

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 4 (1948)

Heft: 1

Artikel: Über die pathologische Anatomie der epidemischen und sporadischen Leberdystrophie

Autor: Werthemann, A.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-306921>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 30.04.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel. Vorsteher: Prof. A. Werthemann

Über die pathologische Anatomie der epidemischen und sporadischen Leberdystrophie

Von A. Werthemann, Basel

Zu Beginn meiner Ausführungen ist es notwendig, die im Titel verwendeten Ausdrücke «epidemisch» und «sporadisch» zu präzisieren. Zum Ausgangspunkt meiner Ausführungen dienen die Beobachtungen an jetzt 68 Todesfällen von Leberdystrophie, die seit Mai 1946 bis zum 1. Oktober 1947 gemacht werden konnten. Die auffallende Häufung dieser Fälle und vor allem ihre Beziehung zur Hepatitis epidemica gestatten es, von epidemischem Auftreten zu sprechen. Mit der Benennung sporadisch wollen wir hingegen jene Fälle charakterisieren, die disseminiert, zerstreut und vereinzelt ohne erkennbaren Zusammenhang mit einer Gelbsucht-Epidemie, möglicherweise überhaupt nicht einmal infektiös bedingt, aufzutreten pflegen und sich beinahe jährlich wiederholen und fast immer in ihrer Ätiologie rätselhaft bleiben, wenn sie nicht ausnahmsweise auf bekannte Vergiftungen wie Arsen, Phosphor, Trichloraethan, Pilzgifte und dergleichen zurückgeführt werden können.

Die Gegenüberstellung «infektiöser» und «nicht infektiöser» Leberdystrophien wurde vermieden, weil ja selbst für die gehäuft vorkommenden Fälle die infektiöse Ätiologie durch Nachweis des Erregers nicht sicher erwiesen ist und weil bei den sog. sporadischen Fällen die infektiöse Genese nicht ausgeschlossen werden kann. Deshalb möchten wir unter der Bezeichnung «epidemische Leberdystrophie» jene Fälle von maligner Hepatitis zusammenfassen, die unerwartet in großer Häufung auftreten und dabei epidemiologische Beziehungen zur Hepatitis epidemica erkennen lassen. Solche epidemischen Häufungen von Dystrophien und Cirrhosen sind von *Bergstrand* 1926/27 in Schweden, von *Alsted* 1944/45 in Dänemark, von *Staub, Müller, Werthemann* und *Bodoky* 1946/47 in Basel beobachtet und beschrieben worden.

Unter den sporadischen Fällen dagegen fassen wir Beobachtungen zusammen, die an allen Orten vereinzelt fast jährlich vorkommen, in ihrem klinischen Verlauf und ihrem pathologisch-anatomischen Befund

durchaus den epidemischen gleichen, teilweise aber auch auf exogene Intoxikationen zurückgeführt werden können, also keine ätiologische Einheit darstellen.

Leberdystrophie bei Hepatitis epidemica

Es ist nun nicht die Absicht, über Epidemiologie, Klinik und pathologische Anatomie der 1946/47 in Basel gehäuft beobachteten Leberdystrophien ausführlich zu berichten; denn *Th. Müller* hat die Epidemiologie, *H. Staub* in zwei Publikationen Epidemiologie und Klinik dargestellt. Wir verweisen besonders auf die bemerkenswerten Ergebnisse biochemischer Untersuchungen bei den Patienten und die vergleichende Zusammenstellung der Befunde zur prognostischen Erfassung der benignen und malignen Formen. Endlich ist von mir, zusammen mit *Bodoky*, eine Arbeit über die pathologische Anatomie der gehäuften Leberdystrophiefälle kürzlich erschienen. Seit dem Abschluß dieser Studie sind nun noch weitere, zum Teil ausgesprochen protrahiert verlaufende, sichere Fälle zur Untersuchung gekommen. Wir beabsichtigen deshalb, zu einigen besonderen Problemen heute Stellung zu nehmen, die wir in unserer früheren Studie nur andeutungsweise behandeln konnten.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der nunmehr 68 obduzierten Fälle geht aus der folgenden Tabelle hervor:

Tabelle 1
Letalität in den verschiedenen Altersstufen

Alter	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	Total
♂	1	—	1	5	5	2	2	3	19
♀	—	1	1	7	13	17	9	1	49
Total	1	1	2	12	18	19	11	4	68

Es ergibt sich daraus, daß hauptsächlich Erwachsene und unter diesen vorwiegend ältere Frauen betroffen wurden, dies im Gegensatz zu den Befunden der vorausgehenden Jahre, während welchen die Todesfälle hauptsächlich bei Kindern und jugendlichen Erwachsenen vorgekommen sind. Während z. B. in Kopenhagen die benignen Fälle meist im Alter von 15-34 Jahren, die malignen dagegen im Alter von 45-75 Jahren vorgekommen sind, so lassen sich bei uns keine so scharfen Unterschiede feststellen. Die Altersgrenzen der benignen und malignen Fälle verwischen sich (*Staub*).

Was nun die pathologische Anatomie dieser Fälle anbelangt, so sollen anhand einiger Lichtbilder die wesentlichen Erscheinungen dargetan werden. Dabei soll uns zunächst das Hauptkontingent, d. h. die subacuten bzw. chronischen Dystrophiefälle beschäftigen, bei denen die Krankheitsdauer in der Regel 6–8 Wochen betrug. Das makroskopische Aussehen der Leber ist trotz einer gewissen Buntheit recht einheitlich. Die erhebliche Verkleinerung der Leber kann einen Schwund bis auf einen Drittel des Normalgewichtes aufweisen (z. B. 450 g bei einer 45jährigen Frau oder 475 g bei einer 51jährigen Frau). Die Lebergewichte lagen im Mittel zwischen 500–800 g, wobei sich der Schwund bei den Frauen eher noch stärker erwies als bei den Männern. Am stärksten befallen war in der Regel der linke Lappen; er erwies sich als schlaff, kollabiert und stark abgeflacht. Der rechte Lappen dagegen zeigte meistens eine halbkugelige Form und wies noch etwas festere Konsistenz auf. Auf der Schnittfläche stellte man in der Regel eine ungleichmäßige Zeichnung fest: neben geröteten kollabierten Partien finden sich häufig noch deutlich läppchenartig angeordnete Parenchymreste, an denen nicht selten adenomartige Wucherungen festzustellen sind. Je nach der Stärke der Gelbsucht wechselt der Grundfarbton zwischen dunkelbraunrot und grünlichgelb.

Histologisch findet man bei diesen subacuten bzw. chronischen Fällen z. T. kollabierte Leberbezirke, in denen noch Reste des zentral meist vollkommen zugrunde gegangenen Leberepithels zu erkennen sind. Schon recht frühzeitig spielen sich an der Läppchenperipherie Regenerationsvorgänge in Form der sog. Gallengangswucherungen ab. Bei Silberimprägnationsmethoden zeigt sich trotz starken Schwundes des Lebergewebes ein gut erhaltener Gefäß- und Stützapparat. Infolge der Endepithelialisierung (*Röble*) rücken die Fasern der Stützsubstanz zusammen und das kollabierte Gewebe scheint ein dichteres Stützgerüst zu besitzen. Die Blutgefäße sind häufig hyperämisch und bewirken so die als «rote Atrophie» zu bezeichnenden Bezirke. Entzündliche Erscheinungen mit Rundzellenansammlungen und einzelnen polynucleären Leukocyten werden besonders an den Stellen des regenerativen Umbaus gefunden. Daneben erkennt man in manchen noch erhaltenen oder z. T. sogar regenerierten Läppchenbezirken auch frische Leberzelluntergänge, wobei in den untergehenden Leberelementen Gallepigment und auch Fett abgelagert ist, auch finden sich häufig in den sog. Gallenröhrchen Gallethromben. Die untergehenden Leberzellen können starke Eosinophilie annehmen und solche Councilman-Körperchen ließen sich häufig auffinden. Eine Vermehrung des kollagenen Bindegewebes läßt sich in diesem Stadium in der Regel nicht nachweisen. Sehr häufig gehen auch

von erhaltenen Leberepithelien Regenerationen aus, wir erkennen sie an der Vergrößerung der Zellen, an der Mehrkernigkeit derselben und an der adenomartigen Anordnung der neugebildeten Elemente.

In der Arbeit von *H. Staub* und auch in derjenigen von *Alsted* wird sehr zweckmäßig zwischen *benigner* und *maligner* Hepatitis unterschieden, wobei die malignen Fälle durch Ascites, durch Übergang in Cirrhose, durch besonders langen und schubweisen Verlauf charakterisiert werden. Gelegentlich haben auch wir foudroyante Entwicklung, wie sie *Lucké* und *Mallory* kürzlich beschrieben haben, beobachtet. Von 50 durch die Klinik als maligne bezeichneten Fällen sind nur 10 nicht ad exitum gekommen. Wir möchten deshalb im folgenden versuchen, ein Bild über die Unterschiede der pathologisch-anatomischen Veränderungen bei den benignen und malignen Fällen zu entwerfen.

Hiezu ist es nötig, auf jene Untersuchungen einzugehen, welche sich durch die Vornahme von *Leberpunktionen* Einblick in die ersten Stadien der Hepatitis zu verschaffen suchten. Über eigene Erfahrungen dazu verfügen wir leider nicht. Die Studien von *Roholm* und *Iversen* 1939, *Roholm, Krarup* und *Iversen* 1942, *Axenfeld* und *Braß* 1943, *Voegt* 1943, *Dible, McMichael* und *Sherlock* 1943, *Holler, Mathis* und *Paul* 1944 zeitigten z. T. sehr ähnliche Ergebnisse. Die Deutungen der Befunde in dessen sind z. T. recht verschieden ausgefallen und führen uns mitten in die klassischen Auseinandersetzungen des Hepatose-Hepatitis-Problems. Die vermeintlichen oder wirklichen Differenzen werden von einzelnen Autoren als entscheidend für die Beantwortung der Frage angesehen, ob die Hepatitis epidemica und der Icterus catarrhalis ätiologisch identische oder verschiedenartige Affektionen seien (siehe die Polemik von *Holler* gegen *Gutzeit*).

Die reaktionsfähigen Elemente des Leberläppchens sind die Kapillärwände, das Reticulo-Endothel und die zu Trabekeln zusammengefaßten Leberepithelien. Alle drei zusammen bilden das funktionell zusammengehörige «*Hepaton*» (*Röbke*). Die hauptsächlichen Differenzen in den Angaben über die ersten Veränderungen des durch Leberpunktion gewonnenen Materials bei der Hepatitis epidemica scheinen davon herzu rühren, daß die Entnahme des Untersuchungsmaterials teils im präicterischen (oder anicterischen) Stadium, teils erst nach Auftreten des Icterus stattgefunden hat. Dabei fällt auf, daß Leberpunktionen in den ersten Stunden nach Auftreten des Icterus Veränderungen von einem Ausmaße zeigen, welche die Annahme rechtfertigen, der Leberprozeß sei schon vor Einsetzen des Icterus, d. h. im präicterischen Stadium zur Ausbildung gekommen.

Bei den benignen Hepatitis-Fällen sind die Leberbefunde nach Auf-

treten des Icterus an Intensität wechselnd, aber namentlich die degenerativen *Leberzellveränderungen* der Läppchenzentren gehören zu den regelmäßig beschriebenen Befunden. Dabei können die Leberepithelien vergrößert sein und Bestäubung mit Gallefarbstoff, feintropfige Verfettung und Nekrobiose in wechselnder Intensität zeigen. Die Desmolyse und die Dissoziation der Leberzellbalken scheint vom Zentrum nach der Peripherie der Läppchen fortzuschreiten und sie kann bis zur vollkommenen «Entepithelialisierung» unter Erhaltung der Kapillarwand und des Gitterfasengerüsts vor sich gehen. Die nekrobiotischen, aus dem Verband gelösten Leberzellen können von den Reticuloendothelien phagozytiert werden, nachdem sie in die Disseschen Räume gelangt sind (*Axenfeld* und *Braß*). Die nekrotischen Leberzellen können aber sehr rasch auch der vollkommenen Autolyse anheim fallen. Dabei soll der Grad des Parenchymunterganges etwa der klinisch wahrnehmbaren Schwere des Falles parallel gehen.

An den Gefäßen wird ein wechselndes Bild getroffen, so daß verschiedene Grundtypen der Gefäßreaktion erwähnt wurden. Am häufigsten wird zentrale Läppchenhyperämie gefunden, wobei die Gefäße nur mäßig erweitert sind, während die Kapillaren der Läppchenperipherie eng getroffen werden. Sie sind entweder leer oder mit Plasma gefüllt. Seltener ist der Füllungszustand auch umgekehrt. In den Disseschen Spalten findet sich ein Ödem. Erythrocyten können auch außerhalb der Strombahn vorkommen und zu dem Bilde sog. «Blutseen» führen. Es besteht am Anfang im allgemeinen eine geringe Hyperämie, wobei aber auch anämische Läppchen auffallen. Leukocytenvermehrungen werden in den ersten Tagen nicht gefunden. Die Befunde an den Kapillarwandungen werden als Quellungen gedeutet und führen zu Permeabilitätsstörungen und Exsudationen in die Disseschen Räume, wobei diese in den zentralen Abschnitten eher deutlicher seien als in peripheren. Die Parenchymuntergänge dürften demnach zwei Ursachen haben: 1. eine spezifische direkte Giftwirkung der chemischen oder parasitären Noxe und 2. eine Störung des Stoffwechsels, namentlich auch des Sauerstoffaustausches zwischen Kapillaren und Zelle infolge des Exsudates.

Des weitern wird ziemlich allgemein eine Schwellung der Kapillarendothelien und der Kupfferschen Sternzellen beschrieben, die sich sehr frühzeitig als eigentliche *Reticulo-Endothelreaktion* äußern kann und beträchtliche Ausmaße zu erreichen vermag, von einzelnen Autoren überhaupt als das zentrale Geschehen bei der Hepatitis epidemica angesehen wird (*Holler* u. Mitarb.) und vor irgendwelcher leukocytärer Infiltration festgestellt wird. Erst im späteren Verlauf (nach *Axenfeld* und *Braß* etwa vom 8.–10. Tage an), treten intra- und extrakapillär eosinophile

Leukocyten, Plasmazellen und Lymphocyten in Erscheinung. Besonderes Gewicht wird verschiedentlich darauf gelegt, daß reticuloendotheliale Elemente auch als Monocyten in der Blutbahn erscheinen und offenbar Ursache einer *Monocytose* im Blute bilden, welche nach der Ansicht verschiedener Autoren (*Holler* u. Mitarb., *Axenfeld* und *Braß*) geradezu pathognomonisch für die Hepatitis epidemica und namentlich auch in den Fällen ohne Icterus bzw. bereits im präicterischen Stadium vorhanden sein sollen. Diese anfängliche diffuse Reticuloendothel-Reaktion geht im weiteren Verlauf mehr und mehr in eine herdförmige über und kann wochen, ja monatelang erhalten bleiben. Auch im interlobulären, pericortalen Gewebe tritt eine Zellvermehrung in den frühesten Stadien auf, die sich aus Endothelien und Adventitiazellen herleiten läßt. Später treten auch hier Plasmazellen, Eosinophilie und Lymphocyten auf. Neubildung eigentlicher kollagener Substanz soll nach *Axenfeld* und *Braß* erst nach dem 30. Krankheitstage in Erscheinung treten. Die so bedeutenden Gallengangswucherungen der Dystrophie-Fälle werden zu Beginn der Hepatitis nur in spärlicher Zahl getroffen, dann nehmen sie zu, um sich bei Eintreten der Heilung wieder zurückzubilden. Glykogen ist erstaunlich lange in den Leberzellen nachweisbar.

Das wesentliche Kennzeichen der benignen Fälle ist bekanntlich der Übergang in vollkommene Heilung, aber auch an fortlaufenden Leberpunktionen konnte die Restitution verfolgt werden. Dabei bildet sich nicht nur die Reticulo-Endothelreaktion zurück, sondern es dürfte eine Regeneration der Leberepithelien auch zur Restitution geschädigter Läppchen führen.

Schon vom 3.–4. Krankheitstage an sind die Zeichen der *Regeneration* zu erkennen. Von der 2. Woche an sind sie in Form von Leberzellmitosen augenfällig, und es finden sich 6–8 kernige Plasmodien, d. h. durch unvollständige amitotische Teilungen entstandene Elemente im Rand der Parenchymdefekte. Synchron mit der Schnelligkeit der erfolgreichen Regeneration nehmen Zahl, Größe und Kerngehalt dieser Zellen ab. Im Verlauf dieser Regenerationsvorgänge können auch ganz atypische, an Karzinomzellen erinnernde Elemente auftreten. Auch bei benignen Fällen kann histologisch in den Läppchenzentren eine Sklerosierung anstatt der Leberzellregeneration Platz greifen, die aber ein harmloses Narbenstadium bilden dürfte. Auch gröbere Narben können als Folge der gutartigen Hepatitis übrig bleiben, ohne daß die Funktion des übrigen Lebergewebes beeinträchtigt würde.

Der Unterschied zwischen den benignen und den malignen Fällen scheint nun im wesentlichen ein gradueller zu sein, wobei die Art der Ausdehnung des Prozesses nicht nur für die Schwere der Erkrankung,

sondern auch für das Tempo des katastrophalen Zerfalles der Leberfunktion von ausschlaggebender Bedeutung ist. *Hueck* sagt: «Je mehr und je rascher Lebergewebe zerfällt, um so größer ist die Gefahr des tödlichen Ausganges, der völligen Leberinsuffizienz.» In den bioptisch untersuchten Fällen von *Dible* und seinen Mitarbeitern finden sich sowohl leicht verlaufende als auch maligne Fälle. Während sich bei ersteren die Schädigungen mehr an der Läppchenperipherie fanden und die Zentren nur wenig Störungen erkennen ließen, traten bei den schweren Fällen ausgesprochen degenerative Veränderungen der Leberzellen in den Vordergrund, und es kam zu starker histio- und leukocytärer Infiltration des ganzen Läppchens, wobei Degeneration und Autolyse der Leberzellen um die Zentralvenen herum begann und die Histiocyten- und Leukocytenreaktion von der peripheren Zone aus gegen das Zentrum fortschritt.

Von der Schwere der primären Schädigungen des Hepaton, speziell von der Verteilung und Anordnung der Zerfallsherde, hängt offenbar weitgehend die Möglichkeit zur Regeneration und damit auch zur klinischen Restitution ab. *Röbke* betont ausdrücklich, daß eine Regeneration nur möglich sei, wenn lediglich Stücke der Leberzellbalken zerstört worden sind. Daher können partielle Nekrosen, besonders zentrale, tatsächlich auch ohne Narbenbildung ausheilen. Während die Biopsien der gutartigen Fälle eine Regeneration des Leberparenchyms durch mitotische und amitotische Vermehrung der Leberepithelien zum Teil unter Bildung von Riesenzellen nachweisen lassen, treten bei den malignen Fällen diese Regenerate eher zurück, wobei ein gewisser Unterschied zwischen den Kinderfällen und denjenigen der Erwachsenen insofern besteht, als die plasmodialen Riesenzellen entschieden häufiger bei den Kindern als bei den Erwachsenen beobachtet werden. Die Riesenzellen zeigen allerdings auch wieder degenerative Veränderungen, worauf *Roulet* in seiner Publikation früher im Basler Institut beobachteter Fälle hingewiesen hat. Daß sie auch beim Erwachsenen vorkommen, zeigen verschiedene Untersuchungen an Biopsien sowie eigene Beobachtungen in sporadischen und besonders in protrahierten epidemischen Fällen. Daß aus solchen Riesenzellen sogar Krebse hervorgehen können, erwähnt *Bergstrand*, und auffallend häufig haben dies *Bergeret* und *Roulet* bei Negern gesehen.

Bei den malignen Fällen imponieren besonders die sog. Gallengangswucherungen der Läppchenperipherie, nachdem vom Zentrum her eine nekrobiotische Entepithelialisierung stattgefunden hat. Bisweilen kann aus der Anordnung noch der ursprüngliche Läppchenbau erkannt werden. Die Annahme würde gerechtfertigt sein, daß es sich zum Teil um direkte Leberzellregenerate handelt, zum Teil aber auch um verkümmert-

te, zurückgebildete, aber vom Untergang verschont gebliebene Schaltstücke, zum Teil wohl auch um neugebildete Drüsenröhrchen. Die schon vorhin erwähnten, im Verlauf benigner, aber besonders maligner Fälle auftretenden Histiocyten-, Plasmazellen- und Leukocyteninfiltrate verdienen die Bezeichnung Granulationsgewebe und haben die Funktionen eines *Resorptionsgewebes*, das geschädigtes und untergehendes Parenchym und wohl auch Exsudatmassen aufzusaugen hat. In der Großzahl der Fälle erfolgt der Tod im Stadium der subacuten oder chronischen Leberdystrophie, mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von etwa 6–8 Wochen. Auffallend ist, daß pathologisch-anatomisch kein wesentlicher Unterschied auch bei den Fällen mit Remissionen festgestellt werden konnte, so weit sie nicht schon die Übergänge zur Lebercirrhose aufweisen. Schon *Bergstrand* hat in seiner Publikation darauf hingewiesen, daß ähnlich wie bei der Nephritis der Dystrophieprozeß ein progressiver sei, wobei Neuerkrankungen und Restitutionsvorgänge sich fortschreitend durchsetzen. Sogenannte foudroyante Fälle, deren Verlauf weniger als 10 Tage betrug, haben wir im Verlauf der Epidemie nur 2 gesehen. Aus den Überlegungen von *Müller*, der die Basler Fälle vom epidemiologischen Standpunkt aus bearbeitet hat, verdient die Bemerkung Beachtung, daß zu Beginn der malignen Epidemie der akute Verlauf die Regel war, während gegen Ende des Jahres 1946 die chronischeren Fälle überwogen.

Nachdem bisher zu zeigen versucht wurde, welche Unterschiede, aber auch welche Beziehungen pathologisch-anatomisch zwischen den benignen und malignen Fällen bestehen, drängt sich die Frage auf, ob benigne und maligne Hepatitis auch wirklich ätiologisch zusammengehören. Ich möchte vorwegnehmen, daß ich dies bejahe, obwohl der einzig beweisende Erregernachweis an unseren Beobachtungen nicht erbracht werden konnte und obwohl bei den malignen Fällen nur viermal familiäre Erkrankungen nachzuweisen waren. Als ätiologischer Faktor kann das Virus der homologen Serum- und Spritzenhepatitis sicher ausgeschlossen werden. Auch konnte nicht ein einziges Mal eine der bekannten exogenen Leberdystrophie-Noxen festgestellt werden. Aber für den Zusammenhang der Hepatitis epidemica (benigna) mit unseren malignen Fällen spricht der von *Müller* errechnete parallele, etwas antizipierende Verlauf der Hepatitiskurve mit der Letalität und das Zurückgehen der Todesfälle mit dem Abfall der Hepatitiserkrankungen. Auch möchte ich betonen, daß in den sehr ausgedehnten Hepatitis-Epidemien mit einer Mortalität von 1,6% der vorausgehenden Jahre die Todesfälle zur Hauptsache Dystrophiefälle waren, wie 1946/47, wo allerdings die Mortalität in Basel 20% betrug. Auf ähnliche Zusammenhänge zwischen Hepatitis und Dystrophie haben die meisten Autoren hingewiesen (z. B. *Nicod*).

Weit schwieriger ist es die Fragen zu beantworten, warum plötzlich an weit auseinanderliegenden Orten solche Häufungen maligner Fälle auftreten und warum eine Alters- und Geschlechtsverschiebung dabei zu konstatieren ist. Vom Auftreten einer Virulenzsteigerung oder vom Vorliegen eines anderen besonders bösartigen Hepatitis-Virus möchte ich überhaupt nichts sagen, es wäre dies rein spekulativ. Aber die Frage der Einwirkung anderer zusätzlicher, z. B. alimentärer oder infektiöser Noxen, scheint mir einer kurzen Besprechung würdig, schon deshalb, weil sie von der Wiener Schule zur Begründung der Wesensverschiedenheit von Hepatitis epidemica und Icterus catarrhalis herangezogen wird. Nach der Ansicht von *Eppinger, Holler* u. Mitarb. sei ja der Icterus catarrhalis durch das Auftreten einer serösen Hepatitis mit nachfolgender Hepatose im Anschluß an *enterogene* Intoxikationen mit Angriffspunkt an der Kapillarwand des Hepaton bedingt. Demgegenüber greife das Virus der Hepatitis epidemica am reticuloendothelialen Anteil des Hepaton, aber auch der Milz und der Lymphknoten an und führe zu einer mit Blutmonocytose einhergehenden *Reticuloendothelreaktion* besonders der Leber, die keinen Icterus erzeuge, sondern anicterisch verlaufe, aber hohe Kontagiosität aufweise. Trete bei diesen Fällen Icterus hinzu, dann sei dieser bereits Ausdruck einer Komplikation, verursacht durch eine zusätzliche toxische oder infektiöse Noxe, mit Angriffspunkt an der Kapillare und am Parenchym unter Erzeugung einer serösen Entzündung und komplizierenden Hepatose. Trotz mancher bestechender Argumente dieser Auffassung verstummen die Bedenken dagegen nicht. Vor allem ist nicht einzusehen, warum das Hepatitis-Virus nicht primär auch an der Gefäßwand oder noch eher direkt am epithelialen Anteil des Hepaton anzugreifen und die epidemische Gelbsucht direkt auszulösen vermöchte. *Die verschiedenen Grade der Krankheitsintensität, angefangen bei der anicterischen forme fruste über die icterischen Formen der benignen Hepatitis bis zu den malignen tödlichen Leberdystrophien oder Cirrhosen* dürften, wie fast bei jeder Infektionskrankheit, auf dem *Wechselspiel Parasit und Wirtsorganismus* beruhen. Nach den Erfahrungen der gutartigen Epidemien der Jahre 1942–1945 ist trotz des Vorherrschens icterischer Fälle die Letalität an Gelbsucht niedrig gewesen, und dies würde doch wohl nicht verständlich, wenn nach der Auffassung der Wiener Schule das Symptom «Icterus» bereits die Folge einer zusätzlichen Noxe der in der Regel angeblich anicterisch verlaufenden Hepatitis wäre. Es müßte dann doch viel häufiger zu malignem Verlaufe kommen. Dagegen sind wir mit *Alsted, Staub, Müller* u. a. der Ansicht, daß nach Gründen gesucht werden muß, die zu erklären vermögen, warum unerwartet eine Häufung der malignen Fälle auftrat und weshalb

diese Häufung namentlich ältere Frauen betraf. Alle bisherigen Untersuchungen und auch Überprüfungen der Anamnesen unserer Fälle haben keine verwertbaren, jedenfalls keine einheitlichen Anhaltspunkte ergeben. Wir möchten an Negativem nur die Tatsache hervorheben, daß kein Fall von Gravidität unter den malignen Fällen figuriert und daß Syphilis als prädisponierende Krankheit ebenfalls bei uns keine Rolle spielte.

Ich möchte abschließend zu diesem Abschnitt erwähnen, daß konstitutionelle Momente, z. B. Leberkrankheiten bei anderen Familienmitgliedern, alimentäre Leberschäden (*Bergeret* und *Roulet*), auch rheumatische Infektionen (*Bergstrand*) und vielleicht gestörte Korrelationszustände zwischen Inkretorganen und Leber (*Staub*) für die besonderen Verhältnisse der malignen Hepatitis mit ihren oben erwähnten Eigenarten in Betracht zu ziehen sind und als prädisponierende oder auslösende Faktoren ihre Bedeutung haben.

Wenn wir bisher gesehen haben, daß bei der benignen Hepatitis die Restitutio ad integrum die Regel ist, so sehen wir bei der malignen Hepatitis in vielen Fällen den Übergang in tödliche Leberdystrophie oder wenigstens bei einem Teil der Fälle, bei dem offenbar nur so viel Lebergewebe zerstört ist, daß das Leben des Organismus wenigstens zeitweise aufrechterhalten werden kann, die Entwicklung jenes Narbenstadiums, das als

Lebercirrhose

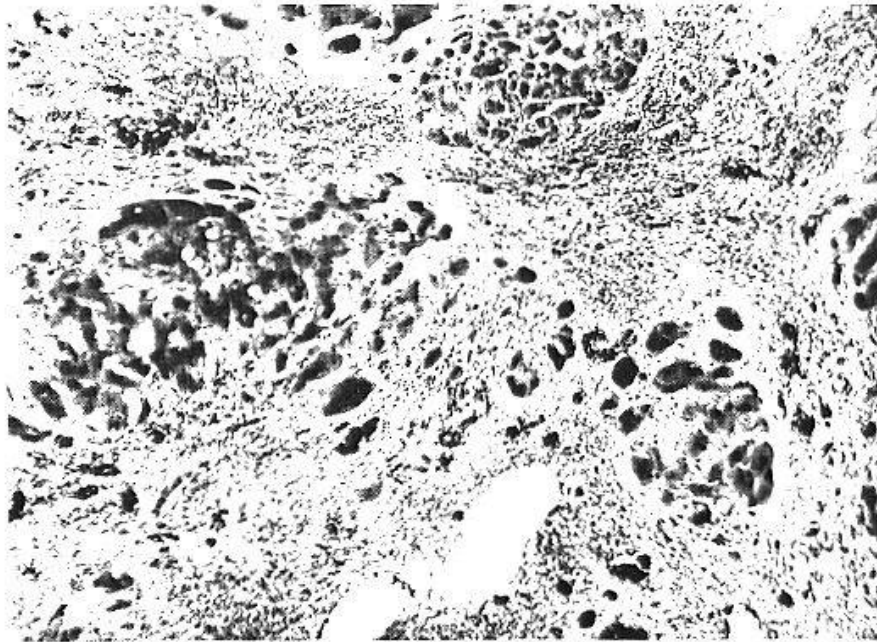
zu bezeichnen ist. In der Tat treten nun im Zusammenhang mit Hepatitis-Epidemien in Sonderheit in Zusammenhang mit ihren malignen Verlaufsformen Fälle von echter Lebercirrhose auf, die sich über mehrere Jahre hinziehen und schubweise mit Anfällen von Icterus zu verlaufen pflegen, dabei aber auch bis in die letzten Zeiten vor dem Tode gänzlich frei von Gelbsucht bleiben können. Es war nun das besondere Verdienst von *Bergstrand*, anlässlich seiner Beobachtungen in Schweden auf die verschiedenen Formen der nach Leberdystrophie auftretenden Cirrhosen hingewiesen zu haben. Auf Grund seiner Erfahrungen kommt er zur Aufstellung von vier verschiedenen Cirrhose-Typen, unter denen der erste eine grobknollige Form darstellt, die in seinem Erscheinungsbild dem syphilitischen Hepar lobatum nahesteht. Solche Fälle sind uns persönlich, namentlich als Ausgang sporadischer Leberdystrophien, bekannt. Eine andere Form läßt sich von den feinknolligen diffusen Cirrhosen den atrophischen sog. Laënnecschen Cirrhosen – makroskopisch nicht unterscheiden. Bisweilen zeigt die Schnittfläche insofern ein charakteristisches Aussehen, als von den Parenchymresten kleine Inseln gebildet

werden, die an die acinös-nodösen Herde einer chronischen Lungentuberkulose erinnern. Bei einem dritten Typus ist die Oberfläche diffus uneben als granuliert zu bezeichnen, auch die Schnittfläche ist makroskopisch wenig charakteristisch. Histologisch zeigen die Parenchymreste jedoch guirlandenförmige Anordnung, welche darauf hinweist, daß die zentralen Teile der Azini untergegangen sind, während die peripheren unter gleichzeitiger Zunahme des periportalen Bindegewebes erhalten blieben. Die einzelnen Gruppen, zu denen sich noch eine seltene vierte hinzugesellt, die noch feiner granuliert ist und auf der Schnittfläche nicht mehr an das Bild der Leberdystrophie erinnert, unterscheiden sich voneinander durch die Größe der durch die Proliferationsherde bedingten Knoten.

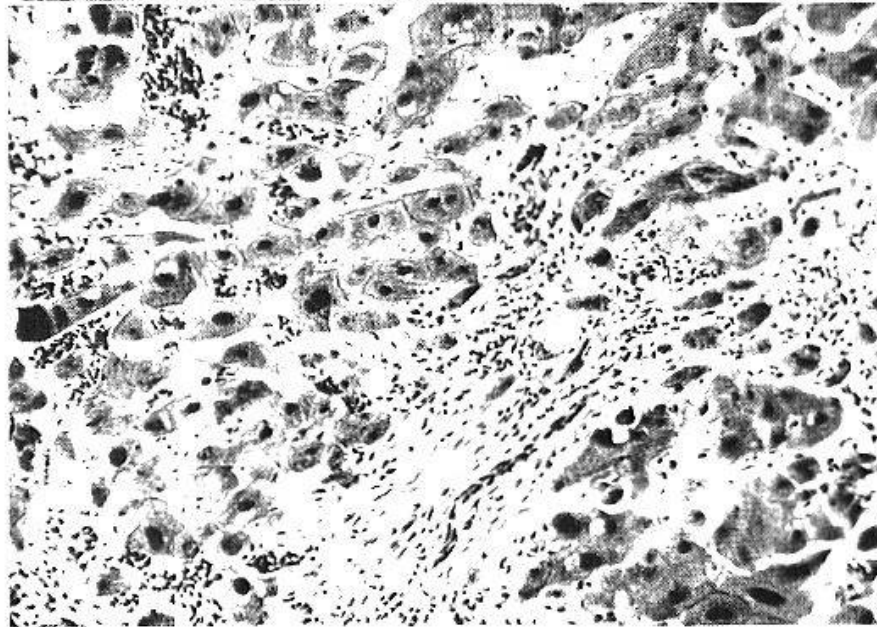
Es läßt sich daher eine Lebercirrhose morphologisch nur dann als das Ausgangsstadium einer Leberdystrophie erkennen, wenn der Nachweis centro-azinöser Lokalisation und herdförmiger Ausbreitung des ursprünglichen Leberschadens gelingt. Durch irgendeinen besonderen Charakter der Parenchymschädigung namentlich der Zelldegeneration läßt sich eine Identifizierung nicht durchführen. Dazu bemerkt *Bergstrand* selber, daß eine solche Unterscheidung besonders in den chronischen Fällen häufig nicht mehr möglich sei, und besonders schwierig muß sich eine pathologisch-anatomische Klarstellung gestalten, wenn es sich um Fälle handelt, die nie ein ikterisches, frisches Hepatitis-Stadium hatten, sondern anikterisch, schleichend progredient oder schubweise verliefen, wie dies vielleicht gar nicht so selten der Fall sein wird. Daß ferner auch andere Erkrankungen, besonders solche, die durch Lebergifte wie Alkohol, Blei, Arsenik und dergleichen durch Angriff am Hepaton zur Lebercirrhose führen können, erweitert den Kreis differentialdiagnostischer Schwierigkeiten.

Andererseits wird aber bestimmt eine bisher ätiologisch unklare Gruppe von Lebercirrhosen insbesondere feingranulierte, atrophische Formen, die weder als alkoholische noch als pigmentierte splenomegale noch als biliäre Formen zu deuten sind, als Folgezustände einer Hepatitis epidemica, sei es in ihrer anikterischen oder ikterischen Form, besonders in ihrer malignen Verlaufsart, als Dystrophie in Zukunft eher abzuklären sein. Freilich wird man auch für diese Cirrhose-Formen, wie wir dies bei Besprechung der Dystrophien bereits ausgeführt haben, um die Annahme disponierender oder auslösender Faktoren neben der Einwirkung der Virusinfektion vorläufig nicht herumkommen. Dafür scheinen auch die von *Bergeret* und *Roulet* demnächst publizierte Beobachtungen über Leberdystrophie und Cirrhose bei Negern zu sprechen.

In unserm Sektionsmaterial der Jahre 1946/47 sind die auf maligne



1a)

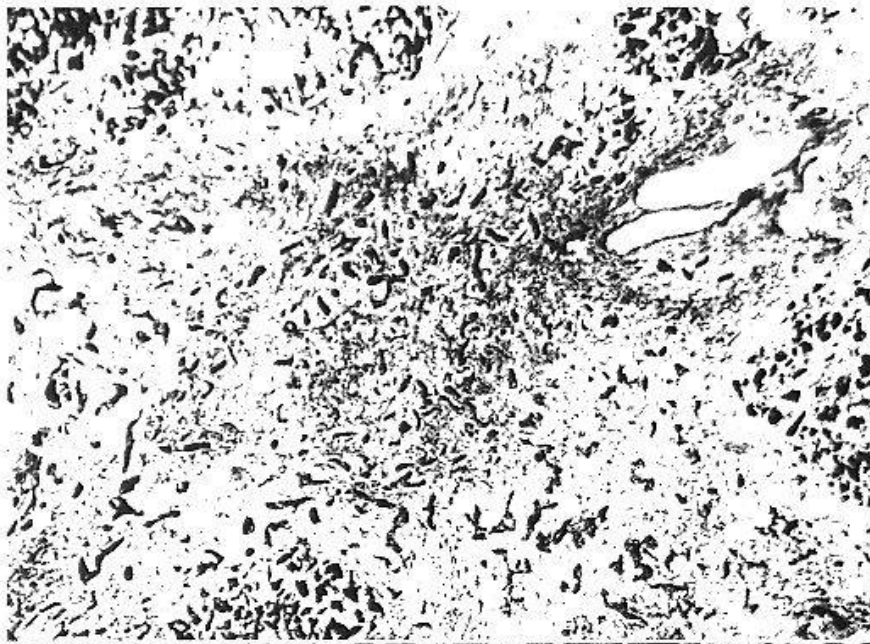


1b)

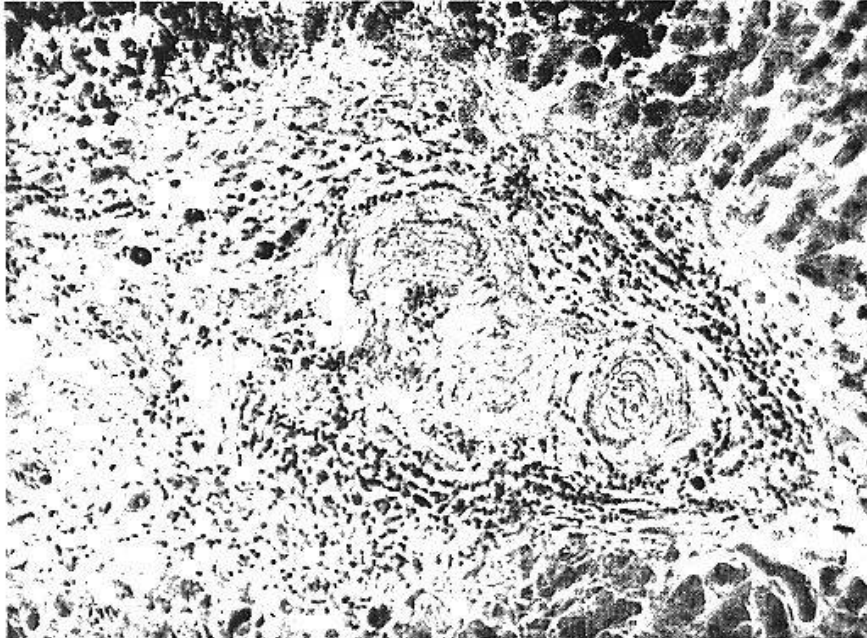
Abb. 1. 61-jähriger Mann, S.-N. 675/46. a) Cirrhotischer Umbau der Leber mit kleinen Resten von Leberzellhaufen, feine periportale sog. Gallengangswucherungen und starke entzündliche Granulationsgewebsbildungen mit Bindegewebsvermehrung. Vergrößerung 65fach, Färbung: Sudan (Gefrierschnitt).

b) Zeichen ausgesprochener Regenerationserscheinungen an Leberepithelien, 1- und 2kernige Riesenzellen, dazwischen entzündliche Granulationsbildung und cirrhotische Bindegewebsvermehrung. Vergrößerung 125fach, Färbung: Sudan (Gefrierschnitt).

Hepatitis zurückzuführenden Zirrhose-Formen noch nicht häufig zur Untersuchung gekommen. Über zwei solche habe ich in meiner ersten Veröffentlichung bereits berichtet. Seither sind nun noch weitere Vorkommnisse untersucht worden, von denen zwei allerdings wegen ihres anicterischen Beginnes aus den oben angeführten Gründen nicht mit



2a)



2b)

Abb. 2. 70jährige Frau, S. 1078/47. a) Schwerer cirrhotischer Umbau mit weitgehendem Schwund des Parenchyms. Im Zentrum fast nur noch sog. Gallengangswucherungen bei gleichzeitiger starker Bindegewebsvermehrung, in den Randpartien noch spärliche Reste von Leberläppchen. Vergrößerung 65fach, Färbung: jaune solide.

b) Stark cirrhotisch verbreiterte periportale Bindegewebspartige mit Gallengangswucherungen und entzündlicher Granulationsgewebsbildung, im Zentrum starke Sklerose einer Arteriole mit Einengung der Lichtung. In den Randpartien rechts Leberepithelien mit Regenerationserscheinungen. Vergrößerung 125fach, Färbung: Sudan.

absoluter Sicherheit als Hepatitisfolgen bezeichnet werden können. Trotzdem muß ihre Zugehörigkeit zu dieser Cirrhosegruppe als wahrscheinlich betrachtet werden. Die beiden letzten Fälle dürften aber als besonders schöne Beispiele gewertet werden, da sie vom ersten Beginn der Hepatitis an in ärztlicher und klinischer Beobachtung waren.

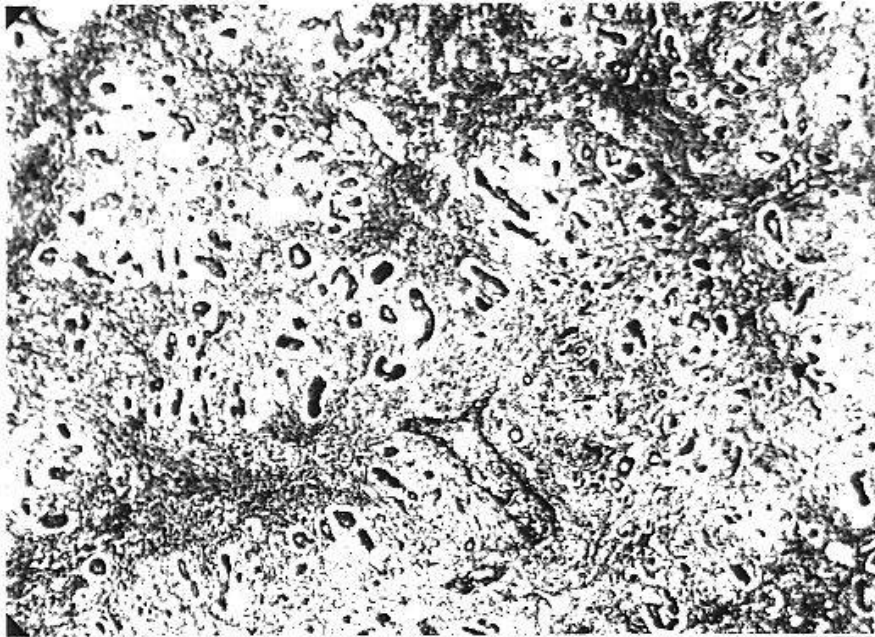


Abb. 3. 49jährige Frau, S. 645/47. Leberscheibe einer in Cirrhose übergegangenen Leberdystrophie. Besonders starke Atrophie und Kollapsbildung des linken Lappens. Chronische organisierende Perihepatitis. Lebergewicht 830 g.

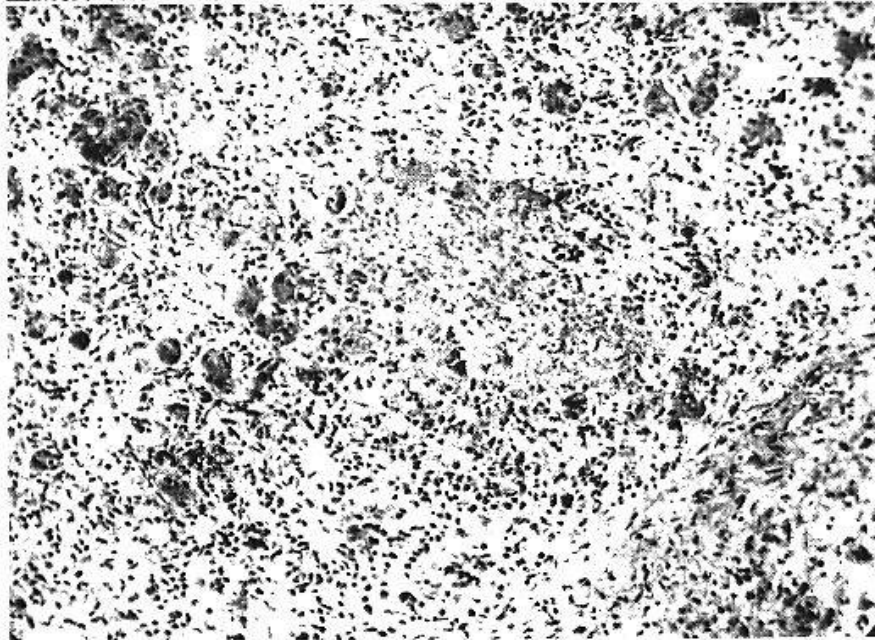
Kasuistik

1. Fall. 61jähr. Mann, S.-N. 675/46. *Anamnese:* Erleidet am 31. Mai 1946 durch Sturz auf der Treppe einen linksseitigen Oberschenkelspiralbruch, war vor diesem Unfall vollkommen gesund, auch sportlich tätig. Kein Alkoholismus. 10 Tage nach Spitäleintritt subicterische Verfärbung der Skleren (Serumbilirubin $2.26 \text{ mg}^{\circ}_{100}$). Es wird Resorptionsicterus wegen des Frakturhämatoms vermutet. Wegen schlechter Stellung der Oberschenkelfraktur muß in Narkose etwa 3 Wochen nach dem erlittenen Unfall die blutige Reposition und Schraubung der Fraktur vorgenommen werden. Am Tag darauf stirbt der Patient an Herzinsuffizienz. *Sektion:* Abgesehen von den Zeichen der Herzinsuffizienz findet sich eine atrophische feingranulierte Lebercirrhose (940 g Gewicht). Im rechten Leberlappen fand sich ein mandarinen- und ein walnußgroßes Adenom. Es bestand allgemeiner leichter Icterus, kein Ascites (Abb. 1a und b). *Histologisch* stark umgebaute Cirrhose mit verbreiterten Bindegewebssepten, dichten Zellinfiltraten von Lymphocyten und Plasmazellen. Wechselnd reichliche sog. Gallengangswucherungen, Hyperämie. Leberparenchym teils degenerativ verändert, teils mit Regenerationszeichen. Bisweilen ganz unförmliche riesenartige Leberzellen. Schwellung der Kupfferschen Sternzellen. (Wir verdanken die klinischen Angaben Herrn Prof. Henschen, Chirurgische Universitätsklinik, Basel.)

2. Fall. 70jähr. Frau, S.-N. 1078/47. *Anamnese:* 1921 Grippe mit Sepsis. 1922 aufsteigende Thrombophlebitis der Beinvenen und der Vena cava. Seit Jahren Herzleiden. Im Laufe dieses Sommers Beinödeme. – Ende Juli angeblich nach Genuß eines schlechten Hors d'œuvres starke Müdigkeit und Übelsein, 6 Tage später Gelbsucht ohne Fieber, schwere Übelkeit und Brechreiz. Bei Spitäleintritt am 8. August 1947 Hauticterus, Lebervergrößerung, zunächst keine Ödeme und kein Ascites. Ende August tritt Ascites auf und Zustand verschlechtert sich zusehends, es treten Ödeme auf und ein Lebercoma, der Tod erfolgt am 6. September 1947. *Sektion:* Atrophische Lebercirrhose von 990 g Gewicht. Oberfläche etwas runzelig, feinhöckerig, Schnittfläche schmutzig gelbbraunlich, feingranuliert (Abb. 2a und b). *Histologisch* cirrhotischer Umbau mit herdförmigen Narben, zahlreiche Gallengangswucherungen mit zellulärer Infiltration der Narben. Zeichen frischerer Parenchymuntergänge im Zentrum der Pseudoazini. Icterus.



4a)



4b)

Abb. 1. 49-jährige Frau, S. 615/47. Mikroskopische Präparate von Abb. 3. a) Übersicht über einen vollkommen kollabierten und cirrhotisch umgewandelten Leberbezirk, guirlandenförmige Anordnung der sog. Gallengangswucherungen, Entzündliche Granulationsgewebsbildung im cirrhotisch verbreiterten periportalen Bindegewebe. Vergrößerung 65fach. Färbung: jaune solide.

b) Im Zentrum frischer Nekrosebezirk, schwere Zerstörung des Azinusbaues bis auf kleine Gruppen von verschieden großen Leberzellen, diffuse cirrhotische Bindegewebsvermehrung und entzündliche Infiltration. Vergrößerung 125fach. Färbung: Haemat-Eosin.

Fein- und grobtropfige Verfettung der Leberzellen, Leberkapsel umschriebene narbige Verdickungen (ziemlich starke postmortale Veränderungen). An den übrigen Organen cholämische Nephrose und hämorrhagische Diathese, in deren Folge es zu einer ausgedehnten Sickerblutung in die Bauchhöhle im Anschluß an eine Ascitespunktion kam. Pancreas kleine Fettgewebsnekrosen, Ödeme der Extremitäten. (Die klinischen Anga-

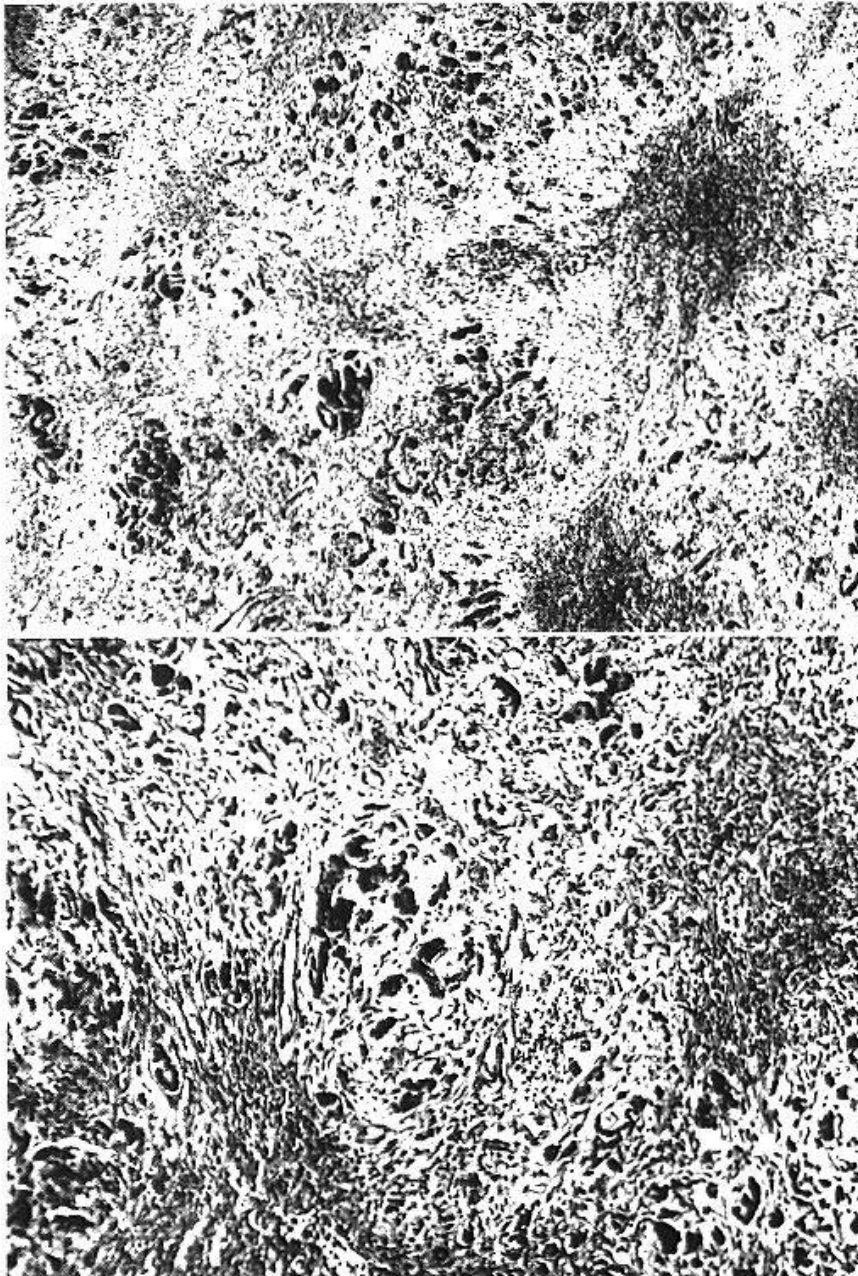


Abb. 5. 47jährige Frau, S. 873/47. Leberscheibe einer aus Dystrophie hervorgegangenen, feingranulierten diffusen Lebercirrhose vom Bau der Laënneeschen Cirrhose. Gewicht 1330 g.

ben verdanken wir Herrn Dr. *A. Fischer*, Medizinische Abteilung der Diakonissenanstalt Riehen.)

3. *Fall*: 49jähr. Frau, S.-N. 645/47. *Anamnese*: Krankheitsbeginn im Mai 1946 mit Brechreiz, hoher Müdigkeit, Appetitlosigkeit. 1 Monat später Auftreten eines Icterus, dann Besserung und Wiederaufnahme der Arbeit anfangs September 1946. – Mitte November 1946 tritt 1. Recidiv auf (Medizinische Klinik). Mäßiger Icterus. Leber palpabel, kein Ascites. Nach anfänglichem Bilirubinanstieg wieder Normalisierung des Bilirubin, langsame Besserung und Spitalentlassung am 22. Februar 1947. – Patientin fühlt sich wohl bis zum 3. Mai 1947. Auftreten des 2. Recidivs mit Spitaleintritt am 8. Mai 1947. Damals rasche Verschlechterung des Zustandes, Auftreten von Ascites, Coma hepaticum und Exitus am 13. Mai 1947. Krankheitsdauer gut 12 Monate mit schubweisem Verlauf. *Sektion* (Abb. 3): Kleine atrophische Leber von 830 g, Oberfläche runzelig, feinhöckerig, Schnittfläche stark icterisch, mit zahlreichen rötlichen stecknadelkopfgroßen Höckerbildungen (Abb. 4a und b). *Histologisch*: starker Parenchymschwund, Bindegewebsvermehrung mit Entzündungsinfiltraten und Gallengangswucherungen. Deutliche Zeichen zentraler Läppchenverödung. Unregelmäßig verteilte fettige Degeneration. Im rechten Lappen sind frischere Zellnekrosen zu erkennen. In der Leberkapsel umschriebene chronische entzündliche Verdickung. Im übrigen schwerer allgemeiner Icterus, cholämische Nephrose. Starker Ascites. Ödem des Colon transversum und der Knöchelgegend. Hämorrhagische Diathese. (Wir verdanken die klinischen Angaben Herrn Prof. *Staub*, Medizinische Universitätsklinik.)

4. *Fall*. 47jähr. Frau, S.-N. 873/47. *Anamnese*: Anfang Mai 1946 bemerkt Patientin dunklen Urin, fühlt sich müde. Erst Mitte Juni tritt aber zunehmender Icterus auf, trotz Bettruhe und Diät. Gegen Ende Juli geht Icterus etwas zurück, um aber im August so zuzunehmen, daß Pat. in die Medizinische Klinik eintritt. Leber palpabel, Blutsenkung erhöht. Takata positiv. Bilirubin $9.8 \text{ mg}\%$. Unter Bettruhe und Behandlung geht im September Icterus zurück, Bilirubin sinkt auf $1.8 \text{ mg}\%$. In der Folge verschwindet aber der Icterus nie vollständig, und im Oktober steigt das Bilirubin wieder an. Leber bleibt unverändert mittelgroß. Im November ist der Urin noch dunkel, das Bilirubin $1.6 \text{ mg}\%$. Icterus fast vollkommen verschwunden, Skleren weiß. Ab Dezember Gewichtszunahme. Es tritt Ascites auf, der dauernd punktiert werden muß. Pat. ist immer bettlägerig. Im Mai 1947 treten hyperthyreotische Symptome auf, es kommt



6 a)

6 b)

Abb. 6. 47jähr. Frau, S. 837/47. Mikroskopische Präparate von Abb. 5. a) Übersicht einer ursprünglich kollabierten und bindegewebig cirrhotisch umgewandelten Partie mit zahlreichen, teilweise die Peripherie der ursprünglichen Läppchen noch andeutenden Gallengangswucherungen, teilweise kleinere und größere Reste von Leberzellen. Rechts im Bild starke herdförmige Granulationsgewebsbildungen in verbreitertem, periportalem Bindegewebe. Vergrößerung 65fach. Färbung: jaune solide.

b) Detailbild aus a): diffuse Cirrhose mit unregelmäßig angeordneten Gallengangswucherungen und teilweise regenerierten Leberepithelhaufen, starke entzündliche Granulationsgewebsbildung. Vergrößerung 125fach. Färbung: Haematoxylin-Eosin.

Albuminurie hinzu, und es tritt auch wieder Icterus auf. Die Pat. stirbt am 10. Juli 1947 nach einer Krankheitsdauer von gegen 14 Monaten. *Sektion* (Abb. 5): Leber leicht verkleinert (1330 g). Oberfläche feinhöckerig, besonders im rechten Lappen. Schnittfläche gleichmäßig von rundlichen, leicht erhabenen Bezirken durchsetzt. *Histologisch* (Abb. 6a und b): In voller Entwicklung begriffene Cirrhose, Leberläppchen gewisser-

maßen von innen heraus zerstört und durch Bindegewebe ersetzt. In den peripheren Lappenbezirken und in der verbreiterten Glissonschen Scheide ausgesprochene Gallengangswucherungen. Zellinfiltrate aus Lymphocyten und Leucocyten, in restierenden Leberparenchyminseln Zeichen frischen Unterganges. — Im übrigen schwere cholämische Lipoidnephrose, schwerer Ascites, schweres Dickdarmödem, Cholelithiasis, interstitielle Pancreatitis und phlegmonöse Entzündung von Duodenum und Dickdarm (Veränderungen, wie wir sie auch in unserer ersten Arbeit beschrieben und abgebildet haben). Geringe hämorrhagische Diathese. (Wir verdanken die klinischen Angaben Herrn Prof. Staub, Medizinische Universitätsklinik, Basel.)

Die Krankheitsdauer der in der ersten Publikation mitgeteilten Fälle von Cirrhose betrug 6 bzw. 9½ Monate. Die beiden neuen vom Beginn der Hepatitis an klinisch beobachteten Fälle 12 bzw. 14 Monate. Nach den Erfahrungen Röbles dürfte der Cirrhosebeginn frühestens etwa 3 Monate nach Auftreten der Leberdystrophie anzusetzen sein. Beginnende Bindegewebsproliferation kann aber nach Erfahrungen der Biopsie-Untersuchungen wohl schon früher nachgewiesen werden. Axenfeld und Braß sahen sie etwa vom 30. Tag nach Icterusbeginn an.

Abschließend sei hier noch an die einzigartige Beobachtung endemischen Auftretens von Lebercirrhose im frühen Kindesalter erinnert, die F. Schuler im Kreise Kitzbühel im Tirol 1942 beschrieb. Von den 94 damals zusammengestellten Fällen stammten 33 aus 12 Familien. Histologisch fand sich das Bild der atrophischen Lebercirrhose. Die nach allen Richtungen vorgetriebenen anamnesticen, klinischen und bakteriologisch-serologischen Untersuchungen führten aber zu keiner endgültigen Abklärung; schlußendlich scheint aber diesem pathogenetisch wohl selbständigen Krankheitsbild eine Virusinfektion zugrunde zu liegen. Wir möchten beifügen, daß sich auch in unserem Material vereinzelt solcher Lebercirrhosen bei Kleinkindern fanden. Bei der besonderen Anfälligkeit des jugendlichen Alters für die Hepatitis epidemica, von der allerdings nach bisherigen Erfahrungen die Säuglinge ausgenommen werden, darf wohl angenommen werden, daß ein großer Teil auch der kindlichen und jugendlichen Lebercirrhosen das Endstadium einer Hepatitis epidemica ist. Zum Abschluß sollen nun noch einigen Bemerkungen zur Pathologie der

sporadischen Leberdystrophien

gemacht werden. Es ist interessant, zunächst die in den letzten 10 Jahren im Gesamtsektionsmaterial des Pathologischen Institutes Basel beobachteten Lebercirrhosen- und Dystrophiefälle zu vergleichen. Dabei darf daran erinnert werden, daß im Herbst 1941 das epidemische Auftreten der benignen Hepatitis begonnen hat, wobei im Jahre 1943 der Gipfel an Erkrankungen in der Basler Bevölkerung mit 703 Erkrankungen und zwei Todesfällen erreicht wurde (Müller). Es fällt demnach die Zeit von 1937

Tabelle 2

Zusammenstellung der in den Jahren 1937–1947 vorgekommenen Lebercirrhosen und Leberdystrophien

Jahr	Total Sekt.	Leber- cirrhose	m	w	Kind	Leber- dystrophie	m	w	Kind
1937	1030	14	11	3	—	—	—	—	—
1938	1125	15	36	9	—	3 (1)	2 (1)	—	1
1939	1139	12	31	11	—	—	—	—	—
1940	1195	13	33	10	—	1	—	1	—
1941	1045	22	14	8	—	2 (1)	—	2 (1)	—
1942	1093	13	10	3	—	5 (4)	2 (1)	—	3 (3)
1943	1150	29	19	10	—	3 (2)	1	2 (2)	—
1944	1340	26	15	11	—	1 (1)	1 (1)	—	—
1945	1333	35	22	13	—	6 (3)	3 (2)	3 (1)	—
1946	1471	17	10	6	1	55 (55)	13 (13)	41 (41)	2 (2)
1947	1155	23	13	10	—	13 (13)	5 (5)	8 (8)	—
bis 30. IX.									

(Die eingeklammerten Zahlen betreffen eigentliche epidemische und sporadische Dystrophiefälle.)

bis 1941 auf eine Periode ohne und diejenige von 1942–1947 auf eine solche mit gleichzeitig in der Bevölkerung vorhandener Hepatitis epidemica (siehe Tabelle 2).

Daß wir die Dystrophiefälle der 2. Periode als maligne Hepatitisfälle aufzufassen haben, wurde in unseren vorangegangenen Ausführungen dargelegt. Die Leberdystrophien der Jahre 1938, 1940 und 1941 jedoch wurden bis anhin als sporadische Fälle unklarer Ätiologie registriert. Zwei Beispiele sollen kurz geschildert werden.

5. Fall. 33jähr. Mann. S.-N. 827/38. *Anamnese:* Am 21. September 1938, wenige Tage nach Rückkehr aus den Ferien, klagt Pat. über große Müdigkeit und Unwohlsein. Tags darauf tritt Icterus mit acholischem Stuhl auf. Dazu auch Fieber bis 39°. Beim Spitaleintritt am 29. September 1938 schwerer Icterus, äußerste Adynamie, Leber kaum vergrößert. Schon am 30. September tritt schweres Coma ein und Pat. stirbt abends unter den Erscheinungen des schweren Lebercomas mit der klinischen Diagnose: akute gelbe Leberatrophie. *Sektion* ergibt eine stark verkleinerte (790 g schwere) Leber von schlaffer Konsistenz, mit spiegelnder Kapsel, unter der einige gelbliche Flecken zu erkennen sind. Die Leberzeichnung ist teilweise noch zu erkennen, teilweise verwaschen. *Histologisch:* schwerste Dystrophie mit weitgehender Nekrose des Lebergewebes und starken Entzündungsinfiltraten der Glissonschen Scheide. Grobe und feintropfige Verfettung. Erhaltenbleiben des reticulären Stützgerüsts. Epikritisch wurde damals angenommen, daß eine Leberdystrophie vorlag, wobei angenommen wurde, daß eine Kombination verschiedener Schädlichkeiten das Krankheitsbild ausgelöst hatte. Unter solchen Schädlichkeiten waren anamnestisch genannt eine körperliche Überanstrengung anlässlich einer Hochtour sowie eine allerdings längere Zeit zurückliegende Einnahme von Arsenpräparaten, möglicherweise auch eine Infektion mit Streptokokken, die aus der Gallkultur gezüchtet werden konnten bei allerdings sterilen Kulturen aus dem Herzblut.

Nach unseren heutigen Erfahrungen handelt es sich um einen foudroyanten Fall von Leberdystrophie.

(Die klinischen Angaben verdanken wir Herrn Prof. *R. Stachelin*, Medizinische Universitätsklinik.)

6. Fall. 47jähr. Frau, S.-N. 1023/41. *Anamnese*: Seit einiger Zeit sei Pat. nervös, habe häufig erbrechen müssen, habe auch an Gewicht abgenommen. Im Jahr vor der jetzigen Erkrankung sei sie einmal bei schlechter Gesundheit gewesen und habe an Übelkeit und Erbrechen gelitten. Etwa 2-3 Wochen vor dem Spitaleintritt, am 24. Dezember 1941, wurde Pat. schwer krank. Schlechter Appetit, Erbrechen, etwa 5 Tage vorher Auftreten des Icterus. Beim Spitaleintritt ist Pat. bereits comatös und sie stirbt tags darauf, am 25. Dezember 1941. (Seit Gelbsucht foudroyanter Verlauf von etwa 6 Tagen.) *Sektion*: stark verkleinerte Leber von 720 g. Die Konsistenz ist weich, mit gelblichen Stippchen und Flecken unter der Oberfläche. Auf Schnitt ist das Lebergewebe bunt, fleckig, mit gelblichen hervortretenden Herden und braunroten eingefallenen Bezirken. Die groben Gallenwege durchgängig. *Histologisch*: schwere Dystrophie großer Bezirke, wobei oft nur noch Gallengänge erhalten sind mit sog. Gallengangswucherungen. Auch Regenerationen des Lebergewebes an den Umbaustellen mit starkem Gewebsuntergang, Zellinfiltrationen. Ausgedehnte Blutungen, bereits auch Bindegewebsvermehrung. - Im übrigen schwerer Icterus, cholämische Blutungen, leichtere cholämische Nephrose. (Die klinischen Angaben verdanken wir Herrn Dr. *Berger*, Kantonale Krankenanstalt, Liestal.)

Es zeigt sich, daß der pathologisch-anatomische Befund z. T. aber auch die klinischen Angaben sich weitgehend mit den Vorkommnissen decken, die wir im ersten Teil unseres Vortrages geschildert haben, und man fragt sich, ob diese Fälle tatsächlich ätiologisch etwas ganz anderes seien als Fälle von maligner Hepatitis. Ohne die enterotoxische Genese gewisser akuter gelber Leberatrophien z. B. durch Fleisch- oder Pilzvergiftungen in Zweifel zu ziehen, lassen sich doch gerade bei diesen sog. sporadischen Dystrophiefällen, besonders wenn sie bei der Zivilbevölkerung in Friedenszeiten bei durchaus geordneten hygienischen Verhältnissen auftreten, in der Regel keinerlei Noxen exogener Natur auffinden. Zudem ist der Verlauf der bekannten Lebergifterkrankungen sowie der Weilschen Krankheit mit ihren pathologischen Veränderungen unverkennbar verschieden von den epidemischen und sporadischen Dystrophiefällen, ganz abgesehen von den Hepatosen bei Sepsis, bestimmten Medikamenten, Basedow und dergleichen. Wir konnten uns während der Epidemiezeit davon durch die Untersuchung eines Falles von Pilzvergiftung, von Chloroethanvergiftung und von zwei durch Serumagglutination gesicherten Fällen von Icterus infectiosus Weil klar überzeugen.

Wenn *Staub* in der Zusammenfassung seiner Demonstrationen über Hepatitis bemerkt, daß die Schmutzinfektion, wie bei der Poliomyelitis, offenbar auch bei der Hepatitis im Vordergrund stehe, so werden wir bei der Analyse epidemischer und sog. sporadischer Fälle auf ein weiteres mögliches Analogon zwischen Hepatitis und Poliomyelitis gebracht:

auch bei der Poliomyelitis wechseln Perioden schwerster und ausgedehnter Epidemien mit Zeiten ab, während welchen nur vereinzelte sporadische Fälle ohne nachweisbare Infektionsketten aufzutreten pflegen. Es fällt niemanden ein, diese sporadischen Fälle jedoch ätiologisch anders deuten zu wollen als die epidemisch gehäuften. Warum sollen wir aber die mit epidemischer Hepatitis in nachweisbarem Zusammenhang stehenden Dystrophiefälle von den klinisch und pathologisch-anatomisch gleichartigen sporadischen trennen?

Zur Verwirrung hat zum Teil die Fragestellung geführt, ob Hepatitis epidemica und Icterus catarrhalis verschiedene Affektionen oder identische Leberkrankheiten seien.

Wir stehen auf dem Standpunkt, daß das Virus der Hepatitis für die Entwicklung benigner und maligner, d. h. dystrophischer Formen verantwortlich ist, daß aber Hepatosen und Leberdystrophien mit ähnlichen morphologischem und wohl auch klinischem Effekt auch durch nicht-infektiöse Noxen ausgelöst werden können, wenn sie eben am gleichen Element des Hepaton angreifen. Das morphologische Bild muß sich dann in diesen beiden Fällen weitgehend gleichen, und für sich allein erlaubt es nicht einen Schluß auf die Ätiologie zu ziehen. Wir stehen hier vor denselben Schwierigkeiten, die 1931 bei der Behandlung des Lebercirrhose-Problems in der Gesellschaft für geographische Pathologie zu überwinden gesucht wurden und die eben nur in der Zusammenarbeit von Epidemiologen, Klinikern und pathologischen Anatomen einer Lösung zugeführt werden können.

Zusammenfassung

In der Einleitung werden zuerst die Begriffe epidemische und sporadische Leberdystrophie präzisiert, sodann kurz über die pathologisch-anatomischen Befunde einer in den Jahren 1946/47 beobachteten Leberdystrophie-Epidemie berichtet. Im Anschluß daran wird die Frage diskutiert, ob Hepatitis benigna und Hepatitis maligna ätiologisch dasselbe seien, und es wird begründet, warum diese Frage zu bejahen ist. Es werden die Bedingungen aufgezeigt, welche erfüllt sein müssen, damit das Lebergewebe regenerieren kann und die Hepatitis benigna in restitutio ad integrum übergehen kann. Es wird anderseits dargetan, daß die Unterschiede zwischen benignen und malignen Formen weniger prinzipieller als gradueller Natur sind. Dabei muß zugegeben werden, daß eine Erklärung der besonderen Häufung bösartiger Fälle, ihres Auftretens an verschiedenen, aber weit voneinander entfernten Orten und das Bestehen einer auffälligen Altersverschiebung nur gegeben werden kann unter

Annahme von zur Virusinfektion hinzukommenden verschiedenartigen Faktoren exogener und endogener Art.

Anhand einer Reihe kasuistischer Mitteilungen wird sodann der Übergang der epidemischen Leberdystrophie in Lebercirrhose geschildert und auf die Schwierigkeiten hingewiesen, welche sich der morphologischen Unterscheidung ätiologisch verschiedenartiger, sich pathologisch-anatomisch aber außerordentlich gleichartiger Cirrhosefälle entgegenstellen.

Abschließend werden zwei Beispiele foudroyant verlaufender Leberdystrophie mitgeteilt, die sporadisch in einer Zeit vorgekommen sind, während welcher in der übrigen Bevölkerung keine Hepatitis-Epidemie bestand. Es wird die These aufgestellt, daß auch solche Fälle als sporadische infektiöse Fälle gedeutet werden können unter der Voraussetzung, daß bekannte exogene Noxen wie Arsen, Phosphor, Chloräthan, Pilzvergiftungen oder infektiöse Noxen wie *Spirochaeta icterogenes* ausgeschlossen worden sind.

Résumé

L'auteur prend comme point de départ les observations qu'il a faites pendant les années 1946/47, portant sur 60 malades décédés de dystrophie hépatique. Il en décrit tout d'abord brièvement les différents stades et en démontre l'évolution anatomo-pathologique. Il attire ensuite l'attention sur les formes évolutives particulières, en étudiant spécialement la question des rémissions cliniques, des récives et en discutant les rapports entre ces dystrophies hépatiques et les cirrhoses hépatiques.

Dans une seconde partie, l'auteur décrit certains cas particuliers — cas sporadiques — dont quelques-uns ont été observés en même temps, mais chez lesquels des facteurs étiologiques autres qu'une maladie à virus entrent en question.

Riassunto

Il punto di partenza dell'A. sono le sue osservazioni fatte su 60 casi di morte dovuta a distrofia epatica negli anni 1946/47. L'A. descrive prima brevemente i diversi stadi e mostra, mediante diapositive, la concatenazione dei vari stadi anatomo-patologici. Poi rende attenti sulle forme particolari evolutive. Conviene anche studiare specialmente la questione delle remissioni cliniche e delle recidive e discutere le relazioni tra queste distrofie e le cirrosi epatiche.

In un'altra parte, l'A. descrive dei casi particolari — casi sporadici — di cui alcuni sono venuti in osservazione contemporaneamente, ma nei quali giocavano un ruolo eziologico, fattori diversi da una malattia da virus.

Summary

The lecturer takes as a starting point his observations on over 60 fatal cases of liver dystrophy investigated in the years 1946/47. The different stages are first briefly described and the pathological-anatomical sequence of events next demonstrated by means of photographs. Attention is then drawn to the special forms the course of the disease may take. The question of clinical remissions and the occurrence of relapses is particularly examined and the connection between liver dystrophy and liver cirrhosis discussed.

In a further section isolated cases—sporadic cases—are described, some of which, have come under observation at the same time as the others, but in which, from the aetiological point of view other factors besides a virus disease, are concerned.

Alsted, G.: Amer. J. med. Sci. **213**, 3, 257 (1947). — *Axenfeld, H.*, und *Braß, K.*: Frankf. Z. Path. **57**, 146 (1943). — *Bergeret, Ch.*, und *Roulet, F.*: Acta tropica **4**, 3 (1947). — *Bergstrand, H.*: Über die akute und chronische gelbe Leberatrophie. Georg Thieme, Leipzig 1930. — *Dible, J.*, *McMichael J.*, *Sherlock*: Lancet **245**, 402 (1943). — *Eppinger, H.*, *Kannitz, H.*, *Popper, H.*: Die seröse Entzündung. Wien, Verlag Jul. Springer, 1935. — *Gutzeit, K.*: Münch. med. Wschr. **1942**, 161. — *Holler, G.*, *Mathis, A.*, *Paul, F.*: Wien. Arch. inn. Med. **38**, 1, 65, 129 (1944). — *Hueck, W.*: Morphologische Pathologie. G. Thieme Verlag, Leipzig **1937**, 630. — *Luché, B.*: Amer. J. Path. **20**, 471 (1944); **20**, 585 (1944). — *Luché, B.*, und *Mallory*: Amer. J. Path. **22**, 867 (1946). — *Müller, Th.*: Schweiz. med. Wschr. **30**, 796 (1947). — *Nicod, J.-L.*: Schweiz. med. Wschr. **39**, 1025 (1944). — *Röfle, R.*: Jkurse ärztl. Fortbild. **1**, 1 (1942). — *Roholm, K.*, *Krarup, N. B.*, *Joersen, P.*: **61**, 638 (1942). — *Roholm, K.*, und *Iversen, P.*: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1939**, 359. — *Roulet, F.*: Virchows Arch. **310**, 2, 436 (1943). — *Schuler, F.*: Arch. Kinderhk. **126**, 5 (1942). — *Staub, H.*: Schweiz. med. Wschr. **76**, 623 (1946); Helv. Med. Acta **14**, 334 (1947). — *Voegt, H.*: Klin. Wschr. **1943**, 318. — *Werthemann, A.*, und *Bodoky, G.*: Schweiz. Z. Path. u. Bakt. Suppl. zu Bd. **10**, 176 (1947).