Zur Frage der Leberzirrhose tuberkulösen Ursprungs.

Von Dr. Richard Hertz in Warschau.

Obwohl schon Rilliet und Barthez, Hérard und Cornil, Brieger, Lebert und viele andere eine Bindegewebswucherung um die Leberacini bei an Tuberkulose verstorbenen Menschen beobachtet hatten, wurde doch erst im Jahre 1881 von Hutinel und Sabourin unabhängig voneinander eine hypertrophische, mit Ikterus verlaufende und anatomisch-pathologisch in Fettinfiltration der Leberzellen und beginnender Sklerose sich dokumentierende spezielle Form der Leberzirrhose beschrieben, deren Entstehung sie ausdrücklich von zwei ursächlichen Momenten abhängig gemacht haben, vom Alkohol und von Tuberkulose.

Diese Beobachtungen von Hutinel und Sabourin konnten erst in den Jahren 1888—1889 durch die Untersuchungen von Hanot, Gilbert und Lauth vervollständigt werden, welche nachgewiesen haben, daß eine Leberzirrhose tuberkulösen

Ursprungs klinisch-anatomisch auch ohne Fettinfiltration und Gelbsucht, dagegen mit reichlicher Bauchwassersucht verlaufen kann.

Die klinischen Beobachtungen wurden auch bald durch experimentelle Untersuchungen unterstützt.

Die ersten experimentellen Arbeiten über Leberzirrhose tuberkulösen Ursprungs verdanken wir ebenfalls Hanot und Gilbert (im Jahre 1890), denen bald die Nachforschungen von Rilliet, Widai und Berançon folgten.

Die weiteren Untersuchungen von Auché, Joannovics, Ginger, Berançon und Griffon, und in der letzten Zeit von Claude, Gougerot, Ribadeau-Dumas, Brands, Stoerk und anderen bestätigten in vollem Umfange die obigen Beobachtungen und eröffneten einen vielversprechenden Ausblick zur Forschung der Frage über die Entstehung der Leberzirrhose. In der ersten Reihe unter den diesbezüglichen Untersuchungen stehen die Arbeiten von Ginger, Claude, Gougerot und Stoerk, die die Bedingungen der Entstehung einer Leberzirrhose unter dem Einfluß einer tuberkulösen Infektion genau ausgearbeitet und eine ausführliche Beschreibung der Veränderungen, die nach einigen Wochen bis mehreren Monaten allmählich auftreten, geliefert haben.

Im Jahre 1903 wurde die Frage des Einflusses der tuberkulösen Infektion auf die Entstehung menschlicher Leberzirrhose von neuem durch Triboulet angeregt, der, gestützt auf die Arbeiten von Boix und anderen, den Einfluß des Alkohols auf die Entstehung der Leberzirrhose, speziell derjenigen Form, die mit einer Vergrößerung des Organs verläuft, in Frage gestellt hatte.

Er war der Ansicht, daß der Alkohol nur den Verlauf der tuberkulösen Zirrhose beschleunigt oder den Boden für die Tuberkulose vorbereitet, die jedenfalls das Krankheitsbild beherrscht.

In demselben Jahr hat Jousset bei seinen Arbeiten über Inoskopie die Beobachtung gemacht, daß in aszitischer Flüssigkeit Tuberkelbazillen öfters vorhanden waren, und zwar in solchen Fällen hypertrophischer Leberentzündung (hépatites hypertrophiques), die man klinisch für gewöhnlich vom Alkohol abhängig machte.

An anderer Stelle spricht sich dieser Autor noch entschiedener aus und kommt zu der Ueberzeugung, daß viele von den hypertrophischen Zirrhosen, die für gewöhnlich auf Alkohol zurückgeführt werden, gleichzeitig und sogar ausschließlich tuberkulöser Natur sind. Dieser Autor stützte seine Behauptungen auf einige Fälle, in denen es ihm gelungen war, sei es vermittle der Inoskopie oder durch Inokulation der Gerinnsel von Aszitesflüssigkeit oder Leberstückchen in das Bauchfell der Meer-schweinchen, sei es direkt auf gefärbten Leberpräparaten die Anwesenheit von Tuberkelbazillen festzustellen und auf diese Weise auf den eigentlichen Charakter des Leidens zu kommen. Diese Untersuchungen fanden ihre vollkommene Bestätigung in den Arbeiten von Chanffard, Blondin, Loederich, Géraudel, Gougerot und anderer, die, ohne die Bedeutung des Alkohols als ursächlichen Momentes bei der Entstehung der Leberzirrhose in Abrede zu stellen, zugeben, daß auch die tuberkulöse Infektion als häufiger ätiologischer Faktor gelten muß; öfters gehen diese beiden Momente zusammen.

Nach der Ansicht französischer Autoren bildet die Leberzirrhose tuberkulösen Ursprungs weder klinisch noch anatomisch eine klar umschriebene Einheit und kann vielmehr, abhängig von der Stärke der Infektion und der Widerstandskraft des Organismus, unter verschiedenen Formen verlaufen. Ähnlich wie bei den alkoholischen Zirrhosen, wo die degenerativen Prozesse der Parenchymzellen Hand in Hand mit Wucherungsprozessen des Bindegewebes einhergehen, sind auch hier beide Gewebsarten gleichzeitig, aber nicht in gleichem Grade beteiligt. Je heftiger die Infektion, desto deutlicher treten die Erscheinungen der Degeneration der Zellen hervor, desto schwerer und akuter ist der klinische Verlauf des Falles; umgekehrt, je widerstandskräftiger der Organismus und schwächer die Infektionskraft, desto größer die Hoffnung, daß die degenerativen Prozesse hinter der Bindegewebswucherung zurückbleiben.

Aus diesen Gründen unterscheiden die Autoren hauptsächlich folgende klinischen Formen: a) chronisch verlaufende Fälle, b) bösartige Fälle mit akutem Verlauf.

Der ersten Gruppe entsprechen anatomisch a¹) Fälle gewöhnlicher hypertrophischer Zirrhose (Triboulet, Jousset) und a²) Fälle gewöhnlicher atrophischer Zirrhose (gekörnte, auch gelappte Leber) (Hanot-Gilbert).

Der zweiten: b¹) Fälle gewöhnlicher diffuser hypertrophischer Zirrhose (Gilbert-Castaigne), b²) hypertrophischer Zirrhose mit fettiger Degeneration (Hutinel-Sabourin) und b³) atrophischer Zirrhose mit fettiger Degeneration (Hanot-Gilbert).

¹) Berliner klinische Wochenschrift 1912, No. 4.

Außerdem unterscheiden die Autoren eine aus der Glissonschen Scheide ausgehende Zirrhose (Cirrhose perihépatogène) und eine Stauungszirrhose, die man für gewöhnlich bei Perikarditiden vorfindet (Cirrhose cardiotuberculeuse Hutinel).

Was die klinische Diagnosestellung des in Rede stehenden Leidens anbelangt, so stützt sie sich auf die allgemein üblichen Grundlagen bei der Erkennung der Zirrhose. Zur Aufklärung des ätiologischen Momentes müssen wir heranziehen anamnestiche Angaben, Feststellungen bei der allgemeinen Untersuchung, das Vorhandensein von Fieber und eine ganze Reihe Hilfsuntersuchungen, die uns zur Verfügung stehen.

Kranke, die mit einer tuberkulösen Leberzirrhose behaftet sind, leiden für gewöhnlich an Tuberkulose auch anderer Organe. Diese Veränderungen sind jedoch sehr unbedeutend, meistens wuchernder Natur, zuweilen sind sie nur auf dem Sektionstisch, häufig nur bei mikroskopischer Untersuchung festzustellen. In anderen Fällen dagegen wird das klinische Bild durch die Tuberkulose anderer Organe so beherrscht, daß der Kranke unter der Zirrhose gar nicht zu leiden hat und diese zuweilen erst auf dem Sektionstisch (Chauffard) festgestellt wird. Einige solcher Fälle aus der Nothnagelschen Klinik mit nicht manifestem Verlauf beschrieb Jagic (Formes latentes).

Ich selbst habe im Jahre 1909 (im Krankenhaus Cochin in Paris) zwei Fälle von Leberzirrhose tuberkulöser Natur gesehen — den einen auf der Abteilung des Prof. Widal, den anderen auf der Abteilung des Prof. Chauffard.

Der erste betraf eine einige zwanzig Jahre alte Frau mit ulzerösen Veränderungen der rechten Lunge, bei der eine große, harte Leber festgestellt werden konnte. In der Bauchhöhle gab es keine Flüssigkeit; nie hatte die Kranke Ikterus; sie hatte nie Alkohol zu sich genommen. Die Diagnose des Prof. Widal lautete: Cirrhose préascitique tuberculeuse.

Eine andere Patientin, deren Krankengeschichte uns in lebenswürdiger Weise von Prof. Chauffard überlassen wurde, 33 Jahre alt, wurde mit Klagen über allgemeines Schwächegefühl und Schwellung der unteren Extremitäten auf dem Saal Delpeuche No. 4 aufgenommen. Diese Erscheinungen traten erst vor einigen Tagen auf. Früher fühlte sie sich vollkommen gesund, trotzdem sie seit drei Jahren beobachtete, daß ihr Bauch größer wurde, und seit einem Jahr leicht gelbsüchtig war. Ein Mißbrauch alkoholischer Getränke hat nicht stattgefunden.

Die Untersuchung ergab über der rechten Lungenspitze Dämpfung und bronchiales Atmen, in der Bauchhöhle eine ziemlich große Menge freier Flüssigkeit. Die Tuberkulinprobe ist positiv ausgefallen. Im Harn waren Spuren von Eiweiß und die Anwesenheit von Gallenfarbstoff festzustellen. Aus der Bauchhöhle wurden 7½ Liter Flüssigkeit entleert und 10 ccm von dieser einem Meerschweinchen injiziert; nach einigen Wochen unterlag das Meerschweinchen einer Milartuberkulose.

Die Kranke blieb im Krankenhaus vier Wochen, ihr Zustand hat sich bedeutend verschlimmert, der Kräfteverfall hat zugenommen, die Gelbsucht wurde stärker, es traten Blutungen aus Nase, Zahnfleisch und Lunge auf. In derartigem Zustand hat sie das Krankenhaus verlassen.

In diesem, sowohl wie im vorigen Falle konnte die Diagnose einer tuberkulösen Leberzirrhose durch eine Sektion nicht bestätigt werden.

Bei der dritten Beobachtung handelt es sich um eine Kranke, die auf einer der Inneren Abteilungen des Krankenhauses Kindlein Jesu gelegen hat und bei der man bei Lebzeiten eine Neubildung der Leber angenommen hatte. (Die Leber war stark vergrößert, ebenso die Milz, Ascites.) Bei der Sektion zeigte sich die Leber groß, hart, knirschend unter dem Messer. In der Lunge, der Pleura, den peribronchialen Lymphdrüsen konnte nichts Krankhaftes festgestellt werden. Außer einer vergrößerten Milz und Flüssigkeit in der Peritonealhöhle zeigte sich eine bedeutende Vergrößerung der mesenterialen und peritonealen Lymphdrüsen, die auf Schnitt kleinste, gelbe, nekrotische Herde aufwiesen. Auf Grund dieser sehr charakteristischen Veränderungen in den Lymphdrüsen wurde von dem damaligen Prosektor an der Warschauer Universität, Herrn Prof. Dr. Z. Dmachowski, eine Leberzirrhose, wahrscheinlich tuberkulösen Ursprungs, diagnostiziert.

Die mikroskopische Untersuchung der Leber ergab folgendes:

Die Glissonsche Scheide ist verdickt und besteht aus ziemlich breiten Fasern, unter denen nur hie und da ein spindelförmiger Kern zu sehen ist. Die Fasern liegen locker, getrennt durch freie Zwischenräume, und nur stellenweise bilden sie ein dichteres Gewebe. In dem Bindegewebe der Scheide sieht man vereinzelte runde Zellen-Lymphozyten, die stellenweise sich zu größeren Haufen ansammeln und das Gewebe so infiltrieren, daß die Fasern der Scheide zwischen ihnen nur durchschimmern. In der Glissonschen Scheide selbst bilden diese Anhäufungen nirgends umschriebene, an Tuberkel erinnernde Gebilde, sie liegen vielmehr in breiten Streifen, die zum Teil das Leberparenchym umgeben und dicht in Berührung mit der Scheide liegen. Tiefer in das Organ gehend, sehen wir vor allem eine

bedeutende Bindegewebswucherung. Manche Stellen fallen auf durch ihre Ähnlichkeit mit den Bildern einer atrophischen Zirrhose, an anderen wiederum sehen wir Veränderungen, die eine hypertrophische Zirrhose charakterisieren. Das Bindegewebe umgibt fast gleichmäßig die Leberzellen, es tritt in den Gegenden der Pfortader hervor und ist zwischen den Bälkchen und den einzelnen Leberzellen zu sehen. Nur stellenweise bildet es deutlich umschriebene Inseln. Von diesen gehen Balken und Streifen in allen Richtungen aus und, indem sie sich untereinander verbinden, umgeben sie zuweilen einige Leberläppchen zusammen. Diese Bindegewebsstreifen enthalten meistens eine große Zahl spindelförmiger Zellen und machen nur stellenweise den Eindruck eines mehr kompakten, fibrösen Narbengewebes. Hie und da sieht man dazwischen Reste erhaltener Balken (Herde erhaltenen Parenchyms) und eine Anzahl Gallengänge mit reichlichen Verzweigungen. Am ausgesprochensten ist das Narbengewebe um die Verzweigungen der Pfortader und zeigt hier zuweilen eine starke Infiltration. Die das Bindegewebe infiltrierenden Lymphozyten liegen meistens vereinzelt und füllen gleichmäßig die Lücken zwischen den Bindegewebsfasern aus; nur stellenweise bilden sie größere Anhäufungen in Form von Streifen und Knoten, die, scharf umgrenzt, meistens an der Peripherie der Bindegewebsinseln liegen.

Auf manchen Präparaten finden wir Tuberkel in typischer Ausbildung, mit einer zentral gelegenen Riesenzelle, umgeben von epitheloiden Zellen und einem Hof entzündlicher Infiltration. Andere Tuberkel, mehr an der Zahl, sind bereits verkäst oder fibrös entartet.

Es ist mir weder gelungen, Tuberkelbazillen noch Muchsche Granula in ihnen zu finden. Die Wände der Pfortader sind fest mit der verdickten Glissonschen Scheide verwachsen. Die Gallenwege zeigen keine Veränderungen. Die Wandungen der V. centralis sind meistens verdickt. Die in sie mündenden Kapillaren sind zum Teil erweitert, zum Teil verengt. Die Leberbalken sind stark zusammengedrückt, die Leberzellen sind klein. Die Verdünnung der Leberbalken erreicht manchmal solche Grade, daß die Zellkerne aus den Zellkörpern herausragen.

Der Balkenbau der Leber ist fast durchweg zerstört; an vielen Stellen sind die einzelnen Zellen auseinandergedrängt. An den Stellen, wo sie nicht zusammengepreßt wurden, sind die Leberzellen trübe, aber nicht fettig degeneriert.

Nach der mikroskopischen Struktur gehört dieser Fall in die Gruppe, welche die französischen Autoren mit dem Namen gewöhnliche diffuse hypertrophische Zirrhose belegen, obwohl er nicht ganz gleichartig ist und zum Teil an die Fälle atrophischer Zirrhose erinnert.

Im klinischen Verlauf derartiger Fälle unterscheiden wir zwei Perioden. Die erste „quand le malade prépare sa cirrhose“ kann für den Kranken ganz unbemerkt verlaufen. Die zweite beginnt mit der Bauchwassersucht und führt in zwei, drei Monaten zum Tode. Klinisch treten Erscheinungen seitens des Magendarmkanals (Appetitmangel, Erbrechen, Durchfall, zuweilen Verstopfung) hervor. Der Ascites ist meistens nicht bedeutend, bedarf für gewöhnlich keiner Punktion. Kollateraler Kreislauf ist nicht vorhanden. Die Leber ist glatt, hart, bei Palpation empfindlich, der Rand ist nicht so weich wie im Verlauf einer hypertrophischen, mit Verfettung einhergehenden Zirrhose. Die Milz ist groß. Ikterus wenig ausgesprochen, die Hautfarbe schmutziggelb. Im Blutserum ist eine Vermehrung der Gallenfarbstoffe vorhanden. Der Urin ist urobilinhaltig. Die Temperatur nicht hoch, erreicht 38,5. Zum Schluß des Leidens treten zuweilen Blutungen auf. Das wichtigste Symptom, das diese Form von der hypertrophischen Zirrhose mit Fettdegeneration unterscheidet, ist das Fehlen von Erscheinungen, die auf eine funktionelle Insuffizienz der Leber hinweisen. Trotzdem verfallen diese Kranken schnell in einen kachektischen Zustand und sterben unter komatösen Erscheinungen.

Was die Art und Weise der Entstehung von produktiven tuberkulösen Veränderungen der Leber betrifft, so muß betont werden, daß ihr Mechanismus noch nicht festgestellt werden konnte.

Die einen glauben nämlich, daß diese Veränderungen erzeugt werden durch Stoffe, welche in tuberkulösen Herden, hauptsächlich in der Lunge, entstehen und erst nachträglich in andere Körpergegenden gelangen, die anderen wiederum nehmen eine direkte Wirkung der Tuberkelbazillen an. Und in der Tat, für die Richtigkeit dieser letzten Auffassung sprechen Fälle von Zirrhose, in denen teils direkt auf mikroskopischen Präparaten, teils indirekt durch positive Impfung von Gewebestückchen in die Bauchhöhle eines Meerschweinchen die Anwesenheit von Tuberkelbazillen festgestellt werden konnte, — endlich die Ergebnisse experimenteller Forschung an Tieren.

Literatur: 1. J. Bartel, Wiener klinische Wochenschrift 1907, No. 28. — 2. Brands, Münchener medizinische Wochenschrift 1908, No. 14. — 3. Dehove,

- Achard, Castaigne, Manuel des maladies du foie 1910. — 4. E. Géraudel, Soc. de Biol. 1909, No. 472 und B. et M. de la Soc. des Hôpit., 21. Oktober 1909. — 5. Gilbert, Garnier etc., Les maladies du foie 1910. — 6. H. Gongerot, Revue de la Tuberculose 1906–07 und Bacillotuberculose non folliculaire. Thèse 1907–08 (Mickalon) und Revue de Médecine 1909, No. 2. — 7. Joannovics, Wiener klinische Wochenschrift 1904, No. 27. — 8. N. Jagié, Wiener klinische Wochenschrift 1906, No. 35 und 1907, No. 28. — 9. Meyer, Münchener medizinische Wochenschrift 1908, No. 44. — 10. O. Pertik, Tuberkulose der Leber (Lubarsch und Ostertag, 8. J., II A. 1902. — 11. O. Stoerck, Wiener klinische Wochenschrift 1907, No. 2, 34, 35.