

## Leberbefunde bei Wilsonscher Krankheit.<sup>1)</sup>

Von  
Prof. A. Schmincke.

(Aus dem pathologischen Institut der Universität München.)

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. April 1920.)

M. H.! Ich hatte Gelegenheit in 2 Fällen, bei denen die klinische Diagnose auf Wilsonsche Krankheit lautete, die Lebern zu untersuchen; der erste Fall stammt vom Falle H.; es handelte sich hier um ein 17 Jahre 7 Monate altes Mädchen, welches an einer käsig-exsudativen Lungentuberkulose und tuberkulöser Peritonitis gestorben war. Hier fand sich kein besonderer Befund an der Leber; es war nur eine Stauungsleber vorhanden. Es handelte sich somit bei ihm um einen der fraglichen wenigen Fälle von Wilsonscher Krankheit, bei denen die Leber nicht verändert war.



Abb. 1.

Dagegen zeigte der Fall E. den bisher in der Mehrzahl der Fälle erhobenen typischen Befund; ich gestatte mir, Ihnen denselben zu demonstrieren und an der Hand desselben Ihnen kurz den Stand unserer Erfahrungen über die Leberveränderungen bei Wilsonscher Krankheit und Strümpell-Westphalscher Pseudosklerose zu skizzieren..

Im Falle E. handelte es sich um ein 17 Jahre und 7 Monate altes Mädchen, welches an einer gangränescierenden Pneumonie des rechten Mittel- und Unterlappens gestorben war. Die Leber (s. Abb. 1) hatte für das 1,51 m große und 34 kg schwere Mädchen, das nur gering ver-

---

<sup>1)</sup> Demonstration in der wissenschaftlichen Sitzung der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie am 9. III. 1920.

minderte Gewicht von 710 g. Ihre Maße betrugen in horizontaler Richtung 18 cm, in senkrechter Richtung 31,5 cm. Der sagittale Durchmesser betrug 5,4 cm; der linke Leberlappen erschien im Verhältnis zu dem im Vergleich zur Organgröße entsprechend ausgebildeten rechten Leberlappen etwas klein. Die Maße des rechten Leberlappens waren horizontal 14 cm, frontal 13,5 cm, sagittal 5,7 cm; die des linken Lappens horizontal 4 cm, frontal 8 cm, sagittal 3,5 cm. Das Organ war von derber Konsistenz, die Kapsel leicht fibrös verdickt; anormale Verwachsungen desselben mit Nachbarorganen oder mit dem parietalen Peritoneum fanden sich nicht. Der Leberhilus zeigte nichts Besonderes. Die Pfortader war in ihrer Wandung nicht verdickt; ihre Lichtung war etwas weit, ohne Thromben. Ein stärker ausgebildeter hepatofugaler Kreislauf war nicht zu konstatieren. Die Oberfläche der Leber erschien feingehöckert, die Höcker flachrundlich, bis linsen- und erbsengroß. Sie wurden durch circularär zur Entwicklung gekommene Bindegewebszüge voneinander abgegrenzt. Das Gewebe schnitt sich derber als normales Lebergewebe; auf dem Durchschnitt zeigte es eine bräunliche, nicht ikterische Farbe. Die normale Läppchenstruktur war nicht vorhanden, dagegen fanden sich rundliche, hanfkorn-, linsen- und bis zu fünfpfennigstückgroße Parenchymbezirke, welche leicht über die Schnittfläche vorsprangen, und von bis 1 mm dicken Bindegewebszügen umscheidet waren. In diesen waren die Pfortader-, die größeren Gallengangs- sowie die Leberarterienzweige mühelos zu erkennen. Die Durchschnitte der größeren Lebervenen waren klaffend und enthielten reichlich dünnflüssiges Blut. Die Wandungen derselben waren nicht stärker verdickt.

Die mikroskopische Untersuchung, welche an mit Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, mit Elastin und nach Bielschowsky-Maresch gefärbten Schnitten vorgenommen wurde, ergab an verschiedenen Stellen ein verschiedenes Bild (s. Abb. 2). Die rundlichen Bezirke, welche, wie schon makroskopisch zu sehen war, von Bindegewebe umscheidet waren, ließen nur noch hie und da Läppchen mit typischer Struktur und radienförmig angeordneten Leberzellbalken um zentral gelegene Venen erkennen. Im allgemeinen war in ihnen der normale Läppchenaufbau verschwunden und die Leberzellbalken zeigten verschiedene Orientierung. In den peripheren Teilen der Parenchymknoten waren sie dem äußeren umgebenden, die Parenchymbezirke konzentrisch umgreifenden Bindegewebe parallel gerichtet, in den inneren Teilen verliefen sie in verschiedenen Winkeln zu denselben. Die Leberzellen selbst waren verschieden groß, viele an Protoplasma und Kern hypertrophisch. An zahlreichen Stellen zeigten sie eine feintropfige Verfettung. Hie und da fand sich auch in den Zellen ein feines, braunkörniges Lipofuscinpigment. Die Kupferschen Sternzellen o. B. Das Hervorstechendste im mikro-

skopischen Bild war abgesehen von dem Umbau die Zunahme des Bindegewebes. Es fand sich ein System miteinander zusammenhängender bindegewebiger Scheiden, durch welche eben die Abtrennung des Gewebes in die erwähnten, rundlichen, verschieden großen Parenchymbezirke erfolgt war. Das Bindegewebe bestand aus teilweise breiten, kollagenen Fasern, in welchen sich zahlreiche Fibroblasten eingelagert fanden. Es bestand eine, an vereinzelt Stellen verschieden dichte, zellige Infiltration, bei der Lymphocyten die Leukocyten an Menge

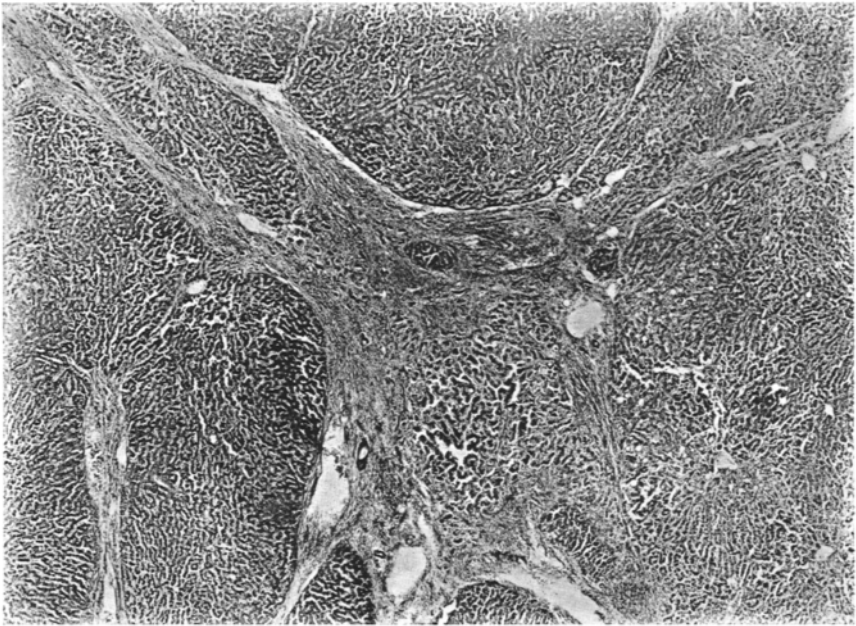


Abb. 2.

übertrafen. Außerdem waren in dem Bindegewebe reichlich Gallengänge vorhanden, vorwiegend in Form schmaler Drüsengänge, die mit einem kubischen oder fast platten Epithel ausgekleidet waren. Es ließ sich nachweisen, daß sie aus Leberzellinseln, welche in dem Bindegewebe an verschiedenen Stellen eingeschlossen vorhanden waren, sich herleiteten. Auch innerhalb der pseudoacinösen Parenchymbezirke ließen sich zellige Infiltrate beobachten. Sie leiteten sich teilweise von dem Gewebe her, welches um die Gewebeknoten herum angeordnet war, teils waren sie als Einlagerungen im Bindegewebe kleiner Lebervenenästchen vorhanden. Die Hauptmasse der Infiltratzellen waren auch hier Lymphocyten.

Hebe ich das Besondere der gefundenen Veränderungen noch einmal hervor, so bestand dies in einem Umbau des Lebergewebes in Parenchymbezirke, welche größer als die gewöhnlichen Lebergewebseinheiten, die Läppchen, waren. Nur vereinzelt waren in diesen Läppchen von normalem Bau vorhanden; im allgemeinen lagen die Leberzellbalken in ungeordneten Reihen durcheinander. Die Parenchymbezirke wurden durch bindegewebige Scheiden, welche entzündlich-zellige, insbesondere lymphocytäre Infiltration aufwiesen, umschieden. In diesen waren reichlich neugebildete Gallengänge vorhanden. Die Leberzellen zeigten zum Teil feintropfige Verfettung. Neben kleinen, pigmenthaltigen fanden sich hypertrophische Elemente. Ganz vereinzelt war auch intralobulär eine fleckige entzündlich-zellige Infiltration vorhanden. Eine stärkere Hypertrophie oder kollagene Metaplasie der Gitterfasern war nicht zu beobachten. Die gefundenen Veränderungen sind die bei Lebercirrhose typischen; sie fielen nur insofern etwas aus dem Rahmen, als eine stärkere intraacinöse, zu einer weiteren Aufteilung der größeren Parenchymbezirke in kleinere tendierende entzündliche Bindegewebsentwicklung fehlte. Es handelte sich hier jedoch nicht um einen prinzipiellen Unterschied, insofern, als auch sonst bei Cirrhose eine progressive, in das Innere der umgebauten Leberzellterritorien vorwuchernde Bindegewebsentwicklung vermißt wird. Es stellt eben die Cirrhose einen Sammelbegriff dar, in welchem die wesentlichen Bausteine in einem im einzelnen Falle wechselnden Mengen- und Mischungsverhältnis sich vorfinden.

Vergleichen wir den im Fall E. erhobenen Befund mit den bisher bekannt gewordenen Fällen von Wilsonscher Krankheit und Strümpell-Westphalscher Pseudosklerose, so ergibt sich eine weitgehende Übereinstimmung. Wilson schreibt von seinen Fällen, daß sie sich in einem vorgeschrittenen Stadium der Cirrhose befanden, wobei der Charakter derselben hauptsächlich multilobulär, teilweise monolobulär war. Im cirrhotischen Gewebe sah Wilson übermäßig viele Gallengänge. Die Leberzellen waren teilweise normal, teils in Degeneration und nekrotisch, teils verfettet. Regenerationerscheinungen waren verschiedentlich an den Leberzellen zu beobachten. Bei den nach Wilson beschriebenen Fällen wird ebenfalls mit Ausnahme von Rumpel und Meyer der cirrhotische Charakter des Leberprozesses betont, wobei im einzelnen Falle sich Besonderheiten unwesentlicher und für die prinzipielle Auffassung belangloser Art sich fanden. So waren im Falle Yokohama-Fischer einerseits die nekrotischen, andererseits die regenerativen und kompensatorisch-hypertrophischen Prozesse stark ausgebildet. Im Falle Heinrichsdorf trat eine stärker Vascularisation der Bindegewebssepten in die Erscheinung. In den Fällen von Johanna Geissmar fanden sich innerhalb der Parenchymbezirke neugebildete

Zentralvenen, welche aus einer Erweiterung von Capillaren an bestimmten Stellen des Parenchyms durch Zusammenfluß des Kapillarblutes hier sich gebildet hatten.

Ich glaube mich darauf beschränken zu können, zu betonen, daß in allen Fällen bisher die Leber verkleinert und in ihrer Konsistenz derber war als normal, daß ihre Oberfläche höckerig erschien, und daß ein deutlicher Umbau des Gewebes in Form rundlicher pseudoacinöser Knoten, welche mit Bindegewebe umschieden waren, als die wesentlichen Merkmale gleich in das Auge fielen; daß sich mikroskopisch neben Nekrosen, verfetteten Leberzellen, Hypertrophien und Neubildungen, Lipofuscin- und Eisenpigmentierung der Leberzellen und Neubildung von Gallengängen aus abgeschnürten Leberzellbezirken eine entzündliche Vermehrung des Bindegewebes erkennen ließ, daß jedoch diese Bindegewebsentwicklung mehr interlobulären als intra-lobulären Charakter aufwies.

Ist so die weitaus überwiegende Mehrzahl der Beschreiber auf Grund der anatomischen Befunde zu der Ansicht gelangt, daß das Wesen der Lebererkrankung bei der Wilsonschen Lenticulardegeneration und Strümpell-Westphalschen Pseudosklerose in einer Cirrhose zu sehen ist, so fassen Rumpel und Meyer trotz der in ihren Fällen von den übrigen nicht abweichenden Leberbefunde den Prozeß anders auf als auf dem Boden einer Entwicklungsstörung zustande gekommen. Sie nehmen an, daß zu einer Zeit der embryonalen Entwicklung, in welcher eine Aufteilung der „Leberzellinseln höherer Ordnung“ in die einzelnen Acini noch nicht erfolgt war — normalerweise vollzieht sie sich durch vorsprossende Pfortaderäste im 3. Embryonalmonat — durch Schädigung des Lebergewebes eine Vermehrung des gesamten, damals vorhandenen Bindegewebes eingesetzt hat. Beide Autoren betrachten somit die Leberveränderungen als Hemmungsmißbildung; das normale Wachstum und der normale Aufbau der Leber habe eine einfache nicht entzündliche Hemmung, evtl. sogar einen Stillstand erfahren.

Mit dieser Auffassung steht in Widerspruch, daß in vielen Fällen doch noch ein Fortschreiten des Prozesses in dem Vorhandensein von Nekrosen, von regenerativen Leistungen des Lebergewebes, von Neubildung von Gallengängen, sowie eine Chronicität des Entzündungsprozesses im Bindegewebe zu sehen war. Auch in unserem Fall möchte ich die noch morphologisch nachweisbare Chronicität des Entzündungsprozesses in Form der besonders hier und da fleckig zur Entwicklung gekommenen, intraacinösen Infiltrationsherde betonen; eine degenerative Schädigung des Lebergewebes gerade in unserem Fall trat dabei ganz zurück. Sie muß aber bei den noch nachweisbaren hypertrophisch-regeneratorischen Prozessen als sicher vorhanden angenommen werden.

Mit dem, aus den mikroskopischen Präparaten ersichtlichen, doch relativ frischen Charakter des Prozesses stimmt auch die Ansicht einiger Autoren, z. B. Westphals nicht zusammen, daß die Lebercirrhose durch Einwirkung einer toxischen Schädigung bereits im frühen Alter, vielleicht in der Embryonalzeit zur Entwicklung gelangt ist. Wie wäre z. B. der in den verschiedenen Fällen zu erhebende Befund nekrotischen Lebergewebes mit der Annahme einer bereits intrauterin einwirkenden Noxe vereinbar? Auf Grund des Befundes degenerativer Zellveränderungen, welche dem ganzen Prozeß den Stempel eines in seinen Anfängen nicht allzuweit zurückliegenden aufdrücken, läßt sich diese Annahme nicht halten.

In einer Reihe von Fällen — Rumpel und Meyer, Homén, Kubitz und Stämmler — wird die Lues als ätiologischer Faktor der Leberveränderungen angesehen, teils wegen der positiven Wassermannschen Reaktion und dem therapeutischen Erfolg einer anti-luetischen Behandlung, teils wegen des für Syphilis angeblich sprechenden Leberbefundes. Von anderen, darunter Westphal selbst, wird die syphilitische Ätiologie der Lebererkrankung strikte abgelehnt. Spirochäten wurden bisher in keinem Falle gefunden. Eine ganze Reihe von Autoren stellt sich bei der epikritischen Betrachtung ihrer Fälle auf den Standpunkt Wilsons, welcher als erster die Ansicht aussprach, daß in der primär erkrankten Leber ein Toxin gebildet wird, welches eine spezifische Wirkung auf den Linsenkern hat.

An und für sich ist Wilson beizustimmen; die Annahme einer elektiven toxischen Beeinflussung bestimmter Hirnterritorien ist nicht von der Hand zu weisen. Sie ist uns z. B. beim sog. Kernicterus der Neugeborenen, bei welchem Linsenkern, Corpus striatum und die Gegend um den Aquaeductus Silvi herum elektiv icterisch verfärbt sein können, etwas Geläufiges.

Andere Autoren halten es für verfehlt, zwischen dem Leber- und Hirnprozeß einen Zusammenhang herzustellen; so insbesondere Stoecker, der die Ansicht ausspricht, daß dann der Krankheitsprozeß schon viel eher einsetzen, zum Teil schon nach der Geburt Erscheinungen machen müßte. Rumpel setzt dem entgegen, daß der von ihm angenommene Entwicklungsfehler der Leber eine Insuffizienz ihrer Funktion bedinge, welche aber nicht gleich post partum sofort, sondern erst dann in Erscheinung trete, wenn die so in ihrer normalen Entwicklung gehemmte Leber nicht mehr ausreicht, den Stoffwechselvorgängen Genüge zu leisten. Das wäre etwa im 14. Jahre der Fall. Wir sehen, daß wir uns hier noch durchaus auf dem Boden reiner Hypothese befinden.

Daß die Hirnerkrankung im ganzen Syndrom der Erscheinungen die primäre sei, und daß die Lebererkrankung erst infolge derselben

auftrate, scheint wegen des Fehlens jeglichen Anhaltspunktes in der Richtung unwahrscheinlich.

Eine dritte Vorstellung ist die, daß beide Krankheitsprozesse unabhängig voneinander, wenn auch unter dem Einfluß der gleichen Noxe entstanden. Man kann hier an eine Noxe, die in ähnlicher Weise vielleicht wie das Syphilisgift wirksam ist, denken. Hier beobachten wir ja auch eine solitäre Hirnerkrankung in dem einen, eine koordinierte Lebererkrankung in dem anderen Fall.

Ziehe ich aus dem Gesagten das Schlußergebnis, so möchte ich dafür eintreten, daß es besser ist, wegen dem Fehlen positiver Anhaltspunkte, sich weder auf die Seite der einen noch der anderen Hypothese zu stellen, sondern vorläufig noch unser Ignoramus zu bekennen; und wie bisher jeden zur Beobachtung kommenden Fall genauestens zu untersuchen und auf diese Weise eine weitere Basis positiver Kenntnisse zu gewinnen, eine Basis, die es uns ermöglicht, vielleicht später zu einer richtigen Erkenntnis der korrelativen Beziehungen zwischen Hirn- und Lebererkrankung zu gelangen.

---