

# Über den Wert der perkutanen Nadelbiopsie in der Diagnostik der Leberkrankheiten im Säuglings- und Kindesalter

Von

I. PÉLEY, I. KÁDAS, Mária SIMON und Gy. KOSZTOLÁNYI

Infektionsabteilung des Kinderkrankenhauses und Pathologische Abteilung  
des Komitatskrankenhauses, Pécs

(Eingegangen am 19. September 1970)

Die bei Säuglingen und Kleinkindern mit der MENGHINISCHEN Leberbiopsie ermittelten Erfahrungen sprechen dafür, daß dem mit minimalem Risiko verbundenen Verfahren eine wichtige diagnostische Bedeutung beizumessen ist.

Die ersten bioptischen Leberuntersuchungen fanden vor nahezu 100 Jahren statt und sind mit dem Namen von EHRlich [4] verbunden. Der weitläufigen Verbreitung standentechnische Schwierigkeiten im Wege, so daß die Methode bis unlängst größtenteils nur bei Erwachsenen eine Anwendung fand.

Seit der Verbreitung der MENGHINISCHEN Technik [18] bekämpften aber auch die Kinderärzte ihre Abneigung, so daß die Nadelbiopsie der Leber auch in die Pädiatrie als Routineverfahren aufgenommen wurde [1, 3, 5, 9, 10, 17, 21, 26, 28, 29, 30, 31].

An unserer Abteilung wird die perkutane nadelbiopsische Methode seit 1967 verwendet. Angesichts dessen, daß sich die Anzahl unserer Fälle bereits auf 120 beläuft, hielten wir die Erläuterung der hiermit gewonnenen Erfahrungen als lohnend. Bezüglich

der Kontraindikationen und der voraussichtlichen Komplikationen des Eingriffs betrachteten wir die Zusammenstellung von THALER [28, 29] als maßgebend. Tabelle I veranschaulicht die anhand der Literatur und unserer eigenen Erfahrungen zusammengefaßten Indikationen der perkutanen Leberbiopsie im Säuglings- und Kindesalter. Der multikausale Charakter der im Säuglingsalter auftretenden Leberkrankheiten bildet zahlreiche Indikationen der Biopsie; der Umstand, daß klinische und histologische Bilder einiger Krankheiten in diesem Alter manchen ähnlichen Zug aufweisen, erschwert aber die Aufstellung der konkreten Diagnose. Im Kindesalter sind die Schwierigkeiten weniger an der Zahl, wie aber aus unserem Material hervorgeht, kommen auch in dieser Gruppe Fälle mit einer zweifelhaften Diagnose vor.

TABELLE I

## Indikationen der perkutanen Leberbiopsie

## I. Neonatal- und Säuglingsperiode:

## 1. Entzündliche Leberkrankheiten:

- a) bakterielle Krankheiten: Sepsis, Listeriose, konnatale Syphilis, konnatale Tuberkulose,
- b) virale Krankheiten: Hepatitis A und B, Zytomegalie, Herpes simplex, Coxsackie-Infektion,
- c) Protozoon-Infektion: Toxoplasmose.

## 2. Verdacht auf Gallenwegatresie,

## 3. Gelbsucht unklaren Ursprungs,

## 4. metabolische Erkrankungen (Galaktosämie, Fruktose-Intoleranz),

## 5. Hepato- bzw. Hepatosplenomegalie unklaren Ursprungs.

## II. Kindesalter:

## 1. Einige Fälle akuter und chronischer Hepatitiden (Hepatitis A und B, Mononucleosis infectiosa usw.),

## a) aus diagnostischem Grund,

## b) im Interesse der Beurteilung bzw. Kontrolle der Schwere, des Verlaufs, der Behandlung und Heilung der Krankheit,

## 2. Zirrhose-Verdacht,

## 3. Speicherkrankheiten,

## 4. toxische Noxen, Fettleber,

## 5. Gelbsucht unklaren Ursprungs,

## 6. Hepato- bzw. Hepatosplenomegalie unklaren Ursprungs,

## 7. auf Lebererkrankungen weisende pathologische Laborwerte,

## 8. kongenitale Leberfunktionsstörungen (DUBIN—JOHNSONSches Syndrom, GILBERTSche Krankheit usw.).

## MATERIAL UND METHODIK

Das mit der Punktion erhaltene Gewebe ist entweder ein 10–30 mm langer, 1–1,2 mm dicker, zusammenhängender Leberzylinder oder seltener Leberdetritus. Die makroskopische Besichtigung läßt bereits gewisse Folgerungen zu: Die intakte Leber hat eine blaßrosa Farbe, akute Hepatitis wird durch rotbraun und Cholestase durch blaß- bzw. dunkelgrün charakterisiert. Bei Fettleber und Glykogenose ist die Struktur bröckelig und die Farbe gelblichweiß.

Nach Fixierung in 10%iger Formalinlösung und Paraffineinbettung des Mate-

rials kamen folgende Verfahren zur Anwendung: Hämatoxylin-Eosin und van Giesonsche Färbung, Silberimpregnation nach Gomori, sowie Berlinerblau- und PAS-Reaktion.

Die Anzahl der Patienten ist in Tabelle II angeführt. Die Mehrzahl der erfolglosen bzw. ungenügendes Material ergebenden Punktionen fiel auf die ersten 60 Eingriffe, in der zweiten Untersuchungsperiode kamen nur 2 Fälle mit unbefriedigendem Ergebnis vor. Tabelle III zeigt die Alterverteilung unseres Materials; wie ersichtlich, wurde die Punktion in einem Drittel der Fälle bei Säuglingen unter 1 Jahr vorgenommen.

TABELLE II  
Krankenmaterial

	Anzahl der Fälle
Patienten, bei denen eine Biopsie durchgeführt wurde, insgesamt .....	81
Durchgeführte Biopsien .....	120
Erfolgreiche Eingriffe .....	101
Erfolgreiche Eingriffe .....	13
Zur Auswertung ungenügendes Biopsiematerial .....	6
Patienten, bei denen zwei Biopsien durchgeführt wurden .....	7
Patienten, bei denen mehrere Biopsien durchgeführt wurden.....	8
Komplikationen .....	Ø

TABELLE III  
Aufschlüsselung des Krankenmaterials nach Lebensalter

Lebensalter (Monate)	Anzahl der Fälle
Jünger als 3 .....	16
3—6 .....	11
7—12 .....	9
Insgesamt .....	36
Über 12 .....	84

In Tabelle IV ist die der Diagnose entsprechende Verteilung dargestellt. Des weiteren wollen wir Wert und Position der Biopsie in der Diagnostizierung der angeführten Krankheiten mittels ausführlicher Darstellung einiger charakteristischer Fälle demonstrieren.

TABELLE IV  
Aufschlüsselung des Krankenmaterials nach Diagnose

Diagnose	Anzahl der Fälle
Hepatitis virosa .....	36
Hepatitis mononucleotica .....	9
Metabolische bzw. Speicherkrankheit .....	4
Pyelonephritis .....	5
Lebertumor .....	2
Andere Erkrankungen (Pericarditis constrictiva, Gallenwegatresie, DUBIN—JOHNSON'sches Syndrom, spontane Choledochusperforatio usw.) .....	6
Pathologischer Befund ohne Klärung der Grundkrankheit .....	5
Hepato- bzw. Hepatosplenomegalie .....	14
Insgesamt .....	81

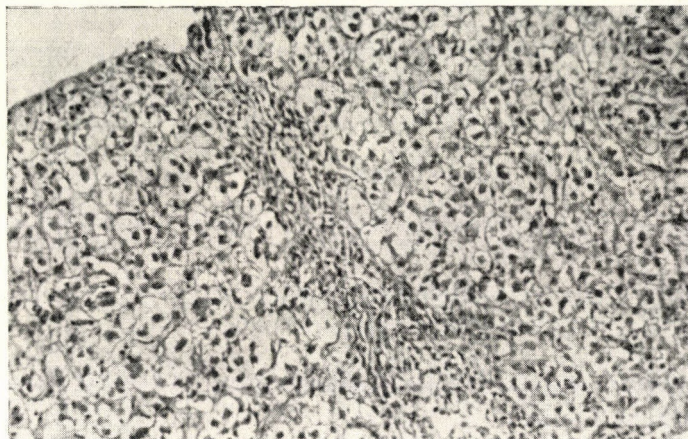


ABB. 1. Fall. Nr. 1. Hepatitis virosa (13. Woche): periportale entzündliche Infiltration, dissoziierte Parenchymzellen, ungleichmäßige Kern- und Plasmafärbung, unizelluläre Nekrosen, Ballonbildung, Aktivität der Kupfferschen Zellen (Hämatoxylin-Eosin, 80×)

## ERGEBNISSE

### *Hepatitis epidemica*

Die Punktion wurde teils mit diagnostischem Zweck durchgeführt, teils trachteten wir, den Verlauf eines schweren bzw. verzögerten Falles zu registrieren. Die diagnostischen Eingriffe fanden bei Säuglingen unter 3 Monaten statt. Bei größeren Kindern erwies sich die Durchführung der Punktion zur Aufstellung der Diagnose nur in einigen Fällen als erforderlich, die ermittelten Ergebnisse waren aber stets von entscheidender Gültigkeit.

*Fall Nr. 1.* M. M. Aufnahme im Alter von 8 Wochen, wegen fortschreitender Gelbsucht. Die mittelmäßig dichte Leber mit scharfem Rand überragt den Rippenbogen um 4 cm. Laboratoriumsbefunde: Erythrozytenzahl: 3 120 000; Hämoglobin: 9,2 g%; Leukozytenzahl: 8000; Blutausstrich: Jugend: 4%, Stab: 6%, Segment: 40%, Lymphozyten: 44%, Eosinophil: 6%. Blutsenkungsgeschwindigkeit: 24

mm/Stunde. Harnbefund: Eiweiß, Eiter, Zucker: negativ; Bilirubin: positiv; Urobilinogen: +. Serum-Gesamtbilirubin: 5,09 mg%, direkte Reaktion: 3,12 mg%, indirekte Reaktion: 1,97 mg%. Thymol: 2 E. SGOT: 110 E., SGPT: 215 E. Alkalische Phosphatase: 14,9 E. Backenstrich, Harn und Duodenumsekret: Zytomegalie negativ. Toxoplasma KBR: negativ. Nach 4wöchiger Steroidbehandlung in abnehmender Dosierung wird das Kind entlassen; die Serum-Bilirubinwerte sind mit Ausnahme des erhöhten Thymol-Wertes (5, 6 E) normal.

Eine Woche später Wiederaufnahme wegen Rezidivs: Der Stuhl ist acholisch, der Harn enthält jedoch keinen Gallenfarbstoff. Die trotz des Verschluss-Bildes vermutete Hepatitis wurde auch durch den histologischen Befund bestätigt: In den periportalischen Räumen tritt hauptsächlich eine lymphoide, zum Teil jedoch auch eosinophile entzündliche Infiltration in Erscheinung. Nekrose und ballonartige Quellung der Parenchymzellen, ungleichmäßige Färbung der Zellkerne, diffuse Hyperplasie der Kupfferschen Zellen (Abb. 1).

Kontrollbiopsie nach 4 Wochen: Sowohl die entzündliche Infiltration, als auch

die Aktivität der Kupfferschen Zellen sind noch immer ausgeprägt. Die Parenchymveränderungen zeigen eine bedeutende Regression. Die Leber ist noch vergrößert, aber nicht mehr gelb, außer den mäßig erhöhten Thymolwerten sind die Laboratoriumsbefunde normal.

Im Alter von 8 Monaten Wiederaufnahme. Sämtliche Laboratoriumswerte, die der Serum-Elektrophorese inbegriffen, fallen normal aus. Die dichte, scharfkantige Leber überragt den Rippenbogen um 2 cm. Im histologischen Bild lassen sich die periportale entzündliche Infiltration sowie die Aktivität der Kupfferschen Zellen unverändert beobachten (Abb. 2).

*Fall Nr. 2.* Gy. Gy., ein 11jähriges Mädchen wird wegen seit einigen Tagen bestehender Bauchschmerzen und gelber Hautfarbe aufgenommen. Die auf die prodromale Phase von Hepatitis kennzeichnenden Symptome fehlen, das Bild läßt auf einen Verschuß schließen: Hautjucken, dunkler Harn, acholischer Stuhl. Laboratoriumsbefunde: Leukozytenzahl: 5100; Hämoglobin: 12,9 g%; Blutausschlag: Granulozyten: 68%, Lymphozyten: 30%, Monozyten: 2%, Blutsenkungsgeschwindigkeit: 5 mm/Stunde. Harnbe-

fund: Eiweiß, Eiter, Zucker, Urobilinogen: negativ, Bilirubin: positiv. Serum-Gesamtbilirubin: 8,83 mg% (direkt 7,24 mg%, indirekt 1,59 mg%). Thymol: 3,4 E. SGOT: 360 E, SGPT: 460 E, alkalische Phosphatase: 10,3 BE.

Die Gelbsucht steigert sich trotz der Steroidbehandlung (Gesamtbilirubin: 13,3 mg%), der Stuhl ist auch weiterhin acholisch. In der 3. Woche wird — nachdem die sich auf 22% verringerte Quicksche Zeit mittels parenteral verabreichtem Vitamin K normalisiert wurde — die Leberbiopsie vorgenommen. Anhand der auf Hepatitis charakteristischen Veränderungen wurde die Krankheit als eine mit Cholostase einhergehende Hepatitis infektiosa betrachtet. Nach 52tägiger adäquater Behandlung konnte das Mädchen geheilt entlassen werden.

#### *Mononucleosis infectiosa*

Die Teilnahme der Leber in der Krankheit wird durch einige Verfasser als charakteristisch, durch andere als eine Teilerscheinung der Mononukleose [20, 22, 23] und durch eine wei-

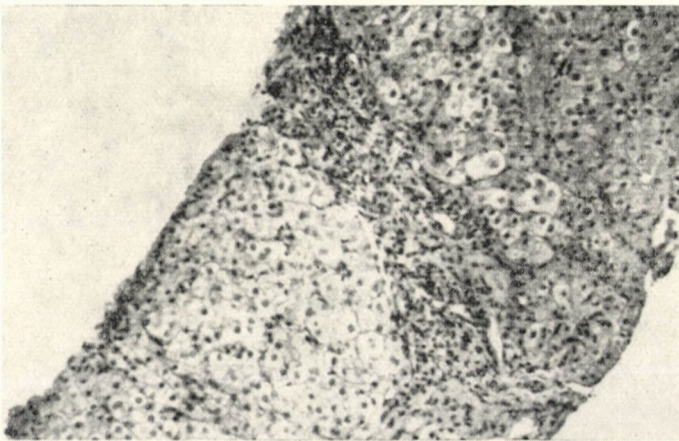


ABB. 2. Fall Nr. 1. Hepatitis virosa (32. Woche): unverändert bestehende entzündliche Infiltration, auch weiterhin ausdrückliche Aktivität der KUPFFERSCHEN Zellen, im Parenchym keine nennenswerte pathologische Veränderung (Hämatoxylin-Eosin, 80×)

tere Gruppe der Pädiater als eine Komplikation betrachtet (9a, 32). In der Literatur wurden auch zu Koma führende Fälle tödlichen Ausgangs veröffentlicht [7, 16, 24]. In unserem Material kamen einerseits, was klinisches Bild (Lebervergrößerung) und Laboratoriumsbefunde (erhöhte Thymol-, SGOT-, SGPT- und BSP-Werte) anbelangt, typische Fälle vor, andererseits gab es jedoch Patienten, bei denen das Virushepatitis-ähnliche, mit Ikterus einhergehende Bild diagnostische Probleme bedeutete. Beispielshalber sei der folgende Fall erwähnt:

*Fall Nr. 3.* K. G., 9jähriges Mädchen. Seit einer Woche Appetitlosigkeit, Magenschmerzen, Brechreiz, täglich 1–2mal Erbrechen, Fieber zwischen 38° und 39° C. Fünf Tage vor der Aufnahme meldete sich an der einen Seite und vier Tage später auch auf der anderen Seite des Halses eine Anschwellung unter dem Ohr. Einen Tag vor der Aufnahme wurde der Harn dunkel und die Haut färbte sich gelb. In der Um-

gebung des Mädchens kam keine Hepatitis vor.

Aufnahmebefund: Patientin ist matt, mit ausgesprochen gelber Hautfarbe. In der Achselgrube, den Leistenbeugen und den M. sternocleidomastoideus entlang rechts erbsengroße und links bohngroße, voneinander isolierte Lymphknoten. Belegte Zunge, aufglockerte Mundschleimhaut, entzündeter Rachen. Die dichte, scharfrandige Leber überragt den Rippenbogen um 1 cm, die Länge der Milz beträgt 2,5 cm, sie ist von mittelmäßig dichter Struktur, mit abgerundetem Rand.

Laboratoriumsbefunde: Erythrozytenzahl: 4 000 000; Hämoglobin: 12,6 g%; Leukozytenzahl: 6400; Blutausstrich: Stab: 2%, Segment: 14%, Lymphozyten: 10%, atypische mononukleäre Zellen: 74%. Trombozytenzahl (nach Hegedüs): 150 000; Blutsenkungsgeschwindigkeit: 24 mm/ Stunde. Harn: Eiweiß, Eiter, Zucker, Azeton: negativ, Urobilinogen: +, Bilirubin: positiv; Serum-Gesamtbilirubin: 5,78 mg% (direkt: 3,37 mg%). Thymol: 11,4 E; SGOT: 210 E.; SGPT: 240 E. Serum-Cholesterin: 210 mg%. Immunelektrophorese: IgG = 2,000 mg%, IgA = 428 mg%, IgM = 400 mg%. PAUL-BUNNELSche Reaktion: 1 : 160 positiv.

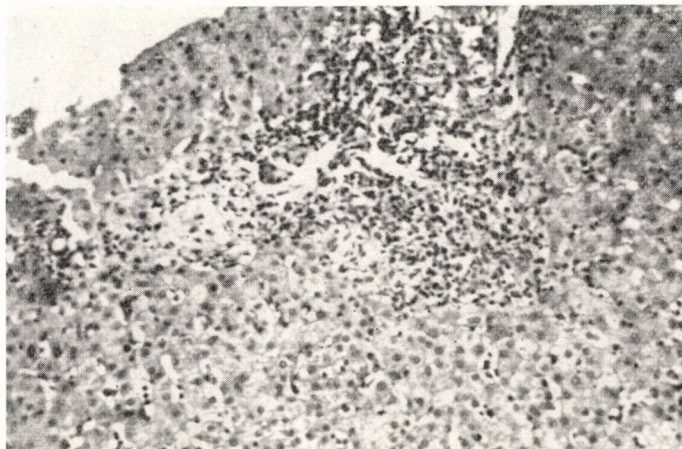


ABB. 3. Fall Nr. 3. Hepatitis mononucleotica: ausgeprägte, besonders lymphoidzellige periportale Infiltration, mäßige Aktivität der KUPFFERSchen Zellen, intaktes Parenchym (Hämatoxylin-Eosin, 80×)

Der histologische Befund zeigte, wie bei sämtlichen Fällen der Mononukleose, eine ausdrückliche, vorwiegend lymphoidzellige periporale Infiltration, ohne andere, auf Hepatitis epidemica charakteristische Veränderungen; in einigen Fällen — und so auch im Fall Nr. 3 — waren höchstens die Zeichen einer mehr oder minder ausgeprägten Kupfferschen Zellaktivität zu erkennen (Abb. 3).

#### *Metabolische und Speicherkrankheiten*

Einige, auf der Störung des Kohlenhydratmetabolismus beruhenden Krankheiten (Galaktosämie, Fruktose Intoleranz, Glykogenose, Diabetes mellitus) führen zur Lebervergrößerung und zum Umbau der Lebergewebe. Es folgt die Darstellung einiger dieser Fälle.

*Fall Nr. 4. Z. F.* Der 2monatige Säugling wurde wegen Lebervergrößerung, Star und der Verdachtsdiagnose eines angebo-

renen Rötelsyndroms aus einem anderen Institut in die Kinderklinik der Medizinischen Universität Pécs gebracht.

Wichtigere Daten der Anamnese: komplikationsfreie Schwangerschaft und Geburt; da sich die am 3. Lebenstag aufgetretene Gelbsucht ziemlich verzögerte, wurde der Säugling bis zum Alter von 2 Wochen stationär behandelt, bis die Verminderung der Serumbilirubinkonzentration (größtenteils direktes Bilirubin) die Entlassung ermöglichte. Im Alter von 2 Monaten wurde der Säugling wieder aufgenommen und anhand der beschriebenen Symptome bzw. Diagnose in die Kinderklinik eingewiesen.

Aufnahmebefund: atrophischer Säugling, EQ: 0,69. Das Weinen ist kraftlos, die Ernährung schwierig. Im auffallend großen Bauch ist die bis zum Nabel reichende, harte, scharfrandige Leber palpierbar. Keine pathologische Veränderung der übrigen Organe. EKG und PKG negativ. Beidseitig kongenitale Katarakta.

Laboratoriumsbefunde. Harn: Eiweiß, Eiter, Zucker, Urobilinogen, Bilirubin, Azeton: negativ. Hämoglobin: 8,8 g%; Hämatokrit: 24%; Thrombozytenzahl (nach HEGEDÜS): 160 000; Serumgesamtbilirubin: 1,71 mg% (direkt 1,52 mg%, indirekt 0,19 mg%). Thymol: 0,3 E. SGOT: 23 E. SGPT: 13 E. Serum-Gesamteiweiß: 4,8 g%, Al-

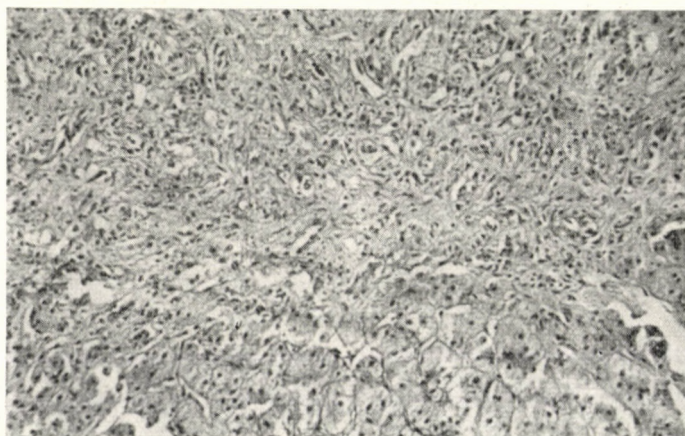


ABB. 4. Fall Nr. 4. Galaktosämie: nur einige erhaltene Leberzellreihen, im unteren Teil des Bildes ausgedehnter fibrotischer Umbau (Hämatoxylin-Eosin, 80×)

bumin: 44,2%,  $\alpha_1$ : 8,5%,  $\alpha_2$ : 16,8%,  $\beta$ : 11,6%,  $\gamma$ : 18,8%. Toxoplasma KBR: negativ.

Das bioptische Material zeigte histologisch eine sich lediglich auf einige Zellreihen beschränkende Parenchymsubstanz und ausdrücklichen fibrotischen Umbau (Abb. 4). Anhand dieses Befundes und angesichts der Dystrophie, Lebervergrößerung, des Subikterus und Stars erhob sich die Verdachtsdiagnose einer Galaktosämie, die durch weitere Untersuchungen entsprechend unterstützt werden konnte.

Die wiederholt vorgenommenen Harnuntersuchungen wiesen auf Glykosurie (die Menge des entleerten Zuckers war unterschiedlich, die maximale Harnzuckerkonzentration betrug 1,5 g%), die reduzierende Substanz bestand zu 70–80% aus Galaktose.

Belastungsprobe mit peroral verabreichter 6,8 g Galaktose:

Nüchternwert: 169 mg%, nach 30': 208 mg%, nach 60': 294 mg%, nach 90': 352 mg%, nach 120': 388 mg%. Anlässlich der einzelnen Blutzuckerbestimmungen betrug der Anteil des Blutzuckerspiegels an Galaktose 20–40% (Glukoseoxydase und Orthotoulidinblau). Entsprechende Diät bewirkte das Verschwinden der Galaktose aus dem Blut, worauf sich die Entwicklung des Säuglings in Gang setzte.

*Fall Nr. 5.* Bei T. B., einem 3monatigen dystropischen Säugling mit verzögerter Gelbsucht, vermochten wir gerade das entgegengesetzte zu beobachten: Der Verdacht der Galaktosämie erhob sich wegen des hohen Galaktose-Indexes, das histologische Bild wies jedoch auf Hepatitis und die Galaktose-Ausscheidung erwies sich als sekundär.

### *Familiäre Glykogenose*

Unsere Aufmerksamkeit wurde auf die Krankheit bei der Sektion eines 9monatigen Mädchens gelenkt. Bei ihren beiden lebenden Geschwistern führten wir ausführliche Untersu-

chungen durch. Hier die kurze Darstellung eines dieser Fälle:

*Fall Nr. 6.* I. F. 4jähriger Knabe leidet seit der Geburt an mit Bewußtseinsverlust ohne Fieber verlaufenden Konvulsionen, denen Unwohlsein, Erbrechen, Blässe, Perspiration, und Somnolenz vorangingen. Im Alter von 2 1/2 Jahren dauerte der bewußtlose Zustand 4 Tage an und das Kind wurde stationär behandelt. Der Zustand wurde als Enzephalitis betrachtet und die weiteren Konvulsionen damit in Zusammenhang gebracht.

Aufnahmebefund: Retardiertes Längenwachstum (– 5 cm), jedoch dem Alter entsprechendes Körpergewicht. Schläfriger Gesichtsausdruck, sog. »Puppengesicht«, Fettpolster am kurzen Hals und an den rumpfproximalen Abschnitten der Extremitäten. Der sich beim Stehen vorwölbende, auffallend große Bauch läßt eine nicht allzu ausgeprägte Zeichnung des venösen Netzes erkennen. Vergrößerung beider Leberlappen: Rechts reicht die Leber bis zum Hüftbeinkamm, links überragt sie den Rippenbogen in der Medioklavikularlinie um 5 cm; glatte Oberfläche, abgerundete Kanten, ziemlich dichte Struktur. Einigermaßen hypotonische Muskulatur. Keine anderen pathologischen Organveränderungen.

Wichtigere Laboratoriumsbefunde: Im Harn Azeton positiv. Nüchtern-Blutzucker zwischen 38mg% und 95 mg%, hochgradige Insulinempfindlichkeit; Adrenalin- und Glukagonbelastung ohne Effekt die Doppelzuckerbelastungskurve zeigt einen diabetischen Verlauf.

Aus dem mittels chirurgischer Exzision (Dr. HALMOS) gewonnenen Lebergewebe werden Glukose-6-phosphatase-Aktivität und Glykogenstruktur (Dr. NÉMETH-CsÓKA) bestimmt. Aufgrund der charakteristischen Befunde betrachteten wir den Fall als eine Glykogenspeicherkrankheit I. Typs (GIERKESche Krankheit). Die Kontroll-Leberbiopsie zeigte einen unveränderten Zustand (Abb. 5).



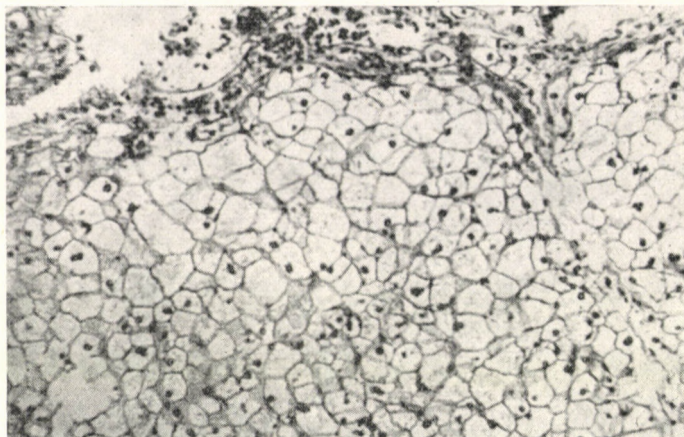


ABB. 5. Fall Nr. 6. Glykogenose: Das Plasma der Parenchymzellen ist — ähnlich wie die Pflanzenzellen — »wasserklar« (Hämatoxylin-Eosin, 80 ×)

### Pyelonephritis

Die im Säuglingsalter auftretenden Pyelonephritiden gehen häufig mit septischem Zustand und Ikterus einher [2, 6, 8, 13]. Nebst Fieber, Pyurie und Bakteriurie kommen manchmal auch ausgesprägte Gelbsucht bzw. auf pathologische Leberfunktion weisende Laboratoriumsbefunde (erhöhte Serum-Bilirubin, Thymol-, SGOT-, SGPT- und BSP-Werte, Bilirubin im Harn) vor. Diesem letzterwähnten Umstand zufolge kann die Möglichkeit einer Hepatitis mittels klinischer und Laboratoriumsuntersuchungen nicht mit vollkommener Sicherheit ausgeschlossen werden.

Mittels der Leberbiopsie konnte die Hepatitis immer eindeutig ausgeschlossen werden. Mikroskopisch ließen sich zweierlei Typen unterscheiden: In der Mehrzahl der Fälle war die auch in Abb. 6 (3monatiger Säugling) dargestellte diffuse, kleintröpfige Degeneration des Leberparen-

chyms zu beobachten, in einem Fall (7monatiger Säugling) dominierte jedoch eine mäßige intrahepatische Cholestase (Abb. 7). Die kurze Krankengeschichte dieses letzterwähnten Falles war wie folgt:

*Fall Nr. 7.* N. Sz. 7monatiger Säugling. Normale Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht 3700 g. Nach der Aussage der Mutter erwiesen sich nach der Geburt Resuscitationsmaßnahmen als erforderlich, 5 Wochen lang ungestörte Entwicklung, sodann traten mehrmals Meteorismus und Erbrechen auf. Die Windeln waren stets vom Urin »gefärbt«, am Tag vor der Aufnahme war der Harn besonders dunkel und der Stuhl auffallend hell; gleichzeitig meldete sich auch Gelbsucht.

Aufnahmebefund: Mittelmäßig schwerer Allgemeinzustand, ausdrückliche Gelbsucht, Meteorismus; die scharfrandige Leber überragt den Rippenbogen um 4 cm. Palpierbare, weiche, abgerundete Milz.

Laboratoriumsbefunde. Harn: Eiweiß: +, Eiter: + + +, Zucker, Bilirubin, Azeton: negativ, Urobilinogen: negativ. Sediment: Leukozytenmassen, vereinzelt Erythrozyten. Harnbakterienzahl:  $10^3$ /ml

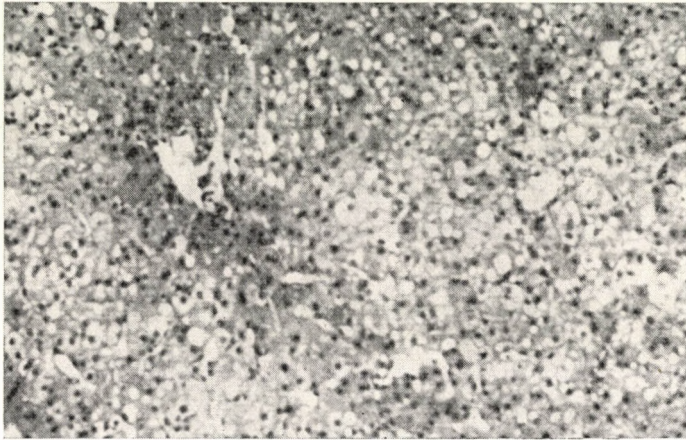


ABB. 6. Fall Nr. 6. Pyelonephritis + Ikterus: diffuse, kleintröpfige, fettige Parenchymdegeneration, keine entzündlichen Veränderungen (Hämatoxylin-Eosin, 80×)

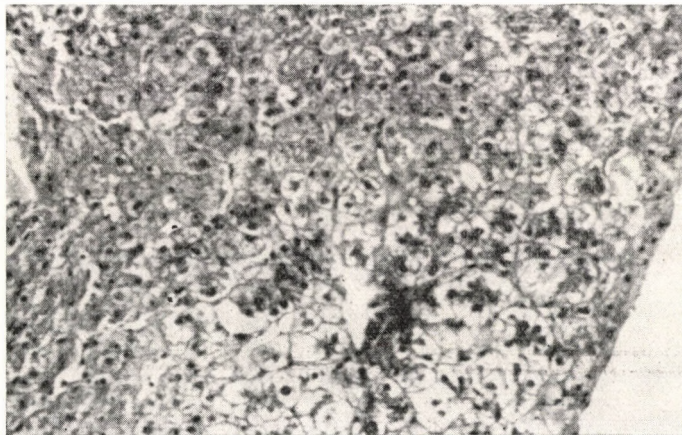


ABB. 7. Fall Nr. 7. Pyelonephritis + Ikterus: mäßige intrahepatische Cholostase, ungleichmäßige Färbung des Leberzellplasmas. Keine auffallenden entzündlichen Erscheinungen (Hämatoxylin-Eosin, 80×)

Klebsiellen. Blutbild: Erythrozytenzahl: 3 840 000; Hämoglobin: 12,6 g%; Leukozytenzahl: 28 000; Blutausstrich: Stab: 6%, Segment: 66%, Lymphozyten: 20%, Monozyten: 6%, Eosinophil: 2%. Thrombozytenzahl: 69 000; Serum-Gesamtbilirubin: 6,1 mg% (direkt: 4,67 mg%). Thymol: 1,2 E. SGOT: 145 E. SGPT: 70 E. Serum-Elektrolyt- und Reststickstoffwerte: normal.

Die der Bakterienempfindlichkeit entsprechend angewandte Ampicillin- und Polymyxin-Behandlung bewirkte das sofortige Aufhören des septischen Fiebers. 3 Wochen nach der Aufnahme war der Harnbefund auch bakteriologisch negativ, und auch die übrigen Laboratoriumsuntersuchungen ergaben Normalwerte. Die nach 3 Monaten durchgeführte Kontrollbiopsie zeigte eine intakte Leber.

### Andere Erkrankungen

Wie aus Tabelle IV hervorgeht, wurden in diese Gruppe Krankheiten verschiedenen Typs eingereiht; mit einigen dieser Fälle wollen wir uns ausführlicher befassen.

*Fall Nr. 8.* S. B., 7wöchiger Säugling. Nach 6wöchiger ungestörter Entwicklung wurden Haut und Sklera plötzlich gelb, der Harn färbte die Windeln und der täglich 5mal entleerte flüssige Stuhl enthielt käsige weiße Bröckeln. Die am Tag vor der Aufnahme aufgetretenen Symptome — Unruhe, Meteorismus, mehrmaliges Erbrechen, Appetitlosigkeit, jedoch kein Fieber — veranlaßten den Hausarzt, das Kind in das Krankenhaus einzuweisen.

**Aufnahmebefund:** Der mittelmäßig entwickelte und ernährte Säugling erweckt nicht den Eindruck eines Schwerekranken. Haut und Sklera sind ziemlich gelb; erhaltener Turgor. Auffallend ist der meteoristische, ziemlich straffe, glänzende, impalpierbare Bauch. Die Lage von Leber und Milz kann mittels Perkussion nicht festgestellt werden. Beiderseitiger Leistenbruch, ansonsten kein pathologischer Befund.

**Laboratoriumsbefunde:** Blutbild: Erythrozytenzahl: 2 900 000; Hämoglobin: 9,4 g%; Leukozytenzahl: 6000. Blutausschlag: Stab: 2%, Segment: 6% Lymphozyten: 90%, Monozyten: 2%; Blutsenkungsgeschwindigkeit: 30 mm/Stunde. Harn: Eiweiß, Eiter, Bilirubin, Zucker: negativ. Urobilinogen nach Erwärmen mäßig positiv. Schmiedtsche Probe: positiv. Serum-Bilirubin: 6,61 mg% (direkt 3,82 mg%); Thymol 1,4 E.; SGOT:  $\emptyset$  E.; SGPT: 45 E.; alkalische Phosphatase: 11 KA.—E. Serum-Cholesterin: 394 mg%. Serum-Gesamteiweiß: 5,6 g%, Elektrophorese: Albumin: 65,3%,  $\alpha_1$ : 3,3%,  $\alpha_2$ : 9,3%,  $\beta$ : 12%,  $\gamma$ : 10,1%. Toxoplasma KBR: negativ. Harn, Backenstrich, Duodenalsekret: Zytomegalie negativ.

Bei der röntgenologischen Untersuchung sind im Bauch auf paralytischen

Ileus weisende breite Niveaus ersichtlich. Die Verabreichung von Peristaltika und Einläufen hatte die Entleerung beträchtlicher acholischer Stuhlmengen zur Folge, was zur Lösung des Ileus führte. Da in der Umgebung einige Hepatitisfälle vorkamen, hielten wir zwecks Klärung des Leberzustandes die Durchführung einer Punktion als indiziert. Die gewonnene Substanz erwies sich als ein intaktes Leberteilchen. Zur eigentlichen Diagnose — spontane Choledochusperforation — gelangten wir anlässlich der zunächst vorgenommenen Freilegung. Nach erfolgreicher Operation Heilung (Patient ist gegenwärtig 2 Jahre alt).

*Fall Nr. 9.* A. K., 7jähriger Knabe leidet seit der Geburt an Gelbsucht mit veränderlicher Intensität. Im Säuglingsalter wurde er wegen Verdacht an Gallenwegatrese operiert, wobei die Atresie auszuschließen war. Der Eingriff bewirkte die Mäßigung aber nicht das vollkommene Aufhören der Gelbsucht. Der Harn war etwas dunkel, der Stuhl jedoch nicht acholisch.

**Aufnahmebefund:** mittelmäßig entwickelter und ernährter Junge; macht keinen kranken Eindruck. Haut und Skleren mäßig gelb. Die mittelmäßig dichte, scharfrandige Leber mit glatter Oberfläche überragt den Rippenbogen um 2 cm.

**Laboratoriumsbefunde:** Harnbilirubin: positiv, Urobilinogen: +. Serumgesamtbilirubin: 2,49 mg% (direkt 1,66 mg%). Thymol: 6,3 E. SGOT: 20 E. SGPT: 40 E. Alkalische Phosphatase: 4,5 KA.—E. BSP: 28%. Serum-Cholesterin: 168 mg%.

Anhand der klinischen und Laboratoriumsbefunde erhob sich die Möglichkeit eines DUBIN—JOHNSONschen Syndroms; dieser Verdacht wurde durch das typische biotische Bild vollkommen unterstützt: In den Leberzellen charakteristische dunkelbraune Pigmentschollen, hauptsächlich in perinukleärer Lokalisation. Die eventuelle Anwesenheit anderer Pigmente (Hämosiderin, Lipofusein usw.) konnte mittels entsprechender Verfahren eindeutig ausgeschlossen werden (Abb. 8).

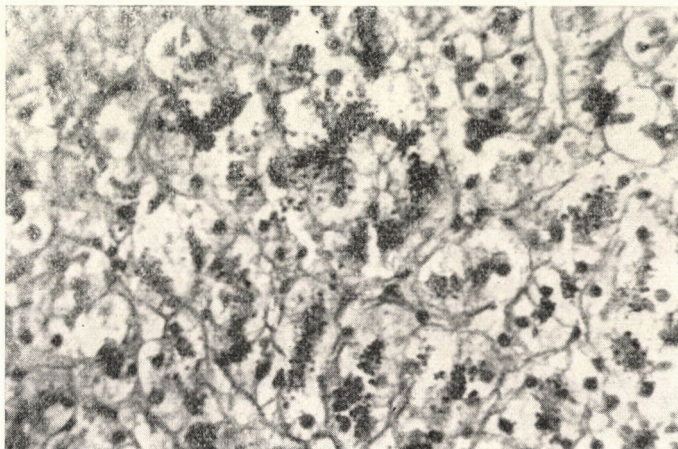


ABB. 8. Fall Nr. 9. DUBIN—JOHNSONSches Syndrom: charakteristisches granuliertes Pigment im Plasma der Leberzellen (Hämatoxylin-Eosin, 120 ×)

*Pathologischer Befund, ungeklärte Grundkrankheit*

Unter den in diese Gruppe gereihten Fällen wollen wir zwei hervorheben, die es deutlich veranschaulichen, daß in gewissen, auch hinsichtlich des klinischen Bildes unsicheren Fällen die Aufstellung der richtigen Diagnose nicht einmal anhand des *pathologischen, eventuell* schwere Abweichungen zeigenden bioptischen Befundes gelingt und daß manchmal sogar Serienuntersuchungen erfolglos bleiben können.

*Fall Nr. 10.* I. T. Der mit schwerer Gelbsucht (Serum-Bilirubin: 30 mg%) geborene Säugling steht seit seiner 7. Lebenswoche unter unserer Beobachtung. Wegen des Verdachts einer Gallenwegatresie wurde im Alter von 3 Monaten, sodann von 7 Monaten Laparotomie durchgeführt. Das Kontrastmittel konnte in Richtung des Duodenum exprimiert werden, worauf eine intrahepatische Gallenwegatresie diagnostiziert wurde. Die histologische Untersuchung des

intraoperativ exzidierten Leberteilchens lieferte keinen nennenswerten Stützpunkt.

Da der Stuhl von Zeit zu Zeit gefärbt war und der Harn Urobilinogen enthielt, bezweifelten wir die Möglichkeit einer totalen Gallenwegatresie. Patient leidet seit der Geburt an Ikterus vom Verdintyp, ständigem Hautjucken, seine Haut ist eben deshalb exkoriert. Das sich um 20 mg% herum stabilisierte Serum-Bilirubin ist überwiegend konjugiert, der Cholesterinspiegel schwankt zwischen 400 und 800 mg%. Im Alter von 3 Jahren entwickelten sich Xanthome in den Leisten. Patient ist gegenwärtig 6 Jahre alt, sein Zustand ist unverändert, die Leisten sind mit Xanthomen bedeckt. Der Stuhl ist zeitweise gallenhaltig, im Harn können Bilirubin und Urobilinogen nachgewiesen werden. Die Eltern sind keine Blutsverwandte, die familiäre Anamnese ist negativ. Die serienweise durchgeführte Biopsie ergab zuerst negative Befunde, das anlässlich der im vergangenen Jahr vorgenommenen drei Biopsien gewonnene Material zeigte jedoch vorerst nur wenig charakteristische (Abb. 9), sodann stets ausdrücklichere Zeichen der intrahepatischen Cholostase (Abb. 10). Entzündliche Infiltration, Parenchymlä-

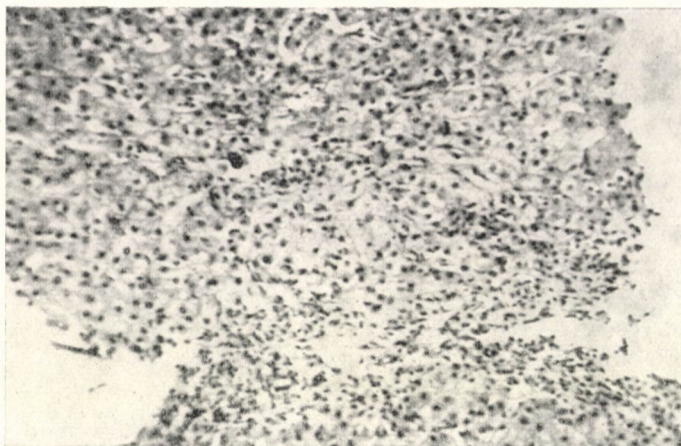


ABB. 9. Fall Nr. 10. Im Alter von 5 Jahren: Erhaltene Grundstruktur, in einem einzigen Gallengang ist ein Gallenthrombus ersichtlich (Hämatoxylin-Eosin, 120×)

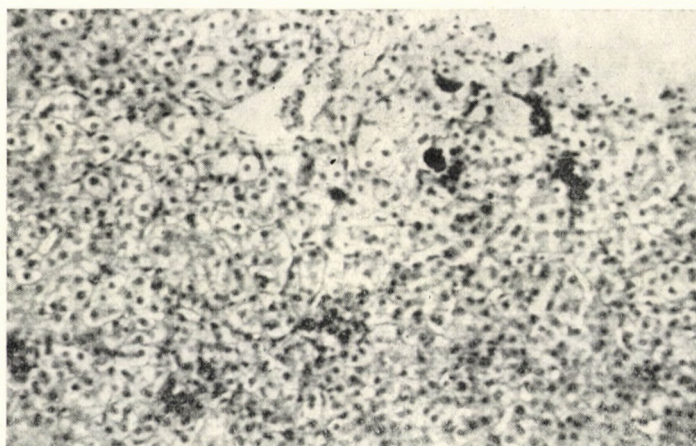


ABB. 10. Fall Nr. 10. Im Alter von 6 Jahren: Im Vergleich zum in Abbildung 9 dargestellten Befund ausdrücklichere intrahepatische Cholestase; Entzündung bzw. Fibrose sind nicht ersichtlich (Hämatoxylin-Eosin, 80×)

sion bzw. Fibrose traten nicht in Erscheinung. Aufgrund der zur Verfügung stehenden Daten läßt sich der Fall in keine Gruppe der bekannten, mit Cholestase einhergehenden Leberkrankheiten (Drog, Entzündung) einreihen. Diese Behauptung bezieht sich auch auf die anhand gewisser Charakteristika unzweifelhaft annehmbare benigne, idiopathische, rezidivierende intrahepati-

sche Cholestase. Unser Fall wird nämlich durch stabilen Ikterus, erhöhten Cholesterinspiegel und das massenhafte Vorkommen von Xanthomen charakterisiert. Patient steht, auch die biopsischen Untersuchungen inbegriffen, unter ständiger Kontrolle.

*Fall Nr. 11.* T. O. Das 4jährige Kind steht seit drei Jahren unter unserer Behand-

lung. Im Säuglingsalter wegen schwerer Atemwegsinfektionen toxischen Typs mehrmalige stationäre Behandlung. Im Alter von 1 Jahr wurden eine auffallend große, bis zum Hüftenbeinkamm reichende Leber und auf pathologische Leberfunktion weisende Laboratoriumsbefunde (erhöhte Thymol-, SGOT- und SGPT-Werte, BSP-Retention über 5%, mäßig erhöhte Serum-Cholesterinwerte,  $\gamma$ -Globulin-Anstieg) registriert. Angesichts dessen, daß anhand des klinischen Bildes und der Laboratoriumsbefunde keine sichere Diagnose zu stellen war, wurde eine Biopsie durchgeführt. Die seitdem 5mal wiederholten Untersuchungen ergaben im wesentlichen übereinstimmende, auf schwere, diffuse Leberläsion weisende Befunde (Abb. 11): Nebst diffuser, grobvakuolärer, fettiger Parenchymdegeneration, auffallende fibrotische Ausbreitung der periportal Räume und mäßige interlobuläre Fibrose. Das Bild blieb anlässlich der wiederholten Untersuchungen unverändert, es war weder eine Regression, noch eine Progression des Prozesses zu erkennen. Analog zur Erwachsenenpathologie könnte die Veränderung etwa auf den Initialzustand von Lipoidzirrrose oder eventuell auf eine toxische Schädigung hinweisen, zur Aufstellung

einer eindeutigen Diagnose lieferte jedoch selbst die Biopsie keine entscheidenden Angaben. Die Frage konnte nicht abgeschlossen werden, Patient steht auch weiterhin unter Kontrolle.

#### *Hepato- bzw. Hepatosplenomegalie*

In diese Gruppe wurden jene wegen einer anderen Krankheit aufgenommenen Kinder eingereiht, bei denen als Nebenbefund ausdrückliche Lebervergrößerung bzw. fallweise erhöhte Thymolwerte vorzufinden waren. Aufgrund des negativen histologischen Bildes und der längeren Beobachtungsperiode konnte das Bestehen einer Leberkrankheit in sämtlichen Fällen ausgeschlossen werden.

#### BESPRECHUNG

Tabelle V veranschaulicht die zusammenfassende Bewertung unserer 60, mit diagnostischem Zweck durchgeführten Biopsien. Wie ersichtlich,

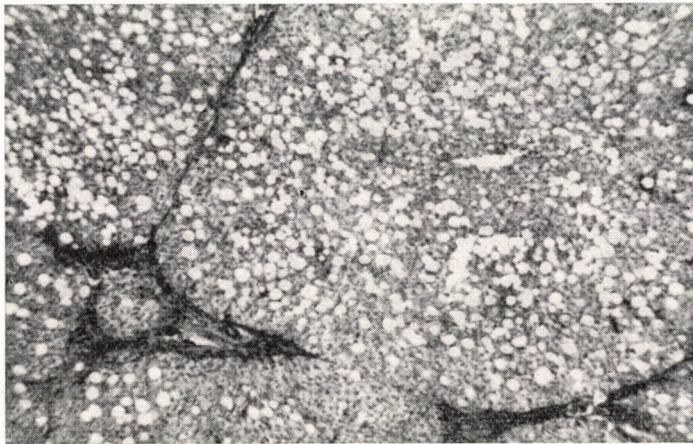


ABB. 11. Fall Nr. 11. Diffuse grobvakuoläre Parenchymdegeneration, Ausbreitung der periportal Räume, interlobuläre septumartige Fibrose (Hämatoxylin-Eosin, Färbung, 20 $\times$ )

erwies sich die Untersuchung in 52 von 60 Fällen als nützlich, d. h. daß durch den ermittelten Befund die Diagnose bekräftigt, modifiziert oder ausgeschlossen werden konnte. Unser Material, namentlich die beiden zu-

letzt dargestellten Fälle Nr. 10 und 11 sprechen dafür, daß die Durchführung der Biopsie auch dann unzweifelhaft lohnend ist, wenn keine entscheidenden diagnostischen Daten zu gewinnen sind.

TABELLE V

Auswertung der aus diagnostischem Ziel gefertigten Leberbiopsien

	Anzahl der Fälle
Die Biopsie sicherte die Diagnose .....	27
Die Biopsie modifizierte die ursprüngliche Diagnose .....	11
Eine Leberkrankheit wurde nicht bestätigt ...	14
Die Diagnose blieb unsicher .....	8
Insgesamt .....	60

Durch Erläuterung unseres Materials wollten wir in erster Linie darauf hinweisen, daß auch in der Pädiatrie mannigfaltige Variationen der Erkrankungen vorkommen, bei denen die Anwendung der Nadel-Biopsie die übrigen Befunde nützlich und wertvoll ergänzt; dies bedeutet in der Diagnostik der Leberkrankheiten einen qualitativen Fortschritt.

Die anlässlich der Bewertung unseres Krankengutes gewonnenen Erfahrungen ermöglichten uns ferner, die Grenzen der Leistungsfähigkeit und die Fehlerquellen der Methode zu erörtern, sowie die unerlässliche Wichtigkeit der engen klinischen und pathologischen Zusammenarbeit zu erkennen. Die weitgehende Berücksichtigung dieser Standpunkte sowie die komplexe Bewertung der Ergebnisse, trugen dazu bei, daß die Nadelbiopsie der

Leber tatsächlich ein wertvolles diagnostisches Verfahren werde.

Unser aufrichtiger Dank gebührt der Kinderklinik der Medizinischen Universität Pécs, insbesondere Herrn Prof. Dr. F. VARGA und Herrn Prof. Dr. Gy. MESTYÁN, die es uns ermöglichten, unsere Erfahrungen fallweise am großen Material ihres Institutes zu bereichern.

Zu besonderem Dank sind wir Herrn Chefarzt Dr. G. KÖVÉR (Kreiskrankenhaus Szigetvár) verpflichtet, der uns beim Überwinden der anfänglichen technischen Schwierigkeiten hilfsbereit zur Seite stand.

## LITERATURE

1. ALAGILLE, D., GAUTIER, M., HABIB, E. C., DOMMERGUES, J. P.: Les données de la biopsie hépatique pré- et peropératoire au cours des cholestases prolongées du nourrisson. Étude de 128 observations. Arch. franç. Pédiat. **26**, 283 (1969).

2. BERNSTEIN, J., BROWN, A. K.: Sepsis and jaundice in infancy. *Amer. J. Dis. Child.* **100**, 569 (1960).
3. BROUGH, A. J., BERNSTEIN, J.: Liver biopsy in the diagnosis of infantile obstructive jaundice. *Pediatrics* **43**, 519 (1969).
4. FRERICHS: zit. 29.
5. GMYREK, D., KUNZ, W.: Die percutane Leberbiopsie beim Kind: I. Mitteilung: Methodik, Indikationen, Komplikationen, Kontraindikationen. *Kinderärztl. Prax.* **36**, 193 (1968).
6. HAMILTON, J. R., SASS-KORTSAK, A.: Jaundice associated with severe bacterial infection in young infants. *J. Pediat.* **63**, 121 (1963).
7. HARRIES, J. T., FERGUSON, A. W.: Fatal infectious mononucleosis with liver failure in two sisters. *Arch. Dis. Childh.* **43**, 480 (1968).
8. HAUSCHILD, G., KÄNDLER, H.: Icterus als Symptom einer Pyelonephritis im frühen Säuglingsalter. *Z. Kinderheilk.* **96**, 181 (1966).
9. HONG, R., SCHUBERT, W. K.: Menghini needle biopsy of the liver. *Amer. J. Dis. Child.* **100**, 66 (1960).
- 9a HSIA, D. Y. Y., GELLIS, S. S.: Hepatic dysfunction in infectious mononucleosis in children. *Amer. J. Dis. Child.* **84**, 175 (1952).
10. HÜLSE, CH., SELMAIR, H., WILDHIRT, E.: Folgeerkrankungen und Prognose der nicht ausgeheilten Virushepatitis im Kindesalter. *Dtsch. med. Wschr.* **90**, 1247 (1965).
11. IVERSEN, P., ROHOLM, K.: On aspiration biopsy of liver, with remarks on its diagnostic significance. *Acta med. scand.* **102**, 1 (1939).
12. KÜBLER, W.: Differentialdiagnose der Cholestase im Säuglingsalter. *Chir. Prax.* **11**, 623 (1967).
13. LEVIN, S.: The excretory system. Infection. In: R. E. COOKE (ed.): *The Biologic Basis of Pediatric Practice*. McGraw-Hill, New York, 1968.
14. LINDER, H.: Grenzen und Gefahren der perkutanen Leberbiopsie mit der Menghini-Nadel. *Dtsch. med. Wschr.* **92**, 1751 (1967).
15. LÜDERS, D.: Differentialdiagnose »Kongenitale Gallenatresie — neonatale Hepatitis.« *Arch. Kinderheilk.* **174**, 289 (1966).
16. MCMAHON, J. M., ELLIOTT, C. W., GREEN, R. C.: Infectious mononucleosis complicated by hepatic coma. *Amer. J. Gastroent.* **51**, 200 (1969).
17. MEINHARDT, F., MOTSCH, H.: Leberbiopsien bei Hepatitis epidemica im Kindesalter. *Arch. Kinderheilk.* **179**, 45 (1969).
18. MENGHINI, G.: One second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology* **35**, 190 (1958).
19. NELSON, R. S., DARRAGH, J. H.: Infectious mononucleosis hepatitis. *Amer. J. Med.* **21**, 26 (1956).
20. OEHME, J.: Aktuelle Probleme hämatologischer Erkrankungen des Kindes. *Arch. Kinderheilk.* **174**, 197 (1966).
21. PORTER, M., RILEY, H. D. jr., GRAHAM, H.: Needle biopsy of the liver in infants and children. *J. Pediat.* **65**, 176 (1964).
22. RECHENBERG, H. K.: Mononucleosis infectiosa. In: GSELL—MOHR: *Infektionskrankheiten Bd. I/2*. S. 809. Springer Verlag, Berlin — Heidelberg — New York 1967.
23. ROSALKI, S. B., HONES, T. G., VERNEY, A. F.: Transaminase and liver function studies in infectious mononucleosis. *Brit. med. J.* **1**, 292 (1960).
24. SHINTON, N. K., HAWKINS, C. F.: A fatal case of glandular fever. *Lancet* **2**, 708 (1956).
25. SILVERMAN, J.: A new biopsy needle. *Amer. J. Surg.* **40**, 671 (1938).
26. STOWENS, D.: Needle biopsy of the liver in infancy and early childhood. *Amer. J. Gastroent.* **33**, 294 (1960).
27. TERRY, R. R.: Needle biopsy of the liver with special reference to a modified Gillman technique. *Brit. med. J.* **1**, 657 (1949).
28. THALER, H.: Leber- und Nierenbiopsie beim Kind. Indikation und Ergebnisse. *Chir. Prax.* **10**, 483 (1966).
29. THALER, H.: *Leberbiopsie*. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1969.
30. VISAKORPI, J. K., SULAMAA, M.: Obstructive jaundice in early infancy. *Ann. paediat. Fenn.* **10**, 203 (1964).
31. WALKER, W. A., KRIVIT, W., SHARP, H. L.: Needle biopsy of the liver in infancy and childhood. *Pediatrics* **40**, 946 (1967).
32. WEBSTER, S. G. P.: Jaundice in infectious mononucleosis. *Brit. med. J.* **2**, 411 (1968).

Dr. I. PÉLEY,  
 Megyei Gyermekórház  
 Pécs, Ungarn