

(Aus dem Pathologischen Institut in Freiburg i. Br.)

Beitrag zur Frage des Icterus neonatorum.

Von
L. Aschoff und R. Hummel.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 20. Mai 1929.)

Die Gelbsucht der Neugeborenen ist nur ein Ausschnitt aus dem großen Gebiet der Pathologie des Farbstoffwechsels, auf welchem gerade unser Jubilar mit so großem Erfolg forschend und führend tätig gewesen ist. Darum hoffen wir, daß ihm auch dieser Beitrag willkommen ist, selbst wenn keine grundsätzliche Übereinstimmung in der Ikterusgenese bestehen sollte. Ist es doch bemerkenswert, daß alle Inhaber des Berliner pathologisch-anatomischen Lehrstuhles — *Virchow, Orth, Lubarsch* — sich immer wieder mit der Gelbsucht der Neugeborenen beschäftigt haben. Daß neben ihren Namen diejenigen anderer führender Kliniker und Pathologen, *Leyden, Quincke, Birch-Hirschfeld, Neumann* nicht fehlen, ist ein weiterer Beweis für das Interesse, welches dieser eigentümliche Vorgang beim Neugeborenen immer wieder gefunden hat. Es ist hier nicht der Ort, auf die geschichtliche Entwicklung der Frage und ihre verschiedene Lösung einzugehen. Soweit histologische Untersuchungen zu der letzteren beitragen können, findet man die neueste Darstellung bei *Willi G. Schultz* (Z. Geburtsh. 49 [1929]), aus dessen Befunden eindeutig hervorgeht, daß der eigenartige Ab- und Umbau des Hämoglobins, welcher dem sichtbaren Ikterus vorausgeht, mit dem Beginn der Geburt einsetzt, d. h. zu einer Zeit, wo das Kind sich noch in utero befindet. Auch sprechen die Befunde von *Schultz* weiter dafür, daß dieser Hämoglobinabbau ohne Beteiligung der Leberzellen, d. h. humoral oder reticulo-endothelial stattfindet. An der anhepatocellulären Entstehung des Icterus neonatorum kann daher kein Zweifel mehr sein¹.

Natürlich gelten diese Schlußfolgerungen nur für den physiologischen Icterus neonatorum, nicht für den Icterus in neonato (*Violet, Virchows*

¹ Daß die Leber des Neugeborenen unbeschädigt ist, beweisen auch die Beobachtungen von *H. Jacobj* (Klin. Wschr. 1929 Nr 25). Er glaubt an ein Versagen des galieführenden Apparats. Doch ist ihm die Arbeit von *Schultz* (s. oben) unbekannt.

Arch., **80**, 353 [1880]). *Violet* spricht von dem physiologischen Icterus neonatorum wie von einem Heilungsvorgang, und auch *Neumann* (Virchows Arch. **114**, 394 [1888]) sieht in ihm nur eine Steigerung gesetzlichen Ablaufens physiologischer Prozesse beim Neugeborenen. Der Icterus in neonato ist etwas ganz anderes; entweder eine pathologische, direkt zur Lebensgefährdung führende Übersteigerung des physiologischen Ikterus oder aber ein Ikterus ganz anderer Natur (septischer, toxischer usw.), wie er in ähnlicher Form auch beim Erwachsenen gefunden wird. Wir beschäftigen uns in dem nachfolgenden nur mit dem physiologischen Icterus neonatorum.

Blättert man die älteren Arbeiten über dieses Thema in Virchows Archiv durch, so fällt einem auf, daß gewisse Untersuchungsmethoden, welche bereits vor 50 Jahren zur Lösung des Problems herangezogen wurden, in neuerer Zeit stark vernachlässigt worden sind. *Wir rechnen dazu vor allem die morphologische und chemische Untersuchung der Körperflüssigkeiten und der Gewebe auf Gallenfarbstoff*. Der eine von uns hat schon früher unter dem Einfluß *Orths* sein Augenmerk auf die kristallinischen Bilirubinausscheidungen im Körper der ikterischen gelenkt und die für den Icterus neonatorum charakteristischen Krystallbildungen (*Neumann, Orth*) in Vergleich zu den Befunden beim Ikterus der Erwachsenen gesetzt. Bekanntlich fehlen in der Regel bei den letzteren die Bilirubinkrystalle in den Säften und in den Geweben, die man so regelmäßig als postmortale Ausscheidungen im Körper der ikterischen Neugeborenen findet. Daß allerdings Ausnahmen vorkommen, ist durch *Orth* (Virchows Arch., **63**, 447 [1875]) und *Wächter* (Virchows Arch., **190**, 533 [1907]) und besonders *Dunzelt* (Z. Pathol., **20**, 966 [1909]) gezeigt worden. Man sollte von vornherein annehmen, daß diese Ausnahmen nur solche Ikterusfälle betreffen, welche in ihrer Genese mit dem Icterus neonatorum übereinstimmen, bei welchen also ein gleichgeformtes oder gleichgebundenes Bilirubin zu erwarten ist. Das wäre z. B. der Fall bei dem familiären Ikterus, bei dem Ikterus der perniziösen Anämie, bei gewissen Formen des toxisch-hämolytischen Ikterus. Allerdings ist keine dieser Ikterusformen völlig identisch mit dem Icterus neonatorum. Immerhin ist es auffallend, daß sich die von *Orth* erwähnten Fälle auf perniziöse Anämie und auf akute gelbe Leberatrophie beziehen. Auch unter den Fällen von *Dunzelt* spielen septisch-toxische Formen des Ikterus die Hauptrolle. Ein rein mechanischer Ikterus war nicht darunter. Nur der Fall von *Wächter* (Stauungskterus infolge von Pankreascarcinom) fällt aus dem Rahmen heraus. Doch müßten hier weitere systematische Untersuchungen einsetzen, zumal auch *Dunzelt* verschiedene Fälle von Gallenblasen- und anderen Carcinomen mit Lebermetastasen beschreibt, bei denen positive Befunde erhoben werden konnten. Es fragt sich, ob hier nicht eine durch die

ausgedehnte Krebsbildung bedingte toxische Hämolyse eine Rolle spielt. Vorläufig gilt der Satz, daß durch Ikterus bedingte krystallinische Bilirubinniederschläge, von bestimmten Ausnahmen bei Erwachsenen abgesehen, nur in den Leichen ikterischer Neugeborener als regelmäßiger Befund erhoben werden.

Daß dieses krystallinische Bilirubin schon sehr frühzeitig, d. h. vor dem Sichtbarwerden eines jeden Haut- oder Gewebsikterus gefunden werden kann, ist bekannt. Weniger bekannt dürfte die Angabe von *Neumann* (l. c.) sein, daß diese Bilirubinausscheidungen schon bei Früchten, welche während oder unmittelbar nach der Geburt sterben, gefunden werden können. Das stimmt völlig mit der heutigen Annahme überein, daß die durch den vermehrten Abbau des Hämoglobins bedingte Hyperbilirubinämie bei den Neugeborenen bereits im Mutterleibe einsetzt. Damit fallen alle Theorien, welche den Icterus neonatorum auf Resorptionsvorgänge aus dem Mekonium oder aus der Leber infolge veränderter Druckverhältnisse im Gefäßsystem *nach* der Geburt zurückführen wollen, dahin.

Wir haben uns aus später zu ersehenden Gründen noch einmal mit der Frage der Auskrystallisation des Bilirubins im Neugeborenenkörper beschäftigt. Im ganzen konnten wir 40 Neugeborene untersuchen. Im wesentlichen bestätigen unsere Untersuchungen die Angaben der früheren Autoren. Untersucht man z. B. das Netz, so läßt sich sehr schön zeigen, daß die Bilirubinkristalle vorwiegend in den Blutgefäßen und zwar in den arteriellen Gefäßen liegen. Aber die Krystalle kommen auch im Gewebe vor, so besonders in den Fettzellen, wie das schon *Neumann* betont hat. Hier handelt es sich nicht um die von *Dunzelt* beschriebenen, gallig imbibierten Fettsäurekrystalle im kadaverös veränderten Fettgewebe der oberen Bauchhöhle bei Erwachsenen. Wir haben aber nicht nur das Netz, das Epikard, den Plexus usw. untersucht, sondern auch die entsprechenden Höhlenflüssigkeiten (Bauchhöhleninhalt, Herzbeutelinhalt, Brusthöhleninhalt, Liquor). Auch da ergeben sich eigenartige Befunde. Zunächst ließen sich in allen Höhlenflüssigkeiten, besonders reichlich aber in der Perikardhöhle, Wanderzellen nachweisen. Ein großer Teil derselben bestand aus sog. Histiozyten, die deutlich von etwa gleichzeitig abgestoßenen Serosaepithelien getrennt werden konnten. Auch vereinzelte Leukocyten und Lymphocyten waren zu finden. Da es sich um Leichenmaterial handelte, wurde die heute so weit verbreitete und für die Differentialdiagnose der Exsudatzellen fast unentbehrliche Supravitalfärbung (mit Janusgrün und Neutralrot) nicht angewandt. Doch sollte man diese Lücke noch ausfüllen, da die Zellen mit ihren amöboiden Ausläufern ganz an lebende Zellen erinnerten. Die Zahl der Wanderzellen in den genannten Flüssigkeiten war so groß, daß es gar keiner Zentrifugierung der Flüssigkeit

bedurfte, um sie nachzuweisen. Man konnte von einem förmlichen Reizzustand der Körperhöhlen sprechen. Nun wissen wir ja, daß auch beim Erwachsenen wie bei jedem Tier schon physiologischerweise solche Wanderzellen in den Körperhöhlen vorkommen. Vergleichende Untersuchungen haben uns gezeigt, daß der Gehalt der Körperhöhlenflüssigkeiten an Wanderzellen beim Neugeborenen nicht geringer, sondern mindestens so hoch ist wie beim Erwachsenen. Wahrscheinlich werden in allen Stadien des Lebens irgendwelche Stoffwechselprodukte in die Körperhöhlen ausgeschieden und rufen dann hier eine Art physiologischer Entzündung hervor. Ein morphologischer Befund, nämlich das Vorkom-



Perikardhöhlenflüssigkeit eines Neugeborenen mit physiol. Ikterus.
Wanderzellen mit Bilirubinkristallen.

men von Bilirubinkristallen in den histiocytären Wanderzellen der Körperhöhlenflüssigkeiten (s. Abb.) beim ikterischen Neugeborenen wies darauf hin, daß auch die Gallenbestandteile in konzentrierter Form in die Körperhöhlen übertreten, wie man das ja auch aus der Färbung der Flüssigkeiten erwarten mußte. Aber diese Krystalle in den Wanderzellen fanden sich, wenn auch selten, in solchen Fällen, wo noch gar kein sichtbarer Ikterus ausgeprägt war. Man sieht daraus, daß die Ausscheidung der Gallenbestandteile in die Körperhöhlenflüssigkeiten relativ früh erfolgt. Unser Material in Freiburg war leider viel zu klein, um die zeitliche Frage des Auftretens der Krystalle genauer zu verfolgen. Der eigenartige Befund von Bilirubinkristallen in den Wanderzellen läßt natürlich sofort die Frage auftreten, ob es sich hier um einen intra-

vitalen oder postmortalen Vorgang handelt. Zunächst wird man geneigt sein, an einen intravitalen Vorgang zu denken. Die Zellen sind oft sehr reichlich von Krystallen erfüllt. Doch ist Vorsicht geboten. Wir wissen, wie lange gerade beim Neugeborenen die einzelnen Zellen den Herz- und Atemstillstand überleben. Ich erinnere nur an die Flimmerbewegungen der Flimmerzellen des Mittelohrs, die noch am Tage nach dem Tode beobachtet werden können. In gleicher Weise ist es denkbar, daß die überlebenden Makrophagen der Bauch-, Brust- und Herzbeutelhöhle¹ die erst nach dem Tode ausfallenden Krystalle des Bilirubins in sich aufnehmen. Da die Auskrystallisierung des Bilirubins im Blut sicherlich erst nach dem Tode stattfindet, so wird man auch für die Körperhöhlenflüssigkeiten den postmortalen Vorgang für den wahrscheinlichsten halten. In solchen Fällen von Ikterus Neugeborener, die nichtphysiologischer Natur sind, findet man auch freiliegende Krystalle (Fall 40), weil anscheinend bestimmte andere Reizstoffe für die Freßzellen fehlen.

Nun bestehen aber merkliche Unterschiede in dem Gehalt der Körperflüssigkeiten an Histiocyten. Am wenigsten finden sie sich in der Pleurahöhle, dann kommt der Liquor, dann die Bauchhöhle und endlich die Perikardhöhle, in welcher sie am reichlichsten angetroffen werden. Worauf beruht dieser Unterschied? Da wir unsere Untersuchung zunächst an Neugeborenen mit ausgesprochenem Ikterus vornahmen, so glaubten wir, die Verschiedenheit in der Bilirubinkonzentration der verschiedenen Körperhöhlenflüssigkeiten dafür verantwortlich machen zu müssen. Bekanntlich ist die Herzbeutelflüssigkeit beim Ikterus der Neugeborenen besonders tiefgelb gefärbt. Auch beim Nichtikterischen fällt die dunklere Färbung der Perikardflüssigkeit gegenüber den anderen Körperhöhlenflüssigkeiten auf. Beim Ikterus der Erwachsenen ist dieser Unterschied nicht so deutlich. Allerdings haben wir auch wenig Gelegenheit gehabt, die Frage beim Erwachsenen nachzuprüfen. Der genaue Beweis, daß die tiefere Färbung der Perikardhöhlenflüssigkeit bei Ikterischen und besonders bei ikterischen Neugeborenen durch das stärkere Auftreten von Bilirubin hervorgerufen wird, konnte allerdings nur durch die chemische Untersuchung erbracht werden. Schon einmal hat man die Idee gehabt, den Inhalt der Perikardhöhle beim ikterischen Neugeborenen chemisch zu untersuchen. Wir stießen auf diese Angabe erst nach Abschluß der eigenen Beobachtungen, als wir die ältere Literatur durchsahen. Es war kein geringerer als *Birch-Hirschfeld* (*Virchows Arch.*, 87, 17 [1882]), der solche Untersuchungen mit Hilfe befreundeter Chemiker ausführte. Seine Fälle betrafen nur

¹ Reichliche Bilirubinkrystalle in der Perikardflüssigkeit hat *Neumann* (*Arch. d. Heilk.*, 9 [1868]) bei einem 3 Tage alten ikterischen Neugeborenen mit Bronchopneumonie gefunden, spricht aber nicht von der Phagocytose.

Neugeborene mit deutlichem Ikterus. Hier war die Perikardflüssigkeit immer tiefgelb gefärbt. Sie gab regelmäßig nicht nur eine positive Gallenfarbstoffreaktion, sondern auch eine positive Gallensäurenreaktion. Aus diesem vereinigten Vorkommen von Bilirubin *und* Gallensäure zog *Birch-Hirschfeld* den Schluß, daß das Auftreten des Gallenfarbstoffes in der Perikardhöhle (und damit auch in den übrigen Körperhöhlen) auf Resorption der Galle aus den Gallenwegen zurückzuführen wäre. Wie später gezeigt werden wird, kann eine solche Folgerung heute nicht mehr als berechtigt gelten. Zunächst müssen wir uns mit dem Nachweis begnügen, daß in den verschiedenen Körperhöhlen, jedenfalls in der Perikardhöhle, auch Gallensäuren auftreten. Natürlich erhebt sich sofort die Frage, ob diese Gallenbestandteile erst bei Ikterischen oder auch schon früher vor dem Auftreten des Ikterus in der Perikardhöhle zu finden sind. *Birch-Hirschfeld* und sein chemischer Mitarbeiter *V. Hofmeister* konnten nur die grobe Salpetersäureprobe und die Pettenkofer'sche Probe für den Nachweis der betreffenden Stoffe anwenden. So war es natürlich, daß sie nur bei mehr oder weniger deutlichem Ikterus der Gewebe oder der Haut positive Befunde erzielten, dagegen nicht in den Fällen von nicht sichtbarem Ikterus. Heute sind wir viel besser in der Lage, wenigstens den Gallenfarbstoff schon in geringen Mengen nachzuweisen. Am besten wäre natürlich die spektrophotometrische Methode. Da uns ein entsprechendes Instrument nicht zur Verfügung stand, so mußten wir uns mit der Hijmanns van der Bergh'schen Methode begnügen. Im chemischen Teil wird ausgeführt werden, daß die Perikardialflüssigkeit in so gut wie allen Fällen, möchten die Neugeborenen in oder gleich nach der Geburt gestorben sein oder kurze Zeit bis wenige Tage gelebt haben, Bilirubin nachzuweisen war. Entsprechend der tieferen Färbung der Flüssigkeit der Herzbeutelhöhle trat auch die Bilirubinreaktion in der Regel hier am stärksten auf. Gelegentlich zeigte nur die Perikardflüssigkeit eine positive Reaktion, während die Bauchhöhlenflüssigkeit ganz schwach positiv, die Pleuraflüssigkeit überhaupt nicht reagierte. Daraus geht hervor, daß schon sehr frühzeitig eine Anreicherung von Bilirubin in den Höhlenflüssigkeiten, wenigstens in der Perikardhöhlenflüssigkeit, stattfindet. Gerade der Befund von Bilirubin in der Perikardhöhle bei Totgeborenen spricht gegen die Resorptionstheorie von *Birch-Hirschfeld* und steht im Einklang mit der Tatsache, daß schon das Nabelblut des Neugeborenen Bilirubin enthält. Auch wir haben fast stets Bilirubin im Blut der Totgeborenen oder alsbald nach der Geburt Verstorbenen und erst recht nach längerer Lebenszeit gefunden. Über das Nähere wird weiter unten berichtet. Auffallend ist, daß gerade die Perikardhöhlenflüssigkeit so reich an Gallenfarbstoff ist. Man muß annehmen, daß das Perikard ein besonderes Ausscheidungsvermögen für Bilirubin und Gallensäuren hat, ähnlich wie für die

harnfähigen Substanzen bei der Urämie. Man könnte an eine „cholä-mische Perikarditis“ denken. Jedoch haben wir weder beim Neugeborenen noch beim Erwachsenen eine richtige Perikarditis gesehen. Bestehen bleibt also nur die erhöhte Durchlässigkeit des Perikards für Bilirubin und Gallensäuren. Eine solche erhöhte Durchlässigkeit ist aber auch mit der Theorie der übermäßigen Bildung des Gallenfarbstoffes und der Gallensäuren im Blut vereinbar. Da der Gallenfarbstoff schon bei Totgeborenen in der Perikardhöhlenflüssigkeit gefunden wird, so kann, wie gesagt, eine Resorption von Galle aus den Gallenwegen infolge veränderter Blutdruckverhältnisse nach der Geburt nicht in Frage kommen. Bemerkenswert ist, daß *Dunzelt* auf Grund seiner Beobachtungen über das Vorkommen von Bilirubinkristalle bei Erwachsenen die Ansicht ausspricht, daß gerade entzündliche Prozesse in den Körperhöhlen die Ausscheidung von Kristallen in den Exsudaten zu begünstigen scheinen.

Mit dem Nachweis der Bilirubinkristalle innerhalb der Blutgefäße, innerhalb der Zellen des Fettgewebes und innerhalb der Histiocyten der Körperhöhlenflüssigkeiten ist aber das morphologische Problem des Icterus neonatorum, soweit es sich um kristallinische Ablagerungen handelt, noch nicht erschöpft. Vielmehr wissen wir seit den ältesten Untersuchungen über diesen Gegenstand, besonders aber durch *Orth*, daß die Nierenpapille mit Bilirubinkristallen förmlich angereichert wird und auf dem Höhepunkt des Ikterus das Bild des sog. Bilirubininfarktes darzubieten pflegt. Leider stand uns zu wenig gut konserviertes Material stärker entwickelter Fälle von Bilirubininfarkt in den Nieren zur Verfügung, um alle Fragen beantworten zu können. Zunächst liegt ja die Annahme am nächsten, daß diese Bilirubinanreicherung auf eine Art Ausscheidung des Gallenfarbstoffes durch die Nieren zurückzuführen ist, wobei es im Verlauf der Ausscheidung, ähnlich wie beim Stauungskterus der Erwachsenen zu tropfig-körnigen Einlagerungen in die Epithelien der Hauptstücke und zur Bildung von Gallenfarbstoffzylindern in den Schleifen und Sammelröhren kommt. Beim Icterus neonatorum finden sich ganz andere Verhältnisse. Die Epithelien der Hauptstücke sind ganz frei von Bilirubintröpfchen und in den Harnkanälchen findet man keine Spur von Gallenzylindern. Nur in den Übergangsabschnitten kann man feintropfiges Bilirubin in den Epithelien nachweisen.

Was muß man daraus schließen? Daß der Gallenfarbstoff beim Icterus neonatorum nicht in gleicher Weise wie beim Stauungskterus der Erwachsenen durch die Nieren ausgeschieden wird. Ja es erhebt sich sofort die Frage, ob er, von besonders schweren Fällen abgesehen, überhaupt durch die Nieren *ausgeschieden* wird. Da sei nun betont, daß unsere morphologischen Untersuchungen des *Harns* bei den Fällen mit Bilirubinämie, aber ohne sichtbaren Ikterus keine Bilirubinkristalle haben finden lassen. Auch die von anderen Autoren betonten körnigen

Gallenfarbstoffniederschläge wurden nicht entdeckt. Nun zeigt eine flüchtige Durchsicht der Literatur, daß sich die Angaben über das Vorkommen der Bilirubinniederschläge im Harn stark widersprechen. Während einige Autoren wenigstens körnige Niederschläge gefunden haben wollen, wird von anderen das Vorkommen jeglicher Art von Niederschlägen ausdrücklich geleugnet. Wir glauben, daß die letzteren Autoren im Recht sind, soweit es sich um den *physiologischen Ikterus* handelt. In den Fällen, wo die Autoren positive Befunde erhoben haben, muß es sich um besonders schwere Fälle von Ikterus gehandelt haben. Für unsere Annahme spricht, daß wir (s. den chemischen Teil) in keinem Fall von gewöhnlicher Bilirubinämie Gallenfarbstoff im Harn haben nachweisen können, auch nicht in ausgesprochenen Ikterusfällen. Nur in einem Fall von Icterus gravis gab der Harn deutliche Reaktion. Alles das spricht dafür, daß der beim Neugeborenen auftretende Gallenfarbstoff auffallend lange von der Niere zurückgehalten und nur in Ausnahmefällen in den Harn ausgeschieden wird. Daß dagegen Gallensäuren im Harn des ikterischen Neugeborenen vorkommen, ist bekannt. Nun hat *Ylppö* geglaubt, daß sich der Gallenfarbstoff nur deswegen nicht im Harn der ikterischen Neugeborenen nachweisen ließ, weil er bereits körnig ausgefallen wäre. Auch glaubt er, solche Körnchen gefunden zu haben. Wir erwähnten schon, daß wir sie nicht gefunden haben. Aber unser Material war sehr bescheiden. Wenn sie wirklich im Harn der ikterischen Neugeborenen gelegentlich zu finden sind, so ist das noch immer kein Beweis, daß der sie bildende Gallenfarbstoff von der Niere ausgeschieden ist. Dieser könnte auch von der Harnblasenschleimhaut stammen. Aber auch dafür haben wir nichts Beweisendes gesehen. Sehr wichtig ist, daß ein so erfahrener Forscher auf dem Gebiet des Ikterus wie *Lepehne* (Mschr. Geburtsh., **60** [1922]) sich dahin ausspricht, daß gelöstes Bilirubin im Harn ikterischer Neugeborener in der Regel nicht zu finden ist. Als Ursache gibt er an, daß das Bilirubin im Blut ein solches von indirekter Reaktion ist, dieses aber beim Menschen die Niere nicht passiert oder nur bei sehr großen Schwellenwerten. Das ist auch unsere Meinung. Auch sei betont, daß *Goldschmidt-Schulhoff* und *Adler* kein Bilirubin im Harn der ikterischen Neugeborenen gefunden haben und angeben, daß der Nachweis von krystallinischem Bilirubin im Harn eine Seltenheit darstellt.

Die *chemische Untersuchung* wurde an denselben 40 Neugeborenen ausgeführt wie die histologische¹. Und zwar bestimmten wir das Bilirubin, wie schon angegeben, in der Galle, in dem Mekonium, in den serösen Flüssigkeiten und im Harn nach der *Hijmanns van den Berghschen*

¹ Alle chemischen Befunde sind in einer größeren Übersichtstabelle zusammengetragen worden. Auf eine Wiedergabe derselben wurde verzichtet, doch steht dieselbe jederzeit zur Verfügung.

Methode mit Ehrlichs Diazoreagens. Dabei kam es uns nicht darauf an, das Bilirubin in den gesamten Flüssigkeiten quantitativ zu bestimmen, sondern vielmehr erstens den qualitativen Nachweis des Bilirubins zu bringen und zweitens festzustellen, ob in der betreffenden Flüssigkeit direkt oder indirekt reagierendes Bilirubin vorhanden war.

Ylppo (Z. Kinderheilk., 3 [1913]) bestimmte spektrophotometrisch den Bilirubingehalt im Mekonium und fand, daß die Gallenfarbstoffsekretion bis zum letzten Fetalmonat minimal ist, dann aber rasch ansteigt. Unsere Untersuchungen zeigten, daß etwa bis zum letzten Fetalmonat die Galle der Gallenblase nur eine indirekte Reaktion auf Bilirubin aufweist, und erst im letzten Fetalmonat auch die direkte Reaktion auftritt.

Das Alter der Neugeborenen wurde sowohl durch die für das jeweilige Alter bekannten Reifezeichen, wie auch aus der Anamnese der Mütter nach den letzten Menses bestimmt. Dabei zeigte sich, daß etwa an der Grenze zwischen dem 8. bis 9. Monat eine direkte verzögerte biphasische Reaktion auftritt. Je älter das Neugeborene ist, um so prompter tritt die direkte Reaktion in der Galle auf und ist beim ausgetragenen Neugeborenen prompt oder biphasisch prompt. Ob das ausgetragene Neugeborene oder die Frühgeburt gelebt hat oder bereits intrauterin oder intra partum gestorben ist, hat nach unseren Untersuchungen keinen Einfluß auf die Bilirubinreaktion in der Blasengalle.

In 3 Fällen von Icterus gravis bei völlig ausgetragenen Neugeborenen, die mehrere Tage gelebt hatten, zeigte sich in der Galle eine prompte direkte neben der indirekten Reaktion.

Nur bei macerierten Früchten mit blutiger Imbibition der Organe und serösen Höhlen wurde eine Ausnahme gefunden, über die weiter unten im Zusammenhang berichtet wird.

Knöpfelmacher und *Cohn* (Mschr. Kinderheilk., 22 [1921]) und *Lepehne* (Mschr. Geburtsh., 60 [1922]) berichten, daß das Mekonium keine direkte, sondern nur die indirekte Reaktion gäbe.

Wir haben das Mekonium schichtenweise untersucht, indem wir sowohl das Mekonium des Rectums, wie auch dasjenige des Colon transversum, des Zökums und schließlich die am meisten oralwärtsgelegene Schicht des Mekoniums auf seine Diazoreaktion prüften.

Dabei gingen wir genau nach den Angaben von *Lepehne* vor, indem wir uns einen wässrigen Auszug aus dem Mekonium herstellten und dann die festen Bestandteile abzentrifugierten.

Wir bestätigen im wesentlichen die Angaben der obengenannten Autoren. Jedoch fanden wir bei den Neugeborenen, die in ihrer Galle eine direkte Reaktion zeigten, in dem oralwärts gelegenen Mekonium (etwa $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{4}$ der oralen Mekoniumsäule) eine direkte, jedoch stets

verzögerte Reaktion neben einer indirekten oder prompt biphasischen Reaktion.

Weiterhin untersuchten wir das Blutserum sowie die Flüssigkeiten der serösen Höhlen auf Bilirubin. Bei unseren 3 Fällen von Icterus gravis fanden wir im Blutserum eine leicht verzögerte biphasische direkte und indirekte Reaktion. Gleichfalls zeigten bei diesen 3 Neugeborenen die Flüssigkeiten der serösen Höhlen einschließlich des Liquor cerebrospinalis dieselbe Reaktion wie das Blutserum.

Bei unseren übrigen Neugeborenen, auch bei Frühgeburten, fanden wir, mit Ausnahme zweier Fälle, im Serum eine leicht verzögerte biphasisch *indirekte* Reaktion. Bei 2 Fällen ließ sich bei fast ausgetragenen Neugeborenen kein Bilirubin im Blutserum nachweisen.

Bei allen diesen Neugeborenen mit indirekter Reaktion im Serum fand sich in der Herzbeutelflüssigkeit gleichfalls eine leicht verzögerte, biphasisch indirekte Reaktion.

Bei den 2 Fällen ohne Bilirubin im Serum war auch kein Bilirubin im Herzbeutelinhalt und den übrigen serösen Höhlen vorhanden. Es handelte sich dabei um eine Frühgeburt im 8. Monat und um ein ausgetragenes Neugeborenes. Auch bei diesen 2 Neugeborenen war die Herzbeutelflüssigkeit intensiv goldgelb gefärbt. Ferner gab trotz starker Gelbfärbung die Herzbeutelflüssigkeit in 3 weiteren Fällen nur eine schwache Diazoreaktion. Man muß also danach annehmen, daß neben dem Bilirubin noch weitere Farbstoffe in den Flüssigkeiten der serösen Höhlen vorhanden sind. Spektroskopisch fanden wir in den meisten Fällen die Absorptionsstreifen von Hämatin in der Herzbeutelflüssigkeit.

Die Pleura- und Peritonealflüssigkeit, die ja auch beim Neugeborenen eine intensive Gelbfärbung zeigt, gewöhnlich aber mehr heller ist als die Herzbeutelflüssigkeit, weisen nur inkonstant Bilirubin auf, jedoch ist die Peritonealflüssigkeit weit häufiger positiv als die Pleuraflüssigkeit. Das mag vielleicht an einem postmortalen Durchdiffundieren von Galle aus der Gallenblase liegen. Wir fanden in einigen Fällen, die wenige Stunden post mortem zur Sektion kamen, die um die Gallenblase herumliegende Darm- und Netzserosa intensiv gallig verfärbt. Ferner fanden wir bei einem Fall, bei dem Serum, Pleura und Perikardflüssigkeit nur indirekt, die Galle dagegen auch direkt reagierte, in der Peritonealflüssigkeit eine schwache direkte verzögerte Reaktion. Auch in diesem Falle ist ein postmortales Durchdiffundieren des Gallenfarbstoffes aus der Gallenblase anzunehmen. Wir fanden fernerhin in einigen Fällen sowohl in der Pleura- wie in der Peritonealflüssigkeit spektroskopisch Hämatin. Ferner wurde, soweit sie vorhanden war, die Ödemflüssigkeit der Kopfgeschwulst die stets stark gelb gefärbt war, untersucht. Sie zeigten dieselbe Diazoreaktionen wie das Blutserum der einzelnen Neugeborenen.

Zur Untersuchung des Harns stand uns von unseren 3 Fällen von

Icterus gravis nur in einem Fall Material zur Verfügung, da in den beiden anderen Fällen die Harnblase leer war. In diesem Falle fanden wir eine stark prompte direkte wie indirekte Reaktion auf Bilirubin. Bei den übrigen Neugeborenen fanden wir, soweit Material vorhanden war (19 Fälle), *niemals* im Harn Bilirubin, weder direkt noch indirekt reagierendes.

Ganz anders wie die übrigen Neugeborenen verhalten sich die macerierten Früchte. Bekanntlich findet sich bei ihnen in den Körperhöhlen reichlich blutfarbene Flüssigkeit. Auch die Blasengalle wie das Mekonium sind blutig imbibiert.

Im ganzen haben wir bei 7 macerierten Früchten die obengenannten Körperflüssigkeiten auf Bilirubin untersucht. In 2 Fällen von etwa im 7. bis 8. Monat abgestorbenen macerierten Feten fand sich noch eine indirekte prompte biphasische Diazoreaktion in der Galle und im Mekonium. Sonst aber reagierten weder die Galle, noch das Mekonium, noch die übrigen Körperflüssigkeiten mit einem Farbenumschlag auf Zusatz des Diazoreagens. Bei diesen macerierten Früchten war es erforderlich, wegen der Rotfärbung des Materials, die durch die blutige Imbibition bedingt war, die Tannhausersche Reaktion auf Bilirubin anzuwenden, bei der der Farbenumschlag blau ist, während er ja bei der von den Berghschen Reaktion rot ist. Man ersieht aus diesen Untersuchungen, daß wahrscheinlich bei den macerierten Früchten das Bilirubin irgendwie verändert sein muß, so daß es die Diazoreaktion nicht mehr gibt.

Schließlich untersuchten wir noch das Mekonium bzw. den Stuhl bei Neugeborenen, die mehrere Tage gelebt hatten, auf *Urobilin*. Im Mekonium haben wir in keinem Falle Urobilin nachweisen können. Wohl in einigen Fällen im Stuhl nach Milchgenuß eine geringe Spur Urobilin. Wir bestimmten das Urobilin spektroskopisch nach Zusatz von Chlorzink-Ammoniak.

Unter *welchem einheitlichen Gesichtspunkt* kann man nun alle diese chemischen und morphologischen Bilirubinbefunde beim ikterischen Neugeborenen zusammenfassen? Nehmen wir die heutige Theorie von der anhepatocellulären Entstehung des Icterus neonatorum, welche sich auf klinische, anatomische und physiologische Befunde gründet (s. *Schultz*) als gesichert an, so werden auch alle übrigen oben beschriebenen chemischen und morphologisch-kristallinischen Bilirubinbefunde damit erklärt. Allerdings müssen wir dabei noch die Annahme machen, daß das anhepatocellulär entstehende Bilirubin ausschließlich die indirekte Reaktion gibt, während das Bilirubin, welches die Leberzellen passiert hat, die direkte und indirekte Reaktion gibt (*Hijmanns van den Bergh*). Es würde sich also bei dem physiologischen Icterus neonatorum immer nun um die Anreicherung des indirekt reagierenden Bilirubins oder des Bilirubins I, wie es der eine von uns genannt hat (*Aschoff*, *Acta path. scand.*, 5, 338 [1928]) handeln

können. Von diesem müssen wir annehmen, daß es schon bald nach seiner Bildung im Blute in die Gewebe und besonders in die Körperhöhlenflüssigkeiten übertritt, und wie im Blute so auch dort nach dem Tode zu einer Auskrystallisierung gelangt oder gelangen kann, selbst wenn ein sichtbarer Ikterus der Gewebe oder der Haut noch gar nicht besteht. Diese Bilirubinnadeln werden alsbald von den überlebenden Makrophagen der Körperhöhlen phagocytiert. Da das die indirekte Reaktion gebende Bilirubin I beim Menschen das Nierenfilter nicht oder nur bei ganz hohen Schwellenwerten passieren kann, so fehlt es in der Regel im Harn der ikterischen Neugeborenen.

Die im chemischen Bericht genauer besprochenen Befunde über die Reaktionsform des Bilirubins in den Körperhöhlenflüssigkeiten und im Blute, über das Fehlen des Bilirubins im Harn sprechen in Übereinstimmung mit den morphologischen Befunden für diese Annahme.

Unsere Beobachtungen führen zu folgenden Ergebnissen:

1. Die Auskrystallisierung des Bilirubins beim Icterus neonatorum ist eine Eigentümlichkeit dieser Ikterusform, die sich nur selten beim Ikterus der Erwachsenen und hier anscheinend nur bei den hyperfunktionellen Formen des Ikterus findet.

2. Die Auskrystallisierung findet nicht nur in dem Blut und in den Geweben, sondern auch in den Körperhöhlenflüssigkeiten des Neugeborenen statt. Diese Krystalle werden noch nach dem Tode von Wanderzellen aufgenommen.

3. Im Harn der betreffenden Neugeborenen werden in der Regel keine Gallenfarbstoffniederschläge gefunden. Die Niere muß gegen diese Art von Gallenfarbstoff abgedichtet sein. Der Bilirubininfarkt der Niere der ikterischen Neugeborenen ist kein Ausscheidungsphänomen.

4. Die chemische Untersuchung zeigt in der Tat, daß der Gallenfarbstoff im Blut und in den Körperhöhlenflüssigkeiten des Neugeborenen nur die indirekte Reaktion gibt.

5. Dieses Bilirubin wird, in Übereinstimmung mit den morphologischen Befunden (Neumann), schon zu einer Zeit in den Körperhöhlenflüssigkeiten, besonders in derjenigen der Perikardhöhle gefunden, wo noch gar kein sichtbarer Ikterus der Gewebe und der Haut besteht. In der Perikardhöhle läßt sich dieses Bilirubin so gut wie regelmäßig bei Totgeborenen nachweisen.

6. Die Galle der Gallenwege und der gallige Inhalt des Darms zeigen in der Regel beim Frühgeborenen die indirekte, bei reifen Früchten auch die direkte Bilirubinreaktion.

7. Die oben besprochenen morphologischen und chemischen Befunde sind ein weiterer Beweis dafür, daß der Icterus neonatorum auf einer übermäßigen Bildung von Gallenfarbstoff außerhalb der Leberzellen beruht.