

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin  
[Direktor: Prof. R. Rössle].)

## Zur Pathogenese der Cholangitiden.

Von

Dr. La Manna (Catania).

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 21. Januar 1936.)

Die Tatsache, daß auch heute noch die Meinungen über die Pathogenese der Cholangitiden<sup>1</sup> auseinandergehen, bringt es mit sich, daß es immer von neuem nötig wird, dieses Problem wieder aufzugreifen. Übersieht man das Schrifttum, so kann man feststellen, daß sich der größte Teil der Forscher mit der Lösung des Problems auf Grund von Erfahrungen auf bakteriologischer, experimenteller und klinischer Unterlage befaßte, während die anatomischen Untersuchungen hingegen vernachlässigt wurden. Dieser Mangel erweckte die Vermutung, ob nicht in den Fällen, in denen kein histologischer Befund vorlag, bei ausschließlicher bakteriologischer Untersuchung und positivem Bakterienbefund eine Infektion mit einer Entzündung der Gallengänge verwechselt wurde. Das führte uns dazu, histologische Untersuchungen vorzunehmen. Unser Material erstreckt sich auf rund 300 Fälle, bei denen in etwas mehr als der Hälfte Cholezystitiden vorlagen, fast immer von chronischer Art. Bei jedem Fall wurden histologisch verschiedene Teile der Leber (rechter und linker Lappen, Hilus, Peripherie, Zentralgebiet) untersucht.

Es wäre eine Wiederholung, wollte man irgendwelche Beispiele anführen, die bezeugen sollen, wie unter den verschiedensten pathologischen oder experimentellen Bedingungen Keime vom Blutkreislauf in die Galle kommen können. Ihr Vorhandensein dort berechtigt allein noch nicht dazu, die Diagnose Cholangitis zu stellen, wie auch niemand eine Stomatitis allein daraus diagnostizieren wird, wenn er in der Mundöffnung virulente Keime findet. Wie bekannt kommen Keime auf intracanalicularm Wege (enterogene Infektion) in die Gallenwege oder durch die Pfortader (speziell bei enterogener Toxikose), durch die Art. hepatica, die Lebervenen, die Bauchhöhle und die Lymphwege. Am schärfsten war der Streit um die beiden verbreitetsten Zufußwege entstanden: hämatogen (oder absteigend) und intracanalicular (aufsteigend).

Auf wie unsicherem Boden die bisherige Lehre von der Pathogenese der intrahepatischen Gallenwege beruht, möge eine Übersicht über

<sup>1</sup> Im folgenden wird der Ausdruck Cholangitis von mir zur Bezeichnung der Entzündung der gesamten Abschnitte des Gallengangssystems benutzt, von den Gallencapillaren bis zur *Vaterschen Papille*; wenn die Gallenblase inbegriffen sein soll, wird der Ausdruck „totale Cholangitis“ verwendet werden.

das einschlägige Schrifttum zeigen; eine solche ist in den letzten Jahren nicht zusammengestellt worden.

### Die Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen.

Die meisten bakteriologischen Untersuchungen wurden am Darminhalt (mittels Duodenalsonde oder der Darmpatrone von *v. d. Reis*) oder der Galle von Gallenblasen, die von Leichen oder während des Lebens operativ entfernt wurden, angestellt. *Hoefert, St. Klein, Bogendörfer, Frank, Löwenberg, Seeber, Lyon B. B. Vincent* u. a. kamen zu dem gleichen Ergebnis, daß es sich bei den Keimen im Duodenalsaft bei Gallenwegsentzündungen meist um Colibacillen und Enterokokken handelt. *Weilbauer* behauptet hingegen, der größte Prozentsatz bestehe aus Pneumokokken (60%), Staphylokokken (40%); Enterokokken fand er nicht. *K. Meyer* bemerkt jedoch, daß es morphologisch sehr schwer ist, Enterokokken von Pneumokokken zu unterscheiden. Er vermutet, daß *Weilbauer* technische Fehler unterlaufen sind, da die Ergebnisse von denen der meisten Forscher so grundsätzlich abweichen und der Enterococcus ein gewöhnlicher Darmbewohner ist, während Pneumokokken im Darm äußerst selten sind. Ebenso geht aus den mit der Galle vorgenommenen Untersuchungen von *Metze, Feldmann, Wagner, Hortmann, Petersen, Pesch* und *Hoffmann, Miyake* und *Ishiyama, K. Meyer, Gundel* u. a. hervor, daß die häufigsten Erreger die Colibacillen und Enterokokken sind. Neben zahlreichen Fällen aus der Literatur berichtet *Posselt* über 350 selbst untersuchte chirurgisch entfernte Gallenblasenfälle und kommt zu demselben Befund wie *K. Meyer* und *Gundel*, nämlich daß die klassischen Keime bei den Cholangitiden, die die Infektion hervorrufen, die Colibakterien und Enterokokken sind, denen eine nicht charakteristische Gruppe folgt, die von den verschiedensten Erregern gebildet wird (Pyocyanus, Influenza, Proteus, Friedländer, Emphysematosus, Staphylococcus, Streptococcus haemolyticus und viridans usw.). Diese kommen genau so in die Gallengänge wie in ein anderes Organ und bilden nach *K. Meyer* 10% der gesamten Bakterienflora der Galle. Der Duodenalsaft gesunder Menschen ist steril oder enthält wenige Keime. Sind die Gallenwege entzündet, so kann man aus dem Saft dieselben Erreger wie aus der Galle isolieren (*Aschoff*). Dieses Zusammentreffen ließ den größten Teil der Forscher behaupten, daß die abnormerweise gewucherten Keime des Darms den starken Verteidigungswall aus Muskeln und Drüsen der *Vaterschen Papille* überschritten haben und danach die Cholangitis bewirkt haben. Diese pathogenetische Auffassung, die von *Naunyn, Gilbert, Lippmann* u. a. ausgeht, ist von einigen anderen bekämpft worden, deren Untersuchungen allerdings einer objektiven Kritik nicht standhalten können. Zum Beispiel bemerkt *Kettler* zu dem ersten der beiden von *Fraenkel* beschriebenen Sektionsfälle<sup>1</sup>, daß nur ein Befund die Diagnose Cholangitis zu stellen erlaube, nämlich die Infiltration der Wand und die Durchwanderung der Leukocyten in das Lumen der Gallengänge. *Fraenkel* sagt jedoch nichts über die Epithelveränderungen, die Größe der Durchwanderung, über die Menge der Leukocyten im Lumen, „Die Entzündungszellen bestehen aus lymphoidem Gewebe; es fehlen dabei Polynukleären.“ Unserer Meinung nach spricht dieses gegen die Diagnose Cholangitis und läßt vielmehr vermuten, daß es sich um pericanaliculäre lymphatische Anhäufungen handelte, auf deren Ätiologie und Pathogenese wir an anderem Orte eingegangen sind<sup>2</sup>. *Fraenkel* fand in der Galle des oben genannten Falles den Paratyphusbacillus A, von dem er Kulturen anlegte und in die Bauchhöhle von 3 Meerschweinchen injizierte. Die histologischen Befunde bei diesen Versuchstieren und die des zweiten Sektionsfalles sind weniger eingehend beschrieben worden. Auf Grund dieser wenigen

<sup>1</sup> *Fraenkel*: Münch. med. Wschr. 1918 20.

<sup>2</sup> *La Manna*: Virchows Arch. 296.

Tatsachen war er der Meinung, daß die hämatogenen Cholangitiden sehr häufig vorkommen müßten, besonders wenn das Krankheitsbild von Ikterus begleitet sei. Das gelte besonders für die Leberkomplikationen bei Typhus. Die Behauptungen *Fraenckels* sind wegen des geringen untersuchten Materials nicht mit Sicherheit als bewiesen anzusehen. Was diese letzte Bemerkung anbelangt, so kann man den Gegenbeweis darin finden, daß gerade bei typhösen Infektionen die Cholangitiden eine Seltenheit sind. Unter 2000 Typhusfällen fand *Jolowicz* nur 3 Cholecystitiden; unter 2000 fand *Hölscher* nur 5 und *Lotze* bei 800 nur 3.

Bei seinen klinischen Betrachtungen über postoperative Störungen, die manchmal viele Monate nach der Cholecystektomie vorkommen, behauptet *Poppert*, daß gerade die Formen, die heftig auftreten, auf Cholangitis oder Cholangiolitis zurückzuführen sind. Obgleich er nichts über die Pathogenese sagt, so gibt er doch zu verstehen, daß der hämatogene Weg derjenige sein müsse, den die Keime einschlagen. Er lehnt sich hiermit vollkommen an die Ergebnisse der Untersuchungen *Gundermanns* an. Was bei seiner Erörterung nicht annehmbar scheint, ist seine Begründung der Richtigkeit der Diagnose Cholangiolitis einzig auf Grund positiven bakteriologischen Befundes der Leberkulturen. Bekanntlich können aber solche Kulturen bei den verschiedensten Infektionsvorgängen positiv angehen, ohne zur sicheren Diagnose einer intrahepatischen Cholangitis zu berechtigen. Eine Reihe Untersuchungen *Gundermanns* besteht aus dem bakteriologischen und histologischen Studium von 245 Fällen, bei denen er Kulturen nach der *Huntemüllerschen* Anreicherungsmethode von Galle, Leberstückchen und Gallenblasenwand anlegte. Der Befund an der Galle (226mal gezüchtet) war in etwa 50% positiv. 147mal wurde von Leberstückchen gezüchtet, von diesen erhielt er 108mal ein positives Ergebnis. Die Züchtung von Keimen aus der Gallenblasenwand waren immer positiv. Histologische Untersuchungen wurden nicht immer durchgeführt. Seine Beschreibungen sind nicht eindeutig und beweisend: kleinzelige Infiltrationen im intraacinösen Gewebe, Keime in den *Glissionschen* Kapseln und fast immer fehlend im Innern der Acini.

Auch *Kliewe* züchtete nach derselben Methode aus Gallenblasenwänden Leberstückchen und Galle von 150 Fällen. Der Befund war bei 100 bzw. 80,58% positiv. Am häufigsten war *Staphylococcus* (zu 68% in der Gallenblasenwand, zu 63% in den Leberstückchen und zu 16% in der Galle). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte *Huntemüller* in 184 Fällen. Diese letztgenannten nahmen keine histologischen Untersuchungen vor.

Nach *Kliewe*, *Gundermann*, *Huntemüller* ist der *Staphylococcus*, wenigstens in Deutschland, der am weitesten verbreitetste Erreger der Cholangitiden. Der *Staphylococcus* gelange hämatogen in die Gallengänge, denn sonst könnte man sich nicht die Befunde der künstlichen Kulturen erklären. Wäre der Weg enterogen, so müßten wir für die Galle die höchsten Prozentsätze der positiven Befunde vorfinden. Dieses kann man jedoch nicht bedingungslos annehmen, weil die Befunde nicht ganz einwandfrei sind. Vor allem erlauben die histologischen Beschreibungen *Gundermanns* nicht, mit Sicherheit die Diagnose Cholangitis oder Cholangiolitis zu stellen. Was die bakteriologische Seite der Frage anbetrifft, so wurden nach *Gundermann*, *Kliewe* und *Huntemüller* von *Miyake* und *Ishiyama*, *Pesch* und *Hoffmann* u. a. Kontrollversuche nach der eben genannten Methode *Huntemüllers* ausgeführt. Bestätigt wurde nicht nur die Statistik, sondern auch der Schluß, daß die Anwesenheit der Staphylokokken auf Verunreinigungen beruhe. Gleicher Ansicht waren *Mestitz* und *Rittner*, *Schultze*, *Kuöllich*. Der *Staphylococcus* gelangt sehr schwer vom Blut in die Galle und geschieht dieses bei Cholangitiden, so ist dies doch bedeutungslos, da die Galle für diesen ein schlechter Nährboden ist. In einer Untersuchungsgruppe *Gundermanns* wurden einige klinische Fälle dargelegt, bei denen der Befund der Kulturen von Leberstückchen, die bei Operation gewonnen wurden, positiv waren. Da bei diesen Fällen Ikterus vorhanden war,

glaubt der Verfasser annehmen zu dürfen, daß es sich hier um eine Cholangiolitis handle. Eigene Untersuchungen werden wir in kurzer Zeit folgen lassen und sichere Beweise bringen, die diese Annahme widerlegen.

*Chiray, Pavel* und *Semelaigne* legen keinen großen Wert auf die enterogene Infektion, stimmen hingegen der hämatogenen zu, die entweder einen kurzen oder einen langen Weg einschlagen kann. Im ersten Falle werden die Keime vom Darm aus in die Blutbahn aufgenommen und durch die Pfortader in die Galle gebracht. Dies gilt für die Darmkeime, die gewöhnlich nicht in den großen Kreislauf gelangen. Im zweiten Fall, der meistens bei Allgemeininfektion auftritt, gelangen die Keime in die Galle, nachdem sie vom Chylus aus durch *Ductus thoracicus-Herz-Art. hepatica* in die Leber gekommen sind. Welchen Weg sie auch nehmen, so sollen die infektiösen Keime bei ihrem Eintritt in die Gallenwege jedesmal Entzündungen verursachen. Als Beweis für die erste pathogenetische Erklärung führen die Verfasser keine beweisenden Tatsachen an, die ihre Annahme bestätigen könnten. Was die hämatogene Infektion durch die *Art. hepatica* anbelangt, so erwähnen sie als Beispiel den Typhus, der, wie schon oben erwähnt wurde, gerade die Infektion ist, bei der Cholangitiden eine große Seltenheit sind. *Rosenthal* behauptet in einer kurzen Abhandlung über die Fälle von *Titze* und *Winckler*, daß man als den wahrscheinlichsten Zugangsweg den hämatogenen ansehen müsse, weil es leicht sei, experimentell eine Cholangitis mit Injektionen von Keimen ins Blut hervorzurufen, dagegen schwer durch Einführung von Keimen in den Darm. Zum Beweis seiner Behauptung führt der Verfasser weder eigene noch fremde Untersuchungen an. Hierzu ist noch zu sagen, daß es keine ausreichenden Versuchsreihen gibt, in denen es gelungen wäre, eine Cholangitis im Anschluß an eine experimentell erzeugte Allgemeininfektion hervorzurufen. Andererseits ist eine einfache Einführung von Erregern in den Darm nicht ausreichend für die Erzeugung einer Entzündung der Gallenwege. Der gesunde Darm besitzt gerade im Duodenaltractus Verteidigungsmittel, die eine Wucherung der Keime verhindern. Wir werden weiter unten sehen, daß die Pathogenese der Cholangitiden an die gleichzeitige Anwesenheit verschiedener Faktoren gebunden ist, die ineinander greifen, während einzelne von ihnen aber sehr schwer ein Anhafte von Erregern gestatten. *Hedinger* meint auf Grund der unsicheren *Naunynschen* „Cholangie“, daß oft die intrahepatischen Gallengänge noch vor der Gallenblase entzündet sind. Da der cholezystitische Symptomenkomplex im Vordergrund steht, so bleibt das Bild der intrahepatischen Cholangitis verborgen und eine Identifizierung dieser Entzündung wird unmöglich. Als Beweis für diese Annahme erwähnt der Verfasser nur 2 Fälle, die er ungenügend erklärt und auf die wir später noch zurückkommen werden (Cholangitis lenta).

*Pettinari* behauptet ebenfalls auf Grund von nur 18 Probeentnahmen von der Leber bei Cholecystektomien, daß die Gallengänge sich auf dem Blutwege infizieren und daß den Cholecystitiden meist eine intrahepatische Cholangitis vorangehe. Sein Beobachtungsmaterial ist jedoch so gering und die Untersuchungsmethode so wenig den Zwecken angepaßt, daß die Möglichkeit seiner Deutung sehr unsicher erscheint; er benutzte Leberstückchen aus der Peripherie, wo, wie bekannt, schon physiologisch Involutionsvorgänge vorkommen, die sich durch kleinzelige Infiltrationen, Sklerosen der *Glissonschen* Scheiden und der Wände der Gallengänge usw. kundgeben. Um nicht weitschweifig zu werden, wollen wir andere Fälle, die auf unsicherer Grundlage stehen, gar nicht erst erwähnen.

Der Haupteindruck, den wir bei diesem Überblick gewonnen haben, ist eine Überschätzung der bakteriologischen, histologischen und klinischen Befunde. Wir haben schon gesagt, daß im Kreislauf Keime häufiger sind als angenommen wird, und daß aus der Galle die Erreger der verschiedensten Infektionen isoliert worden sind. Vor langer Zeit erwähnte

*Naunyn* schon, daß ein Gegensatz zwischen dem häufigen Vorkommen der infektiösen Keime in der Galle (besonders derjenigen, die sich in der selben leicht vermehren) und der Seltenheit der Cholecystitiden bestehe. Als klassisches Beispiel sei wieder die typhöse Infektion genannt. Andererseits wurde schon experimentell gezeigt, daß das einfache Einführen von Keimen ins Blut im allgemeinen keine Gallenwegsentzündung hervorruft. Die Leber ist nämlich ein Organ mit weiten Capillaren, die wie Milz, Lymphknoten, Knochenmark enge Beziehungen mit dem R.E.S. hat. Die Leber ist, wie aus den Versuchen *Schultzes* hervorgeht, das am meisten im Abwehrkampf befindliche Organ. *Cotton* und *Pawlowschy* kamen zu ähnlichen Ergebnissen, daß nämlich die in das Blut gelangten Milzbrandbacillen fast nie in die Galle übergehen und Staphylokokken nur in der Hälfte der Fälle. *Knasniewski* und *Henning* sahen bei Eindringen des *Streptococcus haemolyticus* und *viridans* ins Blut kein Ausscheiden derselben mit der Galle, wie es beim *Enterococcus* der Fall war.

*K. Meyer* und *Löwenberg* zeigen, daß der *Enterococcus* unter allen verwandten Keimen (*Strept. haemol.*, *viridans* usw.) am leichtesten in der Galle gedeiht. Die gleichen Untersucher konnten weiterhin zeigen, daß unter den vielen im Blut kreisenden Keimen nur die aus dem Darm kommenden (*Coli* und *Enterokokken*) Cholecystitiden hervorrufen; die anderen werden durch die Zellen des R.E.S. aufgehalten oder gehen in die Galle über, ohne eine Entzündung der Ausführungsgänge hervorzurufen. Sie behaupten außerdem, daß die Anwesenheit der Keime in der Gallenblase allein nicht immer genüge, um eine Cholecystitis entstehen zu lassen; hierzu gehört noch eine weitere Vorbedingung, nämlich Gallenstauung. *Schrader* erwähnt ein häufiges Vorkommen von Cholecystitis durch Enterokokken, von denen aber selten eine Sepsis hervorgerufen wird. Intravenös gab er unter den verschiedensten Bedingungen *Enterococcus B* bei oder auch ohne Durchgängigkeit der Gallenwege und erhielt weder Cholangitis noch Cholecystitis. Die Einführung dieses Keimes in die Gallenblase nach vorangegangener Abbindung des *Cysticus* ruft keine Cholecystitis hervor. Unterbindet man jedoch den *Chole-dochus* und spritzt den Erreger oberhalb der Unterbindung ein, so erhält man eine Cholangitis. Auch *Aschoff* bemerkte ein Eindringen fast aller zirkulierenden Keime in die Galle, aber nicht immer eine Cholecystitis. Bei Anwesenheit einer anderen Krankheit, besonders einer Cholelithiasis, wird leichter eine Entzündung hervorgerufen. *Miyake* verimpfte verschiedene Keime (*Coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Typhus* usw.) und fand nicht immer einen positiven Befund in der Gallenblase. Er meint, die Keime seien in der Leber zurückgehalten worden, da hier die Kultur positiv ausfiel.

*Aiello* untersuchte mit Hilfe der Oxydasereaktion 43 Fälle von Allgemeininfektion, mit positivem Befund von Keimen im Blut, darauf wie häufig bei diesen Fällen eine „capilläre Cholangitis“ vorhanden war.

Nur 6mal fand er die „Andeutung“ einer Reaktion. Hieraus ersieht man, daß der Verfasser den Ausdruck Cholangiolitis nicht gebrauchen will, da er keine genügende sichere Unterlagen dazu hat. Ähnliche histologische Bilder wie die, bei denen *Aiello* von einer „Andeutung“ einer Reaktion spricht, fanden wir auch in vielen mit oder ohne Ikterus einhergehenden Fällen von Allgemeininfektion; wir trafen solche besonders häufig bei Leukocytose der Capillaren oder bei Hepatitis serosa acuta.

Aus unserem ganzen Material wählten wir nun für unsere Untersuchungen:

- A. Fälle von Allgemeininfektionen mit oder ohne Cholangitis.
- B. Fälle von Ikterus mit oder ohne Cholangitis, aber ohne Allgemeininfektion.
- C. Fälle von Ikterus bei Allgemeininfektion mit oder ohne Cholangitis.

#### *A. Fälle von Allgemeininfektionen mit oder ohne Cholangitis.*

In einer Untersuchung über die Pathogenese der Cholangitiden darf man nicht ohne weiteres experimentelle Befunde an Tieren ausgewählten Sektionsfällen gleichstellen. Man muß nämlich bei jedem Experiment sich die Quantität, Qualität und Virulenz der Keime, das Alter, Gewicht, die Rasse und Widerstandsfähigkeit der verschiedenen Tiere, wie auch die dazugehörigen klimatischen Bedingungen, Temperatur usw. vor Augen halten. Schon das einfache Einführen der Keime ist ein Vorgang, der außerhalb des natürlichen Vorkommens liegt. Weiterhin hat die pathologisch-anatomische Methode auch einen großen Vorteil gegenüber den klinischen Erhebungen, indem sie eingehend alle Organe berücksichtigen kann.

Unsere Diagnose einer Allgemeininfektion beruht nicht nur auf dem Nachweis von Erregern im Blut oder in der Milz, was oft, aber nicht immer, festgestellt wurde, sondern auch auf den pathologisch-anatomischen Veränderungen der Organe, besonders der Erweichung und Vergrößerung der Milz, dem toxischen Ödem der Parenchyme usw. In die Gruppe von Allgemeininfektion haben wir auch solche Fälle hineingenommen, die bei geringer Milzreaktion sonstige anatomische Veränderungen aufwiesen, die auf eine Allgemeininfektion schließen ließen (z. B. aktive Endokarditis, Herdnephritis usw.). Um ganz sicher zu gehen, war ich bei der Auswahl meiner Fälle sehr sorgfältig. So habe ich z. B. viele Fälle, in denen andere Krankheiten (Pneumonie, Prostatitis, Empyem der Gallenblase, der Pleura, Nebenhöhlen, Otitis media, ulceröse Darmtuberkulose, ulcerierte Carcinome usw.) dazu hätten verleiten können, eine Allgemeininfektion anzunehmen, nicht in diese Gruppe aufgenommen, wenn ihnen die Zeichen einer Allgemeininfektion fehlten und bei diesen Fällen auch keine bakteriologischen Untersuchungen gemacht worden waren. Ebensowenig habe ich die Fälle von Ikterus

mit oder ohne Allgemeininfektion verwertet, wenn gleichzeitig eine andere Krankheit dies Krankheitsbild komplizierte (z. B. Cirrhose). So habe ich auch verschiedene Fälle ausgeschaltet, in welchen es sehr wahrscheinlich war, daß die Gallengänge infiziert waren, wie z. B. ein Fall von Krebs der Papilla Vateri mit Erweiterung der Gallengänge und Ikterus oder Zeichen von Allgemeininfektion fehlten. Die Primärherde, von denen die Allgemeininfektion ausging, lagen im Bereich der Pfortader oder in Bezirken, aus denen der Weg für die Keime zur Leber

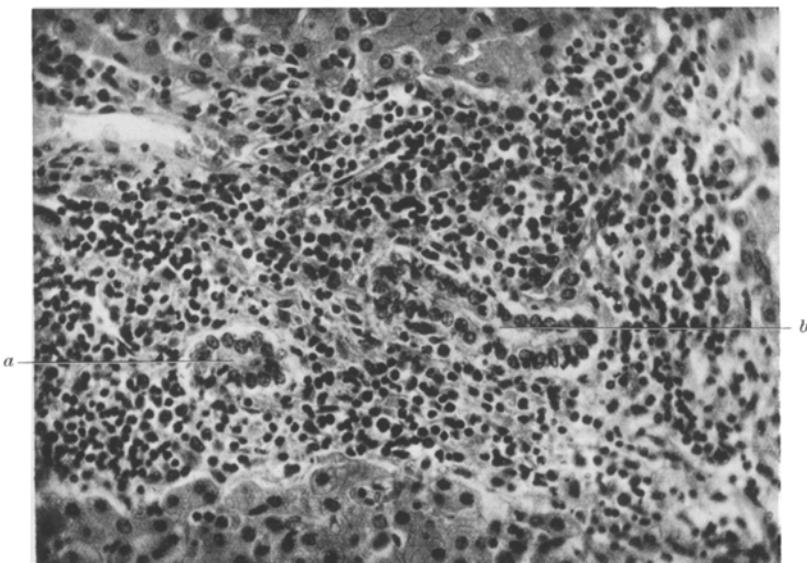


Abb. 1. Anfangsstadium einer Cholangiolitis. *a* und *b* Durchwanderung von Leukocyten. Alle Aufnahmen sind unter denselben Bedingungen gemacht worden: Photookular 6×. Zeiß Fluoritsystem 4,5 mm. Auszug 66 cm.

nur durch die Art. hepatica führt. Mit meinem Untersuchungsmaterial wollte ich die Häufigkeit der Cholangitiden besonders auch der Cholangiolitiden feststellen, wobei ich mich auf einen ähnlichen Standpunkt stelle wie *Aiello*. Wenn also Entzündungen der Gallengänge bei Allgemeininfektionen vorkämen, so müßten wir logischerweise die ersten pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Gallencapillaren erwarten. Wenn dies den Tatsachen entspricht und ebenso die Behauptung *Naunyns*, *Umbers*, *Fraenkels*, *Siegmunds* u. a., nach welchen die hämatogene Cholangitis ein häufiges Vorkommnis ist, müßte man in unseren Fällen eine viel größere Anzahl von Cholangitiden erwarten, besonders unter den mit Ikterus einhergehenden und noch mehr bei denen mit Ikterus und Allgemeininfektion. Die Ergebnisse bestätigen hingegen nicht die Behauptung obiger Verfasser, die mehr auf klinische

Vermutungen als auf anatomische Untersuchungen beruhen. Unter dem ganzen Material fanden sich nur 3 Fälle mit Cholangiolitis.

Um unsere Untersuchungen verständlicher zu machen, wollen wir einige histologische Bilder kurz beschreiben.

Abb. 1 betrifft ein 6jähriges weibliches Kind, das 5 Tage vor dem Tode an Scharlach erkrankte.

Anatomische Diagnose (S.-Nr. 1124/35): Scharlachexanthem. Schwellung beider Tonsillen sowie des gesamten lymphatischen Rachenrings und der beiderseitigen submaxillären Lymphknoten. Enanthem des Pharynx und des Oesophagus mit Bildung flacher Geschwürchen. Hyperplasie und fragliche Nekrose der Follikel der Milz. Eitrige Otitis media links; Thrombose beider Sinus sigmoidei, fortgeleitet

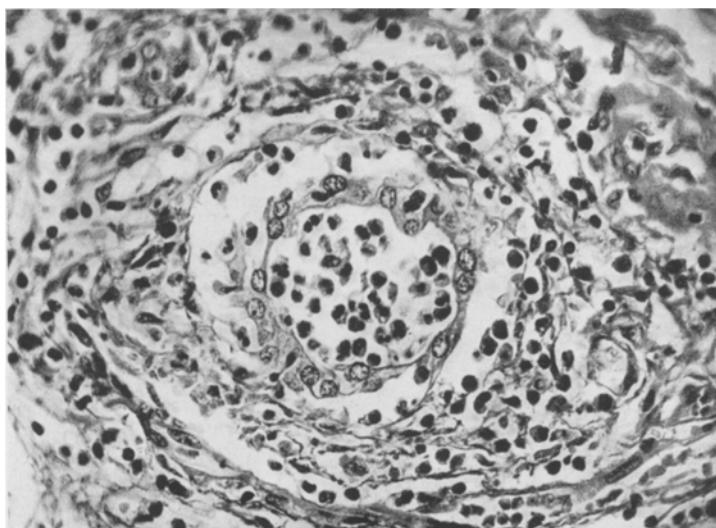


Abb. 2. Eitrige Cholangiolitis. Quergetroffener kleiner Gallengang; viele Leukocyten in seiner Lichtung und Umgebung.

bis in die hinteren Anteile des Sinus sagittalis superior. Schweres Ödem und trübe Schwellung von Nieren und Leber. Blähung der Lungen. Vereinzelte Herdpneumonien in beiden Lungenunterlappen; schleimig-hämmorrhagische Bronchitis. Entfettung der Nebennieren. Trübe Schwellung des Myokards. Starke Entwicklung des lymphatischen Apparates im Mesenterium. Kein Ikterus. Herzblut und Milz steril.

Histologisch: *Leber*: Starke Leukocytose der Acini und fast aller Glissonschen Scheiden. Hier findet sich eine beginnende Cholangiolitis; die Epithelien zeigen Lücken, die von Leukocyten besetzt sind; in der Lichtung wenige Leukocyten, Kanälchen kaum deformiert. Sonst Hepatitis serosa acuta, Hepatose, Gallenröhren nur hie und da darstellbar.

Die Abb. 4, 5 zeigen ein fortgeschrittenes Stadium der Cholangiolitis. Die Wand der Gallengänge ist von Leukocyten durchsetzt, an einigen Stellen zerstört. Dilatation und Deformierung der Kanälchen. In der Lichtung mehrere Leukocyten (vorwiegend polymorphkernige).

Auf den Abb. 2 und 3 sieht man Längs- und Querschnitte von stark erweiterten Gallencapillaren. Im Lumen viele polymorphe Leukocyten. Die Wand an einigen Stellen zerstört<sup>1</sup>.

Im übrigen war die Leber immer mitbeteiligt an der Allgemeininfektion und stellte bald eine einfache Mobilisierung der Sternzellen, bald eine Hépatitis serosa acuta, bald eine mehr oder weniger starke Leukocytose der Capillaren oder Lymphocytenanhäufung um die Gallenkanäle herum dar. Eine reine Cholangiolitis war aber nirgends vorhanden. Hier muß man bemerken, daß bei Allgemeininfektion, mit oder

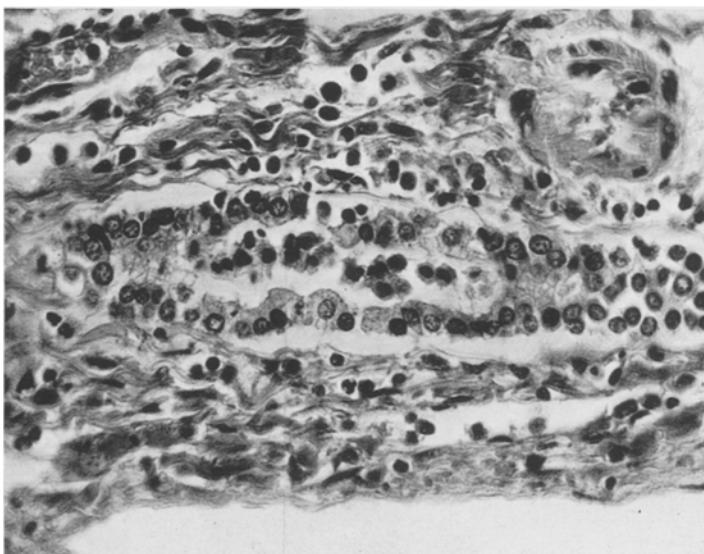


Abb. 3. Wie Abb. 2; Gallengang längsgetroffen.

ohne Ikterus, vereinzelte cholangiolitische Herde nicht so selten sind wie die echte Cholangiolitis selbst. Dies aber berechtigt uns nicht die spärlichen cholangiolitischen Bezirke in den Vordergrund der anatomischen Diagnose zu stellen, als wenn sie der Hauptbefund wären. Die Allgemeininfektionsfälle ohne Ikterus betragen 68, worunter bei 41 extrahepatische Cholangitis vorlag (fast immer handelte es sich um chronische Cholecystitis mit Cholelithiasis). Der Ausgangspunkt für die Allgemeininfektion war ein ganz verschiedener: Erysipel, Endophlebitis der Vena hepatica, Gasphlegmone der Beine, Typhus, Endokarditis, Decubitus, rezidivierende Meningitis epidemica, in 2 Fällen akute Cholecystitis, Nackenkarbunkel usw. In den Milzkulturen oder im Herzblut

<sup>1</sup> Die Abb. 2, 3, 4 und 5 betreffen die Sektionsfälle Nr. 101/35 bzw. 78/35, über die wir in Virchows Arch. 296, 249 schon berichtet haben.

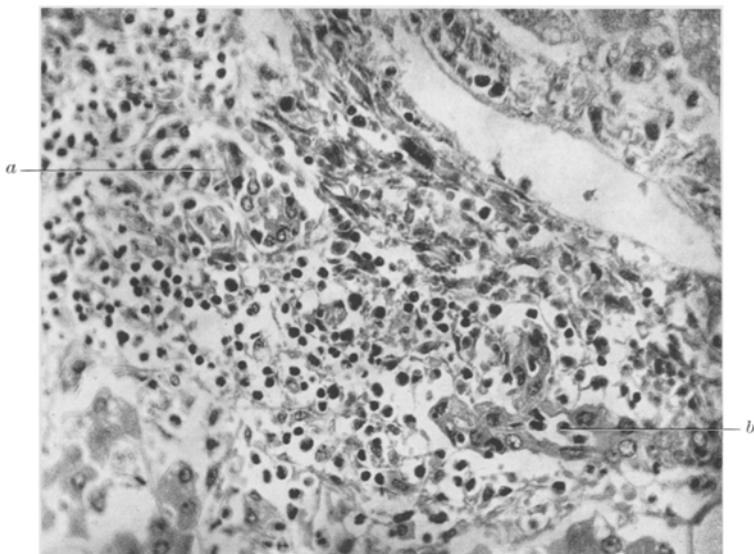


Abb. 4. Cholangiolitis. *a* und *b*: schwer entzündete Gallencapillaren.

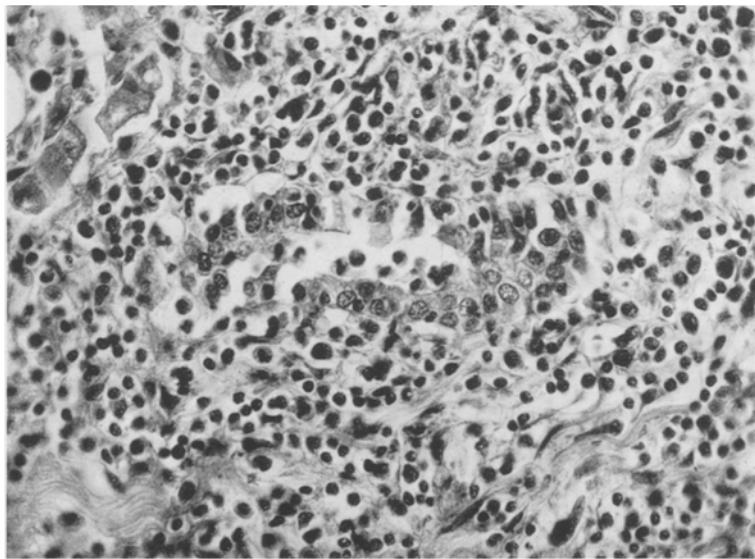


Abb. 5. Cholangiolitis. In der Mitte ein kleiner Gallengang; seine Wandung an einigen Stellen zerstört.

fand man Diplokokken, Streptococcus viridans, Typhusbacillen, *Staphylococcus albus*, Milchsäurebacillus, *Bac. coli*, *Proteus*, Enterokokken, hämolytische Staphylo- und Streptokokken usw.

Unter 63 Fällen von extrahepatitischer Cholangitis mit gleichzeitiger intrahepatitischer Gallengangsentzündung fanden sich 16 mit Allgemeininfektion. Bei diesen war die intrahepatitische Cholangitis 9mal auf die großen Gallenwege beschränkt, 3mal fanden sich auch cholangiolitische auf die Nachbarschaft des Hilus umschriebene Herde, 1mal kamen 2 kleine cholangiolitische Herde mit pylephlebitischen Herden vor und 3mal Cholangitis mit diffuser Cholangiolitis. Letztere war in einem frischeren Stadium als die Cholangitis. In diesen 3 letzten Fällen kam durch Steine ein Abflußhindernis der Galle zustande (ohne Ikterus); außerdem ist noch zu bemerken, daß die ältesten Veränderungen in den großen Gallengängen zustande kamen. Über die Bedeutung dieser Tatsache für die Pathogenese werden wir später sprechen.

*B. Fälle von Ikterus mit oder ohne Cholangitis, aber ohne Allgemeininfektion.*

*Naunyn* behauptete vor vielen Jahren, daß bei Ikterus immer an das Vorhandensein einer Cholangitis gedacht werden muß. Dieser Meinung schlossen sich viele andere an. Um nachzuprüfen, wieweit diese klinische Vermutung den Tatsachen entspricht, habe ich alle Fälle mit allgemeinem Ikterus, und zwar ohne Allgemeininfektion untersucht, gleichgültig ob die Gelbsucht durch Gallenstauung oder Blutzerfall bedingt war. Ich fand 37 Fälle. Bei 13 war keine Entzündung der Gallenwege, bei 6 war sie auf die extrahepatitischen Gänge beschränkt (chronische Cholecystitis). Nirgends bemerkte man bei diesen 19 Fällen Cholangiolitis. Die Ursache des Ikterus lag nach unserer Überzeugung in Hepatosen, die aus verschiedenen Ursachen entstanden waren, wie Salvarsankur bei einem 4 Monate alten luischen Säugling, akute gelbe Leberatrophie (2 Fälle), Basedowsche Krankheit, Kernikterus, rheumatische Endokarditis, Hepatose bei Gallenstauung durch Gallensteine (3 Fälle) oder durch Tumoren der Gallengänge (Carcinom des Cysticus, Choledochus und der Gallenblase oder Metastasen im Lig. hepato-duodenale). Die übrig bleibenden 18 Fälle betreffen Cholecystitiden mit intrahepatitischer Cholangitis, wobei letztere in einem Fall auf die großen Gallenwege beschränkt, in den anderen 17 Fällen mit Cholangiolitiden verbunden waren, die um so schwerer und diffuser waren, je vollständiger und länger dauernd die Gallenstauung war (deren Ursache Steine oder Tumoren waren). Wie man sieht, kommt in dieser zweiten Gruppe mit Cholangiolitis noch die Anwesenheit eines anderen sehr bedeutenden ätiologischen Faktors hinzu, nämlich die Gallenstauung. Es steht also nicht die Allgemeininfektion bei dem Gedeihen der Keime in den feinen Gallengängen im Vordergrund, sondern die Gallenstauung spielt die Hauptrolle und ermöglicht die Aufwanderung der Keime aus den Gallengängen größeren Kalibers in die kleineren.

*C. Fälle von Ikterus bei Allgemeininfektion mit oder ohne Cholangitis.*

Schließlich habe ich die Fälle zusammengestellt, die gleichzeitig Allgemeininfektion und Ikterus aufweisen. Es sind dies 31 und können in zwei Untergruppen eingeteilt werden. In der ersten (15 Fälle) fehlt entweder jegliche Entzündung der Gallenwege oder sie ist nur auf die extrahepatischen Wege beschränkt (fast immer chronische Cholezystitis). Meiner Meinung nach entsteht der Ikterus infolge einer durch Allgemeininfektion verursachten Hepatose. Die Allgemeininfektion wurde von Endokarditis der Mitrals, Urosepsis, Septikopyämie, akute gelbe Leberatrophie (mit hämolytischen Streptokokken im Blut) verursacht. Man fand Streptococcus viridans, Milchsäurebakterium, Staphylococcus aureus, hämolytische Streptokokken, Coli, Enterokokken. In der zweiten Untergruppe fand sich eine Entzündung der intrahepatischen Gallenwege, die sich nur dreimal auf die großen Gallenwege beschränkte; in den übrigen Fällen erstreckte sich die Entzündung bis in die feinsten Kanälchen der *Glisssonschen Kapseln*. Die ältesten Veränderungen waren immer auf die großen Gallengänge beschränkt, außerdem fand man stets in 13 Fällen (bei denen die Cholangitis von einer diffusen Cholangiolitis begleitet war) Gallenstauung, die durch Steine und Carcinom der Gallenblase entstanden war. In 3 Fällen, bei denen die Cholangiolitis sich nicht diffus verbreitete, fehlte diese Stauung. Es sei besonders erwähnt, daß es nicht die Absicht war, mit unserem Untersuchungsmaterial die Häufigkeit der mit Ikterus begleiteten Cholangiolitisfälle festzustellen, sondern der Hauptzweck war das Studium der Gallengangsentzündung im allgemeinen. Hätte ich systematisch alle zur Sektion gelangten Fälle von Ikterus untersucht, so wäre wohl die Zahl der Gelbsucht ohne Entzündung der Gallengänge (besonders ohne Cholangiolitis) viel größer gewesen.

Bis jetzt haben wir uns hauptsächlich mit der Schwierigkeit beschäftigt, Anhaltspunkte für einen absteigenden Weg in der Pathogenese der Cholangitiden zu finden. Jetzt soll uns das Studium über die Bedingungen beschäftigen, die die Wucherung der Keime im Darm, in den Gallengängen und deren Gedeihen in den letzteren begünstigen.

Das Problem des abnormen Wachstums der Erreger im Darm ist schon von vielen untersucht worden (*Hoefert, Löwenberg, Lyon B. B. Vincent, Bogendörfer u. a.*), und zwar entweder experimentell oder mittels der Darmsonde. Einstimmig wurde hervorgehoben, daß der Duodenalsaft unter normalen Verhältnissen steril oder nur eine geringe Bakterienflora enthält. Diese vergrößert sich bei gastrointestinalen Funktionsstörungen und noch mehr, in aufsteigender Richtung, bei den organischen Veränderungen (Gastroenteritiden) und schließlich bei gleichzeitigem Vorkommen von Entzündungen der Gallenwege. *Bogendörfer* sah bei seinen Untersuchungen über den Grund der Hindernisse bei der Entwicklung der Keime im Darm eine große Behinderung des Wachstums

durch Mischung von alkoholischen, ätherischen oder benzolischen Extrakten von Schleimhaut des Dünndarms mit Kulturen, während bei verschiedenen anderen Organen (Gehirn, Muskeln usw.) keine hemmende Wirkung festgestellt wurde. Er nimmt an, daß im Dünndarm hemmende Stoffe ausgeschieden werden, „Bakteriostanine“, die bei den verschiedensten Krankheitsvorgängen und experimentell bei Hervorrufen einer Veränderung der Darmschleimhaut (z. B. durch Gabe von Colocythin oder Podophyllin) abnehmen.

*Löwenberg* findet dieselben Stoffe im Duodenalsaft und im alkoholischen Extrakt desselben und bemerkt noch weiterhin, daß sie thermostabil sind. Bei sekretorischen Störungen des Magens besonders bei Hypacidität, bei Anaemia perniciosa gibt es eine vermehrte Keimwucherung und ein Fehlen oder eine Verminderung von Bakteriostaninen.

Nach *Rolly* und *Liebermeister* spielen bei der Entstehung oben genannter hemmender Stoffe die lebenden Epithelzellen die Hauptrolle. Auf die Bedeutung der Peristaltik bei der Selbstreinigung des Darmes wird von *Löwenberg*, *Miller*, *Bessau* und *Bosset*, *Minkowski* u. a. aufmerksam gemacht.

Eine sehr wichtige Feststellung ist schon von Klinikern gegeben worden, nämlich daß Cholangitiden oft von Gastroenteritiden begleitet sind. Diese Behauptung ist bei meinem Material ebenfalls festgestellt worden, und wir bringen hierzu folgende statistische Daten. Bei 100 Entzündungsfällen der extrahepatischen Gallengänge (fast immer Cholecystitis mit Cholelithiasis), fehlte eine entzündliche gastrointestinale Beteiligung nur 17mal und darunter waren noch 6 zweifelhaft. Bei diesen letzten handelte es sich nämlich um alte Cholecystektomien, bei denen man nicht erfahren konnte, ob die Gallenblase wegen Entzündung oder einfacher Cholelithiasis entfernt worden war. Bei 63 Fällen, bei denen außer extrahepatischer Cholangitis (auch hier war fast stets die Cholecystitis von einer Cholelithiasis begleitet) eine intrahepatische Cholangitis vorlag, fehlten Gastroenteritiden nur 11mal. Wiederum waren auch hier bei diesen 11 Zweifel vorhanden, oder es spielten andere wichtige pathogenetische Zustände, wie bösartige Geschwülste, die die Gallenwege verlegen, mit. Die häufigsten Entzündungen des Verdauungstractus bei meinen Cholecystitisfällen (mit oder ohne intrahepatischer Cholangitis) waren Magenkatarrh (40), Darmkatarrh (13), pigmentierter Magenkatarrh (31), pigmentierter Darmkatarrh (29), teilweise oder vollständiger Obliteration der Appendix oder alte Ektomien (64), Colitis (35), Ulcusnarben im Magen (11), Ulcusnarben im Duodenum (7), Magenulcera (3), Duodenalulcera (3), Duodenitis (5), Pyloruscarcinom (5). Andere Veränderungen, wie Proktitis, tuberkulöse Geschwüre oder Divertikel des Colons, Ösophagitiden, Gallenblasen-, Colon- oder Duodenalfistel, alte Ileusfälle, Duodenaldivertikel usw. sind von keiner besonderen Bedeutung, da ihr Prozentsatz sehr niedrig ist (1—3).

Die Cholangitiden wurden einzig und allein 5mal von Darmkatarrh begleitet, 2mal von pigmentierter Enteritis, 19mal von Appendixobliteration, 4mal von Colitis und 6mal von Gastroduodenalgeschwüren. Im übrigen waren die Magendarmveränderungen miteinander vergesellschaftet und ordneten sich in der verschiedensten Weise an.

Duodenitiden kamen nie allein vor, sie waren 2mal mit einem Darmkatarrh vergesellschaftet, 1mal mit Darmkatarrh und Colitis und 2mal mit Obliteration des Wurmfortsatzes. Der Magenkatarrh ging meist mit einem Darmkatarrh zusammen und ebenso mit Obliteration des Wurmfortsatzes und mit Colitis; seltener zusammen mit Ulcus pepticum (pylorisch oder duodenal) mit Ösophagitis und Proktitis. Gleichzeitig bestanden mit dem Magenkatarrh 5mal Enteritis und Obliteration des Wurmfortsatzes, 1mal Enteritis, Obliteration des Wurmfortsatzes, Magengeschwür und 2mal Enteritis, Colitis und Obliteration des Wurmfortsatzes. Ich halte es nicht für angebracht, weitere Beispiele von Zusammentreffen anderer Veränderungen zu bringen, da diese sehr selten und von geringer Bedeutung sind.

Darmkatarrh kam nie isoliert vor. Mit Gastritis pigmentosa waren sehr häufig Enteritis pigmentosa, Colitis und Obliteration des Wurmfortsatzes verbunden; nicht selten waren entweder die 3 letzten Krankheitsformen gleichzeitig oder wenigstens 2 von ihnen (am meisten Enteritis und Obliteration des Wurmfortsatzes oder Enteritis und Colitis vorhanden). 2mal sah ich Enteritis pigmentosa zusammen mit Obliteration des Wurmfortsatzes und Colitis, 1mal mit Obliteration des Wurmfortsatzes.

Obliteration des Wurmfortsatzes mit Narben von Magengeschwüren 3mal, mit Magengeschwür 1mal und mit Duodenalgeschwür 1mal.

Colitis mit Proktitis 2mal.

Magengeschwür mit Duodenalgeschwür 2mal. Weitere statistische Angaben, die nur geringere Bedeutung haben, möchte ich nicht anführen. Mit diesen Statistiken läßt sich sehr gut der häufige positive Befund von Keimen im Duodenalsaft in Fällen von Gallengangsentzündungen erklären. Wir sind der Ansicht, daß dieser Reichtum von Keimen in engster Beziehung zu den Gastroenteritiden steht.

Eine solch große Anzahl gastrointestinaler Veränderungen kann nicht zufällig in der Pathogenese der Cholangitiden beteiligt sein. Außerdem scheinen die Gastroenteritiden wahrscheinlich in noch größerer Anzahl vorhanden gewesen zu sein als die von mir gefundenen; da die selbstreinigenden Kräfte des Magendarmkanals (Salzsäure, Duodenalsaft, Peristaltik usw.) sehr stark sind, so handelte es sich wohl in einigen meiner negativen Fälle um ohne bleibende Schäden abgeheilte Entzündungen. Die Verteidigungskräfte der Gallenwege in bezug auf die mechanische Selbstreinigung sind hingegen äußerst schwach (niedriger Sekretionsdruck der Leber, contractiler Druck der Gallenblase, glandulomuskulärer Apparat der *Vaterschen* Papille, respiratorischer Druck des

Zwerchfells). Dieses begünstigt nun ein Entstehen und Chronischwerden der Entzündungen.

Andere bedeutende pathogenetische Faktoren finden wir im Bereich der Gallenwege selbst, z. B. die Cholelithiasis. In einer vorhergehenden Veröffentlichung<sup>1</sup> haben wir die Häufigkeit der Cholelithiasis bei den Cholezystitiden hervorgehoben. Wenn ich jetzt die Häufigkeit des gleichzeitigen Vorkommens von Cholangitiden mit Cholelithiasis und Gastroenteritiden zusammenstelle, so ergibt sich, wie zu erwarten war, eine sehr hohe Zahl dieser Dreiheit. Dieselbe war bei den 100 Fällen von extrahepatischer Cholangitis 65mal anzutreffen. In den anderen Fällen fehlte entweder die Cholelithiasis oder die gastrointestinale Entzündung; nur 5 mal fehlten beide. In 3 dieser letzteren handelte es sich jedoch um alte Cholezystektomien, über die ich leider keine anamnestische Angaben erhalten konnte, während bei den anderen beiden ein anderes für die Pathogenese der Cholangitis wichtiges Ereignis vorlag, nämlich ein Carcinom, welches in die Gallenwege eingedrungen war und eine gewaltige Gallenstauung hervorgerufen hat. In den 63 Fällen, in denen gleichzeitig Entzündungen der extra- und intrahepatischen Gallenwege vorlagen, bestanden bei 43 gleichzeitig Cholelithiasis und gastrointestinale Entzündungen. 6mal fehlten nur diese beiden, und auch hier handelte es sich um zweifelhafte Fälle (alte Ektomien) oder um Tumoren der Gallengänge. In den anderen 14 Fällen war eine Cholelithiasis oder Entzündung im Magendarmtraktus zu bemerken.

An die Cholelithiasis sind noch andere pathogenetische Faktoren gebunden, deren Bedeutung schon seit langem bekannt ist. Vor allem verletzen die Steine mechanisch die Schleimhaut der Gallenwege und rufen so Geschwüre hervor, die einen günstigen Boden für entzündliche Prozesse bilden. Die Bedeutung der Gallenstauung in der Pathogenese der Cholangitis ist schon von vielen hervorgehoben worden (*Miyake, Meyer, Schrader, Aschoff* u. a.), aber man muß als direkte Folge derselben noch einen anderen Faktor erwähnen, nämlich den Ikterus. Dieser hat einen nicht geringen Einfluß auf die Entstehung der Cholangitiden einerseits dadurch, daß er die Widerstandskraft des Körpers herabsetzt, andererseits begünstigt das Fehlen der Galle im Darm eine abnorme Wucherung der Keime und verlangsamt die Peristaltik (*Schroeder, Hosemann, Gutzeit* und *Huhlbaum* u. a.). Die Cholelithiasis wirkt auch auf die Sekretion des Magensaftes und verursacht Hypo- oder Anacidität (*Miyake, Hohlweg, Schmidt, Hinz, Rohde* u. a.); sie ruft also mittelbar eine ungewöhnliche Entwicklung der Bakterienflora hervor (*Bogendörfer, K. Meyer, Löwenberg, v. d. Reis* u. a.).

*Westphal* lenkte die Aufmerksamkeit auf die Bewegungsneurose der Gallenblase als Ursache der Entstehung vieler klinischer Symptome und auch als Ursprung organischer Veränderungen, wie der Cholezystitis

<sup>1</sup> *La Manna: Virchows Arch. 296.*

und der Cholelithiasis. In den Vordergrund stellte er die Stauungsgallenblase, die durch zwei entgegengesetzte Vorgänge entstanden sein kann, nämlich einmal durch eine Hypertonie, wobei die Dyskinesie der Gallengänge sich in einem Spasmus der Portio duodenalis des Choledochus äußert. Zweitens kann sie durch Hypotonie der Gallenblasenmuskulatur infolge Vaguslähmung oder Sympathicusreizung hervorgerufen werden. Die Anwesenheit von Steinen in der Gallenblase oder die Gastroenteritiden können sehr gut neuromotorische Störungen verursachen, wodurch ein schlechterer Verschluß des Sphincter Oddi entsteht und das Eindringen der Keime vom Darm in die Gallenwege begünstigt wird. Die Einwanderung der Keime könnte außerdem durch retrograde Bewegungen bedingt sein, die nach *Goldmann* ein gewöhnliches Ereignis darstellen<sup>1</sup>.

#### Die sogenannte Cholecysto-Appendicitis.

Das Zusammengehen von Appendicitis und Cholecystitis beeindruckte die Kliniker so stark, daß *Dieulafoy* darin eine selbständige Erkrankung zu sehen glaubte, die er Cholecysto-Appendicitis nannte. Überblickt man die verschiedenen klinischen Statistiken, so sieht man bei einigen nur einen geringen Prozentsatz (2—5%) von gleichzeitigem Vorkommen verzeichnet (*Lazzarini, Chiasserini, Bonadies, Forni* u. a.). Doch geben andere (*Milone, Novi, Johnson, Lino*) einen hohen Prozentsatz an. *Milone* behauptet, daß bei 62 Cholecystektomien fast immer Appendicitisanfälle vorhanden waren. Unter 506 Fällen von *Lino* waren 202 eigene Beobachtungen über Cholecysto-Appendicitis. Meine Zahlen stimmen ungefähr mit denen *Linos* überein, d. h. in etwa  $\frac{1}{3}$  der Fälle war die Cholecystitis von Appendixobliteration begleitet. Was aber die grundlegende Bedeutung der Appendicitis in der Pathogenese der Cholangitis anbelangt, die dieser von einigen Chirurgen zugeschrieben wird, so können wir nach den erhaltenen anatomischen und statistischen Ergebnissen diese Meinung nicht teilen. Es wird auch wichtig sein, anderen Faktoren wie der Cholelithiasis, entzündlichen Veränderungen des Magendarmtractus, dem Alter der Patienten, Stoffwechselstörungen usw., die von großer Bedeutung zu sein scheinen, eine genügende Beachtung zu schenken. Der pathogenetische Zusammenhang zwischen Appendicitis und Cholecystitis wird von einigen (*Graham, Pettinari, Chiary und Pavel, Judd, Heyd, Killian und MacNead* u. a.) durch eine Hepatitis vermittelt gedacht, genauer gesagt durch eine Pericholangitis. Die Erreger kommen in die Leber durch die appendikulären Venen und die Pfortader, gelangen in die Galle und Gallenblase, wo sie zu einer Cholecystitis führen. Nach *Graham* hängt die Möglichkeit der Entstehung einer Cholecystitis aus einer Appendicitis von dem Grad der Hepatitis ab; je schwerer diese ist, desto leichter entsteht eine

<sup>1</sup> *Goldmann* gelang es in einem Falle von Gallenfistel nach Cholecystektomie nach 24 Stunden in der Galle Kohlenstückchen zu finden, die er peroral verabreichte.

Cholecystitis. Doch stimmen wir dieser pathogenetischen Erklärung nicht zu, da die Ergebnisse nicht den anatomischen Befunden entsprechen; wir hätten nämlich einen viel größeren Prozentsatz von Pericholangitis und intrahepatischer Cholangitis erhalten müssen. Außerdem haben wir die Schwierigkeit für die hämatogene Entstehung der Cholangitis überhaupt gezeigt. Schließlich fußen die klinischen Vermutungen oben genannter Verfasser auf ungenügenden anatomischen Grundlagen.

Die Untersuchungen über die *lymphatischen Verbindungen zwischen Gallenblase und Leber* von *Kodama*, *Graham* und *Petermann* u. a. erwecken den Eindruck, als ob sogenannte Circuli vitiosi der Keime bestehen könnten. Diese werden von der Gallenblase resorbiert, gehen auf dem Lymphwege zur Leber, um dann in die Gallengänge einzudringen und so wieder in die Gallenblase zu gelangen, wo der Kreislauf von neuem beginnt (*Graham* und *Petermann*, *Lyon B. B. Vincent*). Auf Grund der vor vielen Jahren schon ausgeführten zahlreichen Experimente von *Miyake*, *Doerr* muß man die Hypothese eines derartigen Circulus vitiosus ablehnen. Beide Verfasser injizierten ihren Versuchstieren intravenös verschiedene Keime, die dann in der Gallenblase wieder erschienen.

In einem Teil der Versuche unterband man den Choledochus oder den Cysticus, in den anderen blieben die Gallenwege offen, wie es auch später *Graham* und *Petermann* taten. Die Tiere wurden verschieden lange beobachtet — mitunter monatelang. Nach der Tötung wurden Blut-Milz-Leber-Gallekulturen usw. angelegt. Man bemerkte ein Freiwerden des Blutes der Nieren und der Leber von Keimen nach wenigen Tagen, während sie in der Galle weiter verblieben. Bestände nun ein dauernder Durchgang von Keimen von der Gallenblase in die Leber, so müßten die Ergebnisse der Kulturen der Leber positiv ausfallen. Weiterhin bemerkten *Graham* und *Petermann* bei ihren Versuchstieren eine große Anzahl von Todesfällen durch hochfieberhafte Peritonitis. Ein solcher Umstand erklärt gut die von ihnen beschriebenen Befunde. Die Leber ist ja an der allgemeinen Verteidigungsreaktion mitbeteiligt, man findet in solchen Fällen gewöhnlich Leukocytose in den intra- und extracapillären Capillaren und in der *Gliasonschen Scheide* und außerdem besondere leukocytäre Anhäufungen um die Gallengänge herum. Diese pericanalikulären Leukocyten sind häufig fälschlicherweise als pericholangitische oder pericholangiolitische Herde angesehen worden.

Auf Grund unserer Untersuchungen sind wir zu der Überzeugung gelangt, daß bei den akuten und chronischen, schweren und leichten Cholecystitiden fast nie die in der Nachbarschaft der Gallenblase liegenden Teile der Leber vom Entzündungsprozeß ergriffen werden. Nur bei Pericholecystitis kann sich unter Umständen, die Entzündung auf die Leber ausbreiten und eine interstitielle Hepatitis mit oder ohne intrahepatische Cholangitis entstehen. Im ganzen habe ich unter meinem Material nur ein Dutzend solcher von Hepatocholangitis gefunden, welche

sich im allgemeinen nur auf wenige Zentimeter in die Tiefe erstreckten, so daß unter der Voraussetzung, daß keine anderen Komplikationen vorhanden waren, die übrigen Teile der Leber unverändert blieben. Die Ausbreitung der Entzündung im Gallenblasenbett schreitet ohne örtliche Unterbrechung fort, was für eine lymphangitische Ausbreitung spricht. Diese Vermutung wird auch gestützt durch die Feststellung, daß fast alle *Glisssonschen* Scheiden der Nachbarschaft entzündet sind, während, wie man weiß, die hämatogene Verbreitung herdförmig sich weit über die Leber ausbreitet. Eine andere sehr seltene Möglichkeit der Ausbreitung, über die wir schon an anderer Stelle<sup>1</sup> gesprochen haben, ist die Anwesenheit akzessorischer offener Gallengangsverbindungen zwischen Gallenblase und Leber-Gallengängen (*Ductus hepato-cystici*) (*Odermatt*). Hätten wir es in Wirklichkeit mit einem *Circulus vitiosus* in obigem Sinne zu tun, so hätten wir bei unseren zahlreichen Cholecystitiden, besonders im rechten Lappen, häufig Herde einer interstitiellen Hepatitis oder Cholangitis finden müssen.

Ein anderer *Circulus vitiosus* besteht nach *Lyon Vincent* darin, daß wenn die Cholecystitis zusammen mit einer intra- oder extrahepatischen Cholangitis vorkommt und die Gallenblase entfernt wird, die Beschwerden nach der Cholecystektomie von der Cholangitis verschuldet werden. Die Erreger der cholangitischen Herde werden dann in dem Darm ausgeschieden, aus dem sie wieder aufgenommen und von neuem in die Leber gebracht werden. Noch einen weiteren *Circulus vitiosus* nimmt dieser Verfasser an: die mesenterialen Lymphwege resorbieren die toxisch-infektiösen Elemente, die in den Darm mit der Galle gelangt sind; von dort kommen sie durch den *Ductus thoracicus* und die *Art. hepatica* wieder in die Leber.

Diese und andere theoretische Möglichkeiten wollen wir nicht besprechen, weil einerseits dafür die anatomischen Beweise fehlen und weil wir andererseits keine eigenen Nachprüfungen angestellt haben.

Auf Grund der von *Brathwaite* vorgenommenen Versuche über den Verlauf der zwischen Wurmfortsatz und Gallenblase gelegenen Lymphwege hat *Lino* noch einen weiteren pathogenetischen Vorgang angenommen.

Bei 48 abdominal operierten Individuen injizierte *Brathwaite* in die ileocöalen Lymphknoten, in welche die Lymphgefäße des Wurmfortsatzes einmünden, Indigo-carmine und stellte fest, daß einige Lymphwege in die Gruppe der lumbalen Lymphknoten einfließen, während andere über den Pankreaskopf hinausgehen, um dann in die Lymphknoten zu münden, die sich in der inneren Kurvatur des Duodenums befinden. Andere gelangen zur Duodenalwand und dringen manchmal über den Pylorus hinaus. In 2 Fällen ging der injizierte Stoff noch weiter längs des Choledochus und färbte sogar die Gallenblasenwand.

Nach *Lino* bildet die Pericholecystitis bei der Cholecysto-Appendicitis das Verbindungsglied. Der Primärherd soll der entzündete Wurm-

<sup>1</sup> *La Manna*: *Virchows Arch.* 296.

fortsatz sein, von dem sich die Entzündung über die von *Braithwaite* beschriebenen Lymphwege in die Gallenblase ausbreitet. Man hätte in der ersten Zeit eine Pericholecystitis, die meist am Gallenblasenhals gelegen sein soll; hier würden geringe zu Gallenstauung führende Verwachsungen genügen, um erst eine Keimwucherung und dann eine Cholecystitis zu verursachen. Unter anderem wenden wir ein, daß nur wenige der zahlreichen Fälle *Linos* mikroskopisch untersucht wurden, so daß er keinen befriedigenden Beweis erbracht hat, ob nicht wirklich in der Serosa der Gallenblase ältere Entzündungsherde als die der Mucosa vorhanden waren. Die hohe Prozentzahl der Pericholecystitiden, wie sie *Lino* fand, haben wir nicht bestätigen können. Weiterhin rechnet er auch nicht bei seiner Darlegung mit anderen Ursachen, die unter Umständen die Pericholecystitis hervorgerufen haben könnten, wobei an erster Stelle an Cholelithiasis zu denken ist; diese erwähnte der Verfasser nur kurz. Fast immer war bei unseren Pericholecystitiden eine Cholecystitis bei Cholelithiasis die Ursache. Histologisch nahm die Schwere der Entzündung von der Mucosa zur Serosa hin ab. Will man behaupten, daß Pericholecystitiden durch Entzündungen verursacht werden, deren Primärherd außerhalb der Gallenblase liegt, so gibt es noch andere Quellen als die Appendix, von denen die Erreger ausgehen können. Wir haben ja schon gesehen, wie häufig Cholecystitiden und Gastroenteritiden gleichzeitig vorkommen. Letztere könnten ganz gut die Pathogenese eines Teiles der Pericholecystitiden erklären, insbesondere der Fälle, bei denen andere überzeugendere Ursachen fehlten (z. B. Cholelithiasis). Außerdem haben wir noch andere mögliche Quellen gefunden; in ungefähr 40 Fällen befanden sich alte Adnexitiden und in weiteren 20 chronische Nierenentzündungen, zum Teil mit Perinephritis. Betrachtet man das Zusammentreffen von Cholecystitis und Appendicitis von der entgegengesetzten Seite her, so kommt man zu anderen Schlußfolgerungen. Wie oben dargestellt, ergibt sich, daß etwa  $\frac{1}{3}$  der Cholecystitiden von Appendicitiden begleitet waren. Wir können aber nicht sagen, daß auf drei Appendicitiden eine Cholecystitis oder eine Pericholecystitis kommt. Nähere statistische Angaben hierüber kann ich nicht geben, da systematische Untersuchungen nicht vorgenommen wurden. Häufig habe ich jedoch bei Appendicitis oder Wurmfortsatzobliteration die Gallenblase untersucht und unverändert vorgefunden. Weiter sagt *Lino* nicht, ob er die exstirpierten Wurmfortsätze histologisch untersucht hat, besonders darauf hin, ob schon Vaskulitiden der appendikulären Gefäße vorhanden waren. Dies allein hätte seine Annahmen bekräftigen können. So sind seine Behauptungen zu unsicher und wohl nur in geringem Maße zutreffend.

Aus diesem Überblick über die Pathogenese der Cholangitiden sieht man, wie vielfältig diese ist, so daß nicht nur sehr häufig die gleichzeitige Anwesenheit von zwei oder mehreren Bedingungen nötig ist,

unter denen wiederum die Priorität schwierig festzustellen ist. Es ist z. B. die Frage, ob die Anwesenheit von Steinen das *primum movens* sein kann, das eine Hypacidity verursacht, woran sich dann eine abnorme Wucherung der intestinalen Erreger und als ihre Folgen Gastroenteritis, Galleninfektion und Cholangitis anschließen. Oder ob ein Fehlen von Bakteriostaninen abnorme Wucherung der Darmflora ermöglicht, woran sich Gastroenteritis, Galleninfektion, Cholelithiasis und Cholangitis anschließen können. Ebenso könnten Gastroenteritiden das überreiche Vorhandensein von Erregern im Darm bestimmen, die Galle infizieren und Cholelithiasis und Cholangitis hervorrufen. Und schließlich steht die Frage offen, ob aus neuromotorischen Störungen des Darms oder der Gallenwege Schwierigkeiten für die Faeces- und Gallenentleerung ergeben und somit die Keime sich vermehren und Infektionen und Cholangitis verursacht werden können. Auf Grund der anatomischen Untersuchungen allein können wir noch nicht den Ausgangsfaktor bestimmen, mit dem der Kausalkomplex der Cholangitiden beginnt. Unserer Meinung nach ist es zur Lösung des Problems der Pathogenese nicht nur notwendig den Weg festzustellen, den die Keime nehmen, um in die Gallenwege zu gelangen, sondern auch die Bedingungen kennenzulernen, unter denen dann eine Cholangitis entsteht und wie sie sich weiter verbreitet. Was die Frage der Bedingungen anbelangt, so darf man nicht nach einer einzelnen Ursache fahnden, sondern ein Zusammenwirken solcher bestimmt die Entzündung der Gallenwege. Leider haben die experimentellen Untersuchungen bisher sich fast immer nur mit den einzelnen ätiologischen Momenten beschäftigt und dabei ihr Zusammenwirken unberücksichtigt gelassen. Wir haben schon gesagt, daß fast alle zirkulierenden Erreger durch die Gallengänge ausgeschieden werden, ohne eine Cholangitis hervorzurufen. Sind die Gallengänge aber entzündet, so trifft man dieselben Erreger, die man in der Galle gefunden hat, auch im Duodenalsaft. Dieses läßt vermuten, daß etwas Krankhaftes sich nicht nur in den Gallengängen, sondern auch im Duodenum abspielt, ganz allgemein gesagt: ein Verlust der bactericiden Tätigkeit. Es ist bekannt, und wird durch unsere frühere Statistik bestätigt, daß bei Jugendlichen die Cholezystitiden sehr selten sind, während Allgemeininfektionen (also mit großer Wahrscheinlichkeit auch Galleninfektion) bei ihnen häufig vorkommen. Bei Kindern sind Darmentzündungen oft von solchen des Urogenitalapparates (besonders Cystitis) begleitet, bei Erwachsenen dagegen mit Cholangitiden vergesellschaftet. Man muß also auch mit dem Alter als prädisponierendem Faktor rechnen. Wir zeigten schon die Seltenheit von Cholangitis bei Allgemeininfektionen mit oder ohne Ikterus. Die reine Cholelithiasis ohne Gallenblasenentzündung ist häufig zu finden. Dasselbe können wir von den Gastroenteritiden sagen. Das gleichzeitige Vorkommen aber der einzelnen Ursachen ist für das Entstehen einer Cholangitis sehr wichtig. Unserer

Meinung nach spielt das Zusammentreffen von Galleninfektion, Cholelithiasis, Gastroenteritis in einem gewissen Alter eine wichtige Rolle. Kommt dazu noch eine Gallenstauung, so verbreitet sich der Entzündungsvorgang in die intrahepatischen Gänge und ist um so schwerer, je intensiver und andauernder die Gallenabflußhinderung ist. Es ist kaum notwendig zu erwähnen, daß die verschiedenen pathogenetischen Kombinationen in Wirklichkeit noch verwickelter sein können. Sowohl dem Kliniker als dem Pathologischen Anatomen wird die endgültige Lösung des Problems noch große Schwierigkeiten bereiten. Man muß nicht nur die statischen Möglichkeiten, welche die Zuflußwege der toxisch-infektiösen Agentien in die Gallengänge betreffen, berücksichtigen, sondern auch das Problem von der dynamischen Seite her betrachten. Mit anderen Worten: der pathogenetische Prozeß nimmt je nach Widerstandskraft, die nach Geschlecht, Alter, Stoffwechselstörungen, Anwesenheit anderer Entzündungsprozesse usw. jedesmal wechselt, ein anderes Gesicht an. Als Infektionsquelle und Ursache für eine größere Empfänglichkeit für Gallengangsentzündungen ist das Vorhandensein anderer Krankheiten von Wichtigkeit, besonders von Organen (z. B. Darm), die sich in direkter Beziehung zum Gallenwegssystem befinden. Mit anderen Worten: wir wollen auf die neurovasomotorischen Einflüsse hinweisen, die viscero-visceralen Reflexe *v. Bergmanns*, die auf Gallenblase und *Vatersche Papille* wirken. Diese nervöse Störungen kommen schon bei einfachen Funktionsstörungen vor, und man muß sie besonders in Rechnung stellen, wenn Cholelithiasis, Gastroenteritis, Allgemeininfektion usw. vorhanden sind.

An Hand unserer histologischen Untersuchungen fällt es uns leichter, über die Verbreitung der Entzündung in den Gallengängen etwas auszusagen. Die Cholangitiden entwickeln sich in aufsteigender Richtung von dem großen Ductus aus in die kleinsten, was durch verschiedene anatomische Feststellungen begründet werden kann. Der am häufigsten entzündete Teil des Gallengangssystems war in der Tat in unseren Fällen der extrahepatische, hauptsächlich die Gallenblase, die aus verschiedenen Gründen sich besonders leicht entzündet (häufigster Sitz von Steinen, Keimreservoir, neurotische, zur Gallenblasenstauung führende Störungen, ein im Verhältnis zur Gallenblase zu enger Ductus cysticus). Weniger oft werden dann die weiten intrahepatischen Wege und noch seltener die kleinen befallen. Nur in sehr wenigen Fällen war die Entzündung auf die feinen Gallenwege beschränkt, während die großen intra- und extrahepatischen unversehrt waren. Man könnte hier einwenden, daß unsere Statistik nicht ganz geeignet ist; wir hätten nicht nur die Fälle mit schon vorhandener extrahepatischer Cholangitis (Cholezystitis), also nur die Fälle mit wahrscheinlich aufsteigender Cholangitis anführen sollen. Es wäre richtiger gewesen alle Fälle zu untersuchen, die klinisch oder makroskopisch irgendwelche Zeichen

einer ab- oder aufsteigenden Entzündung aufwiesen. Um mich vor diesem Einwand zu schützen, habe ich etwa 100 Fälle ohne Cholecystitis, aber mit verschiedenen Veränderungen untersucht, wie hepatocellulärer Ikterus, Kernikterus, Allgemeininfektion mit oder ohne Ikterus, toxisches Leberödem, Cirrhosen, akute gelbe Leberatrophie, beginnende Cirrhosen, eigenartige makroskopische Veränderungen des Parenchyms oder der *Glissonschen* Scheiden usw. Wie schon oben gesagt, konnte ich bei diesen nur dreimal eine intrahepatische hämatogene Cholangitis finden. Die entzündlichen Veränderungen waren auf die kleineren und mittleren Gänge beschränkt, die größeren und die extrahepatischen waren dagegen nicht entzündet.

Hier soll noch kurz die Frage besprochen werden, ob die Cholecystitis einer intrahepatischen Cholangitis vorangeht oder nachfolgt. Besonders sind es die Anhänger der Theorie von der hämatogenen Entstehungsart, die behaupten, daß die Cholecystitis auf eine intrahepatische Cholangitis folgt. Wie wir schon oben bemerkt haben, sind diese Behauptungen durch sehr geringes und ungenügend untersuchtes Material begründet oder auch nur auf klinische Vermutungen allein gestützt. Die in sehr geringer Zahl bei den Laparotomien vorgenommenen Probeentnahmen (*Pettinari, Graham* u. a.) haben nur einen sehr beschränkten Wert. Nach ihren Beschreibungen und Abbildungen glauben wir, daß es sich eher um einfache kleinzellige Infiltrate in den *Glissonschen* Scheiden oder um Leukozytose der Capillaren derselben oder um Wandsklerosen der Gallengänge und nicht um echte Cholangitiden gehandelt hat. Wäre die Behauptung der Verfasser richtig, so müßte der Prozentsatz der Cholangiolitiden höher als der der Cholangitiden und der gallenblasennahen Entzündungen der Gallenwege sein. Hingegen ist das Umgekehrte, wie oben gezeigt wurde, der Fall. Man könnte freilich wieder einwenden, daß es in den größeren extrahepatischen Gängen (besonders in der Gallenblase) leichter zur Entzündung kommen kann, da sie in verschiedener Weise weit mehr als die kleinen Gänge hierzu prädisponiert sind. Selbst bei Betrachtung der intrapehatischen Cholangitiden allein zeigte es sich, daß die Cholangitis im Vergleich zur Cholangiolitis häufiger und älter ist; würde es sich um eine Entzündung in absteigender Richtung handeln, so müßten wir das Gegenteil gefunden haben. Man könnte dagegen einwenden, daß die Entzündung sich diskontinuierlich verbreitet, und man also nicht immer bei jeder Cholangitis eine Cholangiolitis zu finden braucht. Wäre dies der Fall, so müßte man annehmen, daß ein derartiger Vorgang fast ausnahmslos vorkommt und vermuten, daß die kleineren Gallengänge widerstandsfähiger als die größeren wären. Hierüber noch zu diskutieren, wäre aber zu sophistisch.

Ob die Erreger bei aufsteigender Verbreitung mit dem Blut fortgeführt werden oder intracanalicular vom Darm aufsteigen, ist eine Frage, die wir noch nicht zu beantworten vermögen. Auf Grund der von

uns angegebenen anatomischen Daten ist logischerweise anzunehmen, daß die Keime durch den Choledochus vom Darm aus aufsteigen, sich in den Gallenwegen — häufiger in der Gallenblase — vermehren und schließlich eine Entzündung, meist unter Mitwirkung anderer Schädlichkeiten (z. B. Anwesenheit von Steinen) hervorrufen. Ohne Beweis also wollen wir an ein Aufsteigen von Keimen aus dem Darm glauben, da eigene bakteriologische Untersuchungen nicht vorliegen. Die Untersuchungen hierüber sind bisher noch völlig unzureichend. Das Fehlen oder eine geringe Zahl von Keimen in der Blasengalle oder im Duodenalsaft berechtigen zu keinerlei Schlüssen. Wir befinden uns am Anfang der Untersuchungen. Noch viele andere sind notwendig, bei denen wir uns stets die sicheren Tatsachen (Galleninfektion, Cholelithiasis, Alter usw.) vor Augen halten müssen. Zu den obigen bakteriologischen Befunden müßten noch die hinzugefügt werden, welche die Fälle ohne Gallengangsentzündung, aber mit den oben angeführten kausalen Faktoren betreffen, d. h. mit Gastroenteritis, sekretorischen und motorischen Funktionsstörungen, Cholelithiasis, Cholelithiasis zusammen mit Gastroenteritis, Cholelithiasis zusammen mit neurosekretorischen Störungen usw. Nur so wird man die Entwicklung in ihren einzelnen Stadien richtig erkennen können. Weiter hätte man die verschiedensten Cholangitisformen in Verbindung mit oben besprochenen Bedingungen untersuchen müssen. Eine schwierigere Aufgabe wäre die gewesen, alle die als Zugangsstraßen in Frage kommenden Gebilde, nämlich Art. hepatica, Pfortader usw. zu untersuchen. Die Schwierigkeit hierbei besteht praktisch darin, daß es unmöglich ist alle Wege auszuschalten, außer gerade denjenigen, welchen wir untersuchen wollen.

Die Entstehung einer Entzündung des Gallengangssystems in der Reihenfolge: Cholangiolitis, intra- und extrahepatische Cholangitis müssen wir vollkommen ablehnen.

### Zusammenfassung.

Die vorliegenden histologischen Untersuchungen und die daraus abgeleiteten Schätzungen der Häufigkeit der Entzündungen in den verschiedenen Abschnitten des Gallengangssystems sprechen für das starke Überwiegen der aufsteigenden Infektionen und gegen das Vorkommen primärer hämatogener Cholangitis und Cholangiolitis. Dabei wird auf die ätiologische Bedeutung des Zusammenwirkens verschiedener Ursachen und verschiedener Infektionsquellen hingewiesen.

Für den aufsteigenden Verlauf der Gallenwegsentzündungen spricht auch der Vergleich des Alters der Cholangitis in den verschiedenen Abschnitten des Systems.

Dabei wird nicht bezweifelt, daß die Gallengänge Ausscheidungsstätten von Blutkeimen sind. Ihre Ansiedlung am Orte des Übertrittes aus dem Blute führt aber in den meisten Fällen nicht zur Entzündung.

Das Angehen der örtlichen Infektionen geschieht auch dann im Bereich der extrahepatischen Gallengänge, vor allem in der Gallenblase.

Die sogenannte Cholecysto-Appendicitis ist keine einheitliche Krankheit, sondern ein allerdings häufiges Zusammentreffen einer chronischen Entzündung des Wurmfortsatzes und einer solchen der Gallenblase, wobei die eine nicht die unmittelbare Ursache der anderen ist. Jedenfalls ist auch die von *Lino* als Verbindungsglied zwischen beiden angenommene Pericholecystitis nicht als solches zu betrachten.

#### Schrifttum.

- Abbot*: Hépatites et cirrhoses. Paris: Masson & Co. 1931. — *Albu*: Med. Klin. 1920 I. — *Aldor*: Arch. Verdgskrkh. 38 (1924). — *Biedl u. Kraus*: Zbl. inn. Med. 17 (1896); 26 (1897). — *Canon*: Dtsch. Z. Chir. 95 (1908). — *Chiari*: Prag. med. Wschr. 1893 I. — *Z. Heilk. 1894*, Nr 15. — *Beitr. path. Anat.* 73 (1925). — *Verh. path. Ges.* 2 (1907). — *Chiariolanza*: Z. Hyg. 62 (1909). — *Chiray u. Semelaigne*: Presse méd. 1922, No 64. — *Chiray, Pavel et Marie*: Presse méd. 1926, No 82. — *Chiray et Mattei-Semidei*: Presse méd. 1934, No 74. — *Cotton*: Sitzg Akad. Wien 1896/97. — *Doerr*: Zbl. Bakter. 39 (1905). — *Ehret u. Stolz*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 6 (1900). — *Feldmann*: Wien. klin. Wschr. 1915 II. — *Forster*: Verh. dtsch. path. Ges. 2 (1907). — *Forster u. Kayser*: Münch. med. Wschr. 1905 II. — *Frank*: Arch. klin. Med. 167 (1930). — *Fuld*: Arch. klin. Chir. 144 (1927). — *Gorke*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 35 (1922). — *Graham*: Surg. etc. 1918, 521. — *Graham, Petermann*: Arch. Surg. 4 (1922). — *Graham, Petermann, Priest*: Arch. Surg. 2 (1921). — *Grumbach*: Klin. Wschr. 1933 I, 409. — *Gundel*: Zbl. Bakter. 115 (1929); 118 (1930). — *Arch. klin. Med.* 168 (1930). — *Dtsch. med. Wschr.* 1933 II. — *Gundermann*: Zbl. Chir. 1923, Nr 38. — *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* 37, 242, 601 (1924); 39 (1926). — *Gutzeit u. Kuhlbaum*: Münch. med. Wschr. 1934 II. — *Haase*: Beitr. klin. Chir. 152 (1931). — *Hage*: Dtsch. med. Wschr. 1919 II. — *Hedinger*: Schweiz. med. Wschr. 1924 I. — *Hedry*: Beitr. klin. Chir. 135 (1926). — *Hilgermann*: Klin. Jb. 61 (1909). — *Hinrichsen*: Beitr. klin. Chir. 140 (1927). — *Hirsch*: Verh. dtsch. path. Ges. 11 (1907). — *Homen*: Zbl. Path. 1894, Nr 19. — *Hosemann*: Münch. med. Wschr. 1932 II. — *Huntemüller*: Med. Klin. 1924 II. — *Münch. med. Wschr.* 1924 II. — *Klin. Wschr.* 1924 I. — *Z. Hyg.* 1924, 210. — *Klein*: Erg. Med. 6 (1925). — *Klieue*: Z. Hyg. 96 (1922). — *Klieue u. Rose*: Dtsch. Z. Chir. 216 (1929). — *Klieneberger*: Zbl. Bakter. 126 (1932). — *Koch, J.*: Z. Hyg. 58 (1908); 60 (1908). — *Kodama*: Surg. etc. 43, Nr 2. — *Kudlich*: Zbl. Bakter. 128 (1933). — *Kuleska*: Zbl. Bakter. 1909, Nr 50. — *Kwasniewski u. Hennig*: Klin. Wschr. 1926 IV. — *Löwenberg*: Arch. Verdgskrkh. 29 (1922); 37 (1926). — *Z. exper. Med.* 41 (1924). — *Klin. Wschr.* 1926 I. — *Mestitz u. Rittner*: Arch. klin. Chir. 153 (1928). — *Meyer, K.*: Klin. Wschr. 1923 II; 1924 II; 1933 I. — *Meyer u. Löwenberg*: Z. exper. Med. 51 (1926). — *Minkowski*: Dtsch. Klin. 5 (1905). — *Miyake*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 6 (1900). — *Miyake u. Ishiyama*: Z. Dtsch. Chir. 225 (1930). — *Pesch u. Hoffmann*: Münch. med. Wschr. 1930 I. — *Rolly u. Liebermeister*: Arch. klin. Med. 83 (1905). — *Rosenberg*: Klin. Wschr. 1932 I. — *Schottmüller u. Fraenkel*: Münch. med. Wschr. 1925 II. — *Schrader*: Zbl. Bakter. 125 (1932). — *Schröder*: Klin. Wschr. 1934 I. — *Schulz, W.*: Dtsch. Z. Chir. 239, 34 (1933). — *Seeger*: Arch. klin. Med. 167 (1930). — *Seinberg*: Zbl. Bakter. 105 (1927/28). — *Simmonds*: Zbl. Path. 19 (1908). — *Verh. dtsch. path. Ges.* 14 (1910). — *Spitznagel*: Wien. med. Wschr. 1929 I. — *Umber u. Heine*: Arch. f. exper. Path. 103, H. 5/6 (1924). — *Westphal*: Klin. Wschr. 1924 I. — *Wohlfel*: Arch. f. Hyg. 3 (1934). — *Wustmann*: Zbl. Chir. 1930, 3179. — Weitere Literaturangaben bei *La Manna*: Virchows Arch. 296, 263 und bei *Lino*: Arch. ital. Chir. 1931/32.