

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

## Beitrag zur Kenntnis der Beziehungen zwischen Hepatose und Gelbsucht<sup>1</sup>.

Von  
Dr. La Manna (Catania).

Mit 4 Abbildungen im Text.

Ein dunkles und wenig erforschtes Kapitel der Leberpathologie ist das der Hepatosen, welche für die Leber dasselbe bedeuten wie die Nephrosen für die Nieren. Während man bei den Nephrosen durch klinische Untersuchungen die Schädigung der Nieren feststellen kann, hat der Arzt nicht genügende Mittel, um mit Sicherheit die verschiedenen Grade der Leberzellenveränderungen festzustellen. Ein Umstand, der die Untersuchung besonders erschwert, ist die praktische Unmöglichkeit, die Galle so zu erhalten, wie sie von den Leberzellen geliefert wird. Nur indirekt, d. h. durch Blut-Harn-Faecesuntersuchungen oder Duodenalsondierung kann man Veränderungen der schließlichen Zusammensetzung der Galle erkennen. Als ein sicherer Ausgangspunkt für die anatomische Untersuchung funktioneller Leberparenchymstörungen dürfte der Ikterus angesehen werden. Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen war daher möglichst genaue pathologisch-anatomische Grundlagen für den menschlichen Ikterus ausfindig zu machen. Zuerst muß man sich aber über die degenerativen Vorgänge in den Leberzellen (Hepatosen) im klaren sein. Die Ansichten der Pathologen sind hierüber seit einiger Zeit sehr vorsichtig geworden. Man weiß, daß die reichliche Anwesenheit von Fett in den Leberzellen keine Leberinsuffizienz im klinischen Sinne bedingt, im Gegenteil sollte man darin ein Zeichen der Selbstverteidigung der Zellen bei fettlöslichen Giften sehen. Ebenso hielt man den Überreichtum an Eiweißkörnchen im Cytoplasma bei der albuminösen „Entartung“ für ein Zeichen erhöhter Verteidigungstätigkeit der Zellen. Während man aber das Erscheinen einer intracellulären Einlagerung wie von Fett-Eiweißtröpfchen in verschiedenem Sinn nämlich als „Speicherung“, „Anpassung“ einerseits, als „Cytoplasmadegeneration andererseits auslegen kann, darf das vollkommene oder teilweise Verschwinden eines *normalen* Teiles des Protoplasmas (z. B. wie der Gallenröhrenchen), wohl nur als regressiver Vorgang betrachtet werden. Dies zu klären, soll die besondere Aufgabe der vorliegenden Arbeit sein, bei der das Verhalten des Gallenröhrenchensystems untersucht worden ist. Ebenso glaube ich, daß die Anwesenheit der unter normalen Verhältnissen nicht sichtbaren

<sup>1</sup> Die vorliegende Arbeit gibt die eigenen Ansichten des Verfassers wieder.  
*Rössle.*

Gallenpigmentkörnchen im Cytoplasma auch als Zeichen einer Dysfunktion angesehen werden muß.

Bevor unsere Befunde dargelegt werden, soll einiges über die Färbbarkeit und Struktur der Gallenröhrenchen gesagt werden. Zur Darstellung der inter- und intracellulären Gallenröhrenchen<sup>1</sup> benutzte ich die Silberimprägnationsmethode und die Färbungen nach *Fosgren*, *Otani*, *Letulle*, *Clara*, *Holmer*.

Bei der Methode *Otanis* erhält man bessere Ergebnisse, wenn man die Zeitdauer etwas ändert: Beizdauer in gesättigter Kaliumbichromatlösung: 3 Stunden; einige Sekunden abspülen in dest. Wasser; 24 Stunden Färbung mit *Kultschitzkyschem Hämatoxylin* bei 37°; Differenzierung in einer nach *Weigert* hergestellten Boraxlösung 1:50 für 5—10 Sek., wobei eine mikroskopische Kontrolle des Differenzierungsgrades unumgänglich ist. Die Methode *Claras* gelingt auch mit Paraffinschnitten. Die besten Resultate erlangte ich mit der modifizierten *Holmerschen* Methode, wie sie von mir<sup>2</sup> veröffentlicht wurde. Die Beizdauer für die Darstellung der Gallenröhrenchen ist 40 Min. und die Färbung 30. Es ist am besten, langsam zu differenzieren: Das Präparat soll 1—3 Sek. in die Differenzierungsflüssigkeit eingetaucht und dann einige Minuten lang in einer mit Quellwasser gefüllten Schale senkrecht aufgestellt werden. Unter dem Mikroskop Kontrolle der Färbung und Differenzierung. In gut differenzierten Präparaten kommt das Lumen der Gallenröhrenchen zum Vorschein, was mit den anderen Färbemethoden schwierig, mit der Silberimprägnationsmethode unmöglich ist.

#### Einige physiologische und anatomische Bemerkungen über die Funktion und Struktur der Gallenröhrenchen.

Bei nicht veränderten Lebern zeigt sich mit unserem Verfahren das Gallenröhrensystem als ein zartes, diffuses Netz von feinen Kanälchen; die intercellulären verlaufen geradlinig oder zackig (Abb. 1a), die intracellulären wellenförmig (Abb. 1b). Sieht man die Schnitte mit gewöhnlichen Objektiven an, so scheint das Gallenröhrensystem aus getrennten Stückchen zu bestehen; verwendet man aber ein apochromatisches Objektiv, so kann man feststellen, daß die einzelnen Stückchen untereinander ein zusammenhängendes Netz bilden. *Eppinger* u. a. haben schon das Gallenröhrensystem ausführlich und richtig beschrieben, darum brauche ich nicht weiter darauf einzugehen. Nur mit einigen Einzelheiten möchte ich mich befassen. Über die Anordnung der Gallenröhrenchen läßt sich im allgemeinen sagen, daß sie in den zentralen Abschnitten der Azini radiär, an der Peripherie aber netzartig verlaufen. Ich glaube, daß eine solche wechselnde Anordnung als ein wichtiger morphologischer Befund

<sup>1</sup> Anmerkung über die eingehaltenen Benennungen. 1. *Gallenröhrenchen* sind die intra- und intercellulären Röhrenchen, die keine Epithelbekleidung besitzen und die sich im Innern der Läppchen befinden. 2. *Gallencapillaren* sind die feineren Gallenkanälchen, die keine bindegewebige Hülle besitzen, außerhalb der Läppchen liegen und die mit einschichtigem kubischem Epithel auskleidet sind. 3. *Gallengänge* sind die übrigen intra- und extrahepatischen Gallenwege. — Entsprechende Erkrankungen: ad 1. Cholangiolosis; ad 2. Cholangitis capillaris (Cholangiolitis); ad 3. Intra- und extrahepatische Cholangitis.

<sup>2</sup> *La Manna*: *Virchows Arch.* **294** (1935)

angesehen werden darf; denn sie könnte das Spiegelbild des hämolymphobiliären Kreislaufes sein.

Noch kürzlich ist behauptet worden (*Marshall, Dand, L. Stewart*), daß die intracellulären Gallenröhrenchen überhaupt nicht vorhanden seien. Die Täuschung röhrt davon her, daß diese Verfasser nur Stauungskterusfälle untersuchten, bei denen es gerade eines der Hauptmerkmale ist, daß häufig die Unmöglichkeit besteht, nicht nur die intracellulären, sondern auch die intercellulären Gallenröhrenchen darzustellen. Somit ist

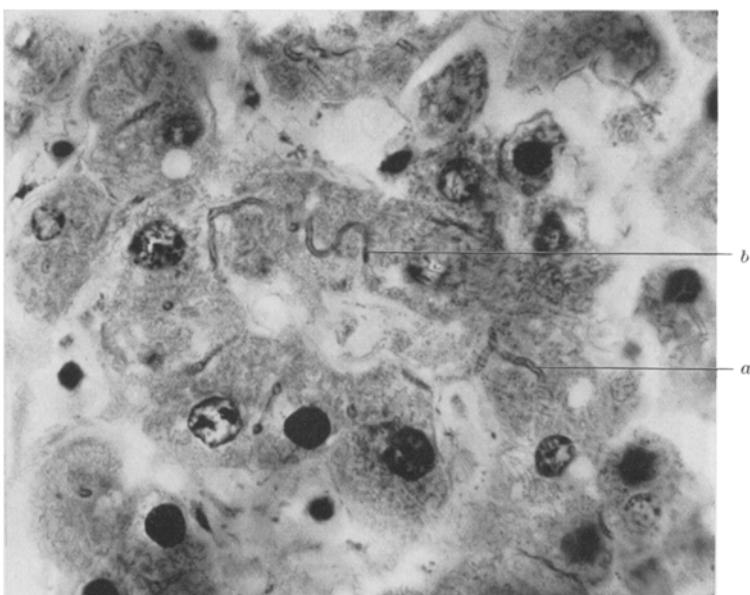


Abb. 1. Sekt.-Nr. 911/31. 1100fache Vergr. Normale intracelluläre Gallenröhrenchen (a).

die Behauptung nicht berechtigt, daß es keine intracellulären Gallenröhren gibt. Wenn das Untersuchungsmaterial frisch und unverändert ist (rascher Tod infolge Unfalls, Herztamponade usw.), gelingt es regelmäßig sehr gut, die feinen Einzelheiten dieses intraacinösen Kanälchen-systems darzustellen. In der Abb. 1 ist der Verlauf der Gallenröhrenchen ersichtlich, so wellenförmig innerhalb des Protoplasmas, daß es spitzfindig sein würde, die intracelluläre Lage zu verneinen. Für die intracelluläre Zugehörigkeit spricht auch die Feststellung, daß sich manchmal bei der Dissoziation, an isolierten Zellen, ein Gallenröhrenchen von der Zellperipherie aus in das Cytoplasma fingerartig einzustülpen scheint. Ebenso beobachtet man, bei der Länge nach dissoziierten einreihigen Leberbalken, daß hier die Gallenröhrenchen ebenfall in der Längsrichtung verlaufen und dabei nicht bis an die Peripherie der Balken reichen.

Nach *Eppinger*, *Clara* u. a. sind die Übergangsstellen zwischen Gallenröhren und Gallencapillaren durch das Vorhandensein am-pullärer Erweiterungen gekennzeichnet. Aus eigener Erfahrung möchte ich sagen, daß von mir nur sehr selten solche Stellen beobachtet werden konnten. Es ist auffallend, daß dem sehr stark entwickelten Gallenröhrennetz nur eine sehr geringe Zahl peribulärer Gallencapillaren entspricht. In den wenigen Fällen, in denen ich die Übergangsstellen sah, konnte ich trotz Gebrauch eines apochromatischen Objektives die Ampullen nicht sehen: Die Lichtung der Gallenröhren setzte sich in die der peribulären mit Epithel versehenen Kanälchen ohne bemerkenswerte Änderung des Kalibers fort. Andererseits nimmt allerdings in pathologischen Fällen, insbesondere bei Stauungskiterus, das Lumen der *Gallenröhren* am Zusammenfluß der intercellulären Strecke oft ein verbreitetes ampulläres Aussehen an.

Für die normale Absonderung der Leberzellen nimmt *Holmer* an, daß diese mit den Wurzeln der Gallenröhren so in Zusammenhang stehen, daß sich das Ektoplasma direkt in die Gallenröhrenwände fortsetzt: Diese bestünden also aus modifiziertem Ektoplasma. Normalerweise färben sich die Leberzellen bekanntlich oft verschieden stark: Einige erscheinen dunkel, andere klar. Bei den ersten sieht man nach *Holmer* den Zusammenhang zwischen Ektoplasma und Gallenröhrenwänden. Die Beziehungen zwischen Leberzellen und Gallenröhren aber sind nicht so einfach. Abb. 1 zeigt, daß die Gallenröhren sich in die Zellen hinein vertiefen, um dort einen wellenförmigen Verlauf zu nehmen, sie bleiben nicht in deren Peripherie wie das Ektoplasma. Außerdem glaube ich, daß Gebilde, die den von *Holmer* publizierten mikroskopischen Abbildungen entsprechen, bei nicht gut differenzierten Schnitten entstehen, wobei es nur möglich ist, die intercellulären Gallenröhren aufzufinden. Bei gut erhaltenen Lebern habe ich oft die *Holmerschen* dunklen Zellen gesehen, aber sehr selten die Fortsetzung von Ektoplasma zu den Gallenröhrenwänden. Das Gallenröhrensystem bildet in Wirklichkeit ein geschlossenes Kanälchennetz, das aus einem sehr zarten, innerhalb der Leberzellen wellenförmig verlaufenden und einem intercellulär, zackig verlaufenden Teil besteht. Letzterer unterscheidet sich vom Ektoplasma durch stärkere Färbefähigkeit und das Vorhandensein einer Lichtung. Es ist möglich, daß die dunkle und die helle Färbung der Leberzellen verschiedenen Tätigkeitsstadien ihrer Absonderung entspricht. Innerhalb des Protoplasmas nehmen die Gallenröhren wohl vermittels physikalisch-chemischer Kräfte die Produkte der Leberzellen auf und leiten sie durch die intercellulären Gallenröhren in die Kanälchen der *Glissonschen* Scheiden. Die Ausscheidung der Galle beginnt also innerhalb der Zelle, die eine doppelte Funktion hat: Absonderung und Ausscheidung. Welcher Art die chemisch-physikalischen Vorgänge sind, die sich in den Gallenröhrenwänden während der Ausscheidung

abspielen, können wir auf Grund der morphologischen Befunde nicht sagen. Man kann nur bemerken, daß manchmal in einem Gallenröhrenabschnitt die Wände nicht gleich stark gefärbt sind. Dies könnte mit einem verschiedenen Durchtränkungsgrad der Gallenröhrenwand mit Gallenfarbstoffen zusammenhängen. An die Identität von Ektoplasma und Gallenröhrenwänden glauben wir nicht; Färbarkeit und biologische Eigentümlichkeiten der Gallenröhren und des Ektoplasmas lassen diese deutlich unterscheiden. Während man mit den üblichen Färbmethoden das Ektoplasma (Zellengrenzen) leicht färben kann, braucht man für die Darstellung der Gallenröhren (insbesondere der intracellulären) eine besondere Technik und eine gewisse Erfahrung. Bei verschiedenen Entartungsvorgängen kommt es z. B. auch vor, daß die Grenzen der Leberzellen nicht sichtbar sind — wobei es so aussieht, als ob das Cytoplasma aufgelöst sei —, während die Gallenröhren gut gefärbt sind. Dieses Verhalten ist jedoch nicht regelmäßig; es können umgekehrt auch die Leberzellgrenzen „widerstandsfähiger“ als die Gallenröhren sein. Das Cytoplasma und die Gallenröhren färben sich nach Einspritzung von Fluorescein, bei Beleuchtung *in vivo*, verschieden intensiv gelb, und zwar das Cytoplasma einem  $p_H$ : 5,2—6,2 und die Gallenröhren einem  $p_H$ : 3,2—3,8 entsprechend. *Gicklhorn* spritzte Neutralviolet Extra von *P. G. Unna* Salamandern ein und bekam eine braunrote Färbung des Parenchyms und eine blaue der Gallenröhren. Diese und andere Tatsachen, die wir, um uns kurz zu fassen, auslassen wollen, beweisen, daß die histochemischen Eigentümlichkeiten des Cytoplasmas, des Ektoplasmas und der Gallenröhrenwände nicht gleich sind.

*Browicz, Eppinger, Abramow und Samoilowicz* sind der Ansicht, daß die Gallenröhrenwände eine gewisse Selbständigkeit haben. *Jagił* und *Sterling* bestreiten dies und glauben, daß die Gallenröhren Cuticularsäume der Leberzellen seien. Aus persönlicher Erfahrung möchte ich bemerken, daß die Betrachtung normaler Lebern weder eine solche Behauptung noch ihre Verneinung gestattet. Bei pathologischen Zuständen dagegen, insbesondere bei Stauungssikterus, kann man sehen, daß die Gallenröhrenwände eine gewisse Selbständigkeit haben. Wie oben gesagt, kann das Cytoplasma wie aufgelöst aussehen, während die Gallenröhren noch ziemlich gut erhalten sind. Bei Fragmentierung der Leberbalken kann man sehen, daß die Gallenröhren von einer Zelle zu der anderen reichen und daß sie in dem intercellulären Spalt eine 1—2  $\mu$  lange Brücke bilden. In anderen Fällen, bei Spaltung der Leberbalken, konnte ich beobachten, daß die Gallenröhren eine Leberepithelreihe selbständig begleiten, ohne daß die Kontinuität der Gallenröhrenwand gestört wird. Wir sind überzeugt, daß die Gallenröhren eine gewisse Selbständigkeit besitzen, die aber nicht mit der der Lymph- oder Blutcapillaren vergleichbar ist. Die Gallenröhren sind mit dem Schicksal

der Leberzellen verbunden. Diese bedeuten für sie das trophische Zentrum. Ich möchte an dieser Stelle noch die Meinung *Huecks* erwähnen.

Auf Grund der in seinem Institut von *Arnold* und *Nureddin* ausgeführten Untersuchungen über die Reaktion des Lebergewebes im bezug auf die H-Konzentration ist *Hueck* zu der Meinung gekommen, daß man beim Gallenröhrechensystem „die wandungslosen, von der Zelloberfläche durch rinnenförmige Vertiefung gebildeten Gallenröhrechenspalträume von einer cuticularartigen Verdichtung und einer schlußleistenartigen Abdichtung der Leberzelloberfläche gebildeten Gallenröhrechenwandung unterscheiden muß. Diese letztere ist eine Bildung, die bis zu einem gewissen Grade von den Leberzellen und ihrer Struktur unabhängig ist. Dagegen sind die einfachen Gallenröhrechenspalträume in ihrer Weite und ihrer Abdichtung weitgehend abhängig von der Struktur und der Funktion der Leberzellen selbst“. Als Beweis hierfür gilt die Tatsache, daß man in einer lebensfrisch entnommenen Leber zwei durch zahlreiche Übergangsbilder gebundene Arten von Leberzellen unterscheiden kann: In einer sind die Zellen groß, hell und allseitig gleichmäßig deutlich begrenzt, sie zeigen keine cuticularartige Verdichtung an der Stelle der Gallenröhrechen — diese sind höchstens als feinste Spalträume zu erkennen — und das Protoplasma ist feinwabig, von großen, hellen Vakuolen durchsetzt. Dagegen sind die Zellen der zweiten Art kleiner und dunkler, das Protoplasma enthält feine Granula und die Gallenröhrechen sind deutlich sichtbar. Noch eines: Wenn man die Kaninchenleber mit einer Salzlösung von bestimmter H-Konzentration so durchspült, daß man die Reaktion des Lebergewebes zum Alkalischen verschiebt, werden die Leberzellen kleiner, heller und die Gallenröhrechen gut sichtbar. Verschiebt man dagegen die Reaktion zum Sauren, so entsteht eine Dissoziation der Zellen und die Gallenröhrechen sind nicht mehr zu sehen. Diese Beobachtungen *Huecks* entsprechen den von mir mehrfach bei den verschiedensten Fällen menschlicher Lebererkrankungen mit oder ohne Dissoziation gewonnenen histologischen Bildern; dieselben bilden auch einen Beweis für die oben ausgedrückte Vermutung, daß die chemisch-physikalischen Veränderungen des Leberzellprotoplasmas für die Darstellbarkeit der Gallenröhrechen eine wichtige Rolle spielen müssen. Ich möchte noch hinzufügen, daß die Darstellbarkeit der Gallenröhrechen von der Empfindlichkeit der Färbung abhängt. Denn die von demselben Stück stammenden Schnitte zeigen einmal eine ausgezeichnete Gallenröhrechenfärbung und ein anderes Mal gelingt diese so schlecht — besonders ist dies beim Differenzieren der Fall —, daß man nur die von *Hueck* beobachteten Gallenröhrechenspalträume sichtbar machen kann.

#### Allgemeine und spezielle Betrachtungen über Hepatosen.

Bei der jetzt folgenden Besprechung des Verhaltens der feinsten Gallenwege bei den *Hepatosen* wollen wir ein zusammenfassendes Bild

geben und deshalb keine einzelnen Befunde bringen. Es wurden etwa 100 Fälle untersucht. Die Todesursache war verschieden: Kernikterus, Thyreotoxikose, verschiedene Arten von Stoffwechselstörungen usw. Unsere Anschauung von Hepatosen und Cholangiolosen sei nochmal vorausgeschickt. Hepatosen umfassen die gesamten fortschreitenden Entartungsvorgänge der Leberzellen mit Zerstörung ihres Baues. Es sei zunächst auf morphologisch erfaßbare Veränderungen eingegangen, die einem schwersten Grad der Leberzellschädigung entsprechen, wie es sich z. B. in dem Auftreten von epithelialen Riesenzellen kundtut. Dabei mag es gleichgültig bleiben, wie diese entstanden sind, ob durch Protoplasmaverschmelzung zweier oder mehrerer Leberzellen oder durch Störungen der Teilungsfähigkeit des Cytoplasmas bei erhaltener Kernteilungstendenz. Wir möchten dabei glauben, daß diese epithelialen Riesenzellen ein Spätzeichen einer regressiven Protoplasmaveränderung der Leberzellen sind. Auch die Pseudotubuli — soweit sie aus den Leberzellbalken entstehen — stehen unseres Erachtens in Beziehung zu degenerativen Veränderungen der Leberzellen, wobei wir glauben, daß sich hierin eine Rückbildung ausdrückt dargestalt, daß diese Leberzellen vielleicht nur mehr eine einfachere Funktion, wie z. B. die der Ausscheidung ausüben können. Auf Grund der obigen Auffassung über die Gallenröhrenchen könnten wir die Auffassung vertreten, daß die Cholangiolosen nichts anderes als eine Untergruppe der Hepatosen sind. Unserer Ansicht nach gehören die Cholangiolosen in der Tat zu den Hepatosen. Sie äußern sich morphologisch durch den teilweisen oder vollkommenen Verlust der Färbbarkeit der Gallenröhrenchen. Die Cholangiolosen lassen sich nicht nur deshalb, weil das Gallenröhrensystem sich durch eigene Merkmale vom übrigen Protoplasma unterscheidet, von den Hepatosen abgrenzen, sondern auch weil die Gallenröhrenchen der Hauptsitz der Gallenzyllenderbildung und letztere ein sicheres Zeichen einer chemischen Dysfunktion der Leber sind. Aber die Befunde sind nicht einheitlich beim Ikterus. Bei Gelbsucht, z. B. mit Gallenzyllenderbildung, lassen sich die Gallenröhrenchen manchmal gut färben (es besteht dann also wahrscheinlich keine Cholangiolyse); es ist aber dazu wahrscheinlich, daß der Durchgang veränderter Galle ins Lumen der Gallenröhrenchen oder die Veränderung stagnierender Galle innerhalb derselben, mit der Zeit morphologisch nicht sichtbare Schädigungen der Gallenröhrenwände verursachen können. Bei aller Ungewißheit, die auf diesem Gebiet herrscht, glauben wir jedenfalls annehmen zu können, daß die Unmöglichkeit die Gallenröhrenchen darzustellen, als Zeichen einer Cholangiolyse und somit einer Form der Hepatose angesehen werden soll. Wir können nicht mit derselben Sicherheit sagen, ob bei allen Hepatosen auch Veränderungen in den Gallenröhrenwänden vorhanden sind.

*Roussy, Leroux, Oberling*, glauben, daß die Entzündung in allen allgemeinen, vasculären, cellulären (gleichgültig, ob epithelialen,

mesenchymalen usw. Ursprungs) pathologischen Veränderungen besteht. Sie halten mithin, wie es auch *Aschoff* tut, an dem alten *Virchowschen* Begriff der parenchymatösen Entzündung fest. Auf Grund dieser Auffassung betrachtet auch *Albot* die histologischen Befunde seiner 15 Probeentnahmen als Hepatitiden. Die wesentlichen Veränderungen solcher „Hepatitiden“ waren die Aufhellung des Cytoplasmas und die Verlagerung der Mitochondrien zur Leberzellperipherie. Die lange Reihe von Einwänden, die gegenüber *Roussy*, *Leroux*, *Oberling* wie überhaupt gegen die parenchymatöse Entzündung zu machen wäre, würde uns weit von unserem Thema entfernen. Deshalb wollen wir uns auf die Arbeiten *Albots* beschränken. Vor allem müßte *Albot* bewiesen haben, daß die Aufhellung der Zellen und die peripherische Verlagerung der Mitochondrien etwas Pathognomonisches für einen entzündlichen Vorgang sei. Gewiß können in den epithelialen und bindegewebigen Zellen gleichzeitige physiopathologische Veränderungen auftreten. Die Leberzellen können wie die Sternzellen fremde Stoffe speichern; die Glomerulonephritis vergesellschaftet sich oft mit einer Nephrose. Aufgabe des Pathologen ist es, gerade die degenerativen von den entzündlichen Vorgängen und von den Neugewebsbildungen zu trennen. Die Behauptung *Albots*, daß auf Grund der von ihm beschriebenen Veränderungen der Leberepithelien, eine Hepatitis diagnostiziert werden darf, erscheint uns nur berechtigt, wenn man durch Anerkennung der alten parenchymatösen Entzündung die Grenzen der Begriffe Entartung und Entzündung verwischt. Überdies sind die von ihm als die grundlegenden Anfänge der Hepatitis beschriebenen Chondriomveränderungen der Leberepithelien weder spezifisch für Hepatitis, weil sie auch sonst vorkommen, noch regelmäßig als früheste Veränderungen bei schwächsten Entzündungen zu sehen, sofern man als Kennzeichen für solche exsudative Veränderungen im Bereich der Capillaren ansieht. Eine Entzündung bleibt für uns ein Symptomenkomplex, aus dem nicht ein einziges Symptom für sich allein die Diagnose „Entzündung“ gestattet, am allerwenigsten die von der Mehrzahl der Pathologen heute als Begleiterscheinungen der exsudativen Gefäßveränderungen angesehenen Veränderungen im Protoplasma der Parenchymzellen.

Unter den von mir sorgfältig untersuchten Fällen, besonders Cholangitissällen, hätte ich öfter gleichzeitig in den Leberbalken Veränderungen sehen müssen (wie z. B. Deformierung oder Ablösung der Gallenröhrenchen, Exsudat in den Gallenröhrenchen oder ihrer protoplasmatischen Umgebung), die als Entzündung im gewöhnlich verstandenen Sinne hätten angesehen werden können. In meinen Untersuchungen konnte ich nichts dergleichen feststellen. Auch aus diesen Gründen glauben wir nicht, daß die von *Albot* beschriebenen selbständigen Epithelveränderungen als Hepatitiden bezeichnet werden können. Die Entzündung bleibt für uns eine primäre mesenchymale Angelegenheit (*Rössle*). Auf die Leber übertragen bedeutet

dies: Entzündung spielt sich in den *Glissionschen* Scheiden als interstitielle Hepatitis oder an den Blutcapillarwänden innerhalb der „Azini“, dann am ehestens als Hepatitis serosa acuta ab. Die Leberzellen und ihre Gallenröhren können sich nicht im gewöhnlichen Sinne entzünden. Bekanntlich können die Leberzellen verschiedene Gifte unwirksam machen; wenn man diese Abwehrfähigkeit als Protoplasmaerregung oder als „Reaktion“ ansehen will, dürfte man höchstens in diesem beschränkten Sinne von parenchymatösen Entzündungen der Leber sprechen. Für diese Behauptung fehlt aber der Beweis, da man nicht weiß, in welcher Weise sich die intracelluläre Verarbeitung der Gifte abspielt und weil damit „Abwehr“ jeder Art unter den Begriff der Entzündung fallen würde. Wir sehen nur das Resultat der Entgiftungsfähigkeit der Leber.

Bei den gewöhnlichen Hepatosen im alten Sinne (albuminöse Entartung, gewisse Verfettungen usw.) bleibt es immer bis zu einem gewissen Grade zweifelhaft, inwieweit die Leberzellen entartet sind; wir neigen zur Annahme, daß das Cytoplasma dabei fast immer geschädigt ist, da in der großen Mehrzahl dieser Fälle die *Darstellung der Gallenröhren* nicht gelingt und wir dies für ein sicheres Zeichen einer Schädigung des Epithels halten. Die Hepatosen können sich freilich durch schlechte Färbbarkeit des übrigen ganzen Protoplasmas äußern. Jedoch läßt sich dies mit den gewöhnlichen Färbemethoden nicht immer genau nachweisen; in den nach der oben angegebenen Methode gefärbten Präparaten sieht man eine deutliche Änderung der Färbbarkeit in den geschädigten Zellen; sie sind unregelmäßig differenziert, ihre Grenzen unscharf, die Gallenröhren nur unvollständig dargestellt. Manchmal sieht es auf den ersten Blick aus, als ob die Färbung gleichmäßig wäre und als ob deshalb keine Zellveränderung vorläge. Bei genauerer Beobachtung mit stärkerer Vergrößerung stellt sich heraus, daß jedenfalls die Kerne einwandfrei strukturiert, aber die Gallenröhren nicht gefärbt sind. In solchen Fällen glaube ich, daß die Kerne wohl nicht verändert sind, aber das Cytoplasma nicht mehr normal ist. Solche Befunde habe ich bei verschiedenen pathologischen Zuständen bemerkt (Tetanus, Hyperfunktionsikterus, unklare Todesfälle usw.).

Wie oben gesagt, spricht auch die Nichtverarbeitung von Gallenfarbstoffgranula im Cytoplasma für eine Hepatose. Wir können nicht mit derselben Sicherheit sagen, ob das Auftreten anderer Einschlußkörperchen wie z. B. von eisenhaltigen Körnchen oder Fetttropfen im Cytoplasma als eine regressive Veränderung der Leberzellen angesehen werden muß, weil dagegen die bei derartigen Befunden so häufig gemachte Beobachtung spricht, daß die Struktur der Kerne gut erhalten bleibt und daß Leberinsuffizienzerscheinungen so gut wie immer fehlen. Es ergab sich aber, daß daneben häufig die Gallenröhren nicht darstellbar waren; dabei muß offen bleiben, ob diese mangelnde Färbbarkeit in einer Störung der histochemischen Reaktion durch die Einschlußkörperchen

im Cytoplasma bedingt ist. Die Gallenfarbstoffgranula sind immer sehr feinkörnig, gleichmäßig verteilt oder sie liegen entlang den Gallenröhren. Ihre Zahl ist manchmal so groß, daß eine Auflösung des Cytoplasmas entstehen kann und in solchen Fällen kann es auch selten einmal zur Bildung von epithelialen Riesenzellen kommen. Diese können 100—300  $\mu$  groß sein, ihre Kerne sind unregelmäßig gelagert, sie können Fremdkörperriesenzellen ähneln. Die Gallenröhren sind je nach der Stärke der Leberzellveränderung gut, aber meistens nur teilweise gefärbt; ihre Lichtung ist fast niemals sichtbar, so daß sie als schwärzliche, intercellulär liegende, zackige Linien erscheinen. Die intracellulären Gallenröhren sind fast niemals gefärbt. Es ist behauptet worden (*Aufreicht* u. a.), daß sich im Cytoplasma intracelluläre Steine bilden können. Den Beschreibungen und Abbildungen nach hatte es sich aber meiner Meinung nach in diesen Fällen um Gallenzyylinder gehandelt. Es ist nämlich so, daß die Gallenzyylinder, wenn die Gallenröhren nicht gefärbt sind, wie intracelluläre Einlagerungen aussehen. Im Cytoplasma erreichen die Granula niemals die Größe von Gallenzyldern.

Für die Speicherungsform und Menge des Gallenpigments in den Sternzellen läßt sich keine Regel aufstellen. Die *Kupfferschen* Sternzellen speichern oft Gallenpigment, besonders wenn die Leberbalken unterbrochen sind. Über die bei diesen Fällen sich abspielende mesenchymale Reaktion werden wir an anderer Stelle sprechen. Hier möchte ich hervorheben, daß der mikroskopische Befund dem Grad der allgemeinen Gelbsucht nicht immer entspricht. Denn manchmal erlebt man hierbei merkwürdige Überraschungen, z. B. die Beobachtung eines richtigen Icterus viridis der Leber ohne Allgemeinkterus.

Die schwersten Folgen der Hepatose bei Ikterus sind die ikterischen Nekrosen, die sehr oft untersucht worden sind. Wir haben diesen Befunden nichts hinzuzufügen.

Im folgenden werde ich mich mit den morphologischen, regressiven Umwandlungen der Leberbalken als Folge von Hepatose beschäftigen. Die Bildung von Riesenzellen habe ich zweimal beobachten können (Sektionsfälle Nr. 395/25 und 399/34). Die verschiedenen Übergangsformen waren in diesen Fällen so deutlich, daß man annehmen kann, daß die Riesenzellen durch Verschmelzung des Protoplasmas entstanden sind. Die Kerne sind nicht immer gut erhalten und das sagt uns, daß es sich um einen regressiven Vorgang handelt.

Häufig haben wir, besonders bei cholostatischen Cirrhosen, kindlichen hypertrophischen Cirrhosen, chronischen Cholangiolitiden usw., die Bildung der sogenannten *Pseudotubuli* beobachtet. Etwas genauer wollen wir dabei auf die Umwandlungen der Leberbalken in Pseudotubuli eingehen. Die Auflösung der Azini beginnt von der Peripherie aus (der sogenannten gefährlichen Zone). Hier sind die Leberbalken nicht mehr netzartig geflochten, sondern in kleine Zellengruppen zerbrochen;

sie bilden grobe, mehr oder weniger gewundene Stränge, die oft durch Verzweigungen untereinander verbunden sind. Die Epithelien sind meistens in Doppelreihen angeordnet, so daß sie eine Lichtung umschließen; dadurch entsteht ein Bild, das an die Gallenröhren erinnert. Das Cytoplasma ist reichlich, eosinophil, aber nicht so ausgesprochen wie das der übrigen Leberzellen. Bei Stauungskiterus oder cholostatischen Cirrhosen ist oft die Lichtung der Pseudotubuli mit Gallenzylindern erfüllt (Abb. 2a). Dieser Befund ist bei gewucherten Gallenkanälchen sehr selten

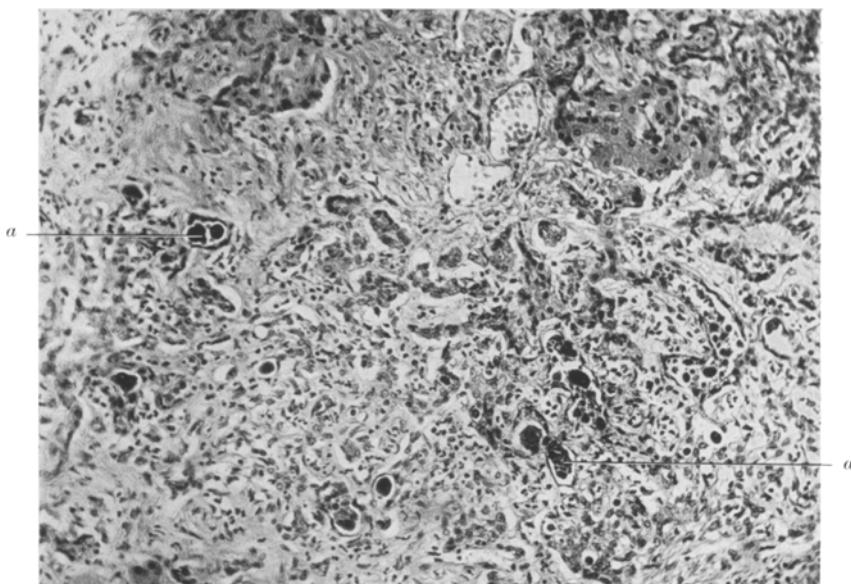


Abb. 2. Sekt.-Nr. 414/36. 130fache Vergr. Leberbalken in Pseudotubuli umgewandelt bei einer cholostatischen Cirrhose; viele Pseudotubuli (a) enthalten Gallenzylinder.

zu sehen und er könnte unter Umständen als Hinweis auf die Entstehungsweise benutzt werden. Auch im Cytoplasma der Pseudotubuli kann man Einschlüsse (Gallenpigments usw.) sehen, die an ihre Herkunft aus umgewandelten Leberbalken erinnern. Je mehr die Umwandlung der Leberbalken fortschreitet, desto mehr verlieren die Zellen die ursprünglichen Merkmale. Die Pseudotubuli werden regelmäßig, schlank, die Zellen niedrig, das Cytoplasma hell, wie das der feinsten Gallengänge, so daß man sie allmählich nicht mehr von diesen unterscheiden kann (Abb. 2).

Andere Umwandlungen, die als Spätzeichen von regressiven Vorgängen der Leberzellen betrachtet werden können, sind besondere Formen von Leberzellatrophien, die sich mit oder ohne Dissoziation vergesellschaften können (Abb. 3). Die atrophischen Stellen sind manchmal

fleckförmig, dann wieder streifenförmig oder netzartig angeordnet, so daß eigenartige Gebilde entstehen. Es erscheint dann so, als wenn das Leberparenchym aus zwei Leberzellarten bestehe: die einen atrophisch, unregelmäßig, netzartig, mit oft fehlender Darstellbarkeit der Gallenröhren, die anderen ohne Besonderheit. Wenn wir uns vorstellen, daß die atrophischen Bezirke durch Bindegewebe ersetzt werden, so entsteht ein Bild, das an die Cirrhose erinnert. Derartige Herde von untergehenden Leberzellen finden sich bei ikterischen Nekrosen, verschiedenen

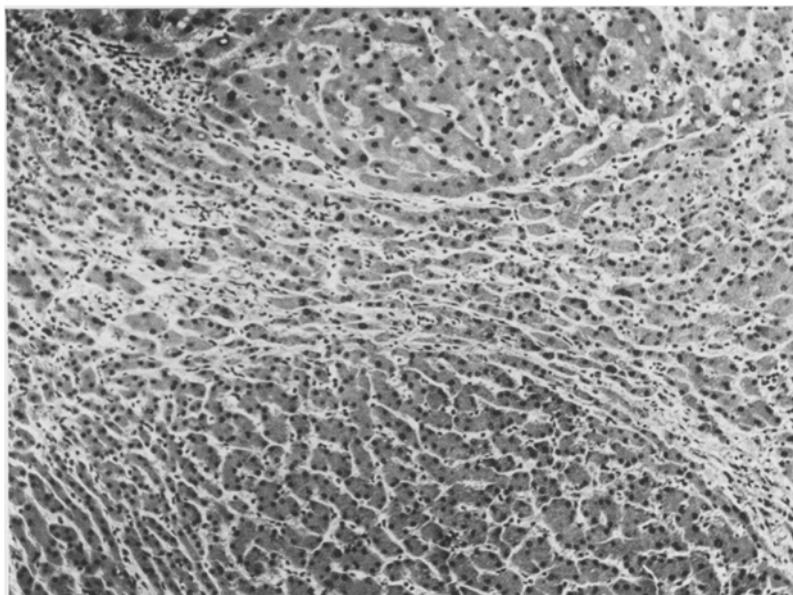


Abb. 3. Sekt.-Nr. 387/35. 130fache Vergr. In der Mitte atrophierende Leberparenchymstreifen.

Arten von Nekrobiosen (Blutstauung, unregelmäßige Verfettung, diffuse Cholangiolitis usw.). Die Beobachtung der Untergangsformen des Leberparenchyms lassen vielleicht einen Schluß auf bisher unklare histologische Veränderungen in der Leber, wie z. B. bei der Cirrhose, zu.

#### **Cholangiolosen und Gallenzyllinderbildung.**

Die Grundlage der Veränderungen der Gallenröhren läßt sich in physikalisch-chemischen Veränderungen der Wände und ihres Inhaltes vermuten. Im ersten Fall sieht man eine vollständige oder unvollständige Darstellbarkeit der Gallenröhren, im zweiten bemerkt man die Gallenzyllinderbildung. Die fehlende Färbbarkeit der Gallenröhren tritt, wie gesagt, auch bei den gewöhnlichen Hepatosen (Verfettung, albuminöse Entartung usw.), sowie bei den verschiedensten Toxikosen und Infektionen

auf. Die histologischen Bilder der Gallenröhrenveränderungen sehen ganz den Gebilden ähnlich, die *Franke* und *Sylla* an durch Chloroform, Toluylendiamin usw. vergifteten Tieren bekamen. Die kolloidalen Veränderungen des Cytoplasmas und der Gallenröhrenwände sind durch die Untersuchungen über das elektrische Potential der verschiedenen Bestandteile der Leber sehr viel verständlicher geworden. Das Leberparenchym, welches das höchste bisher gefundene elektropositive Potential zeigt (*Gamble* und *MacIvers*), ist sozusagen von elektronegativen Leberbestandteilen (Blut- und Lymphgefäß, Bindegewebe) umgeben. Die Gallenröhren sind, wie auch die Harnkanälchen, die stärksten elektronegativen Zentren des Körpers. Wegen dieser hohen Spannung leistet das Cytoplasma erhebliche elektrolytische Zerlegungen, um alkalische Stoffe (Zucker, Harnstoff, Glykogen, Fett, Glutathion) anzuhäufen und kathodische Substanzen abzusondern. Man weiß, daß letztere (NaCl, Calcium, Wasser) im Protoplasma nur in geringer Menge vorhanden sind. Es ist wahrscheinlich, daß irgendein Gift derartig wirkt, daß das Cytoplasma die Fähigkeit verliert, die anodischen Ladungen anzusammeln und die schädlichen kathodischen Stoffe auszuscheiden; etwa ebenso wie bei den im Untergang befindlichen Muskelfasern. Die Folge wird eine Abnahme des elektrischen Potentials zwischen Cytoplasma und Gallenröhren sein. Damit könnte auch ein gleiches physikalisch-chemisches Verhalten des Cytoplasmas und der Gallenröhren in Zusammenhang stehen und auch eine genaue Erklärung der histochemischen Reaktion, nämlich der Darstellungsunmöglichkeit der Gallenröhren gegeben sein. Bei der Gallenröhrenfärbung kann man nicht sagen, worin die im Cytoplasma, Ektoplasma und in den Gallenröhrenwänden sich abspielende chemische Reaktion besteht. Wir sind aber überzeugt, daß das „Verschwinden“ der Gallenröhren als eine Schädigung des Cytoplasmas angesehen werden muß. Im allgemeinen sind die Gallenröhren mit dem Schicksal des Cytoplasmas verbunden. Bei ganz verschiedenen Todesursachen (Tetanus, Kernikterus, Kohlenoxydvergiftung usw.) konnte ich sie nicht darstellen. Dagegen waren in den Fällen, in denen eine Hyperfunktion anzunehmen war (vikariierende Hypertrophie von Leberzellen bei Cirrhosen, in Schüben verlaufende gelbe Leberatrophie usw.), die Gallenröhren lang, grob, breit, fast varicös und immer gut gefärbt. Bei akuten Entzündungen der Leber (Abscesse, eitrige Cholangiolitis usw.) kann man die Gallenröhren nicht darstellen, und zwar weder in den in der Nähe des Herdes liegenden Balken, noch in weit ab vom Herd befindlichen normal aussehenden Leberzellen. Bei subakuter gelber Leberatrophie sieht man neben nekrotischen Stellen in Regeneration begriffene, in denen die Gallenröhren gut gefärbt sind. Hier münden aber wegen der Fragmentierung der Leberbalken die Gallenröhren in die *Disseschen* Spalträume; fast niemals bemerkt man ihr normales netzartiges Aussehen. Es muß hervorgehoben werden, daß die

Unterbrechung des Gallenröhrennetzes nicht durch die Fragmentierung der Leberbalken bedingt ist: diese können ganz unversehrt sein, dagegen kann das Gallenröhrennetz nur stückweise gefärbt sein.

Bei einem kurz nach der Geburt gestorbenen, mit zahlreichen Mißbildungen (Prolaps von Eingeweiden in die linke Pleurahöhle, Fehlen des rechten Radius, der Gallenblase usw.) behafteten Kind (Sektionsfall Nr. 627/34), zeigte die Leber mikroskopisch: Fragmentierung der Leberbalken, zahlreiche Blutbildungsherde und völliges Fehlen der Darstellbarkeit der Gallenröhren. In diesem Fall könnte man vielleicht

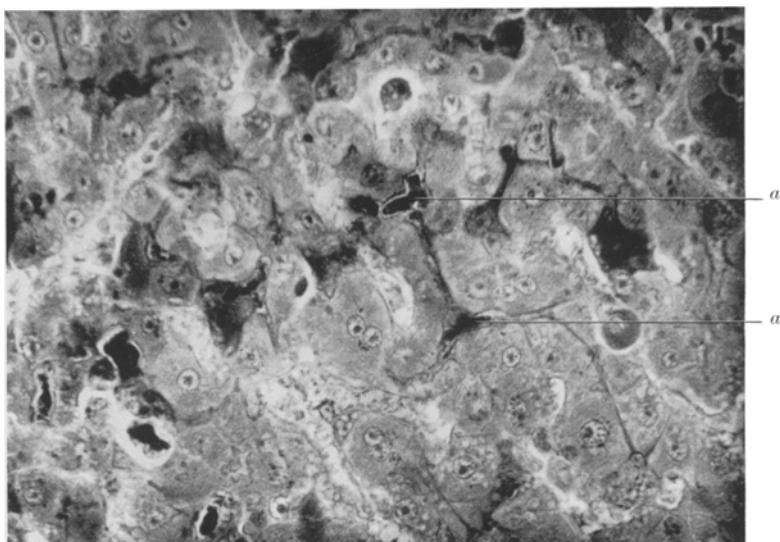


Abb. 4. Sekt.-Nr. 1228/30. 400fache Vergr. Gallenröhren mit Gallenzylin dern (a) ausgefüllt bei einer hypertrophischen Lebercirrhose.

annehmen, daß das Cytoplasma noch nicht ausdifferenziert war und daß sich die Gallenröhren aus dem Cytoplasma noch nicht gebildet hatten. Zu dieser Vermutung sind wir gekommen, weil keine andere Ursache (Intoxikation, Fäulnis usw.) vorlag. Wir müssen aber zugeben, daß dies nur eine Möglichkeit ist, für die wir keine beweisenden Tatsachen bringen können. Es soll hervorgehoben werden, daß es uns wie auch *Holmer* u. a. gelungen ist, in fetalen Lebern die Gallenröhren darzustellen.

Lehrreiche Bilder sieht man bei den Cholangiolosen, wenn sich die Gallenzyylinder, deren Entstehung durch Veränderung der Galle bedingt ist, bilden (Abb. 4a). *Eppinger* nannte sie Thromben. Da wir bei den Blutgefäßthromben die Faktoren ihrer Bildung kennen, diejenigen für die biliären Thromben aber nicht, können wir nicht wissen, ob die Bezeichnung „Thromben“ geeignet ist. *Lubarsch* nannte sie besser Gallenzyylinder, analog denjenigen der Nieren. Nicht immer aber haben sie eine

zylindrische Form; wenn vielmehr in einem Gallenröhrenstück mehrere zu finden sind, neigen sie dazu, rundlich zu sein. Da die Morphologie der Gallenzyylinder von vielen beschrieben worden ist, wollen wir nur bei einigen besonderen Einzelheiten verweilen. Wie gesagt, liegen die Gallenzyylinder in den Gallenröhren und niemals im Cytoplasma. Das ist dadurch bedingt, daß vielleicht in ihrer Bildung Bedingungen mitspielen, die sich erst in den Gallenröhren verwirklichen. Bekanntlich können Gallenzyylinder bei sehr verschiedenen krankhaften Vorgängen vorkommen; nicht alle Lebern verhalten sich gleich gegenüber einer bestimmten Ursache. Die Gallenzylinderbildung scheint eine gewisse Selbständigkeit zu haben in dem Sinne, daß gleichzeitig eine gute Färbbarkeit der Gallenröhren und des Cytoplasmas vorliegen kann, so daß sie wahrscheinlich nicht an eine Hepatose oder Cholangiolose gebunden sein muß. Wir haben mit Gallenzyldern gefüllte Gallenröhren gesehen, in deren Umgebung die Leberzellen schmal, und wie die Gallenröhren selbst gut gefärbt sind; etwas Ähnliches also wie bei einer Hydronephrose, wenn die Glomeruli und die Harnkanälchen trotz gewaltiger Druckatrophie noch sezernieren. In unserem Fall wäre zu denken, daß die Leberzelle Galle absondert, diese sich in den Gallenröhren verändert, hier liegen bleibt und sich zu Gallenzyldern formt; um diese lagert sich weiter ausgeschiedene Galle an, es bilden sich neue Gallenzyylinder, bis die Zellen auseinanderweichen und die Gallenzyylinder frei in die Disseschen Spalträume gelangen.

Wir wollen aber nicht behaupten, daß die Gallenzyylinder ausschließlich in den Gallenröhren gebildet werden. Die von *Askanazy*, *Lemmel* und *Buttner* u. a. beschriebenen Mikrolithen lassen vermuten, daß es sich bei ihnen ursprünglich um Gallenzyylinder gehandelt hat. Trotzdem wir in den Gallenkanälchen der *Glissonschen* Scheiden nur selten Gallenzyylinder gesehen haben, nehmen wir doch an, daß diese sich auch in den größeren Gallenwegen bilden können. Bei einer chronischen Cholecystitis (Sektionsfall Nr. 314/33), bei der die Wandung der Gallenblase von einem aus Lymphocyten, aber hauptsächlich aus verfetteten, großen Histiocyten bestehendem Granulom durchsetzt war, sah ich zahlreiche zylinderähnliche Gebilde in der Gallenblasenwand fast bis an die Serosa reichend. Man kann vielleicht diesen Befund für die Erklärung der intramuralen Gallensteine verwerten.

Unsere Kenntnisse über die *Gallenzylinderbildung* sind noch nicht sicher begründet. *Aufrecht* meint, daß die Gallenzyylinder infolge von Gallenstauung entstehen. Das ist aber sicher nicht die einzige Ursache, weil einerseits nicht immer bei Gallenstauung Gallenzyylinder zu finden sind, andererseits diese auch vorhanden sein können, wenn die Gallenstauung anscheinend fehlt. *Eppinger* führt die Entstehung auf einen „Koagulationsvorgang“ zurück: wenn die Galle mit der Lymphe oder mit nekrotischen Leberzellresten in Berührung kommt, so koaguliert sie.

Dies würde aber nicht die Fälle erklären, bei denen die erweiterten Gallenröhrenchen Gallenzylinder enthalten und die Leberbalken nicht dissoziiert sind; die Fälle also mit „Koagulation“ der Galle ohne erkennbare Veränderungen, welche die Zumengung von gebildenden Substanzen erklären könnten. Auf Grund ihrer Untersuchungen behaupten *Askanazy, Lemmel und Buttner*, daß sich die Bildung der Gallenzylinder aus verschiedenen Ursachen erklärt: Dysfunktion der Leberzellen, Gallenstauung, Alter, Cholangitiden, Vitaminmangel. Es ist aus dieser Fülle von Ursachen ersichtlich, daß heute die entscheidenden Angaben fehlen. Morphologisch kann man zwei sichere Tatsachen feststellen: die Gallenzylinder finden sich oft in Begleitung von Gallenfarbstoffgranula im Cytoplasma und sie liegen immer in den Gallenröhrenchen. Aus dem ersten läßt sich schließen, daß bei der Gallenzylinderbildung die Hepatose eine wichtige Rolle spielt. Welcher Art die Absonderungsveränderungen dabei sind, ist auch mit Hilfe der früheren Untersuchungen nicht zu entscheiden. Unserer Ansicht nach dürfen die Gallenzylinder nicht als Konkremeante angesehen werden. Wir würden zu weit vom Thema abschweifen, wenn wir näher auf die Cholelithiasis eingehen würden; es sei deshalb nur hervorgehoben, daß die Cholelithiasis eine wesentlich häufigere Krankheit sein müßte, wenn man die Gallenzylinder als Konkremeante oder deren Anfänge ansehen wollte; und ferner müßte man dann für die Cholelithiasis als Hauptursache eine Stoffwechselstörung in der Leber — also eine Hepatose — annehmen.

Wir wollen noch hervorheben, daß die Gallenzylinderbildung wohl nicht durch Keime bedingt wird. Da sich mit der von uns angegebenen Methode die Keime färben lassen, habe ich, besonders bei entzündlichen Leberveränderungen auf das gleichzeitige Vorkommen von Gallenzylinder und Mikroorganismen, oder von letzteren allein in der Lichtung der Gallenröhrenchen geachtet. Ich habe niemals dergleichen sehen können, auch nicht wenn die Leberbalken unterbrochen waren und die Gallenröhrenchen in die *Disse*schen Spalträume mündeten. Bei unversehrten Leberbalken besteht nicht einmal theoretisch die Möglichkeit, weil die allerletzten Verzweigungen der intra- und interzellulären Gallenröhrenchen nicht bis zu den *Disse*schen Spalten reichen. *Naunyn* hatte behauptet, daß es eine solche Möglichkeit gäbe; als Beweis führt er die Abb. 7, Tafel III *Uhlenhuths* an, in der, nach *Naunyn*, die Spirochäten der *Weil*schen Krankheit innerhalb der Gallenröhrenchen liegen. Wir bemerken zu der Abbildung *Uhlenhuths*, daß die Gallenröhrenchen nicht gefärbt sind; außerdem können sich diejenigen, die über den Verlauf der Gallenröhrenchen Erfahrung haben, überzeugen, daß die Spirochäten eine unregelmäßige Anordnung haben, die gar nicht an die der Gallenröhrenchen erinnert. Jene Feststellung verstärkt noch mehr unsere Ablehnung der Gallenröhrenentzündung. Das Fehlen der Keime in den Gallenröhrenchen läßt es als unwahrscheinlich erscheinen, daß die Erreger durch

die Gallenröhren ausgeschieden werden. Die Untersuchungen *Schultzes* lassen annehmen, daß die Keime zuerst in die *Disseschen* Spalten ausgestoßen werden, und von hier durch die Lymphe bis in die um die Gallenkapillaren liegenden Lymphspalten und weiter in die *Gallenkapillaren* selbst ausgeschieden werden.

Das Bestreben, die Cytopathologie der Leberzellen immer weiter zu vertiefen, findet seine Rechtfertigung in dem Wunsch, die Erklärung zahlreicher noch dunkler Gebiete der Leberpathologie zu finden. Man spricht z. B. klinisch von Leberinsuffizienz (Hepatargie), ohne daß ihr in pathologisch-anatomischer Beziehung ein bestimmtes Strukturbild der Leberepithelien entspräche. — Man sagt z. B. (vgl. *Umber*), daß schon *in vivo* autolytische Fermente eine Zerlegung des Leberzellprotoplasmas verursachen können, oder auch daß die Leberzellen die Assimulationsfähigkeit für Glykogen verloren haben usw. Alle diese klinischen Erklärungen hängen zum Teil noch sozusagen in der Luft. Umgekehrt vermögen wir nicht zu sagen, was die anscheinend schwere Störung, d. h. das Verschwinden der Wurzeln der Gallenwege für pathologisch-physiologische Folgen hat.

### Zur Pathogenese der Gelbsucht.

Ein anderes dunkles Kapitel der Physiopathologie der Leber ist die Frage der Pathogenese der Gelbsucht schlechthin mit der sich eine lange Reihe von Untersuchern befaßt hat. Im folgenden ist es nicht unsere Absicht, den Ikterus im allgemeinen zu betrachten; das würde umfangreichere Untersuchungen als die unsrigen verlangen. Wir wollen nur einige pathologisch-anatomische Befunde hervorheben und wollen versuchen, an Hand derselben einen Beitrag zu pathogenetischen und klinischen Fragen zu liefern. Kurz zusammengefaßt hat man schematisch die Pathogenese des Ikterus folgendermaßen erklärt:

a) Icterus per rhixin (*Eppinger* u. a.). Wegen eines erhöhten Innendruckes innerhalb der Gallenröhren durch Platzen derselben läuft die Galle in die *Disseschen* Spalträume und nachher über den Ductus thoracicus oder durch lokale Übertritte ins Blut.

b) Icterus per diaeresin. Die Leberzellen weichen auseinander (Dissoziation); infolgedessen ergießt sich, wie in dem ersten Fall, die Galle in die *Disseschen* Spalträume.

c) Icterus per diabasin. Dazu gehören Vorstellungen ohne entsprechende morphologische Unterlagen (Parapedesis, Paracholie, akatetischer Ikterus).

d) Anhepatocellulärer Ikterus, wonach die Leberzellen nicht als Produktionsstätten, sondern als Ausscheidungsorte für die Gallenfarbstoffe angesehen werden. Diese werden vielmehr von den histiocytiären Zellen des RES. — in der Leber also von den Sternzellen — erzeugt (*Aschoff, Hymans v. d. Bergh* u. a.).

Nach *Eppinger* sind fast alle Ikterusformen auf eine Gallenstauung zurückzuführen. Unabhängig davon, wo das Gallenabflußhindernis sitzt, entsteht ein hoher Druck in den Gallenröhren, deren Wände bei zunehmendem Druck platzen (Icterus per rhexin). Wenn das Abflußhindernis der Galle sich in den feinen Gallenwegen befindet, wird natürlich die Gelbsucht leichter entstehen. Bei Cirrhosen z. B. wäre die Hemmung des Gallenabflusses durch bindegewebige, narbige Drosselungen der in den *Glissonischen* Scheiden liegenden feinen Gallenkanälchen bedingt. Bei Phosphorvergiftung, cyanotischem Ikterus, bestünde das Hindernis in Verstopfung der Gallenröhren durch Gallenzyylinder. Als Hauptstützpunkt für seine Annahme betrachtet *Eppinger* einige pathologische Merkmale (Vorhandensein von Gallenzyldern, Rißtrichtern usw.), die man in den typischen Stauungskterusfällen sieht. Nach *Eppinger* sind also die Gallenröhren selbständige anatomische Einheiten, die eine gewisse Ausdehnungsfähigkeit in der Länge und Breite besitzen, so daß ein hoher Innendruck aneurysmatische Erweiterungen verursachen könne, die mit der Zeit einreissen. Dasselbe denken *Jagić*, *Abramow* und *Samoilowicz* u. a. Mit Recht bemerkt *Ohno*, daß man das Gallenwegssystem mit einem Zylinder vergleichen kann, der, wie man weiß, mit zunehmender Größe des Lumens und zunehmender Dünne der Wände um so leichter zerbricht. Die Gallenröhren können mehr Widerstand als die Gallencapillaren leisten, weil sie eine dünne Lichtung und kräftige Wände (die Leberbalken selbst) besitzen. Der Innendruck müßte zuerst die Gallencapillaren und dann die Gallenröhren zersprengen. Das sei nicht möglich, weil an ihrer, einem Sicherheitsventil vergleichbaren Übergangsstelle, das Kanälchen-System nachgibt (besonders bei Stauungskterus), so daß der Innendruck sich ausgleicht. Unter anderen wendet *Ohno* gegen die Behauptungen *Eppingers* ein, daß die Bilirubinmenge im Blutserum bereits vor dem Auftreten der Gelbsucht steigt. Die Untersuchungen anderer Verfasser sprechen ebenfalls gegen die *Eppingerschen* Vorstellungen.

*Hijeda* sah in seinen Experimenten, daß bei Toluidinvergiftung Erweiterung und Einrisse der Gallenröhren nicht parallel mit dem Auftreten der Gelbsucht gehen. Die Vermehrung des Bilirubins hat ein auf- und absteigendes Stadium. Die Leberzellen beladen sich in der absteigenden Phase (d. h. 5—6 Tage nach der Toluidinspritzung) mit Gallenpigment und gleichzeitig treten in den Gallenröhren Gallenzyylinder auf. Die *Eppingersche* Theorie erklärt diese Befunde nicht, weil nach seiner Ansicht der vermehrte Bilirubinspiegel durch Einrisse der Gallenröhren und Abfließen der Galle in die *Disseschen* Spalträume bedingt ist. Unserer Ansicht nach erklären sich die Ergebnisse *Hijedas* folgendermaßen. Obwohl die Leberzelle vergiftet ist, wird sie im ersten Stadium in ihrer Sekretionsfähigkeit nicht geschädigt. Bei langer dauernder Vergiftung entstehen die Oxydationsstörungen, die sich durch Gallenpigmentgranula im Cytoplasma und Gallenzyylinder in den Gallenröhren verraten. Außerdem bemerkte *Hijeda*, daß, wenn nach etwa 2 Monaten die Gelbsucht verschwindet, die Gallenzyylinder noch vorhanden sind. Bei Choledochusunterbindung sahen *Tokunaga Mitsuo* und *Ichung Wei*, daß die Gallenröhren-erweiterung erst eine Woche nach Abklingen der Gelbsucht auftrat. Die Untersuchungen *Claras* beweisen, daß die Gallenröhren-erweiterung nicht durch die Gallenstauung bedingt ist. Nach Decholineinspritzung bemerkte er die Erweiterung der peripher im Läppchen gelegenen Gallenröhren, ohne daß Gallenstauungs-zeichen (z. B. Bildung von Gallenzyldern) vorhanden waren. *Franke* und *Sylla* fanden nach Choledochusunterbindung keine Gallenröhren-erweiterung, auch bei schon makroskopischer Lebervergrößerung. Die Gallenröhren waren an vielen Stellen unterbrochen oder verschwunden; das bedeutet, daß die Struktur der Leberbalken verändert war (Cholangiolose). Dieselben Verfasser sahen an Kalt- oder Warmblütern, bei mikroskopischer Lebendbeobachtung, nach verschiedenartiger Vergiftung (Phenylhydracin, Toluylendiamin, Chloroform, Atophan), daß die Gallenröhren später sichtbar wurden und schon früh teilweise oder ganz

verschwanden oder nur in Bruchstücken erhalten blieben als bei den nicht vergifteten Kontrolltieren. Auch im Cytoplasma konnte Fluoreszenz fehlen oder nur angedeutet sein. Bei Vergiftungen mit epitheliotropen Stoffen (z. B. Atophan), in kleiner Menge, sahen die Untersucher Vermehrung der Gallenfarbstoffe: Die Galle wird also konzentrierter bei gleichbleibender Quantität. Bei größeren Dosen erhielten sie eine Verwässerung der Galle, da sich die Gallenmenge vermehrte ohne Zunahme der Gallenfarbstoffe. Wir können die Einzelheiten dieser biologischen Vorgänge nicht hinreichend erklären; die Annahme liegt aber nahe, daß die *Hauptstörung bei der Gelbsucht in einer Dysfunktion der Leberzellen (Hepatose) gesucht werden muß*. Bei Phosphorvergiftung ist beobachtet worden, daß Gallenpigmentgranula im Cytoplasma auftreten und daß die Gallenzyliner erst nach der Entstehung des allgemeinen Ikterus nachweisbar sind. Nach der *Eppingerschen Theorie* müßten die Menge der Gallenzyliner und die Stärke des allgemeinen Ikterus im Einklang stehen. Dagegen sieht man, daß manchmal nur wenige Gallenzyliner vorhanden sind bei einem schweren Ikterus, oder daß das Umgekehrte der Fall ist.

Die Gallenzyliner sind, unserer Meinung nach, nicht die Ursache der Gelbsucht, sondern die Folge einer Hepatose. Sie können nicht die Gallenröhren verstopfen, weil die Maschen des Gallenröhrenflechtwerkes so zahlreich sind, daß auch bei Verlegung einzelner Streckengebiete die Galle immer ihren Weg finden wird, ohne daß eine Gallenstauung entsteht. Dasselbe sehen wir in einem venösen Plexus, in dem die Thromben eines Astes keine Stauungsödeme bewirken. Auf Grund unserer Untersuchungen an vielen Stauungskterusfällen sind wir überzeugt, daß sich die Erhöhung des Innendruckes in den Gallenwegen nur bis zu den Gallenwegen mittleren Kalibers auswirkt. Die Gallencapillaren und die Gallenröhren werden verschont. Die mechanische Theorie *Eppingers* kann jedenfalls einen Widerspruch nicht erklären, nämlich den, daß oft bei Stauungskterus die Gallenröhren erweitert sind ohne Erweiterung der Gallencapillaren. Andere Male sieht man, daß die leeren oder mit Gallenzylinern ausgefüllten Gallenröhren erweitert sind, trotzdem sie frei in die *Disseschen* Spalträume münden. Auf Grund der physikalischen Prinzipien sollten die Gallenröhrenwände, besonders der leeren Gallenröhren, zusammenfallen, wenn der gestaute Inhalt einen freien Ablauf gefunden hat. Manchmal sieht man auch, daß die untereinander in Zusammenhang stehenden Gallenröhren streckenweise erweitert und an anderen Stellen engkalibrig sind. Das ist mechanisch nicht zu erklären, weil in einem kommunizierenden Röhrennetz überall der gleiche Druck herrscht. Nicht immer haben wir also die Befunde *Eppingers* bestätigt. Ikterus kann bestehen, ohne daß die Leberbalken unterbrochen sind, also ohne daß die Gallenröhren in die *Disseschen* Spalträume münden; umgekehrt sind häufig die Leberbalken unterbrochen (erinnert sei an die Feuersteinleber), ohne daß immer Gelbsucht besteht. In diesem letzteren Fall ist es schwierig zu sagen, wie der Kreislauf der Galle in den Gallenröhren und in den *Disseschen* Spalträumen geschieht. Es ist möglich, daß trotz der Fragmentierung des Gallenröhrennetzes, die Galle durch Anastomosen in die Gallen-

capillaren gelangen kann, oder daß nur ein bestimmter, d. h. hoher Grad von Cholämie bzw. Bilirubinämie Ikterus durch Leberinsuffizienz auslöst.

*Ogata* beschrieb einen Fall von Allgemeinsepsis mit Ikterus, in dem die pathologisch-anatomischen Veränderungen (Verfettung, Fehlen von Gallenröhren, Dissoziation usw.) vorwiegend auf die intermediäre Zone beschränkt waren; in den anderen Abschnitten waren die Leberzellen ziemlich gut erhalten, in den Läppchenzentren befanden sich Gallenzylinder. Der Verfasser betrachtet diesen Ikterus als Stauungskterus, weil der Leitungsweg vom Zentrum zur Peripherie in der Intermediärzone unterbrochen war und meint, daß es deshalb zu einer Gallenstauung im Läppchenzentrum kam. Dazu sei bemerkt, daß in den intermediären Läppchenteilen die Leberbalken unterbrochen waren und daß somit wahrscheinlich die Gallenröhren in die *Disseschen* Spalträume mündeten (in der vom Verfasser angebrachten Abbildung waren die Gallenröhren nicht gefärbt); das bedeutet, daß keine Ursache (Erhöhung des Innendruckes in den Gallenröhren) für die Gallenstauung im Läppchenzentrum war. Außerdem würde die pathogenetische Auffassung *Ogatas* von der überwiegenden Bedeutung der Gallenstauung für das Zustandekommen des Ikterus die Fälle nicht erklären, in denen nirgendwo Gallenröhren zu sehen sind, d. h. hier sollte man Allgemeinikterus und in der Leber fast überall Gallenzylinder finden.

*Lepehne* denkt, daß die Gallenzylinderbildung durch toxische Veränderungen der Leberzellen bedingt ist, und er folgert daraus, daß die 'Gallenzylinder' bei vielen mit Leberschädigungen einhergehenden Krankheiten (Sepsis, Gelbfieber, Leukämie, Typhus, Fleckfieber, Lungentuberkulose, Scharlach, Tetanus usw.) den Ikterus verursachen. Dieser soll, nach dem Verfasser, als Stauungskterus angesehen werden, weil die direkte Diazoreaktion im Blutserum positiv ist. Die Behauptung erscheint uns wenig beweiskräftig, weil sie nur auf eine mikrochemische, nicht entscheidende Reaktion begründet ist. Die Verarbeitung des Hämoglobins in den Säften und Geweben des Körpers ist so kompliziert, daß wir nicht berechtigt sind, nach der Diazoreaktion allein die Ikterusform zu bestimmen.

Es ist behauptet worden (*Siegmund, Aiello, W. Schulze* u. a.), daß kleinzelige Infiltrate oder ein Ödem (*Naunyn*) der *Glisssonschen* Scheiden durch Zusammendrückung der Gallencapillaren einen Stauungskterus verursachen können. Auch diese Auffassung hält einer Kritik nicht stand; denn wir können die Fälle nicht erklären, in denen fast alle *Glisssonschen* Scheiden mit krebigen oder leukämischen Infiltraten so stark durchsetzt sind, daß das fremde Gewebe (Krebs oder Infiltrate) das Leberparenchym übertrifft, und trotzdem ist nur ein geringer Ikterus vorhanden, oder er fehlt überhaupt ganz. Wir glauben, daß in diesen Fällen, weil wir hierbei nicht selten ganz entfärbte Galle beobachten konnten, die Leberzellen nur wenige und manchmal auch veränderte Galle absondern. Aber wenn auch Ödem oder Infiltrate eine Verlegung der in den *Glisssonschen* Scheiden liegenden Gallenwege verursachen könnten, wird dieser Befund für die Entstehung des Ikterus, kaum eine Bedeutung haben, da die Zahl der nicht gedrosselten Gallencapillaren fast immer sehr groß ist. Experimentell haben *Ph. Macmaster* und *P. Rous* gesehen, daß bei Unterbindung der Gallenwege Ikterus fehlen kann, wenn mindestens einem Viertel des Leberparenchyms der freie Gallenabfluß erhalten bleibt.

*Rocha Lima* stellte bei seinen Untersuchungen über das Gelbfieber fest, daß die Veränderungen (Nekrobiosen, Verfettung, Dissoziation, Nekrosen usw.) vorwiegend in der Intermediärzone der Leberläppchen liegen, und er glaubt deshalb, daß die Entstehung der Gelbsucht auf eine Kanalisierungsstörung der Galle zurückzuführen ist; und zwar da der Leitungsweg der Galle in den Intermediärzonen durch Dissoziation unterbrochen wird, kann die Galle nicht vom Zentrum zur Peripherie der Läppchen gelangen; sie ergießt sich in die *Disseschen* Spalträume und wird von hier

ins Blut resorbiert. Diese Gelbsucht entsteht also nicht durch einfache Stauung der Galle wie *Ogata* bei den gleichen morphologischen Veränderungen in seiner mitgeteilten Beobachtung geglaubt hat, sondern per rhixin der Gallenröhren. Wir haben schon gesagt, daß die Rhexis keine verpflichtende Vorbedingung für die Entstehung des Ikterus ist.

Was den *Icterus per diabasin* anlangt, so gibt es hierüber verschiedene Hypothesen. Nach *Minkowski* verursachen die toxischen Schädigungen physikalische und physikalisch-chemische Veränderungen des Ektoplasmas, das als halbdurchlässige Membran angesehen werden kann. Die Folge ist eine leichte Passage von Molekülen, die normaliter nicht durchgekommen wären, durch die Leberzellmembran in die *Disseschen Spalträume*. *Minkowski* sieht nicht, wie *Eppinger*, in den Gallenzylin dern die Ursachen eines Stauungskterus; er denkt, daß der Ikterus durch eine „fehlerhafte Richtung“ (Parapedese) bedingt ist, also einen falschen Übertritt der Galle in die Blutgefäße statt in die Gallenröhren. *Nauwerk*, *Browicz Szwibinski*, nahmen sogar an, daß es in den Leberzellen zwei Kanälchensysteme gibt: Das eine (die Gallenröhren) schafft die Galle in den Darm, das andere leitet Zucker, Glykogen usw. in die Blutgefäße über. Beide wären wahrscheinlich durch Anastomosen untereinander verbunden, weil man sonst schwierig den Übertritt der Galle in die Blutgefäße verstehen könnte. Für diese Behauptungen fehlt aber der Beweis, besonders für das Vorhandensein der die Leberzellen und Blutgefäße verbindenden Kanälchen; deshalb bleibt ihre Annahme eine Vermutung, die sogar theoretisch schwer zu halten ist. *Futterer* sagt, daß normalerweise die intracellulären Kanälchen (sogar die Gallenröhren) nicht sichtbar sind, weil sie zusammengefallen sind; erst beim Ikterus, bei praller Füllung sind sie besser zu sehen. Unserer Erfahrung nach ist es gerade umgekehrt: Da die Leberzellen beim Ikterus immer geschädigt sind, bleiben die Gallenröhren sehr oft ungefärbt; wenn die Leberzellen nicht verändert sind, heben sich leicht ihre feinen Einzelheiten hervor.

Ähnlich wie *Minkowskis* Auffassung sind die *Picksche Paracholie* und der *Liebermeistersche akathektische Ikterus* zu betrachten. Sie sind alle ungenügend und man fühlt die Notwendigkeit, die pathogenetische Erklärung der Gelbsucht auf die leider noch nicht faßbaren Störungen der Leberzellenfunktionen zu stützen.

Bei der Entstehung der Gelbsucht ist die *Bedeutung des RES* schon von vielen hervorgehoben worden. Die Milzentnahme (*Pugliese*, *Charrin* und *Moussu*, *Zimmermann* und *Albrecht*, *Banti* u. a.) verhindert oder verzögert das Auftreten des Ikterus. Dasselbe erhält man mit der Blockade der Sternzellen (*Aschoff* und *McNee*). Pleiochromie der Galle und Ikterus können nach der Milzentnahme verschwinden. Die Vena lienalis enthält bei Krankheiten mit Blutzerfall eine größere Bilirubinmenge. Diese Tatsachen und andere, die wir nicht erwähnen wollen, beweisen sicher,

daß die retikuloendothelialen Organe in der Gallenbildung eine bedeutsame Rolle spielen. Trotzdem muß man an der Überzeugung festhalten, daß die Leberzellen das Hauptzentrum der *Gallenbildung* sind und daß der Ikterus hauptsächlich auf eine Dysfunktion der Leberzellen zurückzuführen ist. Viele Tatsachen sprechen dafür. Die Leberzellen sind anatomisch-physiologisch differenzierter als alle anderen anatomischen Elemente der Leber. Beim Ikterus zeigen sie in der Regel die schwersten Veränderungen. Wenn das RES. der Hauptort der Gallenbildung wäre, so müßten die erzeugenden Zellen in einem höheren Prozentsatz und mit mehr Gallenpigment als die Leberzellen selbst beladen sein. Man sieht dagegen, daß zuerst der Ikterus in den Leberepithelien auftritt, und daß eine Reaktion der Sternzellen kaum gedeutet zu sein braucht, auch wenn die ikterischen Herde zahlreich sind. Man könnte einwenden, daß die Krankheit in dem Ausscheidungsorgan sitzt und nicht in den produzierenden Zellen. Man müßte aber manchmal nur in den Zellen des RES. Veränderungen der Art finden, wie man sie gewöhnlich in den Leberzellen (Gallenpigmentgranula, Gallenzylinder usw.) sieht. Dergleichen konnte ich niemals beobachten, auch nicht in den Fällen, in denen die Hauptstörung gerade auf der Seite des RES. (wie z. B. bei der Hepatitis serosa acuta) saß. Wir haben schon einen Fall erwähnt, der durch Ikterus viridis der Leber bei fehlendem Allgemeinikterus gekennzeichnet war; etwas Vergleichbares — nämlich ein alleiniger Ikterus, z. B. der Milz — wird niemals beobachtet.

Wäre die Bilirubinbildung entsprechend der Theorie des anhepatocellulären Ikterus eine überwiegende Tätigkeit des RES., so sollte die Gelbsucht, wie auch *Ohno* bemerkt, jedesmal stärker werden, wenn das für die Gallenbildung notwendige Material sich vermehrt (Hämolyse). Aber gerade in diesen Fällen pflegt der Ikterus zu fehlen. Der Zerfall von roten Blutkörperchen spielt in der Gelbsuchtentstehung nicht die Hauptrolle, auch nicht beim hämolytischen Ikterus. Die Toluidinvergiftung an Kaninchen und Katzen verursacht starke Hämolyse; der auftretende Ikterus dagegen ist gering oder er fehlt ganz. *H. v. d. Bergh* bemerkte in denselben Fällen, daß die Hämolyse manchmal nach dem Ikterus auftritt. Ohne Zweifel sieht man auch Fälle, in denen die Leberzellen nicht so stark wie die Sternzellen mit Gallenpigment beladen sind. Diese Fälle könnten für eine hohe Bewertung des RES. in der Ikterogenese verwertet werden und als Beweis dienen, daß die Leberzellen in der Gelbsuchtsfrage gegenüber dem RES. eine untergeordnete Rolle spielen. Jedoch müssen wir auch bedenken, daß man die im Cytoplasma während des Lebens oder nach dem Tode sich abspielenden oxydativen Umwandlungen des Gallenpigments nicht abschätzen kann. Man kann z. B. die formolfixierten Stücke einer stark ikterischen Leber nach ein paar Wochen entfärbt sehen, so daß sie sich nicht mehr von den ikterusfreien Leberstücken unterscheiden. Andere Male kann Allgemeinikterus bestehen ohne makroskopische ikterische Färbung der Leber. Aber wenn man hier den Ikterus als eine Funktionsstörung der reticulothelialen Organe ansehen will, so müßten diese dem Allgemeinikterus entsprechend stark sein. Das ist aber nicht der Fall. Bei hepatocellulären Carcinomen kann man nicht nur in den krebsigen Knoten der Leber, sondern auch in den Fernmetastasen sehen, daß die Geschwulstzellen Gallenpigment enthalten und daß sich aus ihrem Cytoplasma die Gallenröhrenchen gebildet haben. Es ist wahrscheinlich, daß das Gallenpigment

von den Geschwulstzellen selbst und nicht von den umgebenden Histiocyten geliefert wird.

Auf Grund unserer Untersuchungen sind wir also zu der Überzeugung gekommen, daß der Ikterus hauptsächlich an eine Hepatose gebunden ist. Diese ist durch einen der oben geschilderten pathologischen Befunde gekennzeichnet oder es besteht lediglich eine klinische faßbare Leberzellendysfunktion. Beim Stauungskterus treten schon frühzeitig Funktionsstörungen der Leberzellen auf. Nach der Choledochusunterbindung bilden sich Gallenpigmentgranula in den Leberzellen, Gallenzyylinder, Vakuolen, die manchmal Gallenpigment enthalten; außerdem ist die Synthese der Galaktose mangelhaft (*Brugsch*); durch Abnahme der Assimilationsfähigkeit vermindert sich der Fett- und Glykogengehalt. *Ogata* beobachtete in seinen experimentellen Untersuchungen, daß Ikterus und Gallenröhrenveränderungen (Einrisse, Erweiterungen usw.) nicht parallel gehen: Der Ikterus geht voran und die parenchymatösen Veränderungen treten früher als die der Gallenröhren auf. Wenn beim Stauungskterus die Leberzellfunktion erhalten bleiben würde, so müßte dementsprechend eine Zunahme von Gallensäuren im Blute stattfinden; aber diese fehlt oder ist gering. Das bedeutet, daß eine Partialfunktion der Epithelien nachläßt oder ganz aufhört.

Unserer Meinung nach ist die Ursache hierfür eine Hepatose, die Gallensäurenwerte verhalten sich bei experimentellen durch Toluidindiaminvergiftung erzeugten Hepatosen ganz gleich. Die Menge der ausgeschiedenen Galle nimmt nach Choledochusunterbindung, wahrscheinlich wegen Hypofunktion der Leberzellen, ab. Auf die Leberfunktionsstörungen wollen wir nicht ausführlich eingehen, weil ihr Ablauf zu wenig bekannt ist. Man kann nur sagen, daß sehr wahrscheinlich die Lebertätigkeit nicht immer in demselben Grad gestört wird (es sei an den dissoziierten Ikterus erinnert). Der mechanische Faktor hat selbst beim Entstehen des Stauungskterus nicht die entscheidende Bedeutung. Die Gallenstauung führt durch Selbstvergiftung zu einer Hepatose und die kranke Leberzelle sondert kranke Galle (zu der wir die Gallenzyylinder rechnen) ab. Da die Gallenzyylinder nicht ausgeschieden werden können, wachsen sie immer mehr; das Cytoplasma formt sich um die Gallenzyylinder, bis dieselbe Ursache, die zur Hepatose führte, mit Hilfe der gestauten Galle das Gitterfasergerüst zerstört und die Dissoziation der Leberbalken auslöst. Die Rißtrichter entstehen also nicht durch Platzen wegen erhöhten Innendruckes der Gallenröhren, sondern infolge einer Auflösung der Zellenverbindungen. Die Dissoziation ist ein sicheres Zeichen der Leberzellenschädigung durch Selbstvergiftung (*Rössle*).

Beim Stauungskterus ist uns aufgefallen, daß die Hepatose oft nicht so schwer wie bei infektiösen Vorgängen ist. Die Gallenröhren sind oft noch bei beginnender cholestatischer Cirrhose gut färbbar. Man sieht daraus, daß die Anpassungsfähigkeit der Leberzellen sehr hoch sein kann

und wir müssen bei der Gelbsuchtentstehung auch mit solchen Eigentümlichkeiten der Leberzellen rechnen. Auch für den durch Hämolyse bedingten Ikterus glauben wir annehmen zu können, daß die Hepatose die Hauptrolle spielt. Man weiß, daß die Blutbilirubinmenge das dreifache der Norm erreichen kann, ohne daß Gelbsucht entsteht. Solange die Leberzellen tüchtig bleiben, kann man eine große Menge Bilirubin einspritzen, ohne daß Ikterus auftritt. Hierauf beruht die bekannte klinische Bilirubinbelastungsprobe der Leber. Wir müssen auch die Hämoglobinausscheidungstätigkeit des Körpers in Rechnung setzen, da der Organismus ja unverarbeiteten Blutfarbstoff ausscheiden kann unter Schonung der Leberzellen. Bekanntlich ist der Ikterus in der paroxystischen Hämoglobinurie nur gelegentlich vorhanden oder höchstens angedeutet. *Naunyn* sagt, daß, da für diese Fälle die Hämolyse allein nicht den Ikterus erklärt, eine andere Ursache bestehen muß und diese wäre die toxische Cholangie. Wir glauben, daß diese Fälle ihre Erklärung in einer mehr oder weniger großen Widerstandsfähigkeit der Leberzellen gegenüber den schädlichen Stoffen finden. Man weiß z. B., daß die Tiere sich bei derselben Vergiftung verschieden verhalten. Die Toluilendiaminvergiftung verursacht bei Hunden Hämolyse und Ikterus, bei Katzen dagegen starke Hämolyse, aber keinen Ikterus.

Obwohl bei der Entstehung der Gelbsucht alles für die Hauptrolle der Hepatose spricht, darf die Bedeutung anderer Faktoren nicht vergessen werden. Schon im Gebiet der Leberzellen selbst ist die Bedeutsamkeit der Ektoplasmapermeabilität nicht zu vernachlässigen. Wir haben oben Fälle erwähnt, in denen die Leberzellen weniger Gallenpigment als die Sternzellen enthalten und man könnte hier denken, daß das Ektoplasma sehr durchlässig war. Zu meiner Beobachtungsreihe gehört ein Säugling, der an Ernährungsstörungen gestorben war. Bei der Sektion fand sich eine stark vergrößerte ikterische Leber bei Fehlen eines allgemeinen Ikterus. Histologisch waren die Leberzellen mit Gallenpigmentgranula überladen, verfettet, nicht dissoziiert, die Sternzellen fast unverändert, Gallenröhren nicht darstellbar, die Gallenwege nicht entzündet; ein Bild also, das *Ohno* als hepatocellulären Ikterus bezeichnen würde. Hier könnte man daran denken, daß der Durchlässigkeitschwellenwert des Ektoplasmas so hoch war, daß die Galle trotz der Menge der intracellulären Gallenvorstufen nicht aus den Leberzellen überreten konnte.

Ein weiterer wichtiger Umstand in der Ikterusfrage ist der Schwellenwert der Ausscheidungsorgane (Nieren usw.). Die Tiere besitzen verschiedene Schwellenwerte für das Bilirubin (der Harn der Katzen enthält normaliter Bilirubin, das Blutserum der Pferde oder der 24 Stunden lang fastenden Hunde hat einen Bilirubingehalt, der bei Menschen einem Stauungskterus entsprechen würde usw.), so könnte man für den Menschen denken, daß Schwellenwertänderungen auftreten, besonders wenn

die Ausscheidungsorgane erkranken. Wenn die ins Blut übergetretenen Gallenfarbstoffe schwer ausgeschieden werden, so tritt der Ikterus natürlich früher auf und dauert länger an. Wir müssen auch für die Gallenfarbstoffe die verarbeitende Tätigkeit der Histiocyten der Leber und des gesamten Körpers berücksichtigen. Alter und Tierart können bestimmt sein. Die kindliche Leber verhält sich etwas anders als die der Erwachsenen. Die Ikterogenvergiftung verursacht bei einigen Tieren Gallenröhrenerweiterung ohne Ikterus, bei anderen Ikterus ohne Gallenröhrenerweiterung, manchmal bilden sich Gallenzyylinder, andere Male wieder nicht. Es ist ersichtlich, daß es am besten ist, den Ikterus von einem elektrischen Standpunkt aus als einen dynamischen biologischen Vorgang zu betrachten, in dem verschiedenartige Bedingungen (Hepatose, chemische Umwandlungen des Gallenpigments, Stauung, Veränderungsgrad der Blutcapillarwände, Tätigkeit der Ausscheidungsorgane usw.), vereinzelt oder gleichzeitig, überwiegend oder zusammen wirken können.

#### Die klinische Bedeutung der Gelbsucht.

Die Bedeutung der Hepatosen für die Ikterusgenese ist heute noch nicht anerkannt. *Naunyn* und seine Schule behaupteten, daß, wo Ikterus besteht, eine Cholangitis oder eine Gallenwegsinfektion ohne Entzündung (Cholangie) vorliegen müsse. *Naunyn* glaubte, da in den Leberzellen normalerweise kein Gallenpigment zu sehen war, daß sich in ihrem Cytoplasma nur Vorstufen der Gallenfarbstoffe bilden und daß die Galle selbst erst während des Übertrittes der Vorstufen durch die Wände der sog. Gallencapillaren (d. h. der Gallenröhren) oder in ihrer Lichtung entsteht. Deshalb hielt er an der Meinung fest, daß, solange nicht bewiesen sei, daß die Leberzellen fertige Gallenfarbstoffe liefern, jeder Ikterus (Ikterus bei Sepsis, Cirrhosen, Icterus hämolyticus, Icterus ex emotione, Icterus menstrualis, Icterus catarrhalis usw.) als Ausdruck einer Cholangie oder Cholangitis zu betrachten sei. Die *Naunynsche* Auffassung ist genau besehen auf eine negative Tatsache gegründet: Abwesenheit von Gallenpigment in den normalen Leberzellen. Das berechtigt uns aber nicht zu sicheren Schlüssen. Normalerweise habe ich keine körnigen Formen des Gallenfarbstoffes im Cytoplasma der Leberzellen oder in den Gallenröhren gesehen. Wir können nicht sagen, daß die Galle fehlt, weil wir sie nicht in normalen Lebern sehen oder daß ihre Bildung eine Eigenschaft der Gallenwege sei. Sichtbare Gallenpigmentgranula im Cytoplasma und in den Gallenröhren (wie auch in den übrigen Gallenwegen) finden wir nur bei pathologischen Zuständen (hauptsächlich bei Ikterus): Ihre Anwesenheit ist also Zeichen eines krankhaften Befundes. Wir wissen nicht, warum der Gallenfarbstoff in normalen Lebern nicht sichtbar ist; solange wir nicht genauere Kenntnis von den chemischen, physikalisch-chemischen Umwandlungen der

Gallenbestandteile im Cytoplasma und im Lumen der Gallenwege haben, wird diese mangelnde Sichtbarkeit der Galle für uns ein dunkler Punkt und eine wichtige Lücke in unserem Wissen bleiben. Ein gleiches Rätsel gibt uns ein Experiment *Bürkers* auf: Er fand nach intravenösen Indigo-carmineinspritzungen den Farbstoff im Blut und in den Gallenwegen, aber nicht in den Leberzellen. Wenn die Gallenwege die Gallenbildungsstätten wären, müßte man bei ihnen die von uns bei den Hepatosen und Cholangiolosen besprochenen Veränderungen finden. Mit Ausnahme von wenigen Fällen (s. meine Arbeit zur Pathogenese der Cholangitiden), in denen die Hepatose mit Cholangiolitis vergesellschaftet war, befanden sich die intrahepatischen Gallenwege in den von uns untersuchten zahlreichen Ikterusfällen entzündungsfrei; die Leberzellen dagegen waren immer verändert. Sogar theoretisch hat man große Mühe, die *Naunynsche* Behauptung anzunehmen, weil man die hohe biligenetische Funktion den sehr einfach gebauten anatomischen Elementen (Wände der Gallenröhrenchen bzw. der sog. Gallenkapillaren) und nicht den strukturell und funktionell komplizierten Leberzellen zugeschrieben werden müßte. Es ist fast verwunderlich, daß *Naunyn* kaum die Möglichkeit erwähnt, daß die Leberzellen für den Ikterus bedeutsam seien. Er erkennt an, daß zwar nicht alle Cholangien von Ikterus begleitet sind; aber wenn er annimmt, daß der Ikterus schon durch nicht entzündliche Veränderungen der Gallenwege bedingt sein kann, so müßte bei schwerer Cholangiolitis immer Gelbsucht vorhanden sein. Darauf habe ich schon an anderer Stelle hingewiesen. Unter 300 Autopsiefällen von Lebererkrankungen konnte ich 10 ähnliche Fälle beobachten. Die von mir<sup>1</sup> veröffentlichten Abbildungen betrafen Cholangiolitisfälle ohne Ikterus. *Naunyn* sagt, daß seine Cholangie tödlich sein kann ohne Entzündung der Gallenwege. Die Haupterscheinungen der Cholangie sollen Gelbsucht, Vergrößerung der Leber und Milz, unregelmäßiges Fieber, Leukocytose sein. Keines von diesen Zeichen ist pathognomonisch; und das klinische Bild ist nicht von einer Allgemeininfektion mit Beteiligung der Leber (Ikterus wegen Hepatose, Vergrößerung wegen Hepatitis serosa acuta oder trübe Schwellung oder selbst Cholangitis) zu unterscheiden; wir können nicht mit Sicherheit sagen, daß die Gallenwege als Ausgangspunkt der Allgemeininfektion angesehen werden müßten. *Weintraud* bekam bei Kaninchen nach Einführung von Keimen in die Gallenwege das Bild einer Allgemeininfektion ohne Ikterus und autoptisch ohne Entzündung der Gallenwege.

Aus diesen Experimenten folgert *Umber*, daß die Cholangie tödlich sein kann, ohne daß die Gallenwege entzündet sind. Die Untersuchungen *Weintrauds* beweisen aber nur, daß man experimentell eine Allgemeininfektion auch über die Gallenwege als Eingangspforte herbeiführen kann.

<sup>1</sup> *La Manna*: Virchows Archiv 298, 44.

*Umber* und *Heine* spritzten Keime in die Gallenwege oder in die Pfortader mit oder ohne Unterbindung der Gallenwege und bekamen ein klinisches Bild, das durch Ikterus, Fieber, Erhöhung des Bilirubin- und Gallensäurespiegels, Aminoazidurie gekennzeichnet war. Histologisch waren die Gallenwege unverändert, die Leberzellen zeigten dagegen Vakuolen, zahlreiche Gallenzylinder, Einlagerung von Gallenpigment im Cytoplasma, Hyperämie der Läppchenzentren usw. Für die klinischen Erscheinungen beschuldigen die Verfasser die Gallenwege; indessen sind, unserer Ansicht nach, viele Symptome (besonders Ikterus, Aminoazidurie, Retention der Gallensäuren) durch die offensichtliche Hepatose bedingt gewesen. Die Erklärung der klinischen Erscheinungen soll sich auf die meist vorhandenen pathologisch-anatomischen Befunde, wenn solche faßbar und nicht auf hypothetische Gallenwegsveränderungen stützen. — Wir glauben, daß es besser wäre, die unbestimmten Bezeichnungen wie „Cholangie“, „akute heilbare Hepatitis“ usw. durch andere wie Hepatose, Hepatitis serosa acuta usw. zu ersetzen, welch letztere besonders seit den anatomischen Untersuchungen *Rössles* und den experimentellen Ergebnissen *Eppingers* bekannt ist. Bei jedem Ikterus sollte an eine Hepatose gedacht werden. Die Behauptung vieler Kliniker, daß die Cholangitis ein häufiges Leiden sei, konnten wir in unseren früheren Untersuchungen jedenfalls nicht bestätigen. *Naunyn* nahm sogar die Möglichkeit einer Infektion der Gallenröhren (Capillarcholangie) an. Für diese Behauptung konnte er aber den anatomischen Beweis nicht führen. *Umber* sagt, daß sogar die typischen, schwersten Hepatosen, wie die akute gelbe Leberatrophie, oft aus einer Cholangitis oder Cholangie entstehen können. Er hält die akute gelbe Leberatrophie für eine infektiöse Erkrankung. Als anatomischen Beweis beschreibt er rundzellige, um die Gallenkanäle liegende Infiltrate. Nun hat aber *Umber* nicht alle in Frage stehenden Fälle untersucht und außerdem dürfen sicher nicht alle Infiltrate der eben erwähnten Art als Pericholangitiden angesehen werden. Gerade bei der akuten gelben Leberatrophie verursachen erst die Abbauprodukte des Leberparenchyms Ansammlungen von Rundzellen um die Gallenwege herum. Natürlich geben wir zu, daß die akute gelbe Leberatrophie durch eine Cholangitis bedingt sein kann; aber unseres Erachtens wirken die schädlichen Stoffe meistens nicht erst dann, wenn sie sich in den Gallenwegen festgesetzt haben, sondern sofort am epithelialen Parenchym nach ihrem Übertritt aus den Blutcapillaren in die *Disse*schen Spalträume. Wir können nur in einem Punkt *Umber* zustimmen, nämlich wenn er sagt, daß es bei den meisten Fällen von akuter gelber Leberatrophie Parenchymveränderungen besonders dann gibt, wenn die intraacinösen Ausscheidungswege von der Infektion betroffen werden. Wir bemerken aber, daß eine Cholangiolose immer eine Hepatose voraussetzt, da zuerst die Entartung des Cytoplasmas und dann die der Gallenröhren

auftritt; außerdem gibt es keine Infektion oder Entzündung der Gallenröhren.

Etwas möchten wir auch über den *Icterus catarrhalis* sagen, über dessen Pathogenese heute noch keine Klarheit herrscht. Man weiß, daß diese Bezeichnung bisher als harmlos angesehenen Ikterusformen umfaßte, mit den Erscheinungen einer Allgemeininfektion (Milztumor, Fieber, schlechtes Allgemeinbefinden usw.) verbanden. Seit *Virchow* bei der Sektion eines solchen Falles einen Duodenalkatarrh fand und in der Papilla Vateri einen schleimigen Pfropf, glaubten die Kliniker, daß der *Icterus catarrhalis* als Stauungskterus aufzufassen sei. Derselben Meinung sind *Naunyn*, *Umber*, *Fraenkel*, v. *Aldor*, *Bittorf* und *Falkenhäusen* u. a. Sie führen als Beweis an, daß man bei *Icterus catarrhalis* und Stauungskterus gleiche klinische Erscheinungen (Bradykardie, hämorrhagische Diathese, Pruritus usw.) finden kann. Gegen diese Ansicht stehen *Eppinger*, *Adler*, *Bauer*, *Strasser*, *Baer* und *Kumperer*, *Lepehne*, v. *Bergmann*, *Rössle* u. a., nach denen der *Icterus catarrhalis* als eine Parenchymekrankung angesehen werden soll. Die Durchgängigkeit der Gallenwege, bemerkt *Aschoff*, ist gerade eines der Merkmale des *Icterus catarrhalis*. Denn die von *Eppinger*, *Brugsch* u. a. vorgenommenen Duodenalsondierungen bestätigen diese Behauptung, weil man aus dem Duodenum immer Galle erhalten konnte. *Eppinger*, *Welker* untersuchten histologisch die Papilla Vateri und fanden keine entzündlichen Veränderungen. In seiner letzten Arbeit über *Icterus catarrhalis* teilte *Eppinger* wichtig-klinisch-experimentelle Untersuchungen mit, die auf die Verwandtschaft zwischen der durch Histaminvergiftung experimentell erzeugten Hepatitis serosa acuta und dem klinischen Bild des *Icterus catarrhalis* [besonders wegen des Auftretens vorübergehender Erythrocytenvermehrung (Bluteindickung) und Blutdrucksenkung] hinweisen. Er kommt zu dem Schluß, daß der *Icterus catarrhalis* anatomisch eine Hepatitis serosa acuta ist. Obwohl wir nur einen Fall untersuchen konnten, sind wir überzeugt, daß der *Icterus catarrhalis*, hauptsächlich als eine Parenchymsschädigung, also Hepatose, betrachtet werden muß; diese kann von einer Hepatitis serosa acuta, ganz selten nur von einer Cholangitis begleitet werden. Diese Meinung wird durch die klinischen Befunde *Brugschs* gestützt; die bei Duodenalsondierung gewonnene Galle war hellgelb, dünn, bakterienfrei, gallenzyllinderhaltig, also eine veränderte Galle. Es ist möglich, daß es Gifte gibt, die, wie *Eppinger* meint, durch die Pfortader in die Leber gelangen und spezifisch die Leberzellen schädigen, so daß die Hepatose die einzige oder die hauptsächliche anatomische Veränderung des gesamten krankhaften Bildes ist. Hierüber können wir keine sicheren Angaben machen. Die Hepatitis serosa acuta ist, unserer Erfahrung nach, oft von einer Hepatose begleitet und umgekehrt. Sie können aber getrennt vorkommen, oder besser gesagt, es kommen nicht immer gleichzeitig die nachweisbaren Veränderungen

beider Erkrankungen vor. Wenn Ikterus besteht, findet man immer eine Hepatose; die Hepatitis serosa acuta kann aber fehlen; diese kann aber auch vorhanden sein, ohne daß ein Ikterus besteht. Man könnte einwenden, daß die Blutcapillarwände vor den Leberzellen geschädigt werden, weil das Gift von den Blutcapillaren durch die Capillarwände austritt. Daran besteht kein Zweifel; wir können aber nicht bestätigen, daß die Veränderungen an den Blutcapillarwänden immer ihren Ausdruck in einer Hepatitis serosa acuta finden. Für eine richtige Deutung der Untersuchungen *Eppingers* wäre es meiner Meinung nach besser, die einzelnen gefundenen experimentellen Erscheinungen gegeneinander abzugrenzen. Die Blutdrucksenkung, Eindickung des Blutes, Verminde-  
rung der kreisenden Blutmenge, Vergrößerung der Leber, Erhöhung des Erythrocytenvolumens usw. würden für das Vorhandensein einer Hepatitis serosa acuta und der Ikterus, die Galaktosurie, die Stoffwechselstörungen des Eiweißes, des Wassers, des Fettabbaues usw. für eine Hepatose sprechen. Freilich könnte sich die gestörte Leberfunktion auch auf den Blutdruck, die Menge der Erythrocyten usw. auswirken. Das dunkle Problem verlangt weitere Untersuchungen.

In unserem Untersuchungsmaterial fanden wir einen von Prof. *Rößle* beobachteten Fall von *Icterus catarrhalis*, dessen klinische Diagnose wir der II. Med. Klinik (Prof. *v. Bergmann*) verdanken.

66 Jahre alter Kaufmann. Vater gest. an Wassersucht. Die erste Frau des Pat starb mit 30 Jahren in einer Irrenanstalt (wahrscheinlich Paralyse). Mit 16 Jahren Lues; infizierte später seine Ehefrau. Ein Sohn wurde mit 6 Jahren plötzlich blind. Die zweite Frau hatte etwa 12 Fehlgeburten. Mit 16 Jahren Tripper. 1903 Gelenkrheumatismus mit Herzerweiterung. 1925 Gelenkrheumatismus. 1929 traten Kopfschmerzen, Schwindelanfälle, Gedankenlosigkeit, Schwäche in den Extremitäten auf. Befund: Kräftiger Mann. Herzspitzenstoß nach links verlagert. Kein Babinski. Blutdruck schwankt zwischen 160/90 und 210/130. Keine Anzeichen für spezifische Cerebrospinalerkrankung. Pat. wird nach ziemlicher Besserung seiner Beschwerden entlassen, kommt aber 3 Wochen später, in stark benommenem Zustand, zur Wiederaufnahme. Blutdruck: 250/150. Nach Aderlaß Besserung der stockenden Sprache und Schwäche des linken Armes. Freysche Hormonbehandlung, welche nach 4 Wochen keinen Erfolg zeitigte (Blutdruck 175/110), dasselbe Ergebnis wie nach dem Aderlaß. Am 24. 9. Ikterus ohne klare Ätiologie, keine Lebervergrößerung. 25. 10. Der Ikterus klingt ab, motorische Erregung, zeitliche und örtliche Desorientiertheit. 9. 11.: Temperaturanstieg. Klingende R.G. links hinten unten. Am 11. 11. Tod.

*Protokollausszug* (S. Nr. 1061/30). Mittelgroßer, ursprünglich kräftiger, stattlicher und ebenmäßig gewachsener Mann. Haut bleich und eine Spur gelblich getönt. Augenbindehäute deutlich gelbsüchtig. *Leber*: Knapp, mittelgroß, linker Lappen etwas klein, die Form ist stumpf, die Farbe schimmert durch die zarte Kapsel dunkelblaurot durch, auf der Schnittfläche ist sie fast gleichmäßig braunrot, ohne deutliche Läppchenzeichnung und infolge des übermäßigen Blutreichtums ohne erkennbare Gelbsucht. Gallenwege durchgängig. In der Gallenblase eine mittlere Menge ziemlich reichlicher, fadenziehender Galle, ohne Steine. Im Magen etwas gallige, schleimige Flüssigkeit. Dünndarminhalt gelblich-flüssiger bis breiiger Stuhl, Schleimhaut gelblich imbibiert.

*Mikroskopisch.* Leber. Starke Stauung, ziemlich stark ausgeprägte zentrale Stauungsatrophie. Ödem. Arteriolen der *Glisson*-Scheiden hyalin verdickt, hier und da verquollen, an einigen Stellen mit vakuoliger Wandung. Gallengänge frei. Vorwiegend zentrale Verfettung, fleckige Verfettung der Sternzellen. An den untergegangenen Bezirken sind die Leberzellen mit Gallenpigment beladen, die Gallenröhrenchen enthalten Gallenzylinder. Sternzellen leicht hyperplastisch. Gallenröhren fragmentiert und nur an den erhaltenen Leberbalken zu sehen.

*Anatomische Diagnose.* Multiple, zum Teil ältere, zum Teil frischere hämorhagische Erweichungsherde der Stammganglien bei allgemeiner Arteriosklerose, besonders der Hirnarterien und der Kranzgefäße. Obliteration des Herzbeutels und schwere Fettdurchwachsung der rechten Herzkammerwand. Mäßige allgemeine Gelbsucht. Terminale starke Blutstauung in Leber, Milz und Nieren. Mäßiges chronisches Lungenemphysem. Starke akute eitrig-schleimige Tracheobronchitis und Bronchopneumonie des rechten Unterlappens. Subkutane Färbung der Haut, etwas stärker der Augenbindehäute (nach klinischer Angabe vor 2 Wochen überstandener katarrhalischer Ikterus).

Ich habe schließlich noch einige Fälle untersucht, die als Nebenbefund bei der Sektion einen leichten Ikterus hatten; und zwar lag mir daran zu klären, ob die hier gefundenen histologischen Veränderungen mit den oben geschilderten des Icterus catarrhalis vergleichbar seien. Das Ergebnis war stets eine Hepatose, in deren Begleitung sich zuweilen eine Hepatitis serosa acuta fand.

### Zusammenfassung.

Verfasser beschreibt kurz eine Methode zur Darstellung der Gallenröhrenchen, mit der die bisher besten Ergebnisse erhalten wurden. Das intraaciniöse Kanälchensystem wird als differenzierter Teil des Cytoplasmas der Leberepithelien angesehen. Seine nosologische Selbständigkeit verrät sich nur selten bei pathologischen Zuständen (besonders beim Stauungskterus). Als sichere pathologisch-anatomische Grundlagen der Hepatosen können die schlechte Färbbarkeit des Cytoplasmas, gewisse morphologische Veränderungen der Leberbalken, das Vorhandensein cytoplasmatischer, pathologischer Einschlüsse (Gallenpigmentgranula, unter Umständen auch eisenhaltige Körnchen usw.) angesehen werden. Es gelingt nicht immer, morphologisch eine Cytoplasmaschädigung mit Sicherheit festzustellen, wenn eine solche auf Grund klinisch als Funktionsstörungen gedeuteter Befunde angenommen werden mußte (Hyperbilirubinämie ohne Ikterus, Veränderungen der Gallenzusammensetzung usw.).

Die Cholangiolosen bilden eine Untergruppe der Hepatosen und vertragen sich histologisch durch die teilweise oder vollkommene Unmöglichkeit der Gallenröhrendarstellung oder durch die Bildung von Gallenzylindern im Lumen der Gallenröhrenchen selbst. Man kann nicht von einer Entzündung der Gallenröhrenchen sprechen, wenn man den Begriff der parenchymatösen Entzündung ablehnt und unter Hepatitis nur die entzündlichen Veränderungen des Lebermesenchyms gelten läßt. Die

Cholangiolose (*Rössle*) ist die Hepatose der Gallenwegswurzeln, die Cholangiolitis, die mit histologischen Entzündungsscheinungen an der *Glissonschen* Kapsel verbundene Entzündung der feinsten epithel-  
auskleideten Gallenwege. Für die Entstehung der Gelbsucht spielt neben anderen Faktoren (Dissoziation der Leberzellbalken, Störungen des RES., Gallenstauung u. a. m.) die Hepatose, z. B. in Form der Cholangiolose eine wichtige Rolle.

### Schrifttum.

- Albot*: Hepatitis et cirrhoses. Paris: Masson & Cie. 1931. — *Aldor*, v.: Arch. Verdgskrkh. **33** (1924). — *Aufrecht*: Dtsch. Arch. klin. Med. **128** (1919). — *Bittorf*: Dtsch. Arch. klin. Med. **3** (1913). — *Bittorf u. Falkenhausen*: Dtsch. Arch. klin. Med. **135** (1921). — *Brauer*: Hoppe-Seylers Z. **40** (1903/04). — *Brugsch*: Z. klin. Med. **118** (1931). — Med. Klin. **1932 I**. — *Verh. dtsch. Ges. Chir.* **1932**. — Münch. med. Wschr. **1933**. — Arch. klin. Chir. **173** (1933). — *Clara*: Z. mikrosk. anat. Forsch. **22** (1930); **26** (1931). — Med. Klin. **1934 I**. — *Eppinger*: Beitr. path. Anat. **31**, 230 (1902). — *Flint*: Lancet **1933 I**, Nr. 4, 186. — *Fraenkel*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **36** (1923). — *Fraenkel u. Krause*: Z. Hyg. **32** (1899). — *Fraenkel u. Much*: Z. Hyg. **69** (1911). — *Franke*: Arch. f. exper. Path. **151** (1930). — *Franke u. Sylla*: Z. exper. Med. **89** (1933); **93** (1934). — *Gorke*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **35** (1922). — *Hirsch*: Verh. path. Ges. **1907 II**. — *Hiyeda*: Beitr. path. Anat. **78** (1927). — *Holmer*: Frankf. Z. Path. **37** (1929). — *Hueck*: Verh. dtsch. path. Ges. **21**. Tagg. **1926**. — *Jagié*: Beitr. path. Anat. **33**. — *Keller*: Klin. Wschr. **1934 II**. — *Kimball*: Beitr. path. Anat. **93** (1934). — *Lang*: Z. exper. Path. u. Ther. **13**. — Dtsch. med. Wschr. **1891**. — *Lavergne*: C. r. Soc. Biol. Paris **116** (1934). — *Lehmann*: Zbl. med. Wiss. **1867**. — *Lemmel*: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1931**. — Klin. Wschr. **1934 II**. — *Lemmel u. Büttner*: Arch. klin. Med. **174**, 206, 641 (1933). — Beitr. path. Anat. **92** (1934). — *Lichtwitz*: Erg. inn. Med. **13** (1914). — *Marshall, Dand and Stewart*: Arch. of Path. **17**, 362—380 (1934, März). — *Minkowski*: Die Deutsche Klinik, Bd. 5. 1905. — *Oakley, C. L.*: J. of Path. **35**, 969 (1932). — *Ogata*: Beitr. path. Anat. **55** (1913). — *Ohno*: Med. Klin. **1927 II**. — Münch. med. Wschr. **1931 II**. — *Ooba*: Okayama-Igakkai-Zasshi (jap.) **45** (1933). — *Rocha Lima*: Verh. dtsch. path. Ges. **15** (1912). — *Ryska*: Prag. med. Wschr. **1902**. — *Schrumpf*: Ann. d' Anat. path. **9** (1932). — *Schultz-Brauns*: Verh. dtsch. path. Ges. **24** (1929). — *Schulz, W.*: Dtsch. Z. Chir. **239**, 34 (1933). — *Sterling*: Arch. f. exper. Path. **64** (1911). — *Timofejew*: Arch. f. Chir. **178** (1924). — *Toelg u. Neusser*: Z. klin. Med. **7** (1884). — *Török u. Neufeld*: Arch. Kinderheilk. **102** (1934). — *Tokunaga, Mitsuo u. Ichung Wei*: Nagasaki-Igakkai-Zasshi (jap.) **12** (1934). — *Uhlenhuth u. Fromme*: Z. Immun.forsch. **25**. — *Umber u. Heine*: Arch. f. exper. Path. **103**, 5/6 (1924). — Weitere Literaturangaben in *La Manna*: Virchows Arch. **298**, 67.