

Aus der Inneren Abteilung des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin  
(Chefarzt: Prof. Dr. med. C. BRENTANO)

## **Untersuchungen über die Bedeutung der Leberzellmembran bei der Entstehung des hepatocellulären Ikterus**

Von

**W. KULPE**

Mit 2 Textabbildungen

*(Eingegangen am 23. Juli 1955)*

Die Vorstellung über die Pathogenese des hepatocellulären Ikterus hat im Laufe der Jahrzehnte einem mehrfachen Wandel unterlegen, und auch heute ist der Beweis einer nach allen Seiten befriedigenden Erklärung nicht erbracht. Der alten Auffassung VIRCHOWS von der mechanischen Behinderung des Galleabflusses durch entzündliche Schwellung der Choledochusschleimhaut oder durch einen abflußbehindernden Schleimpfropf dürfte heute keine wesentliche Bedeutung mehr zukommen. NAUNYN und später UMBER prägten den Begriff der Cholangie, bis dann MINKOWSKI das Denken durch die Vorstellung der Parapedese, des Wechsels der Sekretionsrichtung der Galle zum Blut hin, wesentlich belebte. EPPINGER erklärte den Ikterus entstanden durch Zelluntergang und Kontakt der Blut- und Lymphgefäße mit den Gallencapillarräumen. OHNO und seine Mitarbeiter sahen in der toxischen Schädigung der ampullären Erweiterung der Gallencapillaren am Läppchenrand und im nachfolgenden Durchtritt der Galle an dieser Stelle den Anfang des Ikterus. Die neuere Auffassung BAUMGAERTELS knüpft wieder an die Parapedese im Sinne MINKOWSKIS an und räumt unter Berücksichtigung der bipolaren Funktion der Leberzelle der Änderung der Sekretionsrichtung eine grundsätzliche Bedeutung ein.

Die Methoden, den Entstehungsmechanismus des Ikterus zu untersuchen, sind bisher im wesentlichen indirekte gewesen und stützten sich auf klinische Laboratoriumsverfahren und vor allem auf das histologisch-anatomische Präparat. Die bioptische Diagnostik und die Leberpunktion stellen neuerdings Eingriffe dar, mit deren Hilfe man beim Menschen Stadien des Ikterus erfaßt, die sonst nur im Tierexperiment zu studieren waren. Ergebnisse sind jedoch auch damit nur zu erzielen, wenn bereits morphologisch faßbare Änderungen im histologischen Zellbild nachweisbar sind. Für unsere Fragestellung sind aber gerade die Zustände von Wichtigkeit, bei denen histologische Veränderungen noch fehlen, während das pathologische Geschehen im „Funktionellen“ schon seinen Anfang genommen hat. ELLINGER und HIRT

haben im Jahre 1929 ein Verfahren entwickelt, das Einblick in das histologische Bild lebender Organe ermöglicht und durch direkte Beobachtungen die Fixier- und Färbemethoden der histologischen Technik vermeidet. Unter Verwendung geeigneter Fluoreszenzfarben kann damit im auffallenden UV-Licht mit dem Mikroskop der Sekretionsmechanismus in normalen und geschädigten Organen verfolgt werden. Die besondere Bedeutung der Methode liegt für uns in der Tatsache, daß auf diese Weise funktionelle Veränderungen wahrgenommen werden, noch ehe auch bei subtilster Technik ein pathologisch-histologisches Substrat zu finden ist.

An anderer Stelle konnten wir mit der obengenannten Methode zeigen<sup>1</sup>, daß die Lebergalle bereits als hochkonzentriertes Produkt von der Leberzelle in die Gallencapillare abgegeben wird. Wir haben dabei auf die hohe energetische Leistung der Grenzfläche Leberzelle/Gallencapillare hingewiesen und in weiteren Untersuchungen dieser Grenzfläche ein besonderes Augenmerk geschenkt. Wir glauben, daß dieser Zellgrenze im Rahmen der dynamischen Organisation der Leberzelle eine wesentliche Bedeutung zukommt. Die stoffliche Abgrenzung der Zelle von der Umgebung ist nicht denkbar ohne das Bestehen einer trennenden Gernzschicht. Ob man strukturell die tierische Zelle gliedern will in Protoplasma und Zellmembran oder ob man an den fließenden Übergang dieser beiden Gebilde oder lediglich an eine Phasengrenze glaubt, der Stoffaustausch mit der Umgebung vollzieht sich über diese Grenzschicht und wird beherrscht von dem physikalischen Oberbegriff Permeabilität. Den Aufbau dieser Grenzschicht denkt man sich aus einem Eiweiß- und Lipoidgerüst von poren- und mosaikförmigem Charakter. Den Stofftransport durch die Grenzfläche hindurch bewirken Filtration, Lipoidlöslichkeit und Potentialdifferenz zwischen beiden Seiten der Grenzschicht. Hinzu tritt ein ganz spezifisches aktives Selektionsvermögen der Zelle für die Ein- und Ausfuhr gewisser Substanzen, das sich oft ganz entgegen dem bestehenden Druck-, Konzentrations- und Potentialgefälle vollzieht. HOEBER unterscheidet diese physiologische von der rein physikalisch erklärbaren Permeabilität und sieht erst im Nebeneinander beider den Ausdruck des Lebendigen.

Unsere Untersuchungen gelten nicht der Auseinandersetzung mit den physikalischen Theorien der Zellpermeabilität, sondern wir suchen nach Wegen, die Vorgänge bei der Gallensekretion im Zellbereich darzustellen und Aufschlüsse über die Bedeutung und das Verhalten der Zellmembran zu erlangen. Wir suchen nach den Anfängen des pathologischen Geschehens in der Leber und hoffen, einen Beitrag zur Pathogenese des Ikterus zu erbringen. Nachdem HANZON das Fluorescein als brauchbare Testsubstanz für die Gallensekretion ermittelte und

<sup>1</sup> KULPE: Z. exper. Med. 125, 93 (1955).

dies in vergleichenden Untersuchungen mit Bilirubin sichergestellt hat, sollten Rückschlüsse vom Verhalten des Fluoresceins auf die Sekretion des Gallenfarbstoffes zulässig sein. Als Methode dient die intravitale Fluoreszenzmikroskopie. Die Ergebnisse gelten immer mit der Einschränkung, daß sie im Tierversuch gewonnen worden sind.

Unser prinzipielles Vorgehen und die Grundlagen der Methode haben wir bereits früher ausführlich geschildert<sup>1</sup>. Verwendet wurden als Versuchstiere Salamander, Kröten und Frösche, denen wir Na-Fluorescein 1:1000 in der Menge von 0,5 cm<sup>3</sup> in den Rückenlymphsack injizierten. Die Beobachtung der freigelegten Leberoberfläche erfolgte mit einem Auflichtmikroskop unter Verwendung ultraviolettten Lichtes. Dabei gelangt das den Tieren injizierte Fluorescein entsprechend dem Grad der örtlichen Konzentration mehr oder weniger hell fluoreszierend zum Aufleuchten. Das Auftauchen und Verschwinden sowie die wechselnde örtliche Konzentration des Farbstoffes gestattet, Einblick in die Sekretionsverhältnisse dieses drüsigen Organs zu nehmen. Die größte Schwierigkeit bereitete uns dabei die photographische Fixierung der Befunde, da trotz Narkose die absolute Ruhigstellung schwer und die Belichtungszeit bei Fluoreszenzaufnahmen lang ist. Pulsation und Tonusänderung bedingen bereits erhebliche Unschärfen. Das im Mikroskop betrachtete Bild ist daher ungleich eindrucksvoller.

Bereits wenige Minuten nach der Injektion des Fluoresceins leuchtet das Blutplasma in hellgrüner Farbe, die allerdings meist durch die Masse der dichtgedrängten Erythrocyten überdeckt wird. Die Gefäßcapillaren erscheinen daher im allgemeinen schwarz. Etwas später leuchten schwach grün fluoreszierend die Leberzellbalken auf, zwischen denen sich die Gefäßcapillaren hindurchwinden. Wegen ihrer geringen Lichtintensität gelangen die Zellbalken auf der photographischen Aufnahme nicht mit zur Abbildung. Perivasculäre Lymphspalten im Sinne DİSSEScher Räume wurden nicht beobachtet. Nach etwa 90 min findet man in Zellbalkenmitte stark hellgelb fluoreszierend die Gallencapillaren voll entwickelt. Ihr Verlauf ist in seiner typischen Form der Abbildung zu entnehmen (Abb. 1). Seitlich münden meist unter Ausbildung kleiner knotenartiger Auftreibungen intercelluläre Fortsätze ein. Mit besonderem Interesse suchten wir nach fluoresceinerfüllten Gebilden am Läppchenrand, die man als sog. OHNOSche Ampullen hätte ansprechen können. CLARA hat diese ampullären Erweiterungen, die den Übergang in die interlobulären Gallengänge bilden, genau histologisch beschrieben und abgebildet. Wir fanden jedoch, daß die interlobulären Gallengänge die intralobulären der benachbarten Leberläppchen genau so einzeln und unter Ausbildung kleiner Knoten aufnehmen, wie es die intralobulären Gallencapillaren mit ihren seitlichen zwischencellulären

<sup>1</sup> KULPE: Virchows Archiv **327**, 252 (1955).

Fortsätzen zu tun pflegen. Ein endgültiges Wort soll dazu aber nicht gesprochen sein, da wir lediglich die Leberoberfläche übersehen und nicht die Verhältnisse in der Tiefe beurteilen können.

Die Passage des Fluoresceins durch die Leberzelle in die Gallencapillare vollzieht sich demnach in der Weise, daß bei der Aufnahme in die Zelle durch die Grenzfläche Blutcapillare/Leberzelle eine Fluorescenzzunahme im Vergleich zum erythrocytenfreien Blutplasma nicht stattfindet. Infolge rascher Passage durch die intakte Zelle kommt es weder zu einer diffusen noch zu einer lokalen Anhäufung von Farbstoff.

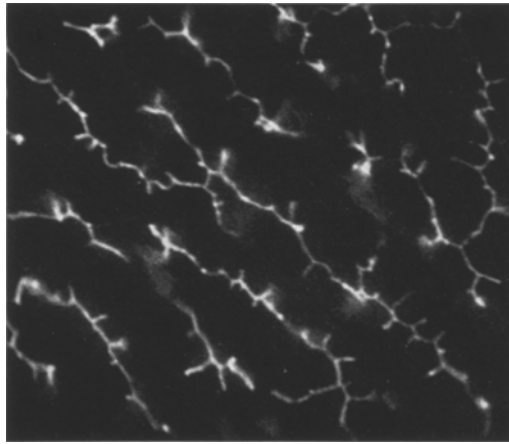


Abb. 1. Normales Lebergewebe mit Gallencapillaren in Fluoresceindarstellung

Die Leberzelle fluoresciert aus diesem Grunde nur schwach grün. Anders an der Grenzfläche zur Gallencapillare hin. Während diesseits der Zellgrenze die schwach grüne Fluoreszenz des Zellprotoplasmas das Bild beherrscht, leuchtet jenseits der Grenzfläche hell fluorescierend das Gelb des konzentrierten Farbstoffes in den Gallencapillaren auf. Diesen Effekt haben wir dem spezifischen Konzentrationsvermögen dieser Grenzfläche zugeschrieben und dieser Effekt beweist auch den funktionellen Unterschied der blut- und gallenseitigen Grenzfläche der Leberzelle.

Wie verhält sich nun die Leberzelle mit ihren Grenzflächen unter pathologischen Bedingungen, und welche Störungen treten auf im Sekretionsmechanismus, wenn Gifte die Zellfunktion behindern?

Als Giftstoffe erhielten die Tiere Chloroform ( $0,05 \text{ cm}^3$ ), Tetrachlorkohlenstoff ( $0,1 \text{ cm}^3$ ), Toluyldiamin 1:100 ( $0,75 \text{ cm}^3$ ) sowie im Hinblick auf die EPPINGERSchen Arbeiten das Allylformiat (20 mg). Fast alle der etwa 80 Versuche wurden in der Weise ausgeführt, daß das Gift mit dem Fluorescein zusammen  $1\frac{1}{2}$  Std vor der Beobachtung injiziert wurde.

Mit Regelmäßigkeit ließ sich bei allen Versuchen eine stärkere diffuse Farbstoffanreicherung und Grünfluoreszenz in den Leberzellbalken beobachten, und im Gegensatz zu normalen Verhältnissen gelangten sie bei Anwendung der gleichen Belichtungszeit diesmal auf der photographischen Aufnahme zur Abbildung (vgl. Abb. 2). In den meisten Fällen ging die Schädigung einher mit dem Auftreten einer Anzahl hellgelb fluorescierender Zellen im Verband der Zellbalken. Das Protoplasma ist dabei diffus imbibiert, der Zellkern ist ausgespart, die Lichtintensität reicht an die der Gallencapillaren heran. Sie treten bezirksweise gehäuft auf, sind meist nicht benachbart und lassen sich gewöhnlich in die Läppchenzentren lokalisieren. Erst nach dem Tode nehmen alle Zellen eine diffuse helle Fluoreszenz an. Die Gallencapillaren waren bei Vergiftungsversuchen meist hinsichtlich ihrer Dicke und Lichtintensität schwächer entwickelt, die beschriebenen knotenartigen Ansätze der zwischencellulären Sekretcapillaren waren betont und schienen hin und wieder aufgetrieben. Gelegentlich fand man Kaliberschwankungen, nirgends aber offensichtliche Zerstörungen oder Übertritte des Fluoresceins in die nähere Umgebung. Bemerkenswert ist ferner die Tatsache, daß die Gallencapillaren dort verschwinden, wo in zunehmendem Maße die beschriebenen hell fluorescierenden Zellen auftreten. Die wesentlichen Veränderungen finden sich jedoch nicht an den Gallencapillaren, sondern, wie schon angedeutet, im Zellbereich. Neben den sog. hellen Zellen beobachtet man besonders bei Anwendung von Allylformiat an der Innenseite der Grenzfläche Leberzelle/Gallencapillare kleine hellgelb fluorescierende Vacuolen, die dem Bilde nach den Gallencapillaren wie Knospen aufsitzen. Die Vacuolen treten nur an dieser Seite der Zelle auf. Es wechseln Leberbezirke, in denen sich diese Erscheinung findet, mit solchen, in denen sie fehlt. Die sog. hellen Zellen sind mit ihnen immer vergesellschaftet, während die Entwicklung heller Zellen auch ohne Vacuolenbildung einhergeht. Helle Zellen und allgemeine Zunahme der Fluoreszenz der Leberzellbalken werden übrigens auch gefunden, wenn die Leberoberfläche normaler Tiere bei längerer Beobachtung sehr reichlicher UV-Bestrahlung ausgesetzt war. Die Abb. 2 veranschaulicht die stärkere Fluoreszenz der Zellbalken, die schwächere Ausbildung der Gallencapillaren und die Vacuolenbildung. Wegen der eingangs beschriebenen Schwierigkeit in der photographischen Technik liegt eine gewisse Unschärfe in der Abbildung, die durch möglichst wirklichkeitsnahes Retuschieren wieder ausgeglichen wurde.

Wir haben versucht, die beschriebenen Veränderungen unter Gifteinwirkung zu Testzwecken zu benutzen. Die Veränderungen traten aber bis auf die Zunahme der Grünfluoreszenz der Leberzellbalken nicht in jedem Versuch mit der Regelmäßigkeit auf, die für Testversuche

erforderlich ist. Wir glauben jedoch, daß bei systematischem Vorgehen dieses Ziel erreicht werden kann.

EPPINGER hat in seinen Arbeiten mit dem Allylformiat die Auffüllung der DISSESchen Räume mit Blutextravasaten beschrieben und damit das Primat der Capillarschädigung beweisen wollen. Während der von uns verfolgten Störung des Sekretionsgeschehens haben wir eine entsprechende Beobachtung nicht machen können.

Versuche ähnlicher Art sind früher schon von HARTOCH, FRANKE und SYLLA sowie ROLLER und SCHÖBER ausgeführt worden. Dabei wurden

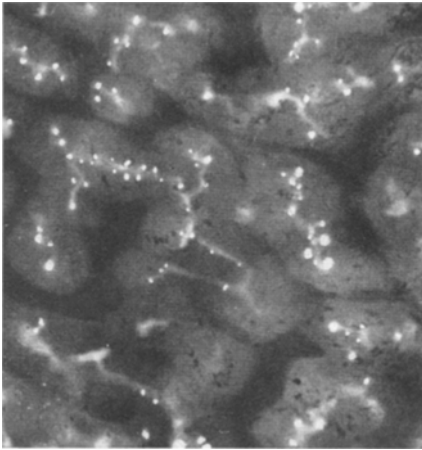


Abb. 2. Geschädigtes Lebergewebe mit Gallencapillaren in Fluoresceindarstellung

ebenfalls hell fluoreszierende Zellen gefunden, und der Zusammenhang mit der Schädigung wurde vermutet. Was wir hier aber besonders herausstellen möchten, das ist die Beobachtung der knospenartigen Vacuolenbildung an der Zellgrenze zur Gallencapillare hin, weil sie das Augenmerk auf die Grenzflächenfunktion hinlenkt, und weil sie einen Hinweis liefert, wie die Entwicklung der hell fluoreszierenden Zellen erklärt werden kann.

Bei der Niederschrift unserer Beobachtungen erlangten wir Kenntnis von der umfassenden

Arbeit des Schweden HANZON, der 1952 ebenfalls diese sonst nicht bekannte Art der Vacuolisierung beschrieben hat und dessen Befund wir somit bestätigen können. Gewisse Unterschiede in der Auffassung bleiben noch zu besprechen.

Für die theoretischen Grundlagen der Anfärbung lebender, geschädigter und toter Zellen haben die pflanzenphysiologischen Studien von STRUGGER ganz grundsätzliche Bedeutung. Mit dem Fluoreszenzfarbstoff Acridinorange gelang ihm erstmals die intravitale Anfärbung des Zelleibs sowie die färberische Unterscheidung lebendigen und toten Protoplasmas. Die Grundlage dieser Farbentwicklung ist die Eigenschaft des Farbstoffes, vom lebendigen Protoplasma nur in geringer, vom geschädigten aber in hoher Konzentration auf elektroadsorptivem Wege gebunden zu werden. Das Entsprechende gilt nach unseren Erfahrungen auch für das Fluorescein. Nach STRUGGER besitzt das Eiweißgerüst des lebendigen Protoplasmas nur wenige freie negative Ladungen, während beim Absterben das Micellargerüst seinen Zusammenhalt

lockert bzw. auflöst, so daß die Anzahl freier negativer Valenzen wesentlich ansteigt und die Möglichkeit verstärkter Bindung elektropositiver Farbstoffmoleküle gegeben ist. Wir glauben, die Tatsache der geringen Fluoreszenzintensität der normalen Leberzelle und die Zunahme der Fluoreszenz bei toxischer Schädigung auf diese Weise erklären zu können und sehen in der Fluoreszenzsteigerung der beschriebenen Art den Ausdruck der beginnenden Destruktion des Protoplasmas und der ersten nachweisbaren Schädigung der Zelle. Die Entwicklung der sog. hellen Zellen kann man sich durch weitergehende Destruktion des Protoplasmas entstanden denken, was sicherlich zum Teil auch zutreffend ist. Die Vacuolenbildung an der Innenseite der Grenzfläche Leberzelle/Gallencapillare verweist aber auch auf die Möglichkeit der Entstehung durch Sekretionsbehinderung und Stauung des Fluoresceins an dieser Seite der Leberzelle. Dabei stellt sich von selbst die Frage, warum die Vacuolenbildung gerade an dieser einen Stelle erfolgt und nicht verteilt im Zellbereich, in Kernnähe oder an der anderen Zellseite. Nachdem wir aus früheren Untersuchungen wissen, daß an dieser Zellgrenzfläche eine ganz besondere Leistung aktiver Natur bei der Abgabe des konzentrierten Farbstoffes in die Gallencapillare vollbracht wird, liegt es nahe, eine Schädigung der Grenzfläche im Sinne der Sekretionsbehinderung des Farbstoffes anzunehmen. Dafür spricht auch das Verschwinden hell leuchtender Gallencapillaren mit zunehmender Entwicklung der Vacuolen und hellen Zellen. Wir möchten mit HANZON vermuten, daß die Vacuolen entstanden sind als Ausdruck einer Abwehrreaktion der Zelle, die sich des aufstauenden Farbstoffes zu erwehren sucht, ehe dieser das Protoplasma diffus imbibierte. Von der Qualität der Giftwirkung mag es abhängig sein, ob die Zelle noch zu dieser Abwehr befähigt ist oder ob der Farbstoff sich gleich in der Zelle diffus ausbreitet. HANZON will allerdings die Vacuolen und hellen Zellen entstanden wissen durch Eindringen von konzentriertem Farbstoff aus den Gallencapillaren durch die geschädigte Zellmembran hindurch. Es dürften aber die Gallencapillaren schon rein volumemäßig gar nicht ausreichend sein, eine Anzahl angrenzender Leberzellen in gleicher Konzentration diffus mit Farbstoff zu durchtränken. Viel wahrscheinlicher ist die Behinderung der Farbstoffabsonderung durch Störung der aktiv tätigen Zellmembran bei erhaltenem Zufluß von Farbstoff durch die blutseitige Zellgrenzfläche. Den vermehrt anfallenden Farbstoff versucht die Zelle zunächst am Ort der Aufstauung vacuolig zu eliminieren. Gelingt dies nicht oder nicht mehr, wird er nach den von STRUGGER entwickelten Grundsätzen vom geschädigten Protoplasma elektroadsorptiv gebunden, was zur Speicherung und zur hell fluoreszierenden Leberzelle führt. Das Verhalten der Grenzflächen bei der Farbstoffsekretion der Leberzelle erscheint uns außerordentlich

bedeutsam, nachdem HANZON die Vergleichbarkeit der Fluorescein- und Bilirubinsekretion der Leberzelle hat grundsätzlich nachweisen können. Wir suchen und vermuten im Verhalten der Grenzflächen den Ausgangspunkt für den hepatocellulären Ikterus und glauben, damit auch experimentell eine Erklärung für den Begriff der Parapedese, der Änderung der Sekretionsrichtung der gallepflichtigen Substanzen, gefunden zu haben. Wegen der Sekretionsbehinderung an der Grenzfläche zur Gallencapillare hin nehmen die Sekretionsprodukte ihren Weg über die noch für sie permeable Grenzfläche zur Blutbahn hin. Da wir zeigen konnten, daß beide Grenzflächen unterschiedliche Funktionen haben, halten wir auch die unterschiedliche Auswirkung von Schädigungen auf deren Funktion für wahrscheinlich. Die an den Gallencapillaren beschriebenen Veränderungen sind gewiß ebenfalls toxischer Natur, nur lassen sie nach unseren Befunden keinen Hinweis erkennen, daß hier durch Farbstoffaustritt die zum Ikterus führende primäre Hyperbilirubinämie ihren Ausgang nimmt. Bemerkenswert bleibt die fehlende Beteiligung der perivaskulären Lymphscheiden, der sog. DISSESchen Räume. Wir wissen aber, daß durchaus nicht jeder hepatocelluläre Ikterus in seinen frühen Stadien mit morphologischen Veränderungen des Gewebsbildes verbunden ist, genau so wie auch umgekehrt mikroskopisch faßbare Veränderungen in den DISSESchen Räumen existieren können, ohne das Auftreten eines Ikterus. Zur Frage des Angriffspunktes von Giftwirkungen äußerte RÖSSLE in seiner Arbeit über die seröse Entzündung die Ansicht, er halte eine unterschiedliche Affinität von Giften zum Endothelrohr und zur Zellmembran der Parenchymzelle für wahrscheinlich. Er nimmt abgestufte und spezifische Schädigungen der einen oder anderen Struktur sowie die kombinierte Schädigung beider als möglich an. Die Tatsache, daß wir im Experiment bei pathologischen Veränderungen im Zellbereich solche des Interstitiums nicht gefunden haben, ist in dieser Weise erklärbar. Die toxische Leberschädigung hat offenbar keinen einheitlichen Angriffspunkt und der Ikterus tritt erst als Folge der Mitschädigung oder auch der isolierten Schädigung der Leberzellmembran auf.

### Zusammenfassung

Mit intravitalmikroskopischen Beobachtungsmethoden suchten wir bei Fröschen, Salamandern und Kröten unter Verwendung von Fluorescein Aufschlüsse über die Pathogenese des hepatocellulären Ikterus zu erlangen. Das Ergebnis sind folgende Feststellungen:

1. Die Leberschädigung ist als funktionelles Ereignis bereits darstellbar, noch ehe ein histologisch-pathologisches Substrat faßbar ist.
2. Die Leberschädigung nimmt ihren Anfang mit Veränderungen im Zellbereich. Unsere Versuchsergebnisse sprechen nicht für die von



EPPINGER vertretene Auffassung vom Primat der Capillarschädigung mit Eiweißaustritt in die DISSESchen Räume.

3. Für die Entstehung eines hepatocellulären Ikterus besitzt die Schädigung der Grenzfläche Leberzelle/Gallencapillare auslösende Bedeutung. Die Verknüpfung der Ikterusentstehung mit dem Verhalten der Leberzellgrenzflächen vermag den Begriff der Parapedese im Sinne MINKOWSKIS zu erklären.

Die Untersuchungen erfolgten im Rahmen der Forschungsarbeiten von Herrn Prof. Dr. Dr. HANS HORSTERS und mit Förderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

### Literatur

BECKMANN, K.: Handbuch der Inneren Medizin, Bd. III/2, S. 614 ff, S. 706 ff. — BRUGSCH, TH.: Med. Klin. 28, 463 (1932). — ELLINGER, PH., u. A. HIRT: Z. Anat. 78, 1639 (1931). — ELLINGER, PH., u. A. HIRT: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 145, 193 (1929); 150, 285 (1930). — EPPINGER, H.: Die Permeabilitätspathologie. Wien: Springer. — FRANKE, K.: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden (ABDERHALDEN) Abt. V, T. 10, Bd. 4, 973. — FRANKE, K. u. A. SYLLA: Z. exper. Med. 89, 141 (1933); 93, 592 (1934). — HANZON, V.: Acta Physiolog. Scand. Vol. 28, Suppl. 101, 1 (1952). — HARTOCH, W.: Z. exper. Med. 79, 539 (1931). — HÖBER, R.: Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. Leipzig 1926. — KULPE, W.: Z. exper. Med. 125, 93 (1955). — KULPE, W.: Virchows Archiv 327, 252 (1955). — NETTER, H.: Biologische Physikochemie. Potsdam 1951. — MÖLLENDORFF, W.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. V/2, S. 352. — RÖSSLE, R.: Virchows Arch. 311, 257 (1943). — OHNO, Y.: Münch. med. Wschr. 78, 1639 (1931). — STRUGGER, S.: Dtsch. tierärztl. Wschr. 49, 525 (1941); 50, 51 (1942).

Dr. med. W. KULPE, Städtisches Rudolf-Virchow-Krankenhaus,  
Berlin N 65, Augustenburger Platz 1

---