

Aus dem Pathologischen Institut des Landeskrankenhauses Neustadt (Holstein)
und dem Institut für Milchhygiene der Bundesforschungsanstalt für Milchwirtschaft
Kiel

Die Streptokokkenbesiedelung der Gallenwege

Von

RUDOLF RABL und MARTIN SEELEMAN

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 17. Oktober 1956)

Daß in den Gallenwegen verschiedene Keime vorkommen können, ist bekannt. Sie gelangen ascendierend vom Darm aus in die Gallengänge und dadurch in die Leber oder descendierend in die Galle, indem sie vom Blut ausgeschieden werden. Wie oft eine derartige Besiedelung erfolgt, läßt sich nicht eindeutig entscheiden. Die Bedeutung der beiden Ausbreitungswege wird sehr verschieden bewertet (UMBER, ASCHOFF, SIEGMUND, SELBERG, FRANKE, MARKOFF, MANCKE). Für die klinische und pathologisch-anatomische Beurteilung ist es dabei jedoch wesentlich, im Einzelfall zu klären, welcher dieser beiden Wege in Betracht kommt, und ob es sich dann um eine Besiedelung der Galle oder eine Infektion des Gewebes handelt. Sofern nur die Gallenflüssigkeit Träger der Keime ist, brauchen Veränderungen des Gewebes nicht hiermit im Zusammenhang zu stehen.

Um diese Frage der Ausscheidung für den gesunden Organismus zu klären, wurden Tierversuche durch intrakardiale bzw. intravenöse Injektionen von Keimen ausgeführt. Hierfür wurden in Ergänzung zu früheren eigenen Arbeiten (RABL und SEELEMAN) meistens Streptokokken (Sc.) verwendet, da sie im Gegensatz zu allen anderen für Menschen und Tiere in Betracht kommenden Keimen eine große Anzahl festlegbarer und nicht veränderlicher Eigenschaften haben. Dadurch ist es möglich, gleichzeitig zu untersuchen, ob diese biologischen Eigenschaften für den Durchtritt aus dem Blut in die Galle wesentlich sind und im Organismus verändert werden. Die Untersuchung greift damit auf das Gebiet der Lokalisation und Ausbreitung der hämatogenen Cholangitis über.

Die Versuche wurden an 96 Meerschweinchen und 11 Kaninchen gemacht, über die in den früheren Streptokokkenarbeiten (RABL und SEELEMAN) bisher noch nicht berichtet worden ist. Streptokokken eignen sich vom bakteriologischen Standpunkt u. a. deswegen für die Versuche sehr gut, da es sich um unbewegliche Keime handelt. Hierdurch ist ihr Ausbreitungsweg im Gewebe nur von dessen Struktur abhängig. Wegen der bakteriologischen Differenzierung der Streptokokken sei auf SEELEMAN, Biologie der Streptokokken, Verlag: Nürnberg, Hans

Carl, II. Aufl. 1954 verwiesen. Die Injektionen wurden bei den Meerschweinchen intrakardial, bei den Kaninchen intravenös vorgenommen. Verwendet wurden Kochsalzabschwemmungen von frischen Kulturen, die auf Blutplatten gezüchtet worden waren. 64 der Meerschweinchen erhielten Streptokokken, 23 *Bact. coli* und 9 *Staphylococcus aureus* mit starker Hämolyse injiziert. Um die Ausscheidung in der Leber zu beeinflussen, wurde bei 7 Meerschweinchen gleichzeitig Tusche und bei weiteren 7 Tieren Decholin kurz vorher injiziert. Als Streptokokkenstämme wurden verwendet: *Sc. salivarius*, *Sc. faecium*, *Sc. glycerinaceus*, *Sc. liquefaciens*, *Sc. lactis* (serologische Gruppe N), Streptokokken der serologischen Gruppe R und *Sc. pyogenes animalis* C. Die Auswahl wurde getroffen, um einerseits bei Tieren und Menschen häufig vorkommende mit ganz seltenen Arten zu vergleichen und andererseits Streptokokken heranzuziehen, die kein Eiweiß zersetzen (z. B. *Sc. salivarius*) oder spalten (*Sc. liquefaciens*).

Die Tiere wurden in verschieden langem Abstand nach der Injektion getötet. Danach wurden die Galle und meistens auch der Urin bakteriologisch untersucht. Nur ein kleiner Teil der Tiere starb während der Versuchsdauer. Dies liegt daran, daß fast alle bisher bekannten Streptokokken für Meerschweinchen apathogen sind. Auch die Reaktion der Kaninchen auf die verschiedenen Streptokokkenarten stimmt gleichfalls nicht mit derjenigen beim Menschen überein. Wodurch der Unterschied bedingt ist, läßt sich nicht sagen. Er zeigt sich besonders deutlich in den Veränderungen des Herzens und des Gehirns, auf die in diesem Zusammenhang nicht eingegangen werden soll. Für die spezielle Fragestellung der Ausscheidung der Keime durch die Leber spielen diese Unterschiede keine Rolle. Es ist sogar günstig, Meerschweinchen heranzuziehen, da für sie eine Pathogenität der Streptokokken unberücksichtigt bleiben kann.

Als Beispiele für die Versuche werden die Befunde nach Injektionen von *Sc. salivarius* bzw. *Sc. faecium* beim Meerschweinchen angeführt (s. Tabelle 1).

Die Versuche zeigen, daß hämatogen injizierte Keime bereits 10 min später in der Galle reichlich vorhanden sind. Dieser Übertritt aus dem Blut durch das Gewebe in die Galle ist unabhängig von speziellen biologischen Eigenschaften und der Größe der Keime. Hiermit parallel geht die Ausscheidung durch die Nieren. Im Blut bleiben die Streptokokken verschieden lang. Während *Salivarius*streptokokken sehr schnell aus dem Blut ausgeschieden werden, bleiben Streptokokken der serologischen Gruppe D (Enterokokken), d. h. *Sc. faecium*, *Sc. glycerinaceus* und *Sc. liquefaciens* sogar mehrere Tage im Blut nachweisbar.

Vergleichbare Tierversuche wurden schon früher mit Enterokokken sowie mit hämolytischen Streptokokken oder anderen Keimen (SCHRADER, MEYER und LÖWENBERG, KWASNIEWSKI und HENNING, BIEDL und KRAUS, FÜTTERER und PAWLOWSKY, BETZKE, MÜLLER und BRÜTT, WYSSOKOWITSCH) durchgeführt. Die Ausscheidung durch die Galle erfolgt schon 13 min nach der Injektion der Keime in die Blutbahn (BIEDL und KRAUS). Für den Menschen ist dieser Infektionsweg vor allem im Zusammenhang mit der Herdinfektion von Bedeutung. Außerdem sind vorübergehende Keiminvansionen durch die Mundschleimhaut beim Kauen,

Tabelle 1

| | | | | Galle | Urin | Injektionen |
|-------------------|-------|-----------|------------------------|-------|------|-------------|
| Sc. salivarius V. | | | | | | |
| 1 | M. 1 | getötet | 10 min nach Injektion | + | + | 1 |
| 2 | M. 2 | getötet | 25 min nach Injektion | + | + | 1 |
| 3 | M. 3 | getötet | 35 min nach Injektion | + | + | 1 |
| 4 | M. 4 | getötet | 50 min nach Injektion | + | | 1 |
| 5 | M. 5 | getötet | 70 min nach Injektion | + | + | 1 |
| 6 | M. 6 | getötet | 1 Tag nach Injektion | — | — | 1 |
| 7 | M. 7 | getötet | 10 Tage nach Injektion | — | — | 1 |
| 8 | M. 8 | getötet | 17 Tage nach Injektion | | | 8 |
| 9 | M. 9 | getötet | 35 Tage nach Injektion | — | — | 8 |
| Sc. faecium | | | | | | |
| 1 | M. 1 | getötet | 10 min nach Injektion | + | + | 1 |
| 2 | M. 2 | getötet | 18 min nach Injektion | + | + | 1 |
| 3 | M. 3 | getötet | 25 min nach Injektion | + | + | 1 |
| 4 | M. 4 | getötet | 25 min nach Injektion | + | — | 1 |
| 5 | M. 5 | getötet | 35 min nach Injektion | + | + | 1 |
| 6 | M. 6 | getötet | 50 min nach Injektion | + | + | 1 |
| 7 | M. 7 | getötet | 70 min nach Injektion | + | + | 1 |
| 8 | M. 8 | getötet | 1 Tag nach Injektion | — | — | 1 |
| 9 | M. 9 | gestorben | 3 Tage nach Injektion | + | + | 4 |
| 10 | M. 10 | gestorben | 5 Tage nach Injektion | + | + | 3 |
| 11 | M. 11 | getötet | 30 Tage nach Injektion | — | + | 5 |
| 12 | M. 12 | getötet | 30 Tage nach Injektion | — | — | 4 |

nach Zahnextraktionen, Tonsill- und Appendektomien sowie urologischen Operationen nachgewiesen worden (vgl. BÖHMIG und KLEIN). Da es sich beim Menschen unter diesen Bedingungen oft um *Salivariusstreptokokken* handelt, ist es möglich, daß hierin eine Parallele zu den Tierversuchen gegeben ist. Andererseits kommen im Blut bei Endokarditiden häufiger *Enterokokken* vor, als dies nach dem Keimgehalt der in Betracht kommenden primären Herde anzunehmen ist (BÖHMIG und KLEIN, RABL und SEELEMANN, GERMER).

Bei und nach dem Durchtritt der *Streptokokken* durch diese Gewebsschranke der Leber werden ihre biologischen Eigenschaften nicht verändert. Dasselbe muß für andere Gewebsschranken angenommen werden, da die aus dem Blut bei Endokarditiden gezüchteten *Streptokokken* dieselben biologischen Eigenschaften wie die an den Schleimhautoberflächen und aus den Herden stammenden haben. Ebenso wie experimentell (Röntgen- und Ultraschallbestrahlung) werden die Eigenschaften dabei auch durch den Organismus nicht beeinflusst.

Die *Streptokokken* bleiben verschieden lang in der Gallenblase. Nach Injektionen von *Salivariusstreptokokken* wird die Galle schneller als nach Injektionen von *Enterokokken* steril. Dieser Unterschied ist wahrscheinlich von ihren biologischen Eigenschaften abhängig, da alle *Enterokokken* eine höhere Galle- und Kochsalzresistenz als *Salivariusstreptokokken* haben.

Auch tierexperimentell wurde bereits früher nachgewiesen, daß Enterokokken viel länger als „hämolytische“ Streptokokken in der Gallenblase verweilen (MEYER und LÖWENBERG). Für den Menschen scheint dasselbe zu gelten, obgleich die Streptokokken selten differenziert worden sind (RABL und SEELEMANN). Sowohl bei den bakteriologischen Untersuchungen von Gallenblasenpunktionen während der Operationen (FOGARASI und POHL), bei operativ entfernten Gallenblasen (EDELMAHN, HAASE, WILLIAMS, BRIAN, FRIESLEBEN, KLEVE und ROSE, MESTITZ und RITNER), wie bei Sektionsmaterial (ASCHOFF, BÖHMIG, KUDLICH, TEDESCH, BAHRMANN, RABL und SEELEMANN) wurden Enterokokken als vorwiegende Streptokokkenart nachgewiesen. Dagegen sind Rückschlüsse aus den bakteriologischen Befunden des Duodenalsaftes (PAPKE, FRANK, SELBERG, KAYSER, NIMZ, MANCKE und SIEDE, RABL und SEELEMANN, LODENKÄMPER, WEHLER) auf den Keimgehalt der Galle nur sehr vorsichtig zu ziehen, da *Salivariusstreptokokken* im Duodenum sehr schnell absterben. Dasselbe gilt für die Resistenzunterschiede der beiden Streptokokkengruppen gegenüber Antibiotica und Chemotherapeutica (RABL und SEELEMANN).

Die Resistenzunterschiede der verschiedenen Streptokokkenarten sind also wahrscheinlich als Ursache für ihr Vorkommen in der Galle anzusehen. Dagegen besteht kein Anhaltspunkt, ihre Wachstumsintensität hierfür verantwortlich zu machen. Eine Dauerbesiedelung der Gallenblase erfolgt bei den gesunden Tieren nicht, da die Ausscheidung schneller eintritt, als die Keime sich vermehren.

Vergleichsweise läßt sich Sektionsmaterial vom Menschen nur im beschränkten Umfang hierfür heranziehen, da mit einem postmortalen Eindringen von Darmkeimen in die Gallenblase gerechnet werden muß (FOGARASI und POHL). Unter Ausschaltung dieses Faktors waren Streptokokken meistens in steinhaltigen Gallenblasen des Sektionsmaterials vorhanden (RABL und SEELEMANN).

Der Ausscheidungsweg der Keime aus dem Blut in die Galle wurde histologisch zu klären versucht, wobei die Strukturen während der verschiedenen Zeiten nach den Injektionen beachtet werden müssen. Unterschiede zwischen den Keimarten sind am Anfang nicht vorhanden. Erst später bilden sich sekundäre Schäden bei *Staphylokokken*- oder *Coli-Bakterien*, die mit dem Ausscheidungsmechanismus nichts zu tun haben. Auch die Tiere, denen vor den Keimen Tusche oder Decholin injiziert worden war, zeigen die gleichen Befunde. Hinzugefügt sei lediglich, daß die Tusche auf alle Abschnitte der Läppchen verteilt war, sie aber niemals von allen Endothelien gespeichert worden war.

Mindestens während der ersten Stunde nach den Injektionen sind keine charakteristischen Strukturen an den Capillarendothelien oder Parenchymzellen vorhanden, aus denen auf einen Durchtritt von Keimen durch das Gewebe zu schließen ist. Auch die Kerne dieser Zellen zeigen keinerlei Vergrößerungen. Die Parenchymzellen können infolge ihres wechselnden Glykogengehaltes scharfe oder undeutliche Zellgrenzen aufweisen. Die Gallencapillaren treten niemals hervor (Abb. 1). Diese Befunde gelten in der gleichen Weise für alle Abschnitte der Läppchen. Die *Disséschen Räume* sind niemals sichtbar, so daß

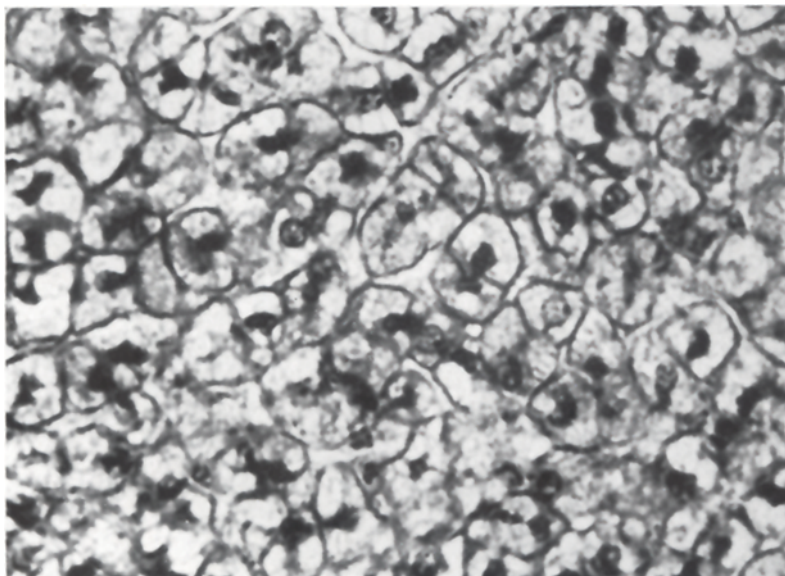


Abb. 1. Leberparenchymzellen. Keine Ausbildung von Gallencapillaren. Scharfe Zellgrenzen (10 min nach Injektion von *Sc. faecium*). Färbung nach HEIDENHAIN

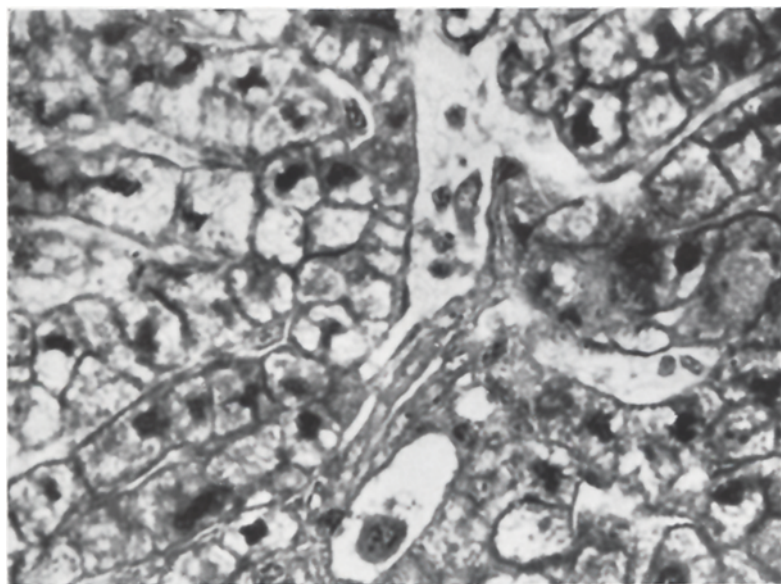


Abb. 2. Übergang der Leberzellen in die Gallengänge (sog. Achillesferse) ohne Veränderungen (10 min nach Injektion von *Sc. liquefaciens*). Färbung wie Abb. 1

von keiner „serösen Entzündung“ (RÖSSLE, HOLLE) gesprochen werden darf. Die Abgrenzung der Läppchen gegen das GLISSONSche Gewebe, d. h. die sog. Grenzlamelle (ELIAS) zeigt einen normalen Aufbau (Abb. 2).

Eine Verschiebung der Korrelation zwischen mesenchymalen, d. h. Capillarendothelien und Leberzellen, wie sie beim Meerschweinchen nach Tuscheinjektionen beobachtet worden ist (WACHTER), war nicht nachzuweisen. Da diese Verschiebungen schon nach wenigen Sekunden bzw. Minuten erfolgen sollen, kann es sich nicht um eine Zellvermehrung handeln (EGGER). In der gleichen Weise sind scheinbar ältere Befunde bei Versuchen mit Streptokokken zu deuten, durch die keine rechten Veränderungen im Lebergewebe zu erzielen waren (McMAHON und MALLORY). Lücken im Leberparenchym als Ausdruck eines Ödems, wie sie beim Verschuß der Lebervenen beschrieben worden sind (W. W. MEYER), waren gleichfalls nicht zu sehen.

Dagegen werden die Lymphgefäße im GLISSONSchen Gewebe sehr bald erweitert und sind dann mit einer eiweißreichen Flüssigkeit gefüllt (Abb. 3 u. 4). Zellreaktionen oder Bakterien ließen sich jedoch niemals nachweisen. Erst nach Tagen können die mesenchymalen Zellen der kleinen Verzweigungen vom GLISSONSchen Gewebe gering vermehrt sein. Sie liegen also im Gebiet der sog. Achillesferse (ASCHOFF) des Gallengangssystems, d. h. der auch als Schaltstücke (SCHAPER und COHEN) oder als Zwischenstücke (CLARA) bezeichneten Abschnitte. Nur ausnahmsweise dringen sie zwischen angrenzende Leberzellen. Niemals waren auch hierbei hämatogene Infiltrate zu sehen. Gallengangswucherungen bilden sich nicht. Dabei kann die Wand der Leberarterien vor allem subendothelial ödematös werden. Die geringen reticulären Zellvermehrungen wurden nur nach mehrfachen Injektionen von *Sc. glycerinaceus* und *Sc. faecium*, vor allem bei Kaninchen, beobachtet. In den späteren Tagen nach den Injektionen sind dann die Lymphgefäße nicht mehr erweitert. Zu einem Umbau oder einer Cirrhose der Leber kommt es niemals. Die Architektur der Läppchen (PFUHL, RABL, ELIAS, HOLLE) wird in keiner Weise verändert. Ob an dieser Stelle ein Durchtritt von Lymphe in die Gallenkanälchen erfolgt, läßt sich nicht beweisen. Er wurde allerdings früher für möglich gehalten (EPPINGER), da in diesem Bereich durch Infiltrate und Bindegewebsproliferationen eine Kontinuitätstrennung bewirkt wird. Auch einer lymphogenen Galleresorption an der Läppchen-Bindegewebsgrenze, die diesen Stellen entspricht, wurde eine besondere Bedeutung beigemessen (KÜHN). Es braucht also keineswegs zu einer „intrahepatischen Cholangitis“ oder „Cholangiohepatitis“ zu kommen. Hiermit steht in Übereinstimmung, daß bei Infektionskrankheiten um die intrahepatischen Gallenwege keine Oxydase-positiven Zellinfiltrate vorzukommen brauchen (ATIELLO).

Diese Befunde legen es nahe, den Ausscheidungsweg der Keime vom Blut in die Galle wenigstens teilweise über die Lymphgefäße anzunehmen.

Eine Parallele hiermit ergibt sich daraus, daß kolloidale Farbstoffe und hochmolekulare Substanzen (Kollidon, Fremdeiweiß) wenige Minuten

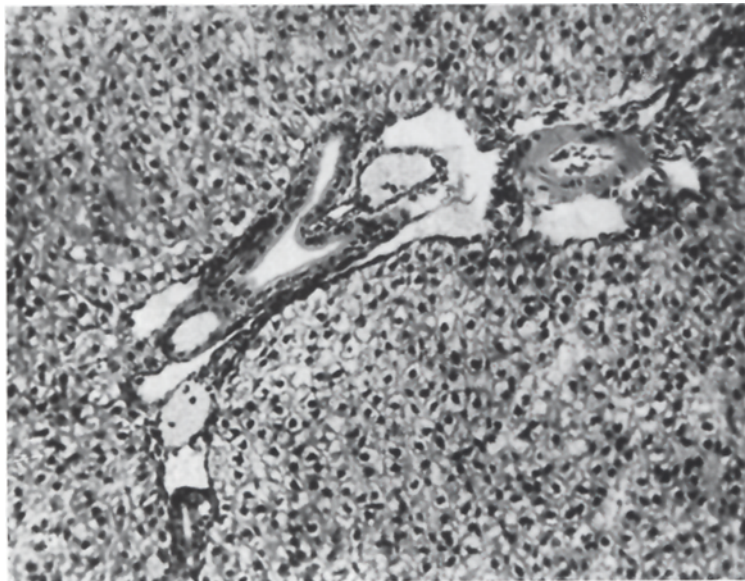


Abb. 3. Periphere Verzweigung vom Glissonschen Gewebe mit stark erweiterten Lymphgefäßen ohne Zellreaktionen (10 min nach Injektion von Sc. faecium). Färbung nach VAN GIESON

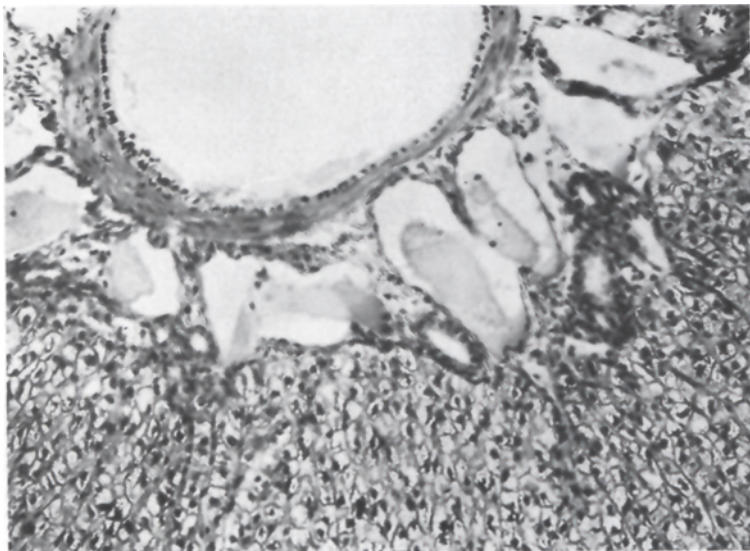


Abb. 4. Große Verzweigung des Glissonschen Gewebes mit hochgradig erweiterten Lymphgefäßen um einen Pfortaderast (rechts oben Leberarterie) (10 min nach Injektion von Sc. liquefaciens). Färbung nach VAN GIESON

nach ihrer intravenösen Injektion in der Leberlymphe, und zwar in Konzentrationen erscheinen, die dem Eiweißgehalt dieser Medien entsprechen (KÜHN und HILDEBRAND). Der hohe Eiweißgehalt der Leberlymphe wird als Folge eines direkten Übertritts von Plasma-eiweiß aus dem Blut in die Lymphe angenommen (vgl. STARY). Die Wände der Lebercapillaren müssen demnach durchlässig sein. Allerdings ist der Farbstoff dann nicht in der Galle nachweisbar.

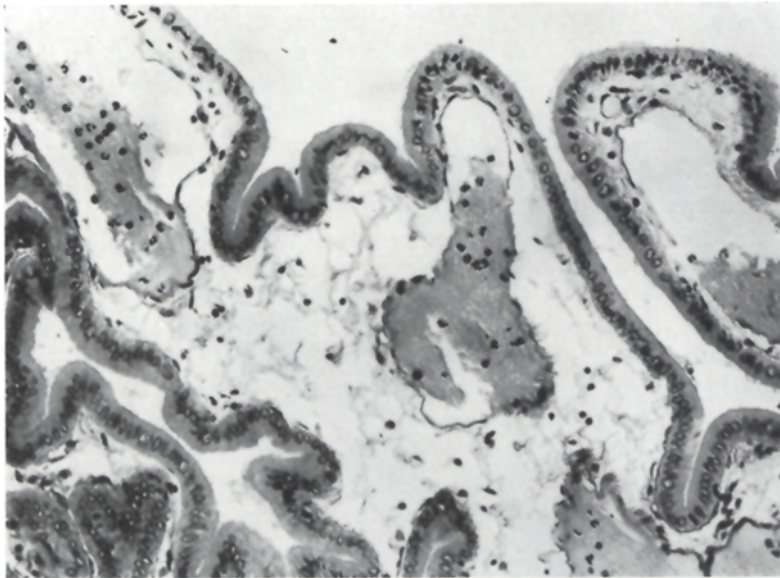


Abb. 5. Ödem und Lymphgefäßerweiterung in der Gallenblase (10 min nach Injektion von *Sc. faecium*). Färbung nach VAN GIESON

Schon früher war nachgewiesen worden, daß die Leberlymphe praktisch den gleichen Trockenrückstand wie das Blutplasma hat (STARLING). Die Lebercapillaren sind normalerweise auf einen viel höheren mittleren Permeabilitätsgrad als die Capillaren in anderen Körpergebieten eingestellt (KÜHN).

Da die Leberlymphgefäße wenigstens beim Menschen auf die Gallenblasenwand durch ein dichtes Netz übergreifen (HASS), muß in diesen Stadien ihre Wand berücksichtigt werden. Auch in ihr sind die Lymphgefäße stark erweitert (Abb. 5). Sie reichen teilweise bis an die Schleimhautepithelien. Zu einer cellulären Infiltration des Bindegewebes der Gallenblase braucht es nicht zu kommen. Deutliche Unterschiede in der Sekretion der Schleimhautepithelien lassen sich nicht nachweisen. Erst in späteren Stadien können, aber müssen nicht, lockere Zellinfiltrate auch in der Gallenblase auftreten.

Dieser Befund steht mit früheren Beobachtungen in Übereinstimmung, da eine primäre hämatogene Cholecystitis beim Menschen zu den Seltenheiten gerechnet worden ist (ASCHOFF). Allerdings wird nach Untersuchungen der Gallenblase bei Scharlach eine Ausbreitung der Streptokokken auf dem Lymphwege angenommen (SMIRNOWA-ZANKOWA). Hierzu gehören die klinischen Erfahrungen (EPPINGER), da Gallenblasenentzündungen nach Anginen und Pneumonien auftreten, deren Entstehung auf diese Weise zu deuten ist.

Um den Übertritt der Keime aus der Leber durch die Lymphgefäße und die Gallenblase in die Galle zu untersuchen, wurde bei 6 Meer-schweinchen am Tage vor dem Versuch der Ductus cysticus unterbunden. Zwischen Operation und Injektion kommt es zu einer teilweisen Resorption der Galle. Eine Stunde nach der intrakardialen Injektion der Keime (*Sc. faecium*, Coli-Bakterien bzw. Staphylokokken) waren diese Bakterien in der Gallenblase kulturell nachweisbar, so daß ihr Übertritt von der Leber durch die Lymphgefäße in die Gallenblase angenommen werden muß.

Auf diesen Ausbreitungsweg wurde schon früher im Zusammenhang mit intravenösen Keiminjektionen hingewiesen (MÜLLER und BRÜTT). Dagegen fehlen Angaben hierüber nach Farbstoffinjektionen (vgl. ADLER).

Da die als Interstitium aufzufassenden DISSESchen Räume entlang der Blutcapillaren der Läppchen mit den Lymphgefäßen der periportalen Felder zusammenhängen (BABICS, FÖLDI, RÉNY-VAMÓS, ROMHANY, RUSZNYAK und SZABÓ), können also Keime vom Blut auf diesem Weg in die Galle gelangen, ohne daß sie vorher zwischen oder in die Parenchymzellen gedrungen sind. Dadurch wäre verständlich, daß die Parenchymzellen vor allem am Anfang unverändert sind. Andererseits werden aber Farbstoffe je nach ihrer Reaktion auch durch die Gallencapillaren ausgeschieden (ADLER, RABL).

Daher mußte versucht werden, mit Hilfe der Takata-Ara-Reaktion bzw. des Thymoltestes zu untersuchen, ob eine Leberparenchymschädigung nach Streptokokkeninjektionen erfolgt.

Hierfür wurden wegen der notwendigen Blutmenge Kaninchen verwendet. Auch sie erkrankten niemals nach intravenösen Injektionen mit *Salivariusstreptokokken*, selten nach *Sc. faecium*, häufiger nach großen Keimmengen von *Sc. liquefaciens* und *Sc. pyogenes animalis* C. Daher wurden diese Streptokokkenarten benutzt.

Hierfür sollen einige Beispiele angegeben werden:

1. Kaninchen 3390 g schwer. 31. 7. Takata 90 mg-%, Thymoltest 0,34 McLagan-E, danach intravenöse Injektion von *Sc. salivarius* II (5 cm³ einer Kochsalzabschwemmung). In den folgenden Tagen normales Befinden nach geringen Temperaturerhöhungen während der ersten 5 Tage. 7. 8. 90 mg-% Takata, Thymoltest 0,27 McLagan-E.

2. Kaninchen 3700 g schwer. 31. 7. Takata 90 mg-%. Thymoltest 0,35 McLagan-E. Danach intravenöse Injektion von *Sc. faecium* (5 cm³ einer Kochsalzabschwemmung). In den folgenden Tagen normales Befinden. 7. 8. Takata-Ara 90 mg-%, Thymoltest 0,57 McLagan-E.

3. Kaninchen 3710 g schwer. 8. 8. Takata-Ara 100 mg-%, Thymoltest 0,85 McLagan-E. Danach intravenöse Injektion von *Sc. liquefaciens* (2,5 cm³ einer Kochsalzabschwemmung). 10. 8. Takata-Ara 100 mg-%, Thymoltest 0,54 McLagan-E.

Während oder infolge der Ausscheidung von Streptokokken von der Leber in die Galle erfolgt also keine Änderung der Takata-Ara-Reaktion oder des Thymoltestes, was auf das Fehlen eines Parenchymschadens hinweist. Die gleichen Ergebnisse wurden bei chirurgischen Entzündungen der Gallenwege festgestellt (FOGARASI und POHL). Auch die normale Zusammensetzung der Galle weist in Tierversuchen auf das Fehlen einer Schädigung der Barriere zwischen Leberzellen und Galle hin (HENNING und KWASNIEWSKY).

Zusammengefaßt lassen die Befunde erkennen, daß die aus der Blutbahn ausgetretenen Keime die Parenchymzellen nicht beeinflussen. Vielmehr geht, wie sich auch aus Versuchen mit intravenös angewandter Kieselsäure und Tusche am lebenden Tier gezeigt hat (SIEGMUND, SCHULZE, KIYONO und HESSE), eine Saftstrombewegung aus den Leberläppchen in die Peripherie. Sie verläuft „wohl innerhalb und jenseits“ des Gitter-Faserschlauches in die periportalten Felder und führt in das GLISSONSche Gewebe (SIEGMUND). Dadurch ist dieser Transport nicht an die Zellen, sondern primär an die Fasern gebunden, wodurch er sehr schnell erfolgen kann. Fast könnte dabei von einer prämorphologischen Phase gesprochen werden. Daher ist es auch berechtigt, Zweifel an der histologischen Beweisbarkeit der primären hämatogenen Cholangitis zu erheben (RÖSSLE). Ihre Entstehung ist also sehr von der Art der Keime abhängig (vgl. BAHRMANN). Es gibt also Keime, die nur in die Galle ausgeschieden werden, ohne daß es dabei zu einer Entzündung kommt. Sofern die reticulären Strukturen des GLISSONSchen Gewebes als diffuses intrahepatisches Lymphreticulum aufgefaßt werden (SIEGMUND), ist es verständlich, daß nur gelegentlich an diesen Stellen gewebes eigene Reaktionen, niemals dagegen hämatogene Infiltrate nach den intravenösen Keiminjektionen auftreten.

Entsprechende Befunde können für die Nieren angeführt werden, die vergleichsweise histologisch untersucht wurden. Hierzu wurde der Urin bakteriologisch kontrolliert. Auch in den Nieren lassen sich in diesen Frühstadien keine Strukturen nachweisen, die mit absoluter Sicherheit den Bakteriendurchtritt zeigen.

Für die späteren Stadien der Leber- und Nierenbefunde muß vor allem darauf hingewiesen werden, daß eine Keimbesiedelung der Galle und des Urins eintritt, ohne daß hierdurch Reaktionen des Gewebes hervorgerufen werden. Die Bakteriocholie führt daher nicht unbedingt zu einer Cholangie oder einer Cholangitis. Die Bakteriocholie ist dagegen abhängig von den Wachstumsbedingungen der Keime, die auch außerhalb des Körpers gelten.

Zusammenfassung

Wegen der Frage der Keimausscheidung mit der hierbei in Betracht kommenden hämatogenen Cholangitis wurden Tierversuche durchgeführt. Mit Hilfe von Streptokokken ließ sich nachweisen, daß die biologischen Eigenschaften dieser Bakterien nicht verändert werden. Ihr sehr schneller Übertritt in die Galle geht über die Lymphbahnen, wobei keine Zellreaktionen erfolgen. Aus dem morphologischen Bild ist dieser Vorgang also nicht mit Sicherheit zu erkennen.

Literatur

- ADLER, A.: Die Leber als Exkretionsorgan, In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. IV, S. 769. — AIELLO: Zit. nach RÖSSLE, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V, Teil 1, S. 274. 1940
- ASCHOFF, L.: Die Erkrankungen der steinfreien Gallenwege. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **44**, 275 (1932). — BABICS, A., M. FÖLDI, F. RÉNYI-VAMOS, GY. ROMHÁNYI, I. RUSZNYÁK u. GY. SZABÓ: Das Lymphgefäßsystem der Leber und seine pathologische Bedeutung. Acta med. (Budapest) **7**, 261 (1955). — BAHRMANN, E.: Über die Ausscheidungscholangitis. Virchows Arch. **308**, 808 (1942). — BEITZKE, H.: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE-KRAUS-UHLENHUTH, 3. Aufl., Bd. I/1, S. 290. 1929. — BIEDL, A., u. KRAUS: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE-KRAUS-UHLENHUTH, 3. Aufl., Bd. I/1, S. 290. 1929.
- BRIAN: Über Allgemeininfektion durch Bact. coli commune (Colisepsis). Dtsch. Arch. klin. Med. **106**, 379 (1912). — BÖHMIG, R.: Bakteriologie, Serologie und pathologische Anatomie der Herdinfektion. Dtsch. med. Wschr. **1948**, Nr 33—34, 361. — BÖHMIG, R., u. P. KLEIN: Pathologie und Bakteriologie der Endocarditis. Berlin: Springer 1953. — EDELMANN, H.: Über die Bakteriologie und Anatomie operativ entfernter Steingallenblasen, Bruns' Beitr. **142**, 73 (1928). — EGER, W.: Betrachtungen zur Frage der serösen Entzündung und Degeneration am Beispiel der Leber. Ärztl. Forsch. **4** (I), 349—361 (1950). — Bemerkungen zum Ödem der Leber als Ausdruck einer Permeabilitätsstörung der Blutgewebsschranke. Acta haepatol. **3**, 181 (1955). — EPPINGER, H.: Zit. nach H. GROS, Acta haepatol. **3**, 173 (1955). — Die Leberkrankheiten. Wien 1927. — FOGARASI, D., u. W. POHL: Pathologie des Gallensystems bei chirurgischen Erkrankungen. In Wiener Beiträge zur Chirurgie, Bd. 8. 1953. — FRANKE, H.: Problematik der Diagnose und Therapie der sog. Cholangitis lenta. Z. klin. Med. **148**, 1, 92 (1951). — GERMER, W. D.: Endocarditis lenta. In Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, Bd. II, S. 296. 1951. — HAASE, W.: Untersuchungen operativ entfernter Gallenblasen auf ihren Keimgehalt. Bruns' Beitr. **152**, 304 (1931). — HASS, H.: Die Architektur der Lymphgefäße der Leberkapsel in ihren Beziehungen zur Bindegewebsstruktur und Flüssigkeitsströmung. Virchows Arch. **297**, 384 (1936). — HESSE: Z. exper. Med. **59**, 15 (1928). — HOLLE, G.: Die gegenwärtigen Vorstellungen über die gestaltliche und funktionelle Organisation der Leber. Acta haepatol. **3**, H. 5/6 (1955). — KALK, H.: Cholangitis. Verh. dtsch. Ges. Verdgs- u. Stoffw.krkh. **17**, 280 (1953). — KAYSER, P. H.: Die Coliinfektion des Duodenum. Dtsch. med. Wschr. **1938**, 1768. — KRYONO: Erg. inn. Med. **26**, 113 (1924). — KLIEWE u. ROSE: Bakteriologische Befunde bei Gallenblasenoperationen. Münch. med. Wschr. **1938**, 418. — Bakteriologische Untersuchungen bei Gallenblasenoperationen. Dtsch. Z. Chir. **216**, 78 (1929). — KÜHN, H.: Diskussionsbemerkung zu HOLLE. — KÜHN, H., u. G. HILDEBRAND: Untersuchungen über die Leberlymphe. II. Mitt. Übertritt von kolloidalen Farbstoffen und hochmole-

kularen Substanzen aus dem Blut in die Leberlymphe. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **217**, 366 (1953). — KWASNIEWSKI u. HENNING: Klin. Wschr. **1926**, 1870. — LODENKÄMPER, H.: Über die Bakteriologie der Gallenwege. Verh. dtsh. Ges. Verdgs- u. Stoffw.krkh. **17**, 250 (1953). — LÖWENBERG, W.: Über die Wirkung der Galle auf Enterokokken und Streptokokken. Zbl. Bakter. **102**, 244 (1927). — MANCKE, R.: Diagnostik und Therapie der Cholangitis. Acta hepatol. **1**, H. 1, 10 (1953). — Pathogenese der Cholangitis. Schweiz. med. Wschr. **1954**, 547. — Über Cholangitis. Materia med. Nordmark **7**, 10 (1955). — McMAHON and F. B. MELLORY: Streptococcus hepatitis. Amer. J. Path. **7** (1931). — MESTITZ, W., u. S. RITNER: Zur Bakteriologie der Galle und Gallenblase. Arch. klin. Chir. **153**, 145 (1928). — MEYER, K.: Bakteriologie der Gallenwegserkrankungen in ihrer Bedeutung für die Pathogenese. Klin. Wschr. **1933**, Nr 2, 73. — Die Bedeutung der Enterokokken für die Infektion der Harn- und Gallenwege. Klin. Wschr. **1924**, 2291. — Experimentelle Untersuchungen zur Enterokokkeninfektion der Gallenblase. Klin. Wschr. **1926**, 989. — Über Enterokokkensepsis. Klin. Wschr. **1927**, 2045. — MEYER, K., u. W. LÖWENBERG: Z. exper. Med. **51**, 81 (1926). — MEYER, W. W.: Über Leberödem und Lymphorrhagien bei Verschuß der Lebervenen. Virchows Arch. **314**, 62 (1947). — MÜLLER u. BRÜTT: Die zentrale Bedeutung der Leber bei der natürlichen Abwehr von Infektionen. Münch. med. Wschr. **1929**, Nr 49, 2044. — NIMZ: Zit. nach MANCKE. — PFUHL, W.: Die Leber. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. V/II, 235. Berlin: Springer 1932. — RABL, R.: Untersuchungen zur Morphologie der Gallensekretion. Z. anat.-mikrosk. Forsch. **23**, 71 (1930). — Die Bedeutung der Gewebsarchitektur für die Durchblutung der Leber. Virchows Arch. **307**, 437 (1941). — RABL, R., u. M. SEELEMANN: Über das Vorkommen bestimmter „unvollständig hämolysierender Streptokokken- und Diplokokkenarten bei Mensch und Tier sowie über ihre Bedeutung als Infektionserreger. Zbl. Bakter. I Orig. **154**, 186 (1949). — Über typische und atypische Streptokokkenarten bei der Endokarditis des Menschen. Klin. Wschr. **1951**, Nr 21/22, 365. — Entstehungsbedingungen der experimentellen Streptokokkenendokarditis. Virchows Arch. **322**, 298 (1952). — Die Abhängigkeit der Streptokokkenausbreitung von der Biologie der Keime und der Reaktion des Organismus. Ärztl. Forsch. **1956**, H. 11. — SCHULZE: Dtsch. Z. Chir. **239**, 34 (1933); Arch. klin. Chir. **177**, 450 (1933). — SELBERG, W.: Die pathologische Anatomie der Cholangitis. Dtsch. Ges. Verdgs. u. Stoffw.krkh. **17**, S. 230 (1953). — SIEGMUND, H.: Pathologisch-anatomische Bemerkungen zur Frage der Parenchymveränderungen der Leber unter besonderer Berücksichtigung von vasculären und nutritiven Relationen. Jahrb. für ärztliche Fortbildung, Bd. II, S. 1. 1950. — SMIRNOWA-ZANKOWA: Untersuchungen der Gallenblase bei Scharlach. Virchows Arch. **261**, 832 (1926). — STARY, Z.: Das Lymphsystem der Leber. In B. FLASCHENTRÄGER u. E. LEHNARTZ, Physiologische Chemie, Bd. II, Teil 2, Bandteil a, S. 19. 1956. — WACHTER, H. P.: Die Bedeutung der mesenchymalen Frühreaktion der Leber für die Permeabilität der Leberzellen. Acta hepatol. **3**, H. 5/6 (1955). — WEPPLER, W.: Pathologie der Cholangitis. Ärztl. Praxis **8**, H. 25 (1956). — Diskussionsbemerkung. Nordwestdtsh. Pathologentag Bad. Pyrmont, 6. Okt. 1956. WYSSOKOWITSCH: Z. Hyg. **1**, 3 (1886). — UMBER, F.: Erkrankungen der steinfreien Gallenwege und ihre Folgen. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **44**, 289 (1932). — UMBER, F. u. J. HEINE: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **103**, 329 (1924).

Dr. med. habil. RUDOLF RABL,

Pathologisches Institut des Landeskrankenhauses Neustadt (Holstein)

Prof. Dr. SEELEMANN, Kiel,

Institut für Milchhygiene der Bundesforschungsanstalt für Milchwirtschaft