

Morphologische und klinische Angaben zur kongenitalen Gallenwegsatriesie der Neugeborenen

Von

MÁRTA BALÁZS, F. V. LUKÁCS und J. DÉNES

Pathologische Abteilung des Ärztlichen Fortbildungsinstituts, III. Medizinische Abteilung und I. Chirurgische Abteilung des Apáthy István-Kinderkrankenhauses, Budapest

(Eingegangen am 15. August 1970)

In der Leber von drei, an kongenitaler Gallenwegsatriesie leidenden Säuglingen (im Alter von 5 Wochen, 4 Monaten und 5 Monaten) wurden licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen durchgeführt. Die Veränderungen waren tiefgreifend und führten zur Entwicklung einer Frühzirrhose. Die schwere Destruktion der zytoplasmatischen Organellen in der Leber konnte bereits beim 5wöchigen Säugling beobachtet werden. In der Entstehung der Veränderungen wird nebst der Gallenstauung der Hypoxie eine Rolle beigemessen. Vom therapeutischen Standpunkt aus sind Frühdiagnose und rechtzeitig durchgeführte Operation von ausschlaggebender Bedeutung.

Die Gallenwegsatriesie der Neugeborenen gilt sowohl ätiologisch als noch therapeutisch als eine noch fast angelöste Frage. SMETANA u. Mitarb. [9], die sich mit den pathologischen Beziehungen des Problems eingehend ufaßt haben, gruppierten die verschiedenen Erscheinungsformen der neonatalen Gelbsucht wie folgt:

- I. nicht obstruktiver Typ,
- II. obstruktive Typen:
 - 1. extrahepatische, biliäre Atriesie; komplette und segmentale Form;
 - 2. intrahepatische biliäre Atriesie;
 - 3. Kombination der ersten beiden Typen;
 - 4. komplette riesenzellige Transformation des Leberparenchyms;

- 5. partielle riesenzellige Transformation des Leberparenchyms;
- 6. Kombination der riesenzelligen Transformation und irgendeines Atriesietyps.

Während zur Klärung der morphologischen Beziehungen des Krankheitsbildes lichtmikroskopische Untersuchungen von vielen Verfassern durchgeführt wurden [3, 6, 9, 11], ist die Zahl der elektronenmikroskopischen Befunde gering [4, 5]. Um diese lückenhaften Angaben zu ergänzen, ferner in der Hoffnung, daß die ermittelten morphologischen Kenntnisse nicht nur zur Klärung der Pathogenese des Prozesses, sondern durch Registrierung der Progression der Krankheit auch zu brauchbaren klini-

schen Folgerungen führen werden, setzten wir unsere diesbezüglichen Untersuchungen in Gang.

METHODIK

Die zu den lichtmikroskopisch-histologischen Untersuchungen dienenden Schnitte wurden nach Paraffin-Einbettung mit Hämatoxylin-Eosin, Mallory-, Van Gieson-, PAS (mit und ohne Diastaseverdauung) gefärbt und nach FOOT-GOMORI silberimprägniert.

Vorbereitung der Lebergewebepräparate zur elektronenmikroskopischen Untersuchung: Fixierung in 2%iger nach PALADE gepufferter Osmiumtetroxydlösung, Entwässerung in Alkohol, Einbettung in Araldit. Zur Verfertigung der Schnitte diente ein LKB-Ultratom, die Aufnahmen wurden mit dem Elektronenmikroskop SEM-3-1 Typ verfertigt.

MATERIAL UND ERGEBNISSE

Fall Nr. 1. Reifes, mit 3300 g Mindestgewicht geborenes Mädchen. Nach der Geburt kein Ikterus, die Entwicklung des mit Muttermilch ernährten Kindes war einwandfrei. Im Alter von 3 Wochen trat sich stufenweise entwickelnde Gelbsucht auf, der Harn färbte die Windeln, der Stuhl war hell. Aufnahmebefund: grünlich-gelbe Haut, den Rippenbogen um 2 Querfinger überragende Leber, mit dichter Struktur, palpierbare Milz; Körpergewicht: 3600 g.

Untersuchungsbefunde: Direkte COOMBS-Probe: negativ, Serumbilirubin: 16,4 mg% [direkt: 12,6 mg%]; SGOT: 190 E; alkalische Phosphatase:

19,3 BE; Bromphthalein: 40% Retention; Cholezystographie: Kontrastmittel ist weder in den intra- noch in den extrahepatischen Gallenwegen ersichtlich. Serum-Gesamteiweiß: 6,9 g%, Albumin: 64% (Alpha₁: 2%, Alpha₂: 16%, Beta-: 8%, Gamma-globulin: 10%). Im Harn Bilirubin: + + +, Urobilinogen: negativ, acholischer Stuhl.

Nach 10tägiger stationärer Behandlung Laparotomie: Aus der Bauchhöhle entleert sich etwa 20 ml intensiv gelbe Aszitesflüssigkeit; vergrößerte, dichte Leber mit ungleichmäßiger Oberfläche. Ohne daß Gallenwege oder Gallenblase ersichtlich wären, kann ein, den Eindruck des V-förmigen Gangs des Ductus hepaticus erweckendes Gebilde beobachtet werden, aus dem sich bei der Punktion etwas Blut entleert.

Leberbiopsie: Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung der Leber des 5wöchigen Mädchens treten Auflösung der trabekulären Struktur und schwere Leberzelldestruktion in Erscheinung (Abb. 1). In den Parenchymzellen ausdrückliche Gallenstauung und sich auf 1-2 Zellen oder Zellgruppen verbreitende gallige Nekrosen (Abb. 2). Auf der Lappenperipherie ausgeprägte Regenerationsaktivität. Die intrahepatischen Gallenwege sind von mittlerer Weite, in ihrer Umgebung lassen sich entzündliche, Fibroblastenreaktionen beobachten (Abb. 3).

3 Wochen nach der Operation wird das derzeit 3900 g wiegende Mädchen, dem Wunsch der Eltern nachkommend, entlassen. Im Alter von

10 Monaten Tod (Körpergewicht 5900 g). Zu einer Sektion kam es nicht.

Fall Nr. 2. Mit 3000 g Mindestgewicht geborenes reifes Mädchen; bereits bei der Geburt milde, sich stufenweise verschlechternde Gelbsucht. Im Alter von 6 Wochen erscheinen zuerst an der Mundschleimhaut, sodann auch

aut der Haut hie und da punktartige Suffusionen. Bei der Aufnahme wiegt das Mädchen 3500 g, die Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger und ist von dichter Struktur und auch die Milz ist um 2 Querfinger größer.

Untersuchungsbefunde: Erythrozytenzahl: 2 100 000, Hämoglobin: 7,2

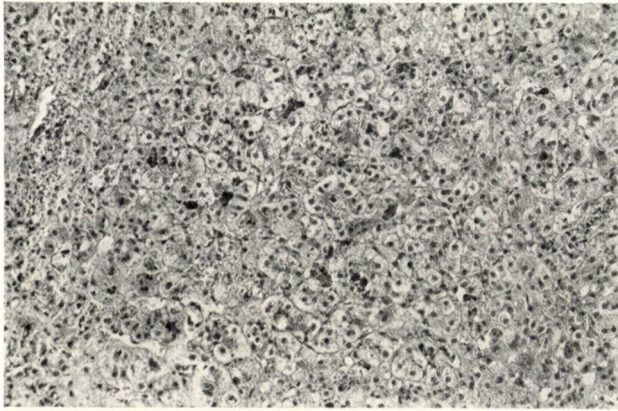


ABB. 1. Fall Nr. 1. 15wöchiges Neugeborene; Gallenwegsatriesie. Dissoziierte Struktur der Leberzellbalken; ausgeprägte Choleastase und schwere Leberzelldestruktion. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr. 120 ×

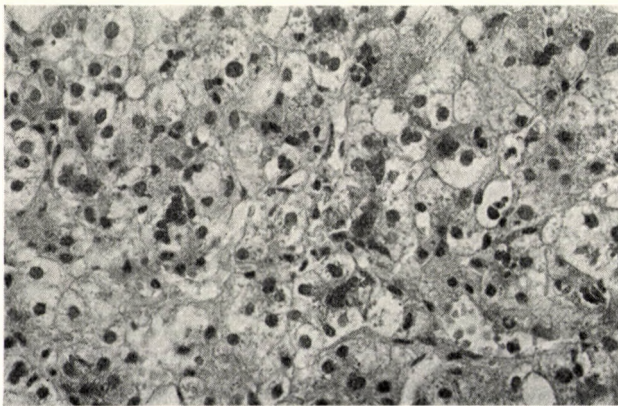


ABB. 2. Fall Nr. 1. Schwere Destruktion, gallige Nekrose, ballonartige Aufblähung, Vakuolisierung und gallige Imbibition der Leberzellen. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr.: 200 ×

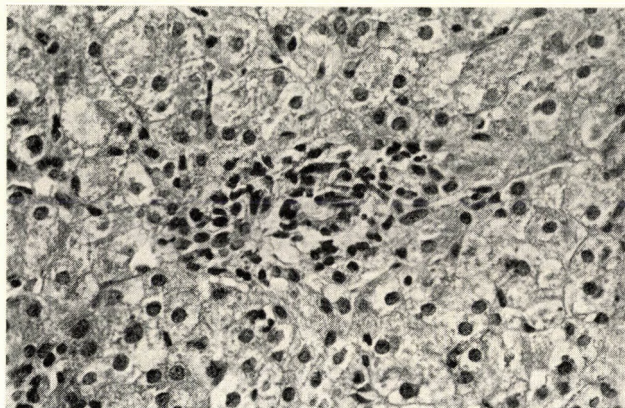


ABB. 3. Fall Nr. 1. Ausdrückliche, entzündliche und Fibroblastenreaktion in der Wand und der Umgebung des intralobulären Gallenwegs. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr.: 200 ×

g%, Thrombozytenzahl: 110 000, Retikulozytenzahl: 18‰, Prothrombinspiegel: 0, Rekalzifikationszeit: verzögert, Coombs-Probe: keine direkte Reaktion, Serum-Bilirubin: 7,6–12 mg%, direkte Reaktion, SGOT: 198–337 E, SGPT: 70–157 E, alkalische Phosphatase: 3 BE, Bromphthalein: 45% Retention, Cholezystographie: kein Kontrastmittel in den Gallenwegen. Serum-Gesamteiweiß: 65 g%, Albumin: 54,8% (Alpha₁: 5,4%, Alpha₂: 10,8%, Beta: 10,1%, Gamma-globulin: 18,9%.) Im Harn Bilirubin: + + +, Urobilinogen: negativ, acholischer Stuhl.

Nach mehrwöchiger stationärer Behandlung Laparotomie: In der Bauchhöhle wenig grünfarbige Aszitesflüssigkeit, extrem große, steinharte, grünlichbraune Leber mit unregelmäßiger, knotenübersäter Oberfläche. Bohnengroße Gallenblase, der Ductus cysticus ist dünn und kann nicht sondiert werden. Direkte Cholangiographie: keine Gallenwegsfüllung, in

der Leber ein unsicherer, blasser Kontrastmittelschatten.

Leberbiopsie (lichtmikroskopischer Befund): Auflösung der lobulären Struktur der Lebersubstanz; in dem vermehrten portalen Bindegewebe verlaufen Bindegewebssepta, welche das Lebergewebe in Pseudolappen zergliedern (Abb. 4, 5). Im Lumen der bedeutend erweiterten intrahepatischen Gallenwege eingedickte Gallenpräzipitate — sog. Mikrolithe — mit konzentrischer Struktur. In der Umgebung der Gallenwege hochgradige Bindegewebevermehrung und entzündliche Reaktionen.

Am 14. postoperativen Tag starb das Kind unter den Symptomen eines hepatischen Komas.

Sektionsbefund: Das Gewicht der grasgrünen Leber beträgt 253 g; höckerige Leberoberfläche; auf der Schnittfläche lassen sich in der außerordentlich dichten Lebersubstanz gräulich-weiße Bündel und dazwischen nadelkopf-haselnußgroße, grün-

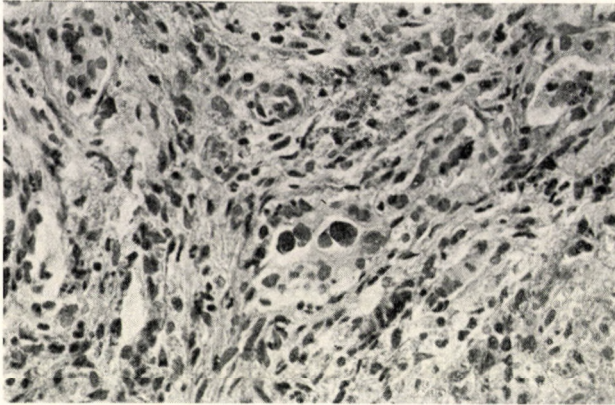


ABB. 4. Fall Nr. 2. In der Mitte ist ein erweiterter, mit Gallenpräzipitat ausgefüllter interlobulärer Gallenweg ersichtlich; entzündliche und fibrotische Umgebung. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr.: 200 \times

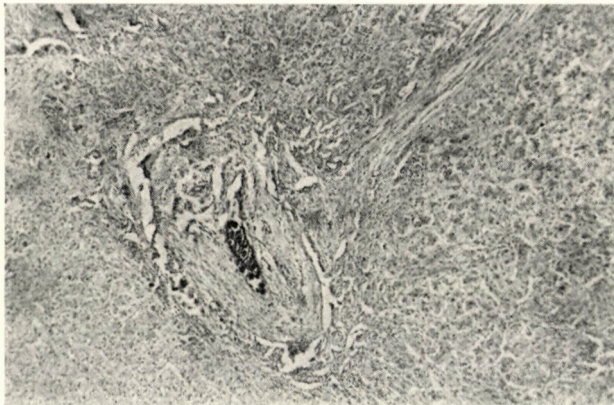


ABB. 5. Fall Nr. 2. Mit, über eine konzentrische Struktur verfügendes Gallenpräzipitat ausgefüllter, erweiterter Gallenweg; in seiner Umgebung hochgradige Bindegewbsvermehrung. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr.: 120 \times

liche Leberinseln beobachten. In der bohnen großen Gallenblase etwas gelbe Flüssigkeit. Der von der Vater-schen Papille her freigelegte Ductus choledochus ist von 2 cm Länge und endet blind. In der Leberpforte kann der Choledochus nicht beobachtet werden.

Histologischer Befund: Die anläßlich der Biopsie ermittelten Verände-

rungen treten in schwererer Form in Erscheinung.

Fall Nr. 3. Im 7. Schwangerschaftsmonat geborener unreifer Knabe; Mindestgewicht bei der Geburt: 1800 g. Die vom 2. bis zum 5. Lebens-tag in milder Form abgeklungene Gelbsucht trat am 10. Tag erneut auf und verschlechterte sich laufend. Um zwei Querfinger vergrößerte

Leber, um 1 Querfinger vergrößerte Milz.

Untersuchungsbefunde: Serum-Bilirubin: 2,6–5,4 mg%, direkte Reaktion. SGOT: 220–365 E, alkalische Phosphatase: 29,5 BE, Bromsulphalein: 17%ige Retention. Im Harn Bilirubin: ++, Urobilinogen: negativ, hypocholischer Stuhl.

Leberbiopsie (lichtmikroskopischer Befund): Das Lebergewebe des 5-monatigen Säuglings zeigt hochgradige Bindegewebsvermehrung, zirrhotischen Umbau der Lebersubstanz, schwere Gallenstauung und Leberzelldestruktion (Abb. 6). Auffallenderweise sind entweder keine, oder nur rudimentär entwickelte intrahepatische Gallenwege vorzufinden.

Im Alter von 6 Monaten Tod (Körpergewicht: 2800 g).

Sektionsbefund: dunkelgrüne, 160 g wiegende Leber mit dichter Struktur; auf der Schnittfläche keine Lappchenzeichnung; die Lebersubstanz ist mit

gräulich-weißen Bündeln umspinnen. Tonuslose Gallenblasenwand, die Blase enthält wenig farblose Flüssigkeit. Anstelle der Gallenwege dünne Bündel ohne Lumen.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen fanden in Fall Nr. 1 (5-wöchiges Mädchen) und Nr. 2. (4-wöchiges Mädchen) statt. Da die in den beiden Fällen in der Feinstruktur der Leberzellen beobachteten Veränderungen nahezu übereinstimmten, wollen wir die Untersuchungsergebnisse in folgendem gemeinsam erläutern.

Regelmäßige Struktur der Leberzellkerne; die im Zytoplasma der Leberzellen ersichtlichen ausgedehnten Gallenpräzipitate destruierten vielerorts die Leberzellorganellen (Abb. 7). Die Densität der Gallenpräzipitate, die sich von ihrer Umgebung mit einer einschichtigen Membran abgrenzen, war von verschiedenem Ausmaß (Abb. 8). Es gelang, die verschiedenen

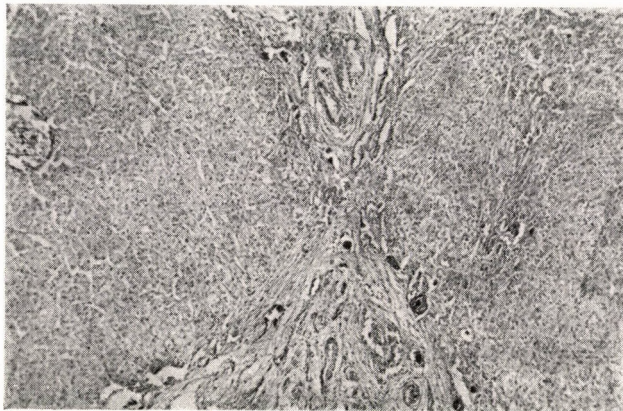


ABB. 6. Fall Nr. 3. Durch breite, bindegewebige Septa in Pseudolappen zergliederte Lebersubstanz. Das Bindegewebe ist zellarm und entzündungsfrei. Keine Gallenwege. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr.: 120 ×

Stadien der galligen Imbibition des Zytoplasmas zu beobachten: An manchen Stellen waren die ursprünglichen Bestandteile des Zytoplasmas auf dem Gebiet der Präzipitate noch zu erkennen (Abb. 9a, 9b, 10). Manchenorts traten ausgedehnte Golgische Zonen in Erscheinung (Abb. 10).

Die Gallenkanalikuli waren auf einigen Gebieten von regelmäßiger Weite und verfügten über erhaltene Mikrovilli, anderswo waren sie in bedeutendem Maße erweitert, mit partiell zerstörten Mikrovilli, während ihr Lumen eine Substanz von hoher Elektrodensität enthielt (Abb. 10).

In vielen Zellen — besonders bei Fall Nr. 2 — waren schwere Mitochondriumschädigungen, wie Frag-

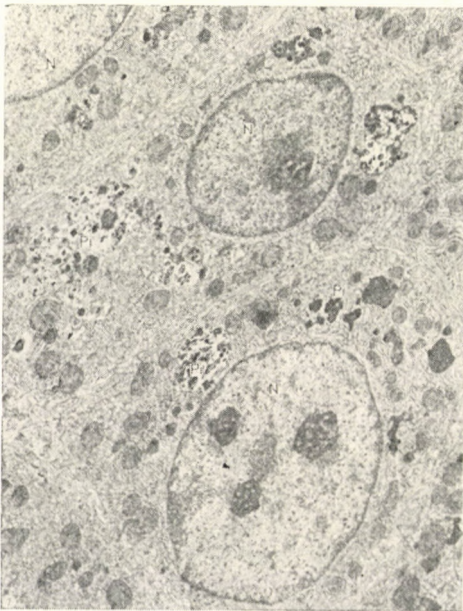


ABB. 7. Fall Nr. 1. Der Kern (N) der Leberzellen ist regelmäßig, im Zytoplasma Gallenpräzipitate von unterschiedlicher Ausbreitung (Pi). Vergr.: 9000 \times

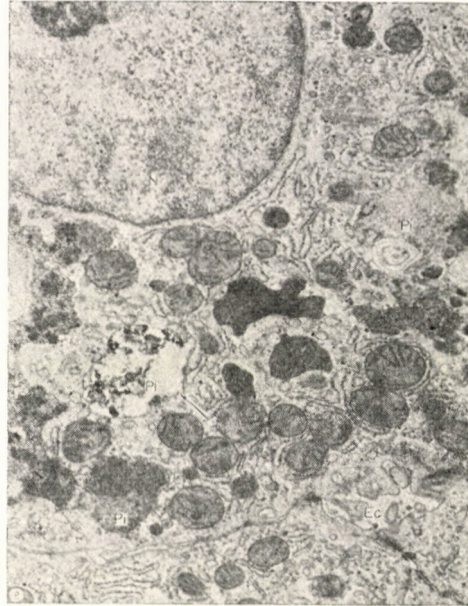


ABB. 8. Regelmäßige Zellkernstruktur (N), die Gallenkanalikuli (Ec) sind von Normalweite mit ausgeprägten Mikrovilli und Desmosome n. Auf großen Hyaloplasma-gebieten gallige Imbibition (Pi) mit unterschiedlicher Densität, welche sich von ihrer Umgebung mit einer einschichtigen Membran abgrenzt (Pfeil). Vergr.: 18 000 \times

mentation und partielle Zerstörung des Kammsystems, zu beobachten. In denselben Zellen trat die bedeutende Verminderung des Glykogengehalts und der organisierten Form des rauhen endoplasmatischen Retikulums in Erscheinung (Abb. 11).

Als besonders auffallende Veränderungen sind die in beiden Fällen registrierbare Ausbreitung der interzellulären Spalten und die Entwicklung abnormaler Mikrovilli an den Seitenflächen der Zellen hervorzuheben (Abb. 12a, 12b). Im Zytoplasma der hochgradig angeschwollenen und die Zeichen der intensiven Phagozytose aufweisenden Kupfferschen

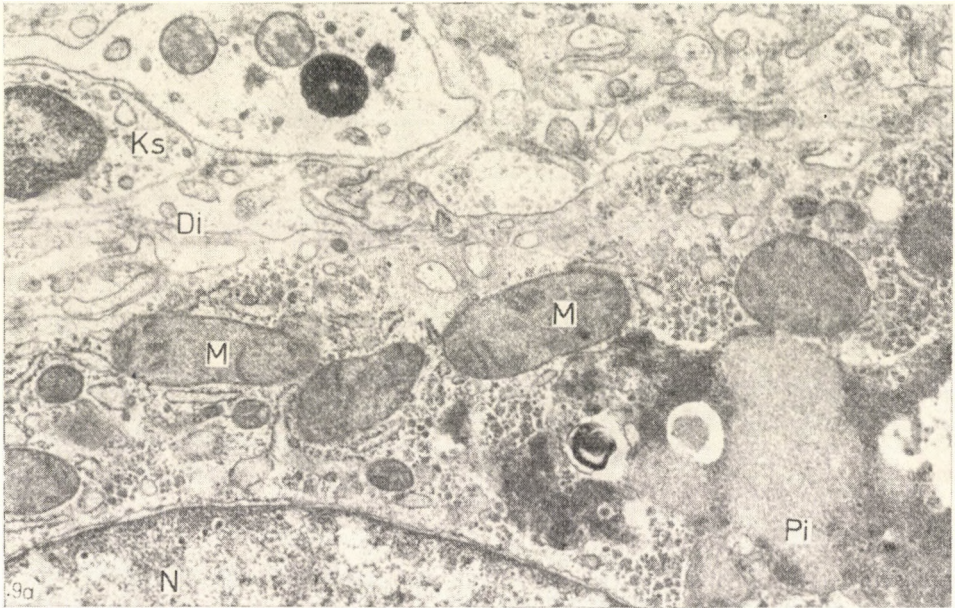


ABB. 9/a. Vaskulärer Pol eines Leberzellabschnitts. Der Glykogengehalt des Zytoplasma ist mittelmäßig; sich auf große Glykogenbereiche erstreckende gallige Imbibition (Pi). Die Cristen der Mitochondrien (M) sind fragmentiert und teilweise zerstört.
Vergr.: 18 000 \times

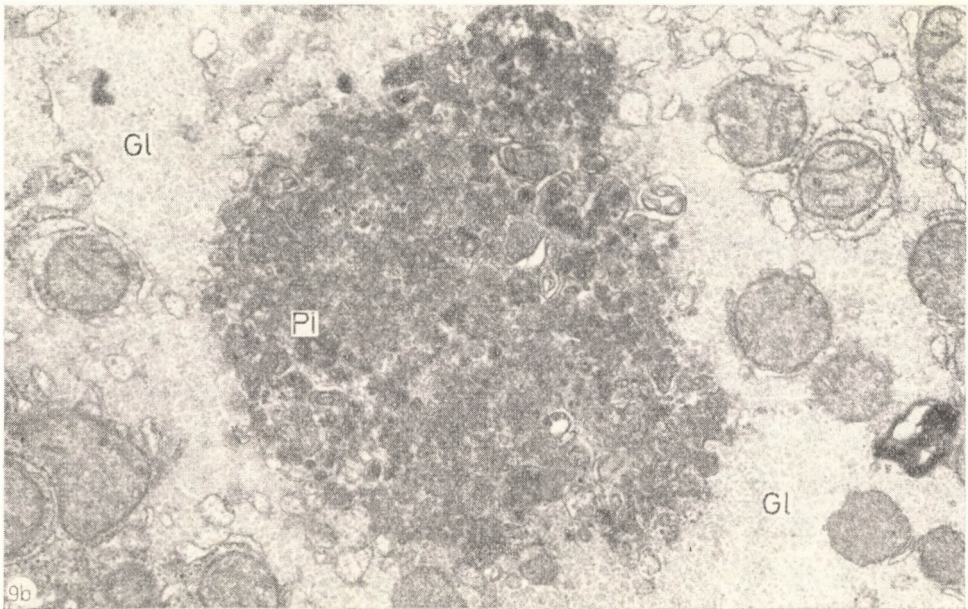


ABB. 9/b. Gallenpräzipitate (Pi) enthaltendes Glykogenfeld (Gl). Auf einigen Gebieten der Präzipitate läßt sich die Struktur der Glykogengranula noch erkennen, anderswo ist die Anhäufung einer Substanz mit intensiver Elektronendensität und lamellöser Struktur ersichtlich. Vergr.: 21 000 \times

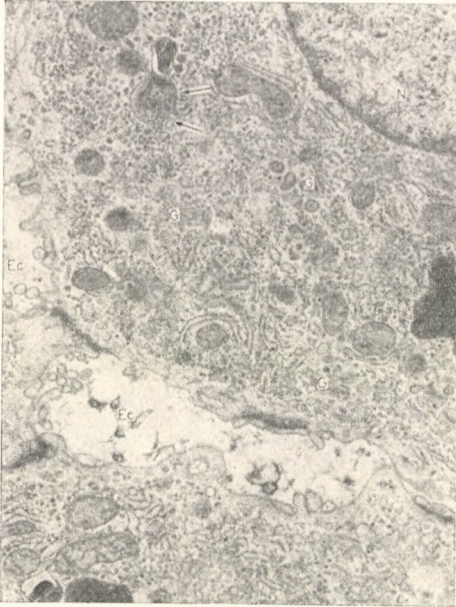


ABB. 10. Fall Nr. 2. Biliärer Pol der Leberzelle. Lumenerweiterung der Gallenkanalikuli (Ec); auf der kanalikulären Zelloberfläche sind die Mikrovilli destruiert; im Lumen befinden sich kleine Mengen einer membranartigen Substanz mit intensiver Elektronendensität. Normalstruktur des Leberzellkerns (N), mittelmäßiger Glykogengehalt des Zytoplasmas. Ausgedehnte Golgische Zone (G). Auf dem mit Pfeilen bezeichneten Gebiet läßt sich die Abgrenzung eines Zytoplasmaabschnitts mit einer Membranschicht beobachten; in diesem Bereich können die Glykogengranula stellenweise noch erkannt werden, größtenteils dominiert aber eine intensive Elektronendensität aufweisende Substanz mit lamellöser Struktur. Vergr.: 18 000 ×

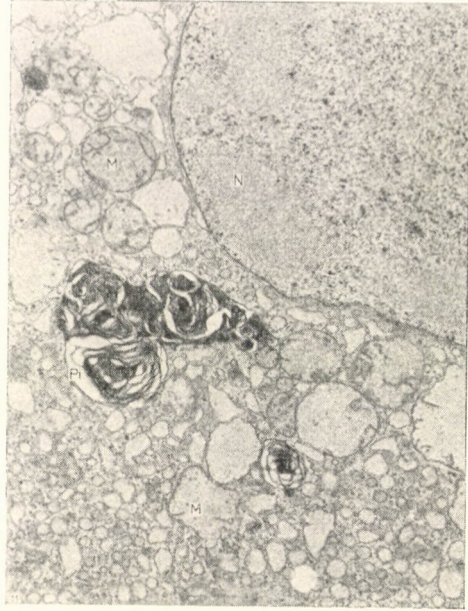


ABB. 11. Im Zytoplasma ein Gallendeposit (Pi) mit intensiver Elektronendensität und konzentrischer Struktur. Das Kammsystem der schwer geschädigten Mitochondrien (M) ist fragmentiert bzw. teilweise zerstört. Der Glykogengehalt verschwand; vesikuläre Normalisierung des rauen endoplasmatischen Retikulums. Vergr.: 18 000 ×

Zellen ließen sich Gallenpräzipitate von unterschiedlicher Densität beobachten (Abb. 13, 14).

Im Lumen der Sinusoide waren, im allgemeinen im Zusammenhang mit nekrotisierenden Zytoplasmateilchen, große, wolkenartige Gallenpräzipitate von mittlerer Elektrodensität er-

sichtlich (Abb. 15), welche teilweise aus dem Hyaloplasma der Leberzellen herniierten und strangulierten Gebilden entsprachen. Die herniierten Zytoplasmateilchen und die angeschwollenen Kupfferschen Zellen führten die bedeutende Verengung des Sinusoidlumens herbei.

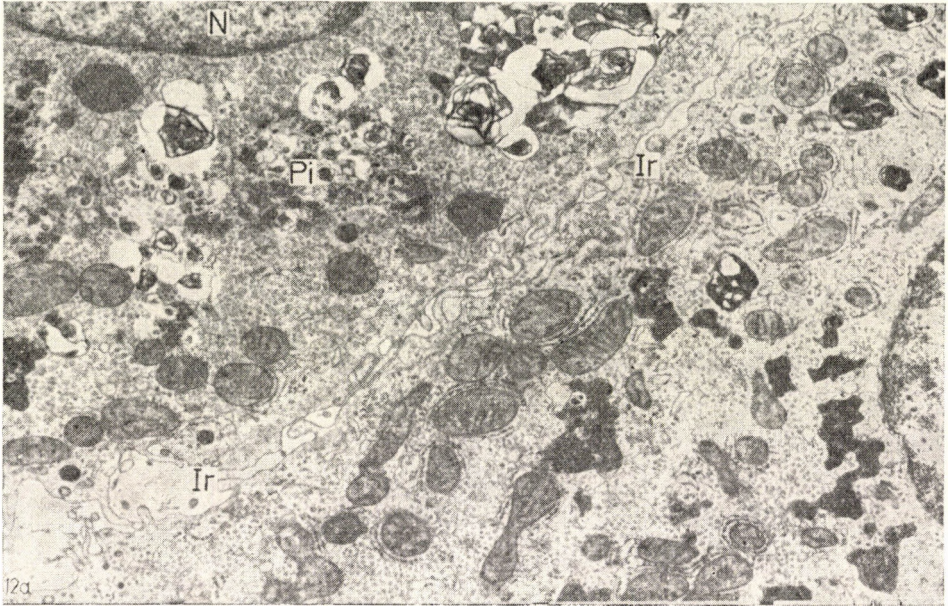


ABB. 12/a. Fall Nr. 1. Im Zytoplasma der Leberzellteilchen Gallenpräzipitate (Pi) von teils granulärer, teils lamellöser Struktur. Die intrazelluläre Spalte (Ir) ist erweitert, auf der Seitenfläche der Zellen bildeten sich anomale Mikrovilli. Vergr.: 12 000 ×

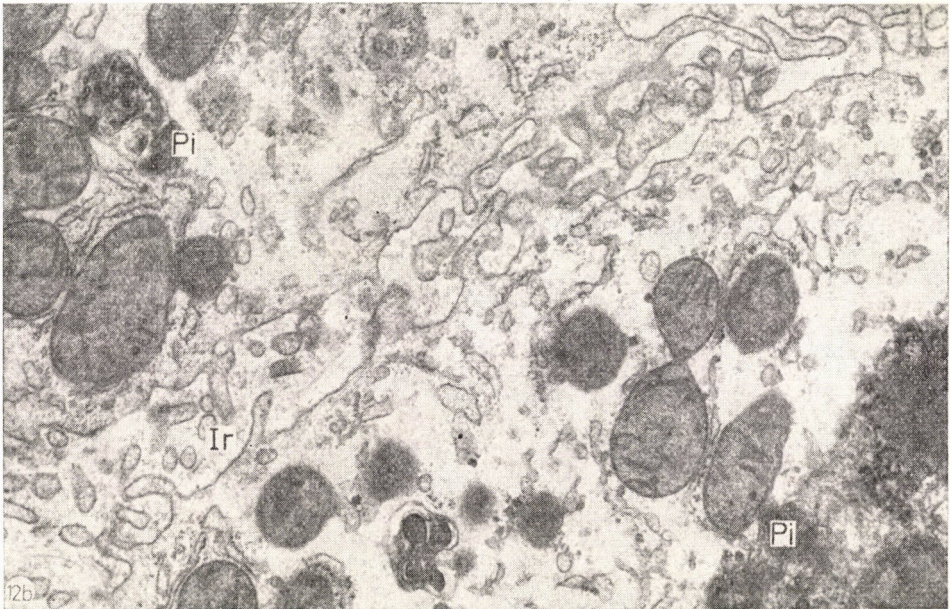


ABB. 12/b. Fall Nr. 2. Die Erweiterung der interzellulären Spalte (Ir) und die Entwicklung der Mikrovilli ist noch ausgeprägter als im Fall Nr. 1

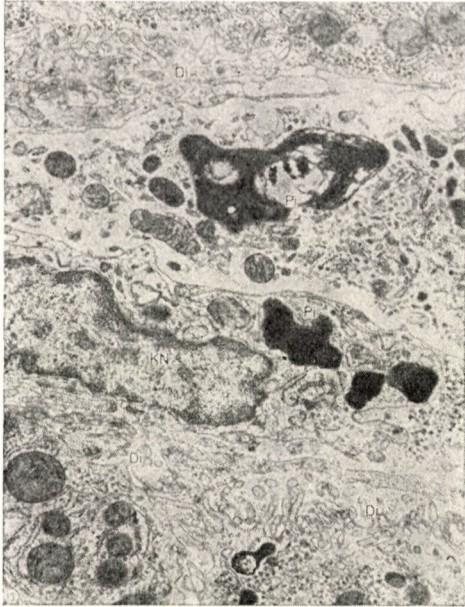


ABB. 13. Oben und unten ist ein Teil des vaskulären Pols je einer Leberzelle ersichtlich. Regelmäßige Mikrovilli auf der vaskulären Zelloberfläche; der Dissesche Raum läßt sich deutlich erkennen. Die Lumina der Sinusoide sind fast vollkommen verschwunden, in der unteren Hälfte befindet sich eine, Gallenpräzipitate (Pi) enthaltende, über einen regelmäßigen Kern (KN) und breites Zytoplasma verfügende Kupfersche Zelle. Die obere Hälfte der Lumina der Sinusoide enthält ein Deposit von ähnlicher lamellöser Struktur. Vergr.: 18 000 ×

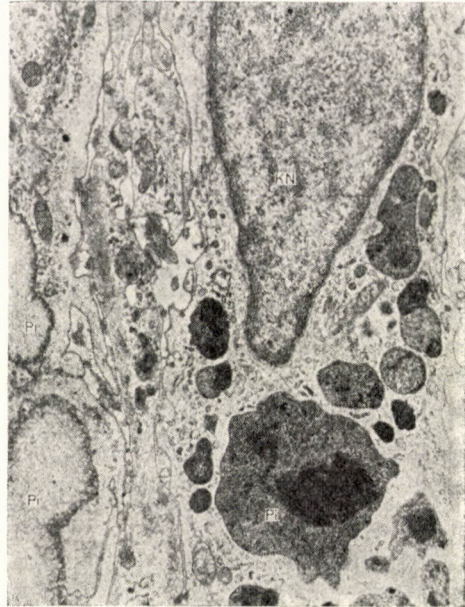


ABB. 14. Kupfersche Zelle. Der Kern (KN) ist regelmäßig, das Zytoplasma enthält große Mengen von Gallenpräzipitat. Vergr.: 18 000 ×

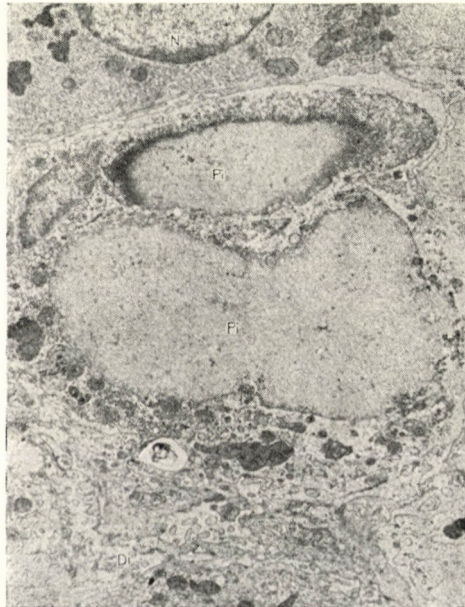


ABB. 15. Am oberen und unteren Rand der Abbildung ist ein Teil des vaskulären Pols je einer Leberzelle ersichtlich. Augenfällig ist ein sich in das Lumen der Sinusoide herniierte, feingranulierte, weniger elektronendichte, wolkenartige Gallenpräzipitate (Pi) und nekrosierende Zytoplasmaorganella enthaltende Zytoplasmaabschnitt. Vergr.: 10 000 ×

BESPRECHUNG

Die morphologischen Charakteristika der sich der kongenitalen Gallenwegsatriesie zufolge entwickelnden Veränderungen wurden in drei verschiedenen Zeitpunkten der Krankheit gewonnenen Lebergewebe analysiert.

Die geschilderten morphologischen Veränderungen sind den auf Gallenwegsverschluß folgenden Leberveränderungen der Erwachsenen in mancher Hinsicht ähnlich [1, 2, 8]. Die wesentlichen Kennzeichen der lichtmikroskopischen Veränderungen waren die sich parallel mit der Gallenstauung entwickelnde Leberzellzerstörung, sowie die im portalen Bindegewebe wahrnehmbare, in kurzer Zeit zu Fibrose führende, entzündliche und Fibroblastenreaktion. Es ließ sich bereits in der Leber des 4monatigen Säuglings ein totaler zirrhotischer Umbau beobachten.

Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigten — im Einklang mit den lichtmikroskopischen Befunden — tiefgreifende Veränderungen im Zytoplasma der Leberzellen, unter denen in erster Linie die gallige Imbibition großer Zytoplasmaabschnitte, und in den späteren Perioden die durch eine Membranschicht verursachte Demarkation der Präzipitate sowie die schwere Destruktion der zytoplasmatischen Organellen hervorzuheben sind. All diese Veränderungen waren selbst in unserem jüngsten Fall (5wöchiges Mädchen) in ausgeprägter Form vorhanden. Diese letzterwähnte Beobachtung widerspricht ge-

wissermaßen den Angaben von HOLLANDER und SCHAFFNER [4, 5], die ähnliche elektronenmikroskopische Veränderungen nur bei 12—13monatigen Säuglingen zu beobachten vermochten und in ihren 7—9wöchigen Fällen in bezug auf die Feinstruktur der Leberzellen intakte Verhältnisse vorfanden.

Eine der auffallendsten Erscheinungen war die, teils durch aktive Phagozytose aufweisenden, geschwollenen Kupfferschen Zellen, teils durch herniierte, gallig imbibierte Zytoplasmateilchen verursachte starke Einengung des Lumens der Sinusoide. Aufgrund dieser Veränderung dürfte angenommen werden, daß in der Entstehung der beobachteten schweren Leberzellveränderungen nebst der Cholestase auch den hypoxischen Schädigungen eine Rolle beizumessen ist.

KLINISCHE FOLGERUNGEN

Die angeführten Untersuchungsergebnisse — namentlich die sog. totale zirrhotische Umwandlung der Leber des 4monatigen Säuglings sowie die bereits in der Leber des 5wöchigen Säuglings vorgefundenen schweren morphologischen Veränderungen sprechen eindeutig dafür, daß der Kliniker eine doppelte Aufgabe zu lösen hat: 1. je frühere Diagnostizierung der Krankheit und 2. rechtzeitig durchgeführte Operation — insofern sich dazu eine Möglichkeit bietet. In unserer Praxis wird, falls sich im Laufe der internistischen Untersuchung der Verdacht einer Atriesie

erhebt, eine Probelaparotomie vorgenommen. Die Vorteile dieses Verfahrens sind dreifach: 1. Die Biopsie läßt sich einfach und ohne Blutung durchführen (einige Verfasser bevorzugen die perkutane Nadelbiopsie), 2. die extrahepatischen Gallenwege können überblickt werden und 3. auch die Durchführung der intraoperativen Cholangiographie ist möglich.

Die gute Regenerationsfähigkeit der Säuglingsleber ist bekannt. Von der, leider nur in einem kleinen Teil der Fälle durchführbaren, frühen Rekonstruktion der Gallenwege sind wesentlich bessere Ergebnisse zu erwarten, als wenn der Eingriff in einer späteren Periode des Prozesses zur Anwendung kommt.

LITERATUR

1. BALÁZS, M., LAPIS, K., KORÉNYI-BOTH, A., SÁFRÁNY, L.: Cholestasis elektronmikroszkópos képének vizsgálata humán májbiopsiás anyagon. *Morph. Ig. Orv. Szle* **10**, 1 (1970).
2. COSSEL, L.: Elektronenmikroskopische Befunde an der Leber zur Pathogenese des Ikterus. *Münch. med. Wschr.* **107**, 1376 (1956).
3. HERZOG, B.: Zur Gallenatresie. *Helv. chir. Acta* **35**, 1376 (1956).
4. HOLLANDER, M., SCHAFFNER, F.: Electron microscopic studies in biliary atresia. I. *Amer. J. Dis. Child.* **116**, 49 (1968).
5. HOLLANDER, M., SCHAFFNER, F.: Electron microscopic studies in biliary atresia. II. *Amer. J. Dis. Child.* **116**, 57 (1968).
6. KASAI, M., YAKOVAC, W. C., KOPP, C. E.: Liver in congenital biliary atresia and neonatal hepatitis. *Arch. Path.* **74**, 152 (1962).
7. LADD, W. E.: Congenital obstruction of the bile ducts. *Ann. Surg.* **102**, 742 (1935).
8. SHERLOCK, S.: *Diseases of the liver and biliary system.* Blackwell, Oxford 1968.
9. SMETANA, H. F., EDLOW, J. B., BLUNZ, P. R.: Neonatal jaundice. A critical review of persistent obstructive jaundice in infancy. *Arch. Path.* **80**, 553 (1965).
10. THALER, H.: *Leberbiopsie. Ein klinischer Atlas der Histopathologie.* Springer, Berlin—Heidelberg—New York 1969.
11. THALER, M. M., GELLIS, S. S.: Studies in neonatal hepatitis and biliary atresia. Progression and regression of cirrhosis in biliary atresia. *Amer. J. Dis. Child.* **116**, 271 (1968).

Dr. M. BALÁZS

Szabolcs u. 33.

Budapest XIII, Ungarn