

Angaben zum Krankheitsbild des „eingedickten Gallen-Syndroms“ (Inspissated bile syndrome)

Von

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

Apáthy-Kinderkrankenhaus und Pathologisch-Anatomischer Lehrstuhl
des Instituts für ärztliche Fortbildung, Budapest

(Eingegangen am 9. Februar 1972)

Das Syndrom der eingedickten Galle genannte Krankheitsbild wurde in zwei Fällen (in einem ohne Isoimmunisation und im anderen im Zusammenhang mit Rh-Isoimmunisation) morphologisch untersucht. Die lichtmikroskopischen Untersuchungen zeigten, daß die lobuläre und trabekuläre Struktur des Lebergewebes erhalten ist; auf den Präparaten war ferner eine ausdrückliche Gallenstauung ersichtlich. Im Falle von Rh-Isoimmunisation traten diese Veränderungen in schwererer Form und in Kombination mit Bindegewebevermehrung bzw. Gallenwegproliferation auf, außerdem erschienen auch extramedulläre blutbildende Herde.

Die wichtigsten elektronenmikroskopischen Veränderungen waren in beiden Fällen eine Schädigung des Gallensekretionsapparats, Gallendepositen in den Leber- und Kupfferzellen, Erweiterung der interzellulären Spalten mit anomalen Mikrovilli.

Aufgrund der morphologischen bzw. klinischen Beobachtungen und im Einklang mit den neuesten Literaturangaben wird das Syndrom der eingedickten Galle (inspissated bile syndrome) im Zusammenhang mit vorübergehender Cholestase für eine mit der Schädigung der kanalikulären Membran, jedoch ohne tiefere Leberzellläsionen einhergehende, sekundäre, reversible Leberläsion betrachtet. Im Falle einer Rh-Isoimmunisation sind sowohl die morphologischen, als auch die klinischen Zeichen der Veränderung schwerer, von prophylaktischem Standpunkt aus ist der frühen Austauschtransfusion eine entscheidende Bedeutung beizumessen. Die Prognose ist gut.

In einer vorangehenden Arbeit haben wir uns mit der Morphologie und Klinik der neonatalen angeborenen Gallenwegatresien befaßt und im Zusammenhang damit über licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen berichtet [1, 16]. Vorliegende Mitteilung enthält sich auf das Krankheitsbild des Syndroms der eingedickten Galle (inspissated bile syndrome) beziehende klinische und morphologische Daten. Obwohl sich unsere Untersuchungen nur auf zwei

Fälle erstreckten, scheint die Erläuterung der Ergebnisse lohnend zu sein, zumal in der Weltliteratur die elektronenmikroskopischen Beziehungen des Krankheitsbildes nur im Zusammenhang mit einem Fall erörtert worden sind [6].

FALLDARSTELLUNGEN

Fall Nr. 1. G. D., im 8. Schwangerschaftsmonat geborener Knabe, Mindestgewicht bei der Geburt: 2500 g; Blut-

gruppe »A«, Rh: positiv. Die Mutter (Blutgruppe: »AB«, Rh: positiv) hat ein gesundes Kind, bei dem im Neugeborenenalter keine Gelbsucht auftrat. Zahl der Fehlgeburten: 3, und der Frühgeburten: 3, alle drei starben. Das Neugeborene wurde im Alter von 3 Wochen mit einem Gewicht von 2300 g und mäßiger Gelbsucht aufgenommen. Die Gelbsucht meldete sich nicht unmittelbar nach der Geburt. Nabel und Gingiva zeigen eine gewisse Blutungsneigung. Rechts, okzipital kleinnußgroßes Cephalhämatom. Teerschwärzer Stuhl, der Urin färbt die Windel. Der etwas somnolente Säugling ernährt sich kräftig. Um 2 Querfinger vergrößerte Leber, die Milz ist nicht palpierbar. Normale Reflexe.

Untersuchungsbefunde: Erythrozytenzahl: 4 100 000, Hämoglobin: 16,3%, Leukozytenzahl: 9500; Erythroblasten: 0, Stab: 4, Segment: 40, Lymphozyten: 56, Thrombozyten: 130 000, Coombs direkt: negativ, Serum-Bilirubin: 8,2 mg%, davon direkt: 6,3 mg%, SGOT: 135 E, Thymol: 2 E, alkalische Phosphatase: 18,4 KAE, Bromthaleinbelastung: 48% Retention, Serum-Eiweiß: 7,5 g%, Albumin: 54 relativ%, Globulin: Alpha₁: 10%, Alpha₂: 11%, Beta: 8%, Gamma: 17%. Harnbilirubin: ++, Urobilinogen: normal, Stuhl: zu Beginn Benzidinprobe: ++, später acholisch, die Schmidtsche Sublimatprobe zeigt keinen Gallenfarbstoff. Cholezystographie: auf den nach 15, 40, 50 und 130 Minuten verfertigten Summations- und Schichtaufnahmen ist keine Gallenblasenfüllung ersichtlich.

Krankheitsverlauf: Therapie: 4mal i.v. Albumin (Plasmaprotein). Während zwei Wochen war der Appetit des Säuglings gut, die Gewichtskurve stieg langsam an, die Gelbsucht war aber unverändert, der Stuhl acholisch und der Harn gefärbt. Zunächst wird Prednisolon verordnet: guter Allgemeinzustand, Gewichtszunahme, da aber nach 10tägiger Behandlung Gelbsucht bzw. die übrigen Befunde unverändert sind, wird eine Laparotomie vorgenommen: rechtsseitige parakostale Laparotomie; vergrößerte Leber mit glatter

Oberfläche; sowohl die mittelmäßig gefüllte Gallenblase, als auch die Gallenwege enthalten Galle. Keilförmige Leberexzision. Bauchwandnaht.

Histologische Untersuchung: Lobuläre und trabekuläre Leberstruktur sind erhalten. Auf den portalen Gebieten — in erster Linie in der Umgebung der Gallenwege — kleingradige, entzündliche Infiltration. In den Leberzellen und in den Kupfferschen Zellen sind Gallenfarbstoffschollen, in den erweiterten Gallenkanalikuli Gallenstoffzylinder (Abb. 1). Regelmäßig entwickelte interlobuläre Gallenwege von normaler Weite.

Angesichts der intakten Struktur der Leberzellen und des Umstandes, daß weder eine bedeutendere Entzündung, noch Bindegewebevermehrung zu beobachten war, entsprach die beschriebene Veränderung im wesentlichen dem histologischen Bild der sog. reinen Cholestase.

Elektronenmikroskopischer Befund: Die Feinstruktur der Leberzellen ist im allgemeinen erhalten. Zellkerne und Organellen zeigen — weder in Form, noch in Verteilung — eine nennenswerte Veränderung. Die in den Leberzellen befindlichen Gallenpräzipitate mit unterschiedlicher Densität und Ausbreitung erscheinen in Form von Depositen, deren Struktur teils weniger elektrondens-flockig oder fein granulär, teils ausdrücklich elektrondens-lamellär ist (Abb. 2). Die Gallenkanalikuli zeigen keine wesentliche Erweiterung, die kanalikuläre Zellfläche ist aber schwer und die meisten Mikrovilli sind zerstört. Ausgedehnte Golgische Zonen; die Erweiterung der interzellulären Spalten und die Entwicklung regelwidriger Mikrovilli auf den lateralen Zellflächen sind ständige Begleiterscheinungen (Abb. 2).

Des weiteren wird das Prednisolon fortgesetzt (Serum-Bilirubin: 3,1 mg%, direkt: 1,9 mg%, Thymol: 3,6 E, SGOT: 140 E, Serum-Gesamteiweiß: 6,4 g%, Albumin: 56 relativ%; Globulin: Alpha₁: 4%, Alpha₂: 14%, Beta: 11%, Gamma: 15%), worauf das Bilirubin aus dem Harn stufenweise

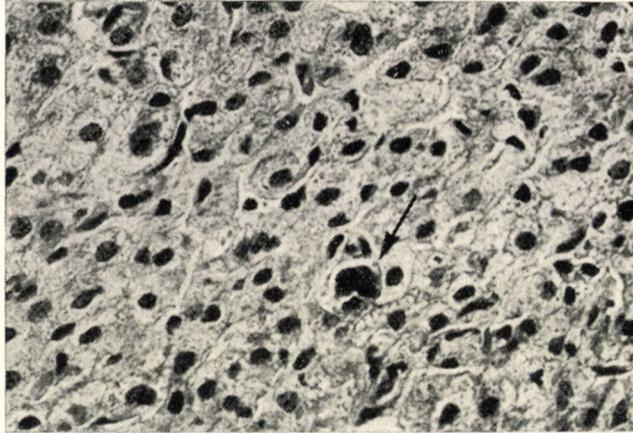


ABB. 1. Fall Nr. 1. Anderthalbmonatiger Knabe. Lichtmikroskopisches Bild des Lebergewebes. Die Struktur der Leberzellbalken ist erhalten. Auf dem mit Pfeil bezeichneten Gebiet ist im Gallenkanalikus ein Gallenfarbstoffzylinder ersichtlich (Vergr. 200 ×)

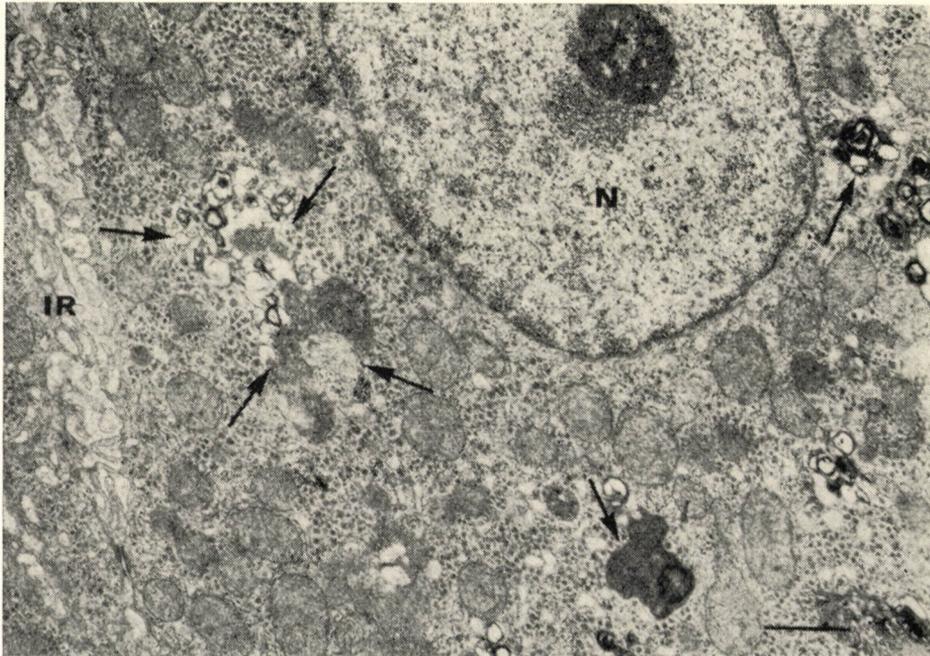


ABB. 2. Elektronenmikroskopische Aufnahme des in Abb. 1 dargestellten Lebergewebes. Zellkern (N) und Nukleolus sind von regelmäßiger Struktur. Der Glykogengehalt des Zytoplasmas der Leber ist mittelmäßig, die Mitochondrien sind nahezu regelmäßig. Auf den mit Pfeil bezeichneten Gebieten treten Gallendepositen mit teils granulärer, teils lamellärer Struktur in Erscheinung. Die interzelluläre Spalte ist erweitert, die laterale Oberfläche der Leberzellen mit regelwidrigen Mikrovilli bedeckt (Vergr. 15 000 ×)

verschwindet; der Stuhl ist nur hypocho-
lisch. Nach 20tägiger Prednisolon-Ver-
abreichung hört die Gelbsucht auf, die
Leber überragt den Rippenbogen um 1
Querfinger, Serum-Bilirubin: 0,6 mg%,
SGOT: 85 E, Thymol: 1,5 E.

Cholezystographie: Auf der 90minütigen
Aufnahme ist in der Höhe des XII. Rük-
ken- und des I. Lendenwirbels eine finger-
beerengroße Cholezystenfüllung ersicht-
lich.

Kontrolluntersuchung: 1 Monat nach der
Entlassung, im Alter von 3 Monaten: gut
entwickelter und ernährter Säugling, er-
reichbare Leber, Blutbild und Leber-
funktionsproben sind, mit Ausnahme der
Bromsulphophthalein-Belastungsprobe (die
Retention betrug nach 45 Minuten noch
21%), normal. Im Alter von 17 Monaten:
normal entwickelter und ernährter Knabe,
Leber und Milz sind nicht dicht, die Leber
ist um 1½ und die Milz um 1 Querfinger
vergrößert, Blutbild, Leberfunktionsproben
sind normal, Bromsulphophthaleinbelas-
tung ergibt nach 45 Minuten 0 Retention.
Angesichts dieser vorteilhaften Ergebnisse
sehen wir von der geplanten Leber-Nadel-
biopsie ab.

Fall Nr. 2. E. W., nach 8½monatiger
Schwangerschaft geborenes Mädchen; Min-
destgewicht bei der Geburt: 2450 g, Blut-
gruppe »0«, Rh: positiv. Es ist die zweite
Schwangerschaft der Mutter (Blutgruppe:
»A«, Rh: negativ); das erste Kind ist ge-
sund und litt an keinem neonatalen Ikte-
rus. Unsere Patientin wurde 28 Stunden
nach der Geburt mit schwerer Gelbsucht
(die bereits bei der Geburt bestand) auf-
genommen; die Leber ist palpierbar, die
Milz dagegen nicht.

Untersuchungsbefunde: Coombs direkt:
positiv; Erythrozytenzahl: 4 200 000, Hä-
moglobin: 13 g%, Leukozytenzahl: 9500;
Jugend: 5, Stab: 13, Segment: 48, Baso-
phil: 1, Monozyten: 10, Eosinophil: 1;
viele Erythroblasten. Serum-Bilirubin:
25,5 mg%, direkt: 17,8 mg%; SGOT:
270 E; SGPT: 70 E; alkalische Phospha-
tase: 21,3 KAE; Serum-Gesamteiweiß:
5,2 g%, Albumin: 48 relativ%, Globulin:

Alpha₁: 6, Alpha₂: 16, Beta: 12, Gamma:
18.

Krankheitsverlauf: Austauschtransfu-
sion unter Anwendung von 600 ml »0«,
Rh-negativem, mit Albumin angereicher-
tem Blut. Allgemeinzustand und Appetit
des Säuglings sind nach der Transfusion
und während der ganzen stationären Be-
handlung befriedigend, die Reflexe normal,
die Gelbsucht vermindert sich aber nicht.
2 Tage nach der Transfusion ermittelte
Befunde: Serum-Bilirubin: 19 mg%, direkt:
10 mg%, hypocholeischer Stuhl, der Urin
färbt die Windel (Harnbilirubin: positiv);
mittelmäßig dichte, um 2 Querfinger ver-
größerte Leber, um einen halben Quer-
finger vergrößerte Milz. Bromsulphophtha-
lein-Belastungsprobe: 43% Retention. The-
rapie: mehrmalige Verabreichung von
Plasmaprotein und Vitamin-B₁₂.

Cholezystographie: Keine Füllung der
Gallenblase bzw. der intrahepatischen
Gallenwege.

Im Alter von 4 Wochen rechtsseitige
parakostale Laparotomie: die grünliche,
vergrößerte Leber hat eine glatte Oberflä-
che. Gallenblase und Gallenwege enthal-
ten Galle, durch Druckeinwirkung kann
Gallenblasenentleerung ausgelöst werden.
Nach Eröffnung der Gallenblase wird
durch eine Kanüle ein Kontrastmittel
eingeführt. Auf den intraoperativen Rönt-
genaufnahmen ist keine Füllung der
intrahepatischen Gallenwege ersichtlich.
Die längliche, zur letzten Rippe parallel
lokalisierte Gallenblase von normaler Größe
sowie der D. choledochus — bis zur
Einnüpfung in das Duodenum — kön-
nen aufgefüllt werden. Das untere Duo-
denumdrittel (Pars horizontalis inferior),
die Flexura duodenojejunalis und eine
Jejunumschlinge sind ebenfalls mit Kon-
trastmittel gefüllt (Abb. 8). Die Gal-
lenwege werden mit physiologischer Koch-
salzlösung durchgewaschen und aus der
Leber eine keilförmige Exzision verfer-
tigt. Bauchwandnaht.

Histologischer Befund: Deutlich er-
kennbare lobuläre Leberstruktur. Aus dem
vermehrten, sternförmig erweiterten por-

talen Bindegewebe verlaufen Fortsätze unter die Leberzellbalken. Im Bindegewebe befinden sich zahlreiche proliferierende Gallenwege. Das Lumen der mäßig erweiterten interlobulären Gallenwege enthält eingedickte Galle (Abb. 3). Ausdrückliche Gallenstauung in den Leberzellen und den Kupfferschen Zellen, in den Gallenkanalikuli sind Gallenfarbstoffzylinder ersichtlich. In der Wand der Sinusoide treten

extramedulläre blutbildende Herde in Erscheinung (Abb. 4).

Elektronenmikroskopischer Befund: Die Feinstruktur der Leber-Parenchymzellen ist — ähnlich wie im Fall Nr. 1 — im allgemeinen erhalten. Im Zytoplasma der einzelnen Leberzellen lassen sich Gallendepositen von unterschiedlicher Ausbreitung und Densität beobachten. Als besonders augenfällig erwiesen sich die Verän-

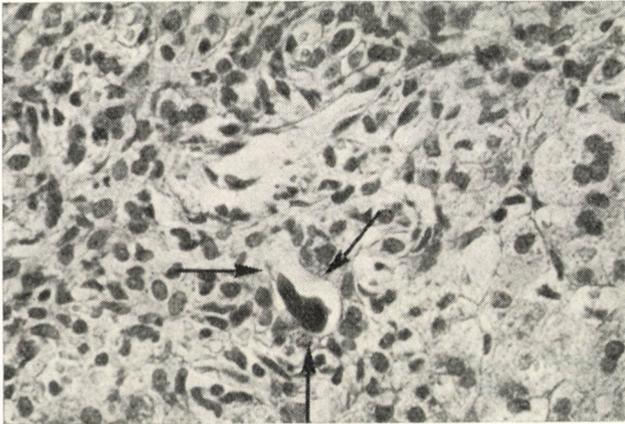


ABB. 3. Fall Nr. 2. Einmonatiges Mädchen. Lichtmikroskopisches Bild des Lebergewebes. Ausbreitung des portalen Bindegewebes mit entzündlicher Infiltration und ausdrücklicher Fibroblastproliferation. Auf dem mit Pfeil bezeichneten Gebiet ist in einem erweiterten Gallengang ein eingedickter Gallenstoff-Propf ersichtlich (Vergr. 200×)

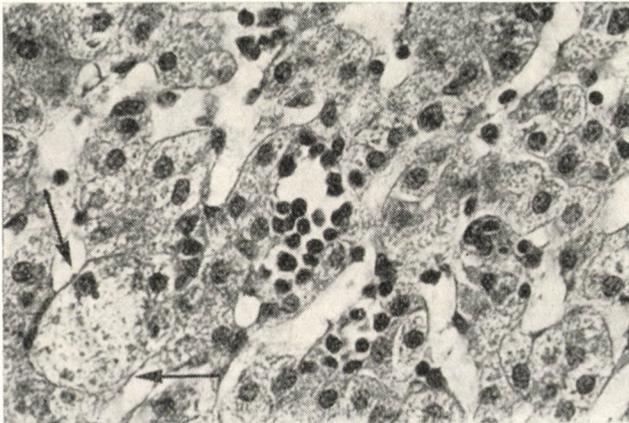


ABB. 4. Lichtmikroskopische Aufnahme eines anderen Gebietes des in Abb. 3 dargestellten Lebergewebes. Regelmäßige Leberzellbalken. In der Mitte der Abbildung sind in der Wand der Sinusoide extramedulläre blutbildende Herde zu beobachten. In der mit Pfeil bezeichneten Zelle ist anfängliche Nekrose ersichtlich (Vergr. 200×)

derungen des Gallensekretionsapparats: fast sämtliche Gallenkanalikuli waren erweitert und zeigten eine schwere Destruktion der kanalikulären Membran. Stellenweise befanden sich im Lumen der Kanalikuli rundliche Gebilde mit mittelmäßiger Elektrodensität. Das perikanalikuläre Ektoplasma verbreitete sich, die Golgischen

registrierten Veränderungen ähnlich, die Zerstörung der Mikrovilli und die schwere Schädigung der Zellmembran ersichtlich.

Nach der Operation begann sich der Ikterus stufenweise zu vermindern (Serum-Bilirubin: 3,1 mg%, direkt: 2,5 mg%), aus dem Harn verschwand das Bilirubin, die Farbe des Stuh-

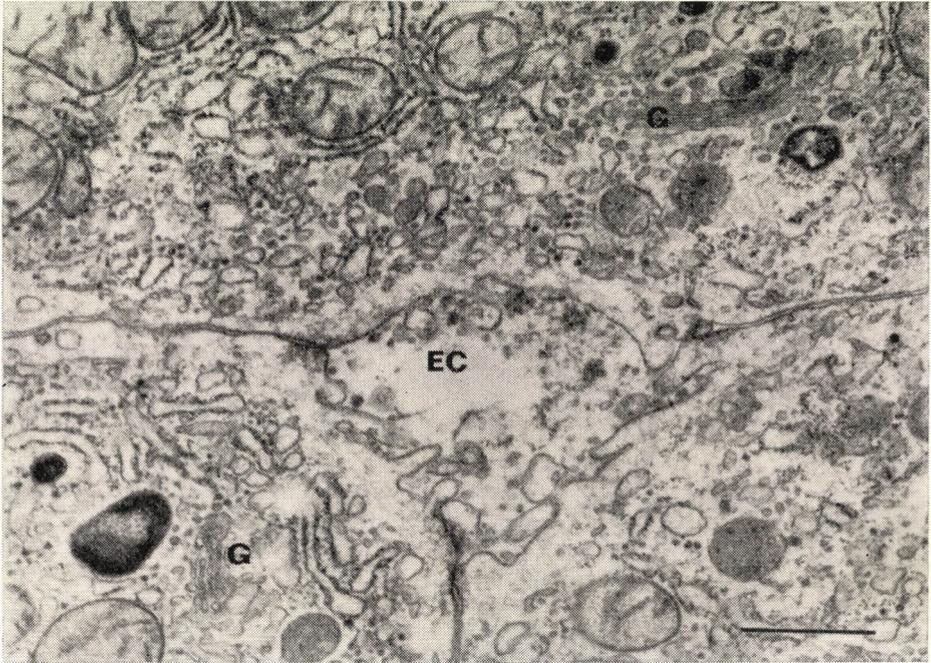


ABB. 5. Fall Nr. 2. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Ein von drei Leberzellen umgebener Gallenkanalikulus (EC). Die schwere Destruktion der kanalikulären Membran und die Zerstörung der Mikrovilli sind augenfällig. Im Lumen sind rundliche Gebilde zu beobachten. Das perikanalikuläre Zytoplasma verbreitete sich, die Golgischen Zonen (G) sind ausgedehnt, ihre Vesikula sind vermehrt (Vergr. 25 000×)

Zonen sind ausgedehnt (Abb. 5). Hier und da ließen sich auch den Councilmanischen Körpern ähnliche, nekrotische, von ihrer Umgebung isolierte Leberzellreste beobachten (Abb. 6). Die Epithelzellen der proliferierenden Gallenwege enthielten resorbierte Gallendepositen (Abb. 7). Auf der lumenwärts liegenden Oberfläche der Gallenwegepithelzellen war den auf der kanalikulären Membran der Leberzellen

les normalisierte sich und das Körpergewicht stieg an; zur Entlassung kam es im Alter von 6 Wochen (SGOT: 35 E, SGPT: 25 E, Thymol: 1 E, Körpergewicht: 3200 g). Kontrolluntersuchung im Alter von 3 Monaten: normal entwickeltes und ernährtes Mädchen; um 2 Querfinger vergrößerte Leber, palpierbare Milz; normales Blutbild; Serum-Gesamteiweiß: 6,4 g%, Albumin: 57 relativ%, Globulin: Alpha;

5%, Alpha₂: 15%, Beta: 11%, Gamma: 13%; Serum-Bilirubin: 0,3 mg%, SGOT: 70 E, SGPT: 165 E, LDH: 67 mU/ml. Bei der im 7monatigen Alter durchgeführten Kontrolluntersuchung konnte bereits vollkommene Heilung festgestellt werden: Blutbild und Serum-Eiweißwerte waren normal; Serum-Bilirubin: 0,5 mg%, SGOT: 15 E, SGPT: 35 E, LDH: 229 mU/ml. Bromsulphophthalein-Retention nach 45 Minuten: 0; um 1 Querfinger größere Leber, palpierbare Milz. Ähnlich wie im ersten Fall, hielten wir die Durchführung der Nadelbiopsie für überflüssig.

Beide Patienten werden regelmäßig kontrolliert, ihre Entwicklung ist normal, sie sind gesund.

BESPRECHUNG

Den Begriff des Syndroms der eingedickten Galle hat LADD [13]

in die Literatur eingeführt. Sorgfältige, ausführliche Untersuchungen bzw. empfindliche Leberfunktionsproben sprechen dafür, wie darauf die 1959 veröffentlichten und später auch von anderen Verfassern [7, 18, 19] bekräftigten Untersuchungen von KORÁNYI und SZÉKELY [11, 12] hingewiesen haben, daß es sich in diesen Fällen um die Läsion des Leberparenchyms von verschiedenem Ausmaß handelt.

Die Verfeinerung der Differentialdiagnostik der neonatalen Gelbsucht brachte es mit sich, daß sich mit der Zeit zahlreiche, inzwischen geklärte Krankheitsbilder vom Sammelbegriff abtrennten, so daß die Berechtigung der Bezeichnung Syndrom der ein-

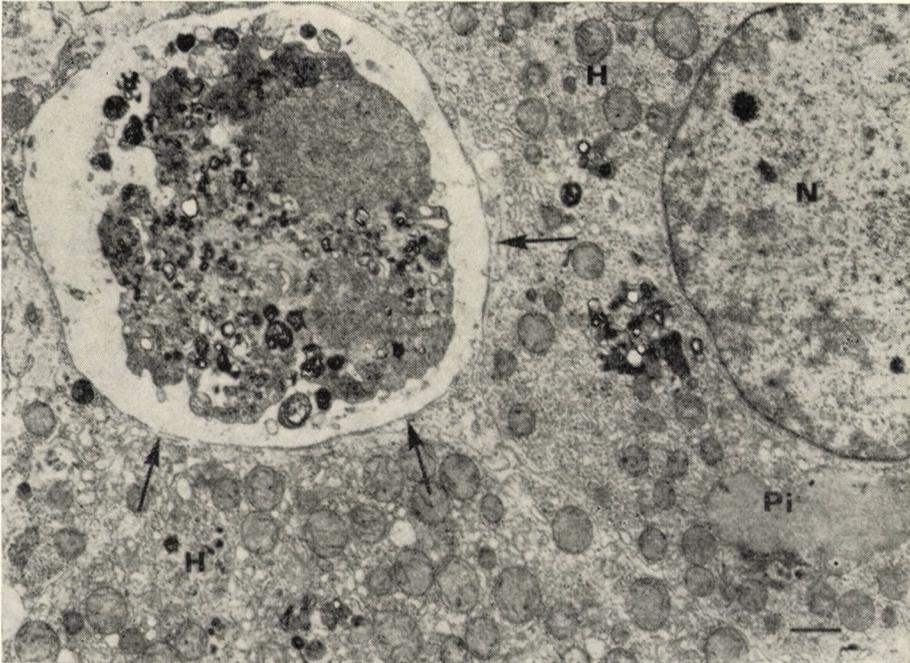


ABB. 6. Von einem anderen Gebiet des Falles 2 verfertigte elektronenmikroskopische Aufnahme. Das Zytoplasma der rechts ersichtlichen Leberzelle enthält Gallenfarbstoffdepositen (Pi). Auf dem mit Pfeil bezeichneten Gebieten sind die Reste der aus dem Gewebe ausgetretenen, nekrotisierten Leberzellen ersichtlich (Vergr. 8500×)

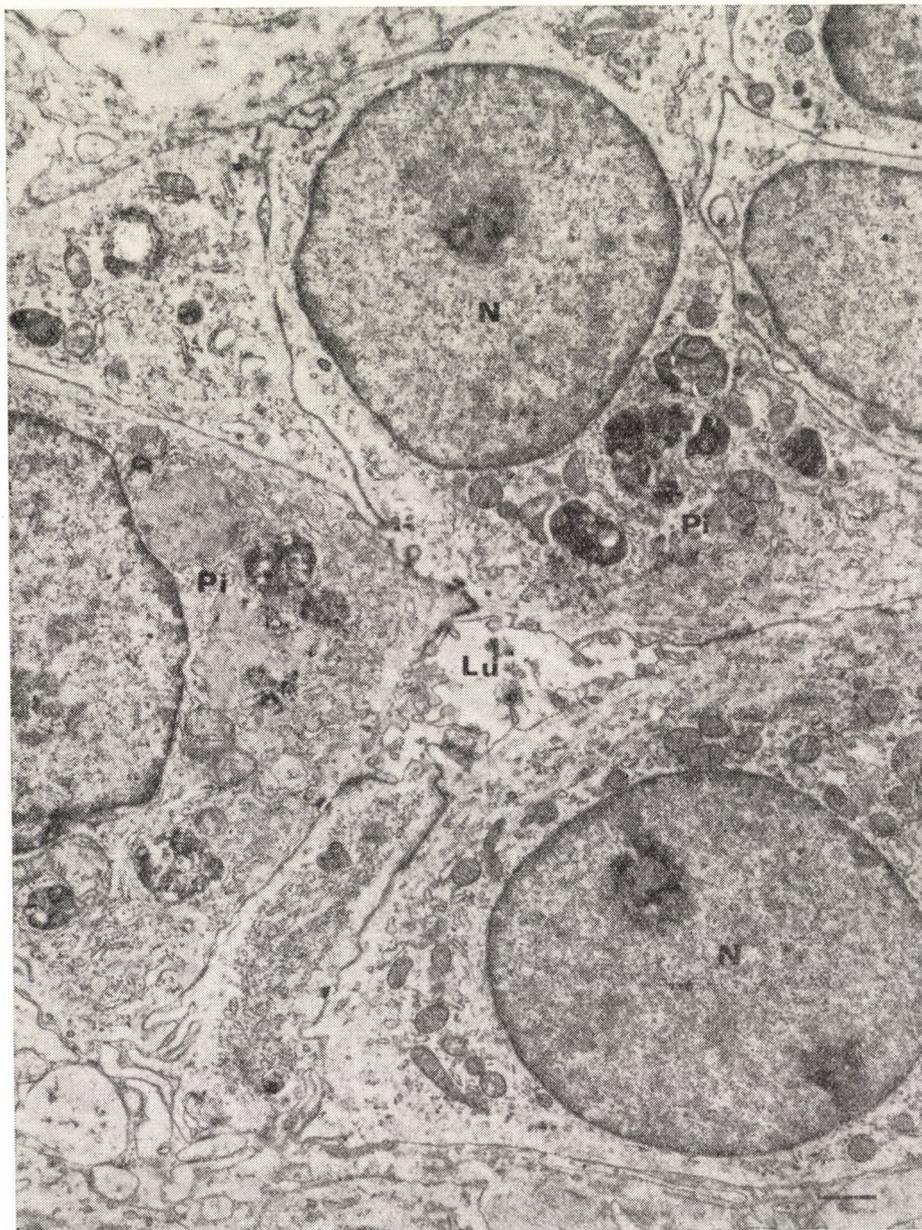


ABB. 7. Fall Nr. 2. Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Gallenwegabschnitts. Das Lumen ist von normaler Weite, die das Lumen bekleidende Membran der Gallenwegepithelzellen ist schwer destruiert. Im Zytoplasma der regelmäßigen Kerne der Gallenwegepithelzellen (N) sind ausgedehnte Gallenfarbstoffdepositen ersichtlich, deren Struktur der hepatocellulären Pigmentdepositen entspricht (Vergr. 21 000 ×)



ABB. 8. Fall. Nr. 2. Intraoperative Röntgenaufnahme. Keine Füllung der intrahepatischen Gallenwege; die zum letzten Rippenbogen parallel liegende, längliche Gallenblase von Normalgröße sowie der bis zur Duodenaleinmündung verlaufende Abschnitt des D. choledochus sind aufgefüllt. Das untere Drittel des Duodenums (Pars horizontalis inferior), die duodenojejunale Flexur und eine Jejunumschlinge sind ebenfalls mit Kontrastmittel gefüllt

gedickten Galle heute bereits von mehreren Verfassern in Abrede gestellt wird [4, 10]. Dessen ungeachtet muß man es wohl oder übel zur Kenntnis nehmen, daß es, wenn auch nicht allzu häufig, Fälle gibt, die auf gewisse Therapien — früher Durchspülung mit Magnesiumsulphat oder einfach Cholezystographie bzw. intraoperative Durchspülung der Gallenwege, neuestens Prednisolon-Verabreichung — äußerst intensiv reagieren und rasch heilen.

Das Krankheitsbild entwickelt sich zumeist — wie auch in unserem Fall Nr. 2 — im Zusammenhang mit einer Rh-Isoimmunisation. Mit dem Pathomechanismus haben sich GMYREK und Mitarb. [7] befaßt; aus ihrer Mitteilung ist zu entnehmen, daß durch eine hohe indirekte Bilirubin-konzentration die Leberzellen genauso geschädigt werden, wie die Ganglionzellen im Falle von Kernikterus. Durch die Antigen-Antikörperreaktion wird Leber-Epithelzellläsion bzw. -zerstörung mit konsekutiver Fibrose verursacht, welcher Prozeß unter Umständen schließlich zu Zirrhose führt.

Laut einiger Verfasser [5] werden durch die in der Mehrzahl der Fälle beobachtbaren extramedullären hämopoetischen Herde die Leberzellbalcken komprimiert und mechanisch geschädigt. Der Kompression zufolge verlieren die Sinusoide ihre Permeabilität und es entwickeln sich Mikrodissektionen. Diese Erscheinungen konnten in unseren Fällen nicht beobachtet werden.

Weitere schädigende Faktoren sind Anämie, Bilirubinimbition sowie Cholestase. Wie bereits erwähnt, können die die Plazenta passierenden Rh-Antikörper ebenfalls eine pathogenetische Rolle spielen; während GMYREK und Mitarb. [7, 8] im Zusammenhang mit den erwähnten Gebilden keine quantitative Korrelation nachzuweisen vermochten, war aus den Untersuchungsergebnissen von PATAKI u. Mitarb. [17] auf einen derartigen Zusammenhang zu schließen.

Aufgrund des Gesagten liegt es auf der Hand, daß in den geschilderten

Rh-Isoimmunisationsfällen der frühen Austauschtransfusion eine entscheidende Bedeutung beizumessen ist.

Auch darin sind sich sämtliche Verfasser einig, daß es für die Entwicklung der mit Isoimmunisation nicht verbundenen Fälle keine entsprechende Erklärung gibt. Im Material von HAAS [9] befanden sich 4 solche Fälle und auch unser Fall Nr. 1 gehörte zu dieser Gruppe.

Was die Morphologie unserer Fälle anbelangt, ließ sich folgendes feststellen: Lichtmikroskopisch waren beide Fälle durch Cholestase charakterisiert, welcher Prozeß im zweiten, mit Isoimmunisation einhergehenden Fall in schwererer Form auftrat. Anlässlich der elektronenmikroskopischen Untersuchung waren im Zytoplasma der Leberzellen sowie in den Gallenwegepithelzellen Gallenfarbstoff-Depositen zu beobachten, während Verteilung und Struktur der Organellen der Leberzellen im allgemeinen intakt blieben, lediglich im zweiten Falle konnte die gallenbedingte Nekrose einiger Leberzellen nachgewiesen werden. In beiden Fällen lagen schwere Schädigungen der Gallenkanalikuli sowie der Membran der proliferierenden Gallenductuli vor; augenfällige Veränderungen waren ferner die Hypertrophie der Golgischen Zonen, die Erweiterung der interzellulären Spalten sowie das Erscheinen regelwidriger Mikrovilli auf der lateralen Zellfläche.

Aus dem elektronenmikroskopischen Bild kann auf den Pathomechanismus der Gelbsucht mit Sicherheit gefolgert werden, die beobachteten

Veränderungen weisen aber auch auf metabolische, die Organellen des Gallensekretionsapparats und davon besonders die Membran der Gallenkanalikuli betreffende Schädigungen. Kanalikuläre Membranschädigungen von ähnlicher Schwere ließen sich bei an intrahepatischer Cholestase leidenden Erwachsenen vorfinden [2]. Im Laufe der Untersuchung von Säuglingen mit Gallenwegesatresie konnten außer den Zeichen der Cholestase, schwere, tiefgreifende Veränderungen der Leberzellorganellen registriert werden [1, 16]. Eine beachtenswerte Beobachtung in den dargestellten beiden Fällen war, daß die Feinstruktur der Leberzellen — trotz der ausgeprägten Cholestase — intakt blieb. Diese Erscheinung spricht, wie das auch unsere Untersuchungen bewiesen haben, für eine gewisse Autonomie des Gallensekretionsapparats [3].

Die Laboratoriumsbefunde der mit den klinischen Zeichen eines verzögerten Ikterus verlaufenden Krankheit sind ziemlich einheitlich und auch zuverlässig. Ähnliche, aber weniger prägnante Werte konnten auch in den Fällen registriert werden, welche nach Ausschließung schwererer Zustände (Gallenwegesatresie, kongenitale Fibrose, kongenitale Hepatitis usw.), schließlich als »Ikterus prolongatus« deklariert worden waren. Diese Patienten wurden der mit der Biopsie verbundenen, wenn auch noch so geringen Gefahr nicht ausgesetzt, es dürfte aber angenommen werden, daß sich diese Krankheitsbilder von den dargestellten Fäl-

len nur in Intensität und Verlaufsdauer unterscheiden.

Das sicherste Zeichen der Leberzellschädigung ist das frühe Erscheinen des direkten Bilirubins. Im Gegensatz zur Erfahrung anderer Verfasser erwiesen sich in unseren Fällen SGOT und SGPT als die zuverlässigsten Leberfunktionsproben, die Normalisierung der Werte verlief parallel mit der Besserung des klinischen Bildes; es sei jedoch bemerkt, daß diese Parameter bei Neugeborenen etwas erhöht sind. Dasselbe bezieht sich auch auf die Bromsulphophthaleinausscheidung. Der Gamma-Globulinspiegel ist etwas erhöht. In schweren Fällen — wie z. B. bei unseren beiden Patienten — zeigt die cholezystographische Untersuchung keine Ausscheidung; auf den im Laufe der Heilung gefertigten Aufnahmen ist bereits eine befriedigende Ausscheidung ersichtlich.

Die Prognose der Krankheit ist — insofern zwei Fälle überhaupt eine Folgerung zulassen — gut; auch in der einschlägigen Literatur findet sich eine ähnliche optimistische Auffassung. Nach einigen Verfassern verschwindet auch die sich bereits entwickelte Fibrose, so daß mit vollkommener morphologischer Restitutio ad integrum gerechnet werden kann.

FOLGERUNGEN

Die durchgeführten Untersuchungen führten zur Feststellung, daß das Syndrom der eingedickten Galle eine mit kanalikulärer Membranschädi-

gung einhergehende, infolge von Cholestase zustandegekommene, sekundäre, reversible Leberläsion, ohne tiefgreifende Leberzellschädigung ist. Im Falle einer Rh-Isoimmunisation sind sowohl die morphologischen Zeichen, als auch die klinischen Symptome der Krankheit schwer, die Prognose ist aber gut.

LITERATUR

1. BALÁZS, M., LUKÁCS, V. F., DÉNES, J.: Morphologische und klinische Angaben zur kongenitalen Gallenwegsatresie der Neugeborenen. *Acta paediat. Acad. Sci. Hung.* **11**, 323 (1970).
2. BALÁZS, M., LAPIS, K., KORÁNYI-BOTH, A., SÁFRÁNY, L.: Cholestasis elektronmikroszkópos képének vizsgálata humán máj-biopsiás anyagokon. *Morph. Igazság. orv. Szle.* **10**, 1 (1970).
3. BALÁZS, M.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Leber bei experimenteller Cholestase. *Exp. Path.* **5**, 275 (1971).
4. BRENT, L.: Persistent jaundice in infancy. *Pediatrics* **61**, 111 (1962).
5. BOUISSON, H. et al.: Foie et placenta au cours de la maladie hémolytique par isoimmunisation Rh. *Pathol. Biol.* **17**, 109 (1969).
6. CUCCURULLO, L., DI TORO, D'AVANZO, M.: Osservazioni ultrastrutturali su alcuni casi di „sindrome da bile spessa” secondaria a malattia emolitica del neonato. *Pediatria (Napoli)* **76**, 189 (1968).
7. GMYREK, D., WOHLGEMUTH B., WEILAND, R.: Biopsische und klinische Untersuchungen zum Leberschaden bei Rh-Incompatibilität. *Z. Kinderheilk.* **103**, 307 (1968).
8. GMYREK, D., WOHLGEMUTH, B., WEILAND, R.: Klinische und leberbiopsische Ergebnisse bei Rh-Incompatibilität. *Wiss. Z. Humboldt Univ. Berlin. Math.-Nat. Reihe* **17**, 657 (1968).
9. HAAS, L.: Intrahepatic cholestasis in the newborn. *Arch. Dis. Childb.* **43**, 438 (1968).
10. KISSANE, J. M., SMITH, G. M.: *Pathology of infancy and childhood.* Mosby, St. Louis 1967.

11. KORÁNYI, GY., SZÉKELY, O.: Adatok a májkárosodás kérdéséhez morbus haemolyticus kapcsán. *Gyermekgyógyászat* **12**, 365 (1959).
12. KORÁNYI, GY., SZÉKELY, O.: Beitrag zum Problem der erythroblastösen Leberschädigungen. *Msehr. Kinderheilk.* **108**, 455 (1960).
13. LADD, W. E.: Congenital obstruction of bile ducts. *Ann. Surg.* **102**, 742 (1935).
14. LUKÁCS, V. F., GORÁ CZ, GY., SIMON, H.: Myocardial changes associated with icterus gravis of the newborn. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **3**, 271 (1962).
15. LUKÁCS, V. F., GORÁ CZ, GY., SIMON, H.: Myocardial changes associated with icterus gravis of the newborn. III. Results of immune haemolytic experiments. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **6**, 191 (1965).
16. LUKÁCS, V. F., BALÁZS, M., DÉNES, J.: Adatok az újszülöttkori veleszületett epeútatresiák morphológiájához és klinikumához. Fény- és elektronmikroszkópos vizsgálataink. *Gyermekgyógyászat* **22**, 82 (1971).
17. PATAKI, L., KAISER, G., ROMÁN, F., VIRÁGH, I.: Free anti D antibody in haemolytic disease of the newborn to Rh isoimmunisation. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **10**, 249 (1969).
18. SHERLOCK, S.: *Diseases of the Liver and Biliary System.* Blackwell, Oxford 1968.
19. THALER, H.: *Leberbiopsie. Ein klinischer Atlas der Histopathologie.* Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1969.

Chefarzt Dr. V. F. LUKÁCS
Bethesda u. 3.
Budapest XIV., Ungarn