

Aus dem Israelitischen Hospiz in Karlsbad.

Ueber familiären Ikterus.¹⁾

Von Dr. Richard Rosenfeld, Primararzt.

Im Jahre 1900 und in den nächstfolgenden Jahren haben die französischen Autoren Gilbert, Lereboullet und Castaigne (1) in mehreren Mitteilungen die Aufmerksamkeit auf eine Reihe von Erkrankungen hingelenkt, deren hervorstechendste Eigenschaft ein zumeist familiär auftretender Ikterus war.

Gilbert und Lereboullet unterschieden in einer zusammenfassenden Arbeit (2) des Jahres 1901 eine Reihe von Grund- und Sekundärcharakteren dieser „Cholémie simple familiale“: Als ihr erstes Grundsymptom imponiert ein vom zartesten Stich ins Ikterische bis zum ausgesprochenen Ikterus schwankendes Hautkolorit, manchmal ist Xanthelasma der Lider, manchmal sind chloasmaartige Veränderungen der Haut vorhanden. — Das zweite und eigentlich ganz einzig konstante Symptom ist die Beschaffenheit des Bluteserums; dies ist immer ikterisch, mit mehr minder deutlicher Gmelinscher Reaktion und positivem spektroskopischen Befunde. — Im Harn fehlt der Gallenfarbstoff, von seltenem Vorkommen des Bilirubins abgesehen; auch Urobilin soll nur schwach nachweisbar sein. — Was das Verhalten von Leber und Milz anlangt, so stellte Gilbert vier graduelle Typen auf: Zumeist seien bei der cholémie familiale Leber und Milz nicht verändert; manchmal gebe es etwas Leberschwellung ohne Milzbeteiligung, in einer weiteren Reihe von Fällen eine mäßige, gerade den Rippenbogen überschreitende Milzschwellung, und endlich käme es in einer Anzahl von Fällen zur Ausbildung einer mächtigen hypertrophischen Milz, zum wahren ictère splénomégaly (3) (Hayem - Levy). Diesen Haupt- und Kardinalsymptomen, welche Haut, Blut, Harn, Leber und Milz bieten, gesellte Gilbert eine Reihe von Sekundärsymptomen hinzu, die das Terrain in ausgedehntester Weise erweitern und ein ziemlich buntes Bild bieten. Er kennt als solche Sekundärsymptome den Pruritus mit und ohne Urticaria, er zieht eine Reihe von Fällen rezidivierender Urticaria in das Gebiet der familiären Cholämie hinein, er spricht von dyspeptischen Störungen, gastrischer und intestinaler Art, von nervösen Beschwerden, besonders depressiven Zuständen, von Hypochondrie, von einer Art Schlafsucht der familiären Cholämiker, er konstruiert den Begriff einer toxischen, biliären Hysterie. — Als Nierensymptome nennt er Albuminurie intermittierender oder kontinuierlicher Art, paroxysmale Hämoglobinurie; er will Beziehungen zwischen dieser familiären Cholämie und einem biliären Rheumatismus sowie zu subakuten und chronischen Myalgien und Arthralgien annehmen, er zieht gewisse Herzererscheinungen,

1) Nach einem in der Sektion Karlsbad des Zentralvereins Deutscher Aerzte in Böhmen gehaltenen Vortrage.

musikalische systolische Geräusche unorganischer Natur bei nicht Anämischen in diesen Bereich, sowie manche Fälle von inkonstanter Bradycardie, und endlich spricht er von den hämorrhagischen Formen der familiären Cholestämie und drückt die Vermutung aus, daß manche Formen von Hämophilie besser als Cholestämie familiale à forme hémorrhagique zu bezeichnen sein dürften. Ein Schüler Gilberts, Vareillaud, hat diese Fälle zum Gegenstand einer besonderen Studie gemacht (4). — An grundlegenden familiären Antecedentien läßt sich feststellen, daß ähnliche Kardinal- und Sekundärsymptome sowie häufige Leber- und Gallenwegserkrankungen in der Aszendenz oder der Familie vorkommen und daß die Mehrzahl der Familienmitglieder den einen oder anderen Hauptcharakter der familiären Cholestämie aufweist. — Die ganzen Betrachtungen führen Gilbert zur Annahme einer biliären Diathese: diese ist ihm eine besondere vererbte Disposition der Gallenwege zur Infektion, herrührend von einer Veränderung der vitalen Aktivität der Gallengänge; daraus würde sich das Vorkommen der anderen Formen biliärer Infektion bei solchen Kranken erklären: Icterus catarrhalis, Cholelithiasis, Ictère splénomégalique, biliäre Cirrhosen. Besonders häufig soll familiäre Cholestämie und Cholelithiasis zusammentreffen.

Während Gilbert früher nur an die oben erwähnte verminderte Vitalität der Gallengänge, ihre Neigung zu leichteren Formen der Angiocholitis, etwa auch an kongenital gestörte Funktion des Leberparenchyms als Ursache seiner familiären Cholestämie dachte, zieht er in einer späteren Arbeit (5) — in Anlehnung an weiterhin ausführlich zu besprechende Beobachtungen anderer — nunmehr auch die Hämolyse und die kongenitale hereditäre Neigung zu gesteigertem Blutzerfall und damit gesteigerter Gallenproduktion als Erklärungshypothese heran.

Ueberblickt man dies ganze Bild der von Gilbert und seinen Mitarbeitern geschaffenen oder vielmehr aus langem Schläfe erweckten biliären Diathese, so wird man sich wohl sagen müssen, daß solche Theorie, die allzuviel auf einmal erklären will, Gefahr läuft, zu wenig zu erklären. Weder für den katarrhalischen Icterus, noch für die Cholelithiasis, noch auch für die biliären Cirrhosen in ihrer überwiegenden Mehrzahl liegen größere Beobachtungsreihen vor, die uns zu der Annahme zwingen, daß diese Krankheiten auf der Basis einer familiären Diathese entstünden, und das Vorkommen von biliärem Serum bei mehreren Mitgliedern einzelner Familien ist wohl ein interessantes pathologisches Faktum, gestattet aber nicht, den Begriff einer biliären vererbten Diathese zu konstruieren, der sich so ziemlich alle sonstigen Leber- und Gallenwegserkrankungen einzuordnen hätten. Vollends das Gebiet der von Gilbert herangezogenen Sekundärsymptome ist ein so weites, daß nur allzuleicht die heterogensten, ganz abseits von Leber und Galle liegenden Dinge als biliäre Ursprungs bezeichnet werden könnten. Wenn Gilbert und Lereboullet, auf historisch medizinische Daten gestützt, die Hypothese aufstellen, daß die Familie Napoleons I. eine solche Cholestämiefamilie gewesen sei, und dazu die Gallensteine von Napoleons Mutter, den galligen Teint Napoleons und gar die vagen sekundären Zeichen heranziehen: Napoleons Hypochondrie in seinen zwanziger Jahren, seine dyspeptischen Krisen, den Pruritus, seine historische Bradykardie und seine Neigung zu Somnolenzen, so können wir solch retrospektiver Diagnostik nur mit erheblicher Skepsis folgen.

Zur Feststellung der Symptomenkomplexe wirklicher familiärer, mit Icterus untrennbar verbundener Krankheitsbilder bedarf es präziserer und genauer umschriebener Beobachtungen und Mitteilungen; solche liegen denn auch aus den letzten Jahren, wenngleich nicht in allzugroßer Anzahl vor. Es sei hier nicht ausführlich und nur der Vollständigkeit dieses Ueberblickes wegen gesprochen von jenen familiären Formen des kongenitalen Icterus, die auf Mißbildungen oder hereditärer Lues beruhen, bei denen die Kinder ikterisch geboren werden und es bleiben, große Leber (und bei den Luetischen auch große Milz), Bilirubinarn und entfärbten Stuhl aufweisen. Hier finden sich nach dem Tode, der zumeist binnen Monatsfrist, kaum je später als im achten oder neunten Monat eintritt: Angiocholecystitis, Obliteration des Choledochus und Hepaticus, Dilatation der Gallenwege, sekundäre biliäre Cirrhose.

Solche Fälle erwähnt Courvoisiers Statistik (6), und zwar 17 mit kongenitaler Obliteration des Choledochus, 15 des Hepaticus, von denen die meisten mit Choledochusverschluß verknüpft waren. Solche Fälle finden sich bei Harley (7); eine interessante derartige

Beobachtung überliefert weiter Glaister [zitiert nach Pick (8)]: in einer Familie starben von 8 Kindern 5 an Occlusio choledochi congenita im allerfrühesten Alter; Lues war bei diesen Fällen ausgeschlossen.

Hier liegen einfache klar-mechanische Verhältnisse vor: das hereditär-familiäre Moment ist entweder eine Mißbildung oder Lues.

Erhöhtes Interesse gebührt der Reihe jener Beobachtungen von familiärem Icterus, deren erste Minkowski (9) auf dem Kongreß für innere Medizin im Jahre 1900 mitteilen konnte.

Er berichtete über eine Familie, in der innerhalb dreier Generationen 8 Mitglieder einen höchst bemerkenswerten Symptomenkomplex darboten: der erste Fall betraf einen 42jährigen Mann mit ausgeprägtem, von Geburt an bestehendem Icterus, ziemlich großem Milztumor, handbreit über den Rippenbogen reichend, kaum merklich vergrößerter Leber, Urobilinarn und nicht entfärbten Faeces. Die beiden Kinder dieses Patienten, 12 und 7 Jahre alt, waren von Geburt an ikterisch, hatten vergrößerte Milz und Urobilinarn wie der Vater. Der Bruder des erstgenannten Patienten war gleichfalls ikterisch, hatte einen Milztumor von 27 cm Länge, der bis zum Nabel reichte; von dessen 4 Kindern war wiederum eines ikterisch mit großer Milz. Endlich soll die Mutter des ersten Patienten (im Alter von 82 Jahren gestorben) und deren Schwester (im Alter von 70 Jahren gestorben) ikterisch gewesen sein. Im Harne dieser Patienten, soweit sie näher beobachtet werden konnten, fand sich nur Urobilin. Die Affektion wurde in der Familie für gleichgültig erachtet, da die Betroffenen ein hohes Alter erreichten und ein kaum gestörtes Wohlbefinden zur Schau trugen. Anamnestisch war nichts für Lues oder Malaria zu eruieren. Der Zufall fügte es, daß der ersterwähnte Fall an einer Pneumonie starb und Minkowski die Obduktion vornehmen konnte. Hierbei ergab sich folgendes: an der Leber keine sehr auffallenden Veränderungen, keinerlei Zeichen von Cirrhose, kein mechanisches Hindernis des Gallenabflusses, auch keine mikroskopischen auffallenden Strukturveränderungen, sondern nur Anhäufung eines bräunlichen Pigmentes in den Leberzellen im Zentrum der Läppchen. Die Milz war sehr vergrößert, ein Kilo schwer, hyperplastisch-hyperämisch. Besonders auffallend war das Aussehen der Nieren: ihre Rinde war bräunlich verfärbt, diese Verfärbung rührte her von der Ablagerung eines braunen, intensive Eisenreaktion gebenden Pigmentes; auch noch eine eisenhaltige Eiweißverbindung war extrahierbar, der ganze Eisengehalt der Niere war enorm. Minkowski konnte aus der Asche einer Niere $\frac{1}{2}$ g Eisen rein darstellen. Das ganze war, wie Minkowski sagt: „eine eigentümliche angeborene Affektion, die unter dem Bilde eines lebenslänglichen Icterus mit Urobilinurie, Milztumor und Siderosis der Nieren einhergeht, evident auf einer hereditären Anlage beruht und die Lebensdauer nicht zu verkürzen scheint“; zur Pathogenese des Falles schien aber Minkowski „alles darauf hinzudeuten, daß dieser Affektion eine besondere Anomalie im Umsatze des Blutpigmentes, vielleicht als Folge einer primären Veränderung in der Milz zugrunde liegt“, eine Auffassung, der sich in der folgenden Diskussion Senator anschloß.

Bettmann (10) teilte im gleichen Jahre einen vereinzelt, nicht familiären, jedoch auch seit früher Kindheit bestehenden Fall von ganz verwandten Charakteren mit. Da der Icterus dieses Falles durch Kälte verstärkt wurde und nach Kälteeinwirkung auf die Hände Zeichen von Erythrocytenzerfall im Blute (viele Schatten, Polychromatophilie, hellrotes Serum) auftraten, deutete Bettmann seinen Fall als Hämoglobinämie, die in abortiven Paroxysmen verläuft; diese führe zur Verstärkung des bestehenden pleiochromen Icterus, und der Milztumor wäre als spodogener, herrührend von der Aufnahme der Blutzerfallsprodukte, aufzufassen. A. Pick (8) sah 3 Geschwister, 2 Brüder und 1 Schwester, im Alter von 20, 17 und 26 Jahren, die seit der Geburt ikterisch waren; ebenso soll die Mutter ikterisch gewesen sein. Pick ist geneigt, in seinen Fällen entweder an angeborene intrahepatische Kommunikation zwischen Lymphbahnen und feinsten Gallenwegen zu denken oder eine angeborene Insuffizienz der Leberzellen anzunehmen, etwa im Sinne Minkowskis, Stadelmanns und E. Picks, eine Paracholie, darin bestehend, daß ein größerer oder geringerer Teil der Galle „die präzise Richtung nicht einhält“.

Krannhals (11) berichtete im Jahre 1904 über den Stammbaum einer Familie, in der drei Brüder einen ganz ähnlichen Symptomenkomplex von Icterus, Acholurie und Splenomegalie aufwiesen und bei der auch von ähnlichen Zuständen in der Aszendenz berichtet wurde. Bei diesen drei Fällen, die im vollen Wohlbefinden zur Beobachtung kamen, verhielt sich der Befund von Blut, Harn und Stuhl ganz gleich. Der Stuhl war stets gefärbt, braun-gelb oder grünlich-gelb, der Harn stets frei von Eiweiß, Zucker und Gallenfarbstoff, jedoch regelmäßig Urobilin enthaltend.

Das Blutserum war ikterisch, manchmal war Hämoglobin im Serum spektroskopisch nachweisbar, und auffallend war die rasche Rotfärbung des gelben Serums beim Stehen. Krannhals vermutet eine besonders lockere Verbindung der Erythrocyten mit ihrem Hämoglobin (die Erythrocyten waren auch an Zahl vermindert und boten das Bild der Polychromatophilie) und ist geneigt, sich der Ansicht Bettmanns anzuschließen; nur würde er mit Minkowski den Milztumor als das Primäre ansehen und den angenommenen gesteigerten Zerfall roter Blutkörperchen durch die Wirkung eines Toxins auf die Leber und in dieser zustande kommen lassen.

Zwei familiäre Fälle von ganz verwandten Charakteren beschrieben ferner Claus und Kalberlah (12) aus Noordens Frankfurter Klinik, und endlich haben im letzten Jahre Benjamin und Sluka (13) über eine chronische, mit Ikterus einhergehende familiäre Form ähnlicher oder gleicher Erkrankungen berichtet, bei der Großvater, Vater und Kind einen Symptomenkomplex darboten, dessen wesentlichste Charaktere in Übereinstimmung mit den Beobachtungen früherer Autoren darin bestanden, daß bei allen drei Befallenen in einem Zustande völligen oder relativen Wohlbefindens chronischer Ikterus, zum Teil kongenital, zum Teil seit den Jugendjahren bestand. Bei allen Dreien fehlte Bilirubin im Harn, Urobilin war vorhanden, Stuhl acholisch, das Serum ikterisch, die Erythrocytenzahl herabgesetzt, unreife rote Blutelemente, besonders beim Kinde, reichlich vorhanden. Benjamin und Sluka bringen das Krankheitsbild mit dem hämatopoetischen System in Beziehung und sind der Ansicht, daß ein erhöhtes Zugrundegehen von Erythrocyten als Ursache der ganzen Affektion anzusprechen sei. Gestützt scheint ihnen diese Auffassung durch Minkowskis obenerwähnten Sektionsbefund und durch die Sektionsbefunde Schlagenhauers (14) in seiner Arbeit „über meist familiär vorkommende histologisch charakteristische Splenomegalien“ (in Schlagenhauers eigenen sowie in den von ihm aus der Literatur herangezogenen Fällen handelte es sich jedoch weniger um Ikterus als um diffuse, chloasmaartige Pigmentation der allgemeinen Decke mit Leber-Milzvergrößerung).

Wir können hier hinzufügen, daß nunmehr auch von französischer Seite ein wichtiger Obduktionsbefund vorliegt, der sich dem Befunde Minkowskis vollkommen anschließt. Vaquez (15) berichtete in der Société médicale des hôpitaux im November 1907 über den Fall einer 34jährigen Frau, die seit 19 Jahren die Charaktere des Ictère splénomégalytique darbot. Bei dieser Patientin kam es zu ungemein schmerzhaften kolikartigen Milzattacken, die sich derartig unerträglich steigerten, daß die Patientin auf einem operativen Eingriff bestand; die Milz wurde exstirpiert, die Patientin erlag jedoch dem Eingriffe. Der pathologische Befund war nun der, daß man eine Milz im Gewichte von 850 g vor sich hatte, im Zustande starker Kongestion und gesteigerter physiologischer Tätigkeit; die Leber war weder angiocholisch noch cirrhotisch verändert, wies hingegen viel Pigment in den Zellen auf, an der Peripherie der Läppchen; ebenso die Nieren — also ein Befund, der mit dem Minkowskischen die größte Ähnlichkeit besitzt. Vaquez deutet ihn als neuen Beweis für die schon vorher gerade von den Franzosen durch klinisches Beweismaterial gestützte Lehre, daß es sich bei dem acholurischen Ikterus um eine Affektion handle, die pathologisch gesteigertem Zerfall der Erythrocyten ihre Entstehung verdanke.

Chauffard (16), Vaquez und Widal (17) haben in einer Reihe von Beobachtungen die Lehre vom Ikterus hämolytischen Ursprungs klinisch gefestigt. Ihren Befunden und Berichten liegen Fälle zugrunde, die in allen wesentlichen Punkten den literarisch niedergelegten deutschen Beobachtungen entsprechen. Chauffard referiert in seinem Aufsatz „de l'ictère congénital“ über drei Fälle: 1. Ueber einen 24jährigen Mann mit kongenitalem Ikterus von wechselnder Intensität, bilirubinfreiem und urobilinhaltigem Harne, wenig veränderter Leber, vergrößerter Milz. 2. Ueber zwei von Widal und Philibert überlassene Fälle derselben Erkrankung bei Vater und Tochter mit den gleichen klinischen Charakteren; die Tochter seit Geburt, der Vater seit dem 6. Lebensjahre ikterisch. Bei diesen Fällen, die aus dem Beobachtungsmaterial der französischen Autoren herausgegriffen seien, vermochte nun Chauffard in dem Nachweis der gesteigerten Bruchigkeit der roten Blutzellen eine neue Stütze für die hämolytische Auffassung dieser Ikterusformen zu finden. Als Methode diente ihm und Widal die von Ribierre (18) angegebene Modifikation des Hamburgerschen Verfahrens zur Prüfung des Verhaltens der Erythrocyten in hypotonischen Lösungen. Man nimmt eine 0,5% Lösung von NaCl. In einer Serie kleiner, etwa 4 ccm fassender Gläschen werden Verdünnungen dieser Lösung mit Aqua destillata in folgender Weise hergestellt:

- | | |
|--------------|---|
| 1. Röhrchen: | 48 Tropfen der NaCl-Lösung und 2 Tropfen H ₂ O |
| 2. „ | : 46 „ „ „ „ 4 „ „ |
| 3. „ | : 44 „ „ „ „ 6 „ „ |
| | etc. |

Jedem dieser Röhrchen wird nun unter gewissen Kautelen ein gleiches Blutquantum zugesetzt; das Ganze wird gut geschüttelt, 5 Minuten stehen gelassen und dann 1½ Minuten zentrifugiert. Normalerweise beginnt die Hämolyse, die Rotfärbung der über dem Coagulum stehenden Flüssigkeitssäule, bei dem Röhrchen, das 44 Tropfen der 0,5%igen Lösung enthält, und vollzieht sich bis zur totalen Hämolyse in 5 oder 6 Röhrchen.

Bei den gewöhnlichen Ikterischen (z. B. durch Ikterus catarrhalis oder durch mechanischen Choledochusverschluß) ist die Reaktion verändert: die Hämolyse beginnt erst in dem Röhrchen, das 38 oder 36 Tropfen der Solution enthält, sie ist verzögert. Die Widerstandskraft der Erythrocyten erweist sich also bei den gewöhnlichen Ikterischen als vermehrt.

Bei den familiären und kongenitalen Fällen des Ictère acholurique fand Chauffard das Verhalten gerade umgekehrt. Beginnt man in solchen Fällen mit dem Röhrchen, welches 50 Tropfen der 0,5%igen NaCl-Lösung enthält, so kommt man schon nicht zurecht, die Hämolyse zeigt sich schon im allerersten Röhrchen, und um ihren Beginn zu erreichen, muß man sich einer Lösung bedienen, die der Isotonie näher liegt, einer 0,7%igen: die Röhrchen werden in korrespondierender Weise beschickt und behandelt wie mit der 0,5%igen Lösung; man sieht nun, daß die Hämolyse hier etwa bei 62 auftritt, deutlich wird bis 52 und erst allmählich die Vollständigkeit erreicht, etwa bei 36 oder 34. Die Hämolyse tritt früh auf, und ihr ganzer Ablauf ist verlängert. Eine andere Erscheinung im Blut, die Ungleichheit der Größe der Erythrocyten (Anisocytose), die sich nach Widal und Chauffard hier stets findet, gibt auch die ungezwungene Erklärung, warum die Erscheinung der Hämolyse bei diesen Fällen zwar verfrüht, aber dennoch so zögernd verläuft: die an Größe und Alter so sehr differierenden Erythrocyten differieren ebenso an Widerstandskraft, die kleineren geben das Hämoglobin früher, die größeren später ab. Dafür aber, daß es sich hier um eine verminderte Widerstandskraft der Erythrocyten und nicht um eine Anomalie des Serums handelt, haben Widal und Philibert (19) in fortgesetzter Beobachtung der von Chauffard verwerteten Fälle interessante Belege zu geben vermocht; sie untersuchten das Serum der zwei Ikteriker und konnten keine abnorme hämolytische Aktion desselben nachweisen; weder auf die eigenen roten Blutkörperchen noch auf die Erythrocyten anderer, normaler Menschen. Und um auch die Möglichkeit des Vorliegens einer chronischen Hämoglobinurie (siehe oben Bettmanns Anschauung) auszuschließen — bei der ja die lösende Kraft des Plasmas den Erythrocytenzerfall bedingt —, bedienten sie sich des ingenösen Donath-Landsteinerschen Verfahrens, das darin besteht, daß das mit oxalsauerm Natron behandelte Serum der in Frage stehenden Person, mit den Erythrocyten eines Normalen versetzt, eine halbe Stunde bei 0°, dann 2 Stunden bei 37° gehalten wird; dabei tritt Hämolyse ein, falls man es mit dem Serum eines Hämoglobinurikers zu tun hat. Diese Prüfung ergab in den beiden Widal-Chauffardschen Fällen ein negatives Resultat. Der Blutbefund dieser Fälle enthält noch manche fernere bemerkenswerte Einzelheit: eine Herabsetzung der Zahl der Erythrocyten bei normalen Ziffern für die Weißen, die oben erwähnte Anisocytose, Polychromatophilie, das Auftreten großer Mengen granulierter Erythrocyten, lauter Symptome, die sich ungezwungen als Zeichen eines andauernden chronischen Blutzerfalls deuten lassen, dessen wesentlichstes Kennzeichen die von Chauffard so schön erwiesene gesteigerte Fragilité globulaire ist.

Die Pathogenese des ganzen Vorgangs läßt sich leicht mit den Tatsachen in Analogie bringen, die bei experimentell erzeugter Hämolyse zu beobachten sind. Jede experimentelle Hämolyse ruft eine gesteigerte Tätigkeit der Leberzelle, die Produktion einer sehr gefärbten pleiochromen Galle hervor. Diese erhöhte Gallenproduktion findet sich bei Intoxikation mit Toluyldiamin (Schmiedeburg, Afanassiew, Vast); Naunyn fand sie nach Inhalation von AsH₃, und Lesne und Ravaut (cit. nach Chauffard) haben bei Erzeugung von Hämolyse durch Injektion von destilliertem Wasser und von spezifischen globuliziden Seren eine höchst interessante graduelle Abstufung im Ablauf dieser Erscheinungen konstatieren können: je nach der Steigerung der injizierten Dosis kam es zuerst zu Urobilinurie allein, bei größerer Dosis zu Urobilinurie und Cholorie, dann verschwand die Urobilinurie, um reiner Cholorie Platz zu machen, und den Schluß bildete die Hämoglobinurie.

So gewinnt das ganze Bild dieser Ikterusformen durch die pathologischen Befunde Minkowskis und Vaquez,¹⁾ durch die klinischen Blutstudien Chauffards, Widals und ihrer Mitarbeiter und durch den Hinweis auf experimentell erzielte Erkenntnisse und Analogien Aufhellung und Deutung.

¹⁾ Neuerdings (9. Oktober 1908) berichtete Oettinger in der Société médicale des hôpitaux über einen obduzierten Fall mit ganz ähnlichem Befunde. (Anmerkung bei der Korrektur.)

Die Mehrzahl der bisher beschriebenen Fälle von chronischem acholurischen Ikterus der hier gekennzeichneten Art ist familiär oder kongenital; die beschriebenen isolierten Fälle (Bettmann, Strauss [20] u. a.) sind in der Minderzahl.¹⁾

Und doch gibt es noch andere Formen von familiär auftretendem, mit Leber-Milzkrankung verbundenem Ikterus, die weder den kongenitalen Mißbildungen angehören, noch sich dem Bild der eben dargestellten Symptomenkomplexe einordnen lassen. Ich bin in der Lage, eine solche Erkrankung den vorliegenden Beobachtungen hinzuzufügen.

Es handelt sich um Angehörige der Familie Sl., von denen einer im Vorjahre, die andere in diesem Jahre in der Behandlung unseres Hospizes stand. Die Familienanamnese ergab folgendes: der Vater Sl., der von uns befragt und untersucht werden konnte, ist 60 Jahre alt, war nie krank, bis auf einen im Alter von 26 Jahren durchgemachten, offenbar katarrhalischen Ikterus von einmonatlicher Dauer. Die von uns vorgenommene Untersuchung ergab seine vollständige Gesundheit. Er heiratete im Alter von 24 Jahren. Seine Frau, derzeit 55 Jahre alt, ist vollkommen gesund, hat nie abortiert. Für luetische Infektion ergaben sich bei genauester Erhebung der Anamnese keinerlei Anhaltspunkte. Die weiteren Familienmitglieder unserer Patienten in der väterlichen und mütterlichen Linie haben nie an ähnlichen Erkrankungen wie die drei kranken Geschwister gelitten; die Patienten haben in der Kindheit nie Alkoholika bekommen, hingegen wäre bemerkenswert — und Hasenclever (21) hebt den gleichen Punkt in der Anamnese seiner später zu besprechenden Fälle hervor — daß das Elternpaar mit den Kindern seit 18–20 Jahren in feuchter Behausung wohnt. Aus der 35jährigen Ehe der Sl.s. entstammen nun neun Kinder: Das erste war ein Sohn, derzeit 33 Jahre alt, gesund, Vater dreier gesunder Kinder. Das zweite Kind ist unsere Patientin Amalie, derzeit 32 Jahre alt. Das dritte, eine derzeit 29jährige gesunde Tochter, das vierte ein 27jähriger gesunder Sohn, das fünfte war ein Mädchen, das im Alter von 2½ Jahren an Scarlatina starb, das sechste war der im Vorjahre im Alter von 21 Jahren verstorbene Sohn Leibusch, der bei uns in Behandlung stand, das siebente, ein jetzt 21 Jahre alter gesunder Sohn, das achte ein 19jähriger gleichfalls gesunder Sohn und das neunte ein Knabe, der im Alter von 14 Jahren starb.

Dieser letztgenannte Knabe, der in früher Jugend Scarlatina mit konsekutiver Nephritis durchgemacht haben soll, erkrankte im Laufe des elften Lebensjahres an Ikterus. Das Abdomen soll erheblich an Umfang zugenommen haben, während der übrige Körper stark abmagerte; zeitweise kam es zu Nasen- und Zahnfleischblutungen. Nach zweijähriger Dauer der Erkrankung trat er in Behandlung des Poznanski-Spitals in Lodz und stand dort in Beobachtung Prechners (22); der von diesem gegebenen Bearbeitung des Falles, für deren freundliche Uebersetzung ich dem Autor besten Dank schulde, entnehme ich bezüglich des Status folgende Daten: Deutlicher Ikterus der Haut und Bindehaut, geringes Fettpolster, die Milz vergrößert, vier Fingerbreiten den Rippenbogen überragend, die Leber ebenfalls vergrößert, fünf Fingerbreiten über den Rippenbogen reichend; beide Organe hart, aber von normaler Konfiguration, freie Flüssigkeit im Abdomen, das Zahnfleisch leicht blutend, mehrfache Blutunterlaufungen der Haut. Der Blutbefund ergab: 12% Hämoglobin (normal 13–14%), die Zahl der Erythrocyten schwankte um 3 500 000, die erste Zählung der Leukocyten ergab etwa 8000, die zweite 12 000. Der Harn war von dunkler Farbe, etwas eiweißhaltig, Gallenfarbstoff war in ihm nachweisbar, zeitweise auch Urobilin. Der Stuhl stark entfärbt, jedoch nicht gänzlich farblos, öfters bluthaltig. Im Verlaufe des zweimonatlichen Spitalsaufenthaltes war der Ikterus von schwankender Intensität. Ascites war immer nachweisbar, die Milz nahm noch etwas an Größe zu, öfters kam es zu Haut- und Zahnfleischblutungen. Nach Beendigung des Spitalsaufenthaltes suchte der Patient die Heimat auf und starb nach einem weiteren halben Jahre unter profusen, bis zur Erschöpfung führenden Blutungen aus Mund und Nase.

Bezüglich des zweiten Falles, Leibusch Sl., den wir im Vorjahre selbst während eines Monats zu beobachten Gelegenheit hatten, ergab die Anamnese folgendes: Er hat im Alter von acht Jahren gleichfalls Scharlach mit Nephritis durchgemacht, sich dann jedoch kräftig entwickelt, sodaß er einer ziemlich anstrengenden Beschäftigung, die mit dem Tragen von Lasten verbunden war, gut nachgehen konnte. Im Alter von 18 Jahren erkrankte er an Ikterus und magerte allmählich ab, häufige Blutungen aus dem Zahnfleisch stellten sich ein, einmal soll es sogar zu Blutungen aus den Harnwegen gekommen sein; in sehr geschwächtem Zustande suchte er das gleiche

Lodzer Spital wie sein Bruder auf. Dem Status, den damals Prechner erhob, entnehmen wir, daß die Leber drei Finger breit unter dem Rippenbogen tastbar, die Milz vergrößert und schmerzhaft war. Im Beginn der Beobachtung bestand etwas Ascites, der späterhin nicht mehr nachweisbar war. Die Untersuchung des Blutes ergab eine Erythrocytenzahl, schwankend zwischen 3 700 000 und 3 900 000, die Zahl der Leukocyten schwankte um 8000, der Hämoglobingehalt des Blutes betrug 12,6%. Der Harn wies eine Spur Gallenfarbstoff auf, der Stuhl war mehr oder minder entfärbt. Nachdem der Patient das Spital verlassen hatte, brachte er drei Jahre langsam dahinsiechend in der Heimat zu und trat im Sommer des Vorjahres (1907) in die Behandlung unseres Hospizes. Wir hatten einen mittelgroßen, überaus schwächlichen Mann vor uns, die allgemeine Decke sowie die Conjunctiven waren stark ikterisch, Muskulatur und Fettpolster aufs äußerste reduziert; Herz- und Lungenbefund waren normal. Die Leberdämpfung begann in normaler Höhe und überragte den Rippenbogen um zwei bis drei Querfinger, der Rand war scharf. Beträchtlichere Intumeszenz ließ sich palpatologisch am linken Leberlappen feststellen, er reichte als derbes, glattes Gebilde nach abwärts bis zum Nabel. Die Milz war vergrößert und ragte um drei Fingerbreiten über den Rippenbogen hervor, auch sie war derb und glatt. Das ganze Abdomen stand etwas über Thoraxniveau, die Intestina schienen stark gebläht, freie Flüssigkeit war nie nachweisbar. Der rotbraune Harn des Patienten war frei von Eiweiß und Zucker, enthielt nur Spuren von Bilirubin, hingegen sehr erhebliche Mengen von Urobilin. Der Stuhl war hell, aber nicht acholisch. Die Untersuchung des Blutes ergab numerisch normale Verhältnisse (4 500 000 Erythrocyten und 8000 Leukocyten), Hämoglobin nach Tallquist und Gowers 80. Nach beendetem Kuraufenthalte, der den Zustand unverändert gelassen hatte, trat der Patient die Heimreise über Leipzig an; dort erkrankte er plötzlich an profusen Blutungen aus dem Zahnfleisch und an akuten Verwirrungszuständen, er begann zu schreien, seine Kleider zu zerreißen und mußte in diesem Zustande dem Leipziger Krankenhaus zu St. Jakob übergeben werden. Der Zustand ging dort — die Angaben hierüber verdanke ich der Güte des Assistenzarztes Herrn Dr. E. Treibmann — in vollkommen tiefe Somnolenz über, der Patient hustete und erbrach fortwährend Blut, und unter rasch zunehmender Entkräftung erfolgte am dritten Tage der Exitus letalis. Die Obduktion wurde leider verweigert. (Die in Leipzig vorgenommene Untersuchung des Blutes ergab ebenfalls normale Verhältnisse der Erythrocyten und Leukozyten.)

Bei der Patientin Amalie P., geb. Sl., die im Jahre 1908 bei uns in Behandlung stand, konnte folgendes erhoben werden: Sie ist das zweite Kind der Eheleute Sl., derzeit 32 Jahre alt, seit dem 27. Lebensjahre verheiratet und war bis zum Beginn der gegenwärtigen Erkrankung stets gesund. Ihre erste Gravidität endete mit einem Abortus im vierten Monate. Das erste lebende Kind kam 1¼ Jahre nach dem Abortus zur Welt, das zweite 1½ Jahre nach dem ersten. Diese zwei Kinder waren nie ikterisch, haben nie ein Hautexanthem dargeboten und waren und sind gesund. Vor zwei Jahren, also nach der Erkrankung ihrer Brüder, merkte die Patientin eines Tages, daß sie gelb wurde, ohne daß irgendein Schmerzanfall oder eine Störung der Verdauungstätigkeit vorangegangen wäre. Dieser Ikterus besteht nun seither fort, an Intensität wechselnd, ebenso soll der Urin in seiner Färbung wechseln; zeitweise stellen sich links, der Milzgegend entsprechend, ziehende Schmerzen ein. Zu wiederholten Malen — so im März dieses Jahres — kam es zu Blutungen aus dem Zahnfleisch. Im April 1908 gebar die Patientin eine Achtmonatsfrucht, die nach zwei Tagen starb; die Blutung dabei hielt sich in normalen Grenzen, hingegen traten an verschiedenen Körperstellen Blutunterlaufungen auf, die allmählich wieder schwanden. Bemerkenswert wäre noch, daß der Ikterus in der Gravidität an Stärke zugenommen haben soll. Ein irgenwie deutlicher Einfluß der Nahrung auf den Ikterus besteht nicht, bei Erkältungen und sonstigen Indispositionen soll er jedoch zunehmen. Der Stuhl der Patientin war nie gänzlich entfärbt, Hautjucken macht sich öfters bemerkbar. Die Menses der Patientin sind nicht profus. Ihr Appetit ist gut, Stuhl regelmäßig, es besteht kein sonderliches Schwächegefühl, dennoch hat die Patientin im Verlaufe des Leidens um 20 kg (von 80 auf 60) abgenommen.

Sie ist eine grazil gebaute Person unter Mittelgröße, die allgemeine Decke, besonders deutlich am Stamme und im Gesicht, ikterisch. Vereinzelt finden sich an der Haut Kratzeffekte oder ihre Narben, daneben verstreut bläulichbraun pigmentierte Stellen, Reste alter Echylosen. Die Conjunctiven deutlich ikterisch, ebenso die Schleimhaut des Gaumens. Die Mundhöhle ohne weitere Besonderheiten, die Zunge rein und feucht; der Hals lang und schmal, weder an ihm, noch sonst am Körper sind vergrößerte Drüsen tastbar. Die Schilddrüse nicht vergrößert. Der Thorax flach, die Perkussionsverhältnisse der Lunge normal, beiderseits ad basim diffuse bronchitische Geräusche, die Herzdämpfung normal begrenzt, die

¹⁾ Unter den neueren Mitteilungen ein bemerkenswerter Fall von Möller, Berliner klinische Wochenschrift 1903, No. 36. (Anmerkung bei der Korrektur.)

Herztätigkeit rhythmisch, Pulsfrequenz 86, die Herztöne an allen Ostien rein und begrenzt. Der Leib bei Rückenlage im Thoraxniveau, keinerlei Vorwölbung zeigend, allenthalben weich und nicht empfindlich, keine freie Flüssigkeit. Die obere Grenze der Leberdämpfung an der fünften, sechsten und siebenten Rippe, die untere Grenze in der Claviculärlinie drei Querfinger unter dem Rippenbogen. Palpatorisch ist die Leber als scharfrandiges, leicht granuliertes und nicht allzuhartes Gebilde nachweisbar, dessen untere Grenze in der Claviculärlinie dreierfinger-, in der Sternallinie handbreit unter dem Rippenbogen festgestellt werden kann. Die Gallenblase ist nicht tastbar. Die größte Höhe der Leber beträgt 14 cm. Die Milzdämpfung reicht in der mittleren Axillarlinie von der siebenten Rippe bis zum Rippenbogen. Die größte Breite der Dämpfung beträgt 6 cm; palpatorisch ist der untere Milzpol noch drei Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar. Die größte Längsausdehnung des Organes beträgt 16 cm. Der zu wiederholten Malen untersuchte Harn, der rötliche Färbung von wechselnder Stärke aufweist, war stets frei von Eiweiß und Zucker. Bilirubin war nie, hingegen stets sehr deutlich Urobilin nachweisbar. Die zweimal ausgeführte Prüfung auf alimentäre Lävulosurie, auf deren umstrittene nosologische Bedeutung ich nicht eingehen möchte, hatte beide Male positiven Erfolg. Der Stuhl war nie acholisch, sondern stets gelblichbraun gefärbt. Die Untersuchung des Blutes ergab ein deutlich ikterisches Serum, einen Hämoglobingehalt nach Tallquist und Sahli-Gowers von 80 bis 90, die Zahl der Erythrocyten betrug 5 300 000, der Leukocyten 7000; weder Poikilocytose noch Anisocytose, keine Polychromatophilie. Besonderes Interesse verdiente auf Grund der Angaben Chauffards und Widals die Prüfung der Resistenzfähigkeit der Erythrocyten; erschien es doch nach den vorstehend referierten Arbeiten über das Verhalten der Fragilité globulaire bei gewissen Formen des zumeist familiär auftretenden Ictère acholurique splénomégale besonders wichtig, diesem Punkte der Untersuchung Aufmerksamkeit zu schenken. So wurde das Blut der Patientin nach dem früher geschilderten Verfahren zuerst in 0,6%igen, dann in 0,5%igen NaCl-Lösungen mit fortschreitender Verdünnung durch Aqua destillata untersucht. Die Fragilité globulaire erwies sich als nicht gesteigert, eher die Resistenzfähigkeit der Erythrocyten etwas vermehrt; bei Verwendung der 0,5%igen Lösung begann die Hämolyse in dem Röhrchen, welches 38 Tropfen der NaCl-Lösung und 12 Tropfen Aqua destillata enthielt, und war komplett in dem Röhrchen, welches 30 Tropfen der NaCl-Lösung plus 20 Tropfen Aqua destillata hatte. Ein Kontrollversuch, den wir mit dem Blute einer an lithogenem Choledochusverschluß leidenden Ikterischen anstellten, zeigte, daß sich das Blut unserer Patientin genau so verhielt wie das eines durch rein mechanische Gallenstauung bedingten Ikterus, d. h. im Sinne einer leicht vermehrten Resistenzfähigkeit der Erythrocyten.

Der Blutbefund dieses Falles von familiärem Ikterus differiert sonach in allen wesentlichen Punkten von jenem der Widal-Chauffardschen Fälle; es fehlt die Anämie, die Anisocytose, es fehlt die verminderte Widerstandskraft der Erythrocyten. Ueberblicken wir das Gesamtbild der drei Fälle von familiärem Ikterus, über die ich hier berichten konnte, so wird es vor allem kaum einem Zweifel begegnen, wenn man in dem Symptomenkomplexe, den der zuletzt geschilderte Fall bietet, das Frühstadium desselben Krankheitsprozesses erblickt, dem die zwei Brüder der Patientin erlagen. Schon in der Malignität, welche die Affektion in dieser Familie aufweist, liegt ein erstes differenzierendes Moment gegenüber der früher geschilderten Krankheitsgruppe; bei dieser sind die Träger der Affektion zumeist im besten Wohlbefinden und körperlich leistungsfähig; die vorliegenden Obduktionsbefunde konnten nur durch Zwischenfälle im Verlauf, in einem durch eine interkurrente Pneumonie, im andern durch den Exitus nach der von der Patientin begehrten Milzexstirpation gewonnen werden, während wir hier unter drei erkrankten Mitgliedern einer Familie zwei verhältnismäßig rasch dem Tode verfallen sahen und dadurch wohl berechtigt sein dürften, auch die Prognose des dritten Falles als dubiosissima zu bezeichnen. Dieser Umstand sowie der ganz differente hämatologische Befund veranlassen uns trotz mancher Aehnlichkeiten — Urobilinurie, gefärbte Stühle — von einer Einreihung dieser Fälle in die Kategorie der früher geschilderten mehr benignen Fälle von Ictère acholurique abzusehen.

In der Literatur finden sich nur sehr wenige Fälle, welche eine gewisse Aehnlichkeit mit den unserigen darbieten. Schilderungen ähnlicher familiärer, letal ablaufender, zum Teil mit Milzschwellung und cirrhotischen Leberveränderungen, zum Teil mit Ikterus, zum Teil mit Ascites verbundener Fälle finden sich bei Staples (23), Jollye (24), Collan (25) sowie bei Hasenclever (21).

Bei Staples handelte es sich um drei Geschwister, die an Cirrhosis hepatis unter ähnlichen Erscheinungen wie unsere Fälle

starben. Die Aetiologie blieb im Dunkeln. Bei Jollye um zwei Geschwister im Kindesalter, bei denen in der Familie anamnestisch weder Lues noch Alkoholismus nachweisbar war, beide Kinder hatten Masern durchgemacht. Es kam in beiden Fällen zu rasch tödlich verlaufender Lebercirrhose mit Ascites, jedoch ohne Ikterus. Collan teilt die Krankengeschichte einer Familie von elf Kindern mit, von denen zehn starben. Collan hatte Gelegenheit, das 1., 3., 4. und 5. Kind zu obduzieren, und fand für Lues charakteristische Veränderungen der Leber.

Wenn wir in unseren Fällen des ätiologischen Punktes gedenken, so wäre nach neuerlicher Erwähnung des Umstandes, daß die ersten zwei Fälle Scarlatina hinter sich hatten, naturgemäß nochmals die Frage zu erledigen, ob nicht doch hereditäre Lues mit im Spiele sein könnte. Ich hebe hervor, daß in den anamnestischen Antecedentien der Familie keinerlei Anhaltspunkte für solche Annahme gewonnen werden konnten. Das Elternpaar der Patienten ist gesund, am Körper des Vaters findet sich keine Narbe, keine Spur alter Lues, die Kinder der Eheleute bilden eine Reihe vollkommen gesunder Individuen bis auf die an der Leber-Milz-Ikterusaffektion Erkrankten. Die letzte Patientin hat allerdings einmal abortiert; welchen Bezug könnte dies aber zu den Erkrankungen der Brüder haben? Denn daß die Erkrankungen der drei Geschwister eine pathogenetische Einheit bilden, müssen wir wohl unbedingt annehmen. Wie die Anamnese einer ähnlichen familiären Erkrankung aussieht, bei der zwanglos auf Lues als ätiologisches Moment geschlossen werden kann, zeigt die Familie, deren Geschichte Hasenclever (21) im Jahre 1898 publiziert hat.

Hier waren ebenfalls drei Kinder einer zehngliedrigen Familie an einer Affektion erkrankt, die mit der unserer Patienten wesentliche Berührungspunkte aufweist (großer Leber- und Milztumor, Ikterus von wechselnder Intensität, Nasen- und Zahnfleischblutungen.) Die Familientafel ist hier die folgende: Die erste Schwangerschaft der Mutter der Patienten endete mit einem Abortus, dann kam die Geburt des ersten, zur Zeit der Beobachtung 24jährigen weiblichen Patienten, dann die Geburt des zweiten zur Zeit der Beobachtung 22jährigen weiblichen Patienten, dann die Geburt eines gesund gebliebenen männlichen Nachkommen, darauf die Geburt des dritten, zur Zeit der Hasencleverschen Mitteilung 18jährigen Patienten; nach dieser Niederkunft der Familienmutter erlitt der Vater im Alter von erst 32 Jahren einen Schlaganfall, dann kamen noch zwei gesunde und drei im Alter von 9 Jahren, 9 Monaten und 2½ Jahren dahinstorbende Kinder. — Einer der Patienten hat in der Jugend ein wohl nur als Keratitis parenchymatosa deutbares Augenleiden durchgemacht. — Die eine (22jährige) Patientin starb an profusen Magen-Darmblutungen, und die (von Israel vorgenommene) Untersuchung der Leber ergab, daß das Organ flach gehöckert war, größere, schwierige, bis zu 3 mm Dicke und bis zu fünfpfennigstück-große Bindegewebsplatten an der Oberfläche, erhebliche Verdickung der Kapsel und sehr feste, interazinöse bindegewebige Neubildungen aufwies.

Während nun bei diesen Fällen die Diagnose und damit auch die Aetiologie Lues fast gesichert erscheint, muß man bei unseren Beobachtungen bezüglich der Aetiologie ein non liquet sprechen. Prechner glaubte die ersten zwei der hier mitgeteilten Fälle als Morbus Banti deuten zu sollen. Wir müssen jedoch sagen, daß uns weder die Dauer noch der Verlauf der Fälle dieser Auffassung zu entsprechen scheint. Es fehlt im Bilde der weitaus prävalierende Milztumor, es fehlt die charakteristische hochgradige Anämie des Anfangsstadiums. Ascites war zwar im ersten Falle dauernd vorhanden, verschwand jedoch beim zweiten Falle im späteren Verlaufe und war ante exitum bei ihm nicht mehr nachweisbar. Im dritten Falle liegt kein Ascites vor. Dem ikterischen Stadium ging in keinem der Fälle ein anämisches Stadium vorher. Leukopenie war in keinem der drei Fälle zu konstatieren. Wenn man jedoch die von Banti und Senator geschaffene Umgrenzung des Begriffes Morbus-Banti allzusehr erweitern will und bei der Stellung dieser Diagnose auf eine Reihe von Kardinalsymptomen verzichtet, dann läuft man eben Gefahr, diesen ohnehin viel umstrittenen Krankheitsbegriff lediglich zu einem Sammelnamen für alle die proteusartig ineinander übergehenden unvollständigen und gemischten Formen von cirrhotischen Leber-Milzkrankungen zu machen.

Sollte man das Krankheitsbild der hier geschilderten drei Fälle an ein diagnostisches Schema annähern, so könnte wohl am ehesten von einer atypischen familiären Form der Hanotschen Cirrhose gesprochen werden. Nur durch die genaue

Beobachtung und Mitteilung dieser seltenen und interessanten Krankheitsbilder und nach der Häufung und Sichtung eines möglichst großen Materials kann die abschließende Klärung und Gruppierung dieser Affektionen gelingen.

Zusammenfassung. Besprechung des von Gilbert, Lereboullet u. a. aufgestellten Typus der familiären biliären Diathese, wobei auf die ungenügende Begründung des Zusammenhanges zwischen dieser „Diathese“ und den Erkrankungen der Leber und der Gallenwege hingewiesen wird.

Kurze Behandlung der kongenitalen und manchmal familiären, rasch zum Tode führenden Mißbildungen der Gallenwege. Zusammenfassung der vorliegenden Beobachtungen von familiärem, mit Leber - Milzerkrankung verbundenem acholurischen Ikterus. Diese Ikterusformen benigner Natur verdanken gesteigerter Hämolyse ihre Entstehung (Widal, Chauffard). — Bericht über die Eigenbeobachtung einer mit acholurischem Ikterus verbundenen Leber-Milzerkrankung dreier Geschwister, die in zwei Fällen zum Tode führte. Die Fälle unterscheiden sich durch die Malignität sowie insbesondere durch den Blutbefund vom familiären Ikterus hämolytischer Natur. Auffassung der Fälle (nach Ausschließung von Lues hereditaria) als familiäre Form einer atypischen Hanotschen Cirrhose.

Literatur: 1. Gilbert, Castaigne et Lereboullet, De l'ictère familial. Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux. 27 juillet 1900. Gilbert et Lereboullet, Contribution à l'étude de la famille biliaire. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. 2 novembre 1900. Diathèse biliaire et hépatisme. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. 16 et 23 novembre 1900. Des hémorrhagies dans l'ictère acholurique. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. 15 mars 1901. — 2. Gilbert et Lereboullet, La cholémie simple familiale. Semaine méd. 1901, S. 241. — 3. Lévy, Jules, De l'ictère chronique infectieux. Paris, Steinheil 1898. — 4. Vareillaud, A., De l'ictère acholurique hémorrhagique, Paris, Boyer 1901. — 5. Gilbert, Les trois cholémies congénitales. Soc. méd. des hôp. 15 novembre 1907. — 6. Courvoisier, Zur Pathologie und Chirurgie der Gallenwege, Leipzig, Vogel 1890. — 7. Harley, Die Leberkrankheiten. Leipzig, Abel 1883. — 8. Pick, A., Ueber hereditären Ikterus. Wiener klinische Wochenschrift 1901, No. 17. — 9. Minkowski, Ueber eine hereditäre, unter dem Bilde eines chronischen Ikterus etc. verlaufende Affektion. Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin 1900, S. 316. — 10. Bettmann, Ueber eine besondere Form des chronischen Ikterus. Münchener medizinische Wochenschrift 1900, No. 23. — Krannhals, Ueber kongenitalen Ikterus mit chronischem Milztumor. Archiv für klinische Medizin 1904, Bd. 81. — Claus und Kalberlah, Ueber chronischen Ikterus, Berliner klinische Wochenschrift 1906, No. 46. — 13. Benjamin und Sluka, Ueber eine chronische mit Ikterus einhergehende Erkrankung des Blutes. Berliner klinische Wochenschrift 1907, No. 34. — 14. Schlagenhauer, Ueber meist familiär vorkommende histologisch charakteristische Splenomegalien. Virchows Archiv 1906, Bd. 187, H. 1. — 15. Vaquez, Ictère chronique acholurique. Soc. méd. des hôp. 8 novembre 1907. — 16. Chauffard, Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte. Sem. médic. 1907, S. 25. Chauffard, Ictère congénital hémolytique. Soc. méd. des hôp. 8 novembre 1907. Les ictères hémolytiques. Sem. médic. 1908, S. 49. — 17. Widal, Abrami et Brulé, Les ictères d'origine hémolytique. Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang 1908, No. 4. — 18. Ribierre, P., L'hémolyse et la mesure de la résistance globulaire. Paris, Rousset 1903. — 19. Widal et Philibert, La fragilité globulaire chez certains ictériques congénitaux. Gazette des hôpitaux 1907, No. 107. — 20. Strauss, H., Ueber erworbene Formen des chronischen acholurischen Ikterus. Berliner klinische Wochenschrift 1906, No. 50. — 21. Hasenclever, Hypertrophische Lebercirrhose etc. bei drei Kindern derselben Eltern. Berliner klinische Wochenschrift 1898, No. 45. — 22. Prechner, Z., Dwa przypadki choroby Bantiago. Czasopismo Lekarskiego 1905, No. 7. — 23. Staples, Notes on a case of cirrhosis. Lancet 1886, May 1. — 24. Jollye, Hepatic cirrhosis occurring in two children of the same family. British medical Journal 1892, April 23. — 25. Collan, W., Beitrag zur Kenntnis der Veränderungen der Leber bei Syphilis. Helsingfors, referiert im Zentralblatt für pathologische Anatomie 1896, S. 248.