

Dr. med. i fil. JÓZEF STEIN.

**Rozwój poglądów na wytwarzanie  
barwnika żółci oraz na powsta-  
wanie żółtaczek.**



W A R S Z A W A, 1 9 3 6 R.



[www.dlibra.wum.edu.pl](http://www.dlibra.wum.edu.pl)

---

ODBITKA Z „WARSZAWSKIEGO CZASOPISMA  
LEKARSKIEGO”.

---

**Biblioteka Główna  
WUM**

*Z Pracowni Anatomiczno-Patologicznej Szpitala Ś-go Ducha  
w Warszawie.*

(Kierownik: Dr. med. A. S i e d l e c k a).

## **Rozwój poglądów na wytwarzanie barwnika żółci oraz na powstawanie żółtaczek.**

Podał

Dr. med. i fil. Józef STEIN (Warszawa).

### C z ę ś ć I.

#### **Mechanizm i miejsce powstawania w ustroju barwnika żółci.**

Do czasów V i r c h o w a panowało zdanie, że barwnik żółci powstaje w miejscu wydzielania go, t. j. w wątrobie; nie zastanawiano się przytem bliżej nad kwestją, jakie komórki wątroby barwnik ten wytwarzają.

Poglądy te zostały po raz pierwszy poważnie zachwiane przez V i r c h o w a, który stwierdził znaczne podobieństwo bilirubiny do hematoidyny, spotykanej często w rozmaitych miejscach organizmu w ogniskach pokrwotocznych. Sprawa ta zaczęła interesować liczne rzesze badaczy, którzy próbowali wyjaśnić ją należycie. Jednakże, pomimo wielkiej liczby badań — brak dotąd wyników ostatecznych i jednomyślnych. Wprawdzie badania te rozszerzyły znacznie i wyjaśniły wiele naszych wiadomości o barwniku żółci i żółtaczkach, nie rozstrzygnęły jednak dotąd sprawy zasadniczej: gdzie

i jak wytwarzana jest bilirubina w warunkach fizjologicznych.

### A. Chemja bilirubiny.

Wzór sumaryczny bilirubiny jest następujący:  $C_{33}H_{36}N_4O_6$ . Chemicznie jest to ciało, bardzo zbliżone do hematoporfiryny, jednakże ta ostatnia przy energicznej redukcji rozkłada się na pyrole, podczas gdy z bilirubiny powstaje w tych warunkach żółtoczerwona mezo-bilirubina, przy dalszej zaś redukcji — bezbarwny mezo-bilirubinogen, identyczny z urobilinogenem moczu. Nie będziemy się tu wdawali w szczegóły badań chemików (w pierwszym rzędzie H. F i s c h e r a). Na podstawie badań tych wiadomo, że rusztowaniem cząsteczki bilirubiny jest prostoliniowy łańcuch czterech pierścieni pyrolowych; najprawdopodobniej bilirubina pochodzi z naturalnego produktu rozkładu hemoglobiny — z hematyny lub heminy — przez pękanie szkieletu porfirowego przy grupie  $\alpha$  — metynowej.

Należy zaznaczyć, że teoretycznie możliwe jest występowanie różnych bilirubin; przy biologicznej rozbudowie hemoglobiny możliwe jest bowiem pękanie pierścienia przy różnych grupach metynowych. Według niektórych autorów, bilirubina ustroju zwierzęcego jest mieszaniną kilku związków izomerycznych. W każdym razie proces wytwarzania barwnika żółci z barwnika krwi jest znacznie bardziej złożony, niż sądzono dawniej. Według wszelkiego prawdopodobieństwa, odbywa się on w ustroju pod wpływem zaczynów.

Nie udało się dotąd otrzymać bilirubiny sztucznie ani z hemoglobiny, ani z jej produktów rozkładu — heminy i porfiryny; przy odszczepianiu żelaza i utlenianiu hemoglobiny *in vitro* — utlenienie następuje w innym miejscu cząsteczki, niż przy utlenianiu w żywym ustroju; jak to podkreśla T h a n n h a u s e r: *in vitro* powstaje z hemoglobiny hematoporfiryna, w ustroju zaś żywym — bilirubina.

Nie można pominąć tu poglądów W h i p p l e a, według którego bilirubina nie powstaje z hemoglobiny, lecz ze wspólnego dla tych obu barwników ciała ma-

cierzystego, t. zw. „Pigmentkomplex“, powstającego z materiałów, zawartych w pożywieniu, w komórkach ustroju oraz w samej hemoglobinie; z gotowego już ciała macierzystego może powstać zarówno hemoglobina, jak i bilirubina. Należy podkreślić, że poglądy W h i p p l e a są czysto hipotetyczne, a dane chemiczne i fizjologiczne przemawiają przeciwko nim.

Znamy cały szereg pochodnych bilirubiny, będących produktami jej utlenienia. Wymienimy tu najważniejsze: biliwerdynę, bilicjaninę, biliprazynę, choleprazynę, bilifuscynę oraz bilipurpurynę. Z barwników tych jedynie biliwerdynę spotyka się w większej ilości w normalnej żółci i w kamieniach żółciowych; występuje też ona w żółtaczkach ludzkich i zwierzęcych — we krwi, a często również w tkankach i w moczu. U ptaków i ssaków biliwerdyna powstaje zapewne z bilirubiny; prawdopodobnie możliwy jest zresztą i odwrotny proces — przeróbki biliwerdyny na bilirubinę. Nie jest wyłączone, że przemiana bilirubiny na biliwerdynę może mieć miejsce w komórkach wątrobowych lub w przewodach żółciowych (B o c k); przemawiałyby za tem zielono zabarwione ogniska martwicy w wątrobie po podwiązaniu przewodu żółciowego wspólnego. W przypadkach żółtaczek zwykle we krwi i w moczu występuje ten sam barwnik; zdarza się jednak, że we krwi przeważa biliwerdyna, w moczu zaś bilirubina, lub odwrotnie.

Inne wymienione tu pochodne bilirubiny spotyka się w nieznacznych tylko ilościach w żółci i w kamieniach żółciowych u ludzi i zwierząt.

### **Rola barwnika żółci.**

Rola barwnika żółci w ustroju (zarówno w żółci, jak i we krwi) jest dotąd niewyjaśniona. Większość autorów uważa barwniki żółciowe za niepotrzebną ustrojowi wydzielinę, powstającą z przeróbki barwnika krwi — hemoglobiny. Za takim ujęciem sprawy przemawiałyby również nowe badania szkoły japońskiej, które wykazały ważną rolę wątroby (obok nerek) w wydzielaniu z ustroju najrozmaitszych ciał, zwłaszcza

zaś całego szeregu barwników. Istnieją jednak również poglądy, że barwniki żółci odgrywają w ustroju ważną rolę; np. *B r o u n, M c M a s t e r i R o u s*, którzy spostrzegali zależność obrazów krwi od zapasu barwnika w ustroju — przypisują duże znaczenie magazynowaniu barwników przez tkanki (według *B o c k a*).

#### **Losy barwnika żółci w ustroju.**

Ilość bilirubiny, wydzielanej z żółcią jest niewielka; np. pies wydziela około 1 mg barwnika na 1 kg wagi w ciągu 6 godzin. Barwnik, wydzielany z żółcią, zostaje w jelicie pod wpływem działania bakterij zredukowany do mezobilirubinogenu; znaczna część tego ostatniego zostaje następnie wessana w jelicie i dostaje się do wątroby, gdzie ulega rozkładowi i zniszczeniu; tylko nieznaczna część mezobilirubinogenu dostaje się do krwi dużego krążenia i jest wydzielana z moczem jako urobilinogen (istnieją zresztą poglądy, że może ulegać wssaniu w jelitach również nierozłożona bilirubina, poglądy te posiadają jednak niewielu zwolenników — m. in. *R e t z l a f f*).

Wzmożoną ilość urobilinogenu znajdujemy w moczu w cierpieniach wątroby. Z mezobilirubinogenu — ew. urobilinogenu — pod wpływem tlenu i światła powstaje urobilina. Urobilina występuje również w dużej ilości w normalnym kale, gdzie nosi nazwę sterkobiliny.

Należy zaznaczyć, że w stanach żółtaczkowych pewne ilości barwnika żółci mogą być wydzielane również z moczem i z potem w stanie niezmienionym.

#### **Odczyny na bilirubinę.**

##### **a) m a k r o s k o p o w e.**

Odczyny barwne na bilirubinę można podzielić na swoiste i nieswoiste. Do swoistych należą przedewszystkiem rozmaite odczyny utleniające (w pierwszym rzędzie próba *G m e l i n a* ze stężonym dymiącym kwasem azotowym, ew. jej modyfikacje); zasadą tych odczynów jest utlenianie brunatno-czerwonej bilirubiny na zieloną biliwerdynę, ew. na cały szereg ciał pochodnych, dających pierścień barwny — od zielonego poprzez nie-

bieski i czerwony do żółtego, wreszcie następuje całkowite odbarwienie. Należy zaznaczyć, że z podobnym zjawiskiem mamy do czynienia w ustroju żywym przy zmianach barw t. zw. podbiegnięć krwawych, w których zachodzą podobne przemiany chemiczne barwnika krwi i wytworzonego zeń barwnika żółci, przebiegające tylko znacznie wolniej, niż w próbówce. Przechodzenie jednego ciała barwnego w następne — zależy od różnych okresów utlenienia; odbarwienie jest już wyrazem rozkładu aż do pyrolów.

Drugą grupę odczynów swoistych na bilirubinę stanowią odczyny jodowe; należą tu najrozmaitsze modyfikacje prób, opisanych pierwotnie przez *T r o u s s e a u* i *D u m o n t p a l l i e r*. Jod w roztworach wodno-alkoholowych zmienia bilirubinę w barwnik zielony, który — według jednych autorów, — jest biliwerdyną (*J o l l e s*), — według innych zaś — powstaje z bilirubiny przez substytucję (*T h u d i c h u m i M a l y*). Odczyny jodowe, aczkolwiek czulsze naogół od odczynów utleniających — nie znalazły jednak szerszego zastosowania w klinice.

Często natomiast stosuje się w celach kliniczno-analitycznych odczyn dwuazowy *E h r l i c h a*. Odczyn ten nie jest wprawdzie swoisty — jest on właściwy wogóle pyrolom — posiada jednak tę przewagę nad odczynami utleniającymi, że jest czulszy od nich i wykazuje nawet fizjologiczne ilości bilirubiny we krwi. Stosuje się go szczególnie do ilościowego oznaczania bilirubiny we krwi, w modyfikacji *H i j m a n s a v a n d e r B e r g h a*.

#### b) m i k r o c h e m i c z n e.

Nie można również pominąć w omówieniu odczynów mikrochemicznych na bilirubinę. Dotychczas stosowano do celów mikrochemicznych wyłącznie odczyn *G m e l i n a*: skrawek poddawano działaniu stężonego kwasu azotowego, zawierającego nieznaczny domieszkę kwasu azotowego lub azotynu sodu. Metoda ta pozwala wprawdzie na ustalenie, czy dany barwnik jest barwnikiem żółci, jednakże nie nadaje się do jakichkolwiek ba-

dań morfologicznych i histochemicznych, gdyż stężony kwas azotowy niszczy doszczętnie tkankę.

Ostatnio (w lipcu 1935 r.) opisałem odczyn mikrochemiczny na bilirubinę, będący modyfikacją odczynów jodowych. Odczyn ten posiada wszystkie cechy dobrego odczynu zarówno mikrochemicznego, jak i histochemicznego; jest on czuły (wykrywa nawet drobne ziarenka barwnika żółci), trwałe i — nie niszcząc tkanki — pozwala na wszelkiego rodzaju badania morfologiczne i histochemiczne.

### **B. Badania nad miejscem wytwarzania barwnika żółci.**

**V i r c h o w** stwierdził mikroskopowo w starych wylewach krwi w mózgu oraz w naczyniach krwionośnych zwłok obecność pomarańczowych kryształów, które nazwał hematoidyną; wobec znacznego podobieństwa (wygląd oraz dodatni odczyn **G m e l i n a**) tych kryształów do kryształów bilirubiny, **V i r c h o w** wypowiedział myśl, że są to ciała bardzo zbliżone (w rzeczywistości kryształy hematoidyny różnią się od kryształów bilirubiny, otrzymanej z kamieni żółciowych jedynie swą nieco jaśniej czerwoną barwą).

**R i c h i R u m s t e a d** oraz **D i w a n y** zidentyfikowali oba te ciała na zasadzie badań chemicznych i widmowych.

Należy podkreślić, że ostatnie badania **H. F i s c h e r a** (według **T h a n n h a u s e r a**) nad składem i wymiarami kryształów dowodzą ostatecznie, że hematoidyna i bilirubina są to ciała identyczne.

Wykazanie przez **V i r c h o w a** pokrewieństwa hematoidyny z bilirubiną uczyniło prawdopodobnym powstawanie barwnika żółci poza wątrobą (podobnego zdania byli, oprócz **V i r c h o w a**, również **L e y d e n i Q u i n c k e**) i zachwiało panującymi dotąd poglądami o wytwarzaniu barwnika żółci wyłącznie w komórkach wątroby.

Następne jednak badania przywróciły zasadnicze znaczenie w wytwarzaniu barwnika żółci komórce wątrobowej, nie przywiązując do wyników prac **V i r c h o w a** większej wagi.



Wr. 1885 S t e r n stwierdził u gołębi brak gromadzenia się we krwi barwnika żółci po wyłączeniu wątroby z krążenia. Następnie (1886) podobne badania podjęli N a u n y n i M i n k o w s k i, zatruwając gęsi i kaczki arsenowodorem. Podawanie arsenowodoru powodowało u normalnych ptaków znaczną żółtaczkę. Natomiast u gęsi i kaczek, którym usunięto wątrobę — nie udało się autorom wywołać zapomocą arsenowodoru najłżejszej nawet żółtaczki. N a u n y n i M i n k o w s k i zwrócili wprawdzie uwagę na fakt, że u takich ptaków znajdują się w sokach ustroju drobne ilości bilirubiny, jednakże obecność jej tłumaczyli niecałkowitem usunięciem wątroby lub wsysaniem barwnika z jelit. Na podstawie swych klasycznych doświadczeń wypowiadają autorzy zdanie, że barwnik żółci jest wytwarzany wyłącznie lub prawie wyłącznie w wątrobie i to przez same komórki wątrobowe; wprawdzie nie odrzucają oni całkowicie możliwości powstawania bilirubiny również poza komórką wątrobową, jednakże powstawanie to nie odgrywa, według nich, większej roli w warunkach zarówno fizjologicznych, jak i patologicznych — t. j. w stanach żółtaczkowych. Ostateczny wniosek N a u n y n a i M i n k o w s k i e g o brzmi: „ohne Leber kein Ikterus“.

Poglądy N a u n y n a i M i n k o w s k i e g o, aczkolwiek oparte wyłącznie na badaniach nad ptakami — utrzymały się bez poważniejszych zastrzeżeń przez 27 lat w zastosowaniu do fizjologii i patologii zwierzęcej i ludzkiej.

Dopiero w r. 1913 przeciwko poglądom M i n k o w s k i e g o i N a u n y n a wystąpił uczeń A s c h o f f a — M c N e e. M c N e e spostrzegł, że już normalnie u gęsi i gołębi zaznaczają się wyraźnie w wątrobie komórki gwiaździste B r o w i c z - K u p f e r a, które fagocytują krwinki czerwone, biorąc najwyraźniej udział w ich niszczeniu oraz w rozkładzie hemoglobiny.

Należy zaznaczyć, że N a u n y n i M i n k o w s k i u gęsi, zatrutowanych arsenowodorem, widzieli już fagocytozę krwinek czerwonych przez komórki gwia-

dziste wątroby i śródbłonki śledziony (autorzy ci nazwali nawet fagocytyjące komórki śródbłonkowe: „blutkörperchenhaltige Zellen“). Niekiedy komórki te zawierały również barwnik zielony — możliwe, że chodziło tu o barwnik żółci. N a u n y n i M i n k o w s k i biorą nawet pod uwagę możliwość rozkładu przez te komórki hemoglobiny i wytwarzania z niej barwnika żółci; jednakże — na zasadzie nieznaczej liczby takich komórek fagocytyjących — sądzą oni, że wytwarzanie przez komórki śródbłonkowe barwnika żółci jest jedynie bardzo ograniczone i nie może spowodować żółtaczki.

M c N e e powtórzył doświadczenia N a u n y n a i M i n k o w s k i e g o na gęsiach, które zatrzymał arsenowodorem i zaraz potem pozbawiał wątroby. Doświadczenia zostały przeprowadzone na 5-ciu gęsiach; u 3-ch — mimo usunięcia wątroby — wystąpiła żółtaczka, jednakże słabsza, niż u ptaków kontrolnych, niepozbawionych wątroby (u pozostałych 2-ch gęsi stwierdzono jedynie hemoglobinurję, co M c N e e uzależnia od zbyt ostrego zatrucia). Innemi słowy, wyniki badań M c N e e nie były wcale tak jednoznaczne, jak to miało miejsce z doświadczeniami N a u n y n a i M i n k o w s k i e g o.

Właściwa jednak zasługa i wartość badań M c N e e wyraża się w czem innym. Wykazał on mianowicie, że u gęsi, zatrutych arsenowodorem, zwiększa się znacznie w wątrobie liczba komórek gwiaździstych, które ulegają masowemu złuszczeniu do krwi. Komórki te wykazywały bardzo żywą fagocytozę i zawierały poza licznymi krwinkami czerwonymi — mniejsze i większe ziarenka hemosyderyny oraz duże ilości barwnika żółtego i zielonego (barwnik zielony uważa M c N e e za biliwerdynę). Takie złuszczone komórki krążyły we krwi; M c N e e znajdował je w żyłach śledzionowych, we krwi prawego serca i w naczyniach włosowatych płuc. Oprócz komórek, we krwi krążyły również wolne ziarenka hemosyderyny (w naczyniakach włosowatych i w żyłkach wątroby), co wskazuje na rozpuszczanie się komórek gwiaździstych we krwi.

Według M c N e e, komórki gwiaździste w wa-

runkach zarówno normalnych, jak i patologicznych uwalniają z pochłanianych przez siebie krwinek czerwonych hemoglobinę, którą następnie rozkładają na część, zawierającą żelazo (część tę komórki zatrzymują w swej zarodki), oraz część, pozbawioną żelaza, wydzielaną następnie w postaci barwnika; innymi słowy, komórki gwiaździste biorą czynny udział w wytwarzaniu barwnika żółci. Złuszczenie się komórek gwiaździstych, obciążonych barwnikiem żółci, do krwi — z następczem ich rozpuszczaniem — powoduje dostawanie się do krwi barwnika żółci, co pociąga za sobą bilirubinemię zarówno fizjologiczną, jak i patologiczną, prowadzącą do żółtaczki. Zagadnienie, czy i normalnie komórki gwiaździste wytwarzają z hemoglobiny gotowy barwnik żółci, czy też jakieś ciało pośrednie — pozostawia M c N e e nierozstrzygnięte.

Ostateczny wniosek, jaki M c N e e wyprowadza ze swych badań, brzmi następująco: barwniki żółci są wytwarzane nie przez komórki wątrobowe, lecz przez komórki gwiaździste B r o w i c z - K u p f f e r a; komórki wątrobowe spełniają jedynie czynność przyjmowania gotowych barwników żółci i następczego ich wydzielania do kanalików żółciowych. M c N e e nie przeczy przytem możliwośc, że komórki wątrobowe mogą w czasie wydzielania poddawać barwnik żółci ostatecznej przeróbce, czyniąc go niejako gotowym do wydzielania.

#### **Teorja Aschoffa: wytwarzanie barwnika żółci przez układ siateczkowo-śródbłonkowy.**

Badania N a u n y n a i M i n k o w s k i e g o, M c N e e i in. wykazały, że — poza komórkami gwiaździstymi wątroby — w przeróbce hemoglobiny biorą jeszcze żywy udział i inne komórki, mianowicie, komórki siateczkowe i śródbłonkowe śledziony i szpiku kostnego; komórki te po zatruciu arsenowodorem dawały dodatni odczyn na żelazo i zawierały barwnik — podobnie jak komórki gwiaździste wątroby.

Nasunęło to A s c h o f f o w i myśl, że zdolność wytwarzania barwnika żółci posiadają nietylko komórki

gwiazdźiste wątroby, lecz wogóle komórki wyodrębnionego przez *Aschoffa* i *Landaua* układu siateczkowo-śródbłonkowego (USS), którego przecież najistotniejszą cechą jest zdolność pochłaniania i magazynowania najrozmaitszych ciał, przede wszystkim barwników.

Teorja *Aschoffa* i *McNee* doskonale tłumaczy wyniki doświadczeń *Naunyna* i *Minkowskiego* oraz *McNee* nad ptakami, zatrutowaniami arsenowodorem i pozbawianiami wątroby: u ptaków przeważna część USS znajduje się właśnie w wątrobie w postaci komórek gwiazdzistych *Browicza-Kupffera*, ptaki posiadają bowiem bardzo małą śledzionę i słabo rozwinięty szpik kostny; nic też dziwnego, że po usunięciu wątroby wytwarzanie barwnika żółci musiało ulec znacznemu ograniczeniu — stąd brak zupełny lub niewielkie tylko nasilenie żółtaczki.

#### **Dwie zasadnicze teorje co do miejsca powstawania bilirubiny.**

Od chwili ukazania się pracy *McNee* datuje się początek ścierania się dwóch zasadniczych poglądów: jeden głosi, że barwnik żółci jest wytwarzany w komórkach wątrobowych; drugi — przypisuje czynność barwnikotwórczą komórkom USS, pozostawiając komórkom wątrobowym jedynie rolę wydzielania gotowego już barwnika.

Spór ten wykracza znacznie poza obręb fizjologicznego wytwarzania barwnika żółci, dotycząc w równej mierze wytwarzania patologicznego bilirubiny, innymi słowy — sprawy etjologii i patogenezy żółtaczek. Dawny pogląd *Naunyna* i *Minkowskiego*: „ohne Leber kein Ikterus“ — uległ poważnemu zachwianiu, wyłoniła się bowiem kwestja, czy żółtaczki są pochodzenia wątrobowego, czy pozawątrobowego; *Lubarsch* poszedł jeszcze dalej, precyzując powyższe zagadnienie: czy powstawanie żółtaczek jest związane z komórkami wątrobowymi, czy też jest od nich niezależne (Ikterus hepatozellulärer — anhepatozellulärer). Oczywiście, nie należy łączyć ściśle sprawy fizjologicz-

nego wydzielania bilirubiny z kwestją powstawania żółtaczek, albowiem niewiadomo, o ile wyniki badań, dotyczących warunków patologicznych, można stosować do fizjologii normalnej, i czy w patologii chodzi jedynie o zaburzenia ilościowe zjawisk fizjologicznych. Jednakże większość prac z tej dziedziny oparta jest na badaniach nad żółtaczkami (samoistnymi lub doświadczalnymi), jako stanami, w których ilość barwnika żółci w ustroju jest mniej lub bardziej zwiększona; ilości bowiem fizjologiczne bilirubiny w komórkach ustroju są tak drobne, że nie poddają się zupełnie naszym badaniom.

Prace z dziedziny badań nad miejscem i sposobem wytwarzania bilirubiny oraz nad etiologią żółtaczek można podzielić na kilka dużych grup. Do grupy pierwszej należą badania wyłącznie morfologiczne i chemiczne, bez ciężkich zabiegów, mających na celu wyłączenie anatomiczne lub czynnościowe tych czy innych narządów zwierzęcia doświadczalnego. Grupę drugą stanowią próby „porażania” układu siateczkowo-śródbłonkowego. Do grupy trzeciej zaliczymy cały szereg doświadczeń, których wspólną cechą jest wyłączenie wątroby z krwioobiegu lub zupełne jej usuwanie na drodze operacyjnej, innymi słowy — wyłączenie wątroby czynnościowe lub anatomiczne. Wreszcie w grupie czwartej i ostatniej wymienimy badania nad wątrobą odosobnioną oraz prace z dziedziny hodowli tkankowej.

Oczywiście, podział ten czynimy jedynie w celu łatwiejszego zorientowania się w olbrzymim materiale, jaki stanowi dziś dziedzina badań nad wytwarzaniem bilirubiny i powstawaniem żółtaczek. Będziemy tu omawiali bowiem i takie badania, które należą niewątpliwie jednocześnie do paru wymienionych wyżej grup — np. omówione już przez nas badania *N a u n y n a i M i n k o w s k i e g o* oraz *M c N e e* — winny być zaliczone jednocześnie do dwóch pierwszych grup.

## 1. Prace morfologiczne i chemiczne.

### Fagocytoza krwinek czerwonych i wytwarzanie bilirubiny w komórkach układu siał.-śródbł.

Należą tu przedewszystkiem omówione już przez nas prace *N a u n y n a i M i n k o w s k i e y o* oraz *M c N e e*. Również cały szereg innych autorów spostrzegali żywy udział komórek siateczkowych i śródbłonkowych w przeróbce hemoglobiny i wytwarzaniu barwnika żółci (*A u l d, L ö w i t, L e p e h n e i n.*). (Należy podkreślić, że w samych komórkach wątrobowych wytwarzania barwnika żółci nie stwierdzano, a tylko wyjątkowo wykrywano fagocytozę krwinek czerwonych przez te komórki — *B r o w i c z, R o e s s l e, L e p e h n e, G r ä f f*; z najnowszych autorów tylko *H e i n r i c h s d o r f f* dowodzi na zasadzie obrazów histologicznych, że żółć powstaje całkowicie w komórkach wątrobowych, jednakże praca jego budzi poważne zastrzeżenia, co stwierdzają również *S i e g m u n d i H e r x h e i m e r*).

U człowieka występuje z reguły barwnik żółci w komórkach gwiaździstych i wątrobowych w przypadkach żółtaczkii zastoinowej (zgodne z tem są również spostrzeżenia nad obecnością barwnika żółci w komórkach gwiaździstych wątroby po podwiązaniu u zwierząt przewodu wspólnego — m. in. *K o d a m a*). Barwnik ten posiada postać bądź ziaren, bądź kropeł i włóków żółciowych (*Z i e g l e r, S z u b i ń s k i, L i n t w a r e w, G e r h a r d t, A s c h o f f, O g a t a, K a n n e r*). Komórki gwiaździste, wypełnione barwnikiem żółci, żelaza nie zawierają.

Wiemy już, że *A s c h o f f i M c N e e* tłumaczą obecność barwnika żółci w komórkach gwiaździstych wytwarzaniem jego w tych właśnie komórkach; według tych autorów, w przypadkach zastoju żółci barwnik ten nie może być wydzielony i dlatego gromadzi się w miejscu swego powstania — w komórkach śródbłonkowych. Jednakże były brane pod uwagę i inne możliwości, mianowicie: przechodzenie barwnika do komórek gwiaździstych z przepelnionych nim komórek wątrobowych (*K r e t z*, również *Z i e g l e r, S z u*

b i n s k i, L i n t w a r e w), lub też wtórne pochłanianie i magazynowanie barwnika żółci przez komórki gwiaździste z zawierającej go obficie w żółtaczce — krwi (M i n k o w s k i, R o s e n t h a l i F i s c h e r, S c h i l l i n g, K a n n e r).

Możliwość pierwsza — przechodzenie barwnika żółci z komórek wątrobowych do komórek gwiaździstych — nie wchodzi obecnie w rachubę, ze względu zarówno na małe jej prawdopodobieństwo, jak i na zupełny brak dowodów; przeciwnie, dane morfologiczne przemawiają właśnie przeciwko takiemu ujęciu sprawy. Np. w żółtaczce zastoinowej barwnikiem żółci są wypełnione komórki wątrobowe jedynie środkowych części zrazików, a komórki gwiaździste — prawie bez wyjątku w całych zrazikach; gdyby natomiast słuszny był pogląd Z i e g l e r a - S z u b i n s k i e g o — barwnik musiałby się znajdować jedynie w tych komórkach gwiaździstych, które leżą najbliżej obładowanych barwnikiem komórek wątrobowych, t. j. również w środkowych częściach zrazików; byłoby niezrozumiałe, jak dostaje się w przypadkach takich barwnik do komórek gwiaździstych obwodowych części zrazików (K a n n e r).

Znacznie prawdopodobniejsza wydaje się druga możliwość, t. j. wtórne pochłanianie i magazynowanie barwnika żółci przez komórki gwiaździste ze krwi. Możliwość tę wysunęli przeciwnicy poglądów A s c h o f f a i M c N e e, przyjmujący za miejsce wytwarzania bilirubiny komórkę wątrobową. Autorzy ci (należą tu przede wszystkim M i n k o w s k i oraz R o s e n t h a l i jego uczniowie) podkreślają brak barwnika żółci w komórkach gwiaździstych wątroby w przypadkach żółtaczek niezastoinowych, które posiadają zwykle słabsze nasilenie od żółtaczek zastoinowych, oraz u osobników normalnych.

Na zarzuty te szkoła A s c h o f f a odpowiada w sposób następujący. Bilirubina wytwarzana w warunkach normalnych — zostaje natychmiast wydzielona z komórek do krwi w stanie rozpuszczonym i dlatego nie spotyka się jej w zarodki komórek; zupełnie mo-

żliwe, a nawet prawdopodobne jest zresztą również wytwarzanie bilirubiny w samym osoczu krwi. Co się zaś tyczy braku barwnika żółci w komórkach gwiaździstych w przypadkach żółtaczek niezastoinowych — szkoła *A s c h o f f a* uważa, że właśnie brak ten jest dowodem przeciwko magazynowaniu barwnika żółci ze krwi, w której przecież we wszystkich typach żółtaczek barwnik ten jest rozpuszczony. W dodatku wstrzykiwanie zwierzętom nawet dużych ilości bilirubiny do krwiobiegu nie powoduje pochłaniania i magazynowania jej przez komórki gwiaździste wątroby (m. in. *O g a t a* — u gołębi).

Jako argument przeciwko wytwarzaniu barwnika żółci przez komórki *USS*, wysuwają również badania nad obecnością barwników żółciowych w komórkach *USS* pozawątrobowego; mianowicie, badania te, dotyczące głównie śledziony i szpiku kostnego, wykazały, że w narządach tych barwnik żółci spotyka się stosunkowo rzadko. *L e p e h n e* znalazł barwnik żółci tylko raz jeden w śledzionie gołębia ze znaczną żółtaczką. Znajdował go *A u l d* u królików w śledzionie po zatruciu fenylohydrazyną (autor ten wypowiedział nawet przypuszczenie, że barwnik żółci jest wytwarzany całkowicie w śledzionie). *L ö w i t* stwierdzał obecność barwnika żółci, obok żelaza i czerwonych krwinek, w komórkach śledziony u żab zarówno normalnych, jak i zatrutowanych arsenowodorem i toluylenodwuaminą.

Z drugiej jednak strony możliwe jest, że bilirubina jest wytwarzana przedewszystkiem przez komórki gwiaździste wątroby.

Przeciwko śródbłonkowemu pochodzeniu barwnika żółci mają przemawiać jeszcze badania *K a n n e r a*. Autor ten spostrzegł, że w żółtaczce zastoinowej barwnik żółci występuje w komórkach gwiaździstych całego zrazika wątrobowego, a w komórkach wątrobowych — tylko w środkowych częściach zrazików. *K a n n e r* rozumuje w sposób następujący: gdyby barwnik żółci był wytwarzany przez komórki gwiaździste, a jego uwidacznianie było wyrazem zastoju żółci — powinien on się znajdować w komórkach gwiaździstych przedewszyst-



kiem środkowych części zrazików; w dodatku, w następstwie blokady komórek gwiaździstych barwnikiem żółci, komórki te musiałyby zaprzestać wytwarzania barwnika, co powinno za sobą pociągnąć ustąpienie żółtaczki.

Argumenty K a n n e r a można jednakże łatwo obalić. Pierwsza ich część jest wogóle nieprzekonywająca, gdyż wobec zastoju żółci i niemożności oddawania wytworzonego przez komórki barwnika, barwnik ten gromadzić się może równie dobrze w komórkach gwiaździstych części środkowych, jak i obwodowych zrazików wątrobowych. Co się zaś tyczy blokady komórek gwiaździstych, to jest zupełnie możliwe, że wytwarzanie barwnika przy zastoju żółci rzeczywiście ulega zmniejszeniu, jednakże żółtaczka pomimo to utrzymuje się, gdyż barwnik żółci jest zatrzymywany w sokach i tkankach (drogami pozawątrobowymi wydziela się jedynie bardzo niewiele żółci); spostrzegano zresztą przypadki doświadczalnego podwiązywania przewodu żółciowego wspólnego u zwierząt, u których znaczna początkowo żółtaczka ulegała stopniowemu zmniejszeniu się, a nawet całkowicie ustępowała. Ponadto komórki gwiaździste, nawet „zablokowane“, mogą być niecałkowicie porażone i mogą — zwłaszcza w razie wydzielanie pewnej ilości bilirubiny z ustroju — wytwarzać w dalszym ciągu mniejsze lub większe ilości barwnika.

Z kolei omówić należy jeden jeszcze zarzut przeciwników teorii A s c h o f f a. Wspomniano już, że N a u n y n i M i n k o w s k i również spostrzegli udział komórek gwiaździstych w przeróbce hemoglobiny i wytwarzaniu bilirubiny, uważali jednak, że komórek czynnych jest zbyt mało, aby mogły one odgrywać większą rolę nie tylko w powstawaniu żółtaczki, ale nawet w wytwarzaniu fizjologicznych ilości barwnika żółci. Jednakże badania M c N e e wykazały, że komórki, zawierające barwnik, zostają w dużej ilości wydalone z wątroby i zanoszone do naczyń płucnych — innymi słowy, że ma miejsce stałe złuszczenie tych komórek do krwioobiegu i oddawanie przez nie barwnika żółci do krwi. Jasnym się więc staje, że z ilości znajdujących

się w wątrobie komórek z barwnikiem nie można wyciągać żadnych wniosków co do ich roli w wytwarzaniu barwnika.

Niezwykle ważnym argumentem szkoły A s c h o f f a są badania ucznia A s c h o f f a — K o d a m y. K o d a m a, badając narządy psów, zatrutowanych toluylenodwuaminą, stwierdził, że pierwsze widoczne zmiany po zatruciu występują właśnie w komórkach gwiaździstych wątroby. Zmiany te polegają na obrzmieniu komórek, fagocytozie czerwonych krwinek oraz zjawianiu się w zarodki komórek żółtawego barwnika. W okresie tym brak jeszcze zarówno żółtaczk, jak i jakichkolwiek zmian w komórkach wątrobowych (nawet obecności żelaza), we krwi zaś stwierdza się bilirubinę, dającą pośredni odczyn v a n d e r B e r g h a (p. Cz. II.). A więc w czasie, kiedy komórki wątrobowe są jeszcze zupełnie niezmienione, komórki gwiaździste wykazują już żywą czynność.

Należy tu przytoczyć również badania S c h u l t z a nad żółtaczką fizjologiczną noworodków. Autor ten wykazał u takich noworodków odkładanie się hemoglobiny i pochłanianie żelaza przez komórki USS; w komórkach wątrobowych brakło natomiast jakichkolwiek zmian. Nie może być wątpliwości, że zawarte w komórkach USS żelazo pochodzi z hemoglobiny rozpadłych krwinek czerwonych; nie może to być żelazo pochodzenia zewnętrznego, gdyż zmiany te zaczynają się jeszcze przed przyjściem dziecka na świat.

#### **Obecność barwnika żółci w przerzutach raka wątroby.**

Istnieje jeszcze pewien fakt, powszechnie znany, który przeciwnicy teorii A s c h o f f a uważali za dowód wytwarzania bilirubiny przez same komórki wątrobowe. Chodzi tu o występowanie bilirubiny w przerzutach raka wątroby. Jednakże zjawisko to może być równie dobrym argumentem dla obydwu stron.

Wiemy przecież, że tkanka nowotworu złośliwego może zachowywać — tak w guzie macierzystym, jak i w przerzutach — własności tkanki, z której nowotwór się rozwinął. Obecność bilirubiny może wobec te-

go dowodzić z jednej strony wytwarzania barwnika żółci w komórkach o charakterze komórek wątrobowych, z drugiej zaś strony — jedynie wydzielania go przez te komórki. Można więc sobie doskonale wyobrazić, że komórki rakowe, posiadające własności komórek wątrobowych, mogą wydzielać barwnik żółci, zawarty w osoczu krwi, lub też wytwarzany przez komórki śródbłonkowe naczyń samego guza; nie gra większej roli, czy chodzi tu o komórki gruczolaka lub raka w samej wątrobie, czy też w przerzutach raka, o ile tylko komórki te nie zatraciły własności wydzielniczych komórek macierzystych. Jedynym warunkiem — niezbędnym dla wydzielania — jest, według *A s c h o f f a*, obecność w guzie włosowatych kanalików żółciowych, do których bilirubina zostaje wydzielana. Należy zresztą wspomnieć o nowej pracy *T a k i z a w y*, który znalazł w przerzutach raka wątroby do otrzewny bilirubinę — ale nie w komórkach rakowych, lecz w komórkach śródbłonkowych.

#### **Wytwarzanie bilirubiny w ogniskach krwotocznych i we krwi krążącej.**

Omówione wyżej badania dotyczą obecności barwnika żółci w komórkach wątrobowych oraz siateczkowych i śródbłonkowych. Zkolei przechodzimy do spostrzeżeń, dowodzących powstawania bilirubiny poza wątrobą, w związku z przeróbką, czy rozkładem hemoglobiny w wylewach krwawych i w samej krwi. Nadmieniono już, że *V i r c h o w* wykazał obecność kryształów identycznej z bilirubiną hematoidyny w starych wylewach krwawych w mózgu oraz w naczyniach krwionośnych zwłok. Podobne kryształy, powstające niewątpliwie również z rozkładu hemoglobiny, znajdowano też w większych ilościach w pęcherzach bąblowca. W ostatnich czasach spostrzeżeń takich czyniono bardzo wiele; zawdzięczamy je przede wszystkim *A s c h o f f o w i* i jego uczniom. *A s c h o f f* znajdował kryształy bilirubiny w skrzeplinach i w zawałach krwotocznych płuc, oraz w zawałach śledziony. Doświadczalnie szkoła *A s c h o f f a* otrzymywała kryształy bilirubiny w pęcherzykach płucnych po wle-

waniu do nich krwi. Również A i e l l o stwierdzał doświadczalnie wytwarzanie bilirubiny w płucach. Należy wreszcie wspomnieć o badaniach L i g n a c a, który wykazał obecność kryształów hematomidyny — bilirubiny również w preparatach anatomicznych.

Zgodne z powyższymi są badania chemiczne zawartości bilirubiny w ogniskach krwotocznych oraz w narządach, biorących udział w rozkładzie i przeróbce hemoglobiny. Wylewy krwawe, krwiaki, krwotoczne płyny przesiętkowe i wysiękowe oraz płyny z torbieli krwotocznych—zawierają bilirubiny więcej, niż surowica krwi danych osobników. Wytwarzanie bilirubiny w wylewach krwawych obserwowano również na drodze doświadczalnej; przez wstrzykiwanie zwierzętom pod skórę głowy lub do jamy opłucnowej krwi własnej, końskiej lub ludzkiej wytwarzano sztucznie krwiak, w którym zawartość bilirubiny była wyższa, niż w surowicy krwi badanych zwierząt (m. in. M a k i n o).

Próbowano również wywoływać tworzenie bilirubiny z hemoglobiny we krwi krążącej. Ch. M. i B. B. J o n e s o w i e zanurzali podwiązane ramię osobnika, dotkniętego hemoglobinurją, do zimnej wody i badali co 3—20—33 min. krew ramienia, porównując ją z krwią krążenia ogólnego; autorzy ci wykrywali we krwi podwiązanego ramienia początkowo wolną hemoglobinę, przy trzecim jednak badaniu stwierdzali już także obecność bilirubiny (odcynem G m e l i n a, który we krwi ogólnego krążenia wypadł ujemnie). Do tej samej grupy badań należą również spostrzeżenia nad występowaniem żółtaczk w przypadkach znacznych zawałów krwotocznych lub w krwotocznych postaciach zapalenia płuc (E p p i n g e r). Wspomnę tu wreszcie także o doświadczeniach W h i p p l e a i H o o p e r a (p. niżej), którzy u zwierzęcia z wyłączonymi wszystkimi narządami jamy brzusznej stwierdzali po wstrzykiwaniu hemoglobiny obecność bilirubiny.

Powyższe spostrzeżenia skłoniły A s c h o f f a do rozszerzenia ogłoszonej przez niego teorii; dowo-

dzą one mianowicie, że rozkład hemoglobiny i wytwarzanie z niej barwnika żółci może mieć miejsce nie tylko w komórkach śródbłonkowych, ale także i w innych komórkach ustroju (np. w komórkach, wyściełających pęcherzyki płucne), pozatem zaś, że bilirubina może powstawać również pozakomórkowo — na drodze zaczynowej — w samej krwi i w tkance obumarłej; potrzebne do tego procesu zaczyny są bądź wydzielane przez komórki żywe, bądź uwalniane przy obumieraniu komórek. Innymi słowy, zaczyny bilirubinotwórcze, podobnie jak zaczyny przemiany purynowej — występują najprawdopodobniej wszędzie w ustroju. A s c h o f f podkreśla jednak, że brak jakichkolwiek dowodów co do udziału w wytwarzaniu bilirubiny komórek wątrobowych.

#### **Udział śledziony w rozkładzie hemoglobiny i wytwarzaniu bilirubiny.**

Niewątpliwym związkiem wytwarzania barwnika żółci z rozkładem hemoglobiny musiał także zwrócić uwagę badaczy w kierunku śledziony, jako narządu, w którym odbywa się stale niszczenie krwinek czerwonych i uwalnianie z nich hemoglobiny. Mechanizmu tej czynności rozkładowej dotąd nie znamy; wg. E p p i n g e r a, polega ona niejako na wybieraniu krwinek uszkodzonych, które ulegają rozkładowi, oraz krwinek zdrowych, które zostają ze śledziony wydalone do krwioobiegu; według S c h m i n c k e g o, tkanka śledzionowa uszkadza krwinki czerwone, w następstwie czego mogą one ulegać przeróbce w wątrobie.

Niewiadomo dotąd, czy śledziona powoduje całkowitą hemolizę czerwonych krwinek, czy też obniża jedynie ich odporność; prawdopodobnie zresztą śledziona posiada obie te własności. Dowodzą tego z jednej strony zmniejszona liczba krwinek czerwonych w żyłę śledzionowej (F r e y) oraz czasowe zwiększenie liczby erytrocytów we krwi po wycięciu śledziony (F r e y t a g), z drugiej zaś strony — mniejsza odporność krwinek czerwonych w żyłę śledzionowej, niż we krwi obwodowej (S t r i s o v e r i G o l d-

s c h m i e d t) oraz ogólne wzmoczenie odporności krwinek czerwonych po usunięciu śledziony (P o r t, P e l). Mikroskopowo śledziona wykazuje już w warunkach prawidłowych fagocytozę krwinek czerwonych; w warunkach patologicznych fagocytoza ta ulega znacznemu zwiększeniu. Obok krwinek czerwonych i ich szczątków, spotyka się w komórkach śledziony barwnik zawierający żelazo, o charakterze hemosyde-ryny, a niekiedy również barwnik pozbawiony żelaza, o charakterze bilirubiny lub biliwerdyny.

Nie stwierdzono dotychczas, czy rozpuszczanie i rozkład czerwonych krwinek w śledzionie są dokonywane przez komórki siateczkowe i śródbłonkowe, czy też procesy te odbywają się pozakomórkowo, a komórki grają tu tylko rolę pośrednią — przez wytwarzanie hemolizyn. Prawdopodobnie jednak komórki siateczkowe i śródbłonkowe posiadają tu zasadnicze znaczenie, gdyż, jak to wykazali B i e l i n g i I s a a c — dostateczne tworzenie hemolizyn jest ściśle związane z prawidłową czynnością USS (zarówno śledzionowego, jak i pozaśledzionowego).

Nie znamy także mechanizmu hemolizy i dalszego rozkładu krwinek czerwonych; można zresztą przypuszczać z dużym prawdopodobieństwem, że mechanizm ten może być u różnych osobników, a nawet w różnych warunkach u tych samych osobników — rozmaity. Dotyczy to zresztą także związku między hemolizą krwinek czerwonych a tworzeniem bilirubiny; mianowicie, w zależności od gatunku zwierzęcia lub rodzaju i dawki jadu hemolitycznego, hemoliza powoduje raz wzmocnienie ilości bilirubiny i żółtaczkę, innym zaś razem hemoglobinurję, bez wytwarzania bilirubiny.

W każdym razie nie ulega wątpliwości, że śledziona — poza samem rozpuszczaniem krwinek czerwonych — bierze też czynny udział w dalszej przeróbce hemoglobiny. Własność rozkładania hemoglobiny przez śledzionę można nawet wykazać *in vitro*: komórki śledziony mogą odbarwiać roztwór hemoglobiny, t. j. przeprowadzają ją w nieznaną dotąd ciało bezbarwne (po-

dobne zresztą własności posiadają również komórki wątrobowe).

Cały szereg badań dowodzi też udziału śledziony w wytwarzaniu barwnika żółci. H i j m a n s v a n d e r B e r g h i S n a p p e r wykazali, że we krwi żyły śledzionowej znajduje się bilirubiny znacznie więcej (do 3 razy), niż we krwi tętnic obwodowych; badań swoich dokonywali autorzy w przypadkach niedokrewności złośliwej, niedokrewności hemolitycznej ze śledzioną olbrzymią oraz u zwierząt, zatrutowanych fenylohydrazyną. Również E p p i n g e r, M a n n oraz R i c h i B i e n h o f f stwierdzali we krwi żyły śledzionowej większą ilość bilirubiny, niż we krwi tętniczej. Niektórzy autorzy (B a n t i, P u g l i e s e) spostrzegali zmniejszenie wydzielania barwników żółci u zwierząt, pozbawionych śledziony, jednakże podobne badania E p p i n g e r a wykazały, że ilość bilirubiny po usunięciu śledziony nie wykazuje żadnych zmian lub ulega wahaniom; także badania R i c h a dały wyniki sprzeczne ze spostrzeżeniami v a n d e r B e r g h a i S n a p p e r a. E p p i n g e r sądzi, że różne wyniki doświadczeń zależą od stanu śledziony przed jej usunięciem, mianowicie, od tego, czy śledziona była czynna hemolitycznie, czy też nie.

Z innych spostrzeżeń, dowodzących udziału śledziony w produkcji barwnika żółci, a także w powstawaniu żółtaczek, wymienię badania E p p i n g e r a, który wykazał, że wycięcie śledziony powoduje ustępowanie pewnych typów żółtaczki (dlatego metodę wycinania śledziony stosuje się dotychczas leczniczo w pewnych typach żółtaczki hemolitycznej). Również i doświadczalnie stwierdzano brak żółtaczki u zwierząt, pozbawionych śledziony, po zatruciach ciałami (fosfor, pirydyna, toluylenodwuamina), wywołującymi żółtaczkę u zwierząt kontrolnych. Za udziałem śledziony w wytwarzaniu bilirubiny przemawiają wreszcie doświadczenia nad śledzioną odosobnioną oraz nad hodowlami tkankowymi.

Z badań powyższych wypływa wniosek, że śledziona bierze rzeczywiście czynny udział w przeróbce

hemoglobiny na bilirubinę oraz w powstawaniu pewnych typów żółtaczki; na czym jednakże czynność ta polega, i czy udział ten jest bezpośredni, czy też pośredni — przez wytwarzanie i oddawanie do krwi swoich zaczynów — dotychczas nie wiemy.

**Udział w rozkładzie hemoglobiny i wytwarzaniu bilirubiny układu siat.-śródbł. pozawątrobowego i pozaśledzionowego.**

Prawdopodobnie nie tylko śledziona (poza komórkami gwiazdzistymi wątroby) posiada własności zarówno hemolityczne, jak i bilirubinotwórcze. Dowodzą tego spostrzeżenia, że hemoliza i żółtaczka w przypadkach niedokrewności złośliwej i żółtaczki hemolitycznej ustępują po wycięciu śledziony jedynie na krótko; po pewnym czasie zarówno wzmożone rozpuszczanie krwinek czerwonych, jak i żółtaczka zjawiają się znowu. Oznacza to, że czynność śledziony zostaje przejęta przez inne narządy, przede wszystkim zapewne przez komórki USS.

Za udziałem w przeróbce hemoglobiny na bilirubinę komórek USS przemawiają także badania morfologiczne (spotykane w komórkach USS w szpiku kostnym i w innych narządach rozpadłych krwinek i ziarenek barwnika) oraz doświadczenia *Manna*, który stwierdzał we krwi żyły, niosącej krew z pniszczeli (z USS szpiku kostnego), więcej bilirubiny, niż we krwi tętnicznej.

Według *Rogera*, przeróbka hemoglobiny na bilirubinę odbywa się w różnych częściach USS, głównie w śledzionie, gruczołach limfatycznych, szpiku kostnym, nadnerczach i przysadce. W warunkach normalnych jednak stopień tej przeróbki jest tylko nieznaczny (główna rola przypada bowiem komórkom gwiazdzistym wątroby, które mają wytwarzać  $\frac{4}{5}$  bilirubiny ustroju), zwiększa się natomiast w warunkach patologicznych. Szpik w warunkach prawidłowych wytwarza bilirubiny niewiele, gdyż hemoglobinę z rozpadłych krwinek zużywa na tworzenie nowych krwinek czerwonych; natomiast w razie zaburzeń w wytwarzaniu barwnika żółci przez komórki gwiazdziste wątroby, ew. inne części



USS — czynność bilirubinotwórcza szpiku znacznie się wzmacnia.

Niektórzy autorzy nietylko przypisują komórkom USS (również poza wątrobą i śledzioną) udział w wytwarzaniu barwnika żółci, ale nawet wyznaczają poszczególnym częściom USS odrębne role w przeróbce barwnika krwi na barwnik żółci. Przytoczę tu mianowicie hipotezę F l o r e n t i n a, według którego przeróbka hemoglobiny na bilirubinę odbywa się według następującego schematu:

etap I — komórki USS przekształcają hemoglobinę, wytwarzając — poza innymi barwnikami — pewną ilość barwnika żółci, prawdopodobnie o charakterze biliwerdyny; biliwerdyna zostaje następnie zatrzymana przez komórki wątrobowe, inne zaś barwniki — przez komórki gwiaździste; etap II — komórki gwiaździste z barwników zatrzymanych oraz z samej hemoglobiny wytwarzają biliwerdynę; etap III — biliwerdyna zostaje zredukowana przez komórki wątrobowe do ciała bezbarwnego; etap IV — ciało to utlenia się w kanalikach żółciowych na definitywny barwnik — biliwerdynę lub bilirubinę.

Z drugiej jednakże strony należy podkreślić, iż brak dotąd całkowicie przekonujących dowodów co do czynnego udziału USS pozawątrobowego i pozaśledzionowego w przeróbce i wytwarzaniu barwnika żółci. Przyczyną tego jest w dużym stopniu niemożność wyodrębnienia komórek tego układu (jedynie w śledzionie USS jest prawie całkowicie wyodrębniony, gdyż limfocyty są komórkami w stosunku do przeróbki hemoglobiny obojętnymi i nieczynnymi).

Dowodów czynności bilirubinotwórczej komórek siateczkowych i śród błonkowych szukano w pracach nad „porażaniem“ USS. Wyniki tych badań wykazują jednak znaczną rozbieżność. Słuszne jest zdanie B o c k a, że, podczas gdy udział USS śledziony w wytwarzaniu barwnika żółci zdaje się być ustalony, to brak pewnego dowodu, że podobną rolę odgrywa również USS pozasledzionowy (oczywiście, i pozawątrobowy); w każdym razie spostrzeżenia mikroskopowe nad występowaniem

w komórkach USS (również poza wątrobą i śledzioną — np. w szpiku kostnym) rozpadłych krwinek czerwonych, barwnika żelazowego, oraz barwnika bezżelazowego o charakterze barwnika żółci — dowodziłyby pewnego udziału tego układu w przetwarzaniu hemoglobiny i w produkcji bilirubiny.

### **Przemiana żelazowa a wytwarzanie bilirubiny.**

Barwnik żółci jest wytwarzany z części hemoglobiny pozbawionej żelaza. Jasnym jest więc, że musi istnieć związek między wytwarzaniem bilirubiny a przemianą żelazową.

Jednakże z ilości występującego w tkankach lub sokach ustroju żelaza nie można wyciągać wniosków ani o stopniu rozpuszczania czerwonych krwinek, ani o ewentualnym następnym etapie tego procesu — o ilości wytworzonej bilirubiny. Ma to miejsce zarówno dlatego, że znaczna część zawartego w ustroju żelaza pochodzi z zewnątrz — z pożywienia, jak i z powodu rozmaitego stopnia wytwarzania bilirubiny z hemoglobiny. Znamy stany, przebiegające ze znaczną hemolizą (np. w zastojach krwi lub niektórych zatruciach), w których nie spotyka się żółtaczkę.

U zdrowego człowieka występują naogół w śledzionie i wątrobie znikome tylko ilości żelaza — widocznie przeważna ilość żelaza przybiera postać mikrochemicznie niewykrywalną. Natomiast u zwierząt, nawet zdrowych, z reguły znajduje się sporo żelaza w śledzionie, w mniejszej zaś ilości — w komórkach gwiaździstych i wątrobowych (przeważnie wraz ze szczątkami krwinek czerwonych).

U ludzi, dotkniętych żółtaczką, spotyka się często złogi żelaza w komórkach w przypadkach nadmiernego wytwarzania barwnika żółci — bez wyraźniejszego utrudnienia odpływu z wątroby, a więc w przypadkach żółtaczkę toksycznej i zakaźnej, hemolitycznej — wrodzonej i nabytej, w przypadkach żółtaczkę noworodków, wreszcie w chorobie Bantiego i w niedokrewności złośliwej. U zwierząt obfite złogi żelaza zjawiają się w

komórkach w zatruciu jadami, powodującymi hemolizę i żółtaczkę.

Już K ö l l i c k e r uważał żelazo, zawarte w komórkach, za wyraz przemiany hemoglobiny. V i r c h o w zwraca uwagę na obecność komórek, zawierających żelazo, wszędzie tam, gdzie znajduje się wynaczyniona krew; uważa on, że komórki te rozkładają czerwone krwinki. Istnieją jednak i inne zdania, a mianowicie, że komórki pobierają żelazo ze krwi (A r n o l d). W każdym razie nie ulega wątpliwości, że istnieje pewien związek między przemianą żelazową a wytwarzaniem barwnika żółci: powstawanie bilirubiny wiąże się ściśle z uwalnianiem żelaza z cząsteczki hemoglobiny (ewent. jej produktu rozkładu). Jednakże obecność w komórce żelaza nie dowodzi wcale, że ta właśnie komórka bierze czynny udział w przeróbce hemoglobiny i wytwarzaniu bilirubiny.

R o s e n t h a l podkreśla fakt, że krystaliczne zło-  
gi bilirubiny i ziarniste zło-  
gi hemosyderyny z reguły nie  
występują razem; sądzi on wobec tego, że oba te ciała  
nie mają ze sobą nic wspólnego. A s c h o f f jednak  
jest zdania, że występowanie obydwuch tych ciał jest  
wyrazem tego samego procesu, tylko przebiegającego  
w dwóch odmiennych warunkach. Krystaliczną bilirubi-  
nę spotyka się początkowo jedynie w tkance martwej  
lub w płynach ustroju (osoczu krwi, żółci), gdzie nie  
wypada barwnik żelazisty. Natomiast żelazo znajduje  
się pierwotnie właśnie w żywych komórkach, jako wy-  
raz ich czynnego udziału w przeróbce hemoglobiny; że-  
lazo z pochłoniętej hemoglobiny odkłada się w zarodki  
tych komórek, podczas gdy wytworzona w nich bilirubi-  
na zostaje w stanie rozpuszczonym wydzielona naze-  
wnątrz. A s c h o f f wskazuje, że fakty te znajdują  
podstawę w danych fizyczno - chemicznych: rozpuszczo-  
na bilirubina nie może wykryształizować w silnie koloi-  
dalnym ośrodku żywej komórki, natomiast koloidalne  
żelazo ulega właśnie zagęszczeniu w zarodki do więk-  
szych ziarenek (S c h o e n h e i m e r). Część żelaza, po-  
wstałego w komórkach gwiaździstych z rozkładu hemo-

globiny, zostaje następnie oddana komórkom wątrobowym, które ją wydzielają.

Na potwierdzenie słuszności swych poglądów **A s c h o f f** przytacza badania **K o d a m y**. **K o d a m a** wykazał, że u psa, wkrótce po podwiązaniu przewodu wspólnego, w komórkach gwiaździstych zjawia się żelazo, tak, że po 24 godzinach wszystkie niemal komórki **B r o w i c z - K u p f f e r a** zawierają mniejsze lub większe ziarenka żelaza; natomiast komórki wątrobowe żelaza nie zawierają. Zupełnie odwrotne zjawisko spostrzegali **K o d a m a** przy zatruwaniu zwierząt: w 24 godziny po zatruciu toluylenodwuaminą w komórkach wątrobowych znajdują się obfite złogi żelaza, podczas gdy w komórkach gwiaździstych jest go bardzo niewiele. Innymi słowy, w żółtaczce toksyczo - hemolitycznej (bez utrudnienia odpływu żółci z wątroby) komórki wątrobowe zawierają bardzo dużo żelaza, co jest wyrazem ich czynności wydzielniczej; natomiast w żółtaczce zastoinowej komórki wątrobowe, których czynność wydzielnicza jest znacznie upośledzona lub nawet całkowicie zahamowana, zawierają nieznaczną tylko ilość żelaza, przeważna jego część zostaje zatrzymana w komórkach gwiaździstych.

Istnieją zresztą stany, w których żelazo występuje jednocześnie i w komórkach gwiaździstych i w komórkach wątrobowych, np. niedokrewność złośliwa. Według **A s c h o f f a**, w przypadkach takich brak miejscowej przeróbki hemoglobiny w wątrobie, a żelazo zostaje przynieszone z krwią i pochłaniane przez oba rodzaje komórek (według **A s c h o f f a**, w przypadkach takich rozkład czerwonych krwinek ma miejsce w samej krwi). Raz więc jeszcze widzimy, że sama obecność żelaza w komórce bynajmniej nie dowodzi udziału danej komórki w przeróbce hemoglobiny, a tembardziej w wytwarzaniu z niej bilirubiny.

### **Wnioski.**

Z wyników badań morfologicznych wypływa wniosek, że barwnik żółci może być wytwarzany nie tylko poza komórkami wątrobowymi, lecz także wogóle poza wątrobą. W powstawaniu jego biorą udział — bez-

pośrednio lub pośrednio — przede wszystkim komórki USS, prawdopodobnie jednak również i cały szereg innych komórek. Jest zupełnie możliwe — jak to zresztą zaznacza sam *A s c h o f f* — że i komórki wątrobowe mogą odgrywać tu pewną rolę, brak atoli na to dowodów. Z badań tych trudno jednak wyciągać dalej idące wnioski co do ilości barwnika, powstającego poza wątrobą w warunkach normalnych i patologicznych.

## 2. Prace, mające na celu „porażenie” komórek USS.

Komórki USS wyróżniają się w ustroju zdolnością pochłaniania i magazynowania całego szeregu ciał, bądź wytwarzanych wewnątrz ustroju, bądź też wprowadzanych doń z zewnątrz. Otóż teoretycznie wydawało się, że komórki USS, które są wypełnione zmagazynowaniem w nich ciałem obcym, stają się fizjologicznie nieczynne, nie mogąc już chłonać ani przerabiać nowych substancyj; stan taki nazwano „porażeniem” lub „blokadą” tych komórek.

Po doświadczeniach *M c N e e*, t. j. po rozpoczęciu walki między zwolennikami teorii wątrobowo-komórkowej i siateczkowo-śródbłonkowo-komórkowej, poszukiwano sposobów, pozwalających na wyłączenie z ustroju zarówno wątroby, jak i USS. Próby usuwania u ssaków wątroby dały wyniki pomyślne dopiero później, w ciągu zaś kilku lat po pracy *M c N e e* zajmowano się bliżej głównie próbami wyłączania USS.

Oczywiście, ze względu na to, iż komórki USS występują w ustroju niemal wszędzie, mogła być mowa jedynie o wyłączeniu czynnościowym, a nie anatomicznym. Zaczęto więc wykonywać próby porażenia USS, rozumując, że w razie jego udziału w wytwarzaniu barwnika żółci — porażenie wpłynie znacznie na wytwarzanie bilirubiny i uniemożliwi powstanie żółtaczkę po podaniu jadu żółtaczkotwórczego.

Pierwsze tego rodzaju doświadczenia przeprowadził *L e p e h n e*. Autor ten wstrzykiwał zwierzętom dożylnie kollargol, który w krótkim czasie zostawał pochłonięty i zmagazynowany w komórkach USS, wobec czego *L e p e h n e* przypuszczał, że komórki te są już po-

rażone całkowicie, lub też przynajmniej ich czynność — zdolność pochłaniania i przeróbki hemoglobiny — jest znacznie obniżona. Zwierzęta o tak zablokowanym USS zatrzymał teraz L e p e h n e arsenowodorem (część zwierząt zatrzymano toluylenodwuamiłą). U zwierząt takich żółtaczka nie występowała wogóle, lub też stopień jej był bardzo słaby. Porażenie USS hamowało fagocytozę czerwonych krwinek, a w naczyniach krwionośnych — zwłaszcza w naczyniach włosowatych płuc — zjawiały się czopy zlepionych szczątków czerwonych krwinek (czopów tych brak było u zwierząt kontrolnych, u których stwierdzano natomiast fagocytozę czerwonych krwinek przez komórki USS). Według L e p e h n e g o, doświadczenia te potwierdzają ważną rolę USS w przeróbce hemoglobiny i wytwarzaniu barwnika żółci.

Należy jednak zaznaczyć, że wyniki badań L e p e h n e g o nie były jednakowe u wszystkich zwierząt doświadczalnych. Tylko u gołębi, gęsi i kaczek były one zupełnie jednoznaczne — w myśl powyższego opisu. Gorzej przedstawiała się sprawa z królikami i szczurami. U szczurów wogóle trudno było wywołać żółtaczkę, zatrzymanie bowiem prowadziło do znacznej hemoglobiurji; pomimo to autor stwierdził u tych zwierząt udział komórek USS w przeróbce hemoglobiny. U królików natomiast — mimo „porażenia“ USS, a nawet wycięcia śledziony — podanie arsenowodoru wywołało jednak żółtaczkę; w dodatku u zwierząt żółtaczkowych brak było zarówno w komórkach gwiazdzistych wątroby, jak i w komórkach śródbłonkowych śledziony zmian, dowodzących przeróbki hemoglobiny i wytwarzania barwnika żółci przez te komórki (brak było zresztą objawów przeróbki hemoglobiny także w komórkach wątrobowych); dlatego L e p e h n e jest zmuszony przyjąć, że sprawa wytwarzania bilirubiny i przeróbki hemoglobiny może się odbywać w sposób odmienny u różnych gatunków zwierząt; u gęsi, kaczek i gołębi proces ten przebiega przede wszystkim w komórkach USS, u szczura komórki USS w procesie tym biorą mniejszy udział, u królika zaś rola śródbłonków w przeróbce bilirubiny jest zapewne nieznaczna, i należy przyjąć, że przekształcanie he-

moglobiny w bilirubinę u królików odbywa się pozakomórkowo w samej krwi.

Doświadczenia *Lepehnego* powtórzył u psów *Eppinger*, stosując zamiast kollargolu — *ferrum oxydatum saccharatum*, a zamiast arsenowodoru — toluylenodwuaminę. Wyniki prac *Eppingera* były całkowicie zgodne z wynikami doświadczeń *Lepehnego* na gołębiach. *Eppingerowi* udało się nawet uzyskać podobne wyniki także u królików (u których — w pracach *Lepehnego* — „porażenie“ USS nie miało wpływu na zahamowanie żółtaczk) przez podawanie im, jako ciała blokującego, cholesteryny i zatrucie ich toluylenodwuaminą. Innymi słowy, *Eppinger* stwierdził poważny udział USS w wytwarzaniu bilirubiny i powstawaniu barwnika żółci również u ssaków.

Podobne wyniki otrzymali następnie *Elek* i *Kodama*.

*Elek* wstrzykiwał psom dożylnie koloidalne żelazo, badając potem zawartość bilirubiny w żółci; okazało się, że tego rodzaju blokada USS obniżała znacznie wydzielanie z żółcią bilirubiny, której ilość spadała niekiedy prawie do zera (badania nie wykazały przytem ani uszkodzenia miąższu wątrobowego, ani utrudnienia odpływu żółci).

*Kodama*, uczeń *Aschoffa*, próbował blokować USS gołębi kollargolem, zatruwając je fenylohydrazyną. Normalnie pod wpływem tej trucizny powstaje hiperchromiczna niedokrewność, a komórki siateczkowe i śródbłonkowe — zwłaszcza w wątrobie i śledzionie — obficie wypełniają się uszkodzonymi krwinkami czerwonymi; natomiast po zablokowaniu komórek tych kollargolem powyższe zjawisko nie występuje, przyczem brak również większego rozkładu hemoglobiny, która w dużej ilości zostaje wydzielana przez nerki.

Doświadczenia *Lepehnego* i *Eppingera* (jak również *Elek* i *Kodamy*) poddane zostały ostrej krytyce przez przeciwników szkoły *Aschoffa*, przyczem wykonano całe mnóstwo doświadczeń z blokowaniem USS, z rozmaitymi wynikami. Przeciwno poglądom *Aschoffa-Lepehnego-Eppingera*

ra wystąpili: Lubarsch, Rosenthal i Melchior, Rosenthal i Fischer, Bieling i Isaac. Rosenthal i jego uczniowie, powtarzając doświadczenia Lepehnego z blokadą USS u gołębi, nie stwierdzili wyraźniejszego wpływu porażenia komórek siateczkowych i śródbłonkowych na wydzielanie barwnika żółci i żółtaczkę; autorzy ci otrzymali żółtaczkę również u psów i kotów po zatruciu toluylenodwuaminą — mimo silnej blokady żelazem. Rosenthal, Melchior i Fischer dochodzą na zasadzie swych prac do wniosku, że albo blokada komórek siateczkowych i śródbłonkowych nie poraża czynności tych komórek — wówczas powyższe doświadczenia tracą swą wartość, albo też blokada istotnie poraża komórki, ale w takim razie rola ich w wytwarzaniu barwnika jest co najwyżej bardzo nieznaczna. Do podobnych wniosków dochodzą również Bieling i Isaac na podstawie swych doświadczeń z myszami i świnkami morskimi, u których nie spostrzegali zmniejszania się, ani ustępowania żółtaczki po blokadzie USS.

Należy zaznaczyć, że niekiedy u psów, zatruczonych toluylenodwuaminą, blokada nie tylko nie porażała komórek USS, lecz, przeciwnie, pobudzała je jeszcze, a bilirubina zjawiała się we krwi wcześniej nawet, niż u zwierząt kontrolnych.

W nowszych badaniach Rosenthal próbował blokować USS przez wstrzykiwanie dożylnie koloidalnych związków miedzi; następne podawanie ikterogenu (kwasu dwumetylopyrolofenyloarsinowego) powodowało, mimo blokowania, znaczną żółtaczkę. Rosenthal wyciąga z doświadczeń tych zbyt kategoriyczny wniosek, że barwnik żółci jest wytwarzany w samych komórkach wątrobowych.

### **Wnioski.**

Widzimy więc, że próby blokowania i porażania USS nie doprowadziły do żadnych konkretnych wyników. Okazało się, że wyniki badań zależne są z jednej strony od gatunku używanego do doświadczeń zwierzęcia (grają tu nawet dużą rolę własności osobnicze po-



szczególnych zwierząt tego samego gatunku), z drugiej zaś — od rodzaju i dawki zarówno stosowanych ciał blokujących, jak i jądów żółtaczkotwórczych; okazało się, że pewną rolę odgrywa również stopień rozproszenia podawanego ciała blokującego w używanym do wstrzykiwania ośrodku (N i s s e n). Poza tem istnieje też możliwość pewnego wpływu chemicznego stosowanego środka blokującego, który może być jednocześnie odtrutką w stosunku do wprowadzanego jadu (np. R o s e n t h a l sądzi, że taką odtrutką jest kollargol w stosunku do arsenowodoru).

Należy też wziąć pod uwagę, że z wypełnienia komórki tą, czy inną substancją nie można jeszcze wyciągać daleko idących wniosków co do jej — niekiedy nader subtelných czynności. W dodatku wiadomo, że wypełnienie komórek USS jakimś ciałem blokującym — nie przeszkadza im bynajmniej w chłonięciu i magazynowaniu innego ciała.

Nic więc dziwnego, że te same nawet środki blokujące mogą w różnych warunkach raz pobudzać komórki USS, innym razem porażać, a jeszcze innym wogóle nie wywierać na nie żadnego wpływu. Dlatego też z doświadczeń nad blokadą komórek USS nie można wyciągać żadnych definitywných wniosków; dowodzą one jedynie pewnego współdziałania komórek siateczkowych i śródłonkowych w tworzeniu barwników żółci, nie przesądzając jednak zupełnie sprawy ich wyłącznej lub prawie wyłącznej czynności bilirubinotwórczej.

### **3. Prace polegające na czynnościowym lub anatomicznym usuwaniu wątroby u zwierząt.**

Zdawałoby się, że sporną kwestję miejsca wytwarzania barwników żółciowych mogłoby wyjaśnić wyłączenie anatomiczne lub czynnościowe wątroby; obecność i wytwarzanie barwnika żółci w ustroju, pozbawionym wątroby, byłoby bowiem równoznaczne z wytwarzaniem bilirubiny poza komórką wątrobową.

Pierwsze próby usuwania wątroby wykonywano u żab. Wyniki tych doświadczeń były jednak niejasne, co zależy prawdopodobnie od wytwarzania wogóle w

ustroju żabim bardzo małych ilości żółci; nawet podwiązanie przewodu wspólnego nie powoduje najczęściej u żab bilirubinemji, ani żółtaczkii.

Do klasycznych należą w tej grupie badań omawiane już przeze mnie doświadczenia *N a u n y n a i M i n k o w s k i e g o* oraz *M c N e e* — na ptakach. W związku z pracami temi *A s c h o f f* wypowiedział zdanie, że u zwierząt z silnie rozwiniętym USS pozawątrobowym, t. j. u ssaków, usunięcie wątroby powinno dać wyniki zupełnie różne od tych, jakie otrzymano u gęsi, kaczek i gołębi. Jednakże przez długi czas próby całkowitego usuwania wątroby u ssaków zawodziły, albowiem nie udawało się utrzymać zwierząt przy życiu po zabiegu. Wykonywano jedynie próby wyłączenia wątroby czynnościowego.

*S o r m a n i* łączył u psów żyłę wrotną z żyłą pustą dolną, podwiązując jednocześnie tętnicę wątrobową. Po podawaniu takim zwierzętom arsenowodoru nie stwierdzano żółtaczkii, ani obecności bilirubiny we krwi (u zwierząt kontrolnych powstawała bilirubinemia i żółtaczkka). *S o r m a n i* wykonywał również doświadczenia nieco odmienne: psom po takim samym zabiegu wstrzykiwał własną ich krew, nie otrzymywał jednak bilirubinemji (w przeciwieństwie do zwierząt kontrolnych). *S o r m a n i* wyciąga ze swych badań wnioski, że bilirubina powstaje z hemoglobiny, ulegającej przeróbce w wątrobie.

*W h i p p l e i H o o p e r*, po założeniu u psa przetoki *E c k a*, podwiązali żyłę wrotną i tętnicę wątrobową; u psów takich wstrzykiwanie do żyły jarmowej hemoglobiny powodowało jednak tworzenie bilirubiny, co by dowodziło wytwarzania barwnika żółci poza wątrobą. Natomiast *R e t z l a f f*, zatruwając toluylenodwuaminą psy, poddane uprzednio takim samym zabiegom, nie otrzymywał u nich bilirubinemji; wniosek *R e t z l a f f a* jest oczywiście sprzeczny z wnioskami *W h i p p l e a i H o o p e r a*, głosi bowiem, że bilirubina jest wytwarzana tylko w wątrobie.

Według *R i c h a*, zabieg *W h i p p l e a i H o o p e r a* nie wyłącza całkowicie wątroby z krwioobiegu (w tak wyłączonej wątrobie komórki gwiaździste

chłonęły jeszcze wstrzykiwany dożylnie tusz, co zależało prawdopodobnie od połączeń naczyniowych między wątrobą i przeponą). R i c h pierwszy podaje metodę anatomicznego usunięcia wątroby — wraz z całym szeregiem innych narządów — z ustroju psa. Autor ten, po podwiązaniu brzusznej tętnicy głównej nad tętnicą trzewną, tętnicy trzewnej, tętnicy krezkowej, naczyń nerkowych, żyły pustej dolnej nad ujściem żył nerkowych, tętnicy i żyły wątrobowej oraz przewodu żółciowego wspólnego, wreszcie po podwiązaniu przełyku przy wpuście — usuwał całkowicie żołądek, jelita, śledzionę, trzustkę, obie nerki, wkońcu zaś wątrobę. Psy po takim zabiegu żyły 1—5½ godzin. Po wstrzykiwaniu dożylnem hemoglobiny R i c h nie stwierdzał u takich zwierząt obecności bilirubiny we krwi. Doświadczenia te nie mogą być jednak dowodem powstawania bilirubiny w samych komórkach wątrobowych, wyłączano tu bowiem wogóle większość narządów ustroju (również śledzionę i t. p.), pozatem zaś należy podkreślić wybitnie niefizjologiczne warunki doświadczenia oraz krótkie życie psów po zabiegu. To samo dotyczy badań M c N e e i P r u s i k a, którzy nie stwierdzali wytwarzania bilirubiny u zwierząt z zachowaniem jedynie krążeniem sercowo - płucnym.

Wspomnimy jeszcze o doświadczeniach O p p e n h e i m a i H u t z l e r a, którzy wstrzykiwali psu hemoglobinę, podwiązując jednocześnie tętnicę główną i żyłę pustą dolną; we krwi wyłączonych w ten sposób z ogólnego krwioobiegu kończyn dolnych autorzy nie znajdowali bilirubiny, wobec czego uważali wątrobę za miejsce wytwarzania barwnika żółci. Doświadczeniom tym należy znowu zarzucić, że badano jedynie krew obwodową, nie stykającą się wcale z narządami wewnętrznymi.

Dopiero w r. 1921 M a n n i M a g a t h podali metodę usuwania u psów wątroby, po którym udawało się utrzymać psy przy życiu do 24 godzin. Metoda ta polegała na kolejnym wykonaniu następujących zabiegów: 1. założenie odwrotnej przetoki E c k a, t. j. zespolenie żyły wrotnej z żyłą pustą dolną i podwiązanie żyły pustej nad miejscem zespolenia (w ten sposób

krew z kończyn dolnych biegnie przez żyłę wrotną); 2. podwiązanie żyły wrotnej we wnęce wątroby; 3. całkowite wycięcie wątroby (wraz z najbliższym odcinkiem żyły pusteł dolnej). Zwierzęta stosunkowo szybko po zabiegu przychodzą do siebie i dają się utrzymać przy życiu przez podawanie doustne lub pozajelitowe cukru gronowego. Początkowo *M a n n i M a g a t h* wykonywali usuwanie wątroby podaną metodą w trzech oddzielnych etapach, potem jednak, po zarzutach, że powstające już w pierwszym etapie zaburzenia w krążeniu mogłyby wywołać podrażnienie układów komórkowych pozawątrobowych, nie biorących normalnie udziału w tworzeniu bilirubiny — usuwali wątrobę zabiegiem jednorazowym. U psów, pozbawionych w ten sposób wątroby, po kilku godzinach (3—6) zjawia się żółte zabarwienie krwi, a u zwierząt, żyjących dłużej, zabarwieniu ulega również mocz i tkanka tłuszczowa, przyczem żółty barwnik daje odczyny na bilirubinę (również spektroskopowe); ilość powstającej bilirubiny można jeszcze zwiększyć, wstrzykując dożylnie roztwór hemoglobiny. Podobne wyniki osiągnęli następnie *B i c k e l* oraz *M a k i n o*. Wyniki te zdawały się dowodzić niezbicie, że barwnik żółci powstaje poza wątrobą (ściślej: poza komórką wątrobową), brak zaś narządu wydzielniczego — wątroby — powoduje gromadzenie się barwnika w ustroju.

Przeciwno doświadczeniom wyżej wspomnianych autorów wysunęli jednak zarzuty zwolennicy teorii powstawania bilirubiny w komórce wątrobowej.

*R e t z l a f f* uczynił zarzut, że bilirubina w ustroju psa, pozbawionego wątroby, pochodzi z jelit, skąd przez resorbcję dostaje się do krwi i tkanek (przypominamy, że podobnego zdania o pochodzeniu bilirubiny u pozbawionych wątroby gęsi i kaczek byli *M i n k o w s k i i N a u n y n*). *R e t z l a f f* opiera się na badaniach, które wykazały, że w 20 — 60 minut po wprowadzeniu do dwunastnicy  $MgSO_4$ , ciała, powodującego wzmożone oddawanie żółci do dwunastnicy, zwiększa się z reguły ilość bilirubiny we krwi; także podawanie dojelitowe żółci powodowało zwiększenie ilości barwni-

ka żółci we krwi. Resorbcją z jelita tłumaczy R e t z l a f f również fizjologiczną bilirubinemię.

Według A s c h o f f a jednak, badania R e t z l a f f a nie dowodzą bynajmniej, że wzmożenie ilości bilirubiny we krwi zależy właśnie od jej resorpcji z jelit, równie dobrze może tu chodzić o wzmożone wytwarzanie bilirubiny w narządach bilirubinotwórczych. Gdyby rzeczywiście miała miejsce resorpcja z jelita, to najwydatniejszego i trwałego zwiększania się ilości bilirubiny we krwi należałoby oczekiwać w czasie trawienia; jednakże odpowiednie badania (M e y e r i K n ü p f e r) wykazały zjawisko wręcz przeciwne, co właśnie tłumaczy się wzmożonym wydzielaniem bilirubiny przez wątrobę podczas trawienia. Ujęciu R e t z l a f f a przeczy również fakt zwiększania się ilości bilirubiny we krwi w czasie głodu; chodzi tu prawdopodobnie o zwolnienie wydzielania wątroby, a co za tem idzie, wzmożenie we krwi ilości bilirubiny, wytwarzanej fizjologicznie.

R o s e n t h a l, M e l c h i o r i L i c h t oraz T h a n n h a u s e r, E n d e r l e n i J e n k e wystąpili z zarzutem, że przeważna część barwnika żółtego, zjawiającego się u psów, pozbawionych wątroby, nie jest to bilirubina, lecz inny barwnik, niespotykany w przypadkach żółtaczkii ludzkiej i nie mający nic wspólnego z przeróbką hemoglobiny; autorzy ci uważali początkowo ten barwnik za należący do grupy lipochromów; później autorzy ci stwierdzili, że barwnik ten (nazwany przez nich ksantorubiną) nie jest lipochromem, lecz barwnikiem pyrolowym, pochodzącym z hemoglobiny i pokrewnym bilirubinie. Jednakże A s c h o f f oraz uczeń jego K ä l l ó — wykazali, że u pozbawionych wątroby psów znajduje się jednak stale spore ilości barwnika — bezwzględnie o charakterze bilirubiny.

Przeciwko poglądom A s c h o f f a wystąpili ponownie R o s e n t h a l, M e l c h i o r i L i c h t z nowemi doświadczeniami, polegającemi na podawaniu psom toluylenodwuaminy lub fenylohydrazyny, z następnem wycięciem wątroby (przed wystąpieniem bilirubinemi lub w początkowym jej okresie); okazało się, że wycięcie wątroby nie powodowało wyraźniejszego zwiększania się bilirubinemi, a poziom bilirubiny we

krwi osiągał podobny stopień, jak u psa, pozbawionego wątroby — niezatrutego. Innemi słowy — badania R o s e n t h a l a, M e l c h i o r a i L i c h t a wykazały, że wycięcie wątroby hamuje rozwój żółtaczkę również u ssaków, z czego autorzy ci wyciągają wniosek, iż żółtaczką toluylenodwuaminową i fenylohydrazynową są ściśle zależne od wątroby, a wytwarzanie bilirubiny jest związane z samą komórką wątrobową. Autorzy ci zgadzają się wprawdzie z tem, że wytwarzanie bilirubiny poza wątrobą jest w pewnym zakresie możliwe, sądzą jednak, że nie odgrywa ono większej roli w praktyce, stanowiąc proces całkowicie podrzędny. Również u ludzi uważają autorzy ci wątrobę (ściślej mówiąc — komórki wątrobowe) za jedyny narząd, który może się stawać przyczyną żółtaczkę.

Wnioski R o s e n t h a l a i jego szkoły skolei zbija A s c h o f f, wykazując, że żółtaczkę w doświadczeniach R o s e n t h a l a hamowało nie usuwanie wątroby, lecz podawanie wielkich ilości cukru gronowego, niezbędnego do utrzymania przy życiu psa, pozbawionego wątroby. Rzeczywiście, doświadczenia, wykonane przez ucznia A s c h o f f a — K á l l ó — wykazały, że również u zwierząt z zachowaną wątrobą — powtarzane wstrzykiwania cukru gronowego znacznie zmniejszają lub nawet zupełnie hamują działanie żółtaczko-twórcze toluylenodwuaminy.

Szkoła R o s e n t h a l a tłumaczy wyniki pracy K á l l ó niejednorodnością stosowanych jadów, na co jednak, według A s c h o f f a, zupełnie brak dowodów. N. B. późniejsze badania Y u a s y nie potwierdziły wyników K á l l ó, nie wykazały bowiem wpływu hamującego wstrzykiwań glukozy na rozwój żółtaczkę toluylenodwuaminowej.

### Wnioski.

Widzimy z powyższego, jak zaciętą walkę prowadzą między sobą obie, stojące na przeciwnych biegunach szkoły — A s c h o f f a i R o s e n t h a l a. Widzimy również, że i w dziedzinie doświadczeń nad wyłączeniem wątroby u zwierząt wyniki różnych autorów są

niejednokrotnie sprzeczne, i dlatego niezawsze można je przyjąć bez zastrzeżeń.

Jednakże w doświadczeniach na zwierzętach pozbawionych czynnościowo lub anatomicznie wątroby zwraca uwagę wyraźna rozbieżność między wytwarzaniem bilirubiny (które stwierdzała znaczna większość autorów), a brakiem występowania żółtaczki po zatruciu toluylenodwuaminą i fenylohydrazyną. Zjawisko to da się doskonale wytłumaczyć wynikami niedawnych badań szkoły japońskiej (O h n o, H i y e d a, I t o h), które wykazały, że powstawanie żółtaczki toluylenodwuaminowej i fenylohydrazynowej zależy w istocie od uszkodzenia samej wątroby — głównie kanalików żółciowych i komórek wątrobowych. Stąd oczywiście wpływa niemożność wywołania żółtaczki zapomocą tych jądów u zwierząt, pozbawionych wątroby; u zwierząt takich może się bowiem gromadzić jedynie barwnik, wytwarzany pozawątrobowo, który naskutek braku narządu wydzielniczego — wątroby — nie może być wydzielony.

W każdym razie badania M a n n a i M a g a t h a oraz B i c k e l a i M a k i n o bezwzględnie dowodzą, że może być wytwarzany barwnik żółci również niezależnie od komórek wątrobowych (zresztą, również komórek gwiaździstych B r o w i c z - K u p f e r a). Pozostaje jedynie do rozstrzygnięcia kwestja, o ile wytwarzanie pozawątrobowe ma miejsce w warunkach fizjologicznych oraz w przebiegu żółtaczek.

#### **4. Prace, polegające na badaniach narządów odosobnionych oraz hodowli tkankowych.**

##### **Rozkład hemoglobiny *in vitro* przez rozmaite komórki.**

Należą tu w pierwszym rzędzie doświadczenia *in vitro*, polegające na dodawaniu do roztworu hemoglobiny rozmaitych komórek. S c h w a r z i A n t h e n stwierdzili, że białe ciała krwi, jak również papka ze śledziony, gruczołów limfatycznych i wątroby, rozkładają *in vitro* hemoglobinę; po upływie około 3-ch dni zacierają się pasma absorbcyjne oksyhemoglobiny, zjawiają się natomiast nowe pasma; jednakże charakteru

wytworzonego ciała nie określono. *Anthe n* stwierdził również, że w tkance wątrobowej, utrzymywanej przez czas dłuższy w środowisku, zawierającym hemoglobinę, zjawia się w komórkach wątrobowych dużo barwnika podobnego do barwnika żółci, niedającego jednakże odczynu *Gmelina*; niestety, doświadczenia te nie przedstawiają szczególnej wartości, wobec nieokreślenia charakteru wytworzonego barwnika.

*Schwarz* wykazał również, że komórki wątrobowe, nawet uszkodzone igłami szklanymi, są w stanie rozkładać i odbarwiać roztwór hemoglobiny; okazało się, zresztą, że podobną zdolność posiada również tkanka śledzionowa. *Ascher i Ebnotherr* stwierdzili, że wyciągi ze śledziony i wątroby rozkładają hemoglobinę, przyczem substancja czynna jest ciepłostała; jednym z pośrednich produktów rozkładu jest hemina. *Calvo-Criado* wykazali, że — oprócz wątroby — rozkładają hemoglobinę również wyciągi ze skóry, mięśni, nerek i płuc.

Zupełnie odmiennego typu są doświadczenia *Weilla* oraz *Ernsta i Szappanyosa*, którzy przepłukiwali odosobnioną wyciętą psią śledzionę roztworem hemoglobiny lub zhemolizowaną krwią odwłóknioną. Płyn używany do przepłukiwania nie zawierał początkowo bilirubiny; w miarę przepłukiwania zjawiała się w nim pewna ilość bilirubiny, którą w końcu pierwszej godziny można było nawet wykazać chemicznie; w czwartej godzinie bilirubiny było już tak wiele, że dawała ona wyraźnie dodatnie odczyn *vander Bergha*, *Hammarstena* i *Gmelina*. *Ernst i Szappanyos* obliczają, że ilość wytworzonej bilirubiny stanowi mniej więcej  $\frac{1}{7}$  ilości bilirubiny, wydzielanej normalnie przez psa takiej samej wielkości w tym samym czasie z żółcią. Należy zaznaczyć, że podobne badania *de Nunno* dały wyniki wręcz przeciwne.

### **Hodowle tkankowe**

Posiadamy już dzisiaj cały szereg prac z dziedziny rozkładu hemoglobiny a także doświadczalnego wytwarzania bilirubiny w hodowlach tkankowych.



Pierwszy I s h i b a s h i spostrzegł powstawanie barwnika o charakterze bilirubiny w hodowlach tkankowych; badania te są jednak stracone, brak bowiem danych zarówno co do rodzaju hodowli i metodyki doświadczeń, jak i co do sposobu określania wytworzonego barwnika.

Następnie powstawanie bilirubiny w hodowlach tkankowych spostrzegł R i c h, który wykazał mikroskopowo, że w hodowlach (na szkiełku pokrywkowym) eksplantatów pochodzenia mezodermalnego, zawierających żywe fagocyty, powstawały po dodaniu krwinek czerwonych kryształy hematoidyny.

Bliżej zajęli się tą sprawą S ü m e g i i C s a b a, którzy przeprowadzali badania nad ślędzioną 18-dniowych zarodków kurzych oraz żab. Do hodowli dodawano kroplę zhemolizowanej krwi odpowiedniego zwierzęcia. Badania wykazały, że w hodowli takiej po 4 — 5 dniach zjawiają się nieznaczne ilości bilirubiny, której brak w hodowlach kontrolnych, pozbawionych fragmentów tkankowych. Autorzy stosowali do wykrywania bilirubiny zmodyfikowany przez siebie odczyn dwuazowy v a n d e r B e r g h a.

Badania S ü m e g i i C s a b y zostały podjęte przez B a l o g h a, który doszedł w swych pracach do nader interesujących wyników, wykazał bowiem, że, oprócz tkanki ślędzionowej, wytwarzają również bilirubinę hodowle mózgu i rdzenia z oponami i bez opon. osierdza, płuc oraz tęczówki oka. Wyniki niejednolite dawały hodowle otrzewny ściennej oraz leukocytów. W hodowlach przeszczepianych (nie świeżo założonych) ilości bilirubiny były bardzo nieznaczne. Zupełnie brak było wytwarzania bilirubiny w hodowlach: mięśnia sercowego, chrząstki żebrowej, ściany żyłnej, mięśnia piersiowego, mięśni grzbietu oraz tkanki łącznej podskórnej. Wszystkie powyższe doświadczenia autor wykonywał na tkankach zarodka kurzego. B a l o g h przeprowadził jeszcze szereg badań nad hodowlami płodów świnek morskich oraz zwierząt dorosłych (świnki morskie wybrano dlatego, że normalnie nie zawierają one w osoczu krwi bilirubiny — w przeciwieństwie do królików i białych szczurów). Bilirubinę znajdowano w

4—5-dniowych hodowlach śledziony, tęczęwki oka oraz istoty rdzennej nadnerczy; szpik zwierząt dorosłych dawał wyniki słabo dodatnie. Sieć, kora nadnerczy oraz mięśnie szkieletowe bilirubiny nie wytwarzały. Autor zwrócił również uwagę na fakt, że dużą rolę odgrywa wielkość fragmentu. W hodowlach kontrolnych, niezawierających fragmentów, wytwarzania bilirubiny nie spostrzegano. W preparatach hodowli śledziony świnki morskiej stwierdzono mikroskopowo liczne ziarenka, niedające odczynu na żelazo, oraz dużo kryształów hematoidyny.

W ostatnich latach sprawą rozkładu hemoglobiny i przeróbki jej na bilirubinę zajmowali się D o l j a n s k i i K o c h. Autorzy ci używali do swych doświadczeń hodowli tkanki łącznej oraz śledziony i wątroby zarodków kurzych w naczyniach C a r r e l a; do hodowli dodawano zhemolizowanych krwinek. Autorzy stwierdzili, że w hodowlach, zawierających fragmenty tkanki, wytwarzała się z oksyhemoglobiny methemoglobina; w hodowlach kontrolnych, niezawierających fragmentów, stwierdzali autorzy duże ilości hematy, natomiast methemoglobiny było niewiele. Zmiany te występowały zupełnie wyraźnie około 3—4 dnia hodowli.

Ciekawsze jeszcze wyniki dało dalsze spostrzeganie założonych hodowli. Około 6-go dnia pasma absorbcyjne methemoglobiny osiągają swe *maximum*, następnie stopniowo zacierają się, przyczem nie występują już w widmie żadne nowe prążki. Pomimo to, chemicznie można stwierdzić obecność nowego barwnika, przechodzącego do alkoholu i chloroformu, blaknącego na świetle; wyciąg alkoholowy tego barwnika — żółtoczerwony — nie daje odczynu dwuazowego. Najwięcej barwnika wytwarzała wątroba, nieco mniej śledziona i fibroblasty. Barwnik ten odpowiada znanej nam już ksantorubinie, opisaney przez R o s e n t h a l a, M e l c h i o r a i L i c h t a oraz przez E n d e r l e n a, T h a n n h a u s e r a i J e n k e g o u psów, pozbawionych wątroby.

Najbardziej interesuje nas jednak serja badań D o l j a n s k i e g o i K o c h a, poświęcona wytwa-

rzaniu bilirubiny. Autorzy zakładali hodowle w naczyńkach Carrera, dodając do wyciągu zarodkowego fazy płynnej hemoglobinę w postaci zhemolizowanych krwinek. Po kilku dniach (3—6) badano płyn i wyługowany alkoholem koagulat metodami van der Bergha, Gmelina i Hammarstena. Wyniki autorów przedstawiają się wręcz rewelacyjnie, są bowiem całkowicie sprzeczne z badaniami Richa, Sumegi i Csaby oraz Bologa. Okazało się bowiem, iż hodowle śledziony, wątroby i fibroblastów nie wykazały zupełnie wytwarzania bilirubiny z hemoglobiny. Natomiast w hodowlach kontrolnych, pozbawionych fragmentów, autorzy znajdowali stale bilirubinę (około 0,2 — 0,3 mg%).

Autorzy na podstawie swych doświadczeń dochodzą do wniosku, że tworzenie bilirubiny z hemoglobiny jest procesem czysto humoralnym, w którym komórki żywe nie odgrywają żadnej roli.

Należy jednak zaznaczyć, że, pomijając już sprzeczność badań Doljanskiego i Kocha z badaniami innych autorów, wniosek ostateczny autorów tych wydaje się niezrozumiały. Albowiem doświadczenia te dowodziłyby nie tylko, że „wytwarzanie bilirubiny jest procesem czysto humoralnym”, lecz również, że fragmenty tkankowe hamują przeróbkę hemoglobiny na bilirubinę; hodowle kontrolne, w których była wytwarzana bilirubina, różniły się bowiem od hodowli właściwych, pozbawionych bilirubiny, tylko brakiem żywych komórek. Dlatego wyniki doświadczeń Doljanskiego i Kocha są dość dziwne i badania te wymagają powtórzenia i sprawdzenia.

### **Wnioski.**

Badania z tkankami i narządami odosobnionymi oraz z hodowlami tkankowymi są jeszcze jednym dowodem teorii Aschoffa. Dowodzą one bowiem raz jeszcze, że bilirubina może być wytwarzana z hemoglobiny również poza komórką wątrobową — przez rozmaite tkanki, a — być może — również pozakomórkowo.

### Ostateczne wnioski co do miejsca i sposobu powstawania w ustroju barwnika żółci.

W pracy niniejszej przedstawiliśmy obfity materiał badań morfologicznych, chemicznych i doświadczalnych oraz cały szereg poglądów na kwestję miejsca i sposobu powstawania w ustroju barwnika żółci. Musimy się skolei zastanowić, jakie z materiału tego możemy wyciągnąć konkretne wnioski.

Widzieliśmy całe łańcuchy badań, w których każde doświadczenie jednej szkoły pobudzało natychmiast szkołę przeciwną do jego powtórzenia, przyczem p o d o b n e doświadczenia dawały nierzadko wyniki całkowicie o d m i e n n e, nie pozwalając oczywiście na wyciągnięcie wniosków ostatecznych. Wiemy zresztą, że wogóle doświadczenia biologiczne często nie dają wyników identycznych, co się tłumaczy wpływem całego mnóstwa nieuchwytnych czynników, których nie można w doświadczeniu biologicznym wyłączyć.

Z całą pewnością możemy stwierdzić tylko dwa fakty:

1. barwnik żółci powstaje w ustroju z przeróbki hemoglobiny, oraz

2. barwnik żółci może być wytwarzany również poza komórką wątrobową, a nawet wogóle poza wątrobą.

Co do udziału komórek w przeróbce hemoglobiny na bilirubinę, możemy przypuszczać, że dużą rolę odgrywają tu bądź bezpośrednio, bądź też pośrednio (przez wytwarzanie zaczynów bilirubinotwórczych) komórki USS, komórki zaś wątrobowe spełniają jedynie czynność wydzielniczą w stosunku do gotowego już barwnika. Jednakże nie wiemy, w jakim stopniu wytwarzanie bilirubiny poza komórkami wątrobowymi ma miejsce w warunkach fizjologicznych oraz w stanach patologicznych, połączonych z żółtaczką. Nie wiemy bowiem, jakie ilości bilirubiny mogą powstawać poza wątrobą: czy bilirubina, wytworzona poza komórkami wątrobowymi, jest składnikiem normalnej żółci, i czy to ona właśnie odgrywa główną rolę w powstawaniu żółtaczek.

Należy podkreślić, iż cały szereg autorów, zgadzając się całkowicie z poglądami A s c h o f f a na wytwarzanie barwnika żółci przez komórki USS, uważa jednakże wątrobę (jej komórki gwiazdziste) za główny narząd bilirubinotwórczy.

Rozwikłanie złożonego zagadnienia co do miejsca powstawania w ustroju barwnika żółci jest znacznie utrudnione m. in. dlatego, że nie możemy prześledzić przeróbki hemoglobiny na bilirubinę histologicznie. W dodatku nie poddaje się zupełnie naszym badaniom fizjologiczny proces wytwarzania bilirubiny, wobec czego badania te muszą się odbywać w warunkach patologicznych, połączonych ze wzmożeniem ilości barwnika żółci w ustroju; oczywiście, wyników tych badań nie można przenosić bez zastrzeżeń na warunki fizjologiczne. Przypuszczalnie kwestja miejsca wytwarzania barwnika żółci w ustroju żywym pozostanie nierozstrzygnięta tak długo, jak długo nie uda się nam oddzielić od siebie komórek wątrobowych od komórek gwiazdzistych.

Badania wykazują, że proces wytwarzania barwnika żółci przebiega niejednakowo u rozmaitych zwierząt. Można przypuszczać, że u jednych zwierząt proces wytwarzania bilirubiny ma miejsce głównie śródkomórkowo, u innych zaś przebiega przede wszystkim pozakomórkowo — w samej krwi.

Przeróbka hemoglobiny na bilirubinę odbywa się prawdopodobnie na drodze zaczynowej. Nie wiemy jednak dotychczas, czy zaczyny bilirubinotwórcze są wytwarzane przez komórki USS i czy w y ł ą c z n i e p r z e z t e k o m ó r k i; nie wiemy, czy są one wydzielane przez komórki żywe, czy też zostają uwalniane z komórek martwych lub obumierających; nie wiemy wreszcie, jak długo zaczyny te mogą być czynne po wydzieleniu ich do krwi.

Prawdopodobnie podczas przeróbki hemoqlobiny na bilirubinę powstają przejściowo jakieś produkty pośrednie, przypuszczalnie o charakterze hematyny lub heminy. Jaka część hemoqlobiny zostaje w ustroju przetwarzana na barwnik żółci, jest dotąd niewyjaśnione.

Niewiadomo, czy pierwotnie powstaje w ustroju bilirubina, biliwerdyna zaś jest produktem wtórnym,

czy też — odwrotnie — biliwerdyna ulega przeróbce na bilirubinę. Istnieje prawdopodobieństwo, że — w zależności od rodzaju zwierzęcia — może mieć miejsce bądź jeden, bądź drugi proces.

(Piśmiennictwo zostanie podane przy końcu Części II-jej niniejszej pracy).

## C z ę ś ć II.

**Bilirubinemia.**

W pierwszej części \*) niniejszej pracy przedstawiliśmy obecne poglądy na powstawanie w ustroju barwnika żółci. Z kolei zajmiemy się zmianami anatomicznymi w żółtaczce oraz bilirubinemią fizjologiczną i patologiczną.

**A. Zmiany anatomiczne w żółtaczce.**

Żółtaczka jest objawem wielu chorób, przebiegających z zaburzeniami wydzielania (a według dawnych poglądów — i wytwarzania) żółci lub jej barwnika — bilirubiny.

Żółtaczka polega na przesiąknięciu tkanek barwnikiem żółci, który dostaje się do tkanek z osocza krwi.

Zabarwieniu żółtemu ulegają przedewszystkiem białkówki oka i skóra, następnie — osocze krwi, błona wewnętrzna naczyń oraz wsierdzie. Przy większym nasileniu żółtaczki zostają zabarwione żółtaczkowo również błony śluzowe i surowicze, wreszcie narządy mięszone. Z wydzielin fizjologicznych barwnik żółci występuje w moczu i w pocie, z patologicznych — w płynach przesiąkowych i wysiękowych. Inne wydzieliny fizjologiczne — łzy, ślina i śluz — pozostają niezabarwione. Zabarwieniu żółtaczkowemu nie ulegają również chrząstki, mięśnie, rogówka oka, tkanka nerwowa (z wyjątkiem żółtaczki fizjologicznej noworodków, w której występuje często zabarwienie pewnych części mózgu, zwłaszcza jąder szarych).

Zabarwienie żółte może posiadać rozmaite nasilenie. Niekiedy barwa przybiera odcień zielonawy (t. zw. *icterus viridis*) lub, w razie dłuższego trwania, zielonoszary (t. zw. *icterus melas*). W przypadkach żółtaczki długotrwałej spotyka się czasami we krwi i tkan-

\*) p. N.N. 37, 38, 39 i 40 z r. b.

kach kryształ o charakterze kryształów bilirubiny. Stale zjawisko to występuje w żółtaczce noworodków. Należy podkreślić, że zwłoki osobników, dotkniętych żółtaczką, szybko gniją.

Co się tyczy przebiegu żółtaczki, pierwszym jej zwiastunem jest zwiększenie ilości bilirubiny w osoczu krwi; dopiero po osiągnięciu pewnego stopnia nasycenia krwi bilirubina przechodzi do tkanek. Ustępowanie żółtaczki zaczyna się, w przeciwieństwie do powstawania, zmniejszeniem ilości bilirubiny w osoczu krwi aż do tego poziomu, przy którym tkanki oddają zpowrotem do krwi zawartą w nich bilirubinę.

Jednakże mechanizm ten nie przedstawia się bynajmniej tak prosto. Przedewszystkiem znamy przypadki dość znacznego nawet zwiększenia ilości bilirubiny we krwi — bez żółtaczki (t. zw. żółtaczka utajona); nie wystarcza więc samo zwiększenie ilości bilirubiny we krwi. Najwidoczniej w przechodzeniu barwnika z naczyń krwionośnych do tkanek odgrywają jeszcze rolę jakieś czynniki, dotąd nieznanne. Z drugiej strony, również w okresach, kiedy zabarwienie żółte jeszcze nie wystąpiło, tkanki są już niewątpliwie nasycone w znacznym niekiedy stopniu bilirubiną; być może nawet, że w warunkach fizjologicznych również zawierają one pewną ilość barwnika żółci, który jednak nie powoduje zabarwienia żółtego.

## B. Zawartość bilirubiny we krwi.

H i j m a n s v a n d e r B e r g h, stosując odczyn dwuazowy E h r l i c h a do wykrywania barwnika żółci we krwi, stworzył metodę, pozwalającą nie tylko na wykrywanie drobnych nawet ilości bilirubiny we krwi (jeszcze w rozcieńczeniu 1 : 1500000), lecz również na określanie jej ilości sposobem kolorymetrycznym. Za jednostkę miary przyjmuje H. v. d. B e r g h roztwór bilirubiny 1 : 200000, co odpowiada 5 mg<sup>0</sup>/<sub>100</sub>. Odczyn v. d. B e r g h a nie jest wprawdzie swoisty dla bilirubiny, jednakże w osoczu krwi nie dają go żadne inne ciała, z wyjątkiem, co najwyżej, produktu rozkładu bilirubiny, biliprazyny. Istnieją najrozmaitsze modyfi-



kacje metody H. v. d. B e r g h a, zajmować się tu jednak niemi nie będziemy.

Badania za pomocą odczynu dwuazowego wykazały, że normalnie we krwi ludzkiej znajduje się pewna ilość bilirubiny, wynosząca przeciętnie 0,2 — 0,6 jednostki. Spotyka się jednak osobników zdrowych, u których ilość bilirubiny we krwi jest zwiększona i wynosi niekiedy nawet ponad 2 jednostki; stan taki nazywamy hiperbilirubinemią fizjologiczną lub konstytucjonalną. Szczególnie dużo barwnika żółci zawiera krew noworodków, nawet niezółtaczkowych, ilość bilirubiny dochodzi u nich bowiem niekiedy nawet do 8 jednostek.

Należy zaznaczyć, że fizjologiczne ilości bilirubiny we krwi są rozmaite u różnych gatunków zwierząt. Koń np. posiada normalnie znacznie więcej bilirubiny od człowieka, u psa natomiast bilirubiny we krwi zapomocą odczynu dwuazowego wogóle wykazać nie można.

W stanach żółtaczkowych ilość bilirubiny we krwi jest zawsze w mniejszym lub większym stopniu wzmożona i wynosi przeciętnie od kilku do kilkunastu jednostek, osiągając, zresztą, niekiedy ilości bardzo wielkie, nawet — w przypadkach żółtaczki zastoinowej — do 51 jednostek.

Poza możliwość wykrywania i określania ilościowego bilirubiny we krwi, metoda v. d. B e r g h a przyniosła jedno jeszcze ciekawe odkrycie. Okazało się, że, o ile w żółci odczyn v. d. B e r g h a powstaje odrazu, bez uprzedniego strącenia białka alkoholem, o tyle w osoczu krwi wypada on często dopiero po uprzednim dodaniu alkoholu. Bliższe badanie tej sprawy wykazało, że odczyn bez uprzedniego dodania alkoholu daje surowica w żółtaczce zastoinowej oraz w szeregu typów żółtaczki, związanej z chorobami miększu wątrobowego. Taki odczyn nazwał v. d. B e r g h odczynem bezpośrednim lub natychmiastowym.

Inaczej przedstawia się sprawa z żółtaczkami niezastoinowymi (np. żółtaczki hemolityczne, żółtaczka noworodków), w których bez uprzedniego dodania alkoholu odczyn nie wypada wcale lub wypada późno i niewyraźnie; odczyn taki nazwano opóźnionym. Surowice takich chorych dają natomiast odczyn dodatni i wyraźny

po uprzednim dodaniu alkoholu— mówimy wówczas o odczynie pośrednim. V. d. B e r g h spostrzegł jeszcze, że alkoholowy strąć białka porywa z sobą dużą ilość bilirubiny, dającej odczyn bezpośredni, nie porywając bilirubiny, reagującej pośrednio.

Istnieją wreszcie i takie stany żółtaczkowe, w których krew zawiera oba rodzaje bilirubiny, wobec czego surowica daje t. zw. odczyn dwuokresowy (F e i g l), polegający na stopniowym ciemnieniu słabej początkowo barwy czerwonej (ew. szybkim wzmożeniu jej nasilenia po dodaniu alkoholu).

Należy zaznaczyć, że w warunkach fizjologicznych, u ludzi zdrowych, istnieje we krwi jedynie bilirubina, dająca odczyn opóźniony i pośredni.

Ciekawem i mało dotąd zbadanem zjawiskiem jest kwestja przechodzenia bilirubiny do moczu, innemi słowy — przepuszczania jej przez nerki. Normalnie brak w moczu ludzkim bilirubiny, co by dowodziło, że i tutaj istnieje jakiś szczególny mechanizm regulujący, prawdopodobnie ze strony samych nerek. Badania v. d. B e r g h a wykazały, że bilirubina zaczyna przechodzić do moczu dopiero wówczas, gdy ilość jej we krwi osiąga pewien poziom; ten próg przechodzenia bilirubiny do moczu wynosi około 4 jednostek, t. j. 1 : 50000 — 1 : 60000, przechodzenie więc bilirubiny do moczu ma miejsce dopiero przy dość znacznym przekroczeniu jej ilości fizjologicznych. Nic też dziwnego, że we wczesnych okresach żółtaczki, mimo wyraźnej już hiperbilirubinemji, brak jeszcze bilirubinurji. Jednakże i tutaj, podobnie jak przy przechodzeniu bilirubiny do tkanek, odgrywają rolę jeszcze i jakieś inne czynniki, gdyż ilość bilirubiny we krwi nie zawsze decyduje o stopniu przechodzenia barwnika do moczu.

W moczu ludzkim występuje zawsze bilirubina, reagująca bezpośrednio, nie spotykamy w nim natomiast bilirubiny, dającej odczyn pośredni lub opóźniony. Przyczyny tego zjawiska nie znamy. Według niektórych autorów, odgrywa tutaj rolę stężenie bilirubiny we krwi; albowiem w żółtaczkach, związanych z gromadzeniem się we krwi wyłącznie bilirubiny pośredniej, ilość barwnika jest zazwyczaj znacznie niższa (2,5 — 3 jednostek, rzad-

ko więcej), niż zawartość jej we krwi w żółtaczkach zastoinowych oraz mieszanych, w których znajduje się we krwi bilirubina, reagująca bezpośrednio. Jednakże, nawet w przypadkach większego stężenia we krwi, bilirubina, reagująca pośrednio, nie przechodzi do moczu, w którym zjawia się jedynie urobilina. Według *Grunberga* i *Adlera*, warunkiem przechodzenia bilirubiny do moczu jest zwiększenie ilości cholesteryny we krwi. *Kanner* zwraca uwagę na fakt, że bilirubiny, reagującej pośrednio, nie przyjmują zarówno nabłonki nerkowe, jak i komórki gwiaździste; może tu więc chodzić o jakąś szczególną cechę tego barwnika, która powoduje niemożność chłonięcia go przez oba rodzaje komórek.

*Aschoff* przypuszcza, że zjawianie się w moczu ludzkim wyłącznie bilirubiny, reagującej bezpośrednio, zależy od zdolności przekształcania w nią bilirubiny z odczynem pośrednim przez nabłonki nerkowe (podobnego zdania jest *Rogers*). Należy, zresztą, zaznaczyć, że występują tu znaczne różnice u rozmaitych zwierząt; u psa np. nerka łatwo przepuszcza bilirubinę z odczynem pośrednim, którą też następnie znajduje się w moczu; w żółci i moczu żaby występuje zaś wogóle jedynie bilirubina, reagująca pośrednio. Zjawiska te dowodzą, że zdolność przepuszczania bilirubiny przez nerki, jak, zresztą, i charakter bilirubiny, zależy także od gatunku zwierzęcia.

Szczególnymi, odmiennymi u różnych zwierząt własnościami nerek w stosunku do wydzielania bilirubiny krwi można częściowo wytłumaczyć zachowanie się pewnych zwierząt po podwiązaniu przewodu wspólnego: u psów i królików po zabiegu tym powstaje żółtaczka, u gołębi natomiast żółtaczki w ten sposób wywołać przeważnie nie można. Nie stwierdzano też wzmożenia ilości bilirubiny we krwi w chorobach nerek. Fakty te mogłyby dowodzić, że utrudnienie wydzielania bilirubiny pociąga za sobą zmniejszenie jej produkcji.

Sprawa, na czym polega różnica pomiędzy bilirubiną, reagującą pośrednio, a dającą odczyn bezpośredni, należy do kwestyj dotąd niewyjaśnionych i żywo interesujących świat naukowy. Powstały liczne prace i liczne teorie, usiłujące wyjaśnić to zagadnienie.

H. v a n d e r B e r g h przypuszczał, że różnice w odczynach zależą od pewnych różnic w budowie chemicznej obu rodzajów bilirubiny, mianowicie, zmiana odczynu bezpośredniego na pośredni powstaje naskutek połączeń bilirubiny z białkami lub lipidami. Autor ten stwierdził, że ilość bilirubiny w sposobie reagowania roli nie odgrywa. Również według L e p e h n e g o, odczyn pośredni zależy od połączenia bilirubiny z ciałami białkowymi; autor ten nazywa bilirubinę reagującą pośrednio, jako będącą normalnym składnikiem krwi, bilirubiną czynnościową. Także L e v i - C r a i l s h e i m oraz R o g e r uważają bilirubinę pośrednią za związaną z białkiem; odbiałczenie bilirubiny ma przywracać jej normalne własności, dlatego, po zadziałaniu na nią alkoholem — daje ona zpowrotem odczyn bezpośredni. Należy zaznaczyć, że v. d. B e r g h otrzymywał przyspieszenie odczynu, używając zamiast alkoholu — kwasu chlorowego, kwasu cytrynowego i ługu sodowego; natomiast L e p e h n e stwierdził, że oprócz alkoholu przyspiesza odczyn tylko aceton. V. d. B e r g h wykazał jeszcze, że bilirubina z odczynem pośrednim utlenia się trudniej od bilirubiny, reagującej bezpośrednio.

A d l e r i S t r a u s uzależniają występowanie odczynu bezpośredniego od zmniejszenia ilości globulin w surowicy krwi; różnice w odczynie wiążą więc oni nie z odmianami chemicznymi samej bilirubiny, lecz z różnym charakterem ośrodka odczynu. Podobnego zdania jest szkoła R o s e n t h a l a. Według A s c h o f f a jednak, pogląd ten jest całkowicie pozbawiony podstaw, a doświadczenia z podwiązywaniem przewodu żółciowego wspólnego u zwierząt wskazują, że ilość globulin nie odgrywa w sposobie reagowania bilirubiny żadnej roli. Mianowicie, w doświadczeniach tych, zarówno we krwi, jak i w limfie, odczyn bilirubiny jest początkowo pośredni, później zaś dopiero przechodzi w bezpośredni, podczas gdy stosunek albumin do globulin wynosi przez cały czas: w limfie 3 : 1, we krwi zaś — 3 : 4. Również badania F i l i Ń s k i e g o nie stwierdziły żadnej zależności między zawartością globulin w surowicy a szybkością i sposobem powstawania odczynu dwuazowego.

Inni jeszcze autorzy uzależniają różne występo-

wanie odczynu dwuazowego od świeżości surowicy lub też od zawartości w niej katjonów i anjonów. *Thannhauer* i *Anderson* wykazali, że ogrzewanie surowicy z bilirubiną, reagującą pośrednio, przyspiesza odczyn, odwrotnie zaś, surowica żółtaczkowa, dająca odczyn bezpośredni, po 1-dniowym staniu w temperaturze pokojowej daje odczyn opóźniony. *Thannhauer* próbował również dodawać do surowicy żółtaczkowej rozmaitych składników żółci; okazało się, że kwasy żółciowe i cholesteryna nie zmieniają odczynu pośredniego, natomiast sole kwasów żółciowych hamują i opóźniają odczyn bezpośredni. Autor ten przypuszcza, że sole kwasów żółciowych tworzą z cząsteczką bilirubiny luźny związek, ulegający rozszczepieniu pod wpływem alkoholu. Zresztą, według *Thannhauera*, rozmaite wypadanie odczynu zależy może od najrozmaitszych czynników; może tu również odgrywać rolę stan rozpuszczenia bilirubiny w surowicy, t. j. wielkość cząsteczek koloidalnych, jakie tworzy bilirubina w roztworze (według *Leschkego*, bilirubina z odczynem pośrednim występuje w postaci cząsteczek większych, niż bilirubina, reagująca bezpośrednio). Nie można też wykluczyć, że oba rodzaje bilirubiny stanowią po prostu dwie różne odmiany chemiczne, być może, dwa związki izomeryczne (*Fowethera* myśli, że są to związki tautomeryczne).

*Grunenberg* spostrzegł, że bilirubina, reagująca bezpośrednio, rozpuszcza się bardzo dobrze w chloroformie, natomiast bilirubina z odczynem pośrednim jest w chloroformie nierozpuszczalna. Autor ten uzależnia występowanie odczynu bezpośredniego od wpływu na bilirubinę zasadowych składników żółci, zawartych w drogach żółciowych; rzeczywiście, zalkalizowanie osocza krwi sprawia, że bilirubina nierozpuszczalna dotąd w chloroformie — staje się rozpuszczalna; nie chodzi tu jedynie o stopień kwasoty lub zasadowości ośrodka, gdyż następne zobojętnienie osocza nie przywraca już bilirubinie jej poprzednich własności — ma tu raczej miejsce połączenie chemiczne bilirubiny z zasadami. Na poparcie swych poglądów *Grunenberg* przytacza przypadek *Schiffa* i *Eliasberga*, w którym

surowica dawała odczyn dwuazowy opóźniony, pomimo, iż chodziło o żółtaczkę mechaniczną z przeszkodą w drogach, wyprowadzających żółć; badanie sekcyjne wykazało jednak, że przewody żółciowe nie zawierają prawie wcale żółci, co, według *Grunenberga*, było przyczyną braku przekształcenia bilirubiny.

Także badania chemiczne *Küster*a wskazują, że istnieją dwa rodzaje bilirubiny, różniące się rozpuszczalnością w chloroformie; autor ten otrzymał te dwie różne odmiany bilirubiny przy przekrystalizowywaniu bilirubiny.

Wspomniemy tu wreszcie o odosobnionym poglądzie *Retzlaffa*, według którego bilirubina, dająca odczyn pośredni, powstaje z bilirubiny, reagującej bezpośrednio, podczas przechodzenia jej przez ścianę jelita (*Retzlaff* uważa bowiem, że niektóre typy żółtaczek, jak, zresztą, i bilirubinemia fizjologiczna, powstają z wysysania bilirubiny przez ścianę jelita do limfy, a następnie do krwi).

Badania lat ostatnich, zwłaszcza *Aschoffa* i jego uczniów, sprowadziły sprawę przekształcania bilirubiny z odczynem pośrednim na bilirubinę, reagującą bezpośrednio, na nowe tory. Przedewszystkiem spostrzeżono, że bilirubina, wytworzona napewno bez udziału komórek wątrobowych, np. spotykana w starych wylewach krwawych oraz w płynach wysiękowych, daje z reguły odczyn opóźniony. Tak samo w tkankach psa i królika, po wstrzyknięciu do nich hemoglobiny, spotykamy wyłącznie bilirubinę, reagującą pośrednio. U psów wreszcie, pozbawionych wątroby metodą *Manna* i *Magatha*, stwierdził *Makin* obecność jedynie bilirubiny z odczynem pośrednim.

Na szczególną uwagę zasługują spostrzeżenia *Kodamy* nad psami, zatrutowanymi toluylenodwuaminą. O badaniach *Kodamy* wspominaliśmy już w pierwszej części naszej pracy, stanowią one bowiem ważny przyczynek do kwestji wytwarzania barwnika żółci w komórkach USS. *Kodama* wykazał, że u psów, zatrutych toluylenodwuaminą, pierwsze zmiany histologiczne zjawiają się w wątrobie, w komórkach gwiazdzystych, brak natomiast jeszcze wówczas jakichkolwiek

zmian w komórkach wątrobowych. Otóż w okresie tym w osoczu krwi znajduje się już barwnik żółci, dający odczyn dwuazowy pośredni; innemi słowy, powstawanie bilirubiny z odczynem pośrednim zdaje się być ściśle związane z czynnością bilirubinotwórczą komórek USS. Dopiero po pewnym czasie zjawia się we krwi bilirubina, reagująca bezpośrednio. Według K o d a m y, zjawienie się jej zbiega się z wystąpieniem wałków żółciowych we włosowatych kanalikach żółciowych wątroby; według nowych badań, głównie szkoły japońskiej O h n o, toluylenodwuamina uszkadza kanaliki żółciowe, które stają się przepuszczalne dla żółci. W każdym razie zdaje się nie ulegać wątpliwości, że występowanie we krwi bilirubiny, reagującej bezpośrednio, jest ściśle związane z wysaniem do limfy i krwi bilirubiny, przedostającej się poprzez ściany kanalików żółciowych.

A s c h o f f i L e p e h n e wiążą powstawanie bilirubiny, dającej odczyn pośredni, z czynnością bilirubinotwórczą USS, podczas gdy bilirubina, reagująca bezpośrednio, ma powstawać przez przekształcanie bilirubiny z odczynem pośrednim w komórce wątrobowej. Innemi słowy, bilirubina, wytworzona przez komórki USS i dająca odczyn pośredni (A s c h o f f nazywa ją bilirubiną I), w czasie zetknięcia i wydzielania jej przez komórkę wątrobową, zostaje przekształcona na bilirubinę, reagującą bezpośrednio (którą A s c h o f f nazywa bilirubiną II). Tem tłumaczy się, że bilirubina, znajdująca się w żółci, daje już odczyn bezpośredni; dlatego również bezpośrednio reaguje bilirubina, występująca we krwi po wessaniu jej z kanalików żółciowych, t. j. po przejściu jej uprzedniem przez komórki wątrobowe. Komórka wątrobowa posiada więc zdolność przekształcania bilirubiny I w II — podobnie, jak komórka nerkowa.

Cały szereg późniejszych badań zdaje się potwierdzać hipotezę A s c h o f f a. Na szczególną uwagę zasługują tu doświadczenia z podwiązywaniem u psów przewodu żółciowego wspólnego. L e p e h n e i R e t z l a f f oraz K o d a m a stwierdzili, że również po podwiązaniu przewodu wspólnego u psa zjawia się we krwi najpierw bilirubina z odczynem opóź-

nionym (już po około 6 godzinach), a dopiero w kilka godzin potem (3—4 godz.) — bilirubina, reagująca bezpośrednio; według autorów tych, także i tutaj odczyn bezpośredni występuje dopiero wtedy, gdy można już stwierdzić oznaki zaczerwienienia wąłosowatych kanalików żółciowych przez wałki żółciowe. (N.B. według badań szkoły japońskiej, ma tu miejsce przesączenie się żółci przez uszkodzone naskutek zastoju ściany kanalików żółciowych — również niezależnie od powstawania wałków żółciowych). U królików zjawienie się we krwi po podwiązaniu przewodu wspólnego bilirubiny, reagującej bezpośrednio, zbiega się z wystąpieniem w wąłrobie ognisk, które K o d a m a uważał za martwicę; późniejsze badania H i y e d y wykazały, że są to ogniska uszkodzenia komórek wąłrobowych, powstające naskutek działania na komórki przenikającej przez ściany rozszerzonych kanalików — żółci. A więc i w przypadkach podwiązania przewodu wspólnego odczyn bezpośredni zależy od wydobywania się żółci z kanalików żółciowych do przestrzeni limfatycznych i następnego wsysania jej do limfy i krwi. A s c h o f f tłumaczy badania te w sposób następujący: początkowo, w następstwie podwiązania przewodu wspólnego, zostaje znacznie obniżona zdolność wąłroby do wydzielania gromadzącego się we krwi, a powstałego poza komórkami wąłrobowymi barwnika żółci, dającego odczyn opóźniony; nic więc dziwnego, że po pewnym czasie barwnik ten nagromadza się we krwi w ilości takiej, że można go już wykazać metodą v. d. B e r g h a (odczyn pośredni); dopiero po pewnym czasie zastój żółci prowadzi do wzmożenia ciśnienia żółci i przedostania się jej poza kanaliki, z następczem wsysaniem do dróg limfatycznych i krwionośnych bilirubiny, reagującej bezpośrednio. Dlatego to odczyn bezpośredni opóźnia się w stosunku do odczynu pośredniego.

A s c h o f f zwraca, zresztą, uwagę na inną jeszcze możliwość, mianowicie, że mogłoby we krwi gromadzić się tak wiele barwnika, reagującego pośrednio, że nie wystarczałoby substancji, łączącej się z nim i przekształcającej go w barwnik, reagujący bezpośred-



nio, jednakże brak na to dowodów. W każdym razie z chwilą, gdy raz zjawił się we krwi barwnik z odczynem bezpośrednim, pokrywa on coraz bardziej barwnik, reagujący pośrednio; dopiero po dłuższym trwaniu żółtaczki, w okresie jej zmniejszania się, zjawia się znowu we krwi bilirubina, reagująca pośrednio, zapewne jako wyraz uszkodzenia komórek wątrobowych, które nie mogą przyjmować i przekształcać wytworzonego poza nimi barwnika żółci (H i y e d a).

Doświadczenia z podwiązywaniem przewodu wspólnego wykazały, że również w limfie przewodu piersiowego zjawia się najpierw bilirubina, reagująca pośrednio, która ustępuje następnie miejsca bilirubinie z odczynem bezpośrednim. Szczegół ten podkreśla R o s e n t h a l, zwracając uwagę, iż, gdyby słuszne były poglądy A s c h o f f a o pochodzeniu bilirubiny I i II — w przewodzie piersiowym powinna się zjawić odrazu wsysana w wątrobie bilirubina II. A s c h o f f tłumaczy to jednak znacznym rozcieńczeniem bilirubiny we krwi i zagęszczaniem jej w wątrobie; nagromadzona w szczelinach limfatycznych wątroby stężona bilirubina, reagująca pośrednio, która nie może zostać wydzielona wskutek niedrożności przewodu wspólnego, dostaje się do ogólnego limfobiegu i do przewodu piersiowego; dopiero później również w limfie zjawia się bilirubina II, pochodząca już z wsysania z dróg żółciowych. Oprócz zagęszczania bilirubiny, reagującej bezpośrednio, przez wątrobę, mogłoby tu, zresztą, chodzić także o wytwarzanie bilirubiny przede wszystkim w komórkach gwiaździstych wątroby, skąd dostawałaby się dopiero do dróg limfatycznych i przewodu piersiowego.

Za poglądami A s c h o f f a przemawiają również doświadczenia B o l l m a n n a i M a n n a, którzy podają ciekawą i przekonującą krzywą zachowania się we krwi obu rodzajów bilirubiny po podwiązaniu przewodu żółciowego wspólnego i późniejszym usunięciu wątroby u psów. Pierwszy etap tych doświadczeń był całkowicie zgodny ze spostrzeżeniami L e p e h n e g o i R e t z l a f f a oraz K o d a m y; po wycięciu natomiast wątroby, we krwi ulegała zwiększeniu wyłącznie ilość bilirubiny, reagującej pośrednio, co jest dowodem,

że wątroba odgrywa ważną rolę w powstawaniu bilirubiny z odczynem bezpośrednim. W myśl swej teorii, nazywa *A s c h o f f* bilirubinę I, zatrzymaną we krwi, bilirubiną retencyjną, bilirubiną zaś II — wsysaną z dróg żółciowych — bilirubiną resorbcyjną.

Poglądy *A s c h o f f*a znakomicie ułatwiają zrozumienie powstawania i występowania obu typów bilirubiny. Jednakże poglądy te nie są dotąd udowodnione, i dlatego cały szereg autorów poglądów tych nie podziela.

*H e r x h e i m e r* wiąże występowanie bilirubiny, reagującej bezpośrednio, z uszkodzeniem komórek wątrobowych, którego wyrazem jest tworzenie wałków żółciowych we włosowatych kanalikach żółciowych. *R o s e n t h a l* przytacza jako dowód przeciwko poglądom *A s c h o f f*a doświadczenia z wstrzykiwaniem dożylnym bilirubiny, reagującej pośrednio, która przy wydzielaniu przez wątrobę nie przekształcała się w bilirubinę II, zachowując swój uprzedni charakter. *A s c h o f f* tłumaczy zjawisko to niemożnością porównywania czystej chemicznie bilirubiny, użytej do doświadczeń, z bilirubiną krwi.

Nie są bynajmniej sprzeczne z poglądami *A s c h o f f*a spostrzeżenia *M a k i n o*, który wykazał, że zarówno w żółci, jak i w moczu żaby spotyka się wyłącznie bilirubinę z odczynem pośrednim; albowiem u żaby stosunki wytwarzania zwłaszcza zaś wydzielania i charakteru bilirubiny mogą być całkowicie odmienne.

Niezrozumiała jest natomiast z punktu widzenia teorii *A s c h o f f*a zmiana stosunków ilościowych obu typów bilirubiny *in vitro*, w surowicy, pozostawionej przez czas dłuższy po pobraniu krwi lub też zadanej strącalnikami białka — zmieniającymi stężenie białek w surowicy. Dlatego *T h a n n h a u s e r*, nie odrzucając możliwości istotnej przeróbki bilirubiny przy jej wydzielaniu przez komórki wątrobowe — w myśl teorii *A s c h o f f*a, uważa za prawdopodobne, że i inne wpływy chemiczne na cząsteczkę bilirubiny — poza komórkami wątrobowymi, zapewne również w samym oso-

czu krwi — mogą powodować przekształcanie bilirubiny z odczynem pośrednim na reagującą bezpośrednio.

W obecnym stanie nauki nie wiemy właściwie, na czym polegają i od czego zależą różnice między obu typami bilirubiny. Z przytoczonych wyżej badań można wyciągnąć jedynie wniosek że dużo przemawia za słuszością poglądów A s c h o f f a, według których bilirubina, reagująca pośrednio, jest to barwnik, w y t w o r z o n y p r z e z k o m ó r k i U S S l u b w s a m e j k r w i, k t ó r y n i e z e t k n ą ł s i ę j e s z c z e z k o m ó r k ą w ą t r o b o w ą, bilirubina zaś, dająca odczyn bezpośredni, p o w s t a j e p r z y p r z e r ó b c e b i l i r u b i n y I w k o m ó r c e w ą t r o b o w e j. W każdym razie szkoła A s c h o f f a, odrzucając kategorię możliwości wytwarzania barwników żółciowych w komórkach wątrobowych, przyjmuje jednak pewną przeróbkę przez te komórki wytworzonego poza niemi barwnika żółci. Nie można też wykluczyć wpływu na bilirubinę ciał, zawartych w żółci, ew. wydzielin gruczołów większych dróg żółciowych.

Od obecności jednego lub drugiego typu bilirubiny we krwi uzależnia się często dziś jeszcze rozpoznawanie charakteru żółtaczki. Jednakże tej metody dajagностycznej nie należy przeceniać.

Bilirubina nie jest jedynym barwnikiem, występującym we krwi, limfie oraz tkankach ustroju w żółtaczce. Przedewszystkiem często obok bilirubiny spotykamy również biliwerdynę. Oprócz tych dwóch barwników, będących, zresztą, normalnymi składnikami żółci ludzkiej i zwierzęcej, zjawiają się w stanach patologicznych niekiedy jeszcze i inne barwniki. Do barwników takich należy przedewszystkiem h e m a t y n a, którą widuje się niekiedy w żółtaczkach ludzkich (w niedokrewności złośliwej i żółtaczkach hemolitycznych) oraz u psów, pozbawionych wątroby.

J e n k e w przypadku ciężkiej rodzinnej żółtaczki hemolitycznej wykazał w moczu chorego obecność innego jeszcze ciała pyrołowego, które udało się autorowi

temu izolować i wykrystalizować; barwnik ten, koloru żółtego, jest ciałem pokrewnem bilirubinie. J e n k e nazwał odkryty przez siebie barwnik — hemorubina. Z ważniejszych własności chemicznych hemorubiny wymienić należy: nierozpuszczalność w chloroformie, znaczną wrażliwość na zasady i tlen, ujemny lub nieprawidłowy odczyn G m e l i n a, natomiast dodatni odczyn dwuazowy.

U psów, pozbawionych wątroby metodą M a u n a i M a g a t h a, E n d e r l e n, T h a n n h a u s e r i J e n k e wykazali obecność innego jeszcze barwnika żółtego, niedającego odczynów G m e l i n a ani v. d. B e r g h a i silnie blaknącego na świetle. Ciała tego, nazwanego przez autorów ksantorubina, nie udało się wykrystalizować i bliżej zanalizować. Początkowo sądzili oni, że mają do czynienia z barwnikiem o charakterze lipochromu, później jednak doszli do wniosku, że również i ten barwnik jest ciałem pyrolozem, pochodnem hemoglobiny i pokrewnem bilirubinie.

Nie jest wyłączone, że hemorubina i ksantorubina są odmianami lub nawet izomerami bilirubiny. Możliwe też, że są to ciała pośrednie w przeróbce hemoglobiny na bilirubinę (ksantorubina powstaje napewno poza wątrobą, hemorubina zaś — w żółtaczce hemolitycznej). W każdym razie jest bardzo prawdopodobne, że takim właśnie ciałem pośrednim jest hematyna.

Dla wyczerpania kwestji barwników osocza krwi wspomnieć jeszcze należy, że zawiera ono stale pewne ilości lipochromów, karotynv i ksantofilu, dających wraz z bilirubiną żółte zabarwienie osocza. Wyjątkowo lipochromy, zwłaszcza karotyna, mogą gromadzić się w tak wielkiej ilości (głównie po spożyciu bogatych w nie pokarmów roślinnych, np. marchwi), że wywołują żółte zabarwienie powłok skórnych; mówimy wówczas o „żółtaczce karotynowej“. Taka „żółtaczka karotynowa“ nie posiada przeważnie żadnego znaczenia patologicznego (chyba, że wiąże się z zaburzeniem przemiany materji tłuszczowej).

### Patogeneza żółtaczek.

W rozdziale tym zajmiemy się obecnymi poglądami na mechanizm powstawania żółtaczek oraz ważniejszymi podziałami tych stanów chorobowych.

#### A. Mechanizm powstawania żółtaczek.

Dawniej uważano, że żółtaczki powstają wyłącznie na drodze mechanicznej, t. j. naskutek zamknięcia światła przewodu wyprowadzającego wątroby. Teoria ta łączyła się ściśle z poglądami, według których jedynym miejscem wytwarzania barwnika żółci były komórki wątrobowe. Pojawiały się wprawdzie zdania, że żółtaczka może pochodzić również ze zmian w samej krwi (np. A r e t ä u s), jednakże poglądom tym nie przyisywano większego znaczenia.

W miarę postępu medycyny okazało się jednak, że istnieją stany żółtaczkowe, których nie można wytłumaczyć prostą niedrożnością dróg żółciowych. Dla przykładu wymienimy tu cały szereg żółtaczek, występujących w przebiegu ostrych chorób zakaźnych, w przebiegu najrozmaitszych zatruc, żółtaczki rodzinne, żółtaczki w niedokrewności złośliwej i t. p., dla których nie znajdowano zupełnie wytłumaczenia mechanicznego. Zjawiała się więc potrzeba wyjaśnienia etiologii stanów żółtaczkowych niemechanicznych w inny sposób. Zaczęły się mianowicie ukazywać poglądy, że w przypadkach takich odgrywają rolę zaburzenia czynnościowe komórek wątrobowych, i że owe zaburzenia zmieniają własności wydzielnicze komórek, powodując nieprawidłowe wydzielanie żółci (Q u i n c k e).

Dla wyjaśnienia zmienionej czynności komórek wątrobowych przyjmuje M i n k o w s k i, a za nim inni autorzy — podwójne wydzielanie komórek wątrobowych: 1. zewnętrzne — do przewodów żółciowych (barwnik żółci, kwasy żółciowe i inne składniki żółci) oraz 2. wewnętrzne — do krwi i dróg limfatycznych (przedewszystkiem cukier i mocznik). Według M i n k o w s k i e g o, uszkodzenie komórek wątrobowych powoduje zmianę kierunku wydzielania; barwnik żółci, ew. wraz z innymi składnikami żółci, zostaje wydzielany nie do przewodów żółciowych, lecz w kierunku odwrotnym — do krwi i lim-

fy. Zjawisko takie nazywa M i n k o w s k i „*parapedesis*“, P i c k zaś — „*paracholia*“. L i e b e r m e i s t e r określa ten rodzaj żółtaczki jako „*Diffusionsicterus*“. Poglądy te, jako oparte na całkowicie hipotetycznym i nieprawdopodobnym zjawisku „*parapedesis*“, są już obecnie prawie całkowicie zarzucone.

Należy również wspomnieć o poglądach N a u n y n a, który wprowadził pojęcie t. zw. „*Cholangiocholie*“ lub „*Capillarcholantie*“. Pod terminem tym rozumie N a u n y n ostre lub przewlekłe uszkodzenie wewnątrzrzazikowych kanalików żółciowych, powstające bądź pierwotnie — na tle zakaźnym lub toksycznym, bądź wtórnie — w żółtaczce zastoinowej. Autor ten nie odrzucał, zresztą, istnienia procesu „*parapedesis*“. Wprowadzone przezeń pojęcie „*Cholangiocholie*“ obejmuje, jak widzimy, najrozmaitsze cierpienia i nie daje żadnego wyjaśnienia kwestji powstawania żółtaczek. Dlatego też poglądy N a u n y n a zupełnie się nie utrzymały.

Wymienimy tu jeszcze całkowicie odrębną teorię B r o w i c z a, który wiązał powstawanie wszelkich typów żółtaczek z nadczynnością komórek wątrobowych i połączeniem z nią nadmiernem wytwarzaniem żółci.

Wszystkie powyższe poglądy uważają wątrobę za narząd, od którego uszkodzenia ściśle zależy żółtaczka. Istnieją jednak i inne zdania. V i r c h o w odróżniał postać żółtaczki, której powstawanie wiązał ze wzmożonym wytwarzaniem barwnika żółci, niezależnie od wątroby; postać tę nazwał żółtaczką krwiorodną (hematogenną). Dzisiaj jeszcze wielu autorów uważa za żółtaczkę krwiorodną żółtaczkę hemolityczną.

### **Budowa histologiczna wątroby w warunkach prawidłowych oraz w stanach żółtaczkowych.**

Dla zrozumienia całego szeregu zjawisk, spostrzeganych w przebiegu żółtaczek, oraz związanych z nimi poglądów na powstawanie stanów żółtaczkowych, konieczna jest znajomość budowy histologicznej wątroby. Dlatego podajemy tutaj najważniejsze dane z histologii zrazika wątrobowego, który stanowi zasadniczą jednostkę miąższu wątroby.

Według B r o w i c z a, przewody żółciowe międzykomórkowe miały się stykać bezpośrednio z włosowatymi naczyniami krwionośnymi wątroby, wobec czego zwiększone ciśnienie w obrębie przewodów powodowałyby bezpośrednio przedostawanie się żółci do krwi. Późniejsze badania stwierdziły jednak, że kanaliki żółciowe oraz naczynia krwionośne nigdzie się ze sobą nie stykają. F i e s s i n g e r przypuszcza nawet, że spostrzeżenia B r o w i c z a były wynikiem posługiwania się przez tego autora nieodpowiednim, patologicznym materiałem.

Nowsze badania nad przebiegiem i budową kanalików żółciowych zawdzięczamy E p p i n g e r o w i, który opracował metodę, pozwalającą na swoiste barwienie włosowatych kanalików żółciowych. Autor ten wykazał, że międzyzrazikowy przewód żółciowy w miejscu wejścia do zrazika ulega niewielkiemu pęcherzykowatemu rozszerzeniu (jest to t. zw. wstawka — *ampulla*), w którego obrębie nabłonek przewodu ulega spłaszczeniu — przy zachowaniu rąbka oskórkowego; następnie przewód rozgałęzia się już na kanaliki włosowate o przebiegu równoległym do beleczek wątrobowych. Od kanalików tych odchodzą pod kątem prostym kanaliki międzykomórkowe, umiejscowione zawsze pomiędzy dwiema komórkami. W ten sposób kanaliki żółciowe międzykomórkowe są otoczone przez komórki wątrobowe i w warunkach fizjologicznych — szczególnie niezmiernie ważny! — nie stykają się nigdzie ze ścianami naczyń krwionośnych (E p p i n g e r, A b r a m o w i S a m o i ł o w i c z), które leżą po przeciwnej stronie komórek wątrobowych, oddzielone jeszcze od tych ostatnich szczelinami limfatycznymi, zwanymi przestrzeniami D i s s e g o. Ściany tych włosowatych naczyń krwionośnych są utworzone przez komórki gwiaździste K u p f f e r a, nazwane przez B r o w i c z a komórkami ściennymi.

Należy jeszcze zaznaczyć, że, jak to podaje histolog P f u h l, przewody żółciowe międzykomórkowe dają ślepe wypustki w kierunku włosowatych naczyń krwionośnych, wypustki nie stykające się zresztą nigdzie w warunkach normalnych z naczyniami. Zasługuje wreszcie na uwagę zagadnienie przestrzeni limfatycznej

**D i s s e g o.** W piśmiennictwie daje się dostrzec wyraźną rozbieżność poglądów na tę sprawę; o ile histolodzy (m. in. **H e r i n g i S i m p s o n, L e e**) stanowczo twierdzą, że przestrzeni **D i s s e g o** w normalnej wątrobie wogóle niema, o tyle anatomo-patolodzy (**E p p i n g e r, A s c h o f f**, autorzy japońscy i i.) nie tylko podkreślają istnienie przestrzeni limfatycznych **D i s s e g o**, ale w dodatku przypisują im duże znaczenie we wsysaniu żółci i patogenezie żółtaczek.

Przechodzimy z kolei do omawiania zmian w mięszu wątrobowym w przypadkach żółtaczek. Do klasycznych należą tu znowu prace **E p p i n g e r a**, który w obrazie mikroskopowym wątroby — w kanalikach żółciowych lub komórkach wątrobowych — poszukiwał przyczyny i mechanizmu powstawania żółtaczek.

Zacynamy od żółtaczek, spowodowanych zastojem żółci w razie przeszkody jej odpływu z dróg żółciowych. W przypadkach takich przewody żółciowe ulegają znacznemu rozszerzeniu, przybierającemu często postać żyłkowatą, tak, że ściana rozdętego kanalika może dochodzić do ściany włosowatego naczynia krwionośnego. Rozdęty kanalik może wreszcie pękać, a żółć dostaje się do szczelin limfatycznych, następnie zaś z limfą dróg limfatycznych, biegnących od wątroby, oraz przewodu piersiowego, zostaje zaniesiona do krwi. Nie ulega, zresztą, wątpliwości, że możliwe jest również wsysanie żółci, wylanej poza kanaliki żółciowe, wprost do naczyń krwionośnych — z pominięciem układu limfatycznego; dowodzą tego badania doświadczałne, mianowicie występowanie żółtaczki z podwiązania przewodu wspólnego także przy podwiązanym przewodzie piersiowym. Możliwe jest wreszcie przechodzenie żółci do szczelin limfatycznych i naczyń krwionośnych *per diapedesin* — przez zachowaną jeszcze, a tylko scieżczałą ścianę rozszerzonego kanalika żółciowego.

Wiemy już, że istnieje cały szereg stanów żółtaczkowych, w których brak jakichkolwiek objawów niedrożności w drogach wyprowadzających wątroby. Takie typy żółtaczek określano doniedawna nazwą żółtaczki dynamicznej lub czynnościowej (*icterus dynamicus*); należy, zresztą, zaznaczyć, że pojęcie żółtaczki dynamicz-



nej nie było ściśle ustalone i jednoznaczne, i różni autorzy rozumieli pod niem rozmaite postaci żółtaczek.

Badania E p p i n g e r a nie ograniczyły się jedynie do prób wyjaśnienia powstawania żółtaczki mechanicznej; autor ten zajął się również innymi typami żółtaczek.

Wspominaliśmy już, że w przypadkach żółtaczki zastoinowej występują znaczne rozszerzenia włosowatych kanalików żółciowych; rozszerzenia takie prowadzą do mniej lub więcej poważnego uszkodzenia komórek wątrobowych. Niekiedy w kanalikach żółciowych, rozszerzonych, stwierdzić można obecność t. zw. skrzeplin czyli wałków żółciowych, które składają się z ciał białkowych (ew. z domieszką lipidów), mocno nasyconych barwnikami żółci. E p p i n g e r początkowo uważał je za wyraz plejochromji, t. j. nadmiernego wytwarzania barwnika żółci; podobne twory spotykał on również w przypadkach ludzkiej żółtaczki niezastoinowej oraz w żółtaczce doświadczalnej przy zatrucaniu zwierząt arsenowodorem lub toluylenodwuaminą. Potem E p p i n g e r doszedł do wniosku, że powstawanie wałków żółciowych jest związane przedewszystkiem z wydzielaniem patologicznej żółci, zawierającej duże ilości białka, co znów zależy od „przepuszczania“ dużych ilości białka przez komórki wątrobowe — analogicznie do nabłonków nerkowych; dlatego T h a n n h a u s e r używa nazwy „wałki żółciowe“, analogicznie do wałków moczowych. Mamy tu więc do czynienia z albuminocholją, powstającą w związku z nieomogą czynnościową lub uszkodzeniem komórek wątrobowych. Powstawanie wałków żółciowych w takiej żółci zależy od wzmożonej ilości białka i związanej z jego obecnością lepkości żółci.

Tworzenie wałków żółciowych pociąga za sobą poważne następstwa. Wałki te zaczopowują bowiem włosowate kanaliki żółciowe, powodując ogniskowe zastoje żółci. Powstaje więc coś w rodzaju błędnego koła: uszkodzone komórki wątrobowe wydzielają nieprawidłową żółć, co powoduje ze swej strony zaczopowanie kanalików żółciowych; w związku z zaczopowaniem zaś, komórki wątrobowe ulegają jeszcze większemu uszkodzeniu przez rozszerzające się teraz ponad wałkami kanaliki

żółciowe, rozdęte zaś kanaliki ulegają pękaniu, a żółć dostaje się do krwiobiegu. Tworzenie wałków żółciowych stanowi więc również ważny czynnik żółtaczkotwórczy, związany z zaburzeniami czynnościowymi w komórkach wątrobowych. Występowanie wałków żółciowych w przypadkach żółtaczki mechanicznej (zjawiają się one zwłaszcza w przypadkach przewlekłych) jest również wyrazem uszkodzenia komórek wątrobowych przez rozszerzone kanaliki żółciowe, ew. nawet przez bezpośrednie działanie wylanej z pękniętych kanalików lub przenikającej przez ich ścieńczałą ścianę żółci. Widzimy więc, że obecność wałków żółciowych nie jest bynajmniej charakterystyczna dla pewnych określonych typów żółtaczek, występują one bowiem w najrozmaitszych postaciach żółtaczek w związku z uszkodzeniem komórek wątrobowych.

**E p p i n g e r**, na podstawie swych badań, opisuje inną jeszcze odmianę żółtaczki, która zależy również od pęknięcia kanalików żółciowych, jednakże bez ich uprzedniego rozszerzenia i bez zaczopowania wałkami. Takie pęknięcie kanalików spotykał **E p p i n g e r** przy dużych zmianach w mięszu wątrobowym, kiedy komórki wątrobowe ulegają na mniejszej, czy większej przestrzeni zwyrodnieniu lub obumieraniu; następuje wówczas łatwo połączenie między kanalikami żółciowymi a szczelinami limfatycznymi i naczyniami krwionośnymi. W takich przypadkach żółtaczka jest związana ze zniszczeniem mięszu wątrobowego, a pęknięcie przewodów żółciowych zależy tutaj nie od zmian wewnątrzkanalikowych, lecz od rozrywania kanalików od zewnątrz, skutkiem, jak powiada autor, „Usur von aussen“.

Odkrycie przez **E p p i n g e r**a typu żółtaczek, związanego ze zniszczeniem lub uszkodzeniem komórek wątrobowych, wyjaśniało etiologię całego szeregu żółtaczek, których powstawanie tłumaczono dotychczas najrozmaitszemi, często nieprawdopodobnymi hipotezami. Do takich typów żółtaczek należy przede wszystkim t. zw. żółtaczka nieżytowa (*icterus catarrhalis*), której przyczynę upatrywano dawniej w nieżytach dwunastnicy i dróg żółciowych, nieżytach połączonych z zaczopowaniem brodawki **V a t e r a** przez czop śluzowy (**V i r**

chow); jednakże zmian tych nigdy prawie nie udawało się stwierdzić na stole sekcyjnym. Natomiast dane kliniczne wykazywały stale w takich przypadkach niedomogę mięszu wątrobowego; spotykano również przypadki, w których łagodna pozornie żółtaczka nieżykowa przeistaczała się następnie w ostry żółty zanik lub w marskość wątroby. E p p i n g e r wykazał za pomocą badań anatomicznych, że żółtaczka nieżykowa jest przeważnie wyrazem poważnego uszkodzenia komórek wątrobowych (*hepatitis destructiva* lub *serosa*). Prace E p p i n g e r a pouczają, że wszelkie typy żółtaczek, przebiegające z uszkodzeniem komórek wątrobowych, należy traktować bardzo poważnie.

Badania E p p i n g e r a nie tłumaczą wprawdzie powstawania wszystkich znanych typów żółtaczek, jednakże wyjaśniają one bardzo wiele zjawisk, dotąd niezrozumiałych, z zakresu patogenezy stanów żółtaczkowych. Z badań tych wynika, że, oprócz żółtaczek czysto mechanicznych, zależnych od pierwotnego zamknięcia światła przewodów wyprowadzających wątroby, istnieje również drugi typ żółtaczek, zależnych od uszkodzenia komórek wątrobowych, i to bądź w sensie ich obumierania — z następnem rozrywaniem przylegających do komórek kanalików żółciowych, bądź też w sensie zaburzenia ich czynności, co powoduje wydzielanie patologicznej, obfitującej w białko i prowadzącej do powstawania wałków żółci.

### **Żółtaczka hemolityczna.**

Zkolei omówimy odróżnianą dotychczas jeszcze przez większość autorów trzecią postać żółtaczki, zwaną żółtaczką hemolityczną. Ten typ żółtaczki występuje w chorobach, połączonych ze znacznym rozpuszczaniem krwinek czerwonych, a więc w przebiegu niedokrewności złośliwej, w zatruciach jadami hemolitycznymi, w postaci t. zw. żółtaczki rodzinnej i t. p. W myśl poglądów szkoły A s c h o f f a, ten typ żółtaczki ma powstawać całkowicie pozawątrobowo, jedynie na drodze wzmożonej produkcji barwnika żółci przez komórki USS (ew. i w samej krwi); toteż A s c h o f f nazywa żółtaczkę hemolityczną żółtaczką z nadczynności. E p p i n g e r

używa dla tego rodzaju żółtaczek terminu żółtaczka wątrobowo-śledzionowa, przypisując duże znaczenie w jej powstawaniu tworzeniu bilirubiny przez USS śledziony (obecność wzmożonej ilości bilirubiny w żyły śledzionowej, poprawa stanu chorych w żółtaczce hemolitycznej po usunięciu śledziony).

Powstawanie żółtaczek hemolitycznych jest połączone z niemożnością wydzielania przez komórki wątrobowe wytwarzanej w nadmiarze, w związku z nadmiernym rozpadem krwinek czerwonych, bilirubiny; dlatego barwnik pozostaje i krąży we krwi. Ma tu więc miejsce niestosunek między nadmierną podażą barwnika a jego niedostatecznym wydzielaniem. Co do przyczyn, jakie powodują niemożność wydzielania przez wątrobę bilirubiny w takich przypadkach — mogą istnieć dwie możliwości: 1. albo komórka wątrobowa jest całkowicie normalna, jednakże posiada pewien ograniczony stopień wydolności w przyjmowaniu i wydzielaniu barwnika żółci; dlatego komórka nie jest w stanie wydzielić barwnika żółci, wytworzonego w ilości, przekraczającej jej możliwości (A s c h o f f); 2. albo też komórka wątrobowa jest w pewnym stopniu uszkodzona, i to jest przyczyną jej zmniejszonej sprawności wydzielniczej.

Co do możliwości pierwszej, istnienie jakiegokolwiek ograniczenia czynności wydzielniczej komórek wątrobowych w stosunku do barwnika żółci jest zupełnie niedowiedzione i wydaje się mało prawdopodobne. Przeciwno możliwości tej przemawiają także liczne badania szeregu autorów (m. in. Y l p p ö, M a k i n o, K o d a m a), którzy, wstrzykując do krwiobiegu zwierząt (gołębi, psów) duże nawet ilości żółci lub czystej bilirubiny, już po paru godzinach (najwyżej po 3-ch) stwierdzali brak jej we krwi badanych zwierząt; dowodzi to właśnie znacznej wydolności wątroby w stosunku do wydzielania bilirubiny z żółcią. Również wstrzykiwania najrozmaitszych czynników hemolitycznych (nieuszkodzających wątroby), połączone ze wzmożonym rozpadem krwinek czerwonych i nadmierną produkcją barwnika żółci, prowadzą jedynie do wzmożenia ilości bilirubiny w żółci, natomiast poziom barwnika żółci we krwi ulega conajwyżej nieznacznym i czasowym zaburzeniom.

Wszystkie te badania dowodzą, że komórki wątrobowe doskonale dają sobie radę z wydzielaniem dużych nawet ilości bilirubiny. Innymi słowy, wydaje się mało prawdopodobnym, że powstawanie t. zw. żółtaczek hemolitycznych stoi w związku z fizjologicznym ograniczeniem wydolności komórek wątrobowych.

Słusznie też zwraca uwagę T h a n n h a u s e r, że w dwóch typowych postaciach żółtaczk hemolitycznej, w typie wrodzonym M i n k o w s k i e g o oraz typie nabytym H a y e m a, ilości bilirubiny, podawane komórkom wątrobowym, nie są wcale tak wielkie, prawdopodobnie mniejsze, niż te, które są wytwarzane przy dużych wylewach krwawych, a które nie powodują nietylko żółtaczk, lecz nawet wzmożenia ilości bilirubiny we krwi. Spotykanie niekiedy występowanie lekkiej żółtaczki w przypadkach zawałów krwotocznych płuc nie dowodzi bynajmniej, że jest to żółtaczka hemolityczna (jak myśli E p p i n g e r), równie dobrze może tu bowiem chodzić o żółtaczkę, powstającą na tle toksycznym w związku z uszkodzeniem komórek wątrobowych nasłutek zastoju krwi, wywołanego niedomogą serca; za takim ujęciem sprawy przemawiają badania M a u g e r i, któremu udawało się wywoływać żółtaczkę u zwierząt po 4 — 5-krotnym wlewaniu krwi do płuca, podczas gdy pierwsze porcje wlewanej krwi zostawały szybko wessane, nie powodują żółtaczk; prawdopodobnie i tutaj w powstawaniu żółtaczki odgrywa zasadniczą rolę toksyczne uszkodzenie wątroby, zależne od powtarzanych wlewań krwi.

Wszystkie powyższe badania dowodzą, że sama nadprodukcja barwnika żółci nie jest jeszcze w stanie spowodować żółtaczk, do wystąpienia której konieczna jest jednoczesna niewydolność komórek wątrobowych w wydzielaniu barwnika żółci, a więc niedomoga czynnościowa tych komórek. Jednakże wyraźniejsze niedomogi wątroby w przypadkach żółtaczek hemolitycznych typu M i n k o w s k i e g o i H a y e m a oraz w żółtaczce towarzyszącej niedokrewności złośliwej — nie spotyka się (m. in. F i l i Ń s k i). Pomimo to O h n o zwraca uwagę na częstą obecność w moczu chorych z żółtaczka hemolityczna dużych niekiedy ilości urobiliny, co do-

wodzi uszkodzenia czynnościowego komórek wątrobowych. Ohno przytacza również badania K i k u c h i nad sprawnością wątroby, który stwierdził, że, w razie rozlanego uszkodzenia wątroby, nawet b. drobne zaburzenia mogą już znacznie wpływać na wydzielanie bilirubiny, o wiele silniej, niż odosobnione duże ogniska poważnych uszkodzeń miąższu wątrobowego. Zwrócimy również uwagę na spotykane przez niektórych autorów w przypadkach żółtaczek hemolitycznych typu M i n k o w s k i e g o i H a y e m a oraz w niedokrewności złośliwej wątki żółciowe w kanalikach wątroby, co także dowodziłoby pewnych zaburzeń czynnościowych ze strony komórek wątrobowych.

Badania lat ostatnich wykazały jeszcze, że niektóre typy żółtaczek doświadczalnych, uważane doniedawna przez większość autorów za związane ściśle z hemolizą krwinek czerwonych pod wpływem wprowadzanych zwierzętom jadów hemolitycznych, nie są w rzeczywistości żółtaczkami hemolitycznymi. Należą tu przede wszystkim badania szkoły japońskiej O h n o, głównie H i y e d y i I t o h a.

H i y e d a wykazał, że przyczyną żółtaczki toluylenodwuaminowej jest wyłącznie uszkodzenie chemiczne kanalików żółciowych, głównie ich części najdelikatniejszej — wstawek; żółć przenika następnie przez uszkodzone ściany kanalików, zostaje wessana do szczelin limfatycznych i zanieciona wreszcie z limfą przewodu piersiowego do krwiobiegu. Bezwzględny dowodem tego mechanizmu jest zjawianie się we krwi zatrutych zwierząt (głównie psy) barwnika żółci już w okresie, gdy brak jeszcze rozszerzenia włosowatych kanalików żółciowych i obecności w nich wątków żółciowych. Badanie histologiczne wątroby wykazuje jedynie „wyjaśnienie” (*clarificatio*) komórek wątrobowych, identyczne z tem, jakie H i y e d a spostrzegał u psów po podwiązaniu przewodu wspólnego, a zależne od działania żółci, przenikającej *per diapedesin* przez ściany uszkodzonych kanalików i rozcieńczającej się limfą (według H i y e d y, pochodzącą z przestrzeni okołonaczyniowych). Działanie żółci na komórki wątrobowe uszkadza je wtórnie, powodując następnie wydzielanie nieprawidłowej żółci

i powstawanie wałków żółciowych. Że żółć zostaje wysysana do szczelin (ew. przestrzeni) limfatycznych i dopiero z limfą zanoszona do krwiobiegu, dowodzą badania nad podwiązywaniem przewodu piersiowego; mianowicie, u zwierząt z podwiązaniem przewodem piersiowym bilirubina zjawia się we krwi po podaniu toluylenodwuaminy znacznie później i w znacznie mniejszej ilości, niż u zwierząt z niezmiennym przewodem piersiowym; opóźnienie takie dochodzi do 10 i więcej godzin. Pośrednictwa układu limfatycznego w przeprowadzaniu bilirubiny z wątroby do krwi dowodzą również badania Y u a s y, który stwierdził, że w chwili zjawiania się barwnika żółci we krwi u zwierząt, zatrutych toluylenodwuaminą, limfa przewodu piersiowego zawiera bilirubiny 2 — 3 razy więcej, niż krew.

Okazało się również, że wpływ śledziony na powstawanie żółtaczki toluylenodwuaminowej nie wyraża się wcale we wzmożonej hemolizie (jak to przypuszczał E p p i n g e r), lecz jedynie w przekształcaniu nieposiadającej *in vitro* własności hemolitycznych toluylenodwuaminy przez śledzionę na ciało trujące, hemolityczne. Dowodzą tego próby z wycinaniem śledziony lub podwiązywaniem żyły śledzionowej, oraz z łączeniem żył śledzionowych dwóch różnych psów, z których jeden był zatruty, drugi zaś normalny; żółtaczka występowała zawsze u tego psa, u którego do wątroby dostawał się jad, przerobiony uprzednio w śledzionie. Przekształcania jadu wewnątrz ustroju dowodzi również paradoksalne na pozór zjawisko, polegające na tem, że toluylenodwuamina, wstrzyknięta podskórnie, daje żółtaczkę prędzej, niż wstrzyknięta bezpośrednio do krwi (różnica wynosi 2 lub więcej godzin).

Badania powyższe wykazują, że żółtaczka toluylenodwuaminowa nie jest żółtaczką hemolityczną, powstaje zaś przez wsysanie żółci z wątroby do limfy i krwi; w późniejszym okresie jest ona w pewnym stopniu również żółtaczką retencyjną, zależną od uszkodzenia sprawności wydzielniczej komórek wątrobowych.

Również kwestja żółtaczki fenylohydrazynowej, uważanej doniedawna za typową żółtaczkę hemolityczną, uległa w ostatnich latach rewizji. I t o h wykazał, że

żółtaczką ta nie jest żółtaczką hemolityczną, powstającą z nadczynności, lecz żółtaczką retencyjną, zależną od uszkodzenia i zaburzenia czynności komórek wątrobowych; w późniejszym okresie, w związku z uszkodzeniem kanalików żółciowych, ma również miejsce wsysanie żółci z wątroby. Wnioski swe wyprowadził I t o h z badań nad przebiegiem żółtaczką fenylohydrazynowej, który jest identyczny z przebiegiem żółtaczką po wycięciu wątroby. Fenylohydrazyna powoduje wprawdzie hemolizę i związane z nią wzmożone wytwarzanie bilirubiny, jednakże czynniki te same przez się nie wywołują żółtaczką.

Omówione tu badania dowodzą, że t. zw. jady hemolityczne powodują powstawanie żółtaczką nie za pośrednictwem hemolizy, lecz przez uszkodzenie miąższu wątrobowego (komórek wątrobowych lub kanalików żółciowych); zrozumiemy teraz brak żółtaczką po zatruciu toluylenodwuaminą lub fenylohydrazyną zwierząt pozbawionych wątroby, który R o s e n t h a l wysuwał jako dowód powstawania bilirubiny w komórkach wątrobowych.

Oczywiście, wyników badań doświadczalnych nie można przenosić na t. zw. żółtaczką hemolityczne ludzkie, zwłaszcza, że nawet u rozmaitych zwierząt doświadczalnych podawanie jądów, wywołujących żółtaczką (a nawet podwiązywanie przewodu wspólnego), daje najrozmaitsze wyniki; dla przykładu wspomnę tu, iż klasyczny jad żółtaczkotwórczy u psa — toluylenodwuamina — nie wywołuje zupełnie żółtaczką u królika.

Jednakże połączenie badań doświadczalnych z badaniami klinicznymi nasuwa poważne wątpliwości co do istnienia odrębnej grupy żółtaczek hemolitycznych u ludzi. Jest wysoce prawdopodobne, że żółtaczką typu M i n k o w s k i e g o i H a y e m a, jak również żółtaczką w niedokrewności złośliwej — odnieść należy do grupy żółtaczek z zatrzymania barwnika żółci, ew. częściowo również z wsysania żółci. Tęgo zdania jest zwłaszcza O h n o, który twierdzi, że „żółtaczką chorobowa musi być zawsze sprowadzona do zaburzenia wątroby“. Na uszkodzenie wątroby w przypadkach t. zw. żółtaczek hemolitycznych wskazuje, jak wspomniano, obecność urobiliny w moczu. Zresztą, nawet brak wy-



rażniejszych zaburzeń ze strony wątroby w szeregu prób czynnościowych — nie dowodzi jeszcze jej pełnej wydolności w wydzielaniu bilirubiny, może bowiem mieć miejsce upośledzenie pewnych tylko czynności komórek wątrobowych; miarodajna byłaby tu jedynie próba z obciążaniem wątroby bilirubiną, przyczem nie jest wyłączone, że u człowieka należałoby obciążać wątrobę bilirubiną ludzką. Uszkodzenie komórek wątrobowych w przypadkach t. zw. **żółtaczek hemolitycznych** mogłoby powstać pod wpływem tego samego czynnika patogenetycznego, który wywołuje wzmożony rozpad czerwonych krwinek; możliwe, że wchodzi tu w rachubę również jady bakteryjne (w przypadkach żółtaczki hemolitycznej nabytej).

Zmniejszanie się, a nawet spotykane niekiedy ustępowanie żółtaczki hemolitycznej wrodzonej po wycięciu śledziony — można wytłumaczyć mechanicznem odciążeniem wątroby; odciążenie takie w lżejszych przypadkach mogłoby nawet doprowadzić do całkowitego wyleczenia (O h n o).

Z O h n o zgadza się ostatnio T h a n n h a u s e r, który również uważa, że brak jest dowodów na powstawanie żółtaczek hemolitycznych wyłącznie wskutek nadmiernego wytwarzania barwnika żółci; dotyczy to wszystkich zaliczanych do żółtaczek hemolitycznych typów, a więc żółtaczki wrodzonej M i n k o w s k i e g o i nabytej H a y e m a oraz żółtaczki w przebiegu niedokrewności złośliwej. Występowania w przypadkach takich we krwi wyłącznie bilirubiny, reagującej pośrednio, jeśli stać na gruncie poglądów A s c h o f f a na istotę bilirubiny I i II, nie trzeba przypisywać koniecznie pozawątrobowemu pochodzeniu żółtaczki; może poprostu chodzić tu o zatrzymywanie we krwi barwnika żółci na skutek toksycznego uszkodzenia komórek wątrobowych. W przypadkach żółtaczki wrodzonej lub rodzinnej mogłoby również chodzić o mniejszą wartościowość tych komórek, połączoną z wrodzoną niedostateczną ich wydolnością czynnościową; niewydolność taka ma miejsce także w przypadkach żółtaczki noworodków, w której jednak jest ona tylko czasowa i szybko mija; natomiast

w żółtaczkach hemolitycznych upośledzenie czynności jest zaburzeniem trwałym.

Z powyższego wynika, że w chwili obecnej możemy odróżniać jedynie dwa odrębne typy żółtaczek, mianowicie: żółtaczkę z wsysania żółci w wątrobie oraz żółtaczkę z zatrzymaniu żółci we krwi. Do tych dwóch postaci dadzą się sprowadzić wszystkie znane typy żółtaczek, zarówno ludzkich, jak i doświadczalnych.

Takie ujęcie sprawy jest jednak równoznaczne ze stwierdzeniem, że wszelkie rodzaje żółtaczek są ściśle związane z uszkodzeniem wątroby, są więc, innymi słowy, wątrobowopochodne. Również *A s c h o f f* skłania się ostatnio do przyznania wątrobie zasadniczego znaczenia w powstawaniu żółtaczek.

Powracamy więc do dawnego zdania *N a u n y n a i M i n k o w s k i e g o*: „ohne Leber kein Ikterus“, tylko zdanie to inaczej dziś rozumiemy. Zgadząmy się na powstawanie barwnika żółci poza komórkami wątrobowymi, w powstawaniu jednak żółtaczek przypisujemy zasadniczą, a nawet wyłączną rolę wątrobie — jej komórkom oraz kanalikom żółciowym. Toteż *O h n o* modyfikuje zdanie *N a u n y n a i M i n k o w s k i e g o* w sposób następujący: „Kein Ikterus ohne Leberstörung“. Nie możemy się natomiast zgodzić z wyrażeniem *A s c h o f f a*, który ostatnio zmodyfikował klasyczne wyrażenie *N a u n y n a i M i n k o w s k i e g o*, mówiąc: „ohne mangelhafte Ausscheidung des Gallenfarbstoffs durch die Leber kein Ikterus“, gdyż — obok zmniejszonej czynności wydzielniczej komórek wątrobowych lub przeszkody mechanicznej w drogach żółciowych — przyczyną żółtaczki może być, jak wiemy, również uszkodzenie kanalików żółciowych.

### **B Podziały żółtaczek.**

W związku z badaniami nad powstawaniem różnych typów żółtaczek powstawały też rozmaite podziały żółtaczek, zależne od poglądów autorów na patogenę tych stanów chorobowych. Wymienimy tutaj najważniejsze z tych podziałów, które są ciekawym wyrazem ewolucji omawianych poglądów.

Virchow na zasadzie swych prac nad istotą hematoidyny, podzielił żółtaczkę na dwie duże grupy, odróżniając: 1. żółtaczkę wątrobowopochodną (*icterus hepatogenes*) oraz 2. żółtaczkę krwiopochodną (*icterus haematogenes*). Podział Virchowa opierał się jednak nie tylko na mechanizmie powstawania żółtaczki, lecz również na sposobie powstawania bilirubiny. To samo dotyczy podziału żółtaczki na: wątrobowopochodną (*i. hepatogenes*) i pozawątrobowopochodną (*i. anhepatogenes*). W dodatku, jak to zaznacza Roger, podziały te pomijają dużą rolę wątroby w wytwarzaniu (komórki gwiaździste) i przeróbce (komórki wątrobowe) barwnika żółci.

Późniejsze podziały opierają się przeważnie na trzech zasadniczych typach żółtaczki: zastoinowej, czynnościowej oraz hemolitycznej. Ze względu na pewne podobieństwo tych podziałów podajemy tutaj ogólny ich schemat, który uwypukla jednocześnie istniejące różnice w poglądach.

1) Żółtaczką, wywołaną zaburzeniami w odpływie żółci z dróg żółciowych; ten typ żółtaczki nazywa Minkowski, podobnie jak Eppinger i H. v. d. Bergh — żółtaczką mechaniczną (*icterus mechanicus*). Aschoff zaś — żółtaczką z wssania czyli resorpcyjną (Resorptionsikterus).

2) Żółtaczką, wywołaną zaburzeniami w czynności komórek wątrobowych; Minkowski nazywa ją żółtaczką dynamiczną (*i. dynamicus*), Eppinger — destrukcyjną (*i. destructivus*) lub miąższową (*i. parenchymatosus*), Aschoff zaś — żółtaczką z zatrzymaniem czyli retencyjną (Retentionsikterus); należy zaznaczyć, że dawniej nazywano często żółtaczką retencyjną żółtaczkę mechaniczną.

3) Żółtaczką z nadmiernego rozpadu czerwonych krwinek, nazywana przez Minkowskiego i Eppingera żółtaczką hemolityczną (*i. haemolyticus*), przez H. v. d. Bergha i Lepehnego — żółtaczką dynamiczną (*i. dynamicus*), wreszcie przez Aschoffa — żółtaczką z nadczynności (Superfunktionsikterus); H. v. d. Bergh na-

zywa również ten rodzaj żółtaczkę żółtaczką wątrobowo-śledzionową.

Należy zaznaczyć, że H. v. d. B e r g h odróżniał jeszcze czwartą grupę żółtaczek, które nazwał plejochromicznymi; później autor ten połączył jednak żółtaczkę plejochromiczną i hemolityczną we wspólną grupę żółtaczek wątrobowo-śledzionowych. R o g e r wyodrębnia jeszcze czwartą grupę żółtaczek, związanych z zakażeniem wątroby; jednakże żółtaczkę, powstającą na tle zakażenia wątroby, dadzą się doskonale pomieścić w ramach żółtaczek mechanicznych lub czynnościowych.

Z powyższego schematu widzimy, że różnice w pojęciach i w terminologii są wyrazem różnic w poglądach na tworzenie się bilirubiny i na powstawanie żółtaczek. Tak więc A s c h o f f nazywa żółtaczkę zastoinową czyli mechaniczną — żółtaczką z wsysania, reabsorpcyjną, podkreślając przez to, że żółć, wydostająca się poza kanaliki żółciowe, przechodzi do limfy i krwi na drodze wsysania jej do szczelin limfatycznych i naczyń krwionośnych. Inaczej ma się sprawa z drugą postacią żółtaczkę, zależną od zaburzeń czynnościowych w komórkach wątrobowych, którą A s c h o f f nazywa retencyjną, w związku ze swymi poglądami na powstawanie barwnika żółci poza komórkami wątrobowymi; zatrzymanie barwnika żółci jest więc ściśle związane z niedomogą komórek wątrobowych, które nie są w stanie wydzielić wytworzonego w USS lub krwi barwnika, podobnie jak uszkodzone elementy nerkowe nie mogą wydzielać kwasu moczowego i mocznika. Natomiast żółtaczkę dynamiczną M i n k o w s k i e g o tłumaczy powstawanie żółtaczkę nieprawidłowym wydzielaniem barwnika do krwi, zamiast do kanalików żółciowych („*parapedesis*“). Również termin „żółtaczkę z nadczynnością“ jest wyrazem poglądów A s c h o f f a, według którego chodzi w takich przypadkach o nadprodukcję barwnika żółci z rozpadłych krwinek.

Z nowoczesnych podziałów należy jeszcze wymienić odmienny od poprzednich, a oparty na histopatogenezie żółtaczek ludzkich i doświadczalnych podział O h n o:

## I. Żółtaczka wątrobowokomórkowa

1) ż. wątrobowokomórkowa w ścisłym znaczeniu (Retentionsikterus);

2) ż. kanalikowopochodna (cholangogener Ikterus), zależna od przedostawania się żółci poza kanaliki żółciowe (Resorptionsikterus) — a) *per rhexin*, b) *per diapedesin*.

## II. Żółtaczka pozawątrobowokomórkowa.

Podział O h n o ma tę przewagę nad innymi podziałami, iż jest najdokładniejszy, przyjmuje bowiem najrozmaitsze czynniki histopatogenetyczne, a nawet różne sposoby przedostawania się żółci poza kanaliki żółciowe. Jednakże, jak już wspominaliśmy, według nowych poglądów istnienie żółtaczek pozawątrobowych budzi dziś poważne wątpliwości, a należące tu przypadki zalicza się raczej do grupy żółtaczek wątrobowokomórkowych, w pewnym zaś stopniu również kanalikowopochodnych (w związku z wytwarzaniem wałków żółciowych). Dlatego grupę „żółtaczek pozawątrobowokomórkowych” (w rzeczywistości — pozawątrobowych) należałoby wogóle odrzucić. Zastrzeżenie budzi jeszcze w podziale O h n o termin „żółtaczka wątrobowokomórkowa”, gdyż autor ten zalicza do niej również żółtaczki kanalikowopochodne; należy tu raczej użyć terminu: „żółtaczka wątrobowopochodna”. Dlatego również i podział O h n o wymaga pewnych modyfikacji.

Ponieważ wszelkie typy żółtaczek możemy sprowadzić bądź do zmian w komórkach wątrobowych, bądź do zmian w kanalikach żółciowych, należałoby odróżniać dwa zasadnicze typy żółtaczek: wątrobowokomórkową i kanalikowopochodną. Jednakże wyjątkowo tylko spotyka się czyste postaci żółtaczek, przeważnie zaś w powstawaniu żółtaczek odgrywają rolę zmiany jednocześnie ze strony komórek wątrobowych i kanalików żółciowych, z przewagą bądź jednych, bądź drugich. Z powyższych względów należałoby odróżniać jeszcze trzeci typ żółtaczek, mieszany, do którego zalicza się, zresztą, znaczna większość żółtaczek ludzkich i zwierzęcych. Zmodyfikowany w ten sposób podział O h n o przedstawiałby się następująco.

Żółtaczka — zawsze wątrobowopochodna — może zależeć od:

1. zmian w komórkach wątrobowych — żółtaczka wątrobowokomórkowa w ścisłym znaczeniu, czyli ż. z zatrzymania (*Retentionsikterus*); należą tu również wyodrębniane dawniej w oddzielną grupę żółtaczki hemolityczne;

2. zmian w kanalikach żółciowych — żółtaczka kanalikowopochodna, czyli ż. z wysysania (*Resorptionsikterus*); może ona powstawać

- a) przez pękanie kanalików (*per rhexin*),
- b) przez przenikanie żółci poprzez ściany kanalików (*per diapedesin*);

3. zmian zarówno w komórkach wątrobowych, jak i kanalikach żółciowych — żółtaczka mieszana.

W ramach powyższych trzech typów żółtaczek możemy pomieścić wszystkie znane dziś stany żółtaczkowe.

Należy zaznaczyć, że dziś jeszcze istnieją autorzy, odróżniający dużo typów żółtaczek na zasadzie różnych przyczyn, które je wywołują. Wydaje się nam jednak, że podział żółtaczek na trzy wymienione wyżej typy, w zależności od danych histopatogenetycznych, ułatwia i znacznie upraszcza orientację w tak doniedawna spornej, a i dziś jeszcze w wielu punktach niewyjaśnionej kwestji powstawania żółtaczek. Oczywiście, każdy z tych trzech zasadniczych typów żółtaczek może być następstwem najrozmaitszych przyczyn, np. żółtaczka z wysysania może być następstwem tak zapalenia przewodów żółciowych, jak i niedrożności, wywołanej przez kamień lub nowotwór — rozróżnianie wielu typów żółtaczek wyjaśniałoby więc bliżej tło etiologiczne danego przypadku. Jednakże w takim razie — wobec olbrzymiej liczby stanów chorobowych, połączonych z żółtaczką — ujednostajnienie systematyki i podziałów żółtaczek będzie zawsze niezmiernie trudne, gdyż każdy niemal z zajmujących się tą sprawą autorów zwraca szczególniejszą uwagę na pewne interesujące go typy żółtaczek i typy te wyodrębnia. Najśluszniesze jest więc, przynajmniej z punktu widzenia teoretycznego, odróżnianie takich typów żółtaczek, które zawsze — niezależnie od przyczy-

ny — sprowadzają się do tego samego mianownika, t. j. do mechanizmu powstawania. Warunkowi temu najlepiej odpowiada, naszym zdaniem, podany wyżej podział żółtaczek na: resorbcyjną, retencyjną i mieszaną; dla dokładniejszego zaś wyjaśnienia przyczyny żółtaczki w danym przypadku należy jedynie podać jej tło chorobowe.

Omówimy teraz pokrótce najcharakterystyczniejsze cechy obu zasadniczych typów żółtaczek: żółtaczki z wysysania i żółtaczki z zatrzymania.

### **Żółtaczka z wysysania (resorbcyjna).**

Do żółtaczek z wysysania należą przede wszystkim żółtaczki mechaniczne, których powstawanie jest związane z przeszkodami mechanicznymi, ew. zmianami zapalnymi w drogach żółciowych, odprowadzających żółć, niezależnie od tego, czy przewód zostaje zamknięty od wewnątrz, czy też ściśnięty odzewnątrz. Nie gra również większej roli, czy niedrożności ulegą znaczna liczba włosowatych kanalików żółciowych, czy też większe przewody wewnątrzwątrobowe i pozawątrobowe — różnice w występowaniu i charakterze żółtaczki są w takich przypadkach raczej ilościowe. Niedrożność przewodu żółciowego powoduje najczęściej rozszerzenie kanalików żółciowych powyżej miejsca zamknięcia; rozdęte zaś kanaliki ulegają łatwo pękaniu, a wydostająca się z nich żółć zostaje wysysana do szczelin limfatycznych i naczyń krwionośnych; możliwe jest również przenikanie żółci *per diapedesin* przez uszkodzoną ścianę kanalików.

E p p i n g e r, następnie zaś H i y e d a wykazali, że najznaczniejszemu rozszerzeniu ulega t. zw. wstawka (*ampulla*, nazywana nawet przez A s c h o f f a „piętą Achillesową wątroby”), znajdująca się w miejscu przejścia przewodu międzyrazikowego w wewnątrzrazikowy; ta część kanalików jest też najbardziej narażona na uszkodzenie. Oprócz wstawek, rozszerzeniu i pękaniu ulegają łatwo również ślepe wypustki kanalików międzykomórkowych.

E p p i n g e r odróżnia 3 odmiany żółtaczki mechanicznej, w zależności od stopnia zastoju żółci: 1. żół-

taczkę całkowitą — w razie niedrożności dużych przewodów wyprowadzających; 2. ż. częściową — w razie niedrożności mniejszych przewodów żółciowych, tak że pewna część miąższu wydziela w dalszym ciągu żółć do jelita (NB. wystarcza stosunkowo niewielka część prawidłowo wydzielającego miąższu wątrobowego — u małpy —  $\frac{1}{4}$ , u psa — nawet  $\frac{1}{20}$ , aby nie powstawał większy zastój żółci); 3. ż. przepuszczającą — występującą co pewien czas i zmieniającą swe nasilenie, spostrzeganą przedewszystkiem w kamicy żółciowej, a, według L a n d a u a i F e j g i n a, również w obrzmieniach zapalnych śluzówki przewodu wspólnego.

Z najważniejszych przyczyn żółtaczki mechanicznej wymienić należy: a) zamknięcie światła dróg żółciowych — przez kamienie żółciowe, nowotwory, blizny, ciała obce pochodzenia jelitowego (np. pasorzyty jelitowe), obrzmienie zapalne śluzówki dróg żółciowych, gromadzący się w przewodach śluz; b) ucisk dróg żółciowych odzewnątrz — przez nowotwory narządów otaczających, przez zrosty okołowątrobowe lub okołodwunastnicze, wreszcie przez rozrost tkanki łącznej w samej wątrobie, jak to ma miejsce w przypadkach marskości (gdzie, zresztą, odgrywają również rolę zwykle i inne czynniki — uszkodzenie komórek wątrobowych).

Przy omawianiu żółtaczki mechanicznej należy jeszcze wspomnieć o ciekawych badaniach doświadczalnych, przeprowadzonych w pierwszym rzędzie przez H i y e d ę. Autor ten podwiązywał przewód żółciowy wspólny u psów i królików, przyczem stwierdził, że żółtaczka u królików występuje znacznie wcześniej i jest o wiele silniejsza, niż u psów.

Badając histologicznie skrawki z wątroby tych zwierząt, H i y e d a stwierdził u królików zmiany ogniskowe, przypominające martwicę („Netznekrose“, ogniska te opisał jeszcze C h a r c o t, nazywając je „taches blanches“), a zależne od bezpośredniego działania żółci, wypływającej z rozszerzonych naskutek zastojów i częściowo porozrywanych kanalików żółciowych międzyzrazikowych w miejscach ich przejść w kanaliki wewnątrzszazikowe. U psów brak było ognisk tego rodzaju, natomiast komórki wątrobowe obwodowych części



zrazików ulegały „wyjaśnieniu“ (*clarificatio*), spowodowanemu działaniem żółci, rozcieńczonej limfą tkankową. Innymi słowy, u królika żółtaczką występuje wcześniej i zależy od rozerwań kanalików żółciowych, u psów natomiast jest ona związana z przesączeniem niewielkich ilości żółci *per diapedesin* przez uszkodzone ściany wstąwek żółciowych. Dowodzi to różnej wrażliwości kanalików żółciowych u rozmaitych zwierząt.

Należy zaznaczyć, że żółtaczką, wywołaną doświadczalnie u królika przez podwiązanie przewodu wspólnego, po pewnym czasie stopniowo się zmniejsza, niekiedy zaś nawet całkowicie znika. Odgrywa tu niewątpliwie rolę wzmagające się osłabienie czynności wydzielniczej komórek wątrobowych aż do jej zupełnego ustania; być może, posiada tu również pewne znaczenie blokada komórek gwiaździstych wątroby przez gromadzący się w nich i niewydzielany barwnik żółci — blokada mogłaby bowiem pociągać za sobą osłabienie lub nawet całkowite zahamowanie zdolności bilirubinotwórczej tych komórek. Zjawiska tego nie spostrzega się w przebiegu żółtaczką mechanicznej ludzkiej, powstającej w razie całkowitego i trwałego zamknięcia przewodu wspólnego; żółtaczką w przypadkach takich nie tylko się nie zmniejsza, lecz, przeciwnie, raczej nasila się coraz bardziej, aż do śmierci chorego.

Badania doświadczalne wykazują jeszcze wpływ obecności woreczka żółciowego na powstawanie żółtaczką mechanicznej. U psa, po podwiązaniu przewodu żółciowego wspólnego i wycięciu woreczka żółciowego, żółtaczką zjawia się szybciej, niż u psa z zachowanym woreczkiem żółciowym (m. in. S c h e u n e r t). Według M c M a s t e r a i E l m a n a, przy zachowaniu czynności woreczka żółciowego ciśnienie w drogach żółciowych utrzymuje się długo na niższym poziomie. Prawdopodobnie zresztą odgrywa tu również rolę stan śluzówki woreczka (M a n n, B o l l m a n n, D e P a g e).

Jako charakterystyczną cechą żółtaczek mechanicznych, wymienia się brak barwników żółci w zawartości jelitowej; jednakże niewielkie ilości tych barwników przedostają się do jelit — wydalane (według R o-

g e r a) przez gruczoly L i e b e r k ü h n a. Następstwem długotrwałego zastojy żółci z przyczyn mechanicznych jest marskość żółciowa wątroby (wg. dawnych autorów — *cirrhosis biliaris*, wg. R ö s s l e g o — *cirrhosis hypertrophica cholostatica*), zależna od chemicznego działania wydostającej się poza kanaliki żółci na miąższ wątroby (ostatnio stwierdził to także K i k u c h i).

Obok żółtaczek mechanicznych do grupy żółtaczek z wsysania należą również częściowo przypadki, w których zasadniczą sprawą jest wprawdzie uszkodzenie komórek wątrobowych, przyczyną żółtaczki jest jednak wydostawanie się i następne wsysanie żółci z uszkodzonych kanalików żółciowych (bądź w związku z obumieraniem komórek wątrobowych, bądź naskutek zaczkowienia kanalika przez wałki żółciowe). Przypadki takie należą najczęściej do grupy III wymienionych w naszym podziale żółtaczek, t. j. do żółtaczek mieszanych. Z drugiej strony zresztą, długotrwały zastój żółci pociąga zawsze za sobą i niedomogę komórek wątrobowych (odgrywa tu rolę zarówno ucisk ze strony rozszerzonych kanalików, jak i działanie żółci na komórki wątrobowe), wobec czego żółtaczka początkowo wyłącznie kanalikowopochodna zostaje powikłana żółtaczką wątrobowokomórkową, stając się w ten sposób znowu żółtaczką mieszaną.

W przypadkach żółtaczek z wsysania odczyn H . v . d . B e r g h a w surowicy krwi wypada bezpośrednio i natychmiastowo. Ilość bilirubiny we krwi waha się w dość szerokich granicach, wynosząc od paru do kilkudziesięciu jednostek v. d. B e r g h a; szczególnie znaczna hiperbilirubinemia występuje w całkowitej żółtaczce mechanicznej, w której poziom bilirubiny we krwi dochodzi niekiedy do 50 jednostek.

### **Żółtaczka z zatrzymania (retencyjna).**

Ten typ żółtaczki tłumaczono dawniej nieprawidłowym wydzielaniem barwnika żółciowego przez chorą komórkę wątrobową, która zamiast do kanalika żółciowego — miała wydelać barwnik do naczynia krwionośnego. Obecnie uważamy ten rodzaj żółtaczki

za stan analogiczny do mocznicy: tutaj uszkodzona komórka wątrobowa nie jest w stanie wydzielić gromadzącego się we krwi barwnika żółci; tam zmienione naskutek zmian zapalnych lub wstecznych elementy nerkowe nie mogą wydzielać gromadzących się we krwi składników moczu. Podobieństwo jest tem większe, że w odniesieniu do komórek wątrobowych można również obserwować bądź całkowitą ich niedomogę czynnościową, wyrażającą się w ustaniu wydzielenia przez nie wszystkich wogóle składników żółci i zatrzymaniu we krwi — oprócz bilirubiny — również kwasów żółciowych i cholesteryny, bądź częściową jedynie niedomogę wydzielenia, w stosunku do niektórych tylko składników żółci, w dawnym przypadku — do bilirubiny.

O ile sprawy chorobowe, w których powstaje żółtaczka mechaniczna, sprowadzają się zawsze do częściowego lub całkowitego zamknięcia dróg żółciowych, o tyle warunki powstawania żółtaczki z zatrzymania są znacznie bardziej złożone. Należą tu przedewszystkiem marskości wątroby oraz wszelkie schorzenia tkanki wątrobowej na tle zakaźnym i toksycznym. Wymienimy tu więc żółtaczki, występujące w przebiegu chorób zakaźnych (zapalenie płuc, dur powrotny, choroba *W e i l a*, zimnica, płonica i t. p.), stanów septycznych, zaburzeń w krążeniu, ostrego żółtego zaniku wątroby i t. p. Żółtaczka z zatrzymania powstaje również w najrozmaitszych zatruciach jadami chemicznymi, jak fosfor, arsen, chloroform, fenylohydrazyna. Ponieważ żółtaczka retencyjna przebiega zazwyczaj bądź ze znacznem niszczeniem komórek wątrobowych, bądź z wytwarzaniem zaczopowujących kanaliki wałków żółciowych, najczęściej zostaje ona powikłana żółtą z wysania. Dlatego dużo przypadków również i z tej grupy musimy zaliczyć do żółtaczek mieszanych.

Doniedawna uważano, że w powstawaniu wielu należących tutaj typów żółtaczek odgrywa także niepoślednią rolę czynnik hemolityczny, prowadzący do zwiększonej podaży barwnika żółci komórkom wątrobowym; pogląd ten dotyczył zwłaszcza żółtaczek, występujących w przebiegu chorób zakaźnych i całego szeregu zatruć. Ostatnio jednak przeważa naogół zdanie, że czyn-

nik hemolityczny, jeśli wogóle istnieje, nie odgrywa większej roli, a żółtaczki w chorobach zakaźnych i zatruciach są to żółtaczki mieszane, resorbcyjno - retencyjne.

Do żółtaczek z zatrzymania należy także omówiona już przez nas t. zw. żółtaczka nieżyłowa oraz żółtaczki, powstające w zaburzeniach krążenia wątroby. Niektórzy zaliczają do tej grupy żółtatkę nerwową (*icterus ex emotione*), którą uzależniają od uszkodzenia czynnościowego — często krótkotrwałego — komórek wątrobowych na tle zaburzeń nerwowych; należy, zresztą, zaznaczyć, że szereg autorów wogóle zaprzecza możliwości występowania żółtaczki nerwowej.

Za żółtatkę z zatrzymania uważa się obecnie żółtatkę noworodków, którą doniedawna jeszcze uzależniano jedynie od wzmożonego wytwarzania bilirubiny w związku z nadmierną hemolizą krwinek czerwonych bądź dziecka, bądź matki. Ostatnio tłumaczy się powstawanie żółtaczki noworodków pewną niedomogą czynnościową komórek wątrobowych, które nie osiągają od razu po urodzeniu się dziecka swej pełnej sprawności wydzielniczej i dlatego nie są w stanie wydzielić gromadzącego się we krwi, a pochodzącego głównie z rozpadu własnych krwinek noworodka barwnika żółci. Zachodzi tu znowu daleko idąca analogia z komórkami nerkowymi, które również nie posiadają od razu po urodzeniu się dziecka swych pełnych własności wydzielniczych i nie są w stanie wydzielać ciał azotowych. Wyrazem takiej czasowej niewydolności wątroby jest żółtaczka, niedomoga nerek prowadzi zaś do zjawiania się zawałów kwasu moczowego w nerkach.

Że istotnie powstawanie żółtaczki noworodków stoi w związku z niedomogą komórek wątrobowych, dowodzą tego badania *L i n z e n m e i e r a i L i l i e n t h a l a*, którzy, badając sprawność wątroby noworodków zapomocą próby *W i d a l a*, stwierdził u wszystkich badanych przez siebie noworodków żółtaczkowych niedomogę wątroby (natomiast dzieci ze sprawnością wątroby prawidłową — z wyjątkiem jednego przypadku — na żółtatkę nie zapadły). Pewnej niewydolności czynnościowej wątroby noworodków dowodzą również

badania H e y n e m a n n a (obciążanie wątroby lewulozą). Należy zaznaczyć, że u noworodków z reguły występuje wzmożenie ilości barwnika żółci we krwi, żółtaczka jednak zjawia się niezawsze (u około 80% noworodków).

Żółtaczka noworodków jest najczystsza chyba ze wszystkich postaci żółtaczek z zatrzymania. Mniej lub bardziej czyste typy żółtaczki z zatrzymania stanowią również żółtaczki, określane dawniej jako hemolityczne. Także i tutaj uszkodzone komórki wątrobowe nie są w stanie wydzielać całkowicie barwnika żółci, wytwarzanego w większej ilości w związku ze wzmożoną hemolizą.

W czystych postaciach żółtaczki retencyjnej we krwi znajduje się jedynie bilirubina, dająca odczyn dwuazowy opóźniony i pośredni. W przypadkach powikłanych uszkodzeniem kanalików żółciowych, w związku z wysysaniem żółci w wątrobie do krwiobiegu, zjawia się we krwi bilirubina, reagująca bezpośrednio; nierzadko spotyka się również w żółtaczkach z zatrzymania odczyn dwufazowy.

Ilość barwnika żółci we krwi w przypadkach żółtaczek z zatrzymania bywa bardzo różna, co zależy od wielkiej różnorodności należących tu spraw chorobowych. Niekiedy bywa go bardzo niewiele (2—3 jednostki), niekiedy ilość jego dochodzi do kilkudziesięciu jednostek.



#### **Ostateczne wnioski co do mechanizmu powstawania i typów żółtaczek.**

W obecnym stanie wiedzy powstawanie wszystkich znanych typów żółtaczek można sprowadzić do dwóch zasadniczych mechanizmów; jedne zależą od przedostawania się żółci przez mniej lub więcej uszkodzoną ścianę kanalika żółciowego do dróg limfatycznych i krwionośnych — są to żółtaczki z wysysania, kanalikowopochodne; inne powstają przez zatrzymanie we krwi barwnika żółci (wytworzonego w komórkach USS lub w samej krwi) na skutek upośledzenia czynności wydzielniczej komórek wątrobowych — są to żółtaczki z zatrzy-

m a n i a, w ą t r o b o w o k o m ó r k o w e. W powstawaniu znakomitej większości żółtaczek odgrywają, zresztą, rolę oba te mechanizmy równocześnie — mamy wówczas do czynienia z ż ó ł t a c z k ą m i e s z a n ą.

Według wszelkiego prawdopodobieństwa, t. zw. żółtaczki hemolityczne stoją w związku z zatrzymaniem we krwi bilirubiny przede wszystkim z powodu uszkodzenia lub wrodzonej niewydolności komórek wątrobowych; czynnik hemolityczny odgrywa w ich powstawaniu rolę conajwyżej nieznaczną i podrzędną. Dlatego niema celu wyodrębnianie osobnej grupy żółtaczek hemolitycznych, a zaliczane tu żółtaczki umieścić należy w grupie żółtaczek z zatrzymania.

A więc, o ile wytwarzanie barwnika żółci może się odbywać całkowicie poza wątrobą i niezależnie od niej, o tyle zupełnie inaczej przedstawia się sprawa z powstawaniem żółtaczek, które stoi zawsze w związku z wątrobą — jej kanalikami lub komórkami. Możemy więc powtórzyć tutaj zdanie O h n o: „Kein Ikterus ohne Leberstörung“.

#### PIŚMIENNICTWO.

(Pomijamy tu piśmiennictwo z przed r. 1921 i część późniejszego — podane przez F i l i Ń s k i e g o, H e r x h e i m e r a, L e p e h n e g o i Y l p p ö).

1. Abderhalden E. Lehrbuch der physiolog. Chemie, 1923, T. I. — 2. Abeloff A. J. M. D. i Hummel R. Ziegl. Beitr., T. 83, 1930. — 3. Alcobé S. Ziegl. Beitr. T. 83, 1930. — 4. Aschoff L. Klin. Woch., 1932, II, Nr. 39. — 5. Balogh E. Zbl. f. Alg. Path. u. Path. Anat., T. 52, 1931, Ref. w Ber. über die Wis. Biol. T. 24, 1933, str. 609. — 6. Balogh E. Verh. d. Deutsch. Path. Ges., T. 26, 1931. — 7. Czarnocki W. Warsz. Czas. Lek., 1926, Nr. 3. — 8. Doljanski L. i Koch O. Virch. Arch., T. 291, 1933, str. 379, 390, 397. — 9. Eitel H. Ziegl. Beitr., T. 79, 1928. — 10. Eppinger H. Spez. Path. u. Therapie inn. Krank. (Kraus-Brugsch), T. VI, cz. 2, 1923. — 11. Eppinger H. Wien. Kl. Woch., 1935. — 12. Eppinger H. i Walzel. Choroby wątroby i układu wątrobo - śledzionowego. 1933. — 13. Fiessinger, Noël, Bénard H., Gajdos A. i Dermer

- L. C. r. Soc. Biol., Paris, T. 114, 1933, str. 481, Ref. w Kongresszentralbl. f. die ges. Inn. Med., T. 75, 1934, str. 590. — 14. Filiński W. Niedonoga wątroby ze stanowiska klinicznego. 1925. — 15. Fischer H. i Treibs A. Handb. d. Biochemie d. Menschen u. d. Tiere (Oppenheimer), 1930. — 16. Greene M. D. H. H. i Schaal W. Ziegl. Beitr., T. 89, 1932. — 17. Grott J. W. Medycyna, 1934, Nr. 20. — 18. Haldeman K. Arch. of Path., T. 7, 1929, Ref. w. Ber. über die Wis. Biol. T. 12, 1929, str. 278. — 19. Hammarsten O. Lehrbuch der Physiologischen Chemie, 1922. — 20. Herxheimer G. Wissenschaftliche Forschungsberichte, T. XVII, 1927. — 21. Hanser R. Handb. d. Spez. Path. Anat. u. Hist. (Henke — Lubarsch). T. V. cz. I., 1930. — 22. Heilmann P. Ziegl. Beitr., T. 73, 1925. — 23. Hyeda K. Ziegl. Beitr., T. 73, 1925. — 24. Hiyeda K. Ziegl. Beitr., T. 78, 1927. — 25. Ishibashi M. Trans. jap. path. Soc., T. 18. Ref. w. Ber. über die Wis. Biol. T. 13, 1930, str. 712. — 26. Itoh T. Ziegl. Beitr., T. 86, 1931. — 27. Itoh T. Ziegl. Beitr., T. 89, 1932. — 28. Kaufmann E. Spezielle Pathologische Anatomie, T. I. 1931. — 29. Kikuchi S. Ziegl. Beitr., T. 94, 1934-35. — 30. Landau A. i Fejgin M. Stany żółtaczkowe, ich patogenesa i mechanizm. Pol. Przegl. Chir., 1927. — 31. Lepehne G. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk., 20, 1921. — 32. Lepehne G. D. Arch. f. Klin. Med., T. 136, 1921. — 33. Lepehne G. Klin. Woch., 1922, Nr. 41. — 34. Leschke E. Berl. Kl. Woch., 1921. — 35. London E. S. i Kryzanowskaja L. J. Hoppe-Seylers Zeitschr., T. 227, 1934, Ref. w Kongresszentralbl. f. die ges. Inn. Med., T. 78, 1935, str. 109. — 36. Matsuo I. Biologische Untersuchungen über Farbstoffe. T. I. Kyoto, 1934. — 37. Maugeri S. Ziegl. Beitr., T. 86, 1931. — 38. Nunno R. Fol. med. (Napoli), T. 19, 1933, Ref. w Kongresszentralbl. f. die ges. Inn. Med., T. 74, 1934, str. 434. — 39. Nunno R. Fol. med. (Napoli), T. 19, 1933, Ref. w Kongresszentralbl. f. die ges. Inn. Med., T. 73, 1934, str. 430. — 40. Ohno Y. Med. Klin., 1927, Nr. 43 i Nr. 44. — Ohno Y. Klin. Woch., 1929, Nr. 47. — 42. Parturier G., Goiffon R., Raulot - Lapointe G. Contribution du laboratoire au diagnostic des maladies du foie. Paris, 1932. — 43. Pfuhl W. Handb. d. Mikroskop. Anat. d. Menschen (Möllerndorff), T. V. cz. 2. 1932. — 44. Rabl R. Ziegl. Beitr., T. 86, 1931. — 46. Retzlaff K. D. Med. Woch., 1923, Nr. 26. — 46. Roger G. H. Traité de physiologie norm. et path. (Roger-Binet), T. III. 1928. — 47. Rosenthal F. Klin. Woch., 1932, I. —

48. Ruhbaum W. i Matheja W. *Klin. Woch.*, 1935, Nr. 44. — 49. Scheunert G. *Ziegl. Beitr.*, T. 86, 1931. — 50. Schmincke A. *Handb. d. Allg. Path. u. Path. Anat. d. Kindesalters* (Brüning-Schwalbe), T. II, cz. III, 1924. — 51. Snapper I. *Ergebn. d. ges. Med.*, T. V, 1923. — 52. Stein J. Trwały odczyn histochemiczny na bilirubinę. *Medycyna*, 1935, Nr. 14. — 53. Sümegi S. i Csaba M. *Arch. f. experiment. Zellforschung*, T. XI, 1931. — 54. Takizawa N. *Zbl. f. Allg. Path. u. Path. Anat.*, T. 61, 1934. Ref. w *Kongresszentralbl. f. die ges. Inn. Med.*, T. 78, 1935, str. 110.—55. Thannhauser J. *Stoffwechselprobleme*. Berlin, 1934. — 56. Widal F. i Abrami P. *Nouveau Traité de Méd* (Roger - Widal - Teissier), T. XVI. *Pathologie du foie et des voies biliaires*, 1928. — 57. Yuasa D. *Ziegl. Beitr.*, T. 79, 1928.— 58. Ylppö A. *Ergebn. d. ges. Med.*, T. V, 1924.

## Biblioteka Główna WUM



Biblioteka Główna WUM

**KS.1285**



21000001285



[www.dlibra.wum.edu.pl](http://www.dlibra.wum.edu.pl)