ÜBERSICHTEN.

ÜBER DIE ENTSTEHUNG DER GALLENBLASENSTEINE¹⁾.

Von

Prof. L. ASCHOFF.

Direktor der pathol.-anatm. Anstalt der Univ. Freiburg i. Br.

Eine vor einiger Zeit erschienene Schrift des hochbetagten und doch noch so forschungsfrohen früheren Straßburger Kliniklers NAUNYN „Die Entstehung und der Bau der Gallensteine“²⁾ gibt mir Veranlassung, über den jetzigen Stand der Frage kurz zu berichten. Die moderne Forschung der Gallensteinbildung nimmt ihren Ursprung von dem grundlegenden Werke NAUNYNS „Die Klinik der Cholelithiasis“³⁾. Hier vertritt NAUNYN mit aller Schärfe den Satz, daß die einzig sichergestellte allgemeine Ursache für die Entstehung der Gallensteine die Stauung der Galle ist. Aber er hebt zugleich hervor, daß diese allein die Bildung der Gallensteine nicht bedingen könne, weil sich leicht zeigen ließe, daß die zahlreichen Gallensteine, die sich oft zu Hunderten oder Tausenden in einer Gallenblase finden, wegen der völligen Übereinstimmung ihres Aufbaues alle auf einmal entstanden sein müssen. Eine solche einmalige Entstehung scheint ihm aber unvereinbar mit der gewöhnlich sehr langen Dauer der Stauung, die durch die Anwesenheit der Steine noch vermehrt wird. Also muß ein anderes Moment, das nur vorübergehend wirkt, hinzutreten. Als solches sieht NAUNYN die ascendierende Infektion der Gallenwege, besonders der Gallenblase mit *Bact. coli commune* an. Dieser Infekt erzeugt den sogenannten „steinbildenden Katarrh der Gallenblasenschleimhaut.“ Unter dem Einfluß dieser katarrhalischen Entzündung wird seitens der Gallenblasenepithelien reichlich Cholesterin produziert. Dieses bildet die eigentliche Quelle der Cholesterinsteine und des Cholesterins in den gemischten Steinen. Auch den Kalk faßt NAUNYN als ein Sekretionsprodukt der entzündlich gereizten Gallenblasenschleimhaut auf. Seiner Meinung nach sind das Cholesterin und der Kalk in der Regel nicht in der Lebergalle gelöst, sondern bilden sich erst unter gewissen Umständen als ein direktes Sekretions- oder Zerfallsprodukt der Epithelien der Gallenwege. Doch können Bilirubinkalkmassen auch als Niederschläge aus der Galle entstehen. So entstehen zum Teil aus Häufchen zerfallener Zellen, zum Teil aus Niederschlägen die ersten Anfänge der Gallensteine, die durch Asorption steinbildender Substanzen weiterwachsen, oft eine härtere Schale erhalten, während das weichere halb flüssige Zentrum späteren Auskrystallisierungen mit Abscheidung der Lösungsmittel in einen zentralen Hohlraum unterliegt. Noch wichtiger als diese Umwandlungen des Kernes ist der allmähliche Umbau des ganzen Steines samt Kern durch nachträglich stattfindende Cholesterininfiltration und Umlagerung des am ursprünglichen Aufbau des Steines beteiligten Cholesterins, die sogenannte Cholesterinierung des Steines. Einen irgendwie nachweisbaren Einfluß der Nahrung oder der Konstitution auf die Bildung oder die Art der gebildeten Gallensteine gibt NAUNYN nicht zu.

Diese Theorie NAUNYNS, die einen weiteren Ausbau der Lehre MECKEL v. HEMSBACHS darstellt, schien um so mehr zu befriedigen, als sie den innigen Zusammenhang der Gallensteinbildung mit infektiösen Prozessen betonte. Auch heute noch sehen wir in diesen ascendierenden und hämatogenen Infekten der Gallenblase die wichtigste Quelle des Gallensteinleidens. NAUNYNS Lehre steht nach dieser Richtung hin unerschüttert da; doch hat sie sich in Einzelheiten und besonders in bezug auf die Herkunft der Gallensteinbildner

Erweiterungen oder Umwandlungen gefallen lassen müssen. Die zunehmenden Kenntnisse von der großen Bedeutung des Cholesterinstoffwechsels, wie wir sie französischen Autoren (CHAUFFARD, GUY LAROCHE und GRIGAUT) englischen (DORÉE, GARDNER ELLIS) holländischen (HYMANS VAN DEN BERGH, KLINKERT) und deutschen Forschern¹⁾ verdanken, zwingen zu einer Berücksichtigung dieser Tatsachen auch für das Gebiet der Gallensteinbildung.

Einen ersten Versuch nach dieser Richtung stellten die von mir, später gemeinsam mit BACMEISTER unternommenen experimentellen, histologischen und morphologischen Arbeiten über das Gallensteinleiden dar, die wir in einer Monographie „Die Cholelithiasis“²⁾ zusammengefaßt haben. Wir haben in derselben ausführlich begründet, warum wir entgegen der früheren Annahme einer gemeinsamen entzündlichen Ursache aller Gallensteinbildungen zweierlei grundverschiedene Formen zu unterscheiden haben; die nichtentzündlichen und die entzündlichen.

Zu den ersteren gehören vor allem die sogenannten reinen oder radiär gebauten Cholesterinsteine, die sich durch folgende Merkmale auszeichnen:

1. Sie bestehen fast nur aus Cholesterin, enthalten nur verschwindende Spuren von Eiweiß und Kalk, so daß man sie mit Recht als reine Cholesterinsteine bezeichnen kann.
2. Sie zeigen einen grobkristallinen Bau. Auf dem Schliff sieht es aus, als wenn sie aus einem Haufen durcheinander gestürzter Baumstämme (grober Cholesterinbalken) zusammengesetzt wären. Es fehlt ihnen die für die meisten übrigen Gallensteine so charakteristische Schichtung.
3. Sie kommen stets nur in der *Einzahl* vor, weswegen sie auch schon von MECKEL als Cholesterinsolitäre bezeichnet würden.
4. Die Gallenblasen, in denen sie sich finden, entbehren in der Regel jeglichen Zeichens der Entzündung.
5. Es sind diejenigen Gallensteine, die man gelegentlich bei Individuen findet, die nie in ihrem Leben Gallensteinerscheinungen gehabt haben.
6. Sie finden sich in *allen* Lebensaltern, schon bei Kindern. Bei Frauen ist ihre Entstehung im Anschluß an Geburten wahrscheinlich zu machen.

Wenn sich eine Steinart durch so viele Merkmale von allen anderen Steinen unterscheidet, so muß sie auch eine besondere Entstehung haben. Die sonst übliche Erklärung des infektiösen Katarrhs fällt hier fort. NAUNYN hat freilich in der oben erwähnten, eben erschienenen Schrift „Die Gallensteine, ihre Entstehung und ihr Bau“ noch einmal zu dieser Frage Stellung genommen. Er glaubt, daß doch eine Infektion der Galle bestanden haben kann, ohne daß sich histologische Zeichen an der Gallenblase finden. Wenn diese Infektionen nichts anderes bedingen sollten, als eine Zersetzung der Galle, so wäre die Annahme NAUNYNS zulässig; aber dann müßte diese Zersetzung das isolierte Ausfallen von Cholesterin zur Folge haben. Von einer solchen Wirkung der Mikroorganismen ist uns aber nichts bekannt. Auch hat NAUNYN selbst betont, daß die Bakterien erst die Epithelien zur stärkeren Sekretion des Cholesterins reizen. Eine solche Reizung der Schleimhaut würde aber zweifellos in irgendwelchen histologischen Zustandsänderungen nachgewiesen werden können. Von solchen ist aber, wie ich erneut betonen muß, in reinen Fällen nichts zu sehen. Nun besteht

¹⁾ Nach einem in Wiesbaden am 6. April 1922 gehaltenen Ärzte-Fortbildungsvortrag.

²⁾ Gustav Fischer Jena 1921.

³⁾ Gustav Fischer Jena 1892.

¹⁾ Literatur bei VERSE, Ziegler's Beiträge 63, 1917 und bei CHALATOW „Die anisotrope Verfettung“, Fischer Jena 1922 (im Druck).

²⁾ Fischer, Jena, 1907.

allerdings noch ein Streit über die Quelle des Cholesterins überhaupt. NAUNYN glaubt auch heute noch, daß die Epithelien der Gallenblasen durch *Zerfall* oder Ausstoßen myelinartiger Massen das Cholesterin liefern, gibt jedoch jetzt die Möglichkeit einer Ausfällung von in der Galle gelöstem Cholesterin, wie wir es behauptet hatten, zu. Nach unserer Meinung sind nicht die Epithelien der Gallenwege und der Gallenblase Spender des Cholesterins, sondern in erster Linie die Leberzellen, und zwar secernieren diese das im Blute vorhandene Cholesterin, ohne dabei zu zerfallen. Der beste Beweis für die Ausscheidungstätigkeit der Leber ist die Abhängigkeit des Cholesteringehalts der Kaninchengalle von dem Cholesterinspiegel des Blutes. Normalerweise enthält die Kaninchengalle so gut wie kein Cholesterin. Wenn aber der Cholesteringehalt des Blutes durch künstliche Cholesterinfütterung oder durch Nebennierenexstirpation sehr hochgetrieben wird (HUECK, WELTMANN und BIACH, LANDAU, ROTSCHEID, VERSÉ) kommt es zur Ausschüttung des Cholesterins durch die Leber in die Galle. Eine Beteiligung der Gallenblasenepithelien ist, wenigstens morphologisch, nicht zu beweisen. Auch die starke Cholesterinausscheidung in der Galle von Hündinnen, die frisch geworfen haben, aber am Säugen verhindert werden (BACMEISTER), der wechselnde Cholesteringehalt der Galle bei Krankheitszuständen, die keine katarrhalischen Erkrankungen der Gallenwege erkennen lassen (PEARCE, NATHAN) sprechen durchaus für eine gewisse Abhängigkeit des Cholesteringehalts der Galle von dem des Blutes. Wir haben daher die Behauptung aufgestellt, daß für die reinen Cholesterinsteine eine Stoffwechselstörung und zwar im Sinne einer vorübergehend stark erhöhten Ausscheidung von Cholesterin verantwortlich zu machen ist¹⁾. Die immer wieder festgestellte Tatsache, daß die reinen Cholesterinsteine nicht selten im Anschluß an Schwangerschaft entstehen, in deren Gefolge starke Erhöhung des Cholesterinstoffwechsels durch die Forschungen der Wiener und Pariser Schule (NEUMANN und HERRNMAN, CHAUFFARD, LA ROCHE, GRIGAUT) sichergestellt sind, gibt zu denken. Ich glaube, daß auch akute Entfettungen, seien sie absichtlich durch Entfettungskuren herbeigeführt oder durch Infektionskrankheiten oder sonstwie bedingt, zur Bildung reiner Cholesterinsteine führen können²⁾. Auf den Zusammenhang solcher Steinbildungen mit der Konstitution ist auch von anderer Seite hingewiesen. Daß natürlich auch Störungen in der Bildung der übrigen Gallenbestandteile, z. B. Verminderung der Gallensäuren für die Ausfällung der Cholesterine von Bedeutung werden können, soll ausdrücklich hervorgehoben sein. So sind Untersuchungen über die Gallensteinlösenden Eigenschaften der Desoxycholsäure (WIELAND) im hiesigen Institut im Gange und haben bereits zu positiven Ergebnissen geführt. Darüber wird Fr. Dr. ROSIN eingehender berichten. Die Annahme einer Störung des Cholesterinstoffwechsels als Ursache der reinen radiären Cholesterinsteine macht uns alle Eigenschaften derselben verständlich, das Fehlen des infektiösen Gallenblasenkatarrhs, den grobkristallinen Aufbau, das Fehlen der Schichtung, das Vorkommen in allen Lebensaltern, vor allem das Vorkommen in der *Einzahl*. Die Sedimentierung und Auskristallisierung erfolgt in der nicht infizierten von allen fremden Beimischungen freien Galle auf *ein* Zentrum zu, weil andere Krystallisationspunkte nicht gegeben sind. Sollte ausnahmsweise eine neue Attacke der Hypercholesterinose in der Galle zur neuen Ausfällung führen, so werden sich die neuen Krystalle dem alten Stein anfügen, ohne ihn baulich zu verändern. Ich habe trotz eifriger Umfrage und Suchens in allen möglichen Gallensteinansammlungen des In- und Auslandes noch keinen Fall gefunden, wo reine grobkristallinische Cholesterinsteine in der Mehrzahl vorhanden gewesen wären.

NAUNYN führte früher die reinen Cholesterinsteine auf eine sekundäre Cholesterinierung gewöhnlicher Gallensteine zurück. Er gibt jetzt das primäre Vorkommen reiner Cholesterinsteine zu, bezweifelt aber die Ausfällung des Cholesterins

in normaler Galle und beruft sich dabei auf die Tatsache, daß menschliche Gallensteine, in die Gallenblasen von Hunden gebracht, sich auflösen. NAUNYN zweifelt also noch an einer Entstehung der Cholesterinsteine durch Ausfällungsvorgänge in einer hypercholesterinierten Galle. In der Tat ist bei hypercholesterinierten Kaninchen keine Bildung von reinen Cholesterinsteinen beobachtet worden. Nun ist aber Menschen- und Kaninchengalle etwas völlig Verschiedenes. Wir wissen noch so wenig über die Abhängigkeit der Lösungsverhältnisse des Cholesterins von den übrigen Bestandteilen der Galle und deren ganzen physikalisch-chemischen Struktur, daß Schlußfolgerungen von der Galle eines Herbivoren auf die Galle eines Omnivoren unzulässig sind. NAUNYN glaubt schließlich die entzündliche Genese der reinen Cholesterinsteine mit dem Nachweis kleinster bräunlich gefärbter Kerne in denselben wahrscheinlich machen zu können. Er führt diese Kerne auf kleinste Konkreme von Bilirubinkalk zurück, die primär in den Gallenwegen als Folge einer Cholangitis entstanden und dann in die Gallenblase eingeschwemmt worden seien. Demgegenüber ist zu sagen, daß es sich bei diesen bräunlichen Zentren nicht um richtige Konkreme als Kerne, sondern nur um Beimischung von Gallenfarbstoffniederschlägen zu dem Krystallisationszentrum des radiären Cholesterinsteins handelt. Solches Mitgerissenwerden bestimmter Gallenbestandteile an dem Orte des primären und damit wirksamsten Krystallisationsvorganges ist leicht verständlich. Es handelt sich dabei nicht um wirkliche Mischungen oder Durchdringung der verschiedenen Substanzen, wie sie bei den Cholesterinpigmentkalksteinen die Regel bilden. Neuere Untersuchungen TORINOUMIS aus dem Freiburger Institut zeigen einwandfrei, daß die Kernbildungen der multiplen facettierten Cholesterin-Pigment-Kalksteine ganz anderen Aufbau haben, als die bräunlichen Zentren der reinen Cholesterinsteine, die nichts anderes als Auflagerungen auf den Cholesterinbalken oder Anfärbungen derselben, also keine selbständigen Krystallisationsprodukte darstellten. Auch wäre es nicht zu verstehen, warum in solchen Fällen, wo eine primäre Cholangitis der Gallenwege zu Pigmentkalk-Konkrementbildungen in denselben Veranlassung gibt, ausgerechnet immer nur ein einziges solcher Konkreme in die Gallenblase gelangen und den Kern für einen Cholesterinstein abgeben sollte. Denn es sei nochmals ganz scharf betont, daß diese radiären Cholesterinsteine sich nur in der *Einzahl* finden. Vergleichende Untersuchungen TORINOUMIS an dem Inhalt der Gallenblase und der Gallenwege zeigen übrigens, daß freie Kernbildungen mit typischen Drusenbildungen, wie sie für die Cholesterin-Pigment-Kalksteine charakteristisch sind, in den Gallenwegen gar nicht vorkommen. Daraus muß man schließen, daß die eigentliche Kernbildung erst in der Gallenblase statthat. Aus welcher Art von Niederschlägen sich die Kerne bilden, bedarf noch eingehender Untersuchungen. Die bisherigen Beschreibungen der Autoren sind nicht erschöpfend genug.

Die neueren Einwände NAUNYNS genügen also in keiner Weise, um die Lehre zu erschüttern, daß eine gewisse Art von Gallensteinen, nämlich die reinen radiären Cholesterinsteine, nicht durch entzündliche Katarrhe der Gallenwege hervorgerufen werden, sondern eine Folge des gestörten Cholesterinstoffwechsels sind. Damit tritt der Stoffwechsel als Quelle der Steinbildung wieder in den Gesichtskreis des vorbeugenden und heilenden Arztes. Nach welcher Richtung hier die Aufgaben zu stellen sind, kann nur die genauere Erforschung des Lipidstoffwechsels und der Gallensekretion überhaupt ergeben. Doch würde die Wichtigkeit der neugewonnenen Erfahrung gering erscheinen, wenn diese reinen Cholesterinsteine eine seltene Ausnahme bilden und für den Patienten so gut wie bedeutungslos wären. Das ist aber nicht der Fall. Ich habe auf Grund eines sehr großen, genau durchgesehenen Gallensteinmaterials schätzungsweise berechnet, daß die reinen, auf Stoffwechselstörungen zurückzuführenden Cholesterinsteine etwa ein Drittel aller Gallensteinarten bilden. Freilich treten sie uns als solche nicht immer ohne weiteres entgegen, sondern in Form der sogenannten „Kombinationssteine“.

¹⁾ Über die künstliche Erzeugung von Cholesterinsteinen durch Cholesterinfütterung s. DEWEY, Archives of Internal Medicine 27, 1916.

²⁾ Über den Cholesterinstoffwechsel im Hungerszustand s. OKUNEFF, Ziegler's Beiträge 71, 1922 (im Druck).

Damit betreten wir das Gebiet des *eigentlichen Gallensteinleidens*. Wie schon erwähnt, braucht der reine Cholesterinstein gar keine Symptome zu machen. Aber auch für ihn besteht, wie für alle Gallensteine, die Gefahr der Einklemmung in den Gallenblasenhals oder die Einpressung in den Ductus cysticus. Damit wird der *fieberfreie* oder höchstens mit geringer Temperatursteigerung verbundene, *nicht entzündliche Gallensteinanfall*, ausgelöst. Er kann sich mehrfach wiederholen, bis unter dem Einfluß der mechanisch und reflektorisch bedingten Gallenstauung eine ascendierende oder zufällige hämatogene Infektion einsetzt. Dann entsteht das *entzündliche Gallensteinleiden*. Entweder bleibt der reine Cholesterinstein im Gallenblasenhals stecken und die hinter ihm sich ansammelnde Eitermasse führt zum Empyem, aus welchem sich im Laufe der Jahre der bekannte Hydrops der Gallenblase entwickelt (KÜMMEL), der durch seinen besonderen Verschlußstein, nämlich den radiären Cholesterinstein gekennzeichnet ist. Oder der radiäre Cholesterinstein wandert wieder in die nunmehr entzündete Gallenblase zurück. Dann kommt es unter dem Einfluß der stark kalkhaltigen entzündlichen Exsudate der Schleimhaut und unter infektiöser Zersetzung der Galle zu Niederschlagsbildungen von cholesterinreichen Pigmentkalkmassen, die eine in Schichten sich aufbauende Schale von Cholesterin und Pigmentkalk um den radiären Cholesterinstein als Kern herumzubauen. So entsteht der sogenannte *Kombinationsstein* aus einem nicht entzündlich gebildeten Kern reinen Cholesterins und einer entzündlich gebildeten Schale von Cholesterinpigmentkalk. Man glaubte früher, diese Kerne auf sekundäre Cholesterinierungsvorgänge zurückführen zu müssen. Heute gibt auch NAUNYN zu, daß die klassischen „Kombinationssteine“ in der oben geschilderten Weise entstehen. Allerdings trennt er von diesen Steinen mit echtem Cholesterinkern solche mit falschem Kern, bei denen diese Kerne erst durch nachträgliche stärkere Cholesterinanhäufung im Zentrum entstanden sein sollen. Wie weit eine solche vorkommt, soll noch später erörtert werden. Jedenfalls kann man die echten Kombinationssteine von den falschen sehr leicht daran erkennen, daß in einer Gallenblase mit vielen, ja mit Hunderten und Tausenden von Steinen immer nur *ein* echter Kombinationsstein gefunden wird, während falsche, sogenannte sekundäre Kerne in vielen oder *allen* Steinen enthalten sein können. Das liegt daran, daß der echte Kombinationsstein einen radiären Cholesterinstein voraussetzt, der aber nur in der *Einzahl* gebildet wird. Dieser Kombinationsstein pflegt auch der größte Stein in der gallensteinhaltigen Blase zu sein. Denn neben der Schale um den radiären Cholesterinstein entstehen aus den sich niederschlagenden Cholesterinpigmentkalkmassen mehr oder weniger zahlreiche selbständige Konkreme, die aber des radiären Cholesterinsteines als Kernes entbehren. Das sind die bekannten facettierte Cholesterinpigmentkalksteine, die besonders durch ihre Schichtung auf der Schnittfläche auffallen, daher auch als geschichtete Steine den rein radiär gebauten gegenübergestellt werden können. Die Schichtungen dieser Steine gleichen ganz den Schichten der Schale des Kombinationssteines, sind also mit der Schale gleichzeitig entstanden. Diese entzündlichen Steinbildungen geben durch immer wiederholte Einklemmung und sonstige Gallenflußerschwerung zu immer erneuten infektiös-entzündlichen fieberhaften Gallensteinanfällen Veranlassung. Wie dieser von mir immer vertretenen Anschauung gegenüber ein erfahrener Chirurg wie HORZ behaupten kann¹⁾, BACMEISTER und ich hätten die Konkreme für „harmlos“ erklärt, ist mir unverständlich. Jeder, der unsere Ausführungen genau *im Zusammenhang* gesehen hat, mußte erkennen, daß wir die Cholesterinsteine nur in bezug auf ihre grobe Druckwirkung auf die Wand als harmlos erklärten. Denn eine solche leugnen wir. Wenn HORZ solche direkt arrondierende Wirkung, wie sie auch heute noch für die Kotsteine des Wurmfortsatzes behauptet wird, für die Gallenblase aufrechterhält, dann besteht freilich ein fundamentaler Unterschied in der Auffassung des Chirurgen und des Pathologen. Wenn er aber die Wirkung des „an sich

harmlosen“ Cholesterinsteines nur in der Einklemmung und folgenden Infektion sieht, so sagt er nichts anderes, als was ich seit 15 Jahren behauptet habe.

Die feinere Genese der geschichteten Cholesterinpigmentkalksteine ist besonders durch die Untersuchungen NAUNYNS geklärt worden, wenn auch noch genügend Fragen zu beantworten bleiben. Jedenfalls spielt beim Aufbau dieser Steine der „kalkulöse Infekt“, wie es NAUNYN nennt, die Hauptrolle. Wie aber der Infekt wirkt, ist schon schwieriger zu sagen. Einmal werden die kolloidchemischen Lösungsbedingungen der einzelnen Steinbildner verändert, wie das von allem von LICHTWITZ und SCHADE¹⁾ hervorgehoben worden ist. Dann aber spielt die Sekretion kalkhaltiger Exsudatmassen seitens der entzündeten Schleimhaut eine bedeutende Rolle. Wie aber diese Momente zusammenwirken, wie sich vor allem die Schichtbildungen der Cholesterinpigmentkalksteine erklären, ist schwer zu sagen. Wichtige Fingerzeige geben da die vor allem von LIESEGANG erforschten rhythmischen Fällungen in kolloidalen Systemen bei Diffusionsvorgängen²⁾. Ich habe versucht, diese LIESEGANGSchen Beobachtungen auf die Schichtbildungen der Gallensteine zu übertragen³⁾. Ich habe dort auseinandergesetzt, daß die Facetten der Gallensteine nicht, wie man gewöhnlich annimmt, durch Pressungen der Steine in weichem Zustande entstehen, sondern, daß die ursprüngliche Form des Niederschlags, ihr stärkeres Wachsen an den gipfelnden Teilen die wesentliche Ursache der Polymorphie ist. Die Schichtenbildung selbst ist einmal von exogenen Faktoren abhängig, z. B. von der Art und Zusammensetzung der periodisch neu zufließenden Galle, von dem Auf und Ab des Entzündungsprozesses, von den Exsudationsmöglichkeiten der Gallenblase, das andere Mal von endogenen Faktoren, d. h. von der kolloidchemischen Struktur der Galle. Letztere spielt zweifellos die Hauptrolle. Es liegt der von LIESEGANG selbst gegebene Erklärungsversuch am nächsten, daß die verschiedenen, in der Galle befindlichen niederschlagsfähigen Stoffe durch abwechselnde Niederschlagsperioden gegenseitig die Möglichkeit übersättigter Lösung durch Keimisolierung schaffen. Er führt das genauer für die Harnsteine aus, wo er annimmt, daß der plötzliche Niederschlag eines Krystalloids ein langsames Auskrystallisieren mit stärkerer Absorption des Kolloids gestattet, die Kolloidschicht aber wieder die Übersättigung des Krystalloids ermöglicht, bis dieses wieder zur Ausfällung kommt und so fort. Diese Auffassung ist entsprechend auch auf die Gallensteine übertragbar, wie LIESEGANG bereits andeutet. Für seine Anschauung spricht, daß das Eiweißgerüst eines Gallensteines genau wie dasjenige eines Harnsteines ganz verschiedene Dichten aufweist. Immer findet sich entsprechend den Schichtenbildungen eine dichte Zone, die von einer weniger dichten gefolgt ist, um dann plötzlich wieder von einer dichten Zone abgelöst zu werden und so fort. Am schönsten sieht man die verschiedenen Dichten des Eiweißgerüsts an den Harnsteinen, weil hier das Gerüst dichter zu sein pflegt, wie an den Gallensteinen. Ich verweise auf die von KLEINSCHMIDT gegebenen Abbildungen⁴⁾. Ähnliches gilt für die Gallensteine (AOYAMA⁵⁾). Ob nun freilich das Eiweißgerüst an Stelle der dichtesten Krystalloidablagerung am wenigsten dicht ist, wie es LIESEGANGS Annahme erfordert, ist nicht zu entscheiden. Anscheinend wechseln farbstoffreichere und farbstoffärmere Schichten mit cholesterinärmeren und cholesterinreicheren. Nun ändert sich aber unter dem Einflusse der Entzündung die Zusammensetzung der Gallenblasenflüssigkeit, indem immer mehr kalkhaltige Exsudate in die Galle übertreten, dazu aber auch die Eiweißkörper des Plasmas und der zerfallenden Leukocyten. Auch können durch stärkere entzündliche Zersetzungen die Lösungsbedingungen für die Farbstoffe eine plötzliche Änderung erleiden. Es spielen also äußere Momente sehr

¹⁾ SCHADE, Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. Steinkopf, Dresden 1921 (dort Literatur).

²⁾ LIESEGANG, Beiträge zu einer Kolloidchemie des Lebens. (Steinkopf, Dresden 1912) u. Geologische Diffusion in Gallerten (Steinkopf, Leipzig 1913).

³⁾ Über rhythmische Fällungen im menschlichen Organismus. Festschrift für LUSTIG Florenz 1915.

⁴⁾ Die Harnsteine. Springer 1911.

⁵⁾ Zur Frage der Cholelithiasis. Zieglers Beiträge 57. 1914.

¹⁾ Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 52.

lebhaft in den inneren Rhythmus hinein, ganz abgesehen von dem immerhin möglichen gelegentlichen Eintritt frischer Galle in das Gebiet der Steinbildung. Für die Bedeutung der äußeren Faktoren spricht der Umstand, daß, wie AOYAMA fand, in einer bestimmten Schicht förmliche Reinkulturen von Mikroorganismen gefunden wurden, die in andern völlig oder fast völlig fehlten. Bei einer bestimmten Schichtbildung muß also die Galle sehr reich an diesen Mikroorganismen gewesen sein. Eine sekundäre Einwanderung in den fertigen Stein ist bei der ganz bestimmten Begrenzung auf eine in der Tiefe gelegene Schicht auszuschließen.

Klingt die Entzündung ab und kommt es durch resorptive Prozesse zur starken Konzentration der Galle, so wären stärkere Kalkniederschläge verständlich, überhaupt das dichte Gefüge der Schicht begreiflich. Endlich hören die entzündlichen Prozesse ganz auf, die zufließende Galle unterliegt keiner Zersetzung mehr, die fertigen Steine bieten kein Krystallisationszentrum für die in der kolloidalen Lösung in ungenügender Konzentration enthaltenen niederschlagsfähigen Substanzen dar und das Wachstum der Steine hört auf, bis neue entzündliche Schübe zu neuer Anlagerung Veranlassung geben. Allerdings bestehen auch hier noch andere Möglichkeiten. Unter dem Einfluß der entzündlichen Attacke kann sich der Schleimhautcharakter der Gallenblase wesentlich ändern. Die reichliche Entwicklung von Schleimdrüsen kann den Kalkgehalt der Galle auch ohne Fortbestand der Entzündung so weit steigern, daß weitere Kalkausscheidung an der Oberfläche der Steine möglich wäre. Also auszuschließen ist ein, wenn auch noch so langames, dauerndes Wachstum der Steine nicht. Allerdings ist zu betonen, daß nach Untersuchungen TORINOUMIS die äußeren Schichten der Steine gar nicht kalkreicher sind wie die inneren. Also muß die größere Härte der äußeren Schichten auf eine größere Dichte des krystallinisch ausgefallenen Materials zurückgeführt werden.

Neuerdings hat sich auch NAUNYN mit der Frage der Schichtenbildung beschäftigt. Er glaubt, daß die feinen konzentrischen Ringbildungen in den Hauptkörpern der Steine nicht durch lamellöse Anschichtung der Steine zustande kommen, sondern durch sekundäre Differenzierung der ursprünglich homogen abgelagerten Massen. Auch er greift auf die LIESEGANGSchen Ringe zurück und vergleicht diese spontane Lamellierung mit der Schichtenbildung LIESEGANGS in Gelatinen. Der nicht sehr wesentliche Gegensatz zwischen mir und NAUNYN ist also der, daß ich die Lamellierung für eine ursprünglich bei der Bildung entstehende, NAUNYN für eine sekundäre hält. Solange wir über die wirklichen kolloidchemischen Vorgänge bei der Bildung der Gallensteine noch so wenig wissen wie heute, ist es müßig darüber zu streiten. Wichtiger ist, daß NAUNYN in dieser sekundären Lamellierung den Ausdruck von Lösungs-, Verschiebungs- und Wiederfällungsvorgängen sieht, an denen vor allem der Bilirubinkalk und das Cholesterin beteiligt sind. Dabei soll der Bilirubinkalk mehr und mehr durch das Cholesterin ersetzt, eine mehr oder weniger vollständige Cholesterinierung besonders der zentralen Gebiete der Steine zustande kommen. Damit begründet NAUNYN auch die Entstehung sogenannter falscher Cholesterinkerne, im Gegensatz zu den oben besprochenen wahren Kernen aus reinen radiären Cholesterinsteinen. NAUNYN hat für diese von ihm vertretene Lehre einen eifrigen Parteigänger in KRETZ gefunden. Diese Umlagerungsprozesse in den Steinen verdienen zweifellos das größte Interesse. Allerdings kann ich in den Ausführungen NAUNYNS keinen entscheidenden Beweis für diese Wanderungen des Cholesterins und des Kalkes erblicken. NAUNYN legt größten Wert auf die Zwischenlagerung des Bilirubinkalkes zwischen die Cholesterinlamellen. Sie sollen geradezu Etappen der Bilirubinkalkwanderung darstellen; aber diese können auch anders erklärt werden (siehe oben). Am schwerwiegendsten scheinen mir die Befunde NAUNYNS über die Durchbrechungen der äußeren Schalen seitens großer Cholesterinrosetten, und zwar sowohl von innen wie von außen. Letztere deutet NAUNYN im Sinne einer von außen nach innen fortschreitenden Cholesterininfiltation, erstere im Sinne einer stärkeren mikro-

oder selbst makrokrystallinen Zusammenschließung unkrystallin gebunden gewesener Cholesterine des Steinkörpers, wobei es zur Durchbrechung der Schale kommt.

Ich möchte auf Grund der Untersuchungen TORINOUMIS mit ihm folgende Auffassung über die sogenannte „Cholesterinierung“ der Cholesterinpigmentkalksteine vertreten. Unzweifelhaft hat NAUNYN darin recht, daß die zentralen Gebiete der Cholesterinpigmentkalksteine auffallend weich sind, ja gelegentlich einen richtigen Hohlraum oder doch Spalträume, die mit Flüssigkeit gefüllt sind, enthalten. Ich habe mich erst allmählich, nachdem ich unter Anwendung aller Vorsichtsmaßregeln eine nachträgliche Entstehung dieser Hohlräume ausschließen konnte, von ihrer realen Existenz überzeugt. Ich glaube nicht, daß sie von Anfang an bestehen. Das ist nach allem, was mir bis jetzt über die Kernbildung der Steine wissen, ausgeschlossen. NAUNYN glaubt, daß aus dem ursprünglichen Brei, den er als Kern der Steine annimmt, die durch eine Art Kalküberzug um den breiigen Kern entstehen, das Cholesterin auskrystallisiert und sich an der Wandung des Hohlraumes niederschlägt. TORINOUMI und ich möchten annehmen, daß in dem von Anfang an krystallinisch strukturiertem Kern, der natürlich eine kolloidale Bildung darstellt, nachträglich Entquellungsprozesse stattfinden, welche infolge der Unnachgiebigkeit der äußeren dichten Schichten zu Selbstzerreißen des kolloidalen Zentrums führen. So entstehen in ihm Sprünge wie in dem Mark quer zersägter austrocknender Baumstämme, womit schon BOYSEN die Spaltbildungen im Inneren der Gallensteine verglichen hat. In den Gallensteinen bleibt aber die Entquellungsflüssigkeit in den Spalten erhalten. Das in dem Entquellungswasser aufgelöste Cholesterin schlägt sich nun in Form feinsten Nadeln nieder. So entsteht eine sekundäre Cholesterinierung bestimmter Spalträume im Kern der Steine. Die Struktur dieser Cholesterinmassen ist aber eine ganz andere wie bei den echten, reinen Cholesterinsteinen. NAUNYN hat also darin vollkommen recht, daß Umlagerungen in den Steinen vor sich gehen. Aber diese beziehen sich nur auf den Kern und sind Entquellungsphänomene, beruhen nicht auf einem Eindringen des Cholesterins von außen. Diese Entquellungsrisse der Kerne haben aber noch eine andere Bedeutung. Sie können bei stärkerer Wirkung auf die geschichtete Schale übergreifen und auch eine Zerreißen dieser selbst, ja einen Selbstzerfall des Steines in einzelne Bruchstücke herbeiführen. Mit dieser Auffassung über die inneren Ursachen der Selbstzertrümmerung steht auch die Form der gelegentlich gefundenen Trümmer in bester Übereinstimmung. Tritt in solche, bis zur Oberfläche reichende Risse nachträglich Cholesterin ein, so kommen cholesteringefüllte Kanäle zustande, die zu der irrümlichen Auffassung NAUNYNS führen konnten, als handelte es sich um ein selbständiges Eindringen des Cholesterins in den Stein.

Auf Grund der feineren Morphologie der Steine muß ich es durchaus ablehnen, daß eine völlige Umwandlung von Cholesterinpigmentkalksteinen in reine Cholesterinsteine, wie sie NAUNYN durch sekundäres Eindringen von Cholesterin für möglich hält, vorkommt¹⁾.

¹⁾ Während der Korrektur dieser Zeilen erhalte ich Einblick in die soeben erschienene neueste Veröffentlichung NAUNYNS: „Weiteres über den Umbau der Gallensteine“ (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 93. 1922). Hier bespricht NAUNYN noch einmal eingehend die Bildung der LIESEGANGSchen Ringe, die er vor allem auf eine fortschreitende Verdrängung des Bilirubinkalkes durch das Cholesterin zurückführt. Dabei soll der Diffusionsstrom im wesentlichen von innen nach außen gehen, wie die nach außen konkave Form der LIESEGANGSchen Ringe beweise. Daneben sollen sekundäre Lamellierungen in ursprünglich homogenen Schichten eine Rolle spielen. Ich bedauere sehr, daß NAUNYN in dieser neuesten Veröffentlichung zu meinen 1915 erschienenen Ausführungen über die rhythmischen Füllungen im menschlichen Organismus (l. c.) keine Stellung genommen hat. Er hätte aus denselben entnehmen können, daß die LIESEGANGSchen Ringbildungen auch ganz anders erklärt werden können und erklärt werden müssen, als mit seinen Lösungs- und Wanderungsvorgängen. Es genügt auf die ganz ähnlichen Schichtenbildungen in den Corpora arenacea, Corpora amyloidea, in den verschiedenen Harnsteinen, in den Sphaerolithen des Harnsäureinfarkts hinzuweisen. Diese Übereinstimmung habe ich in der zitierten Abhandlung bereits hervorgehoben. Bei den ganz gleichartig lamellierten Harnsteinen (den reinen Harnsäure- und Oxalatsteinen) kann die Ursache der großartigen Lamellierungen (s. KLEINSCHMIDT l. c.) unmöglich im Sinne NAUNYNS erklärt werden. Der Kern derselben besteht oft aus einem chemisch völlig anderen Körper wie die Schale. An Durchwanderung ist hier überhaupt nicht zu denken. So liegt es viel näher, die Lamellierung der Gallensteine, wie bei allen übrigen Konkrementbildungen, auf primäre, bei der Ablagerung zustande

Ich sehe von der genauen Besprechung seltener vorkommender Steinarten, wie der geschichteten Cholesterinsteine, der Bilirubinkalksteine, der Choledochussteine ab. Ich will nur erwähnen, daß ich mich bis jetzt von der Häufigkeit kleinster Bilirubinkalksteine in den Gallenwegen, wie sie NAUNYN betont, nicht überzeugen konnte. In den Gallenwegen kommen sehr selten primäre Konkrementbildungen vor, und dann meist in Gestalt torfartig-weicher, gleichmäßig braun gefärbter Steine, von denen die echten Bilirubinkalksteine der Gallenblase völlig verschieden sind. Ich kann daher den Konkrementen der Gallenwege irgendwelche Bedeutung für die Entstehung der Blasengallensteine nicht zuerkennen, wohl aber spielen umgekehrt die Gallenblasensteine eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Choledochussteinen. Es würde jedoch hier zu weit führen, auch das Kapitel der *Gallengangsteine* noch eingehender zu besprechen; es genügt hier, festgestellt zu haben, daß wir bezüglich der *kausalen* Genese zwei Arten von *Gallenblasensteinen* zu unterscheiden haben die *alimentär entstehenden* — zu denen vor allem die reinen radiären Cholesterinsteine gehören, die wohl auf eine Störung des Lipoidstoffwechsels zurückzuführen sind; vielleicht auch die reinen Bilirubinkalksteine —, und die *entzündlichen*, bei denen infektiöse Zersetzung der Galle und Exsudatbildungen seitens der Schleimhaut eine wichtige Rolle spielen.

Was die *formale* Genese der Gallensteine anbetrifft, so hat die moderne Kolloidchemie die Befunde der Morphologen weitgehend bestätigt. So konnte SCHADE den schon von NAUNYN beschriebenen, von uns bestätigten Ausfall des Cholesterins in Tropfenform, also in Form tropfiger Entmischung, sicherstellen. Warum aber in einigen Fällen diese tropfige Entmischung erfolgt, hat uns die Kolloidchemie noch nicht sagen können. Was leitet hier den Vorgang ein: Übersättigung an Cholesterin, oder Änderung des Suspensionsmittels, oder Fortfall anderer Kolloide, oder elektrische Umladung, und welches ist wieder die Ursache dieser Vorgänge? Das alles muß einem zukünftigen Studium überlassen bleiben.

Diese Ausfällung des Cholesterins bildet die Grundlage der reinen Cholesterinsteine. Bei den Cholesterinpigmentkalksteinen liegen noch kompliziertere Prozesse vor. Vor allem spielt hier die Beimischung eiweißartiger Kolloide eine größere Rolle. Während ein Teil der Autoren ihnen die Führung bei der ganzen Neubildung zuschreibt, und nach ihnen die Krystalloide nur die Rolle begleitender Einlagerungen bei dem Gerinnungsprozeß spielen sollen, sieht umgekehrt ein anderer Teil in der Eiweißbeimischung nur eine begleitende Absorption, abhängig von dem Eiweißgehalt der Galle. Diese Frage ist auch für die nichtentzündlich entstehenden Steine deswegen so wichtig, weil es kausal genetisch nicht gleichgültig ist, ob die Eiweißkolloide oder die Krystalloide die Füh-

kommende Schichtenbildungen zurückzuführen. Ob die von LIBSEGANG hierfür angedeuteten, auch von mir erwogenen Möglichkeiten zutreffen, oder ob andere Erklärungen gesucht werden müssen, wird die Zukunft zeigen. — Ebenso muß ich die Versuche NAUNYNs, die Facettierung der Gallensteine auf äußere Druckwirkungen zurückführen zu wollen, unter Hinweis auf die oben zitierte Abhandlung zurückweisen. Ich habe dort bereits die Gründe angeführt, die eine solche Druckwirkung ausschließen lassen. Die neue von NAUNYN gebrachte Abbildung (Abb. 1) beweist mir nur, daß das Wachstum an den einander zugekehrten Flächen zweier Steine ganz anders vor sich geht als an den freien Flächen. Wären die Steine wirklich so weich gewesen, daß sie sich hätten abplatteln lassen, so hätte eine Umbiegung, aber keine Abknickung der Schichten, wie sie die Abbildung zeigt, die Folge sein müssen. Die Tatsache, daß in der Regel alle Steine einer Gallenblase die gleiche äußere Form aufweisen (kugelig, stachelig, glattfacettiert, flach ausgehöhlt, höckerig) und auch im Schnitt eine bestimmte Anpassung an das für jede Steinart charakteristische Zentrum zeigen, spricht für eine primäre Formbildung auf Grund bestimmter Krystallisationsgesetze, nicht für sekundäre Umformung durch Druck. — Auch hält NAUNYN noch an der Behauptung fest, daß Cholesterinpigmentkalksteine sekundär durch Cholesterinierung in reine Cholesterinsteine umgewandelt werden könnten. Warum sich immer nur ein Stein umwandelt, oder warum das nur bei solitären geschieht und warum man bei solitären stets nur das Endprodukt, aber nicht den Umwandlungsprozeß selbst findet, diese Fragen beantwortet NAUNYN nicht. Daß die großen Cholesterinsolitäre am häufigsten in den Gallenwegen (auch der Gallenblase) fest von Schleimhaut umschlossen wären, ist ein Irrtum NAUNYNs. Man muß hier die reinen Cholesterinsteine, die Kombinationssteine und etwaige allein vorkommende cholesterinreiche Cholesterinpigmentkalksteine voneinander trennen. — Hierauf wie auf andere hier nicht ausführlicher abzuhandelnde Fragen der Gallensteinbildung wird TORINOUMI an anderer Stelle genauer eingehen. Ich darf nur noch darauf hinweisen, daß NAUNYN in seiner neuesten Schrift die Zerreißung der Steine auf Quellvorgänge des Kerns, wir dagegen die Spaltbildungen des Kerns, wie oben betont, auf Entquellungsprozesse zurückführen.

in dem ganzen Vorgang haben. Die Anhäufung der letzteren in der Galle ist mit diätetischen Vorschriften zu beeinflussen, die Anreicherung des Eiweißes bei entzündlichen Prozessen nicht zu verhindern. Nun unterliegt es aber keinem Zweifel, daß sowohl bei den Gallensteinen wie auch bei den Harnsteinen, soweit es sich um Kernsteine handelt, die Krystalloide entscheidend sind. Wohl wird durch die Beimischung der Kolloide die *Art* der Ausfällung bestimmt, aber nicht die Ausfällung selbst hervorgerufen. Die Stärke des Eiweißgerüsts hängt ganz von dem Eiweißgerüst der Mutterlauge ab. Auf die Art des Eiweißes kommt es dabei wenig an, wenn auch SCHADE die Irreversibilität als wichtig betrachtet und daher an eine Fibrinnatur des Eiweißes denkt.

Die Schichtung der Konkremeute hat jedenfalls mit der Fibrinnatur nichts zu tun, sondern hängt von der Periodizität der Fällungen in einem komplizierten Krystalloid-Kolloidgemisch ab.

Das wäre in kurzen Zügen der augenblickliche Stand der Gallensteinforschung, soweit sie vorwiegend klinisches und pathologisch-anatomisches Interesse besitzt. Je besser wir die kausale und formale Genese verstehen lernen, um so mehr werden wir in der Lage sein, das zu leisten, was wir als Einleitung unserer Monographie in Aussicht stellten: nämlich aus dem Aufbau des Steines die Krankengeschichte herauszulesen.

PROBLEME DER ALLGEMEINEN PHARMAKOLOGIE.

Von

Prof. WOLFGANG HEUBNER, Göttingen.

Direktor des Pharmacol. Inst. der Univ. Göttingen.

(Schluß.)

V.

Einen Teil der „kolloidchemischen Giftwirkungen“ bilden Veränderungen der *oberflächlichen* Schichten der Gewebs-elemente, die häufig mit dem falschen Wort „Zellmembran“ bezeichnet werden. Die „Permeabilität“ einer solchen Grenzschicht kann erklärlicherweise oft stark betroffen werden, ohne daß man gleich starke Störungen für das ganze Innere einer Zelle usw. anzunehmen braucht; ebenso verkehrt wäre aber die Vorstellung, daß die „Grenzschicht“ nun ein bestimmtes Gebilde von gegebener Dicke sei: sondern ein von außen andringender Einfluß kann, je nachdem mehr oder weniger tief in das Zellinnere hineinreichen; stets muß man sich bewußt sein, daß schon im normalen Geschehen die „Permeabilität“ keine konstante Größe ist (vgl. oben, S. 1291). Die Permeabilität der Grenzschichten ist dennoch besonderer Beachtung wert und mit Recht immer aufmerksam beobachtet worden, weil sie bei der Entwicklung *elektrischer Potentialdifferenzen* eine fundamentale Rolle spielt. W. STRAUB hat darauf aufmerksam gemacht, daß der prompte Eintritt mancher Wirkungen, wie die Calcium- und Kaliumwirkung am isolierten Froshherzen, dazu drängt, sie durch eine solche „Membranwirkung“ (sit venia verbo!) zu deuten, und hat gezeigt, daß die elektrischen Erscheinungen diese Deutung stützen. Derselbe hat durch quantitative Bestimmungen des Strophantins am Froshherzen ermittelt, daß während der Wirkung nur ein sehr kleiner Anteil der vorhandenen Menge von der Herzsubstanz gebunden wird, und daraus geschlossen, daß nur die *Oberflächenschichten* der Zellen das Gift aufnehmen. — An Blutkörperchen ist festgestellt, daß viele Substanzen, wie Narkotica oder Alkaloide, in ihre Substanz aufgenommen werden, ehe sie hämolysieren; die Aufnahme der Alkaloide wird stark vermindert, wenn sie als Salz mit einem kolloid-verdichtenden Anion (Sulfat, Phosphat) einwirken. Adrenalin vermindert nach HERMANN LANGE¹⁾ stark die Permeabilität des Muskelsarkolemmas.

Diese und manche anderen Befunde, die die abzusondernde Wirkung vieler Stoffe auf die Grenzschichten erweisen, sind allgemein-pharmakologisch noch in mehrfacher Hinsicht

¹⁾ Klin. Wochenschrift 1922. S. 70.