Aus der chirurgischen Klinik der Universität zu Leipzig (Direktor :
Prof. E. Payr).

Experimenteller Beitrag zur Frage der Cholelithiasis¹⁾.

Von Dr. T. Aoyama (Japan).

(Mit 4 Abbildungen.)

Die neueren Untersuchungen haben in die Frage der Entstehung der Gallensteine wieder Licht gebracht. Unter anderem ist der Genese der reinen Cholesterinsteine nach den Untersuchungen von Aschoff und Bacmeister eine ganz andere Entstehungsursache zuzuschreiben, wie der der gewöhnlichen geschichteten Gallensteine. Nach der Ansicht dieser Autoren soll die Bildung der reinen radiären Cholesterinsteine allein infolge der Stauung der Galle in der Gallenblase ohne irgendeine Infektion zustande kommen, während die Infektion sich bei der Entstehung der gewöhnlichen geschichteten Steine als ein notwendiges Moment hinzugesellen muß. Man kann aber den ganzen Vorgang der reinen Cholesterinsteine noch nicht anschaulich machen und es gibt noch einzelne Ansichten, daß die Steine dieser Art auf anderen Wegen entstehen sollen. Man will noch immer auch für diese Art der Steine die entzündliche Entstehung annehmen und erst sekundär durch komplizierte Vorgänge sollen die reinen Cholesterinsteine entstehen. Der Gedanke stammt schon von dem in der Frage der Cholelithiasis viel geleisteten Naunyn; neuerdings tritt Kretz wieder für diese Theorie ein. Naunyn meinte nun, daß die Stauung der Galle in den Gallenwegen die Grundbedingung der Bildung aller Gallensteine macht. Aber aus dieser Stauung allein resultiert noch keine Konkrementbildung, sondern es muß erst der sogenannte steinbildende Katarrh der Schleim-

1) Diese Arbeit wurde noch vor Ausbruch des Europäischen Krieges für die Zeitschrift angenommen. Die Schriftleitung.

haut hinzukommen. Dieser steinbildende Katarrh soll infektiöser Natur sein. Alle bisherigen Experimente, durch welche man bei Tieren die Bildungsvorgänge der Konkremeute verfolgen wollte, schließen an die Naunynsche Theorie an. Man hat auf verschiedene Weise Gallenwege verengt und versucht, die Stauung der Galle oberhalb dieser künstlich gebildeten Verengung zustande zu bringen, man hat mannigfaltig mit verschiedenartigen Bakterien die Infektion der Galle bzw. der Gallenwege vorgenommen. In einzelnen Fällen hat man wirklich positive Erfolge gehabt.

Die Versuche von Marcantonio blieben erfolglos. Sowohl die Eröffnung der Gallenblase als auch die Injektion der Milchsäure in die Gallenblase eines Hundes hatten keinen Erfolg. Durch die Einbringung eines Fremdkörpers in die Gallenblase eines Hundes hat er einen aus Gallenpigment und Kalksalzen bestehenden Niederschlag bekommen.

Die bekannten Versuche von Naunyn haben gezeigt, daß in die Gallenblase eines Hundes eingebrachten menschlichen Gallensteine kein Wachstum zeigen, sondern schon nach einigen Monaten an Gewicht und Volumen merklich verkleinert gefunden wurden.

Gilbert und Dominici haben in die Gallenblase der Hunde Typhusbazillen injiziert und eine Entzündung der Gallenblase erzeugt. In der entzündlichen Gallenblase wurde eine grüne, geformte, aber weiche Masse gefunden.

G. Mayer hat verschiedene Fremdkörper, Elfenbeinkugel, Tonkugeln und Blöcke von Agar-Agar in die Gallenblase mit negativem Resultate hineingebracht. Mit einer dünnen Schicht einer schwarzbraunen Substanz waren eingebrachte Elfenbein- und die Tonkugeln bedeckt, aber dieser Niederschlag zeigte weder die Schichtung, noch die Härte eines echten Gallensteins. Bei der Einführung von Agar-Agar-Kultur von *Bacterium coli commune* in die Gallenblase eines Hundes erlag das betreffende Tier schon nach 3 Tagen der schweren Wunderkrankung, ohne Konkrementbildung.

R. Mignot machte den Versuch an Hunden und Meerschweinchen mit gewissem positiven Erfolge. Das Verweilen der aseptischen Fremdkörper in der Gallenblase verursachte bei seinen Experimenten keine Entzündung der Schleimhaut und keine Ausscheidung solider Elemente aus der Galle. Die mit hochvirulenten Bakterien infizierten Fremdkörper rufen in der Gallenblase mehr oder weniger starke Cystitis hervor und dabei wird eine breiartige, mit Eiter gemischte Masse ausgeschieden. Diese Niederschläge ballen sich aber nicht zusammen, sie führen auch nicht zu einer Inkrustation der Fremdkörper. Mittels der Impfung der Gallenblase mit verschiedenen

Bakterien von abgeschwächter Virulenz soll er Konkreme, welche sich in physikalischer und chemischer Beschaffenheit von den menschlichen Gallensteinen durch nichts unterscheiden lassen, erzeugt haben. Er hat an 13 Meerschweinchen mit 6 positiven Erfolgen und an einem Hunde mit ebenfalls positivem Erfolge experimentiert. Die Bakterien können verschiedener Natur sein, sowohl mit den pathogenen Bakterien wie *Bact. coli commune*, *Bacillus typhus*, *Streptococcus pyogenus*, *Staphylococcus albus et aureus*, sowie auch mit nicht-pathogenen Bakterien, wie *Bacillus subtilis*, konnte er positive Resultate erzielen. Und er kam zu dem Resultat, daß es zwei unbedingt notwendige Faktoren gäbe, um künstlich bei Tieren Konkreme zu erzeugen, nämlich

1. die Infektion mit Bakterien von abgeschwächter Virulenz,
2. Aufhebung der Kontraktion der Gallenblase.

Zur Abschwächung der Kontraktilität der Gallenblase nahm er die Tamponade der Blasenwand mit dem Wattebausch zu Hilfe.

Gilbert berichtet, daß er zwar kleine, aber vollkommen organisierte Gallensteine durch die Impfung der Gallenblase mit *Bacterium coli* bei Hunden und Meerschweinchen erzeugt habe. Cushing will durch die intravenöse Injektion der Typhusbazillen bei einem Kaninchen Gallensteine erzeugt haben. Miyake hat im Jahre 1900 seine Experimente über die künstliche Erzeugung der Gallensteine bei Tieren berichtet. Er hat mit Hunden und Kaninchen gearbeitet. Die lockere Unterbindung des Ductus cysticus, die Ätzung der Schleimhaut der Gallenblase mit Paquelin und Silbernitratstift, die Einbringung der glatten sterilen Glasperle, die Tamponade der Gegend des Ductus cysticus mit der Einsenkung der Seidenfäden ins Lumen der Gallenblase führten niemals zur Konkrementbildung. Das Verweilen der aseptischen Fremdkörper führte teils zur Inkrustation, welche er als echte Steinbildung auffaßte, teils zur Bildung von freien festen Elementen, welche er auch als echte Steine betrachtete. In der dritten Gruppe nahm er Einführung der Fremdkörper und Bakterieninjektion in die Gallenblase, an denen teils die Stauung der Galle herbeigeführt wurde, vor. Die Inkrustation um die Fremdkörper wurde bei allen 5 Versuchen konstatiert, dabei wurden in 2 Fällen Kalk- und Cholesterinkristalle gefunden. Die benutzten Bakterien sind *Bacterium coli*, *Bact. staphylococcus pyogenus albus et aureus*. In der vierten Gruppe hat er die Gallenblasen mit und ohne gleichzeitige Stauung infiziert. Bei der nicht gestauten Gallenblase fielen die Versuche negativ aus, bei den zwei Versuchen, bei welchen die Infektion und die Stauung der Galle kombiniert waren, bekam er typische Gallensteine, welche sich in allen Qualitäten von den menschlichen Gallensteinen nicht unterschieden. Er führte nämlich bei einem Kaninchen die Stauung der Galle in der Weise herbei, daß ein Netzstück in continuo unter

den Ductus cysticus geschoben und an der Gallenblasenwand befestigt wurde. Es wurde $\frac{1}{5}$ Spritze einer mehrwöchentlichen Kolikultur in die Gallenblase eingespritzt. Nach einem Jahre 8 Tagen wurde die Obduktion vorgenommen. Die Gallenblase war narbig geschrumpft und die Wandung derselben stark verdickt. Die Übergangsstelle der Blase zum Ductus cysticus war verengt und verzogen. In dem Innern der Blase befanden sich zwei harte, wohlgeformte Steine von Linsen- und Apfelkerngröße. Sie waren facettiert und zeigten die konzentrisch geschichtete Struktur. Im zweiten Versuche unterband er den Ductus cysticus eines Hundes locker mit Seidenfäden. Die Infektion geschah mit einer alten Kolikultur. Nach 9 Monaten und 25 Tagen wurde das Tier getötet. Die Gallenblase war geschrumpft, darin befand sich ein erbsengroßes hartes Konkrement von bräunlich-schwarzer Farbe, dasselbe zeigte eine geschichtete Struktur. Miyaka kam zu dem Schluß, daß zur künstlichen Erzeugung der Gallensteine zwei fundamentelle Bedingungen erfüllt werden müssen, nämlich erstens die biliare Infektion und der chronische Katarrh der Gallenwege und zweitens die Verhinderung der Möglichkeit, daß etwa einmal entstandene Uranlagen der späteren Steine nach dem Darm durch die Kontraktion der Gallenblase abgestoßen werden. Es sollen die Arten der Bakterien keine große Rolle spielen, während die Virulenz, mit Mignot übereinstimmend, eine gewichtige Rolle spielt. Zur Erzeugung der Steine müßte die Virulenz der Bakterien abgeschwächt sein.

Im Jahre 1901 hat Italia seine Experimente veröffentlicht. Er hat eine Reihe von Experimenten mit Typhus- und Colikulturen ausgeführt, und zwar in vitro mit Ochsen-galle, als auch in einer größeren Anzahl von Tierversuchen an Hunden und Kaninchen. Dabei ist es ihm gelungen, Ausfällungen der Steinbildner und in der Gallenblase der Versuchstiere Konkremeute zu erzeugen, welche den Gallensteinen des Menschen analog sind. Nach den Versuchen sollen Coli- und Typhusbazillen imstande sein, in der stehenden Galle eine saure Reaktion hervorzurufen, durch welche die Ausfällung von Cholesterin stattfindet, die sich vermittels des von der entzündeten Schleimhaut abgesonderten Schleimes zu Konkrementen zusammenskittet, welche makroskopisch, mikroskopisch und chemisch die Eigenschaften der menschlichen Gallensteine zeigen. Abgestorbene Bazillen und ihre Stoffwechselprodukte sind nicht imstande, eine derartige Steinbildung zu veranlassen. Eine Gallenstauung ist im Experiment zur Erzeugung von Konkrementen nicht erforderlich, wenn es auch wahrscheinlich ist, daß die Stauung der Galle in der menschlichen Pathologie der Cholelithiasis eine gewichtige Rolle spielt. Die Zeit, nach welcher die ersten Konkretionen sich gebildet hatten, betrug 4—20 Tage. Nach längerer Zeit (bis 120 Tage) waren richtige harte, granulierte, bis erbsengroße Steine vorhanden.

Carmichael hat eine Reihe von Experimenten an Hunden und Kaninchen zu dem Zwecke vorgenommen, die Frage aufzuklären, ob die Steinbildung in der Gallenblase durch mechanische oder bakterielle Reize verursacht wird. Aus den Resultaten der Versuche hat er den Schluß gezogen, daß ein Fremdkörper in der Gallenblase lange Zeit verweilen kann, ohne daß die Galle infiziert wird, während die Ablagerung von Salzen, namentlich von kohlensaurem Kalk, zustande kommt. Die Galle kann dabei vollkommen steril bleiben. Er will also behaupten, daß die Steinbildung auch ohne Gegenwart von Mikroorganismen zustande kommen kann.

Bain konnte die Resultate der Experimente von Naunyn durch eine Reihe von Versuchen an Hunden bestätigen. Steine aus menschlichen Gallenblasen wurden in normale Gallenblasen gesunder Hunde eingebracht; daselbst wurden sie in 8—9 Wochen aufgelöst. Auch wenn gleichzeitig mit dem Einbringen der Steine eine Cholecystitis durch leichtes Schaben der Blasenschleimhaut und durch Injektion von Colibazillen erzeugt worden war, wuchsen keine in die Blase eingebrachten Steine, sondern sie verloren an Gewicht, wiewohl sie nicht gänzlich aufgelöst worden waren.

v. Hanseman hat neuerdings wieder ähnliche Versuche gemacht. Er konnte den Befund von Naunyn nur bestätigen, daß die menschlichen Gallensteine in der Gallenblase der Hunde aufgelöst werden.

Leo kam auch zu demselben Resultate. Seine Versuchstiere waren auch Hunde.

Ich habe an der Gallenblase von Kaninchen und Katzen dieselben Versuche vorgenommen. Die menschlichen Gallensteine wurden auch in der Gallenblase dieser beiden Tiere mehr oder weniger aufgelöst, sie kamen nicht zum Wachstum.

Die eigenen Experimente sind an Kaninchen und Meerschweinchen ausgeführt worden. Die Frage war: wie sich erstens die einfache Stauung der Galle in der Gallenblase bei normal ernährten Tieren und zweitens bei der Zufuhr von Cholesterin verhält?

Zur Erzielung des Stauungszustandes wurde der Ductus cysticus unterbunden. Es ist freilich dieser Zustand mit der Stauung der Galle in der Gallenblase nicht zu identifizieren. Aber wenn man einzelne Momente, welche bei der Bildung der Steine in der gestauten Gallenblase eine Rolle spielen, in Erwägung zieht, so sind hier alle diese Momente, wenigstens die des allerersten Beginns der Stauung, gegeben. Die einmalige Stauung der Galle

in der Gallenblase ist manchmal ja nichts anderes als die Folge der mehr oder weniger ausgeprägten Verlegung des Ductus cysticus, abgesehen von der Erschwerung der Entleerung infolge der mangelhaften Kontraktion der Blasenwandung. Es kann wohl in einzelnen Fällen ein erhöhter Druck bei der Stauung, auch bei allererstem Beginn derselben, in der Blase herrschen. Es ist dies der einzige Unterschied, der zwischen dem Zustand nach Unterbindung des Ductus cysticus herrscht und demjenigen Stauungszustande, der im allerersten Beginn der Stauung auftritt.

I. Gruppe.

In dieser Reihe von Versuchen wurde der Ductus cysticus bei normal ernährten Tieren unterbunden. Die Unterbindung des Ductus cysticus wurde mit Seidenfäden teils einfach, teils doppelt vorgenommen und zwischen den beiden Ligaturen wurde der Gang durchschnitten. Bei dem Kaninchen ist die isolierte Unterbindung des Ductus cysticus in manchen Fällen nicht so schwer, die denn auch nach Möglichkeit unternommen wurde, während es bei den Meerschweinchen ziemlich schwierig ist, weil die feinen Blutgefäße dicht neben dem Ductus cysticus verlaufen und die Isolierung derselben daher große Schwierigkeit macht. Im ganzen wurden diese Unterbindungen des Ductus cysticus an 14 normal ernährten Kaninchen und an 3 Meerschweinchen ausgeführt. Die Resultate der meisten Fälle sind übereinstimmend.

Ich möchte hier zunächst die Protokolle anführen.

Versuch 1. Ein mäßig großes Kaninchen.

19. XI. Operation: Ein Querschnitt wurde in der oberen Bauchgegend angelegt. Das Netz ist mit wenigen Coccidienknötchen versehen, die ganze Bauchhöhle ist aber frei von abnormer Flüssigkeit. Die Gallenblase ist ziemlich groß, ihre Oberfläche ist ganz glatt, sieht tief grün transparent aus. An der Übergangsstelle der Blase in den Ductus cysticus wurde sie abgeschnürt. Die Blutgefäße wurden mit ligiert. Aus der Verletzung der Leber, welche bei der Herausholung der Gallenblase entstand, blutete es ziemlich stark. Mittels der Tamponade wurde die Blutung zum Stillstand gebracht. Die Bauchwunde wurde in Etagnennaht geschlossen.

Nach der Operation zeigte das Tier nichts Abnormes. Es wurde am 8. XII. getötet. Die Gallenblase lag in der tiefen Stelle zwischen den Leberlappen verwachsen. In der Nähe der Unterbindungsstelle ist der Ductus cysticus sackartig erweitert, mit normaler Galle ge-

füllt, darin findet man nichts Abnormes. Ductus cysticus, hepaticus und choledochus sind im allgemeinen dilatiert. Die Gallenblase ist nicht geschrumpft, enthält verdickte Galle; in dieser verdickten flüssigen Galle befinden sich 6 verschieden große, schwärzlich-grünliche Körnchen. Sie sind verschieden gestaltet, mit verschiedenen Flächen versehen, sozusagen facettiert, sie sind geformt, aber nicht steinhart; ihre Oberfläche ist ganz glatt, klebrig. Sie sind homogen, keine ausgebildete kristallinische Konfiguration ist zu sehen.

Versuch 2. Ein mittelmäßig großes Kaninchen.

26. II. Operation: Querschnitt im Epigastrium. Die Bauchhöhle zeigt nichts Krankhaftes. Ductus cysticus wurde samt den dicht begleitenden Gefäßen in der Nähe des Blasenhalses unterbunden. Die Gallenblase war prall gefüllt, tief grünlich verfärbt.

5. III. Das Tier wurde getötet. Die Gallenblase liegt an der Unterfläche der Leber bloß. Sie ist noch prall gefüllt, ungefähr in demselben Grade wie bei der Operation. Die Serosafläche derselben sieht leichten Grades weißlich fibrös verdickt aus. Die Schleimhaut derselben zeigt keine entzündliche Erscheinung. Der Inhalt der Gallenblase ist ziemlich dick, hellgrünlich gefärbt. In dieser Flüssigkeit findet man ein weißliches, ganz leicht gelblich nüanciertes, etwa mohnkerngroßes Körnchen suspendiert. Das Körnchen ist steinhart, hat eine unregelmäßige höckrige Oberfläche. Betrachtet man dieses Körnchen mit der schwachen Vergrößerung unter dem Mikroskop, so sieht man sehr schönes kristallinisches Gefüge. Die kristallinischen Balken gehen durcheinander, einzelne Kristalle sehen bald dicknadelig, bald blättrig aus, sind stark lichtbrechend. Die kristallinische Struktur ist nicht überall gleichmäßig ausgeprägt. Aber an derjenigen Stelle, wo diese Struktur nicht so stark ausgeprägt ist, sieht man doch deutlich das charakteristische Gefüge von Nadelkristallen; man sieht hier einzelne kleine, in sich geschlossene kristallinische Drusen nebeneinander. Galle in Bouillon geimpft, blieb steril.

Versuch 3. Ein großes Kaninchen.

6. III. Querschnitt im Epigastrium. Die Bauchhöhle enthält eine geringe Menge von abnormer Flüssigkeit. Das Netz ist mit Coccidienknötchen ziemlich reichlich besät. Die Gallenblase ist prall gefüllt, tief grünlich gefärbt.

17. IV. Das Tier wurde getötet. Die Gallenblase ist schlaff. Die Serosafläche derselben sieht etwas weißlich aus. Der Inhalt derselben ist nicht besonders verdickt, dünnflüssig. Darin findet man vier bis reiskerngroße grünlich-schwärzliche, geformte Elemente. Sie sind mit verschiedenen Flächen versehen, eckig, von knetbarer Konsistenz und haben stark klebrige Oberfläche. In dem frischen Zustande sind sie homogener Struktur. Aus diesen Substanzen kann man mit Chloroform Cholesterin ausziehen.

Versuch 4. Ein großes Kaninchen.

10. III. Querschnitt im Epigastrium. Die Bauchhöhle zeigt keine makroskopisch sichtbare pathologische Veränderung. Die Gallenblase ist stark gefüllt, gekrümmt, die Oberfläche derselben ist nicht ganz glatt, sondern zeigt zahlreiche kleine Ausbuchtungen, sie ist grünlich, transparent. Ductus cysticus wird mit den Blutgefäßen zusammen unterbunden.

11. IV. Das Tier wurde tot gefunden. Die Gallenblasengegend zeigt mäßig ausgedehnte Verwachsungen. Die Gallenblase selbst ist sehr schlaff, mit gelblich dünnflüssigem Inhalt gefüllt. Kein geformter Bestandteil ist darin zu finden.

Versuch 5. Großes Kaninchen.

10. III. Querschnitt im Epigastrium. Die Bauchhöhle zeigt keine sichtbare abnorme Veränderung. Die Gallenblase ist ziemlich stark gefüllt, tief grünlich. Die Unterbindung des Ductus cysticus wurde sehr leicht ausgeführt, ohne die begleitenden Blutgefäße mit zu fassen. Zwei-Etagennaht.

14. IV. Das Tier wurde getötet. Die Bauchwunde ist gut geheilt. Der Operationsherd zeigt nichts Abnormes. Die Gallenblase ist ziemlich schlaff, mit sehr verdickter Galle gefüllt. In dieser verdickten Flüssigkeit schwimmen sieben verschieden große, grünlich-schwärzlich aussehende Körnchen. Diese Substanzen sind zwar geformt, aber weich, sie sind sehr stark klebrig. Sie weisen mehrere Flächen auf, sehen wie facettiert aus. Die Struktur derselben ist homogen, mikroskopisch sieht man auch keine kristallinische Konstruktion. Cholesterin kann man darin nachweisen.

Versuch 6. Großes Kaninchen.

10. III. Querschnitt im Epigastrium. Das Netz ist mit wenigen Coccidienknötchen versehen. Die Gallenblase ist enorm stark gefüllt, tief grünlich, liegt ziemlich tief hinten. Bei der Freilegung derselben zerriß sie an einer Stelle. Die zerrissene Stelle wurde einfach mit Seidenfäden vernäht. Mäßige Menge der Galle blieb noch in der Gallenblase zurück. Der Ductus cysticus wurde samt den begleitenden Blutgefäßen unterbunden und zwischen den beiden Ligaturen durchschnitten. Mit der Zwei-Etagennaht wurde die Bauchwunde versorgt.

11. IV. Das Tier wurde getötet. Die Bauchwunde ist geheilt. An der operierten Stelle ist ein Netzzipfel verwachsen. Die Gallenblase selbst ist stark geschrumpft, etwa bohngroß. Die Wandung der Gallenblase zieht dicht über eine harte Masse. Die Blasenwand ist etwas verdickt. Im Innern der Blase befindet sich eine etwa erbsengroße, ovale, ziemlich stark konsistierte Masse. Keine flüssige Galle mehr vorhanden. Diese grünlich-gelbliche Masse ist mit dem

Messer leicht zu schneiden. Bei mikroskopischer Betrachtung der dünnen Schnitte sieht man nadelförmige Kristalle eingebettet. In dieser Masse läßt sich Cholesterin nachweisen.

Versuch 7. Mittelmäßig großes Kaninchen.

26. III. Querschnitt im Epigastrium. Die Gallenblase ist ziemlich stark gefüllt, tief grünlich gefärbt. Bei der Herausholung der Gallenblase, welche ziemlich in der Tiefe lag, zerriß die Blase im Halsteil. Die zerrissene Stelle wurde einfach mit Seidennähten genäht. Der Ductus cysticus wurde isoliert unterbunden. Die Leber wurde vielfach verletzt.

8. IV. Das Tier wurde getötet. Die operierte Stelle in der Bauchhöhle zeigte einige Verwachsungen mit Netzzipfeln. Die Gallenblase selbst ist ziemlich stark geschrumpft. In der dünnen gelblich-bräunlichen Flüssigkeit, welche die Blase enthält, schwimmen drei Körnchen von grünlich-schwärzlicher Farbe und eckiger Gestalt. Sie sind homogener Natur, zwar geformt, aber nicht steinhart, enthalten keine kristallinen Elemente.

Versuch 8. Kleines Kaninchen.

7. IV. Querschnitt im Epigastrium. Das Netz war mit vielen Coccidienknötchen behaftet. Die Bauchhöhle enthielt geringe Mengen von Flüssigkeit. Die Gallenblase ist stark gefüllt, tiefgrünlich, transparent. An der Übergangsstelle des Ductus cysticus in die Gallenblase sieht man geringe fibröse Verdickung und der Ductus cysticus ließ sich nicht scharf von den ihn begleitenden Gefäßen trennen. Es wurden möglichst dicht an der Wandung des Ductus cysticus Seidenligaturen eingeführt und derselbe einfach unterbunden. Die eigentliche Operation verlief ohne besondere Komplikation.

14. IV. Das Tier wurde tot gefunden.

Sektionsbefund: In der Gallenblase findet sich ein Abszeß. Der Inhalt der Gallenblase ist dünn, gelblich-bräunlich, enthält keine geformten Bestandteile. Die Schleimhaut der Gallenblase ist hier und da hämorrhagisch.

Versuch 9. Ein kleines Kaninchen.

8. IV. Querschnitt im Epigastrium. Die Bauchhöhle ist frei von pathologischen Veränderungen. Die Gallenblase ist nicht sehr stark gefüllt. Der Ductus cysticus wurde ganz isoliert doppelt unterbunden und zwischen den beiden Ligaturen durchtrennt.

11. IV. Das Tier wurde tot gefunden.

Sektionsbefund: Die ganze Bauchhöhle ist frei von entzündlichen Erscheinungen. Die Gallenblase ist ziemlich schlaff, enthält dünnflüssige, klare, gelblich-grünliche Galle. In dieser Flüssigkeit findet man einige gerstenkorngroße schwärzlich-grünliche Körnchen. Mikroskopisch weisen dieselben hier und da nadelförmige Kristalle auf.

Versuch 10. Kleines Kaninchen.

8. IV. Querschnitt im Epigastrium. Die Bauchhöhle enthält wenige Mengen von klarer Flüssigkeit. Im Netz sind mäßig reichlich Coccidienkörnchen eingebettet. Die Gallenblase ist ziemlich stark gefüllt, sehr groß, tiefgrünlich, transparent. Die begleitenden Blutgefäße wurden mit dem Ductus cysticus insgesamt unterbunden.

10. IV. Das Tier wurde tot gefunden. Die Bauchhöhle enthält eine geringe Menge von getrübler Flüssigkeit. Peritoneum ist diffus injiziert. Die Gallenblase ist etwas schlaff, die Galle ist leicht getrübt, dünnflüssig, daselbst sind keine Formelemente zu finden.

Versuch 11. Kleines Kaninchen.

9. IV. Querschnitt im Epigastrium. Die Bauchhöhle ist frei von jeder pathologischen Veränderung. Die Gallenblase ist stark prall gefüllt, sehr groß. Der Ductus cysticus wurde isoliert unterbunden.

12. IV. Das Tier wurde tot gefunden. Die allgemeine Bauchhöhle ist frei von entzündlichen Erscheinungen. Die Gallenblase ist schlaff, enthält dünne gelblich-grünliche Flüssigkeit. Man sieht mehrere gerstenkorngroße, grünlich-schwärzliche Körner in der Flüssigkeit. Die mikroskopische Untersuchung ergibt eine teils homogene, teils körnige Substanz, jedoch ohne ausgebildete kristallinische Elemente.

Versuch 12. Ein mittelmäßig großes Kaninchen.

10. IV. Querschnitt im Epigastrium. Die Bauchhöhle zeigt keine pathologische Veränderung. Die Gallenblase ist sehr prall gefüllt und groß. Die Blutgefäße ließen sich sehr gut isolieren, der Ductus cysticus wurde doppelt unterbunden und zwischen beiden Ligaturen durchtrennt.

13. IV. Das Tier wurde tot gefunden.

Sektionsbefund: Die allgemeine Bauchhöhle ist frei von entzündlichen Erscheinungen. Die Gallenblase ist noch groß, aber ziemlich schlaff. In der gelblich-grünlichen flüssigen Galle der Blase sieht man einige erbsengroße Partikelchen von grünlich-schwärzlicher Farbe. Dieselben sind kantig und flächenhaft konfiguriert, dabei aber weich und knetbar. Unter dem Mikroskop sehen sie homogen aus, enthalten keine kristallinischen Substanzen. Cholesterin ist nachweisbar.

Versuch 13. Ein mittelmäßig großes Kaninchen.

6. IV. Querschnitt im Epigastrium. Im Netz sieht man wenige Coccidienknötchen. Die Bauchhöhle ist frei von Ascites. Die Gallenblase ist prall gefüllt, tief grünlich, transparent. Der Ductus cysticus wurde isoliert unterbunden. Keine Komplikation bei der Operation.

23. IV. Das Tier wurde getötet. Die Wunde ist geheilt. An

der Ligaturstelle sieht man leichte fibröse Verdickung. Die Gallenblase sieht prall gespannt aus. An der Oberfläche sieht man zahlreiche kleine flache Ausbuchtungen. Der Ductus cysticus ist undurchgängig. In der Gallenblase ist eine dickflüssige schwärzlich-grünliche Masse enthalten. In der dickflüssigen Masse befinden sich vier mäßig harte, reiskorn- bis erbsengroße, mit mehreren Flächen und Kanten versehene Substanzen. Ihre Konsistenz ist zwar hart, zeigt jedoch nicht die typische Härte der Steine; sie bestehen vielmehr aus einer klebrig homogenen Masse. An der Luft getrocknet, werden sie sehr spröde.

Versuch 14. Ein mittelmäßig großes Kaninchen.

19. IV. Querschnitt im Epigastrium. Die Bauchhöhle ist frei von pathologischen Veränderungen. Die Gallenblase ist nicht stark gefüllt. Die Oberfläche derselben ist ganz glatt, tief grünlich, transparent. Der Ductus cysticus wurde isoliert und unterbunden mit Seidenfäden. Bei der Manipulation wurde die in der Blase befindliche Galle teilweise per vias naturales entleert und die Blase wurde ziemlich schlaff.

29. IV. Das Tier wurde getötet. Die Bauchwunde zeigte eine oberflächliche Eiterung. Das Netz und die Magenwand sind mit der unteren Fläche der Leber ausgedehnt verwachsen. Die Gallenblase liegt tief zwischen den Leberlappen verwachsen, dieselbe ist nicht geschrumpft, jedoch sehr schlaff. Der Inhalt der Blase ist dickflüssig, durchsichtig. In demselben befinden sich mehrere grünliche Flocken ohne jegliche kristallinische Struktur. Im übrigen sind keine Formelemente zu finden.

Versuch 15. Ein mittelmäßig großes Meerschweinchen.

6. IV. Querschnitt im Epigastrium. Die Bauchhöhle zeigt nichts Abnormes. Die Gallenblase ist hellgelblich, bräunlich, durchsichtig, enthält keine geformten Elemente. Ductus cysticus wurde fast in der Mitte samt der ihn begleitenden Blutgefäße unterbunden.

10. IV. Das Tier wurde getötet. Die Wunde ist im allgemeinen rein. Das Netz ist mit der Bauchwandwunde verwachsen. Die Gallenblase ist ziemlich stark verkleinert, enthält verdickte Galle. In derselben sieht man grünlich-weiche, geformte Massen, deren Grundsubstanz aus einem körnig-amorphen Substat besteht, welches einzelne büschelförmige Kristalle enthält.

Versuch 16. Ein mittelmäßig großes Meerschweinchen.

6. IV. Querschnitt im Epigastrium. Der Ductus cysticus wurde fast in der Mitte seines Verlaufes mit Seidenfäden unterbunden. Die in der Blase enthaltene Galle floß bei der Operation per vias naturales in mäßigen Mengen heraus.

13. IV. Das Tier wurde getötet. Die Wunde ist reaktionslos geheilt. Die Gallenblase ist stark geschrumpft, enthält ganz wenig

Flüssigkeit, in welcher sich eine grünlich-bräunliche, weiche Masse befindet, deren Hauptmenge körnig amorph ist; daneben sieht man hier und da grobnadelige Kristallbüschel.

Versuch 17. Ein mittelmäßig großes Meerschweinchen.

6. IV. Querschnitt im Epigastrium. Die Bauchhöhle zeigt nichts Abnormes. Ductus cysticus wurde einfach mit Seidenfäden unterbunden.

24. IV. Das Tier wurde getötet. Die Wunde war verheilt. Die geschrumpfte Gallenblase überzieht eng eine anscheinend kompakte Masse. Keine Flüssigkeit mehr vorhanden. Die Masse ist grünlich-bräunlich verfärbt, besteht meistens aus einer amorph-körnigen Substanz. Man sieht auch in dieser Masse ganz vereinzelte kristallinische Elemente eingebettet.

Wenn man also bei normal ernährten Kaninchen und Meerschweinchen den Ductus cysticus unterbindet, so werden aus der Galle der Gallenblase, welche jetzt von der normalen Gallenströmung ausgeschaltet ist, vielmehr in der Blase stagniert, eigentümlich geformte Elemente ausgeschieden. Diese Elemente haben im großen und ganzen koinzidierende Gestalt, nämlich mehrere Kanten und Flächen, sie sind sozusagen facettiert. Ihre Größe ist verschieden. Eine Woche nach der Unterbindung des Ductus cysticus können sie reiskorngroß werden. Ihre Konsistenz ist weich, knetbar. Selbst nach dem Verlaufe von 42 Tagen nach der Unterbindung des Ductus cysticus bleibt deren knetbare Konsistenz erhalten. Die Ausscheidung dieser Elemente hängt nicht von der gleichzeitigen Unterbindung der den Ductus cysticus begleitenden Blutgefäße der Gallenblase ab. Diese Masse ist meistens homogener Natur, nur in vereinzelten Fällen enthält sie nadelförmige kristallinische Substanz. In dieser Masse kann man aber fast stets Cholesterin nachweisen. Daß die Ausscheidung derartiger Elemente aus der Galle durch die Unterbindung des Ductus cysticus verursacht wird, steht fest, denn erstens fehlen diese Elemente in der Regel in der regelmäßig von der strömenden Galle durchspülten Blase und zweitens kommen sie regelmäßig nach der Unterbindung des Ductus cysticus vor. Was diese eigentümlich gestalteten Elemente für eine Bedeutung haben, ist schwer zu entscheiden. Ich komme nachher nochmals darauf zu sprechen.

Die Tatsache, daß unter den 14 Fällen, in denen der Ductus cysticus bei normal genährten Kaninchen unterbunden worden

ist, nur bei einem einzigen Falle es zur Ausscheidung eines kristallinen Körpers gekommen ist, ist höchst bemerkenswert. Es handelt sich um Versuch 2. Das Kaninchen war gar nicht anders ernährt wie die anderen Kaninchen. Eine Woche nach der Unterbindung des Ductus cysticus befand sich ein weißliches, leicht gelblich nüanciertes Körnchen in der hellgelblich-grünlichen Flüssigkeit der Gallenblase. Bei schwacher mikroskopischer Vergrößerung sieht man eine sehr schöne kristallinische Konfiguration. Die Balken von grobnadeligen Kristallen gehen durcheinander. An einzelnen Stellen sind die Kristalle blättrig und rhombisch, dieselben sind stark lichtbrechend. Das Körnchen schwimmt im Wasser und löst sich leicht im Chloroform. Aus der Chloroformlösung kristallisiert es nadelförmig. Die Kristalle zeigen verschiedene Farbenreaktionen des Cholesterins. Es handelt sich höchstwahrscheinlich um Cholesterin. Also in diesem Falle ist ein Cholesterinkörnchen aus der Galle in der Gallenblase ausgeschieden worden, nachdem sie von der Strömung der Galle im Gallenwege ausgeschaltet worden war. Bevor ich zur Besprechung über dieses Verhältnis übergehe, möchte ich hier eine zweite Versuchsreihe anführen.

II. Gruppe.

In dieser zweiten Gruppe wurden Cholesterin bzw. ölsaures Cholesterin, in Äther gelöst, Kaninchen und Meerschweinchen eingespritzt. Nach der Injektion wurde der Ductus cysticus unterbunden. Ich möchte zunächst die Protokolle vorausschicken.

Versuch 18. Mittelmäßig großes Kaninchen.

Es wurde ölsaures Cholesterin 0,3 in Äther 1,0 gelöst, jeden 2. Tag vom 25. bis 30. XI. viermal eingespritzt.

Nach den einzelnen Injektionen wurde das Kaninchen für kurze Zeit leicht betäubt. Das Tier erholte sich nach ein paar Stunden vollständig. Die Injektionsstellen wurden an den folgenden Tagen immer hart, infiltriert gefunden. Es kam aber nie zur Eiterung.

3. XII. Das Tier wurde operiert. Die allgemeine Bauchhöhle zeigt nichts Besonderes. Die Leber ist ziemlich stark angeschwollen. Die Gallenblase ist prall gefüllt, gelblich-bräunlich, transparent. Die Oberfläche derselben ist ganz glatt. Die isolierte Unterbindung des Ductus cysticus war sehr schwer. Er wurde im Halsteil der Gallenblase mit Seidenfäden ligiert.

Nach der Operation verhielt sich das Tier ganz munter.

9. XII. Das Tier wurde getötet. Die Bauchhöhle zeigte keine abnorme Veränderung, abgesehen von einer leichten Adhäsion des Netzipfels an der operierten Stelle. Die Leber ist sehr groß. Die Gallenblase ist an der Unterbindungsstelle in ihrer Lichtung vollständig abgesperrt. Die Unterbindungsstelle liegt direkt in der Nähe der Ansatzstelle des Ductus cysticus, ist weder dilatiert noch verengt. Die Gallenblase selbst ist mäßigen Grades geschrumpft. Die Wandung derselben sieht wegen der Schrumpfung etwas verdickt aus. Ihre Schleimhaut ist blaß und frei von entzündlichen Erscheinungen. Die Galle in der Gallenblase ist dick, konsistent, klar, gelblich-bräunlich. In dieser klaren Flüssigkeit sieht man im ganzen sechs weißlich-gelbliche, verschieden große Körnchen. Sie sind bis mohnkorn groß. Die Konsistenz derselben ist steinhart. Sie sind bald rundlich, bald länglich-oval. Ihre Oberfläche ist nicht glatt, sondern ziemlich stark uneben und höckrig. Im Wasser schwimmen sie. Mikroskopisch betrachtet, bestehen diese Körner in der Hauptsache aus stark lichtbrechenden Kristallen. Dieselben sind größtenteils blättrig, sehen teils nadelförmig aus. Eine gelbliche körnige Masse ist zwischen der kristallinen Substanz eingelagert, macht aber nur einen geringen Bestandteil der gesamten Masse aus. Die Körner zeigen keine konzentrisch geschichtete Struktur. Sie sind zu klein, um daraus Schiffe herzustellen, um etwa vorhandene strahlige Struktur nachzuweisen. Aber einzelnen Sprengflächen kann man deutliche Balkenbildungen der Cholesterinkristalle ansehen. In der verdickten Galle befinden sich mehrere ganz kleine schwärzlich-grünliche Körnchen, eines derselben enthält im Innern die oben beschriebene kristallinische Substanz. Histologische Untersuchung der Blasenwand ergab nichts Besonderes, es fehlte irgendeine entzündliche Erscheinung. Die Flüssigkeit in der Gallenblase blieb in Bouillon und auf Agar steril.

Versuch 19. Braunes, mittelmäßig großes Kaninchen.

Dem Kaninchen wurde ölsaures Cholesterin 0,3 in 1,0 Äther gelöst subkutan in den Rücken injiziert. Die Injektionen wurden jeden 2. Tag vom 25. bis 31. X. viermal vorgenommen. Im ganzen 1,2 g ölsaures Cholesterin eingeführt. Die Injektionsstellen kamen nicht zur Eiterung, zeigten aber ziemlich starke harte Infiltration. Die Betäubung nach der Injektion war jedesmal ziemlich hochgradig, aber auch von der letzten Injektion erholte sich das Tier vollkommen.

3. XI. Operation: Also am 5. Tage nach der letzten Injektion wurde es operiert. Querschnitt im Epigastrium. Die Bauchhöhle zeigte keine pathologische Veränderung, abgesehen von einigen Coccidienknötchen im Netz. Die Leber ist ziemlich stark angeschwollen. Die Gallenblase ist prall gefüllt, groß, hellgelblich-bräunlich transparent. Die Oberfläche derselben ist ganz glatt. Der Ductus cysticus wurde in der Nähe der Blase mit den ihn begleitenden

Blutgefäßen zusammen mit Seidenfäden unterbunden. Die Bauchhöhle wurde mit der Etagennaht geschlossen.

Nach der Operation verhielt sich das Kaninchen ganz munter. Am 10. XI., eine Woche nach der Operation, wurde das Tier in vollem Wohlbefinden getötet.

Sektionsbefund: Die Hautwunde ist per primam geheilt. Die Leber ist sehr groß, gelblich-bräunlich, Acinuszeichnung sehr deutlich ausgeprägt. An der Blase ist ein Netzipfel verwachsen. Der der Verwachsung des Netzipfels entsprechende Teil der Blasenwandung ist ein wenig verdickt und die Schleimhaut ist leicht injiziert. Im Innern der Gallenblase findet sich eine klare, gelbliche, dünne Flüssigkeit. Die Absperrung des Ductus cysticus ist vollkommen erhalten. In der Flüssigkeit befinden sich drei miliumgroße

Fig. 1.

Fig. 1. Versuch 19. Vergrößerung: Zeiß Okul. 2, Obj. A.; mit auffallendem Licht betrachtet.

Fig. 2.

Fig. 2. Das abgebildete Konkrement stammt von demselben Versuche, wie das vorige. Vergrößerung: Zeiß Okul. 2, Obj. A.; mit auffallendem Licht betrachtet. Ein Teil des Konkrementes ist abgebrochen. Die Radiär-anordnung der Kristalle ist deutlich wahrnehmbar.

weißliche Körnchen. Die Körnchen sind sehr hart. Die mikroskopische Betrachtung ergibt typisch gebaute reine Cholesterinsteinchen. Die Oberfläche der Steinchen ist nicht glatt, sondern man sieht an derselben ein geschlungenes kristallinisches Balkensystem. An dem oval geformten größten von den drei Körnchen sieht man diese Struktur am deutlichsten. Es zeigt fast ganz dasselbe Bild, wie der menschliche reine Cholesterinstein. Nur an einer Seite ist er ganz leicht gelblich verfärbt. Das mittelgroße ist ganz frei von jeder Verfärbung. Hier sieht man noch lauter kristallinisches Gefüge. Ein Teil ist zerbrochen, hier sieht man nicht jenes gewundene kristallinische Balkensystem, sondern einzelne kristallinische Balken ragen hervor, sie bedingen eine zackige Oberfläche und lassen eine strahlige Konfiguration der Kristallbalken erkennen, wie es bei dem menschlichen

reinen Cholesterinstein der Fall ist. Dem kleinsten Körnchen ist mehr Gallenpigment beigemischt, auch hier erkennt man eine deutliche kristallinische Balkenanordnung, im großen und ganzen strahlig formiert. Alle Körner sind durchscheinend, die Kristalle sind stark lichtbrechend. Der Inhalt der Gallenblase blieb in Bouillon und auf Agar steril.

Versuch 20. Ein kleines Kaninchen.

Dem Kaninchen wurde vom 13. bis 18. XI. viermal je 0,3 Cholesterin in 2,0 Äther gelöst, im Rücken subkutan einverleibt. Das Tier war nach jeder Injektion ziemlich stark betäubt, aber von der Betäubung erholte es sich immer. Am dritten Tage nach der letzten Injektion wurde das Tier operiert.

21. XI. Operation: Querschnitt im Epigastrium. Das Netz ist mit zahlreichen Coccidienknötchen besät; eine geringe Menge von Flüssigkeit ist in der Bauchhöhle vorhanden. Die Gallenblase ist mäßig stark gefüllt, tief grünlich verfärbt. Der Ductus cysticus wurde isoliert unterbunden. Verlauf nach der Operation ist ganz glatt.

Am 6. Tage nach der Operation wurde das Tier getötet.

Sektionsbefund: Die Wunde ist etwas nassend. In der Gallenblasengegend verwächst ein Zipfel des Netzes. In der übrigen Bauchhöhle sind keine krankhaften Veränderungen; kein Ascites. Die Leber ist nicht besonders groß. Der Ligaturfaden liegt in der angelegten Stelle. Die Gallenblase ist schlaff. Der Inhalt der Gallenblase bleibt dünnflüssig, gelblich-grünlich, klar. In dieser Flüssigkeit sieht man zwei weißliche, leicht gelblich nuancierte Körnchen. Das eine ist etwa mohnkorn groß, das andere etwas kleiner. Sie sind steinhart. Das größere Körnchen ist etwa kegelförmig, an den Kanten und Spitzen abgerundet. Es ist durchscheinend. Die Beimischung von Gallenpigment ist in körniger Form mäßig vorhanden. Die Oberfläche der Körner ist uneben, höckrig. Sie bestehen zum größten Teile aus blättrigen Kristallen, zum kleineren Teile aus nadelförmigen. Man sieht keine konzentrische Schichtenbildung. Radiär ausstrahlende Konfiguration der Kristalle ist nicht gut zu erkennen, aber an einer Stelle sieht man eine zackige kristallinische Fläche, was auf eine radiäre Anordnung schließen läßt.

Das kleinere Körnchen ist oval geformt, besteht aus einem Konglomerat von mehreren Körnern. Zwischen den einzelnen Körnern ist eine geringe Menge einer körnigen, gelblichen Masse abgelagert. Die Hauptmasse setzt sich aus farblosen blättrigen Kristallen zusammen. An der Blasenwandung sind histologisch keinerlei entzündliche Erscheinungen nachzuweisen. Der Blaseninhalt bleibt in Bouillon steril.

Versuch 21. Mittelmäßig großes Kaninchen.

Dem Kaninchen wurde im Verlaufe der Tage vom 13. bis 18. XI. viermal je 0,3 Cholesterin in 2,0 Äther gelöst, im Rücken subkutan

einverleibt. Die Betäubung nach der Injektion war nicht so stark. Die letzte Injektion geschah am 18. XI. 3 Tage später, am 21. XI., wurde das Tier operiert.

21. XI. Operation: Querschnitt im Epigastrium. Die Bauchhöhle enthält wenige Mengen von Flüssigkeit. In der Leber und dem Netz sieht man ziemlich reichlich Coccidienknötchen. Die Gallenblase ist nicht stark gefüllt, hell grünlich. Der Ductus cysticus wurde isoliert mittels Seidenfäden doppelt ligiert, dann zwischen den beiden Ligaturen durchschnitten.

Das Tier wurde am 24. XI. tot gefunden.

Obduktionsbefund: Die rechte Lunge ist stark gerötet, der untere Lappen derselben infiltriert. Die Operationswunde ist im allgemeinen rein. In der Gallenblasengegend ist ein Netzzipfel ausgedehnt verwachsen. Die allgemeine Bauchhöhle ist frei von jeder entzündlichen Erscheinung. Die Gallenblase ist schlaff. Der Ductus cysticus ist in der Nähe der Unterbindungsstelle sackartig erweitert. Der Inhalt der Gallenblase ist ziemlich verdickt, gelblich-grünlich. In dieser verdickten Flüssigkeit findet man zwei sehr kleine weißliche Knötchen. Beim Herausnehmen zerbröckelt das eine Körnchen in mehrere Stückchen. Betrachtet man diese zerbröckelten Stückchen mit der schwachen Vergrößerung unter dem Mikroskop, so sieht man kristallinische Gebilde. Man kann deutlich erkennen, daß die Kristallbalken radiär angeordnet sind. Die Kristalle sehen teils blättrig, teils grobnadelig aus. Eine konzentrische Schichtenbildung ist nicht zu erkennen. Eine minimale Beimengung von Gallenpigmenten ist vorhanden. Die Durchsichtigkeit ist daher wegen der Beimengung des Gallenpigments nicht stark ausgeprägt.

Das andere submiliumgroße Körnchen ist etwas kleiner und ebenso beschaffen. Der Pigmentgehalt ist aber viel geringer und die Durchsichtigkeit ist ausgeprägt. Die Radiäranordnung der Kristallbalken ist sehr schön zu sehen.

Die Schleimhaut der Gallenblase weist keine entzündlichen Erscheinungen auf, die Serosa ist wenig mit Leukocyten infiltriert.

Versuch 22. Großes Meerschweinchen.

Dem Meerschweinchen wurde eine gesättigte Cholesterin-Äther-Lösung 0,2 vom 18. bis zum 22. IV. jeden zweiten Tag subkutan injiziert. Am 24. IV. wurde das Tier operiert.

Der Ductus cysticus wurde nebst den ihn begleitenden feinen Blutgefäßen in der Nähe der Gallenblase fest unterbunden. Die Bauchhöhle zeigte nichts Krankhaftes. Die Gallenblase ist hellgelblich-bräunlich durchscheinend.

27. IV. Das Tier wurde tot gefunden. Die operierte Stelle ist im allgemeinen rein. Die Gallenblase ist schlaff, geschrumpft, sie enthält eine geringe Menge einer hellgelblichen bräunlichen Flüssig-

keit. In dieser Flüssigkeit findet man drei winzig kleine punktförmige weißliche Körnchen, die mikroskopisch sehr schöne Aggregate von tafelförmigen Kristallen darstellen, von konzentrischer Schichtung ist nichts zu sehen. Radiäre Schichtung und Balkenbildung ist ebenfalls nicht zu erkennen. Pigmentbeimengung ist minimal.

Versuch 23. Großes Meerschweinchen.

Das Tier wurde ganz wie das vorige behandelt und operiert. Keinerlei bemerkenswerte Abweichung. Das Tier wurde am 24. IV. operiert und am 29. IV. getötet.

Sektionsbefund: Die Wunde ist etwas angeschwollen. Die Gegend der Gallenblase ist rein. Die Gallenblase ist stark geschrumpft. Der Inhalt der Gallenblase ist dickflüssig. In dieser dicken Flüssigkeit sieht man mehrere grünlich-bräunliche, schmierige Klümpchen, auch findet man vier rundliche, weißliche Körner, welche aus tafelförmigen Kristallen bestehen. Deutliche Balkenbildung und radiäre Anordnung sind nicht erkennbar.

Versuch 24. Großes Meerschweinchen.

Das Tier wurde den beiden letzten analog behandelt und am selben Tage operiert.

Es wurde am 1. V. getötet. Die Wunde ist ganz rein. Die Gallenblase ist total geschrumpft, sie enthält eine gelblich-grünliche weiche Masse. In derselben findet man ein weißliches Körnchen, welches aus einem Gefüge von grobbalkigen kristallinischen Substanzen besteht. An der Oberfläche des Körnchens sieht man ein sich durcheinander flechtendes Balkensystem, welches aus grobnadeligen Kristallen besteht. Das Bruchstückchen zeigt deutliche radiäre Anordnung dieses Systems. Der Inhalt der Gallenblase blieb in Bouillon steril.

III. Gruppe.

Die dritte Gruppe umfaßt die Versuche an den Tieren, bei welchen durch künstlich angelegte Verengerung des Blasenlumens bzw. des Ductus cysticus Stauung der Galle in der Blase erzeugt ist.

Versuch 25. Mittelmäßig großes Kaninchen.

Das Kaninchen wurde am 6. XI. operiert. Ein Querschnitt wurde im Epigastrium angelegt. Die Bauchhöhle zeigt nichts Besonderes. Die Gallenblase ist stark gefüllt, sieht tiefgrünlich, transparent aus. Am Halsteil der Gallenblase wurde ein schnürender Seidenfaden angelegt. Dabei wurde ein kleiner Teil der Lebersubstanz mit gefaßt. Es wurde soweit zugeschnürt, daß der Inhalt der Gallenblase durch die Umschnürungsstelle auf Druck langsam hin und her verschoben werden konnte. Die Bauchhöhle wurde mit Etagnennaht verschlossen.

Am nächsten Tage ist das Tier munter. Am 8. hat sich das Tier eine Erkältung zugezogen, so daß es kränkt. Ölsaures Cholesterin 0,3 in 1,0 Äther gelöst, wurde am Rücken subkutan einverleibt. Am nächsten Tage wurde wieder 0,3 ölsaures Cholesterin eingespritzt. Am Tage darauf, 10. XI., ist das Tier eingegangen.

Sektionsbefund: Die Operationswunde ist rein. Die Bauchhöhle zeigt keine entzündlichen Erscheinungen. Der Ligaturfaden liegt an Ort und Stelle, wo man ihn bei der Operation angelegt hat. Der periphere Teil der Gallenblase von der Ligatur ist ziemlich stark dilatiert und prall gefüllt, ist etwa so groß, wie das Endglied des kleinen Fingers. Die Leber ist etwas angeschwollen. Die Acinuszeichnung ist deutlich hervorgehoben. Der Inhalt der Gallenblase läßt sich auf Fingerdruck durch die verengte Stelle hin und her verschieben. Der Blaseninhalt ist dünnflüssig, gelblich-bräunlich, klar. In dieser dünnflüssigen Galle sieht man ein weißliches, etwa mohnkorngroßes Körnchen. Sonst ist kein geformtes Element herauszufinden. Dieses Körnchen ist steinhart, schwimmt auf dem Wasser. Es ist rundlich, oval geformt, leicht zerbrechlich. Bei schwacher mikroskopischer Vergrößerung erkennt man, daß das Körnchen aus einem radiär angeordneten Balkensystem von blättrig-grobnadeligen Kristallen besteht. Eine geringe Menge körnigen Gallenpigments ist daselbst vorhanden.

Die Galle blieb in Bouillon und auf Agar steril.

Die histologische Untersuchung der Blasenwandung zeigt nichts Besonderes.

Versuch 26. Mittelmäßig großes Kaninchen.

Am 12. XI. wurde das Tier operiert. Ein Querschnitt wurde im Epigastrium angelegt. Das Netz ist mit wenigen Coccidienknötchen durchsetzt. Kein Ascites. Die Gallenblase ist enorm gefüllt und an der Außenfläche derselben sieht man zahlreiche kleinhöckrige Ausbuchtungen. Die Wandung der Gallenblase ist sehr dünn, die tiefgrünliche Farbe der Galle ist durchscheinend. Die Gallenblase wurde im Halsteil mit einem Seidenfaden umschnürt und verengert, wie beim vorigen Versuche.

Dabei wurde das Lebergewebe etwas zu viel mitgefaßt und bei der Umschnürung blutete es ziemlich stark aus der zerrissenen Lebersubstanz, durch Drucktamponade wurde die Blutung bald zum Stillstand gebracht. Durch die verengte Stelle ist der Galle auf leichten Druck hin ein Vor- und Rückwärtsfließen möglich. Nach der Umschnürung ist keine merkbare Stauungserscheinung der Blutgefäße im peripheren Abschnitt der Gallenblase zu konstatieren.

Die Bauchhöhle wurde mit der Zweietagennaht geschlossen.

Von der Operation erholte sich das Tier nach kurzer Zeit und seither zeigte es im Verlaufe nichts Besonderes.

Vom 3. Tage an nach der Operation wurde jeden 2. Tag 0,3 ölsaures Cholesterin in 1,0 Äther gelöst, subkutan einverleibt. Es wurde bis zum 1. XII. achtmal eingespritzt. Von der letzten Injektion erholte es sich vollkommen.

Das Kaninchen wurde am 3. XII. im besten Wohlbefinden getötet. Die Bauchwunde ist per primam geheilt. Die Oberfläche der Leber ist mit dem Zwerchfell ziemlich ausgedehnt und fest verwachsen. Die Gegend der Gallenblase ist ganz rein. Die freie Bauchhöhle zeigt keine Besonderheit. Die Gallenblase ist schlaff. Durch die verengte Stelle kann man ganz leicht den Inhalt hin und her verschieben. Der Fundusteil der Gallenblase liegt tief verborgen, zwischen den Leberlappen verwachsen. Die Wandung derselben ist nicht verdickt. Felderung der Schleimhaut ist sehr stark ausgeprägt. Die Galle in der Gallenblase ist hell gelblich-bräunlich, klar, ziemlich stark fadenziehend. Im Fundusteil der Gallenblase findet man drei weißlich-gelbliche kleine Körnchen, in der flüssigen klaren Galle schwimmend. Eines dieser drei Körnchen ist kugelig geformt, mohnkorn groß, besteht teils aus blättrigen, teils grobnadeligen Kristallen mit geringer Beimengung von Gallenpigment. Das Körnchen ist ausgeprägt durchscheinend. Die beiden anderen sind etwas oval geformt, von gleicher Beschaffenheit. An der zersprengten Fläche dieser Körnchen sieht man sehr schöne radiäre Ausstrahlung der Kristalle. Schichtenbildung ist nicht zu erkennen. Die Blasenwandung zeigt histologisch keine entzündliche Erscheinung.

Versuch 27. Mittelmäßig großes Kaninchen.

Das Tier wurde am 15. XI. operiert. Querschnitt im Epigastrium. Die Bauchhöhle zeigt keine Besonderheiten. Die Gallenblase ist stark gefüllt und groß, man sieht an der Oberfläche derselben zahlreiche kleine Ausbuchtungen. Die Blase ist tiefgrünlich verfärbt, durchscheinend.

Die Gallenblase wurde wie bei den vorigen Versuchen mit einem Seidenfaden im Halsteile durch Umschnürung verengt. Die Operation verlief ganz glatt. Vom 2. Tage nach der Operation bis zum 1. XII. wurde einen Tag um den anderen je 0,3 Cholesterin, in 2,0 Äther gelöst, am Rücken eingespritzt, im ganzen siebenmal. Nach der letzten Injektion hat sich das Tier gut erholt und in gutem Wohlbefinden wurde das Tier am 6. XII., 5 Tage nach der letzten Injektion, getötet.

Fig. 3. Versuch 27. Vergrößerung: Zeiß Okul. 2, Obj. A.; mit auffallendem Licht betrachtet. Man sieht schöne tafelförmige blättrige Kristalle, deren radiäre Anordnung angedeutet ist.

Sektionsbefund: Die Wunde ist per primam geheilt. Das Netz ist in der Gallenblasengegend verwachsen. Die allgemeine Bauchhöhle ist frei von entzündlichen Erscheinungen. Die Leber ist mäßig stark vergrößert. Der Ligaturfaden liegt an der Stelle, wo er anfangs angelegt worden ist. Der Fundusteil der Gallenblase ist ein wenig erweitert, ziemlich stark gefüllt. Der Inhalt der Gallenblase ist hell bräunlich-gelblich, ziemlich stark schleimig, klar. In dieser dünnflüssigen klaren Flüssigkeit findet man zwei weißliche, etwas gelblich nuancierte punktförmige Gebilde. Sie sind sehr klein, etwa rundlich-oval geformt. Sie bestehen aus sehr deutlich ausgeprägten blättrigen Kristallen und sind frei von Pigment. Die radiäre Anordnung des kristallinen Balkensystems ist nicht stark ausgeprägt. Um so schöner ist aber die Reinheit und die blättrige Form der einzelnen Kristalle zu sehen. Der Inhalt der Gallenblase blieb in Bouillon steril.

Versuch 28. Mittelmäßig großes Kaninchen.

Das Tier wurde am 15. XI. operiert. Querschnitt im Epigastrium. Das Netz ist mit zahlreichen Coccidienknötchen reichlich besät, desgleichen die Leber. Die Bauchhöhle ist frei von Ascites. Die Gallenblase ist ziemlich stark gefüllt. Die Serosafläche derselben ist ganz glatt und sieht nicht transparent aus. Der Ductus cysticus ist für die Galle durchgängig, denn die Gallenblase verkleinert sich auf Druck. Im Halsteil wurde sie mit einem Seidenfaden umschnürt und so verengert, soweit, daß der Inhalt derselben sich noch auf ganz leichten Druck hin und her verschieben läßt.

Vom 2. Tage nach der Operation an wurde Cholesterin, in Äther gelöst, eingespritzt, vom 17. XI. bis zum 4. XII. wurde siebenmal eingespritzt, jedesmal 0,3 Cholesterin, in 2,0 Äther gelöst.

Von der letzten Injektion erholte sich das Tier auch vollkommen und wurde am 6. XII. in bestem Wohlbefinden getötet.

Sektionsbefund: Die Wunde ist per primam geheilt. Zwar liegt der Ligaturfaden an der bei der Operation angelegten Stelle, aber die beabsichtigte Verlagerung ist fast nicht mehr vorhanden. Den Fundusteil findet man etwas erweitert. Der Inhalt der Gallenblase ist tiefgrünlich gefärbt, ziemlich stark schleimig, klar. Im Fundusteile finden sich zwei körnige Gebilde. Sie sind etwa miliumgroß. Einer ist oval geformt. Eine Beimengung von Pigment ist nur in geringem Maße vorhanden. Einzelne Kristalle sehen teils blättrig, teils kurzadelig aus. An einer Stelle sieht man sehr schön die radiär verlaufende kristallinische Anordnung. Das zweite Körnchen ist kegelförmig, mit relativ reichlichem Pigment versehen. Die Kristalle sind blättrig gestaltet. Die Gallenblase zeigt histologisch keine entzündlichen Veränderungen.

Die Zufuhr des Cholesterin bzw. dessen Ester wurde bei den

obigen Versuchen subkutan vorgenommen. Bei den nachfolgenden Versuchen wurde die Zufuhr per os ausgeführt. Den Versuchstieren wurde mittels Schlundsonde Cholesterin bzw. dessen Ester, in Wasser aufgeschwemmt, einverleibt.

IV. Gruppe.

Die vierte Gruppe umfaßt die Experimente an den Tieren, denen mittels Schlundsonde per os Cholesterin bzw. dessen Ester eingeführt worden ist.

Versuch 29. Mittelmäßig großes Kaninchen.

Dem Kaninchen wurde vom 5. bis zum 13. XII. jeden Tag einmal durch die Schlundsonde 0,5 ölsaures Cholesterin, in Wasser aufgeschwemmt, eingeführt. Das Tier verhielt sich demgegenüber indifferent. Am 15. XII. wurde das Tier operiert.

Operation: Querschnitt im Epigastrium. Das Netz ist mit Coccidienknötchen behaftet. Freie Bauchhöhlenflüssigkeit ist nicht vorhanden. Die Gallenblase ist mäßig stark gefüllt, grünlich durchscheinend. Die isolierte Unterbindung des Ductus cysticus wurde ohne Komplikation durchgeführt.

Am 20. XII. wurde das Tier getötet.

Sektionsbefund: Die Wunde ist ganz rein. Keine abnorme Verwachsung der Bauchhöhle, auch nicht an der operierten Stelle.

Die Ligatur liegt an der anfangs angelegten Stelle. Die Gallenblase ist schlaff, enthält etwas verdickte, leicht grünlich gefärbte Flüssigkeit. Die Schleimhaut derselben ist blaß, zeigt keine entzündliche Erscheinung. In dem flüssigen Gallenblaseninhalte finden sich drei verschieden große weißliche, etwas gelblich nuancierte Körnchen. Das eine ist etwas kugelig, stellt ein schönes Kristallkonglomerat dar. Die kristallinische Radiäranordnung ist sehr schön zu erkennen. Die gelbliche Verfärbung ist ganz unbedeutend. Die Opposition einzelner Kristalldrüsen ist deutlich erkennbar. Die anderen scheinen sich beim Herausholen in Stücke zersplittert zu haben. Man sieht daran sehr schön das Balkensystem von grobnadeligen bzw. blättrigen Kristallen, der Verlauf der Balken läßt radiäre Anordnung erkennen. Die Beimengung des Gallenpigments ist überhaupt sehr gering. Histologisch sind keine pathologischen Veränderungen der Blasenwandung nachweisbar. Der Inhalt der Gallenblase blieb in Bouillon steril.

Versuch 30. Mittelmäßig großes Kaninchen.

Dem Kaninchen wurde vom 5. bis zum 15. XII. jeden Tag einmal 0,5 Cholesterin, in Wasser aufgeschwemmt, vermittels der Schlundsonde in den Magen eingeführt.

Am 15. XII. wurde das Kaninchen operiert. Querschnitt im Epigastrium. Das Netz ist mit Coccidienknötchen durchsetzt. In der Leber sieht man auch einige Coccidienknötchen. Die Leber ist nicht besonders groß. Die Gallenblase ist mäßig prall gefüllt, an der Oberfläche sieht man zahlreiche kleine Ausbuchtungen. Sie ist tiefgrünlich, transparent. Der Ductus cysticus wird isoliert mit einem Seidenfaden fest unterbunden.

Das Tier wurde am 22. XII. getötet.

Sektionsbefund: Wunde per primam geheilt. Die Unterflache der Leber ist mit dem Magen lose verwachsen. Die Serosaflache der Gallenblase ist ein wenig matt, die Blase selbst ist etwas schlaff. In der Gallenblase befindet sich verdickte, etwas fadenziehende, gelblich-grünliche Flüssigkeit. Darin findet man fünf kleine punktförmige Körnchen. Sie sind im ganzen rundlich geformt. Man

Fig. 4. Versuch 30. Vergrößerung: Zeiß Okul. 2, Obj. A.; mit auffallendem Licht betrachtet.

sieht an der Oberfläche sehr deutlich ein geschlungenes Balkensystem von blättrigen bzw. nadeligen Kristallen, deren radiäre Anordnung deutlich erkennbar ist. Man sieht in einigen Körnchen den Einschluß der Parasiteneier, die übrigen sind ganz frei davon.

Die histologische Untersuchung der Gallenblase ergibt keine deutliche entzündliche Erscheinung.

Versuch 31. Ein kleines Kaninchen.

Dem Kaninchen wurde vom 8. bis zum 13. XII. jeden Tag einmal 1,0 Cholesterin, in Wasser aufgeschwemmt, durch eine Schlundsonde in den Magen eingeführt.

Das Tier wurde am 15. XII. operiert. Die Bauchhöhle zeigt nichts Abnormes. Die Leber ist nicht besonders vergrößert. Die Gallenblase ist mäßig prall gefüllt, tiefgrünlich durchschimmernd. Der Ductus cysticus wurde samt den ihn begleitenden Blutgefäßen unterbunden.

Das Tier wurde am 20. XII. getötet. Die Hautwunde ist etwas infiltriert, aber nicht mit den Baueingeweiden verwachsen. Die

Gallenblase ist schlaff, ihr Inhalt ist gelb-grünlich, leicht fadenziehend, klar. In der Flüssigkeit findet man vier punktförmige, weißliche Körner. Sie sind rundlich oder rundlich-oval geformt. Die Beimengung von Pigment ist im allgemeinen nur gering. An einem Körnchen sieht man ausgeprägt grobhöckerige Oberfläche. Die Körner zeigen keine konzentrische Schichtenbildung; ihre kristallinische Struktur ist deutlich ausgeprägt. Die Schleimhaut der Blasenwandung zeigt keine histologisch bemerkbare entzündliche Veränderung.

Versuch 32. Mittelmäßig großes Kaninchen.

Dem Kaninchen wurde vom 8. bis zum 13. XII. jeden Tag einmal Cholesterin 0,5, in Wasser aufgeschwemmt, durch die Schlundsonde in den Magen eingeführt.

Am 15. XII. wurde das Tier operiert. Querschnitt im Epigastrium. Die Bauchhöhle zeigt keine pathologischen Veränderungen. Die Leber scheint etwas vergrößert. Die Gallenblase ist prall gefüllt, hellgrünlich durchschimmernd. Der Ductus cysticus wurde in der Nähe der Blase isoliert fest unterbunden.

Das Tier wurde am 23. XII. in gesundem Zustande getötet. Die Bauchwunde ist per primam geheilt. Keine Verwachsung in der Gallenblasengegend. Die Gallenblase ist schlaff, der Inhalt ist gelblich-bräunlich, klar; in demselben schwimmen vier kleine sandartige Gebilde, sie sich aus blättrigen oder kurzadeligen Kristallen zusammensetzen. Sie sind rundlich bzw. rundlich-oval. Pigment ist relativ wenig beigemengt. Auch hier ist keine konzentrische Schichtenbildung zu erkennen. Die Schleimhaut der Gallenblase weist auch mikroskopisch keine Entzündung auf. Der Inhalt der Gallenblase blieb in Bouillon steril.

Durch Eintrocknen oder Einengen der Galle in vitro kommt es nie zur Ausscheidung geformter Elemente, wie die Versuche von Naunyn gezeigt haben. Es ist interessant, daß dagegen aus der Galle, welche in der Gallenblase stillsteht, eigentümlich geformte Elemente ausgeschieden werden.

Man hat bis jetzt vielfach von der Uranlage eines Steines gesprochen. Es handelt sich um eine weiche, klumpige, detritus-ähnliche Masse, welche manchmal in der entzündeten Gallenblase gefunden wird. Diese Masse soll eine Anlage der Steinbildung darstellen. Ob obenerwähnte Elemente mit dieser Uranlage etwas zu tun haben, ist eine ganz offene Frage. Sie enthalten in einigen Fällen Kristalle, aber diese Kristalle stellen kein in sich geschlossenes System dar, liegen dagegen nur vereinzelt in

der amorphen Masse. Nach ziemlich langem Verweilen, über einen Monat, hat sie keine besondere Veränderung im Sinne der echten Steinbildung durchgemacht.

Es ist aber sehr bemerkenswert, daß es nach dem gleichen Verfahren zu einem ganz anderen Resultate kommt, wenn man den Tieren vorher Cholesterin oder dessen ölsauren Ester einverleibt. Es werden nämlich fast regelmäßig dem menschlichen reinen radiären Cholesterinsteinen ähnlich gebaute Gebilde aus der Galle der Gallenblase ausgeschieden, wenn man an solchen Kaninchen bzw. Meerschweinchen den Ductus cysticus unterbindet bzw. verengt. Diese Gebilde bestehen hauptsächlich aus Cholesterinkristallen. Die Kristalle bilden radiäre ausstrahlende Balkensysteme. Die konzentrische Schichtenbildung ist nicht zu erkennen. Wie die Ausscheidung der Cholesterinkörnchen zustande kommt, soll erörtert werden.

Cholesterin in der Galle soll nach Naunyn der Hauptsache nach von der Schleimhaut der Gallenblase abstammen. Sein Schüler Jankau kam durch Experimente an cholecystostomierten Kaninchen und Hunden, denen Cholesterin teils durch den Magen oder Darm, teils durch subkutane Injektion oder durch Fütterung mit bestimmter Diät zugeführt wurde, zu dem Schluß, daß außer bei gleichzeitiger krankhafter Veränderung der Gallenblase der Cholesteringehalt der Galle dadurch in keiner Weise beeinflusst werde. Versuche von Thomas haben dasselbe ergeben. Auf Grund dieser Untersuchungen konnte Naunyn die Quelle von Cholesterin in Galle nicht im allgemeinen Stoffwechsel und in der spezifischen Tätigkeit der Leberzelle suchen. Naunyn fand bei seinen Untersuchungen in den abgestoßenen Epithelien der Gallenblase feinste fettähnliche Tröpfchen, die frei werden, unter Umständen zu größeren Klümpchen zusammenfließen und kristallinisch werden können. Darin suchte er die Quelle von Cholesterin in der Galle. Also stammt das Cholesterin der Galle aus den abgestoßenen zerfallenden Epithelzellen. Zur reichlichen Produktion von Cholesterin müßten reichlich Epithelzellen abgestoßen werden. Diese reichliche Abstoßung der Epithelzellen wird durch den eigentümlichen Katarrh der Gallenwege verursacht und Naunyn sucht gerade in diesem Katarrh das eigentliche ätiologische Moment der Steinbildung in den Gallenwegen.

Die Lehre aber, daß der Cholesteringehalt der Galle von der Diät und dem allgemeinen Stoffwechsel völlig unabhängig ist, wie es Naunyn geglaubt hat, hat sich durch die neueren Untersuchungen als nicht richtig herausgestellt. Der Lehre von Naunyn gegenüber führte Goodman den Beweis bei Hunden mit Gallenblasenfisteln, daß der Cholesteringehalt der Galle bei verschiedener Diät wechselt und namentlich bei Zufuhr eiweißreicher Kost steigt. Bei Zerfall roter Blutkörperchen infolge Applikation von Blutgiften sah Kusumoto eine vermehrte Cholesterinausscheidung in der Galle und den Fäces von Hunden. Auch die histologische Untersuchung von Aschoff hat ergeben, daß die von Naunyn in den abgestoßenen Zellen der Leichengalle gesehenen Tröpfchen nicht durch die Degeneration in diesen entstanden sind, sondern es handelt sich vielmehr um Resorptionserscheinungen der noch lebenden Zellen, wie sie schon in der normalen, besonders aber in der gestauten Gallenblase vorkommen. Es gelang ihm, dies auch experimentell bei Hunden nachzuweisen. Nach seiner Auffassung ist das Cholesterin Bestandteil der Galle und in dieser als Cholesterinester-Neutralfettgemisch gelöst. Als solches wird es von den Epithelzellen resorbiert, hier scheint eine Spaltung in Cholesterin und Neutralfett einzutreten. Das Cholesterin wird an die Galle, das Fett an die Lymphe abgegeben. Diese Resorption und Spaltung der Cholesterinfettgemische durch die Epithelien ist aber nach Aschoff nur eine Begleiterscheinung jeder Stauung. H. Pribram stellte fest, daß der Cholesteringehalt des Blutes bei Kaninchen durch die Cholesterinfütterung zunimmt. Bacmeister konnte beim Menschen mit totaler Gallenableitung feststellen, daß der Cholesteringehalt bei eiweißreicher Kost in der Galle anstieg, bei Kohlenhydratzufuhr fiel.

Bei unseren Kaninchen und Meerschweinchen, denen Cholesterin bzw. ölsaurer Ester subkutan oder per os eingeführt worden ist, ist wohl die Anreicherung des Cholesteringehaltes in der Blasengalle anzunehmen. Wie kommt nun die Bildung jener dem menschlichen reinen radiären Cholesterinstein ähnlichen Gebilde zustande?

Die Ausfällungsexperimente des Cholesterin aus der Galle *in vitro* hat man bis jetzt auf verschiedene Weise vorgenommen. Und die Momente, welche für die Ausfällung desselben aus der

Galle für nötig gehalten worden sind, sind auch als ätiologische Momente zur Steinbildung beschuldigt worden. Naunyn ist es nie gelungen, durch Eintrocknen oder Einengen der Galle Cholesterin oder Pigmentkalk auszufällen.

Nach der alten Theorie von Thudichum ist die Zersetzung der Galle für den Ausfall der Steinbildung die Hauptursache. Bilirubin, der normale Farbstoff der menschlichen und Ochsen-galle, soll aus der frischen Galle nie zu isolieren sein, was bei Fäulnis der Galle allemal stattfindet. Die Gallensteine der Ochsen und Schweine enthalten weder normale Bestandteile, noch Cholesterin, sondern nur Zersetzungsprodukte der Galle. Eine Zersetzung der Galle — ein Zerfall der Glycocholsäure in Cholarsäure und Glycokoll — soll das Lösungsvermögen für Cholesterin beeinträchtigen und zur Ausscheidung der Steinbildner führen. Mikroorganismen haben in der Steinbildung nur die Bedeutung, inwiefern sie zur Zersetzung der Galle dienen. Kramer versuchte in vitro einen Ausfall der Steinbildner aus der Galle selbst zu erreichen. Geleitet von der Erwägung, daß auch die Harnsteine ihre Bildung einer chemischen Zersetzung, die auf bakteriellen Einfluß hin erfolgt, verdanken, setzte er zu mehrfach sterilisierten und filtrierten Röhrchen, die aus menschlicher Galle und Bouillon zu gleichen Teilen bestand, Reinkultur von Typhus, Coli und Staphylococcus aureus. Diese Röhrchen wurden im Brutschrank monatelang gehalten. In den mit Typhus und Coli beschickten Röhren bildete sich ein starkes Sediment, in dem Kramer alle Komponenten der Gallensteine nachweisen konnte, darunter auch Cholesterin, wenn auch nur wenig Kristalle. Stärkere Ausfällungen von Cholesterin wurde bei künstlich gesteigertem Cholesteringehalt der Mischung erreicht. In der mit Staphylococcus aureus beschickten Röhre erfolgte keine Kristallausscheidung. Kramer zieht aus seinen Experimenten den Schluß, die Steinbildner stammen aus der Galle und werden durch den Einfluß solcher Bakterien ausgefällt, die Säure produzieren.

Vor Kramer hatte Gérard schon früher ähnliche Versuche angestellt. Dabei hat er künstliche Mischungen benutzt. Er stellte sterilisierte und filtrierte Lösungen von gallensaurem Alkali und Cholesterin im Verhältnisse der menschlichen Galle her, setzte 0,5 Proz. Chlornatrium und 0,2 Proz. Natriumphosphat. zu, impfte

mit *Bacterium coli* und *Bact. typhi* und beobachtete nach 2 bis 3 Tagen den Ausfall von Cholesterin, während sterile Kontrollversuche diese Erscheinung nicht zeigten. Nach Lichtwitz ist die Galle eine komplizierte Lösung von Elektrolyten und Kolloiden. Die Kolloide — Lecithin, Cholesterin, Farbstoff, Gallensäuren und Seife — haben alle eine gleichsinnige negative Ladung. Eiweißlösung ist nun imstande, das Cholesterin und Bilirubin aus Seifenlösung, das erstere auch aus seiner Lösung in Methylalkohol und einer Aufquellung mit Lecithin, zu fällen. Die gleiche Wirkung wie Eiweißlösung haben *Coli* und Typhusbakterien. Den Eiweißlösungen und den Bakterien muß eine positive Ladung zukommen, wenn sie mit negativen Kolloiden einen Niederschlag hervorrufen. Die genannten Bakterien erhalten diese durch die von ihnen produzierte Säure. Die Eiweißlösungen werden kathodisch dadurch, daß die sauren Phosphate und Carbonate der natürlichen Eiweißlösungen mit den Calciumionen der Galle unter Bildung von Wasserstoffion reagieren. Der hierbei ausfallende phosphorsaure und kohlensaure Kalk bildet die anorganischen Bestandteile der Konkreme. Das die Ausfällung bedingende Eiweiß kann in die Galle ausgeschieden sein oder aus desquamierten Zellen abstammen. Was für Kolloide ausfallen, hängt nach ihm von der Zusammensetzung der Galle ab. Das bei der Reaktion mit ausfallende Eiweiß soll das Eiweißgerüst der Konkreme bilden.

A. Exner und Heyrovsky berichten über Versuche, die sie zum Teil an mit verschiedenen Bakterien beimpfter und nicht beimpfter Galle, zum Teil an gewöhnlicher Bouillon, die mit gallensauren Salzen versetzt worden war, anstellten. Eine quantitative chemische Untersuchung zeigte in einwandfreier Weise, daß durch das Wachstum der Bakterien die gallensauren Salze zersetzt wurden, am stärksten von den Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe, am geringsten an den Eiterkokken. Durch das Zugrundegehen der gallensauren Salze wird die Fähigkeit der Galle, Cholesterin zu lösen, bedeutend vermindert. Gehalt von Fetten und Seifen wurde durch das Wachstum nicht beeinflusst. Die beiden Autoren kamen von diesen Untersuchungen zu dem Schluß: Durch das Wachstum der Bakterien, besonders der *Coli*- und Typhus-Gruppe werden in der Galle die gallensauren Salze

zerstört. Durch die Zerstörung der gallensauren Salze wird die Fähigkeit der Galle, Cholesterin zu lösen, sehr bedeutend vermindert. Die Frage dieser Verminderung der gallensauren Salze führt infolgedessen zum Ausfall des Cholesterin. Diese Tatsachen sollen von ausschlaggebender Bedeutung sein für die Genese der Gallensteine, da sie zeigen, daß Cholesterin bei Bakterieninfektion ausfallen muß und so der Anstoß zur Bildung von Cholesterinsteinen gegeben wird.

Bacmeister beschäftigte sich in ausgedehnter Weise mit Reagenzglasversuchen. Er hat erst mit Typhus- und Colibazillen gearbeitet und die Befunde von Kramer bestätigt. Der Zeitpunkt des ersten Ausfalls variiert, aber jedenfalls geht eine längere Zeit darüber hin. Weiter hat er mit verschiedenen Bakterien gearbeitet und gefunden, daß die Fähigkeit, einen Ausfall des Cholesterins aus der Galle herbeizuführen, durchaus nicht auf die Coli- und Typhusbazillen beschränkt ist, sie wird in ebenso umfangreicher Weise durch Impfung mit den Bacillen pyocyanus und proteus erreicht, daß man von richtiger Cholesteringriesbildung sprechen konnte. Es ist auch ihm gelungen, daß ein ziemlich starker Ausfall kristallinischen Cholesterins aus der länger stehenden sterilen Galle entsteht. Durch die Versuche mit reiner Galle hat er gefunden, daß die Ausfällung des Cholesterins bei der nicht filtrierten Galle reichlicher vorkommt, als an der filtrierten. Der Unterschied soll darin liegen, daß abgeschlossene Epithelien, welche gewöhnlich Galle, besonders postmortale Galle besitzen, in der filtrierten Galle fehlen. Er konnte auch durch Zusatz der abgeschabten Epithelzellen der Blase reichlichen Ausfall des Cholesterins herbeiführen. Nach seiner Auffassung erfolgt der Ausfall des Cholesterins auf Grund inneren chemischen Umsatzes in der länger aufbewahrten Galle; dies wird beschleunigt und intensiver gestaltet durch Anwesenheit protoplasmatischer Substanzen, besonders durch die Epithelzellen der Gallenblasenschleimhaut. Er nimmt als Grund dieses Phänomens an, daß ein Prozeß chemischer oder fermentativer Art von den Zellen ausgeht, der auf die cholesterinlösenden Bestandteile der Galle einen Einfluß ausübt. In diesen Resultaten der Reagenzversuche sah er wieder eine Unterstützung der aseptischen Entstehung einer gewissen Gallensteinart, denn der Ausfall des Cholesterins, ein Haupt-

komponent aller Gallensteine, kann aseptisch ohne Mitwirkung der Bakterien zustande kommen.

Schade will neuerdings die Entstehung der Konkreme vom Standpunkte der physikalischen Chemie aus erklären. Aus der einfachen Lösung werden nur einzelne Kristalle ausgefällt, wenn aber dabei kolloide Substanzen mit gefällt werden, so werden den Körperkonkrementen ähnliche Gebilde erzeugt. Als ein Paradigma der für die Steinbildung notwendigen irreversiblen kolloidalen Substanz hat der Autor Fibrin herausgezogen und mit derselben Substanz hat er vielfach experimentiert. Auch zur Genese der Gallensteine hat er seine diesbezüglichen Versuche ausgedehnt, dabei hat er mit künstlicher Lösung der einzelnen Bestandteile der Gallensteine gearbeitet. Hierbei hat er gefunden, daß Cholesterin ohne Mitwirkung der irreversiblen kolloidalen Substanz in massiven Konkrementen zu kristallisieren imstande ist.

Alle diese Experimente wurden *in vitro* ausgeführt und man konnte hierbei ziemlich genau einzelne Vorgänge verfolgen. Der genauere physikalisch-chemische Vorgang, welcher in meinen Experimenten innerhalb der Gallenblase vor sich gegangen ist, ist nicht nachzufolgen. Aber so weit ist es klar, daß der Ausfall der Konkreme ohne Mitwirkung der Bakterien vor sich gegangen ist. Denn der Inhalt der Gallenblase blieb steril. Ob infolge der Stauung in den Blutgefäßen eine Transsudation stattgefunden hat, ist sehr zweifelhaft. Man kann in der durchsichtigen Blasenwandung feinste Gefäße erkennen, jedoch konnte ich keine Stauungserscheinung nach der Unterbindung des Ductus cysticus wahrnehmen. Also der Eiweißaustritt infolge der Blutstauung, welcher ja nach der Anschauung von Lichtwitz den Ausfall des Cholesterins zur Folge haben konnte, ist wohl auszuschließen.

Aus der Galle in der Gallenblase der Tiere, denen Cholesterin subkutan oder *per os* eingeführt worden war, werden Konkreme von der bestimmten Struktur ausgeschieden, wenn die Galle von der gewöhnlichen Gallenströmung ausgeschaltet ist. Im Reagenzglas kann auch Cholesterinausfall Aggregatbildung der Kristalle herbeiführen, wie es Bacmeisters Experimente bewiesen haben. Aber es besteht ein ziemlich großer Unterschied zwischen den Reagenzglasversuchen von Bacmeister und meinen Versuchen *in vivo*. Die ausgefallenen Kristalle waren

meistenteils bei den Reagenzglasversuchen von Bacmeister vereinzelte. Es kam manchmal zwar makroskopisch zu sichtbarer Konglomeratbildung, diese Konglomerate waren aber bloß unregelmäßig zusammengehaltene Kristallhaufen, sie weisen keine typische Struktur auf, wie dies bei den Körperkonkrementen der Fall ist. Bei meinen Versuchen konnte ich keine einzelnen Kristalle von der ausgesprochenen Form im Inhalte der Gallenblase finden, dagegen waren die ausgefallenen Kristalle in ganz eigentümlicher Weise strukturierten Konkrementen zusammengehalten. Sie sind zwar sehr klein, aber haben eine bestimmte äußere, wie auch innere Formation. Einzelne Kristalle werden in Balken zusammengehalten, die Balken werden wieder in einer bestimmten Anordnung gehalten und bilden ein radiär strahlendes System. Diese morphologischen Eigenschaften sprechen entschieden für ausgebildete Konkreme und nicht etwa für zufällig unregelmäßig zusammengestellte Kristallmassen.

Es ist sehr auffallend, daß es bis zur Ausfällung der Cholesterinkristalle in Reagenzglasversuchen sehr langer Zeit bedarf, während es in meinen Versuchen in vivo zur Bildung der Cholesterinsteine kaum einer Woche bedurfte. In Bacmeisters Versuchen dauerte es eine lange Zeit bis zur Ausfällung der Cholesterinkristalle und er konnte alle Phasen der Auskristallisation derselben verfolgen.

Die Annahme, daß diese Gebilde vor der Unterbindung des Ductus cysticus existierten, ist auszuschließen, denn mehrere Versuche haben das Gegenteil bewiesen. Der Ausfall mußte nach der Unterbindung des Ductus cysticus vor sich gegangen sein. Der Unterschied zwischen den Reagenzglasversuchen und meinen Versuchen muß in der Anwesenheit der Galle im Innern der Gallenblase gesucht werden. Welche Wirkung für die Ausfällung der Konkreme von seiten der Schleimhäute ausgeübt wird, ist eine schwierige und noch offene Frage. Sie muß aber eine bedeutende Rolle spielen. Es ist eine bekannte Tatsache, daß die Blasengalle von der Lebergalle in ihrer Zusammensetzung ganz entschieden abweicht. Die Verhältnisse der einzelnen Bestandteile der Lebergalle und der Blasengalle zueinander sind keineswegs in jedem Bestandteile gleich. Die einen Bestandteile sind mehr konzentriert wie die anderen. Hierin muß man auch eine

aktive Beteiligung der Gallenblasenschleimhaut an der Zusammensetzung der Galle erblicken.

Aus meinen Experimenten kann man wohl mit Sicherheit behaupten, daß die Cholesterinsteine unter gewissen Bedingungen ohne Mitwirkung der Bakterien entstehen können, wenn auch genaue physikalisch-chemische Vorgänge, die sich dabei abspielen, nicht zu eruieren sind.

Die Resultate dieser Experimente, welche bei Tieren gewonnen sind, kann man natürlich nicht ohne weiteres in die Menschenpathologie übertragen. Besonders, wenn man bedenkt, daß die Galle bei den verschiedenen Tieren sehr verschiedenartig ist und daß gerade diese Zusammensetzung der Galle in der Steinbildung eine ausschlaggebende Rolle spielt, was meine Experimente erwiesen haben, so muß man großes Bedenken hegen, die Resultate der Tierexperimente direkt in die Menschenpathologie zu übertragen. Aber die Menschenpathologie schließt gar nicht eine abakterielle Entstehung der gewissen Gallensteine aus, sondern die Befunde bei Menschen, welche namentlich von Aschoff und Bacmeister erhoben worden sind, sprechen sehr dafür.

Sogenannte radiäre Cholesterinsteine sollen nach den Untersuchungen dieser beiden Autoren ihre Entstehung aseptischen Vorgängen verdanken, sie sollen nur infolge der Stauung der Galle in der Blase entstanden sein. In der Gallenblase, welche einen Stein solcher Art enthält, ist nicht immer entzündliche Veränderung oder der Entzündung folgende Veränderung der Wandung gefunden worden, sondern es gibt Fälle, wo die Wandung der Blase keine entzündliche Erscheinung aufweist. In diesen Fällen zeigt sich nur eine Folgeerscheinung der Stauung der Galle, nämlich die Hypertrophie der Muscularis, die Vertiefung und Dehnung der Luschkaschen Gänge als direkte Folgen. Die Verdickung der Falten und die leichte lymphocytaire Infiltration sollen auf verstärkten Resorptionsvorgängen beruhen. Nicht nur die Ergebnisse der Untersuchungen der Gallenblase, sondern auch der Steine selbst geben die Stütze für die Theorie der aseptischen Entstehung gewisser Gallensteine. Nach der Ansicht von Aschoff und Bacmeister müßten die radiären Cholesterinsteine ihre eigentümlichen morphologischen Eigenschaften und

Zusammensetzung einer ganz besonderen, verschiedenartigen Entstehung verdanken, wie die geschichteten Steine.

Diese radiären Steine werden solitär in der Gallenblase meist beweglich im Halsteile gefunden. Es sind stets ovale oder rundliche Gebilde von Erbsen- bis Kirschgröße. In feuchtem Zustande haben sie einen ausgesprochenen kristallinen Glanz, gegen das Licht gehalten, erscheinen sie, wenigstens in der Rindenpartie, durchscheinend. Die Oberfläche ist stets höckrig und ungleichmäßig. Unregelmäßig verschlungene Kristallbänder bilden die Oberfläche oder es entstehen durch verschieden große Vorsprünge rundliche Hügel und Buchten. Auf dem Schliff sieht man, daß solche Steine in ihrem ganzen Aufbau ein grob-kristallinisches Gepräge haben. Die Kristallbalken sind radiär um ein Zentrum angeordnet; das ganze System hat einen Mittelpunkt im Zentrum des Steines. Die großen Kristallbalken zergliedern sich oft fächerförmig und von den einzelnen Balken strahlen wieder kleine ab. Von Schichtung ist nichts zu erkennen. Im Zentrum finden sich dunkle amorphe Massen zwischen den radiär gestellten Balken eingelagert. Untersucht man einen solchen Stein chemisch, so findet man, daß die Kristallbalken aus reinem Cholesterin bestehen, nur zwischen den Balken sind Kalkspuren eingelagert. Diese eigentümlichen Steine liegen in der nicht entzündlich veränderten Gallenblase, deren Veränderung nur durch die Gallenstauung bedingt ist. Diese Befunde führten die beiden Autoren zu der Ansicht, daß diese Steine aseptisch entstanden sind.

In der lebenden Gallenblase werden die Körner, welche die Bilder dieser eigentümlichen menschlichen Konkreme im großen Umfange koinzidierend wiedergeben, gebildet. Man ist wohl berechtigt, bei den beiden Vorgängen an einen Parallelismus zu denken. Die feinen Vorgänge, welche sich bei der Bildung dieser Konkreme abspielten, sind nicht klar, aber so viel steht fest, wie ich auch schon auseinandergesetzt habe, daß es ohne Mitwirken irgendwelcher Bakterien vor sich gegangen ist.

Man könnte wohl sagen, für die aseptische Entstehung der Steine dieser Art wäre hier ein einwandfreier Beweis geliefert.

Was die Zahl der gebildeten Körner anbetrifft, so werden merkwürdigerweise bei diesen Versuchen mehrere Körner gleichzeitig erzeugt, während der radiäre Cholesterinstein bei Menschen

nur solitär gefunden wird. Es wird vielleicht durch die vollständige Absperrung des Ductus cysticus bedingt. Es macht besonders durch die Tatsache wahrscheinlich, daß die betreffenden Konkreme bei der Verengung des Ductus cysticus weniger an Zahl gebildet werden.

Die Zuführung per os oder subkutan hat für die Konkrementbildung in diesen Experimenten eine große Bedeutung. Dieser Faktor erklärt auch eine gewisse auffallende Tatsache in der Menschenpathologie. Es war schon eine bekannte Erscheinung, daß die Gallensteine bei uns in Japan viel seltener vorkommen, wie in Europa. Neuerdings hat Miyake eine umfassende statistische Arbeit veröffentlicht, aus welcher folgendes hervorgeht: in Deutschland werden nämlich bei 6,94 Proz. Leichen Gallensteine gefunden, aber in Japan nur in 3,05 Proz. unter 8406 Sektionen. Das Verhältnis der befallenen Männer zu den befallenen Frauen ist in Japan 2:3, während dieses Verhältnis in Europa eine bedeutend größere Differenz zeigt, etwa 1:4. Das männliche Geschlecht selbst ist in Europa auch häufiger befallen wie in Japan. Diese Differenz ist natürlich viel eklatanter beim weiblichen Geschlecht. Die Zusammensetzung der Steine ist auch stark verschieden, der Gehalt des Cholesterins der japanischen Gallensteine ist bedeutend geringer. Zwar reine radiäre Cholesterinsteine sind in Japan auch beschrieben, aber nach der Beschreibung ist die Echtheit zweifelhaft, wenn es überhaupt in Japan solche gibt, muß dies als ein ganz seltenes Vorkommnis bezeichnet werden. Diese statistische Tatsache ist aus den Ergebnissen meiner Experimente teilweise zu erklären.

Schon Miyake hat in seiner Arbeit die Vermutung ausgesprochen, daß hier verschiedene Ernährungsweise in Betracht kommen könnte. Die japanische Bevölkerung wird hauptsächlich vegetabilisch ernährt; Eiweiß- und Fettzufuhr ist sehr gering, Hauptnahrungsmittel ist Kohlehydrat. Dagegen essen die Europäer im Vergleich viel mehr Fett und Eiweiß. Wenn Eiweiß und fettreiche Nahrung den Cholesteringehalt der Galle steigert, wie die Versuche von Goodman, Kusumoto usw. gezeigt haben, so ist hier eine Hauptbedingung gegeben. Bei meinen Experimenten hat Cholesterinzufuhr, sei es per os oder subkutan, eine ausschlaggebende Bedeutung und man muß wieder hier die An-

reicherung des Cholesteringehalts der Galle beschuldigen. Die Unterbindung des Ductus cysticus hat gewöhnlich kein körperähnliches Konkrement erzeugt. Die den reinen Cholesterinsteinen ähnlichen Konkremeute wurden erst nach der Zufuhr von Cholesterin erzeugt. Und wenn man bedenkt, daß die Cholesterinsteine in Japan außerordentlich selten vorkommen, so liegt der Gedanke nahe, daß ein gewisser Zusammenhang zwischen der Ernährung und der Häufigkeit der Gallensteine besteht. Diese Ansicht hat wieder durch meine Experimente eine beweiskräftige Stütze gefunden.

Zum Ausfall des Cholesterins aus der Galle genügt die starke Zufuhr des Cholesterins allein nicht, wie ich in einigen Versuchen konstatieren konnte. Es mußte sich immer noch ein anderes Moment hinzugesellen: die Unterbindung bzw. Verengerung des Ductus cysticus.

Für jede Steinbildung stellte Naunyn als Grundbedingung die Stauung der Galle hin. Ich konnte keine Körnerbildung konstatieren, ohne dieses Moment hinzugesellen zu lassen. Die von Miyake vergleichend statistisch erhobenen Befunde kann man durch das Verhalten dieses ätiologischen Momentes erklären. Miyake hat mit Recht das Tragen der Korsetts bei Frauen in Europa beschuldigt. Wenn man bedenkt, daß zu der Tatsache, daß die Galle der europäischen Frauen viel cholesterinhaltiger ist als die der japanischen, sich noch dieses ausschlaggebende ätiologische Moment hinzugesellt, so ist es kein Wunder, daß Gallensteine bei europäischen Frauen sehr häufig gefunden werden. Ein ätiologisches Moment im Sinne der Stauung kann schon aus der cholesterinreichen Galle der Europäer die Ausscheidung des Cholesterins zur Folge haben, während dies bei der cholesterinarmen Galle der Japaner nicht der Fall ist.

Berücksichtigt man diese Verhältnisse, so kann man in dem Tragen von Korsetten nicht allein den Grund zum überwiegenden Vorkommen von Steinen bei europäischen Frauen suchen. Trotzdem ist der Einschnürung durch Korsette eine große Bedeutung beizumessen.

Bei Frauen kommt noch ein physiologischer Vorgang, Schwangerschaft in Betracht. Dieser Vorgang ist in doppelter Hinsicht in der Gallensteinbildung von Bedeutung: im Sinne der Stau-

ung und der Anreicherung des Cholesteringehalts der Galle. Diese beiden Momente sind ja ausschlaggebend bei der Erzeugung der Cholesterinsteine, wie es wieder durch meine Experimente bestätigt worden ist. Auf die Stauung der Galle wirkt die Schwangerschaft insofern begünstigend, indem einerseits ein direkter Druck durch den hochstehenden Uterus und die Zusammendrängung der Eingeweide auf die Gallenblase ausgeübt wird und andererseits die Zwerchfellatmung stillsteht, was ebenfalls die Gallenstauung begünstigt. Im Wochenbett kommen auch verschiedene Momente in Betracht, welche die Stauung der Galle in der Gallenblase begünstigen, nämlich Schlaffheit der Bauchdecken, Lockerung der Baueingeweide usw. Andererseits tritt während der Schwangerschaft und des Wochenbettes eine starke Veränderung im Stoffwechsel des Cholesterins auf. Mc Nee hat die Leichen-galle von 3 Schwangeren untersucht und hat den Cholesteringehalt in der Galle bedeutend vermehrt gefunden. Der Durchschnittsgehalt dieser drei Schwangeren ist fast viermal so groß wie derjenige der Galle der Nichtschwangeren. Bacmeister und Havers haben experimentell an Hunden nachgewiesen, daß das Cholesterin während der Gravidität im Blut retiniert wird und dieses retinierte Cholesterin im Blut mit stattgefundener Geburt in die Galle in vermehrter Menge ausgeschieden wird. In der Menschenpathologie denkt man auch an eine nähere Beziehung der Gallensteinkrankheit zur Schwangerschaft und dem Wochenbett. Wenn man die Anreicherung des Cholesteringehalts der Galle und die stauende Wirkung dieses physiologischen Vorgangs in Erwägung zieht, so ist der gewisse Zusammenhang zwischen den Gallensteinen und der Schwangerschaft zu erklären.

Es ist merkwürdig, daß unter 14 gewöhnlich ernährten Kaninchen nur einmal nach der Unterbindung des Ductus cysticus Cholesterinkongremente erzeugt worden sind. Hier muß man eine gewisse Disposition für die Steinbildung zur Erklärung heranziehen. Es liegt wohl im Grunde eine gewisse Stoffwechselanomalie, namentlich im Cholesterinstoffwechsel, vor.

Wenn es überhaupt diese Stoffwechselanomalie in der Menschenpathologie gibt, was vielleicht in Wirklichkeit der Fall ist, so ist es leicht begreiflich, daß diese Diathese für die Entstehung

der Gallensteine eine große Bedeutung hat, nicht nur für die Genese der reinen Cholesterinsteine, sondern auch für die der gewöhnlichen geschichteten Steine, denn Cholesterin macht doch auch im allergrößten Prozentsatz der Fälle den hauptsächlichsten Bestandteil des Cholesterinpigmentkalksteins aus.

Meine Experimente geben mir Veranlassung, auch zur Frage der Metamorphose der Gallensteine Stellung zu nehmen. Diese Lehre von Metamorphose der Gallensteine stammt von Naunyn. Von Aschoff und Bacmeister ist aber diese Lehre streng verneint worden. Kretz tritt neuerdings wieder für diese Theorie ein. Auf dem Kongreß der deutschen pathologischen Gesellschaft 1913 wurde zwischen Kretz und Aschoff eine lebhafte Diskussion über diese Frage geführt. Es handelt sich hauptsächlich um die radiären Cholesterinsteine. Nach der Ansicht von Naunyn ist die Ätiologie jeder Steinbildung infektiöser Natur. Es wird infolge der Stauung und Infektion erst ein gewöhnlicher geschichteter Stein erzeugt. Dieser geschichtete Stein verwandelt sich mit der Zeit durch die sekundäre Metamorphose in den radiären Cholesterinstein. Kalk und Pigmente scheiden sich allmählich von dem ausgebildeten Steine ab, durch feine Poren und Kanäle dringt gelöstes Cholesterin in die Tiefe des Steines ein, um dort auszukristallisieren. Der gewöhnliche geschichtete Cholesterinpigmentkalkstein wird allmählich immer mehr mit Cholesterinkristallen durchsetzt; es resultiert endlich ein radiärer Cholesterinstein. Nach Aschoff und Bacmeister trifft diese Lehre nicht zu. Nach der morphologischen Untersuchung der Steine hatten diese beiden Autoren den Satz aufgestellt, daß alle Gallensteine primäre Bildungen sind; einmal gebildete Steine behalten ihre Form im wesentlichen bei.

Kretz schreibt ausführlich über diese Frage im Handbuch der allgemeinen Pathologie von Krehl-Marchand. Er beschreibt genau die Befunde des gelösten Cholesterins im Innern der gewöhnlichen geschichteten Steine. Dieses in frischem Zustand gelöste Cholesterin wird beim Trocknen oder beim langen Aufbewahren der Steine im Wasser kristallinisch und auf der Sprengfläche derartiger Steine treten diese Cholesterinkristalle als schneeweiße Effloreszenzen auf. Im Zusammenhang mit der Tatsache, daß in den gewöhnlichen Steinen die tiefere Schicht

größer und deutlicher kristallisiert wird als die jüngeren, außen liegenden, führt der Befund gelösten Cholesterins in frischen Steinen, meint Kretz, zu dem Schlusse, daß diese grobkristallinische Struktur nicht primär angelegt sein kann, sondern erst im Innern des heranwachsenden Steins sich bilden kann. Er will weiter die radiären Cholesterinsteine auch durch diese weitgehenden metamorphosierenden Prozesse vom gewöhnlichen geschichteten Steine ableiten.

In meinen Experimenten ist ein solch weitgehender metamorphosierender Prozeß natürlich nicht anzunehmen. Es kam gar nicht zur Bildung eines gewöhnlichen geschichteten Steines, denn von Anfang an traten dem reinen Cholesterinstein ähnliche Konkreme als solche zutage. Ich will übrigens nicht ganz metamorphosierende Prozesse leugnen, obwohl meine frühere Untersuchung über Eiweißgerüst der Gallensteine dagegen spricht. Aber wenn er durch die metamorphosierenden Prozesse alle reinen Cholesterinsteine von dem gewöhnlichen geschichteten Steine ableiten will, so stimmt diese Behauptung meiner Ansicht nach nicht mit der Wirklichkeit überein. Es geht aus meinen Experimenten zweifellos hervor, daß ein reiner Cholesterinstein als solcher von Anfang an entstehen kann.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit möchte ich in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Wenn man an normal ernährten Tieren (Kaninchen und Meerschweinchen) den Ductus cysticus unterbindet, so werden eigentümlich geformte Elemente in der Galle der Blase gebildet.

2. Ob diese Gebilde mit der echten Steinbildung etwas zu tun haben, ist fraglich.

3. Unter 14 solcher Experimente an Kaninchen kam einmal ein dem reinen Cholesterinstein ähnliches Konkrement zum Vorschein.

4. Zur Erklärung dieser Tatsache ist eine Stoffwechselanomalie, etwa Cholesterindiathese, anzunehmen.

5. Wenn man den Kaninchen oder Meerschweinchen subkutan Cholesterin oder dessen ölsauren Ester einspritzt und den Ductus cysticus unterbindet oder verengert, so werden den reinen Cholesterinsteinen ähnlich gebaute Körner aus der Galle in der

Gallenblase ausgeschieden. Dieser Vorgang vollzieht sich ohne Mitwirkung von Bakterien. Es ist also einwandfrei erwiesen, daß die Cholesterinsteine aseptisch entstehen können.

6. Zufuhr des Cholesterins oder dessen ölsauen Ester per os führt auch nach demselben Verfahren zum gleichen Ergebnis.

7. Diese Tatsache lehrt uns, daß man zu cholesterinreiche Nahrung vermeiden muß, besonders derjenige, welcher schon zu Cholelithiasis disponiert ist.

8. Zur Bildung der Cholesterinsteine ist die Stauung als ein bedingendes Moment zu betrachten.

9. Die Gallenblase spielt aktiv bei der Steinbildung eine gewisse Rolle.

10. Die Ergebnisse dieser Experimente erklären gewissermaßen die verschiedene Häufigkeit der Gallensteine in verschiedenen Ländern.

11. Der Bildung des reinen Cholesterinsteins braucht kein metamorphosierender Prozeß voranzugehen, dieser Stein kann als solcher von Anfang an entstehen.

Literaturübersicht.

1. Aoyama, Zur Frage der Cholethiasis. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. u. allgem. Pathol. 1913, Bd. 57.
2. Aschoff, Bemerkungen zur pathologischen Anatomie der Cholelithiasis. Verhandlungen der pathologischen Gesellschaft 1905.
3. — Zur Frage der Cholesterinbildung in der Gallenblase. Münchn. med. Wochenschr. 1906, Nr. 38.
4. — Wie entstehen die reinen Cholesterinsteine? Münchn. med. Wochenschrift 1913, Nr. 32.
5. Aschoff u. Bacmeister, Cholelithiasis. Jena 1909.
6. Bacmeister, Ausfall des Cholesterins in der Galle und seine Bedeutung für die Genese der Gallensteine. Münchn. med. Wochenschr. 1908, Nr. 5, 6 u. 7.
7. — Zur Genese der Gallensteine. Münchn. med. Wochenschr. 1908, Nr. 7.
8. — Über Aufbau und Entstehung der Gallensteine. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. u. allgem. Pathol. 1908, Nr. 44.
9. Bacmeister u. Havers, Zur Physiologie und Pathologie des Cholesterinstoffwechsels. Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 8.

10. Bain, An experimental contribution to the treatment of Cholelithiasis. Brit. med. Journ. 1904, Aug. 5.
11. Carmichael, Die Wirkung von eingeführten Fremdkörpern auf die Steinbildung in der Gallenblase. Journ. of pathol. and bacter. 1902, May. Ref. Virchows Jahresbericht 1903.
12. Cushing, Über experimentelle Cholelithiasis. Münchn. med. Wochenschrift 1900, Nr. 1.
13. Exner u. Heyrowsky, Zur Pathogenese der Cholelithiasis. Wiener klin. Wochenschr. 1908, Nr. 7.
14. Gérard, Solubilité de la cholestérine animale dans quelques éléments de la bile. Compt. rend. de la soc. de biologie 1905, LVIII, 1.
15. Gilbert u. Dominici, Angiocholitis et colécystitis experimentales. Bull. de la soc. de biolog. 1893, 23. Dec.
16. Gilbert, Note pour servir à l'histoire de la théorie microbienne de la lithiase biliare. Arch. génér. de méd. 1898, Tome 182.
17. Goodman, Über den Einfluß der Nahrung auf die Ausscheidung von Gallensäure und Cholesterin durch die Nahrung. Beitr. z. chem. Physiol. 1907, IX.
18. Hansemann, v., Die Lösungsmöglichkeit der Gallensteine. Virchows Arch. 1913, 212.
19. Italia, Sulla genesi dei calcoli biliari, recerche istologiche, chemiche e sperimentali. Policlinico 1901. Ref. Zentralbl. f. Chir. 1901, Nr. 27.
20. Kramer, The pathogenesis of gallstones. Journ. of exp. med. 1907, 9. III.
21. Kretz, Demonstration eines sich bildenden Verschußsteins bei langjähriger Cholelithiasis. Verhandlungen der Deutschen pathologischen Gesellschaft 1913, 17. Tag.
22. Kusumoto, Über den Einfluß des Toluylendiamins auf den Cholesteringehalt bei Fäces. Bioch. Zeitschr. 1908, XIV, 5 u. 6.
23. Leo, Die gallensteinlösende Wirkung des Karlsbader Wassers. Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 16.
24. Lichtwitz, Experimentelle Untersuchungen über die Bildung von Niederschlägen in der Galle. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907, XCII.
25. — Zur Genese der Gallensteine. Münchn. med. Wochenschr. 1908, 12.
26. Mc Nee, Zur Frage des Cholesteringehaltes der Galle während der Schwangerschaft. Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 21.
27. Marcantonio, Sulla generi dei calcoli biliari. Rif. med. 1892, vol. 8. Ref. Schmidts Jahresbericht 1893, Bd. 238.
28. Mignot, L'origine microbienne de calculs biliares. Arch. génér. de méd. 1908, Tome 182, Nr. 8 et 9.
29. Miyake, Zur experimentellen Erzeugung der Gallensteine, mit besonderer Berücksichtigung des bakteriellen Verhaltens der Gallenwege. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie 1900, Bd. 6.

30. Miyake, Statistische, klinische und chemische Studien zur Ätiologie der Gallensteine, mit besonderer Berücksichtigung der japanischen und deutschen Verhältnisse. Arch. f. klin. Chir. 1913, Bd. 101.
 31. Pribram, Beitrag zur Kenntnis des Schicksals des Cholesterins und Cholesterinesters in tierischen Organismen. Bioch. Zeitschr. 1906.
 32. Schade, Zur Genese der Gallensteine. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 1909, Bd. 8.
 33. Thudichum, Über den chemischen Prozeß der Gallensteinkrankheit bei Menschen und Tieren. Virchows Arch. 1899, CLVI.
-