

verdoppeln würde. Wenn wir demnach die hieraus sich ergebende Gesamtzahl von 138 Fällen mit sieben dividiren, so würden auf einen Jahrgang 19 Todesfälle von Hundertjährigen und mehr auf etwa 2 200 000 Bewohner Griechenlands entfallen. In Preussen und Frankreich mit rund 30 Millionen, bezw. 38 Millionen Seelen erreichen, wie oben gesagt, nur 3,2 Personen von 100 Jahren und darüber, bezw. 2,2 diese höchsten Altersstufen.

Die höchste Lebensdauer der Ueberhundertjährigen stellt sich für Preussen im Jahre 1887 auf 115 Jahre (einschlägige französische Angaben fehlen), für Griechenland und die Türkei auf 130 bis 145 Jahre.

XXVIII.

Experimenteller Beitrag zur Frage der Gallensteinbildung.

(Aus dem Pathologischen Institut in Berlin.)

Von Sanitätsrath Dr. Jacques Mayer

aus Karlsbad.

Ueber die Entstehung und das Wachsthum der Gallensteine waren die Ansichten der Autoren bis vor wenigen Jahren noch unklar und widersprechend. Die Einen führten die Entstehung auf eine Ueberladung der Galle mit den schwer löslichen Steinbildnern: dem Cholesterin und Bilirubinkalk, zurück und machten hierfür Stoffwechselkrankheiten, wie die Fettleibigkeit und die Gicht oder die vermehrte Kalkzufuhr in der Nahrung bezw. in dem Trinkwasser verantwortlich; die Anderen suchten die Ursache der Gallensteinbildung in dem Missverhältniss des Lösungsvermögens der Galle zu den an und für sich schwer löslichen Steinbildnern, und zwar soll durch die Stagnation der Galle eine Zersetzung der die Lösung der Steinbildner vermittelnden Gallensäuren stattfinden. Eine wesentliche Rolle wird dabei dem von der erkrankten Schleimhaut der Gallenwege abgesonderten Schleim zugeschrieben. Man stellt sich vor, dass die Hauptbestandtheile der Concremente, das Cholesterin und der Bilirubinkalk, aus der

Galle auskrystallisiren und um den Schleimpfropf als Krystallisationscentrum sich ablagern. Um die hier in Betracht kommenden Fragen auf experimentellem Wege zu entscheiden, haben Naunyn und hauptsächlich auf seine Anregung Minkowski, Thomas, Kausch, Jankau, Labes u. A. eine Reihe wichtiger Versuche an Menschen und Thieren angestellt, die, zum Theil ausführlich, in Naunyn's „Klinik der Cholelythiasis“ niedergelegt sind.

Als ein für unsere Anschauung über die Gallensteinbildung äusserst werthvolles Ergebniss möchte ich dasjenige anführen, zu dem Naunyn insbesondere auf Grund eingehender mikroskopischer Untersuchungen der Gallensteine in allen ihren Entwicklungsstadien, und zwar von ihrer frühesten Anlage anfangen, gelangt ist. Danach entstehen die Gallensteine nicht durch Eindickung der Galle an und für sich, auch nicht einfach durch Ausfallen der Steinbildner, sondern die Cholelythiasis beruht auf Erkrankung der Gallenblasenschleimhaut, die Steinbildner entstehen bei und in Folge von krankhaftem Zerfall der Schleimhautepithelien.

Der Beweis dafür, dass nicht etwa das Vorhandensein eines Krystallisationscentrums allein bewirken kann, dass die Steinbildner sich aus der Galle niederschlagen und sich um das vorhandene Centrum krystallisiren, sieht Naunyn in den von Labes an Hunden ausgeführten und theilweise von ihm selbst wiederholten Versuchen.

Labes hat die verschiedensten, sowohl reizende, faulende, als alkalische und saure Substanzen, auch Gallensteine, in die Gallenblase von Hunden eingebracht und dadurch niemals Niederschläge um die eingebrachten Dinge erzielen können; die kleinen oder weichen Fremdkörper waren bei der Untersuchung nicht mehr aufzufinden, während die grossen, festen durch die Galle zwar verändert, jedoch niemals incrustirt erschienen. Gallensteine in die Blase versenkt, wurden entweder ganz oder theilweise aufgelöst.

Gegen diese Versuche könnte der principielle Einwand erhoben werden, dass Hunde für die Entscheidung dieser Frage nicht die geeigneten Versuchsobjecte seien, da die Bedingungen für das Auskrystallisiren der Steinbildner bei Hunden insofern ungünstige sind, als Gallensteine bei Hunden überhaupt nicht vorkommen. Von fachkundiger Seite im hiesigen Thierarznei-

institut ist mir dies wenigstens auf's Bestimmteste versichert worden. In Rücksicht hierauf würden jedoch positive Resultate eines Experimentes von besonderem Belang sein, da die künstlich gesetzten Bedingungen ein Ergebniss lieferten, das nicht etwa durch eine zufällige Störung hervorgerufen und auf diese Weise zweifelhaft wäre.

Während Hunde aus solchen Gründen beispielsweise für die experimentelle Erzielung von Herzkrankheiten sehr zweifelhafte Versuchthiere sind, und derartige Experimente lieber an Kaninchen ausgeführt werden, erscheinen sie für die oben erwähnten Versuche besonders geeignet. Dahingegen könnte meines Erachtens mit mehr Recht der Einwand geltend gemacht werden, dass die Fremdkörper nicht lange genug in der Gallenblase der Hunde verweilt haben, um eine Eindickung der Galle, bezw. Niederschläge von Steinbildnern zu bewirken, da, wenigstens in dem einen von Naunyn angeführten Versuche, der Hund nach zwei Monaten getödtet worden ist.

Von der Absicht geleitet, festzustellen, inwieweit dieser Einwand stichhaltig ist, ob nemlich ein längeres Verweilen der Fremdkörper in der Gallenblase nicht etwa andere Resultate ergeben würde, habe ich mit der gütigen Erlaubniss des Herrn Geheimrath Virchow, dem ich an dieser Stelle meinen wärmsten Dank ausspreche, im Berliner Pathologischen Institut Fremdkörper in die Gallenblase von Hunden eingebracht, die ungefähr ein Jahr lang daselbst verbleiben sollten.

Im Folgenden möchte ich mir gestatten, die Versuche kurz mitzutheilen.

Vorweg sei bemerkt, dass ich zu denselben möglichst grosse, kräftige Hunde benutzte.

Bei dem Experiment wurde folgendermaassen vorgegangen.

Dem Hunde wurde der Bauch rasirt, die Haut mit Seife und darauf mit 1 pro mille Sublimat gewaschen, und dann fand die Operation nach vorhergegangener Morphiuminjection unter Chloroformnarkose statt.

Wenngleich ich bemüht war, die Gallenblase durch einen möglichst kleinen Schnitt in der Nähe der Medianlinie frei zu legen, so scheiterte dieses Bestreben öfter durch den misslichen Umstand, dass die Blase unter der Leber hoch oben unter dem

Rippenbogen lag, so dass das Gesichtsfeld durch eine Verlängerung des Schnittes vergrößert werden musste. Aber auch dann hatte es noch seine Schwierigkeiten, bei dem auf dem Rücken liegenden Hunde die Gallenblase so weit herabzuziehen, um sie zu fixiren, anzuschneiden, die Fremdkörper in sie einzubringen, die Naht zu bewerkstelligen und dann die Blase zu versenken.

Diese Prozeduren gelangen zwar ausnahmslos, jedoch ging ein nicht unerheblicher Procentsatz, wenn ich von einem Falle, bei dem die Gallenblasennaht geplatzt war und einem anderen später zu besprechenden Falle, bei dem durch die Art des Experiments ein baldiger Tod vorauszusehen war, absehe, wenige Tage nach der Operation in Folge des verhältnissmässig langen Bauchschnittes zu Grunde. Der regelrecht angelegte Wasserglasverband hat in solchen Fällen das Platzen der Etagennaht, Prolaps von Därmen oder Netz nicht verhindern können.

Im Ganzen sind es vier Versuche, über die ich zu berichten habe.

Versuch I.

Am 3. Januar 1893 wurde unter aseptischem Verfahren und nach der angegebenen Operationsmethode einem etwa 20—25 kg schweren Hunde eine nicht polirte Elfenbeinkugel von 2 g Gewicht und etwas über 1 cm Durchmesser in die Gallenblase eingebracht. Die Temperatur wurde täglich gemessen und zeigte sich bis zu der am 8. Tage erfolgten Entfernung des Verbandes stets normal.

Von da ab verblieb das Versuchsthier unter Aufsicht und Pflege im pathologischen Institut, woselbst es mit den Abfällen aus der Charitéküche gefüttert wurde und in einem dazu bestimmten Gehege sich frei bewegen konnte. Unter den gleichen Bedingungen verblieben dort auch die anderen operirten Hunde.

Nach einem Jahr und 26 Tagen, am 29. Januar 1894, wurde das Thier, dessen enorme Körperfettzunahme auffällig erschien, durch Verblutung getödtet.

Bei Eröffnung der Bauchhöhle lag die Gallenblase frei, nirgends adhärent. Beiläufig sei erwähnt, dass die Leber reichliche Mengen von Finnen enthielt, die bei der Operation nicht bemerkt worden waren.

Die Gallenblase war klein, die Naht war nicht mehr nachzuweisen. Die Galle gelbbraun, von normaler Consistenz. Reaction schwach alkalisch. Die mikroskopische Untersuchung ergab auf Epithelien und Sediment ein absolut negatives Resultat. Die Schleimhaut der Blase ohne Abweichung von der normalen Beschaffenheit. Die Elfenbeinkugel war von einer etwa 0,75 mm dicken Schicht von schwarzgrüner Oberfläche umgeben. Beim Einschnitt in die Schicht zeigte sich keine krystallinische Struktur. Sie ist nicht sehr fest und scheint nach theilweiser Entfernung der Oberfläche

aus einer gleichartigen, rothbraunen Masse zu bestehen. Abgeschabte Theile derselben wurden mikroskopisch und chemisch untersucht.

Cholesterinkrystalle waren nach der bekannten Reaction durch Schwefelsäure und Jod unter dem Mikroskop nicht nachzuweisen, dahingegen reichliche Mengen von Bilirubin: Auch ist der Versuch, die gepulverte Substanz mit siedendem Alkohol auszuziehen und beim Erkalten aus der Lösung krystallinisch abgeschiedenes Cholesterin zu gewinnen, negativ ausgefallen.

Die Untersuchung auf Kalk ergab, dass geringe Mengen desselben in der Substanz vorhanden waren.

Es wurde abgeschabtes Pulver im Platintiegel verkohlt, die Kohle mit Salzsäure ausgezogen, hierauf verascht und die Asche mit Salzsäure ausgezogen, die Auszüge vereinigt, mit Ammoniak übersättigt und mit Ammoniumoxalat gefällt, worauf starke Trübung, aber kein Niederschlag erfolgt ist.

Versuch II.

Am 15. Januar 1893 wurden einem etwa 20 kg schweren Hunde zwei Thonkugeln von je ungefähr 1,5 cm Durchmesser und je 3 g Gewicht in die Gallenblase gebracht. Dieselben waren hohl und mit einer kleinen, 2 mm grossen Oeffnung versehen.

Der Hund wurde am 2. Februar 1894 getödtet.

Die Leber erscheint in geringer Ausdehnung mit dem Zwerchfell verwachsen. Gallenblase frei, nirgends adhärent. Die Nahtnarbe an der Aussen- seite andeutungsweise zu sehen. An der Schleimhaut keine Narbe. Bei Eröffnung der Blase entleert sich eine reichliche dunkelbraune Gallenmenge. Neben den zwei Kugeln befindet sich in der Blase ein kleines, grünschwarzes, etwa hirsekorngrosses Concrement, das sich unter den Fingern körnig anfühlt und leicht zerreiben lässt. Die Galle erscheint eingedickt. Reaction schwach alkalisch. Unter dem Mikroskop weder Epithelien noch irgend welche Niederschläge in der Galle nachzuweisen. An der Gallenblasenschleimhaut keine pathologische Veränderung. Die beiden Thonkugeln sind von einer dünnen schwarzgrünen Schicht umgeben. Abgeschabte Theile der Schicht zeigen neben reichlichen Mengen von Bilirubin einzelne durch die mikrochemische Reaction als Cholesterin identifizierte Krystalltafeln. Die Höhlen der beiden Thonkugeln sind mit einer dunkelrothgrünen, dichten, schmierigen Masse ausgefüllt. Die mikroskopische Untersuchung ergibt, dass diese aus eingedickter Galle besteht, der zahlreiche, stäbchenförmige Bakterien beigemengt sind, grosse bewegungslose Stäbchen, die mit keiner pathogenen Bakterienart übereinstimmen. Es wurden Culturen angelegt, die zum grössten Theil steril blieben, theilweise ein geringes Wachsthum zeigten. Das erwähnte Concrement bestand aus eingedickter Galle. Ausser Gallenfarbstoffbröckeln konnte mikroskopisch nichts in demselben nachgewiesen werden. Die chemische Untersuchung musste wegen der geringfügigen Menge unterbleiben.

Versuch III.

Am 2. Februar 1893 wurden in die Gallenblase eines etwa 15—18 kg schweren Hundes zwei Pflöcke aus Agar-Agar eingebracht. Dieselben wurden

in der Weise hergestellt, dass in kochendem Wasser eine 10procentige Agar-lösung bereitet und im Reagenzglase sterilisirt zum Erstarren gebracht wurde.

Kurz vor dem Einbringen in die Gallenblase wurde der Inhalt des Glases durch leichtes Erwärmen von der Glaswand gelöst. Der reichlich 4 cm lange Pflock zerbrach, so dass er in zwei Stücken von ungefähr 2 cm Länge bei einer Dicke von 1,5 cm in die Blase gelangte.

Der Hund wurde am 10. Februar 1894 getödtet.

Die Leber an das Diaphragma in grosser Ausdehnung adhärent. Auch die Gallenblase mit den beiden benachbarten Leberlappen verwachsen. Sie ist von mittlerer Grösse. Die Schleimhautwunde war ohne Narbe geheilt. Von dem eingebrachten Agar-Agar wurde nichts aufgefunden.

Die Galle ist von normaler Beschaffenheit, desgleichen die Schleimhaut der Blase.

In der Galle keine Niederschläge von Cholesterin oder Bilirubinkalk, keine Epithelien.

Fassen wir die Ergebnisse dieser drei Versuche zusammen, — über den vierten Versuch soll weiter unten berichtet werden, — so ist zunächst hervorzuheben, dass die Gallenblasenschleimhaut ausnahmslos intact geblieben ist, dass in der Galle weder gesunde noch krankhaft veränderte Epithelien angetroffen worden sind.

Auch ist es in keinem Falle zu Niederschlägen von Steinbildnern in der Galle gekommen.

Von Interesse ist es allerdings, dass sich im Versuch I um die eingebrachte Elfenbeinkugel eine verhältnissmässig so dicke Schicht bilden konnte; allein ein Auskrystallisiren von Steinbildnern um dieselbe, dessen Eventualität in's Auge gefasst wurde, ist nicht erfolgt.

Im gewissen Grade auffällig ist das Ergebniss des Versuches II. Abgesehen davon, dass hier zwei relativ mächtige Fremdkörper von rauher Oberfläche und 6 g Gewicht über ein Jahr lang in der Blase des Hundes verweilt haben, ohne zur Läsion der Schleimhaut zu führen, muss es auffällig erscheinen, dass wir die Gallenblase prall gefüllt, die Galle eingedickt angetroffen haben, ohne dass sich pathogene Mikroben, die in den Kugelhöhlen günstige Ablagerungsstätten gefunden hätten, bildeten; dass ferner Steinbildner sich um die Kugeln nicht auskrystallisirt haben, trotzdem die letzteren sich so lange in der Gallenblase sich aufgehalten haben und trotzdem die Galle so eingedickt erschien,

Den einzelnen Cholesterintafeln, die aus den die Kugeln umgebenden Schichten gewonnen wurden, kann eine Bedeutung nicht beigelegt werden.

Diese durchgehends negativen Befunde stehen meines Erachtens in voller Uebereinstimmung mit der Auffassung Naunyn's über die Entstehung der Gallensteine, wonach die reichliche Entstehung der Steinbildner: des Cholesterins und des Bilirubinkalks eine Erkrankung des Schleimhautepithels voraussetzt, daher in unseren Versuchen bei intacter Schleimhaut ausbleiben musste.

Versuch IV.

9. Februar 1893. In der Voraussicht, dass ein Theil der Versuche mit blanden Fremdkörpern negativ ausfallen würde, bemühte ich mich, möglichst verschiedene Bedingungen für die Concrementbildung herzustellen, und habe deshalb auch einen Versuch mit der Einbringung von *Bacterium coli commune* gemacht.

Um der in die Gallenblase zu bringenden Reincultur die Möglichkeit längeren Verweilens in derselben zu verschaffen, wurde nicht einfach eine Einspritzung gemacht, was in Anbetracht des geringeren chirurgischen Eingriffes vielleicht vorzuziehen gewesen wäre, sondern in folgender Weise verfahren.

Eine durch Erhitzung sterilisirte Thonkugel der oben beschriebenen Art wurde mit einer grösseren Oeffnung versehen und dann mit Fleisch-Agar angefüllt. In diesen Nährboden wurde durch Einstich *Bacterium coli* geimpft und die Oeffnung der Kugel mit einer dünnen Collodiumschicht lose verschlossen, um die Entwicklung in der Blase nach Möglichkeit hinauszuschieben. Als das Thier drei Tage nach der Operation starb, fand sich neben einer ganz frischen fibrinösen Peritonitis starke, eitrige Infiltration der Stichkanäle der Blasennaht. Die Schleimhaut der Gallenblase zeigte im Uebrigen keine pathologische Veränderung. Die Galle missfarbig und dickflüssig, enthielt zahllose Stäbchen der eingebrachten Art. Ein Concrement fand sich nicht vor. Es fanden weder Ausscheidungen von Bilirubinkalk noch von Cholesterin statt. An der Oberfläche der Kugel wurden ausser der galligen Färbung keine Veränderungen constatirt.

Die Leber war nicht geschwollen. Die intrahepatischen Gallengänge blieben intact.

Zeigt sich hier das *Bacterium coli* als in hohem Grade pathogen für den Hund, indem es eine schwere Wunderkrankung an der Gallenblase hervorrief, so kann man ihm, wenigstens in der von mir gewählten Versuchsform, doch nicht irgend welche Einwirkung als Concrementbildner nachsagen.

Zweifelloos würde die Infection auch auf die Gallenblasenschleimhaut und die Gallenwege deletär eingewirkt haben, falls der Gallenabfluss bei unserem Experimente durch vorhergegangene Unterbindung des Ductus choledochus verhindert worden wäre, und die Möglichkeit, dass dann das Ergebniss in Bezug auf die in's Auge gefassten Ausscheidungen von Steinbildnern positiv ausgefallen wäre, ist nicht von der Hand zu weisen.

Es wird meines Bedünkens zur Entscheidung der Frage, ob die Invasion des Bacillus die Cholelithiasis vermittelt, indem sie zu dem steinbildenden Katarrh führt, noch anderer Versuche bedürfen.

Herrn Professor O. Israel, der mich bei meinen Versuchen in liebenswürdigster Weise unterstützt hat, bin ich zu aufrichtigem Danke verbunden.

XXIX.

Richtigstellung einiger Bemerkungen Dr. Sudeck's: „zur Lehre von den aberriren Nebennierengeschwülsten in der Niere“.

Von Dr. M. Askanazy,
Privatdocenten zu Königsberg i. Pr.

In den unter obigem Titel im 136. Bande (S. 293) dieses Archivs von Sudeck publicirten Zeilen finden sich 2 Versehen, die ich kurz berichtige:

S. 295 sagt der Verf.: „In Sonderheit ist es thatsächlich unrichtig, wenn man, wie es Askanazy thut, Grawitz die Beschreibung von papillären Wucherungen — nemlich bei Nierengeschwülsten aus versprengtem Nebennierengewebe — in's Gewissen schiebt, ein Fehler, welchen auch Lubarsch macht“.

Auf S. 51 der werthvollen Arbeit von Grawitz (93. Bd. dieses Archivs) wird mitgetheilt, dass in dem Harn des Pat. „baumähnlich verzweigte Zotten“ vorhanden waren, und S. 53 hebt Grawitz gerade diesen Befund von Zotten im Harn zur Charakteristik des linksseitigen, aus eingeschlossenem Nebennierengewebe abgeleiteten Nierentumors hervor.

S. 299 behauptet Sudeck, dass die Bildung von Hohlräumen in Zellcomplexen derjenigen Tumoren, welche nur in der Nebenniere ihren Sitz haben, bisher nicht beschrieben sei.

Auf S. 50 meiner Arbeit (im XIV. Bande von Ziegler's Beiträgen) sind drüsige Bildungen mit centralen Lumina in einem nussgrossen Nebennierentumor geschildert.

Ich habe meinen Ausführungen in Ziegler's Beiträgen nichts hinzuzufügen.