

XIV.

Ueber den chemischen Process der Gallensteinkrankheit beim Menschen und in Thieren.

Mit neuen Versuchen.

Von J. L. W. Thudichum, London.

In mehreren, auf Original-Untersuchungen gegründeten Abhandlungen, welche in dem „Journal der Chemischen Gesellschaft“ von London gedruckt sind, und in einer Monographie, welche den Titel führt „A Treatise on Gallstones, their Chemistry, Pathology and Treatment“, London 1863. 8°, mit zwei chromolithographischen Tafeln, Holzschnitten und pp. 323, habe ich die Ansicht entwickelt, dass die Bildung von Gallensteinen in den meisten Fällen als nächster Ursache einer Zersetzung von Galle in einfachere Bestandtheile zuzuschreiben sei, wie sie sich namentlich bei der sogenannten spontanen Fäulniss zeige. Bei Experimenten über Gallenfäulniss nun ist man hauptsächlich auf Rindvieh-Galle angewiesen, welche von Thieren beider Geschlechter und verschiedenen Alters, auch von Castraten, sogenannten Ochsen, herstammt. Dabei ist auf die Unterschiede im Verhalten der Galle der Castraten und der geschlechtsunreifen Thiere, wozu auch eine Anzahl der erwachsenen Kühe zu rechnen ist, auf der einen Seite, und dem der Galle der geschlechtsreifen Thiere auf der anderen Seite keine Rücksicht genommen. Die Galle anderer Thiere ist menschlichen Verhältnissen weniger vergleichbar, nicht nur weil die specifischen Gallensäuren und Farbstoffe von denen des Menschen verschieden, sondern auch weil bei ihnen Gallensteine sehr selten sind; beim Rindvieh sind dagegen Galle leicht und Gallensteine wenigstens leichter, als von anderen Schlachtthieren, zu erhalten, und desshalb ist ein Vergleich zwischen den Bestandtheilen von frischer Galle, von gefaulter Galle und von Gallensteinen bei ihnen ebenfalls leichter anzustellen. Ich

habe mich aber bei meinen vielen Untersuchungen keineswegs auf veterinäre Producte beschränkt, sondern im Verlaufe von Jahren alles Material eines grossen Hospitals benutzt, und bin daher in der Lage, nicht nur Vergleiche mit den Angaben Anderer anzustellen, sondern auch Material aufzuführen, welches mir in reicherem Maasse, als Anderen, zugänglich war.

Bei den meisten Versuchen meiner Zeitgenossen, die Gallenstein-Krankheit zu erklären, sind gewisse Annahmen gemacht, die keineswegs bewiesen und daher für mich zweifelhaft sind. So gilt das Bilirubin allgemein als der normale Farbstoff der Galle des Menschen und des Ochsen. Es ist mir nun niemals gelungen, Bilirubin aus frischer Menschen- oder Ochsegalle auszuziehen. Ich habe wohl Bilirubin aus Menschen-galle dargestellt, aber nur aus solcher von Kranken, und dann nur, wenn das Bilirubin in irgend einem Zustande schon ausgeschieden als Absatz vorhanden war; selbst dann ging das Bilirubin nur nach Zusatz von Salzsäure zur Galle in das Chloroform über, und zugleich ging eine gewisse Menge von Gallensäure in Lösung, die durch Alkohol getrennt werden musste. Man hat nun keinerlei Garantie, dass solche Galle nicht wenigstens theilweise faulig zersetzt war, nicht nur schon während der Krankheit, sondern auch während des Leichenzustandes. Aus über zwanzig gleichzeitigen Leichengallen, die klar und ohne Absatz waren, ist keine Spur von Bilirubin erhalten worden.

Aus Ochsegalle habe ich versucht, Bilirubin in grösserem Maassstabe durch Ausziehen mit Chloroform oder Benzol nach Säurezusatz darzustellen. Ich erhielt eine Menge gemischter Farbstoffe, mit bandreichen Spectren, die indessen hier nicht weiter behandelt zu werden brauchen. Daneben waren stets Gallensäuren in Lösung, ebenso Materien von Alkaloid-Natur, und dann Zersetzungsproducte. Von Bilirubin wurde keine greifbare Menge erhalten; dies überraschte mich desto mehr, als ich aus Ochsegalle durch Fäulniss grosse Mengen von Bilirubin, als Absatz, neben gefällten Gallensäuren (Cholsäure krystallisirt), fettsauren Kalkseifen und krystallisirtem, phosphorsaurem Calcium erhalten hatte. Auch aus ganz frisch eingetrockneter und dann in absolutem Alkohol gelöster Galle habe ich durch Kalksalz niemals Bilirubin fällen können.

Während ich daher die stärksten Zweifel an der Gegenwart des Bilirubins als normalen Bestandtheils der Galle von Menschen und Ochsen hege, bin ich bereit, den Beweis der Gegenwart, der von jemand Anderem geführt werden könnte, hinzunehmen und zu prüfen. Bis jetzt aber hat Niemand diesen Beweis geführt oder auch nur zu führen versucht, ausser dem Verfasser des Artikels in dem „Handwörterbuch der Chemie“, nach welchem „Bilirubin in der Rindsgalle nicht vorhanden zu sein scheint“. Im Fall jedoch Bilirubin in alkalischer oder durch andere Ingredientien bewirkter Lösung in der Menschen- und Rindsgalle als vorhanden bewiesen würde, so würde dies an meiner Auffassung der vornehmsten Gallensteinkrankheit keine Aenderung nöthig oder thunlich machen.

Eine zweite Annahme, die indessen nicht nur zweifelhaft, sondern sicher irrig ist, behauptet, dass das Bilirubin der einzige Farbstoff der Menschengalle und der menschlichen Gallensteine sei. Ich habe schon lange nachgewiesen, dass in Menschen-Gallensteinen ein brauner, in Alkoholleicht löslicher Farbstoff vorwiegt, das Bilifuscin, das aber aus frischer Menschengalle nicht zu isoliren ist. Es ist dem Bilirubin nahe verwandt, eine schwache Säure, aber als chemisches Individuum gänzlich verschieden, und von demselben streng zu unterscheiden.

Von solchen ganz unbewiesenen Annahmen abgesehen, enthalten die Argumente meiner Zeitgenossen in ihren Veröffentlichungen über diese wichtige Krankheit eine Zahl von Irrthümern, für die sie zunächst nicht verantwortlich sind, für die sie indess die Verantwortlichkeit durch Wiederholung übernehmen. Solche Irrthümer habe ich in meinem Werk „Grundzüge der anatomischen und klinischen Chemie“ Berlin 1886, 8°, als „falsche Thatfachen“ gekennzeichnet, wobei ich einen Ausdruck Darwin's adoptirte, welcher dieselben als viel schädlicher, denn falsche Theorien erkannte und kennzeichnete.

Wenn nun Schriftsteller ihre Theorien auf solche falsche Thatfachen gründen, bringen dieselben einen Zustand der Verwirrung hervor, welchen es Pflicht ist abzustellen oder dem man wenigstens opponiren muss. In Betreff der Gallensteinkrankheit nun ist eine solche Verwirrung durch eine vor wenigen Jahren erschienene

Schrift über „Cholelithiasis“ von B. Naunyn, Professor zu Strassburg i. E., sehr vermehrt worden. Nicht nur huldigt derselbe den im Vorgehenden behandelten unbewiesenen Annahmen, als ob sie Thatsachen wären, sondern er macht gegen die von mir angegebenen und von Anderen bestätigten Thatsachen Opposition, und zwar mit Hülfe von Argumenten, die eben falsche Thatsachen sind, d. h. Angaben, die Thatsachen simuliren, aber jedes wissenschaftlichen Grundes entbehren.

Herr Naunyn erwähnt mich nur auf S. 17 seiner Schrift, und zwar als Secundanten eines Herrn Seifert, dem ich angeblich Folge geleistet hätte; daraus und aus der Art der Anführung meiner Schrift auf S. 174 sieht man sogleich, dass er dieselbe nicht gesehen hat. Auch hat er offenbar von meinen Abhandlungen in dem „Journal der Londoner Chemischen Gesellschaft“ und von meinen vielen, späteren Publicationen in Erdmann's Archiv, Liebig's Annalen und anderen Quellen keine Einsicht genommen.

Nehmen wir als Beispiel die thierischen Gallensteine. Wenn, wie Herr Naunyn will, das Cholesterin der menschlichen Gallensteine aus den Schleimdrüsen der Gallengänge herrührt, so könnte ein Stein, der kein Cholesterin enthält, nicht aus derselben Quelle kommen. Somit, wie aus anderen Gründen, sind alle Gallensteine des Ochsen und Schweins, die nie Cholesterin enthalten, aus seiner Theorie der Genese ausgeschlossen.

Nun enthalten die Gallensteine des Ochsen und des Schweines nur Zersetzungsproducte der relativen Gallen, und namentlich keine normalen Bestandtheile derselben und kein Cholesterin; wollte man nun auch den Bilirubinkalk der Ochsen-Gallensteine als einfache Fällung eines regelmässig vorhandenen Betrages von Bilirubin durch Kalk ansehen, so würde diese Auffassung nicht auf die Gegenwart der Cholsäure und der fettsauren Kalksalze anwendbar sein; denn Cholsäure könnte nur nach Zersetzung einer der normalen Gallensäuren, und Fettsäure nur nach Zersetzung der Cholophosphatide in den Gallensteinen vorkommen, und diese Zersetzung könnte nur das Resultat eines Krankheitsprocesses sein.

Die Gallensteine des Schweines sprechen noch bestimmter gegen die Theorie des Herrn Naunyn; sie enthalten kein

Cholesterin, bestehen aber zum Betrage von über 90 pCt. aus in Strahlen sowohl, als in concentrischen Schichten krystallisirtem hyocholsaurem Kalk, mit geringen Beimengungen einer zweiten, der Cerosinsäure ähnlichen, daher Hyocerosinsäure genannten Substanz, und dem Kalksalz des besonderen, gelben Farbstoffs der Schweine-Gallensteine, den ich Hyofflavin benannt habe. Hier ist also die vorhergehende Zersetzung von Galle die Grundbedingung der Bildung des Steins. Wollte man das hyocholsaure Kalksalz als ein directes Secret der Schweinsleber beanspruchen, so müsste jedenfalls die Abwesenheit der Zersetzung bei der Bildung erst bewiesen werden. In der Wissenschaft dürfen aber nicht nächstmögliche und wahrscheinliche Ursachen durch weiter entfernte ihres Rechts beraubt werden.

In diesem Fall der Gallensteine des Schweins ist ebenfalls nicht bewiesen, dass das Hyofflavin der normale Farbstoff der Schweinegalle ist.

Es sind somit alle Gallensteine von Thieren, von denen wir Kenntniss haben, so analog auch ihre Bildung unter den gegebenen Bedingungen der Menschen-Gallensteine sei, aus der Betrachtung der Theorie des Herrn Naunyn ausgeschlossen. Und dieser Umstand ist ein fatales Argument gegen diese Theorie, da die Lehre Thudichum's Nichts dergleichen bedingt, sondern sich allen Analogien eng anschmiegt, und die Verschiedenheiten aus der Verschiedenheit der ersten Materialien erklärt.

Die Kenntniss der zugänglichsten Galle, der des Rindviehs, ist in betreff der Farbstoffe sowohl, als namentlich der Phosphatide so mangelhaft, dass man über die Oberflächlichkeit kaum erstaunen kann, mit welcher die Autoren die Fettsäuren und Seifen in Gallensteinen, als von angeblichen Neutralfetten herrührend, behandeln. Bis jetzt hat noch Niemand bewiesen, dass irgend eine Art von Galle Seifen, d. h. fettsaure Salze oder Fette, d. h. neutrale Triglyceride enthalte. Alle zu diesem Zweck angestellten Processe liefen auf die Extraction von Fettsäuren hinaus; die Processe mussten Fette sowohl, als andere Verbindungen, welche Fettsäuren potentiell enthielten, zerstören, ohne dass sie etwas über die Art der Verbindung und die Natur der verbundenen Materien lehren konnten.

Nach der Darstellung des Cholins aus der Galle des Ochsen wurde angenommen, dieselbe enthalte Lecithin; allein dessen ungeachtet verfolgte man das Schicksal der Fettsäure des angeblichen Lecithins und der Glycerophosphorsäure nicht weiter; kein Theil der in Gallensteinen gefundenen fettsauren Salze wurde dem angeblichen Lecithin zugeschrieben.

Nun habe ich aber nachgewiesen, dass das Cholin-gebende Phosphatid der Ochsen-galle keineswegs Lecithin, welches ein Atom Stickstoff auf ein Atom Phosphor enthält, sondern ein vier Atome Stickstoff auf ein Atom Phosphor enthaltendes Phosphatid ist, das wie die Phosphatide des Gehirns als Alkaloid fungirt und mit Platinchlorid ein in ausgezeichneten Gruppen von Nadeln aus absolutem Aether-Alkohol krystallisirendes Salz bildet. Bei der Chemolyse mit Baryt lieferte dieses Phosphatid Stearinsäure, bei der Zersetzung durch Fäulniss aber Palmitinsäure. Die Analyse der Krystalle gab die folgenden Daten: C = 39.34 pCt.; H = 6.67 pCt.; N = 2.21 pCt.; P = 1.25 pCt.; O = 23.49 pCt.; Pt = 16.98 pCt.; Cl = 13.06 pCt. Daraus ergab sich, wenn P = 1, die Formel $C_{81} H_{165} N_4 P O_{36} Pt_2 Cl_5$; die Verbindung enthielt also nur ein Molecül Salzsäure auf zwei Molecüle Platinchlorid, — ein Verhalten, wie es auch in anderen ähnlichen Verbindungen des Platins, wie des Goldes, beobachtet wird; aber die vier Atome Stickstoff sind durch zwei Molecüle Platinchlorid aequilibrirt. Das Phosphatid bildet das erste Glied einer neuen Reihe von Phosphatiden, von denen ich eine grosse Zahl in meinen Untersuchungen über das Gehirn genau beschrieben habe. Es bestärkt auch den oft gehegten Gedanken eines Zusammenhanges zwischen der Function der Leber und der des Gehirns, oder eine gewisse Analogie ihrer Ingredientien. Allein diese Speculationen haben für das gegenwärtige Argument nur untergeordnete Bedeutung. Es ist sicher, dass ehe man von Seifen und Fetten als Bestandtheilen der Galle (des Ochsen) reden kann, die durch Chemolyse oder Fäulniss aus dem Phosphatid abgeschiedene Fettsäure in Rechnung gezogen werden muss. Dagegen scheiden „die Seifen und Fette“ als angebliche Lösungsmittel für das Cholesterin nach Ausfall eines Theils oder der ganzen Menge der natürlichen Gallensäure aus der Rechnung aus. Uebrigens verfehlt auch hier Herr

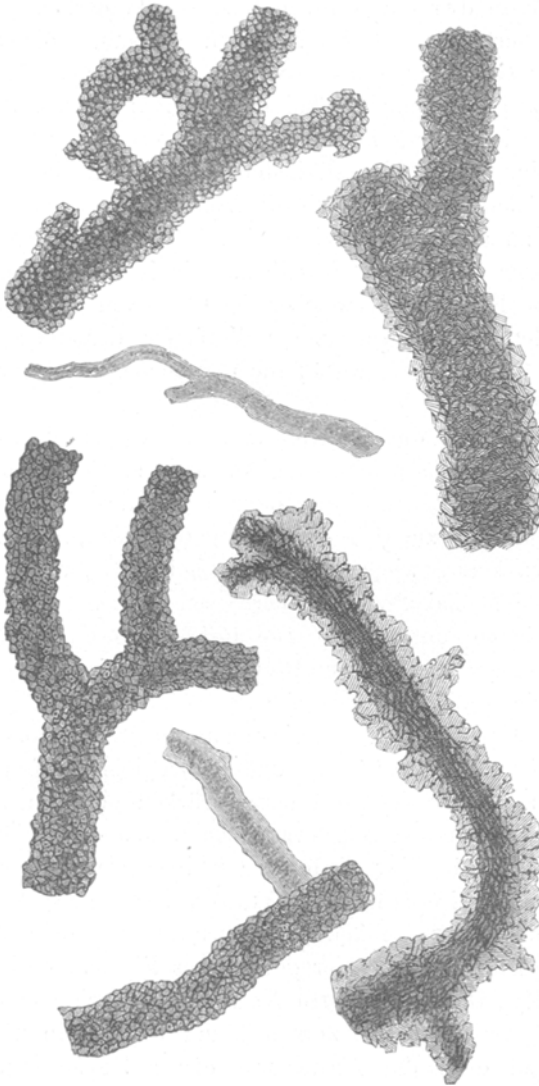
Naunyn einen Factor zu würdigen, ohne welchen die Geschichte der Gallenfäulniss nicht vollständig ist, nemlich die während derselben gebildete Essigsäure, die sowohl von mir, als von Anderen nachgewiesen worden ist, und welche wohl die Fällung der Cholsäure zu bewirken behülflich ist.

Die allergrösste Verwirrung bringt die Darstellung des Herrn Naunyn in dem Abschnitt von den Pigmenten der Gallensteine hervor. Herr Naunyn spricht nur von einer Art von Bilirubinkalk und ist daher über das für ihn sonderbare Verhalten des Bilirubins gegenüber Kalkwasser in argen Schwierigkeiten (S. 18). Diese hätten sich nun wohl alle erklärt, hätte er bedacht, dass es zwei Reihen von Kalksalzen des Bilirubins giebt, nämlich neutrale und halbsaure; das neutrale Salz hat die Formel $C_{18} H_{20} Ca N_2 O_6$, das halbsaure aber die Formel $C_{27} H_{29} Ca N_3 O_8$. Die Genauigkeit dieser Zusammensetzung ist an sich genügend bewiesen, wird aber durch die Existenz der ganz analogen Baryum- und Zinksalze aufs Sicherste unterstützt.

Bei der Betrachtung der „Bilirubinkalksteinchen“ in den Gallengängen der Leber (Naunyn a. a. O. S. 27), die ich als Abgüsse der Gallengänge zuerst in den Kernen von Gallensteinen des Menschen nachgewiesen und abgebildet habe, erleidet die Chemie der Gallenpigmente die aus den modernen Handbüchern der „physiologischen“ Chemie bekannte Verzerrung. Da soll Biliverdin, welches in Wirklichkeit die Zusammensetzung und das Atomgewicht von $C_8 H_9 NO_2$ hat, eine höhere Oxydationsstufe von Bilirubin, $C_9 H_9 NO_2$ sein, und es soll weiterhin bis zum „Bilihumin“ nur Oxydation stattfinden. Diese Auffassung spottet aller Elementar-Analysen.

Das Cholesterin soll durch Biliverdinkalk verklebt und zusammengehalten werden. Allein Biliverdinkalk ist ganz leicht in Wasser und Galle löslich und kann unmöglich in wässrigen Lösungen etwas zusammenkleben. Ja, die Gallensteine sollen „Bilicyanin“ enthalten, ein zufälliges Operationsproduct, von dem durch mich bewiesen ist, dass es nicht durch Oxydation (mit Brom), wie gefabelt worden war, sondern durch Substitution von Brom für Wasserstoff aus Bilirubin entsteht und die Formel $C_9 H_7 Br_2 NO_2$ hat. Wer hat ferner bewiesen,

dass der Haufen von Epithel, Schleim, Pigmenten und Gallenstoffen, den sie Bilihumin nennen, ein Oxydationsproduct auch nur enthält? Mit diesem schwarzen Material ist chemisch bis jetzt gar



nichts anzustellen, und es hat viel mehr Analogie mit den letzten Stadien des Gallen-Dyslysins, als des Gallenstein-Farbstoffs

Diese angenommene gradweise Oxydation ist daher nur ein Roman.

Bei der Betrachtung der chemischen Resultate von Krankheiten der Gallengänge ist von klinischen Resultaten Nichts zu bemerken. Nach Naunyn erkrankten die Schleimdrüsen der Gallengänge und scheiden fortan, entweder anstatt oder zugleich mit Schleim Cholesterin ab. Für diese Hypothese ist nicht der allergeringste Beweis vorhanden; nicht ein einziges Mal ist ein Cholesterinstein in einer Schleimdrüse gefunden worden; jeder Versuch, die Vermuthung auch nur wahrscheinlich zu machen, z. B. durch Anführung von Analogien, u. A. führt nur zur Verwerfung derselben. Sie ist nicht mehr werth, als die alte Fabel, nach welcher die Galle von der Gallenblase abgeschieden werden sollte; die Verfasser derselben wussten nichts von Thieren, die, wie Pferde und Schnecken, keine Gallenblase besitzen.

Welche Stoffe die Schleimdrüsen der Gallengänge übrigens beim Erkranken abscheiden, ergibt sich zunächst aus ihrer Anatomie; von klinischem Material hat die Klinik nichts zu berichten. Wenn zur Hypersecretion gereizt, setzen sie kohlen-sauren Kalk ab, wie der Mundspeichel, und zwar in grossen Mengen. Ich habe viele Lebern von Kühen, Schafen und anderen Thieren untersucht. Die Leberegel-Krankheit bei Schafen ist ein Beispiel der Resultate des Reizes der Schleimdrüsen; die Gallengänge werden allmählich mit einer Rinde von krystallinischem, kohlen-saurem Kalk ausgekleidet (ähnlich den Prostata-drüsen) und dabei bis zu Fingersdicke ausgedehnt. Diese harten Röhren drücken nun die Pfortader zusammen, es entsteht Bauchwassersucht, und die Thiere gehen zu Grunde. Dabei ist niemals Cholesterin weder in den Drüsen, noch in den Kalkkrusten beobachtet worden. Auch ist die Kruste vollkommen ungefärbt nach dem Waschen, sodass sie kein gefälltes oder gebundenes Pigment enthält.

Die Hypothese des Herrn Naunyn, wonach das Schleimdrüsensecret sich zersetzen soll, um Cholesterin zu liefern, macht denn doch die Annahme einer Zersetzung tiefgehender Art, und zwar bei einem sehr schwer zersetzlichen Material nöthig. Allein kein einziger Factor einer solchen Zer-

setzung ist bekannt gemacht, auch nicht einmal ein Name eines einzigen Products verlautet.

Nur die siebente Reihe meiner Eintheilung der Gallensteine kann mit den Schleimdrüsen der Gallenwege in Beziehung gebracht werden, insofern sie hauptsächlich kohlen-sauren Kalk enthalten, und zwar von 72.7 bis 84.75 pCt., daneben von 13.51 bis 10.25 pCt. phosphorsauren Kalk. Diese nur bei Menschen gefundenen Steine sind stets tief, beinahe schwarz gefärbt, meist klein, rauh und von geringem Gewicht, und entstammen offenbar einer ganz anderen Krankheit als die Cholesterinsteine des Menschen, oder die Pigmentsteine des Ochsens.

Ich habe im Vorhergehenden gezeigt, dass die Hypothese des Herrn Naunyn an so vielen Mängeln ihres chemischen Theils leidet, dass der klinische Theil dadurch nicht getragen wird. Das Ausziehen des Cholesterins mit Aether aus Seifelsösungen wird dadurch nicht besser, dass es in einem Buch beschrieben steht. Das Cholesterin wird durch Seifelösung colloid, geschwollen, amorph, und dem Aether, wie z. B. alle Col-loide des Gehirns, schwer zugänglich. Um die Genesis der Gallensteine überhaupt zu studiren, hätte Herr Naunyn auch Ochsen gallensteine analysiren und finden müssen, dass sie nur Zersetzungsproducte enthalten, über deren Ursprung kein Zweifel sein konnte, und die namentlich keinen Beweis für eine Theilnahme der Schleimdrüsen an dem Krankheitsprocess lieferten. In der That zeigen die Schleimdrüsen in der Gallenstein-Krankheit weder beim Menschen, noch beim Ochsen pathologische Zustände. Alle Ingredientien der Ochsen gallen sind durch chemische Fragmente in dem Ochsen gallenstein vertreten: Cholo-chrom durch Bilirubinkalk, Gallensäure durch Cholsäure und Dyslysin, Phosphatid durch phosphorsauren Kalk und durch fettsauren, margarinsauren, palmitin- oder stearinsauren Kalk. Dabei ist alles in endosphärischen Lagen, und nebenbei in concentrischen Strahlen angeordnet, ohne dass man ein freiwilliges Umkrystallisiren nach dem Absatz zu Hülfe nehmen müsste oder könnte. Nach meinen Befunden der Kerne und Centren von Menschengallensteinen ist es mir sehr unwahrscheinlich, dass ein solches Umkrystallisiren im soliden Zustand stattfinde; wenn überhaupt zu be-

obachten, ist der Vorgang sehr selten, gerade weil die ersten formativen Elemente, die Abgüsse der Gallencanälchen, ganz frei bleiben. Die Gallensteine müssen aber frisch untersucht werden, ohne je auch nur auf kurze Zeit trocken gewesen zu sein.

Auf die Ochsen-Gallensteine nun passt Naunyn's Hypothese von dem „Urbrei“ aus epitheliogenen Eiweissmassen mit Bilirubinkalk-Ueberzug von der Dicke der Sperlings-Eischalen noch viel weniger, als auf die Menschen-Gallensteine mit wohldefinierten Kernmassen.

Dr. Gumprecht in Jena hat 1895 in der D. Med. Wochenschrift Nr. 14 ein sehr sorgfältiges Referat über die neuen Fortschritte in der Kenntniss der Gallenstein-Krankheit geliefert, welches ich allen Interessenten empfehle. Wenn einmal alle die gegenwärtig vorwaltenden chemiatischen Irrthümer ausgeschieden sind, und die Kenntniss der wirklichen Chemie der Gallen und Gallensteine vollendet sein wird, wird auch die „Klinik“ und die Behandlung derselben, namentlich im ersten Stadium, wo noch eine Verhütung möglich wäre, zuverlässiger und wirkungsvoller werden, als sie gegenwärtig ist.
