

(Aus dem Pathologischen Institut der Allgemeinen Poliklinik in Wien [Vorstand:
Prof. Dr. Carl Sternberg].)

Cholecystitis cystica.

Von

Dr. L. Bodnár.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. März 1922.)

In der Wand chronisch entzündeter Gallenblasen finden sich bekanntlich häufig schmale Spalträume oder kugelige Hohlräume, die von Zylinderzellen und Becherzellen ausgekleidet sind, ferner acinös gebaute epitheliale Bildungen, die vollkommen das Aussehen von Schleimdrüsen darbieten. Nach den Untersuchungen von *Aschoff* und *Bacmeister* handelt es sich bei ersteren um Vermehrung und Erweiterung der in der Gallenblase des Erwachsenen normalerweise in wechselnder Zahl vorhandenen, über die ganze Gallenblase verstreuten *Luschkaschen* Gänge, in deren Wand echte, alveolär-tubuläre Schleimdrüsen entstehen. Wenn auch diese Bildungen, *Luschkaschen* Gänge und Schleimdrüsen, in den einzelnen Fällen in verschiedener Zahl und Ausbildung vorhanden sein können, so halten sie sich doch fast stets innerhalb gewisser Grenzen und dürften wohl nur äußerst selten die Deutung des gesamten histologischen Befundes erschweren.

Um so bemerkenswerter erscheint uns daher der im folgenden mitzuteilende Fall, in welchem die Wand der Gallenblase in ihrer ganzen Ausdehnung von kleineren und größeren, glattwandigen Hohlräumen, von Cystchen und Cysten, durchsetzt war.

Die Trägerin der Gallenblase war eine 69 Jahre alte Frau, die wegen eines Strangulationsileus operiert worden war und einer hypostatischen Pneumonie erlag. An der Gallenblase wurde folgender Befund erhoben:

Die Gallenblase ist lang und schmal, fühlt sich ziemlich dickwandig, fast pastös an und läßt zwei Konkremeute durchtasten, die ihr Lumen ganz ausfüllen. Das eine derselben ist längsoval, 2,5 cm lang, mit einer größten Breite von 14 mm und einer konvexen und einer konkaven Oberfläche. Erstere ist durch eine quer über die Mitte verlaufende Leiste facettiert, letztere ist glatt, in der Längsrichtung konkav, nach beiden Seiten jedoch konvex abfallend. Das zweite Konkrement ist 2 cm lang und 12 mm breit, ebenfalls längsoval, mit einer annähernd konvexen und einer teils konvexen, teils konkaven Oberfläche, welche ziemlich genau in die untere Fläche des anderen Konkrementes paßt. Legt man die beiden Konkremeute

mit diesen Flächen zusammen, so decken sich dieselben nahezu vollständig, nur an dem einen Rand bleibt ein kleiner Spalt übrig. Es hat den Anschein, als wäre ursprünglich ein Konkrement von der Form eines Pflaumenkernes vorhanden gewesen, das in 2 Teile zerfallen ist und dessen Ränder ein wenig aufgelöst sind.

Die eröffnete Gallenblase hat eine Länge von 7,5 cm, eine Breite von nur 2 cm und eine Dicke von etwa 7—14 mm. Die Schleimhaut ist rötlichweiß, uneben, fast warzig und gefeldert. Auf der Schnittfläche erscheint die Schleimhaut verbreitert, im allgemeinen gegen die Muskelschicht gut abgegrenzt und zeigt in den verschiedenen Anteilen der Blase verschiedene Dicke. Innerhalb der Wand und zwar vor allem in der Muskelschicht sieht man an sämtlichen Einschnitten über-

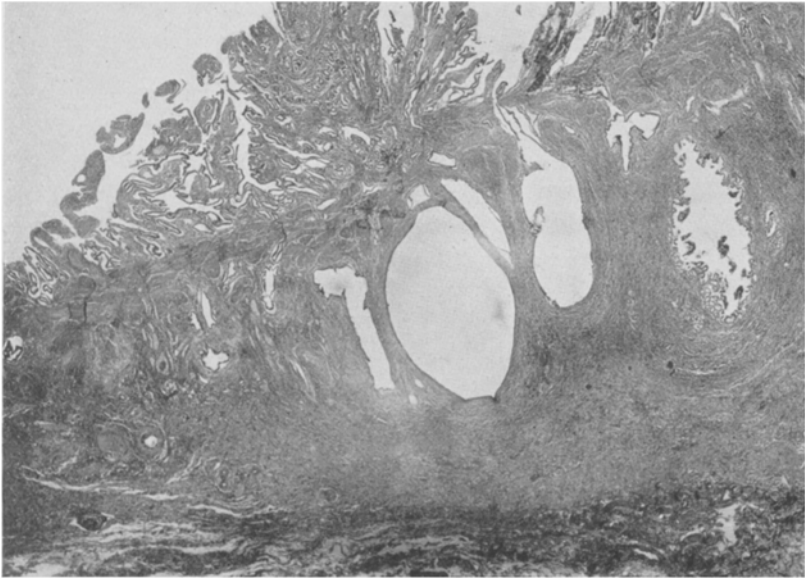


Abb. 1.

aus zahlreiche, kleinste und größere, kugelige, glattwandige Hohlräume, die dicht nebeneinander teils in den oberflächlicheren, teils in den tieferen Schichten der Gallenblase, ja oft unmittelbar unter der Serosa gelegen sind. Die kleinsten Hohlräume sind als feinste Lücken eben noch sichtbar, die größeren stellen Cystchen mit einem Durchmesser bis zu 4 mm dar. Diese Hohlräume sind durchaus innerhalb der Wand gelegen, wölben sich weder an der inneren, noch an der äußeren Oberfläche der Gallenblase vor, wohl sieht man aber bei genauester Besichtigung die in der Schleimhaut bzw. in den oberflächlichen Muskelschichten gelegenen Cystchen mittels schmaler, spaltförmiger Gänge an der Innenfläche der Gallenblase ausmünden.

Die *histologische Untersuchung* der Gallenblasenwand gibt folgenden Befund: Das Oberflächenepithel der Schleimhaut fehlt fast durchwegs. Vielfach liegen kürzere oder längere Bänder hoher Zylinderzellen oder Haufen solcher frei über der Schleimhaut, ohne jeden Zusammenhang mit dieser. Die Schleimhautoberfläche ist unregelmäßig, indem sie gegen das Lumen zu schlankere oder plumpere,

im allgemeinen aber doch niedere Falten bildet, die vielfach miteinander verklebt sind. Hierdurch entstehen innerhalb der Schleimhaut kleinere und größere, allseits geschlossene Hohlräume, die bisweilen von hohen Zylinderzellen mit dunkel gefärbtem Kerne und reichlichem Protoplasma ausgekleidet sind und dann das Bild von Drüsenquerschnitten darbieten; meist fehlt aber in diesen Räumen die epitheliale Auskleidung. In den offenen Buchten zwischen den Schleimhautfalten ist eine epitheliale Auskleidung zwar erhalten, das Epithel jedoch in Form großer, zusammenhängender Bänder von der Oberfläche ganz oder teilweise abgelöst,

nur selten noch mit dem Stroma im Zusammenhang. Letzteres ist ziemlich breit, mäßig zellreich, die Gefäße desselben sind weit und mit Blut prall gefüllt. Die Muskelschicht ist sehr breit, die starken Muskelbündel zeigen teilweise eine regelmäßige,

zirkuläre Anordnung, teilweise aber einen unregelmäßigen, schrägen oder längsgerichteten Verlauf, wobei sie sich vielfach durchflechten. Zwischen den Muskelbündeln findet sich reichlich welliges, mäßig zellreiches Bindegewebe.

Die Tunica fibrosa ist sehr breit und besteht aus teils lockerem, teils dichter angeordnetem, im allgemeinen kernarmem Bindegewebe, in welchem dickwandige Arterien und weite, mit Blut gefüllte Venen liegen. Auch die Subserosa ist mäßig verbreitert,

stark aufgelockert, ihre Bindegewebsbündel stehen weit voneinander ab. Hier sowohl wie in der gleichfalls verbreiterten Serosa fehlen zellige Infiltrate vollständig.

In allen Schichten der Gallenblasenwand finden sich nun zahlreiche, kleinere und größere, oft sehr große, mehrere Gesichtsfelder einnehmende, länglichovale oder runde Hohlräume, die teils allseits geschlossen, teils gegen das Lumen zu offen sind und mit diesem kommunizieren (Abb. 1). Einzelne solche Hohlräume liegen in der Mucosa und in der oberflächlichen Schichte der Muscularis, andere in der Muscularis oder in der Tunica fibrosa, während die größeren sich durch mehrere Wandschichten erstrecken, teilweise in der Muscularis, teilweise in der Tunica fibrosa gelegen sind und oft in die Subserosa hineinreichen. Sämtliche Hohlräume sind von hohen Zylinderepithelzellen mit dunkel gefärbten, basal gelegenen, längsovalen, der Längsachse der Zellen parallel gerichteten Kernen ausgekleidet (Abb. 2), zwischen welchen sich auch Becherzellen finden. In den kleineren Hohl-

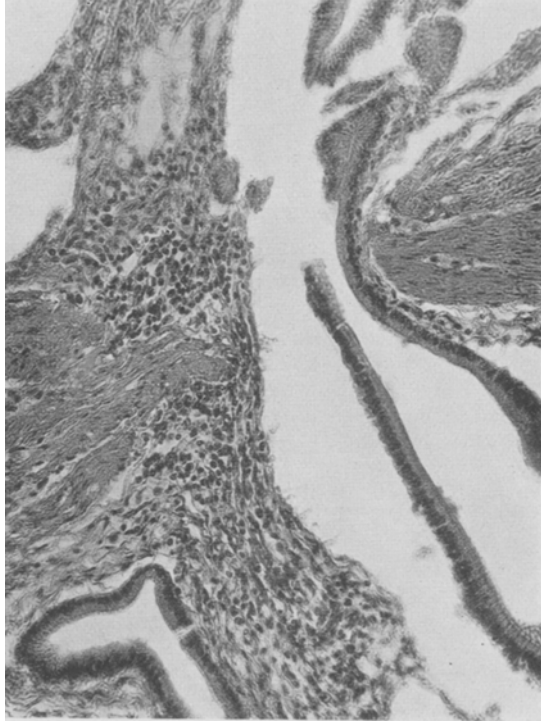


Abb. 2.

räumen bilden diese Zellen eine lückenlose, der Wand innig anliegende Auskleidung, während in den größeren und großen Hohlräumen, in welchen die Epithelzellen weit niedriger, vielfach eher kubisch sind, der Epithelbelag oft in größerer Ausdehnung abgelöst ist und in Form eines gefältelten Bandes frei im Lumen liegt. Entlang der Circumferenz größerer Hohlräume finden sich oft einzelne oder zu Gruppen angeordnete Quer- oder Schrägschnitte kleiner, von Epithel ausgekleideter Räume, die wie Querschnitte einer acinösen Drüse aussehen. Zwischen diesen Bildungen, doch auch völlig getrennt von ihnen, findet man ab und zu andere drüsenähnliche Bildungen, deren epitheliale Auskleidung sich jedoch von der bisher geschilderten deutlich unterscheidet; die Epithelzellen sind niedriger, oft mehr kubisch, vor allem ist ihr Kern wesentlich blässer tingibel und nicht länglichoval, wie in den bisher beschriebenen Hohlräumen, sondern mehr rund, zeigt daher auch nicht die charakteristische parallele Stellung zur Längsachse der Zelle. Sehr häufig liegen in der Umgebung größerer Hohlräume, soweit dieselben innerhalb der Muscularis gelegen sind, konzentrisch zum Lumen angeordnete, sehr schmale, wie atrophische Muskelbündel.

Bei Durchmusterung von Serienschnitten läßt sich nun nachweisen, daß sämtliche Hohlräume, auch die in einer bestimmten Schnitthöhe allseits geschlossenen, einen Zusammenhang mit den eingangs beschriebenen, von Epithel ausgekleideten Buchten zwischen den Schleimhautfalten aufweisen, also mit dem Gallenblasenlumen in offener Verbindung stehen. Bei Verfolgung derartiger Buchten an den Serien sieht man, daß sie im weiteren Verlaufe immer tiefer in die Gallenblasenwand hineinreichen und allmählich zu schmäleren und breiteren Gängen und Spalten werden, welche in verschiedener Richtung durch Lücken der Muscularis durchtreten. An der Umrandung dieser Lücken enden die Muskelbündel in Form zapfenförmig sich verjüngender, abgerundeter Gebilde (Abb. 2). Nach dem Durchtritt durch die Lücke, teils noch in der Muskulatur, mehr aber in der Tunica fibrosa und Subserosa erweitern sich die Gänge ziemlich rasch eben zu jenen beschriebenen, umfangreichen Hohlräumen, die also die Fortsetzung der Schleimhautbuchten bzw. Gänge bilden und genau die gleiche epitheliale Auskleidung wie diese besitzen. Sind zufällig Gänge und Hohlräume in einer Schnittebene gelegen, so erscheinen sie als bauchige, flaschenförmige Bildungen, deren Hals durch die beschriebene Lücke in der Muscularis gebildet wird.

Die *anatomische* Untersuchung ergab mithin eine steinhaltige Gallenblase, welche die bekannten Veränderungen einer abgelaufenen, chronischen Cholecystitis darbietet und durch das Auftreten sehr zahlreicher, weiter Hohlräume in der Wand besonders bemerkenswert ist. Mit Rücksicht auf diesen eigenartigen Befund glauben wir den Prozeß in Analogie zu ähnlichen Veränderungen in anderen Organen (Cystitis cystica, Ureteritis cystica) als *Cholecystitis cystica* bezeichnen zu dürfen.

Für die Entstehung der kleinen Cysten in der Wand können nach dem histologischen Befund und besonders nach dem Ergebnis der Untersuchung an Serienschnitten nur zwei Entstehungsmöglichkeiten in Frage kommen: Entweder handelt es sich um eine cystische Erweiterung *Luschkascher* Gänge oder um eine ebensolche Umwandlung von Schleimdrüsen. Die Beantwortung dieser Frage wird dadurch erschwert, daß schon normalerweise die Unterscheidung von Querschnitten *Luschkascher* Gänge und Schleimdrüsen oft sehr schwierig sein kann. Daher kommt es ja auch, daß in der Literatur divergierende Anschauungen

über Vorkommen von Schleimdrüsen in der Gallenblasenwand vorliegen. Nach den Befunden von *Aschoff* und *Bacmeister* kommen normalerweise nur im Gallenblasenhals echte Drüsen vor, die als versprengte Schleimdrüsen des Ductus cysticus aufzufassen sind. Unter pathologischen Verhältnissen können sich aber solche in großer Zahl in der Wand der *Luschkaschen* Gänge entwickeln, so daß letztere als ihre Ausführungsgänge erscheinen.

Um ein eigenes Urteil in dieser Frage zu gewinnen, haben wir einige normale Gallenblasen (von Föten und Erwachsenen) sowie eine größere Zahl von chronisch-entzündlich veränderten Gallenblasen untersucht. In den fötalen und in den normalen Gallenblasen Erwachsener fanden wir niemals Gebilde, die uns als Drüsen imponierten. Anders bei der chronischen Cholecystitis. Hier sieht man reichlich drüsenähnliche Bildungen in der Wand, die histologisch ein verschiedenes Verhalten darbieten. Die große Mehrzahl trägt eine epitheliale Auskleidung, die vollkommen dem Oberflächenepithel der Gallenblase entspricht, also aus Zylinderepithel mit basal gestellten, längsovalen, dunkeln, palissadenartig angeordneten Kernen und dunkler färbbarem Protoplasma besteht. Untersuchung an Serienschnitten zeigt, daß diese drüsenähnlichen Bildungen Querschnitte von tiefen, spaltförmigen Einsenkungen des Oberflächenepithels, also von *Luschkaschen* Gängen, darstellen. Im Gegensatz hierzu zeigen andere drüsenähnliche Bildungen, die aber weitaus spärlicher waren, unter 30 Fällen von Cholecystitis nur 3 mal, und zwar 2 mal im Collum, einmal zugleich auch im Corpus angetroffen wurden, ein anderes Bild. Ihre Auskleidung wird von niedrigeren, mehr kubischen, helleren Zellen mit runden Kernen gebildet, bei welchen entsprechend ihrer Form eine palissadenförmige Anordnung nicht zum Ausdruck kommt. Verfolgt man diese Bildungen auf Serienschnitten, so sieht man, daß sie stets mit den tieferen Verzweigungen der *Luschkaschen* Gänge in Verbindung stehen, wobei an der Übergangsstelle die beiden Arten von Epithelzellen meist ganz unvermittelt aneinander grenzen.

Darf man diese Bildungen infolge ihrer weitgehenden morphologischen Ähnlichkeit mit echten Drüsen als solche ansprechen, so bestätigen unsere Befunde im wesentlichen die Angaben von *Aschoff* und *Bacmeister*, indem auch wir Drüsen, wenn auch relativ selten, nur bei chronischer Cholecystitis in der Umgebung *Luschkascher* Gänge antrafen, die scheinbar ihre Ausführungsgänge darstellten.

Versuchen wir nun auf Grund der bei diesen Untersuchungen gewonnenen Erfahrungen eine Deutung der in dem geschilderten Falle vorgefundenen cystischen Hohlräume, so kann es keinem Zweifel unterliegen, daß sie aus *Luschkaschen* Gängen hervorgegangen sind, während als Drüsen nur ein Teil jener kleinen, in der Umgebung der

großen Hohlräume gelegenen Querschnitte anzusprechen ist. Sie münden wohl in die Cysten ein, sind aber an ihrer Bildung nicht beteiligt.

Die Ableitung der in den tieferen Wandschichten gelegenen Cysten von *Luschkaschen* Gängen hat nun zweierlei Vorgänge zur Voraussetzung. Einerseits ein abnormes Tiefenwachstum derselben, andererseits eine Erweiterung ihres peripheren Anteiles. Daß tatsächlich ein abnormes Tiefenwachstum und nicht bloß eine passive Dehnung der *Luschkaschen* Gänge, wie sie beim Hydrops der Gallenblase beobachtet wird, stattgefunden haben muß, zeigt der histologische Befund, da der lumenwärts gelegene Teil der Gänge eng, spaltförmig ist, die Erweiterung vielmehr erst peripher, jenseits einer halsförmigen Einschnürung in der Muscularis nachweisbar ist. Überdies wäre auch nach dem makroskopischen Befund der länglichen, schmalen Gallenblase eine Dehnung der *Luschkaschen* Gänge nicht verständlich. Wir müssen also eine aktive Proliferation, ein abnormes Tiefenwachstum des Oberflächenepithels annehmen, während die cystische Erweiterung der peripheren Abschnitte wohl durch Retention von Sekret zu erklären ist. Ein stärkeres Tiefenwachstum des Oberflächenepithels, eine reichliche Entwicklung von *Luschkaschen* Gängen bildet, wie bereits erwähnt, bei chronischer Cholecystitis einen ziemlich regelmäßigen Befund. *Aschoff* und *Bacmeister* erblicken darin „einen der wichtigsten Anpassungsvorgänge, der sich bei der Ausheilung der Cholecystitis einstellt. Die sezernierende Oberfläche wird trotz des Faltenverlustes wiederhergestellt oder sogar vergrößert“.

Ähnliche Befunde, wie sie in Vorstehendem beschrieben sind, wurden von *Lubarsch* mitgeteilt. Auch er sah gelegentlich bei chronisch entzündlichen Affektionen der Gallenblase die Wand dieses Organes „geradezu wabenartig durchbrochen“; mikroskopisch fanden sich in der Muskularis und Subserosa eine große Menge zystisch erweiterter, dicht nebeneinander gelagerter Drüsen.

Auf Grund vielfältiger Erfahrungen (vgl. auch *Lubarsch*) kann also wohl in der chronischen Entzündung der Gallenblase das auslösende Moment für das Tiefenwachstum des Epithels erblickt werden. Da aber trotz der großen Häufigkeit der Cholecystitis offenbar nur relativ selten das hier geschilderte Bild der Cholecystitis cystica zustande kommt, so müssen für ihre Entstehung, abgesehen von der chronischen Entzündung, noch andere Bedingungen gegeben sein. So wäre daran zu denken, daß in solchen Fällen schon vorher abnorm zahlreiche und vor allem abnorm tief reichende *Luschkaschen* Gänge bestanden haben; ganz besonders muß aber eine besondere Proliferationsfähigkeit des Epithels derselben vorausgesetzt werden, damit unter dem Einfluß einer chronischen Entzündung Bildungen, wie sie in dem vorliegenden Falle beobachtet wurden, zustande kommen können.

Handelt es sich nun in solchen Fällen um durchaus gutartige Epithelproliferationen, die zu Verwechslungen mit echten Blastomen kaum jemals Veranlassung geben dürften, so können sie vielleicht doch zur Aufklärung einer wichtigen Frage in der Genese des Gallenblasencarcinoms herangezogen werden. Daß letzteres überaus häufig mit Gallensteinen vergesellschaftet ist, kann als feststehend angenommen werden (vgl. z. B. die jüngsten Angaben von *Marchand* über das Leipziger Sektionsmaterial; unter 136 Fällen von Gallenblasenkrebs fanden sich in 110 Fällen = 80,88% Gallensteine). Fraglich ist nur, welche der beiden Erkrankungen als primär anzusehen ist, ob sich in solchen Fällen das Carcinom auf Grund des Gallensteinleidens oder umgekehrt die Gallensteine auf Grund des Carcinoms entwickeln. Während sich *Aschoff* und *Bacmeister* in letzterem Sinne aussprachen, treten die Mehrzahl der Autoren (*Naunyn*, *Ribbert*, *Siegert*, *Pagenstecher*), und so auch in jüngster Zeit *Marchand* mit gewichtigen Argumenten für erstere Auffassung ein. Sie scheint uns nun in Befunden, wie sie hier geschildert wurden, eine wesentliche Stütze zu finden. Wenn nämlich, wie gezeigt, in manchen Fällen offenbar bei besonderer Prädisposition im Sinne gesteigerter Wucherungsfähigkeit des Oberflächenepithels, bzw. des Epithels der *Luschkaschen* Gänge die das Gallensteinleiden begleitende chronische Entzündung Veranlassung zu mächtigem Tiefenwachstum der *Luschkaschen* Gänge gibt, so ist der Gedanke naheliegend, daß es unter diesen Verhältnissen bisweilen zu einer Änderung des biologischen Zellcharakters und zur atypischen Wucherung des Epithels, zur Carcinomentwicklung kommen kann. Auch *Lubarsch* gibt der gleichen Erwägung Raum und verweist insbesondere auf das gleichzeitige Vorkommen heterotoper entzündlicher Epithelwucherungen und Carcinom in der Gallenblase. Bei dieser Betrachtungsweise würden also an sich gutartige Epithelproliferationen, wie sie die Grundlage der in Vorstehendem geschilderten Cholecystitis cystica bilden, gleichsam das Bindeglied zwischen entzündlichen Prozessen einerseits und Carcinomen der Gallenblase anderseits darstellen und den Weg weisen, auf welchem es bei Cholelithiasis zur Carcinomentwicklung kommen kann.

Literaturverzeichnis.

Aschoff-Bacmeister, Cholelithiasis. Jena 1909. — *Kehr*, H., Chirurgie der Gallenwege. Neue Dtsch. Chirurg. 8. — *Lubarsch*, Verh. d. deutschen pathol. Gesellschaft, 1906, 10. Tagung, S. 208. — *Luschka*, Die Schleimdrüsen der Gallenblase des Menschen. Zeitschr. f. rat. Med. 3 R., Bd. 4. — *Marchand*, Über Gallensteine und Krebs der Gallenblase. Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 50. — *Naunyn*, Klinik der Cholelithiasis. Leipzig 1892. — *Pagenstecher*, Über den Krebs der Gallenblase. Samml. klin. Vortr. Nr. 686/7, Chirurg. 189/90. — *Siegert*, Zur Ätiologie des primären Carcinoms der Gallenblase. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 132, 383.