

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau  
[Direktor: Prof. Dr. M. Staemmler].)

## Über die Wirkung der Galle auf lebendes Gewebe.

Von  
Friedrich Aushüttel.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 5. Juli 1938.)

In dem Schrifttum der Pathologie nimmt die Galle in bezug auf das Problem der Steinbildung und die Rolle, die sie bei den verschiedenen Arten des Ikterus spielt, einen breiten Raum ein. Weit weniger Arbeiten beschäftigen sich doch mit dem direkten Einfluß der Gallenflüssigkeit auf lebendes menschliches oder tierisches Gewebe. Das ist um so merkwürdiger, als eine Anzahl von pathologischen Vorgängen am Menschen auf eine wesentlich größere Beteiligung der Galle hindeutet. Denn gar nicht so selten wird ein Krankheitsbild beobachtet, das *Clarmont* und v. *Haberer* 1910 erstmalig beschrieben und als perforationslose gallige Peritonitis bezeichnet haben. Bekanntlich handelt es sich dabei um ein flächenhaftes Austreten von Galle aus dem für gewöhnlich dichten Gallengangssystem mit anschließender galliger Peritonitis, ohne daß makroskopisch gröbere Perforationen an der Gallenblase und den Gallengängen nachgewiesen werden können. Die beiden Autoren sahen die Ursache lediglich als einen Filtrationsvorgang an, bedingt durch eine Druckerhöhung innerhalb der Gallengänge. Sie glaubten daher mit der Unterbindung des Ductus choledochus das Krankheitsgeschehen am Tiere nachahmen zu können.

Auch *Nauwerck* und *Lübke* kommen an Hand eines Falles zu der Überzeugung, daß eine zeitweilige Stauung zu einer Überdehnung und einem Einriß der Gallenblase führen kann. Der Übertritt der Galle in den Peritonealraum hält solange an, bis der für dieses Ereignis verantwortlich zu machende Choledochusstein spontan abgeht. Der Rupturstelle wird dadurch die Möglichkeit zur Abheilung gegeben und zu einem späteren Zeitpunkt wird man selbst bei sorgfältigster mikroskopischer Nachuntersuchung eine Defektbildung vermissen. Andererseits hatten *Nauwerck* und *Carillon* schon früher geplatzte subseröse Gallengänge der Leber erwähnt und betonen, daß diese im allgemeinen sehr schwer aufzufinden seien.

Als im Laufe der Zeit noch zahlreiche derartige Fälle zur Beobachtung gelangten, wurde von Seiten der Pathologen die reine mechanische Genese für den Galleaustritt abgelehnt. Sie wiesen darauf hin, daß fast immer, wenn auch nur im histologischen Schnitt nachweisbare Perforationen an der Gallenblase oder den Gallengängen aufzufinden sind. Aber wie diese Zustände kommen, hat man vergeblich zu klären.

gesucht, bis *Blad* im Experiment und Tierversuch zur Lösung des Problems 2 wichtige Tatsachen beibringen konnte: wenn gewöhnlicher menschlicher Blasengalle Pankreassatz zugesetzt wird, ist der Gallenfarbstoff (als sichtbares Zeichen für die Anwesenheit von Galle) befähigt, tierische Membranen zu passieren, nachdem sein kolloidaler Anteil der Verdauung anheimgefallen ist. Ferner führte er Hunden durch eine Sonde sterilen Duodenalsäfts in die Gallenblase ein, unterband anschließend den Choledochus und erhielt nach einigen Tagen das typische Bild der perforationslosen galligen Peritonitis. Dabei war die Gallenblase äußerlich unversehrt und frei von größeren Perforationen, erwies sich jedoch histologisch als vollständig nekrotisch, wobei allein die Bindegewebshilfslinien der Verdauung standgehalten hatten; entzündliche Reaktionen fehlten. Damit liegen bei diesen Versuchen ähnliche Befunde vor, wie sie bei typischen Fällen von perforationsloser galliger Peritonitis vorliegen.

Auch die Beobachtungen *Werthmanns* über das Wesen der postmortalen galligen Imbibition lassen sich hier einreihen. Die Gallenblasen zeigen in gleichen Zeitabständen nach dem Tode mit großer Regelmäßigkeit denselben Grad von Gewebszerfall, der sehr bald mit der Abstoßung des Schleimhautepithels und mangelnder Kernfärbbarkeit von Mucosa und Muscularis einsetzt. Die gallige Durchtränkung der Gallenblase benachbarten Gewebe geht diesem Vorgang parallel. Allerdings gilt dies nicht oder nur in beschränktem Maße für Gallenblasen, die infolge eines entzündlichen Prozesses eine schwierige Umwandlung ihrer Wandschichten erfahren haben. Diesen Verdauungsprozeß, denn als solchen müssen wir ihn ansiehen, schiebt der Verfasser der Galle allein zu und glaubt eine Beteiligung von Fermenten im wesentlichen ablehnen zu dürfen. Zur Kontrolle letzterer bestimmte er aus technischen Gründen zwar nur die diastatischen Fermente und, obwohl diese erheblich schwankende Werte aufwiesen, traten nie bedeutende Unterschiede in der Intensität der galligen Imbibition ein.

Grundsätzlich dürften damit die Beobachtungen übereinstimmen, die das Auftreten von Schleimhauterosionen an der Leichengallenblase betreffen. Diese gehen bald mit, bald ohne Steinbildung einher, liegen unregelmäßig, einzeln oder incinander übergehend angeordnet. Histologisch erweisen sie sich auch als Defektbildungen mit kernlosem Gewebe als Grund ohne Zeichen vitaler Reaktion. Ähnliche kernlose Herde trifft man gar nicht so selten im Anschluß an hochgradige Gallenstauung an der Leber in unmittelbarer Nähe der Gallengänge an. Man muß dabei an eine Einwirkung ausgetretener Gallenflüssigkeit denken.

Die intravitalen Gewebsschädigungen nun sind größtenteils an ein Zusammenspielen der Galle mit anderen Verdauungssekreten gebunden, wobei ihr mehr oder weniger die Rolle eines Aktivators zufällt. So stellen auch die *Westphalschen* Versuche nur eine Modifikation der *Bladschen* dar: er injizierte Kaninchen, Hunden und Katzen sterilen Pankreassatz mit hohen Trypsinwerten in die Ductus hepatici, ohne eine Unterbindung vorzunehmen, und erhielt durch diese fermentative Schädigung an den Gallenwegen cholangitische und pericholangitische Prozesse verschiedenen Grades, desgleichen an der Leber kleinste Nekroseherde bis zu dem ausgedehntesten Parenchymuntergang. Die gleichen nekrotisierenden Schädigungen kamen an der Gallenblase, dem Ductus cysticus und choledochus zur Beobachtung. In gleicher Weise konnten *Opie* u. a. durch Injektion von Galle in den Ductus Wirsungianus das Bild der akuten hämorrhagischen Pankreatitis hervorrufen.

Doch schon die gallige Peritonitis schließt die Tatsache in sich, daß die Galle allein auf lebendes Gewebe verändernd einwirkt und ihr zum mindesten eine nicht unerhebliche entzündungserregende Eigenschaft auf das Peritoneum innenwohnt. Es ist bekannt, daß der Cholaskos, der nach Verletzung der Gallenwege durch Abfluß der Galle in den Peritonealraum auftritt, schnell zu einer aseptischen Peritonitis führt. In der Richtung von *Rosenthal*, *Wislicki* und *Melchior* angestellte Tierversuche ergaben an Hunden bereits nach kürzester Zeit das Auftreten eines stark eiweiß-

haltigen und an Leukocyten reichen Galleascites. Am Peritoneum fehlten gröbere Entzündungsscheinungen. Da bakterielle Einflüsse mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnten, sprechen die Verfasser der Galle eine rein chemische Entzündungswirkung zu. Entgegen diesem stürmischen Verlauf, wobei die Hunde innerhalb von 24—48 Stunden der Gallensäureintoxikation erlagen, hatte Nötzel am Kaninchen ganz unwesentliche Peritonitiden auftreten sehen. Seine Tiere überlebten den Eingriff alle. Da die Gallenblase jedoch von ihm nur incidiert und nicht breit klaffend in die Bauchhöhle vernäht wurde, gibt er selbst die Möglichkeit zu, daß der künstliche Defekt sehr bald verklebt sein kann und der Galleaustritt damit nur ein unbedeutendes Maß angenommen habe. Es soll in dem Zusammenhang nicht unerwähnt bleiben, daß manche Fälle von Cholaskos beim Menschen auch chronisch verlaufen und klinisch einer von Ascites begleiteten Peritonealtuberkulose gleichen. Das Peritoneum erweist sich dann dick mit Fibrin belegt, teils schwartig verdickt und hat so eine allzu rasche Resorption der Gallensubstanzen verhindert, wodurch der mehr schleichende Charakter des Krankheitsbildes seine Erklärung findet. Eine ernste Komplikation stellt immer ein infizierter Cholaskos dar. Wenn Nötzel daher außer der Gallenblasenincision das Bauchfell mit Bakterien beimpfte, nahm die Peritonitis weit höhere Grade an, als mit Galle oder Bakterien allein. Nach seiner Ansicht wird durch die Galle die Widerstandskraft der Gewebe den Bakterien gegenüber gemindert.

Bürger und Uicker vermuteten in der Galle den carcinogenen Stoffen nahestehende Abbauprodukte und injizierten deshalb weißen Mäusen mehrmals subcutan eine ölige Emulsion von menschlicher Trockengalle. Zu ihrer Verwunderung entwickelten sich nach kürzester Frist bei den Tieren in Milz, Leber und Blutbild der menschlichen lymphatischen und myeloischen Leukämie ähnliche Bilder, die in den Büngelerschen Indolversuchen eine Parallele finden.

Wir hatten aus ähnlichen Gründen Mäusen und Ratten 0,2 ccm menschliche Leichengalle mehrfach subcutan injiziert und stellten außergewöhnlich heftige örtliche Entzündungsprozesse fest, die bald zu ausgedehnten Abscessen führten und häufig den Verlust der Tiere zur Folge hatten. Um etwaige bakterielle Verunreinigungen oder postmortale Veränderungen ausschließen zu können, wurde sterile Rindergalle benutzt, wie sie zu bakteriologischen Nährböden Verwendung findet. Die Wirkung blieb die gleiche. Im Hinblick darauf haben wir die Gewebsveränderungen auf Galleinjektionen näher untersucht, da die Literatur merkwürdigerweise darüber kaum Angaben enthält.

Wir haben uns weißer Ratten bedient. In der Regio glutaea wurden ihnen mit Dulmin die Haare entfernt und beiderseits neben der Wirbelsäule je eine subcutane Quaddel von 0,2 ccm steriler Rindergalle angelegt:

Nach 6 Stunden war die Haut etwas gerötet und geschwollen, das histologische Bild zeigt eine starke ödematöse Durchtränkung, besonders des subcutanen Bindegewebes mit einzelnen, diffus verteilten Leukocyten. Größere Haufen von letzteren liegen um die Gefäße, deren Wände gequollen erscheinen und frische Thrombenbildung erkennen lassen. Die einzelnen Muskelbündel des Musculus subcutaneus sind durch ein Ödem weit aneinander gedrängt und zwischen ihnen sieht man Leukocyten ein-

gelagert. Ihre Querstreifung und fibrilläre Struktur sind verloren gegangen, so daß sie ein homogenes Aussehen angenommen haben. Die Muskelkerne fehlen. Das Sarkolemm ist teilweise eingerissen, die Muskelsubstanz zeigt Spalt- und Schollenbildungen verschiedener Größe, einzelne Sarkolemmeschläuche sind frei von Muskelsubstanz, in anderen wieder finden sich Leukocyten eingelagert. Soweit die Skeletmuskulatur im Entzündungsbereiche liegt, sind an ihr die gleichen Veränderungen zu sehen.

Nach 12 Stunden hat sich auf der Haut eine gelblichbräunliche Kruste gebildet. Mikroskopisch besteht eine phlegmonöse Ausbreitung der Ent-

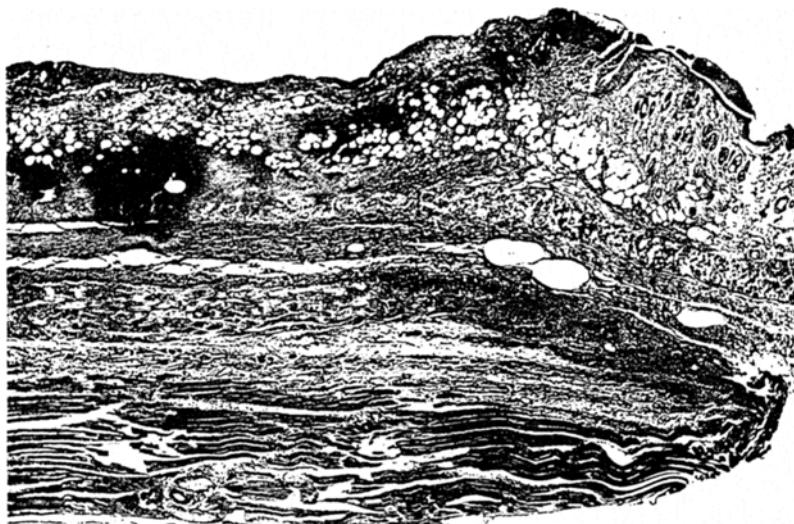


Abb. 1. Nekrose der Cutis. 48 Stunden nach Injektion von Rindergalle.

zündung in der Subcutis mit kleinen Abscessen und beginnender Nekrose der Epidermis, Subcutis und des Fettgewebes. Der M. subcutaneus zeigt im Randgebiet der Entzündung die gleichen oben beschriebenen Zerfallserscheinungen, zur Mitte der Entzündung hin nehmen diese zu. Muskelsubstanz ist kaum noch vorhanden, aber deutlich bleibt das Netzwerk von Sarkolemm und Perimysium erkennbar, in dem Leukocyten angehäuft liegen, bis den Mittelpunkt der Entzündung ausgedehnte Abscesse einnehmen und den ganzen Gewebsaufbau verwischen (Abb. 1).

Nach 48 Stunden ist die Haut von einer dunkelbraunen, dicken Kruste bedeckt. Im mikroskopischen Bilde hat sich die Entzündung ungefähr auf dem gleichen Stadium gehalten, das Zentrum nehmen ausgedehnte Abscesse und Nekrosen der ganzen Cutis ein. Am M. subcut. lassen sich alle Stufen von Abbauprozessen nachweisen, im Randgebiet

machen sich zahlreiche Fibroblasten mit Kernteilungsfiguren und Histiozyten bemerkbar. Auch in dem netzartigen Perimysium des M. subcut. sieht man diese Zellelemente liegen.

Um die Gewebsreaktionen im einzelnen besser beobachten zu können, haben wir uns verschiedener Konzentrationen der Rindergalle bedient. Injektionen von 10%iger (mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt) Rindergalle hatten folgendes Ergebnis: Makroskopisch bestand an der Injektionsstelle nach 6 Stunden eine leichte Hautrötung. Mikroskopisch

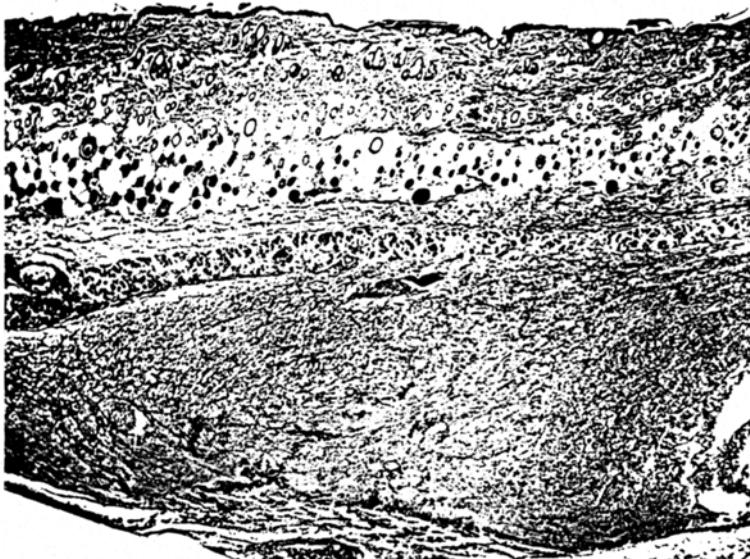


Abb. 2. Ödem des subcutanen Bindegewebes und des M. subcut. 6 Stunden. 10%ige Rindergalle.

findet man das subcutane Bindegewebe ödematos durchtränkt, weitmaschig aufgelockert und flächenhaft von Leukozyten infiltriert. Die Muskelbündel des M. subcut. sind durch ein Ödem etwas auseinander gedrängt, haben zum Teil ihre Querstreifung und fibrilläre Struktur verloren und erscheinen homogen und ungleich aufgequollen (Abb. 2). Nach 24 Stunden hat sich auf dem leicht vorgewölbten Hautbezirk eine dünne, gelblichbräunliche Kruste gebildet. Mikroskopisch hat die Leukozyteninfiltration eine geringfügige Zunahme erfahren und erstreckt sich besonders auf das unterhalb des M. subcut. gelegene Bindegewebe. Auch innerhalb des letzteren sind Leukozyten im Perimysium eingelagert. Die Muskelbündel zeigen Einrisse des Sarkolemmis, Spaltbildungen und bröckeligen Zerfall der Muskelsubstanz. Innerhalb einer größeren Anzahl sieht man polymorphekernige Leukozyten liegen. Im subcutanen Bindegewebe treten Fibroblasten und Histiocyten auf (Abb. 3).

und 4). Nach 48 Stunden hat sich das Aussehen der Injektionsstelle nicht verändert. Mikroskopisch fällt der Rückgang der Leukocytenzahl auf. Dafür wird eine deutliche Zunahme der Histiocyten und Fibroblasten erkennbar, von denen zahlreiche Mitosen zu sehen sind. Sie finden sich im subcutanen Bindegewebe und dem teilweise vollständig von Muskelsubstanz entblößten, netzartig aufgebauten Perimysium des M. subcutan. eingelagert.

Nach 4 Tagen sind kaum noch Leukocyten vorhanden, die oberflächliche Hautmuskulatur zeigt alle Übergänge des Abbaues vom Einriß



Abb. 3.  
Leukocytäre Durchsetzung, besonders des M. subcutan., 24 Stunden, 10 %ige Rindergalle.

des Sarkolemins über groß- und kleinscholligen Zerfall bis zur totalen Abräumung der Muskelsubstanz. An ihrer Stelle tritt die bindegewebige Reaktion stärker hervor.

Nach 6 Tagen ist der Haut makroskopisch keine Veränderung mehr anzusehen. Mikroskopisch besteht lediglich eine starke bindegewebige Reaktion des subcutanen Bindegewebes und innerhalb des teils abgebauten, teils nur verschmälerten M. subcutan. Nach 8 Tagen macht sich allein die Bindegewebsvermehrung bemerkbar. Der M. subcutan. weist kleine Defekte auf, ist partiell verschmälert und seine Muskelbündel sind in kleinere Brocken zerfallen. An den erhaltenen wird die Querstreifung wieder erkennbar. Nach 14 Tagen bietet sich das gleiche eben beschriebene Bild.

Nach 18 Tagen, 3 und 4 Wochen läßt sich nicht mehr mit Sicherheit feststellen, wo sich der Entzündungsprozeß abgespielt hat. An verschiedenen Stellen macht der M. subcutan. einen schmäleren Eindruck, zeigt Unterbrechung in seinem Verlauf und eine stärkere bindegewebige Durchwucherung.

Eine Versuchsreihe mit einer 25%igen Lösung von Rindergalle ergab im wesentlichen die gleichen zuletzt beschriebenen Befunde, nur daß die Entzündungsprozesse eine stärkere Ausprägung erfuhren.

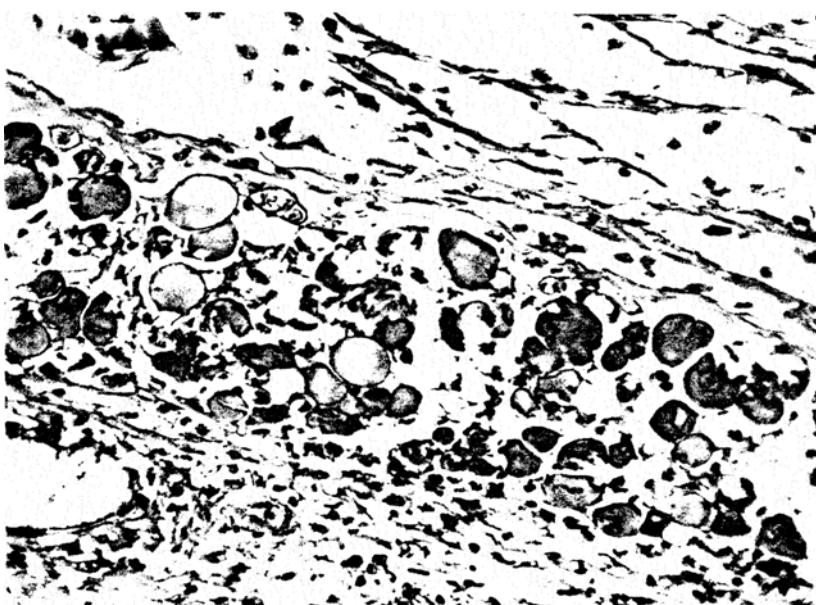


Abb. 4. Starke Vergrößerung von 3; Abbauprozesse des M. subcut.

Es lag nun der Gedanke nahe, in ähnlicher Weise den Einfluß der Galle auf Gewebe zu untersuchen, mit dem sie normalerweise in Berührung kommt. Zunächst hatten wir versucht, durch Verfütterung hoher Dosen von Rindergalle Veränderungen an der Magenschleimhaut zu erzielen. Dazu wurden den Ratten alle 2 Tage mit der Sonde 3—5 ccm sterile Rindergalle verabfolgt. Nach einer Versuchsdauer von 10 Monaten ließ sich am Drüsenmagen nie eine Veränderung nachweisen und am Vormagen lediglich Hyperkeratosen, wie sie als Alterserscheinungen häufig zu beobachten sind. Wir haben deshalb auch die Injektionsmethode angewandt. Es wurden Ratten benutzt. Wir haben die Tiere in Äthernarkose laparotomiert, in die Submucosa des Drüsenmagens stecknadelkopfgroße Quaddeln unverdünnter Rindergalle gelegt und erhielten folgendes Resultat:

Nach 13 Stunden weist die Schleimhaut einen stecknadelkopfgroßen, bräunlich verfärbten Herd auf. Mikroskopisch erweist sich das Schleimhautepithel als nekrotisch und ist zum Teil abgestoßen. In der Muscularis mucosae und im ödematos durchtränkten submucösen Bindegewebe liegen dichte Haufen von Leukocyten. Die Gefäße sind prall mit Erythrocyten gefüllt und zeigen frische Thrombenbildungen. Die Magenmuskulatur wird durch ein Ödem auseinander gedrängt, die Muskelsubstanz ist fein-bröckelig zerfallen, teilweise vollständig abgebaut und von Leukocyten durchsetzt. Deutlich sichtbar bleibt das netzartig aufgebaute, bindegewebige Gerüst der Muskulatur übrig (Abb. 5).



Abb. 5. Oberflächliches Ulcus des Drüsennagens. 13 Stunden p. i.

Nach 16 Stunden wird der gleiche Befund erhoben.

Nach 20 und 24 Stunden bietet sich makroskopisch das typische Bild eines fast reiskorngroßen Ulcus. Mikroskopisch erkennt man, daß die Schleimhaut in breiter Ausdehnung nekrotisch, ohne Kernfärbung, das submucöse Bindegewebe ödematos durchtränkt und weitmaschig aufgelockert ist und am Rande der Nekrose Leukocyten aufgehäuft liegen. Daneben finden sich größere frische Blutungsserhe. Die Magenmuskulatur hat ein fein-bröckeliges Aussehen und ist von Leukocyten durchsetzt. Das Netzwerk des bindegewebigen Gerüstes ist wieder partiell vollständig von Muskelsubstanz entblößt. Im Zentrum des Ulcus reicht die Nekrose bis zur Serosa (Abb. 6 und 7).

Nach 2 Tagen hat die Nekrose bei den meisten Tieren zu einer Perforation der Magenwand und anschließender Peritonitis geführt.

Wenn die Galle so schwere gewebsschädigende Funktionen besitzt, wäre zu bedenken, ob sie nicht bei der Entstehung des menschlichen Ulcus ventriculi und duodeni eine Rolle spielt. Der Magendarmkanal ist primär

durch seine Schleimhaut vor einer Selbstverdauung geschützt, weist das Epithel jedoch Defekte auf, so können die Verdauungsfermente und mit ihnen die Galle zerstörend auf den eigenen Organismus einwirken. Die so häufig zu beobachtende weitgehende Unterbrechung der Muskulatur mancher Geschwüre läßt nach unseren Befunden an eine Beteiligung von Gallesubstanzen denken. Einen prinzipiellen Unterschied zwischen der Injektion am Tiere und der Überspülung eines Defektes beim Menschen braucht man nicht anzunehmen, da in beiden Fällen die Galle ihre gewebszerstörende Eigenschaft entfalten wird. Allerdings läßt sich der Einwand dagegen erheben, daß die betreffenden Stellen des Magens und Duodenums



Abb. 6. Magen: Völlige Unterbrechung der Muscularis.

normalerweise gar nicht von der Galle passiert werden. Wie wir wissen, kommt es aber häufig zu rückläufigen Bewegungen des Duodenalinhaltes in den Magen, und es fragt sich nur, ob diese zeitweilige Überspülung und die Konzentration der gallehaltigen Flüssigkeit für die gezeigten Prozesse als ausreichend angesehen werden können.

Es galt ferner zu klären, welche von den uns bekannten Gallebestandteilen für diese Entzündungsprozesse verantwortlich zu machen seien. Dabei mußte man in erster Linie an die Gallensäuren denken bzw. an die gallensauren Salze, wie sie in der Galle vorkommen und wasserlöslich sind. *Hesse*, *Vonderlinn* und *Zeppmeisel* konnten zwar nachweisen, daß den Gallensäuren und der Galle überhaupt entzündungswidrige Eigenschaften für den Gesamtorganismus innewohnen. Nach Fütterungen mit Gallensäuren, speziell der Dehydrodesoxycholsäure und getrockneter Ochsengalle, nahmen experimentelle eitrige Hefepleuritiden am Kaninchen einen stark abgeschwächten Verlauf. Auf die allgemeine Bedeutung der Gallensäuren für die Erythropoese haben *Seyderhelm* und *Tammann* ver-

wiesen. Hochgradige Anämien, die nach operativer Anlegung einer Gallenfistel beim Hunde langsam in Erscheinung traten, konnten durch parenterale Zufuhr von glykochol- und taurocholsaurem Na. schlagartig behoben werden. Die direkte Beeinflussung des Knochenmarks auf Bilirubin und Na. taurocholicum untersuchte *v. Jeney*, dazu trepanierte er den Femur beim Kaninchen und brachte unter möglichster Schonung des Knochenmarks die Substanzen in pulverisierter Form in den Stichkanal ein. Nach 4 Tagen erschien das Knochenmark der mit Bilirubin behandelten Tiere dunkler rot als auf der Kontrollseite. Nahe der Trepanationsöffnung



Abb. 7. Starke Vergrößerung von 6; abgebauta Muscularis bei erhaltenem Perimysium.

lagen stecknadelkopfgroße Bilirubinkörnchen, die von hyalinisierten Teilen und einem zellarmen Wall großer mononuklearer Zellen umgeben waren. Das weiter entfernt gelegene Knochenmark zeigte hyperplastische Wucherungen, war frei von Fettzellen. Die einzelnen angetroffenen Zellelemente wiesen das Bild auf, das man bei lebhafter Blutbildung anzutreffen pflegt. Beim Na. taurocholicum fiel die abnorme Blässe des Knochenmarks auf, die sich histologisch durch starke Zellarmut bedingt herausstellte. Das Reticulum war unter der direkten Einwirkung fast vollständig von Zellen entblößt und lässt an Resten von Erythrocyten die hämolysierende Wirkung des taurocholsauren Natriums erkennen. Eine stärkere Erythropoese in weiterer Entfernung führt der Verfasser auf die Abbauprodukte der vernichteten roten Blutkörper zurück.

Wir konnten tatsächlich unter den gleichen Versuchsbedingungen dieselben schon beschriebenen Reaktionen erzielen. In der Dosierung hielten wir uns an die zuletzt ausführlich von *Tagle* und *Kurth* mitgeteilten Werte

der normalen Menschengalle, um möglichst der menschlichen Galle angepaßte Verhältnisse darzustellen. Im wesentlichen stimmen die Angaben auch mit der Rindergalle überein. Injektionen von 4%iger wässriger Lösung von Na. glycocholicum, der menschlichen Blasengalle entsprechend, hatten an der Haut folgendes Ergebnis:

Nach 12 Stunden war die Epidermis im Bereich der Einstichstelle unverändert. Histologisch besteht ein Ödem des subcutanen Bindegewebes, das weitmaschig aufgelockert und mit Leukocyten diffus durchsetzt ist. Die Muskelbündel des M. subcut. sind durch das Ödem weit auseinandergedrängt und homogenisiert, das Sarkolemm eingerissen, die Muskelsubstanz in scholligem Zerfall, desgleichen die in der Nachbarschaft der Entzündung liegende Skelettmuskulatur. Sie hebt sich durch ihr wachsartiges, helleres Aussehen deutlich ab. In den Gefäßen erkennt man frische Thrombenbildung.

Nach 18 Stunden hat sich auf der Haut eine Vorwölbung und Rötung gebildet. Mikroskopisch besteht im großen und ganzen das gleiche Bild. Die leukocytäre Infiltration und das Ödem haben eine Zunahme erfahren, innerhalb des M. subcut. machen sich größere Lücken und eine stärkere Durchsetzung mit Leukocyten auch in den einzelnen Muskelbündeln bemerkbar.

Nach 24 Stunden tritt schon mehr die bindegewebige Reaktion im Perimysium des weit gelichteten M. subcut. und im subcutanen Bindegewebe hervor.

Nach 36 Stunden hat sich über die Injektionsstelle eine dunkelbraune Kruste gelegt. Das histologische Bild wird von Nekrosen, die die obersten Schichten der Epidermis und der Skelettmuskulatur einbeziehen, beherrscht, innerhalb deren noch Reste von Muskelsubstanz aufzufinden sind.

Nach 3 und 4 Tagen ist die Haut mit einem schwarzbraunen Schorf bedeckt, der sich nach 8 Tagen abgelöst und zu einem tief ausgestanzten Hautdefekt geführt hat. Mikroskopisch reicht die Nekrose bis weit ins subcutane Binde- und Fettgewebe.

Ein Kontrollversuch mit einer 4%igen Lösung von Na. taurocholicum ergab nach 24 Stunden keine Unterschiede in der Intensität, jedoch war der Verlauf beschleunigt, da sich die Nekrosen bereits nach 48 Stunden einstellten. Nach 4 Tagen bot sich das gleiche Bild.

Lösungen von 2%igem Na. taurocholicum und glycocholicum weisen kaum Schwankungen im zeitlichen Ablauf der Entzündung auf und stehen an Intensität hinter der 4%igen Lösung nicht wesentlich zurück.

Eine 0,8%ige Lösung von Na. taurocholicum, der menschlichen Galle im Durchschnitt entsprechend, läßt im histologischen Bilde nach 24 Stunden lediglich ein Ödem des subcutanen Bindegewebes mit einer geringen Leukocyteneinwanderung erkennen.

Nach 4 Tagen haben sich dann phlegmonöse Abscesse in der Subcutis gebildet und zu den bekannten Abbauprozessen des M. subcut. und der Skelettmuskulatur geführt.

Ein Gemisch von gallensauren Salzen in ihrer natürlichen Konzentration entspricht in seiner Entzündungswirkung nach 24 Stunden, 48 Stunden und 4 Tagen einer 4%igen Lösung von Na. glycocholicum.

Am Magen waren demnach die eingangs erwähnten Ulcusbildungen zu erwarten, was sich bestätigte:



Abb. 8. Ulcus mit breiter granulationsgewebiger Unterbrechung aller Wandschichten.  
10 Tage p. i. von 4% Na. glycocholicum.

Nach 24 Stunden hatte sich auf die Injektion einer 4%igen Lösung von Na. glycocholicum in die Wand des Drüsenmagens ein ungefähr stecknadelkopfgroßes Geschwür gebildet. Mikroskopisch erweist sich die Schleimhaut als weitgehend nekrotisch, die Randbezirke dicht mit Leukocyten durchsetzt und das submucöse Gewebe ödematos weitmaschig aufgelockert. Die Magenmuskulatur sieht fein-bröckelig zerfallen aus, ist ödematos auseinander gedrängt und an einzelnen Stellen bereits vollständig abgeräumt.

Mehrere andere Tiere gingen nach etwa 50 Stunden an einer diffusen eitrigten Peritonitis ein. Im Magen ließen sich ausgedehnte Phlegmomen und Perforationen auf Grund der Ulcera feststellen. Nur eine Ratte überlebte diesen Zeitpunkt und wurde nach 10 Tagen getötet (s. Abb. 8). Der Drüsenmagen zeigt einen die ganzen Wandschichten einnehmenden Defekt, der von frischem Granulationsgewebe ausgefüllt ist. In den Randbezirken liegen vereinzelte Lympho- und Leukocyten, statt der Schleimhaut sind einzelne nekrotische Gewebsfetzen erkennbar. Muskulatur

läßt sich in dem Bereich nicht mehr feststellen, der bandartige Verlauf ist in der Breite des Ulcus unterbrochen.

Von den übrigen Gallebestandteilen kommen das Bilirubin und Mucin --- die Rindergalle enthält nur Spuren von echtem Mucin, dagegen nach *Paijkull* ein mucinähnliches Nucleoalbumin — wohl nicht in Frage. Nach subcutanen Cholesterininjektionen konnte *Garschin* Xanthomzellen nachweisen und mit einer ölichen Emulsion stärkere Reaktionen hervorrufen, wobei in der Subcutis das Auftreten eines Walles von Makrophagen mit doppelbrechenden Tröpfchen beobachtet wurde. Desgleichen erzielte *Basten* mit reinem Cholesterin (*Merck*) ausgedehnte Nekrosen in der Cutis des Kaniuchens mit kleinzelliger Infiltration. Dabei konnte er auch die großen Zellen mit fettähnlichen Tropfen feststellen. In der Galle ist die Konzentration jedoch eine so geringe, daß dieser Faktor unberücksichtigt bleiben kann. Wohingegen man dem Harnstoff am Gesamtentzündungsreiz der Galle einen Platz einräumen muß, weil sich nach 8 Tagen auf eine 1,4%ige Lösung Entzündungsprozesse einstellten, die aber zu denen der Galle und den gallensauren Salzen in keinem nennenswerten Verhältnis stehen.

Ein den normalen Konzentrationen entsprechendes Gemisch von glykocholsaurem Na. (4%) und taurocholsaurem Na. (0,8%), Harnstoff (1,4 %) und Kochsalz (0,9 %) ließ gegenüber der Entzündungswirkung der gallensauren Salze allein keine Unterschiede in der Intensität erkennen.

Somit fällt den gallensauren Salzen der Hauptanteil am Entzündungsreiz der gesamten Galle zu und innerhalb der von ihnen hervorgerufenen Gewebsreaktionen treten besonders die Abbauprozesse an der Muskulatur, der glatten wie der quergestreiften, hervor. Diese gewebszerstörende Eigenschaft müßte sich gerade bei eitrigen Cholezystitiden äußern und häufiger die oberflächlichen Defekte der Gallenblasenschleimhaut in tief greifende perforierende Geschwüre verwandeln. Daß dieses Ereignis so selten eintritt, findet vielleicht seine Erklärung in den Beobachtungen *Tagles* und *Kurths*, die bei Gallenblasenentzündungen teils keine oder nur Spuren von gallensauren Salzen in der menschlichen Blasengalle nachweisen konnten.

Wir stellen abschließend fest, daß sich auf Grund unserer Befunde für die Entstehung der eingangs erwähnten perforationslosen galligen Peritonitis keine neuen Gesichtspunkte ergeben haben. Wenn auch die Galle starke gewebszerstörende Wirkungen zu entfalten vermag, ist dieses Krankheitsbild nach *Blads* eindeutigen Versuchen an die Anwesenheit von tryptischen Fermenten gebunden. Allein diese sind befähigt, sofern sich bakterielle Einflüsse ausschalten lassen, das Schleimhautepithel der Gallenblase und -wege zu schädigen und die tieferen Gewebspartien weiteren Angriffen der Galle und der Fermente auszusetzen. Dabei lassen sich die einzelnen Wirkungen schwer voneinander abgrenzen. Desgleichen müssen die kleinen Nekroseherde der Leber im Anschluß an hoch-

gradige Gallenstauungen als postmortale oder agonale Veränderungen aufgefaßt werden, da sie entzündliche Reaktionen vernissen lassen, obwohl doch im Tierversuch solche auf Galleinjektionen im Vordergrunde stehen. Auch die Schleimhauterosionen der Gallenblase lassen auf postmortale Umwandlungen schließen, wie bereits aus den Untersuchungen *Werthemanns* an Leichengallenblasen hervorgeht.

### Zusammenfassung.

Die Galle besitzt die Fähigkeit, Gewebsnekrosen zu erzeugen und starke entzündliche Reaktionen auszulösen.

1. Dies wurde an der Haut der Ratte mit Injektionen von steriler Kindergalle untersucht, wobei nach kürzester Zeit ausgedehnte Nekrosen der ganzen Cutis auftraten.
2. Es fielen neben den Entzündungsprozessen bei Verdünnungen der Kindergalle (10% und 25% mit physiologischer Kochsalzlösung) Abbauprozesse an der quergestreiften Muskulatur auf.
3. Injektionen in die Wand des Drüsenmagens der Ratte führten zu Phlegmonen und Ulcusbildungen, die teilweise in Perforationen übergingen. Auch hierbei fielen die Abbauprozesse an der glatten Muskulatur des Magens auf.
4. Als die wesentlichsten Entzündungserreger der bekannten Gallebestandteile konnten die gallensauren Salze, das Natrium glycocholicum und taurocholicum, ermittelt werden.

---

### Literaturverzeichnis.

- Bastien*: Virchows Arch. 220 (1915). — *Blad*: Arch. klin. Chir. 109 (1918). — *Büngeler*: Frankf. Z. Path. 44 (1933). — *Bürger u. Uicker*: Klin. Wschr. 1937 I, 334. — *Clairmont u. v. Haberer*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 122. — *Garschin*: Zit. nach *Versé*: Verh. dtsch. path. Ges. 1923. — *Hesse, Zeppmeisel, Vonderlün*: Klin. Wschr. 1937 I, 190. — *Jeney, v.*: Virchows Arch. 280. — *Nauwercer u. Lübke*: Berl. klin. Wschr. 1913 I, 624. — *Noetzel*: Arch. klin. Chir. 93. — *Opie*: Zit. nach *Westphal*: Z. klin. Med. 109. — *Paijkull*: Zit. nach *Hammarsten*: Lehrbuch der physiologischen Chemie. — *Rosenthal, Wislicki u. Melchior*: Z. exper. Med. 54. — *Seyderhelm u. Tammann*: Klin. Wschr. 1927 II, 1177. — *Tayle u. Kurth*: Klin. Wschr. 1937 II, 1795. — *Werthemann*: Verh. dtsch. path. Ges. 1931. — *Westphal*: Z. klin. Med. 109.
-