

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

Untersuchungen über gewebsauflösende Wirkung der Galle und ihrer Salze.

Von
Hans-Ulrich Kettner.

Mit 6 Abbildungen im Text.
(Eingegangen am 5. Juli 1938.)

In einem Vortrag auf der Tagung der deutschen Pathologischen Gesellschaft im Jahre 1936 teilte Schürmann die Ergebnisse von Untersuchungen mit, die sich mit dem Schicksal von ausgepflanztem Gewebe in Blutflüssigkeiten befaßten. Ausgehend von Unklarheiten über die Auffassung der Entstehung der Infarktnekrose untersuchte er besonders die Entstehung der von ihm sog. „Randnekrose“ unter der Einwirkung eines systematisch verschieden gestalteten Milieus. Während Stückchen von Rattenleber in konzentriertem Embryonalextrakt oder in inaktiviertem Embryonalextrakt oder *Carrel-Lindberghscher* Flüssigkeit tagelang ihre Kernfärbbarkeit behielten, zeigte sich bei Aufenthalt in Vollblut oder Plasma oder Serum eine schnell einsetzende Entkernung der Randbezirke (Randnekrose), die nach 8 Stunden noch schmal war, nach 72 Stunden in der Regel das ganze Leberstückchen ergriffen hatte. Serum hatte einen stärkeren Effekt als Plasma oder Vollblut. Diese Randveränderungen entsprachen histologisch ganz denen der Implantationsrandnekrose. Durch Inaktivierung des Serums wurde die Entkernung verzögert, woraus auf eine fermentartige Natur des entkernenden Faktors geschlossen wurde. Ebenso trat bei Inaktivierung oder Abkochung der Leberstückchen eine Verzögerung der Randreaktion auf. Inaktivierte oder gekochte Leberstückchen in inaktiviertem Serum zeigten auch nach 4tägiger Versuchsdauer keine Entkernung.

Unabhängig von diesen Randveränderungen traten im Inneren der ausgepflanzten Leberstückchen, durch eine deutlich erhaltene Zone von der Peripherie getrennt, Veränderungen auf, die mit Recht als Autolyse bezeichnet werden.

Unter den gegebenen Versuchsbedingungen treten also, wie das schon von Rössle unter anderer Versuchsanordnung festgestellt wurde, neben den autolytischen Vorgängen *heterolytische* auf, die mit dem das Gewebe umgebenden Milieu in ihrer Stärke außerordentlich wechseln und zweifellos mit der Kernlosigkeit des Infarktrandes im lebenden Körper irgendwie vergleichbar sind.

Die folgenden Untersuchungen haben den Zweck, ein völlig anderes Milieu in bezug auf seine heterolytische Wirkung zu untersuchen, nämlich

die Galle. Ihre Wirkung sollte mit der von Kochsalz und Serum verglichen werden.

Die Veranlassung zu den Versuchen war eine doppelte. Einmal zeigten Untersuchungen am Leichenmaterial, wie jedem bekannt, daß die Schleimhaut der Gallenblase in der Regel völlige Kernlosigkeit aufweist. Es müssen sich also hier bald nach dem Tode autolytische oder heterolytische Vorgänge abspielen, die so stark sind, daß die Entkernung des Gewebes meist viel höhere Grade erreicht als in den Schleimhäuten des Magen-Darmkanals, bei denen fermentative Wirkungen als ursächlich angesehen werden können. In der Galle ist aber von einem Gehalt der Flüssigkeit an Fermenten nichts bekannt. Es war also die Frage zu stellen, welche Stoffe die Gallenflüssigkeit zu ihrer weitgehenden heterolytischen Wirkung befähigten.

Zweitens hatten Untersuchungen, die am hiesigen Institut von *Ausbüttel* vorgenommen und in ihren Ergebnissen auf der Tagung der Nord- und Ostdeutschen Pathologen in *Dresden* im Februar 1938 gezeigt wurden, bewiesen, daß die Galle (auch bei starker Verdünnung) bei Einspritzung in die Gewebe der Unterhaut oder der Submucosa des Magens zu ausgedehnten Gewebsnekrosen besonders der Muskulatur führte und sehr starke entzündliche Reaktionen auszulösen imstande war. Es lag nahe, den Versuch anzustellen, ob sich eine ähnliche gewebsauflösende Wirkung der Galle auch im Reagensglas im Heterolyseversuch nachweisen ließe.

Einer solchen gewebsauflösenden Kraft könnte auch eine praktische Bedeutung zukommen. Wenn auch das Oberflächenepithel der Gallenblasen- oder Dünndarmschleimhaut im lebenden Zustand offenbar gegenüber einer solchen gewebsschädigenden Wirkung der Galle unempfindlich ist, so müßte doch damit gerechnet werden, daß bei oberflächlichen Epithelschädigungen oder Epithelverlusten Galle unmittelbar mit dem subepithelialen Gewebe in Berührung kommt und nun seine histolytische Wirkung gegenüber diesem empfindlicheren und ungeschützten Gewebe entfaltet. So wäre es denkbar, daß sich aus oberflächlichem Epithelschaden durch die Einwirkung der Gallenflüssigkeit größere Geschwürsbildungen, sei es in der Gallenblase selbst, sei es im Duodenum entwickeln. D. h. es könnte diese histolytische Wirkung der Galle vielleicht eine Bedeutung bei der Entstehung größerer tiefgreifender Geschwürsbildungen in der Gallenblase oder dem Magen-Darmkanal bekommen.

Das Ziel der Untersuchungen war also, zunächst einmal festzustellen, ob der Galle eine besondere heterolytische Fähigkeit eigen ist.

Unsere Versuchsanordnung war folgende:

Steril entnommene möglichst gleichgroße Rattenleberstückchen von etwa 3—4 qmm Größe wurden bei 37° in sterilisierter Rindergalle, frischem Hammelserum, physiologischer Kochsalzlösung und ferner in Lösungen von 4%igem Natriunglykocholat, 0,8%igem Natriumaurocholat und 1,4%igem Harnstoff aufbewahrt. Sie wurden dann nach bestimmter Zeit

in Formalin fixiert und am mikroskopischen Schnitt beurteilt. Die Lösungen von Natriumglykocholat, Natriumtaurocholat und Harnstoff entsprechen in ihrer Konzentration nach *Tagle* und *Kurth* ihrem Vorkommen in der menschlichen Galle. Die von uns verwandte Rindergalle mußten wir, um sie keimfrei zu erhalten, zweimal je eine Viertelstunde in strömendem Dampf sterilisieren. Die Versuchsdauer betrug 4--39 Stunden. Im ganzen wurden 20 Versuchsreihen angesetzt.

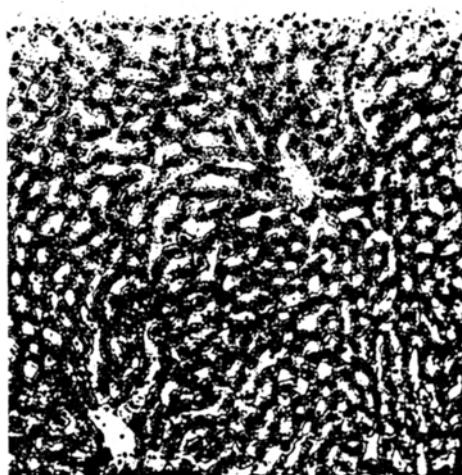


Abb. 1. Leber in Serum, 5 Stunden.

eine deutliche Randzone, in der die Zellen verquollen, ihre Grenzen aber meist noch zu erkennen waren. Kerne ließen sich nur in geringer Zahl

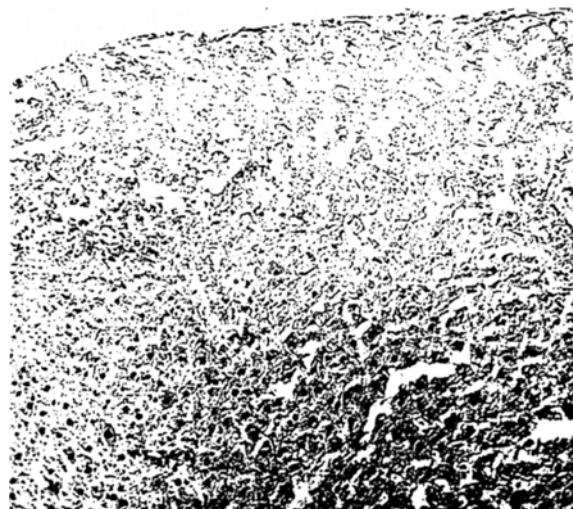


Abb. 2. Leber in Galle, 5 Stunden.

völlig abgeblaßt nachweisen. In nicht allen Fällen folgte ein gegen die Randzone scharf abgegrenztes schmales Gebiet, in dem die Kerne geschrumpft

und stärker färbbar waren. Sie zeigten ein homogenes Aussehen und ließen die normale Kernstruktur vermissen. In der Mitte war das Gewebe bei einer unter der 24-Stundengrenze liegenden Behandlungsdauer nicht verändert. Nach 30 Stunden beobachteten wir in der Regel *autolytische* Veränderungen im Zentrum: Das Protoplasma der Zellen war blasser gefärbt, ebenso die Kerne, ihr Chromatin schollig zerfallen, auch Kerntrümmer traten auf. Ein unterschiedliches Verhalten der Parenchym-, Bindegewebs- und Endothelkerne konnten wir nicht sicher nachweisen. Im wesentlichen entsprechen unsere Befunde den bereits beschriebenen Bildern.

Beim Vergleich unserer Versuche konnten wir nun sehr erhebliche Unterschiede in der Wirksamkeit der verschiedenen Explantatflüssigkeiten feststellen. Die stärkste Wirkung erzielten wir mit Galle. Schon nach 4 Stunden sahen wir eine deutliche Randzonenbildung, nach spätestens 12 Stunden war in allen Fällen völlige Histiolyse eingetreten, die, wie sich aus kürzer behandelten Stücken ergab, von außen nach innen fortgeschritten, also sicher als Gallewirkung aufzufassen war.

Eine Übersicht über die Versuchsergebnisse eines rund 5 Stunden durchgeführten Versuches zeigen die Abbildungen 1–4.

Abb. 1 stammt von einem Serumversuch. Die Leber zeigt voll erhaltene Struktur. Die Kerne sind überall gut gefärbt. Auch am Rande ist nicht die Spur einer Histiolyse festzustellen. Vielleicht sind die Kerne hier ein wenig pyknotisch, verkleinert. Eine Entkernung ist nicht aufgetreten. Demgegenüber weist Abb. 2 von einem Gallenversuch von 5 Stunden schon eine weitgehende Kernlosigkeit der Randschichten auf. Im Zentrum des Leberstückchens (rechts unten im Bild) ist Struktur und Kernfärbung noch gut erhalten. Irgendwelche autolytischen Vorgänge sind noch nicht nachzuweisen. Die ganze Peripherie ist völlig kernlos oder lässt höchstens hier und da noch Schatten von Kern erkennen. Aber auch die Protoplasmastruktur ist in dieser kurzen Zeit bereits hochgradig verwischt, das ganze Gewebe aufgelockert, die Gewebsauflösung ist in vollem Gange.

Ähnlich, wenn auch weniger hochgradig, sind die Veränderungen in Abb. 3. Das entsprechende Leberstückchen ist 5 Stunden in einer 4%igen

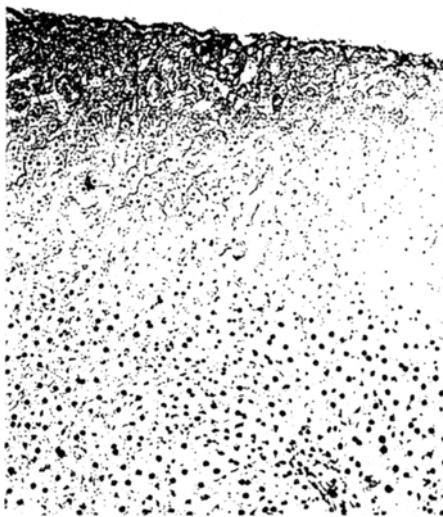


Abb. 3. Leber in glykocholsaurem Natron,
5 Stunden.

Lösung von glykocholsaurem Natron bei der üblichen Brutschranktemperatur aufgehoben worden und zeigt in der Peripherie völlige Kernlosigkeit mit Aufhebung der Gewebsstruktur. Die Randzone (bei gleicher Vergrößerung aufgenommen wie Abb. 2) ist deutlich schmäler wie in Abb. 2. Unter der völlig kernlosen Zone sieht man eine solche abgeblätter Kerne, die dann allmählich in die der erhaltenen Leberzellen übergeht.

Abb. 4 endlich (Leber, 5 Stunden in einer 0,8%igen Lösung von taurocholsaurem Natron) zeigt nur sehr geringfügige Veränderungen. Das Bild könnte gewisse karyorhektische Veränderungen vor-

täuschen, die in der Tiefe des Präparates auftreten. Eindeutig waren diese Befunde im mikroskopischen Bilde nicht. Die Randzone zeigt jedenfalls eine gut erhaltene Gesamtstruktur bei gut gefärbten Kernen, die höchstens eine gewisse dichtere Beschaffenheit erkennen lassen.

Wir haben also die höchste histolytische Wirkung bei Aufenthalt in Vollgalle, eine deutliche, wenn auch abgeschwächte in glykocholsaurem Natron, fehlende Wirkung im Serum und taurocholsaurem Natron. Auch die in Harnstoff und in physiologischer Kochsalzlösung eingelegten Stücke ließen keinerlei Randzonenbildung in dieser Zeit erkennen.

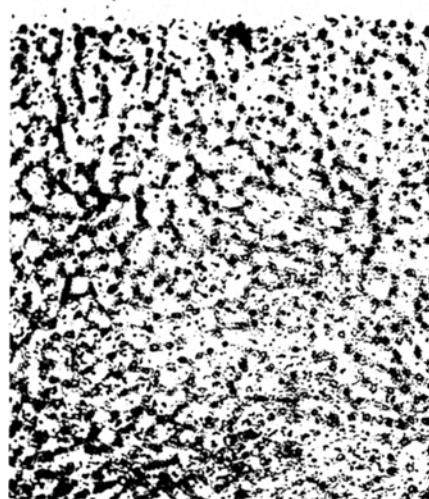


Abb. 4. Leber in taurocholsaurem Natron,
5 Stunden.

Die *erste Serumwirkung* sahen wir nach 9 Stunden. Das Zellprotoplasma war im Randbezirk verquollen, die Kerne geschrumpft und stärker färbar, aber erhalten. Um eine kernlose Randzone, dem Bilde nach 4stündiger Gallewirkung entsprechend, zu erzielen, mußten wir über 20 Stunden mit Serum behandeln. Zu volliger Histolyse kam es bei unseren bis zu 39 Stunden dauernden Versuchen hierbei nie.

Eindrucksvoll ist die Gegenüberstellung von 2 Bildern aus einem 22 Stunden durchgeföhrten Versuch.

Abb. 5 zeigt den Serumversuch. Die Leberstruktur ist voll erhalten, eine deutliche Randzone ist auch hier noch nicht nachzuweisen. Das gleichzeitig in Galle eingelegte Leberstückchen derselben Ratte (Abb. 6) läßt zwar noch Andeutungen des groben Aufbaus der Leber erkennen, ist aber völlig kernlos. Auch das Protoplasma der Leberzellen ist in voller Auflösung begriffen, so daß nur noch die grobe Balkenzeichnung des



Abb. 5. Leber in Serum, 22 Stunden.

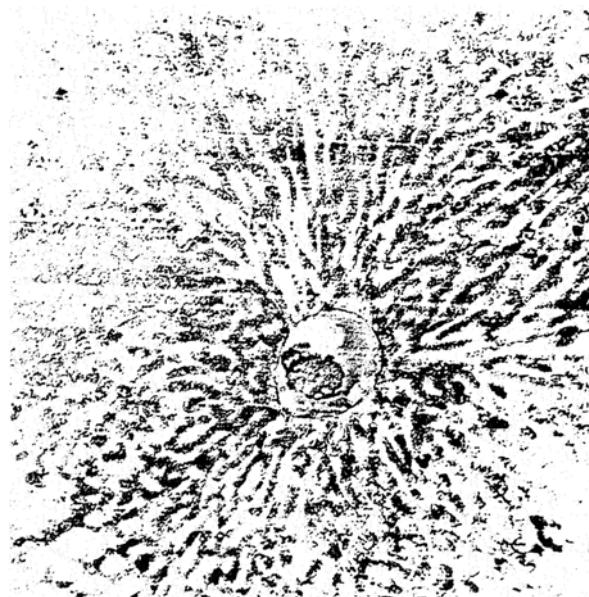


Abb. 6. Leber in Galle, 22 Stunden.

Lebergewebes zu erkennen ist. Aus dem gleichen Versuch zeigt die in glykocholsaures Natron eingelegte Leber deutliche Randzonenbildung, wenn auch nicht so fortgeschrittene Auflösung wie Abb. 6, die in taurocholsaures Natron eingelegten Leberteile lassen keine wesentliche Gewebsauflösung erkennen.

Fassen wir das Ergebnis dieser Untersuchungen zusammen, so kann man sagen, daß, im Verhältnis zum Blutserum, der Galle eine besonders ausgeprägte gewebsauflösende Kraft zukommt.

Unter den Bestandteilen der Gallenflüssigkeit, die für diese Wirkung verantwortlich zu machen sind, scheiden das Cholesterin und die Gallenfarbstoffe ohne weiteres aus. Sie sind so häufig auf ihre Einwirkung auf Gewebe untersucht worden, daß sie wohl vernachlässigt werden können. Blieben also in der Hauptsache die Gallensäuren zur Untersuchung übrig. Die verschiedenen Reihen haben eindeutig erwiesen, daß dem glykocholsauren Natron in einer Konzentration, wie es in der Galle vorhanden ist, eine deutliche histolytische Kraft zukommt. Das taurocholsaure Natron erwies sich im allgemeinen als unwirksam. Die Histolyse ist also wohl in der Hauptsache dem glykocholsauren Natron zuzuschreiben. Allerdings erwies sich die Gesamtgalle wirksamer als die untersuchte Salzlösung allein. Es ist wohl denkbar, daß die Kombination der verschiedenen Gallensäuresalze die gleiche Wirkung entfalten wird wie die Gesamtgalle.

Daß neben diesen Salzwirkungen noch irgendwelche fermentativen Kräfte eine Rolle spielen, ist unwahrscheinlich, da wir nur mit Flüssigkeit gearbeitet haben, die 2mal bis zum Siedepunkt erhitzt worden ist, also sicherlich keine wirksamen Fermente mehr enthält.

Dürfen wir nun aus unseren Ergebnissen irgendwelche Schlüsse auf Verhältnisse beim Menschen während des Lebens ziehen?

Zunächst ist der eine Schluß wohl berechtigt, daß die postmortale Histolyse der Gallenblasenschleimhaut auf die nachgewiesene gewebsauflösende Kraft der Galle und besonders ihrer Salze zurückzuführen ist. Daß sie im Leben nicht eintritt, muß durch eine besondere Widerstandsfähigkeit des lebenden Epithels erklärt werden.

Weitere Schlüsse sind aus unseren Versuchen selbst nicht berechtigt, da wir nicht mit lebendem, sondern mit totem Gewebe gearbeitet haben. Doch deuten schon die Erfahrungen der *Bakteriologen* darauf hin, daß gewisse lebende Bakterien von der Galle oder ihren Salzen abgetötet und aufgelöst werden.

Weiter bewiesen die Versuche von *Ausbüttel*, die auf der Dresdener Tagung der Nord-Ostdeutschen Pathologen vorgetragen worden sind und in der vorstehenden Arbeit veröffentlicht werden, daß die gleiche gewebsauflösende Kraft der Galle auch ihre Wirkung entfalten kann, wenn sie mit einem gegen sie nicht geschützten Gewebe in Berührung kommt. Denn in seinen Versuchen ließen sich schon bei starken Verdünnungen

der Galle eindeutige Gewebsschädigungen der Muskulatur und des Bindegewebes mit starker entzündlicher Reaktion nachweisen.

Wenn hier im Experiment Wirkungen auf das lebende Gewebe zu erkennen sind, so werden wir berechtigt sein, solche Wirkungen auch beim Menschen zu erwarten. Jeder kennt die Lebergewebs-, „Nekrosen“, die sich in der Umgebung von Gallenstauungen nachweisen lassen. Manches davon mag als postmortale Histiolyse anzusehen sein. Es ist aber durchaus möglich, daß die aus den Gallencapillaren austretende Galle auch schon im Leben histolytische Wirkungen entfaltet, in sehr viel stärkerem Grade als wir das beim Serum nach den Dysorievorstellungen von Schürmann annehmen müssen.

Und wenn hier im Lebergewebe und im Experiment gewebszerstörende Wirkungen der Galle auch im Leben nachgewiesen worden sind, so muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß bei Fehlen des Epithelschutzes in der Gallenblase oder im Duodenum eine Wirkung der Galle auf die tieferen Schleimhautteile eintritt, die so dazu beitragen kann, einen oberflächlichen Defekt des Epithels, eine Erosion, in ein Geschwür umzuwandeln.

Doch sollen diese Fragen in weiteren Untersuchungen geprüft werden.

Literatur.

- Benecke: Beitr. path. Anat. **74**, 2 (1925). — Lehmann-Furius: Frankf. Z. Path. **47** (1934). — Letterer: Verh. dtsch. path. Ges. **27**, 254 (1934). — Merkle u. Groll: Beitr. path. Anat. **92**, 518 (1933/34). — Peter: Verh. dtsch. path. Ges. **29**, 245 (1936). — Ribbert: Virchows Arch. **155**, 201 (1899). — Rössle: Virchows Arch. **291**, 1 (1933). — Sitzgsber. preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl. 30. Jan. 1936. — Schnapnuff: Beitr. path. Anat. **79**, 781 (1928). — Schürmann: Verh. dtsch. path. Ges. **29**, 234 (1936). — Schürmann u. MacMahon: Virchows Arch. **291**, 47 (1933). — Siegmund: Disk.-Bem. Verh. dtsch. path. Ges. **29**, 251 (1936). — Staemmler: Disk.-Bem. Verh. dtsch. path. Ges. **29**, 251 (1936). — Tagle u. Kurth: Klin. Wschr. **51**, 1795 (1937). — Teerbrüggen: Beitr. path. Anat. **98**, 264 (1937).