



aus dem pathologischen Institute zu Kiel.

Zur pathologischen Bedeutung der Drüsen in der menschlichen Gallenblase.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde

der medizinischen Fakultät in Kiel

vorgelegt von

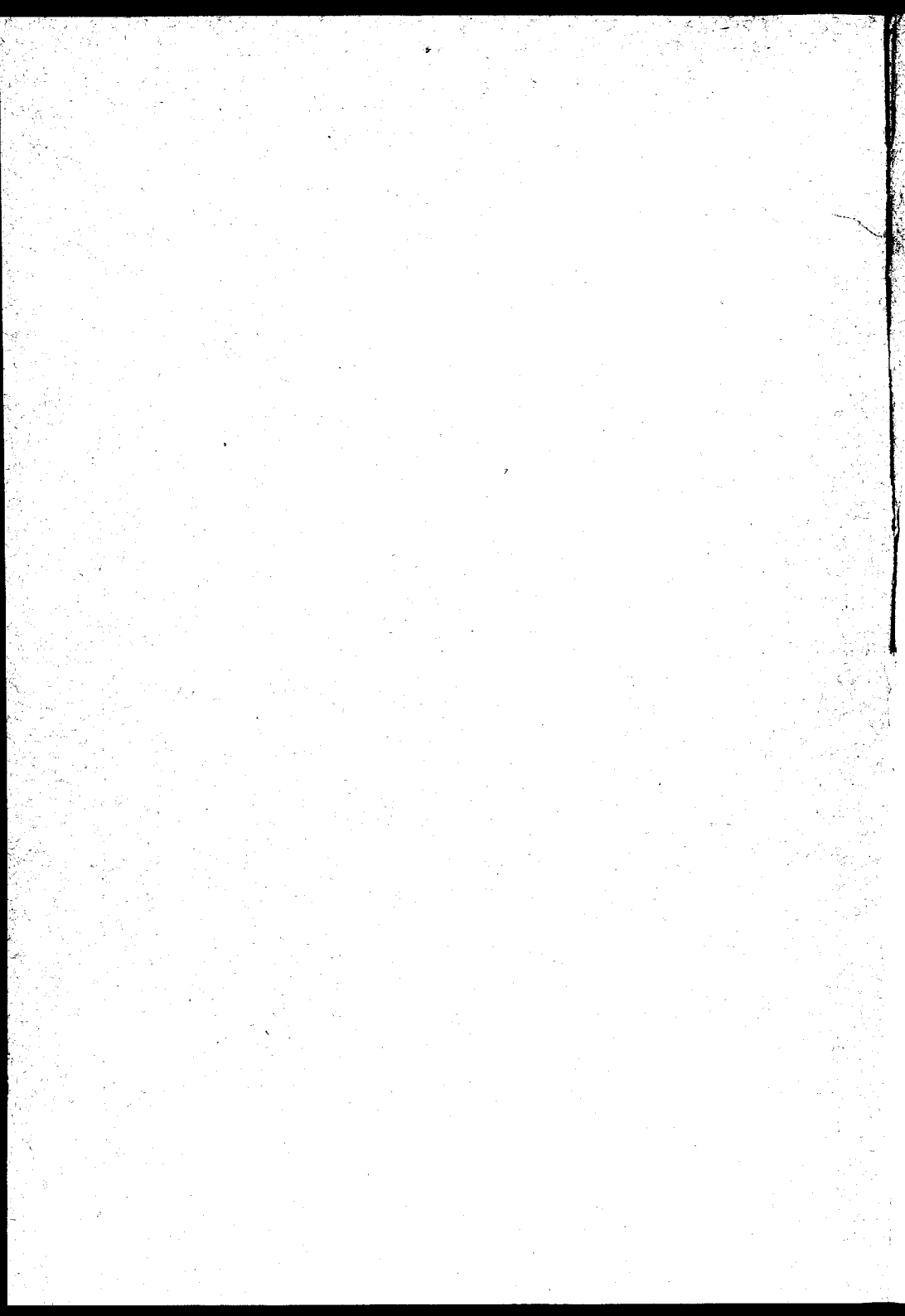
Adolf Müller,
approb. Arzt aus Magdeburg.



KIEL.

Druck von L. Handorff.

1895.



Aus dem pathologischen Institute zu Kiel.

Zur
pathologischen Bedeutung der Drüsen
in der menschlichen Gallenblase.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde

der medizinischen Fakultät in Kiel

vorgelegt von

Adolf Müller,
approb. Arzt aus Magdeburg.



KIEL.

Druck von L. Handorff.

1895.

No. 26.

Rektoratsjahr 1895/96.

Referent: Dr. Heller.

Zum Druck genehmigt:

Quincke,
z. Z. Dekan.

14. VI. 95.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit.

Nachdem in den vierziger Jahren dieses Jahrhunderts Durand-Fardel¹⁾ zum ersten Mal das Vorkommen des primären Gallenblasenkrebses nachgewiesen hatte und seitdem man durch sorgfältigere Beobachtung zu der Erkenntnis gelangt war, dass diese Krankheit doch nicht so selten sei, als es zunächst den Anschein hatte, wandte sich mit Recht das Interesse des Klinikers und des pathologischen Anatomen in erhöhtem Maasse den Leiden der Gallenblase zu. Es ist daher nicht zu verwundern, wenn im Laufe der Zeit die Litteratur über diesen Gegenstand eine ziemlich umfangreiche geworden ist.

Ich möchte nun zuerst kurz zusammenfassen, zu welchen Resultaten die bisherigen Bearbeiter dieses Kapitels gelangt sind, indem ich mich dabei allerdings auf die Punkte beschränken muss, die als Grundlage meiner Arbeit in Betracht kommen.

Das ungleich häufigste Leiden der Gallenblase stellen die Gallensteine dar, sie bilden dort, wo ein grosses Material vorliegt, einen beinahe alltäglichen Sectionsbefund. Peters²⁾ kommt in seiner Statistik aus d. path. Inst. zu Kiel zu dem Resultat, dass sich bei 14670 Sectionen 1003 Fälle mit Steinen fanden d. h. bei 6,83% aller Fälle. Ausserdem führt seine Statistik den Beweis, dass Steine weit häufiger beim weiblichen, als beim männlichen Geschlecht vorkommen; nämlich 3,73% Fälle mit Steinen beim männl. Geschlecht stehen 10,88% beim weibl. Geschlecht gegenüber. Diese Thatsache haben Heller-Kiel³⁾ und Marchand-Marburg⁴⁾ auf die schädigenden Schnürwirkungen des Corsets zurückgeführt, und andere Autoren sind dieser Ansicht in der Folge beigetreten. Es ist ja wohl auch keine Frage, dass durch das Schnüren leicht eine Erschwerung der Gallenentleerung und damit eine Stauung in der Gallenblase

¹⁾ Schmidts Jahrbücher Bd. 29. 5. 31. Bd. 33. 5. 33.

²⁾ Gallensteinstatistik. J. D. Kiel 1890.

³⁾ Mitteilungen für den Verein Schleswig-Holstein. Ärzte 1886.

⁴⁾ Deutsche medic. Wochenschrift 1888 No. 12.

hervorgerufen werden kann, die selbstredend ein die Steinbildung begünstigendes Moment darbietet.

Die Anwesenheit der Steine wird verständlicherweise in den meisten Fällen nicht ohne schädigenden Einfluss bleiben und in der That lassen die Gallenblasen, welche Steine enthielten, sehr oft schon makroskopisch die dadurch gesetzten Veränderungen erkennen. Peters¹⁾ führt in seiner Statistik aus, dass in 26,7% die Blase durch die Steine beschädigt war, diese Blasen zeigten Ektasie, Narben, Krebs oder waren zerstört. Zu einem besonderen interessanten Resultat aber führten die statistischen Zusammenstellungen über das gleichzeitige Vorkommen von Gallensteinen und Gallenblasenkrebs. Tiedemann²⁾ hat 74 Fälle von Gallenblasenkrebs zusammengestellt, unter diesen fanden sich 59 mal Steine d. h. in 79,7%. Auf das Geschlecht verteilen sich diese Fälle derart, dass 11,3% das männliche, hingegen 88,7% das weibliche Geschlecht betreffen.

Bei solchen Zahlen lässt sich natürlich nicht mehr von Zufall reden, wir müssen notgedrungen einen Zusammenhang zwischen Steinen und Carcinom annehmen, und es konnte sich nur darum handeln, festzustellen, welche Veränderung die primäre sei. Während man nun früher vielfach die Ansicht hatte, der Krebs sei für die Steinbildung verantwortlich zu machen, steht man heute wohl allgemein auf dem Standpunkte, dass vielmehr die Gallensteine ein äusserst wichtiges aetiologisches Moment für den Gallenblasenkrebs abgeben.

Über diesen Punkt hat besonders K. Zenker gearbeitet, der seine Erfahrungen darüber im Jahre 1889 veröffentlichte³⁾. Diese Arbeit, welche auch die normalen histologischen Verhältnisse der Gallenblase berücksichtigt, steht nun sichtlich unter dem Einfluss der im gleichen Jahre erschienenen Arbeit von Hauser: Das chron. Magengeschwür, sein Vernarbungsprocess und dessen Beziehungen zur Entwicklung des Magencarcinoms. Es war ja auch sicher äusserst verlockend, nach den vorzüglichen Resultaten, die Hauser bei seinen Untersuchungen von Magennarben u. s. w. gehabt hatte, in gleichem Sinne auch über die Gallenblase weiterzuarbeiten. Indessen scheinen mir die Resultate von Zenker doch bei weitem nicht so förderlich für die Frage des Gallenblasenkrebses

¹⁾ l. c.

²⁾ Zur Kasuistik des primären Gallenblasenkrebses, I. D. Kiel 1891.

³⁾ D. Archiv für klin. Med. Bd. 44.

zu sein, als die von Hausser bezüglich des Magenkrebses. Erstens nämlich fehlt ihm, wie Zenker dies ja auch zum Schluss¹⁾ selbst erklärt, der directe Beweis dafür, dass sich auf dem Boden einer Gallensteinnarbe ein Krebs entwickelt, und ferner leidet die Arbeit in dem Punkt der atypischen Drüsenwucherungen, die wir der vicariirenden Hypertrofie gewisser Organe z. B. der Nieren vergleichen sollen, an einer gewissen Inconsequenz. Zenker erklärt nämlich einmal²⁾: „Die Drüsen der Gallenblase sind ausserordentlich spärlich, einige Autoren haben sie sogar ganz geleugnet“ fügt dem noch hinzu, dass er selbst „in zahlreichen Praeparaten nur 2 Stück“ finden konnte, und äussert sich später, um die starken Drüsenwucherungen zu erklären, die er in einer Gallenblase fand, die im Anschluss an eine durch Steine bedingte Geschwürsbildung geschrumpft war, folgendermassen³⁾:

„Durch den Geschwürsprocess sind zahlreiche Drüsen vollkommen, viele teilweise zu Grunde gegangen. Neue Drüsen zu bilden, dazu fehlt der Natur die Macht, wohl aber kann sie durch vermehrtes Wachstum der übriggebliebenen Drüsenteile Ersatz für die ersteren bieten u. s. w.“ —

Ich sollte meinen, dass hier ein ohne weiteres nicht zu lösender Widerspruch steckt; denn wenn wirklich die Drüsen der Gallenblase so selten sind, so wird beim Untergang eines Teils derselben, kein derartiges Regenerationsbedürfnis vorliegen, dass plötzlich die ganze Wandung einer geschrumpften Gallenblase von Drüsenwucherungen durchsetzt erscheint. Ferner scheint es mir nicht nötig, anzunehmen, dass durch den Geschwürsprocess zahlreiche Drüsen zu Grunde gehen, da Zenker ja doch selbst angiebt, wie selten die Drüsen der Gallenblase seien.

Ich möchte an dieser Stelle aussprechen, dass es ursprünglich nicht dieser Gesichtspunkt war, unter dem ich an die Abfassung meiner Arbeit herantrat. Erst im Verlaufe meiner eigenen Untersuchungen wurde ich auf die Wichtigkeit dieses Widerspruches aufmerksam und folgte der Sache weiter.

Die eigentliche Anregung zu den von mir angestellten Untersuchungen gab vielmehr eine im Jahre 1894 in Kiel erschienene I. D. von Weltz: Über Divertikel der Gallenblase.

¹⁾ I. c. S. 184.

²⁾ I. c. S. 178.

³⁾ I. c. S. 181 ff.

In dieser Schrift findet sich nämlich einmal ein Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen cystisch entarteten Drüsen und Divertikeln, ferner geschieht eines Adenoms in der Umgebung eines Divertikels Erwähnung und andererseits muss Weltz hinzufügen, dass es ihm im übrigen nicht gelungen ist, in normalen Gallenblasen Drüsen nachzuweisen.

Während sich nun also durch die patholog. Anatomie der Gallenblase die Mitbeteiligung der Drüsen wie ein roter Faden hindurchzieht, hören wir auf der anderen Seite, dass die Autoren sich noch gar nicht einig sind, wie es überhaupt mit dem Vorkommen der Drüsen in der normalen Gallenblase steht. Diese auffällende Erscheinung veranlasste seiner Zeit meinen hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Heller, mich zu weiteren Untersuchungen in diesem Sinne anzuregen.

Was meine Arbeiten gefördert haben, ist in folgendem niedergelegt. Ich muss selbstredend dabei auch auf die normale Histologie der Gallenblase zurückgreifen und kann ferner nicht umhin, mehrfach dabei auf die bisher von mir nur in wenigen Zügen skizzierte Litteratur noch näher einzugehen.

Meine Untersuchungen erstrecken sich vorläufig auf 26 Gallenblasen, hiervon waren 20 makroskopisch und mikroskopisch normal, 5 waren steinhaltig, in der letzten endlich fand sich ein primärer Gallenblasenkrebs, der umfangreiche Metastasen gebildet hatte. Ungünstige äussere Umstände haben mich verhindert, bisher das gesamte von mir sonst gesammelte Material zu untersuchen; ich betrachte daher diese Arbeit nur als eine vorläufige Veröffentlichung und behalte mir vor, nach Weiterführung meiner Arbeiten an anderer Stelle auf die gleiche Sache noch einmal zurückzukommen.

An die Spitze des Teils meiner Arbeit, der die Histologie der normalen Gallenblase behandelt, möchte ich das setzen, was Zenker¹⁾ darüber schreibt:

„Wir unterscheiden an der Gallenblase vor allem eine aus vielfach sich durchkreuzenden Fasern bestehende Muskelschicht, welche an den freien Stellen der Gallenblase von ziemlicher Dicke, an den der Leber anliegenden Teilen auf eine schmale Schicht zurückgedrängt ist. Auf sie folgt direct die Schleimhaut, welche ein auf den ersten Blick äusserst verwirrendes Bild bietet. Wir sehen

¹⁾ I. c. S. 178

ihr Bindegewebe sich fortsetzen in äusserst feine, fadenförmige, zum Teil endständig sich teilende scheinbare Zotten; dazwischen dann solidere Zapfen, mehr oder weniger hoch sich erhebend, zum Teil wieder fingerförmige Ausläufer aussendend, alle mit einem schönen hohen Cylinderepithel überzogen, das sich in alle Buchten hineinsenkt. Die scheinbaren Zotten sind die Durchschnitte der makroskopisch sichtbaren zierlich gitterförmig angeordneten Leisten. Indem die Epitheleinsenkungen öfter auch im Querschnitt getroffen sind, zeigen sich reichliche den Drüsenlumina gleichende Gebilde, weshalb man auf den ersten Blick meint — und das war auch die früher allgemein herrschende Ansicht — dass man es mit einer sehr drüsenreichen Schleimhaut zu thun habe. Dem ist aber nicht so, die Drüsen der Gallenblase sind ausserordentlich spärlich, einige Autoren haben sie sogar ganz geleugnet. Nach Gerlach¹⁾ und Luschka²⁾, der dieselben sehr genau beschrieben hat und dem alle anderen Autoren folgen, existieren sie, aber in äusserst wechselnder Zahl, nach Luschka 6—15. Es sind acinöse Schleimdrüsen von höchstens 1 mm Grösse, meist kleiner. Ich konnte in zahlreichen Praeparaten nur 2 Stück finden von 0,4 mm im Durchmesser.“

Dieser Beschreibung habe ich nach meinen Untersuchungen eigentlich nichts Wesentliches hinzuzufügen. Ich fand in den sämtlichen von mir untersuchten normalen Blasen nie Drüsen. Meine Untersuchungsmethode habe ich dabei so exact als möglich zu gestalten gesucht, indem ich jede Gallenblase vom Fundus nach dem Blasenhalz zu in Segmente von 0,5—1 cm Höhe zerlegte und dann von jedem dieser Segmente eine Anzahl von Schnitten untersuchte. Selbstredend ist diese Methode nicht vollkommen, indessen würden bei ausgedehnteren Untersuchungen die Opfer an Zeit zu enorme sein, und ich bin der Ansicht, dass mich meine Befunde zum mindesten dazu berechtigen mich auf die Seite der früheren Autoren zu stellen, die ein höchst spärliches Vorkommen von Drüsen in der Gallenblase constatirt haben. Ferner giebt Zenger eine Schilderung des mikroskopischen Bildes, der die meisten Praeparate nicht gerecht werden können, weil ihnen fast stets der Epithelbesatz verloren gegangen ist, bevor die Fixirung vorgenommen werden konnte. Auf diesen Umstand hat auch bereits Weltz³⁾ aufmerksam gemacht,

¹⁾ Handbuch d. Gewebelehre. 2. Aufl. S. 345.

²⁾ Zeitschrift für ration. Med. 3. Reihe. Bd. IV. Heft 3. S. 189. 1859.

³⁾ l. c. S. 9.

und ich kann mich ihm nur völlig anschliessen. Nur in den durch die vorspringenden Leisten gebildeten Krypten erhält sich meist das Epithel, wodurch ein Bild entsteht, das bei der ersten Betrachtung um so leichter zu dem Irrtum führen kann, dass es sich um Drüsen handle.

Endlich möchte ich hier kurz eine technische Bemerkung bezüglich der Behandlung der Gallenblasen anknüpfen, indem ich eine Methode, die ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Thoma verdanke, als sehr empfehlenswert mitteile. Um nämlich möglichst alle Teile in der natürlichen Lage zu einander zu erhalten, wurde die Härtung der dazu geeigneten Gallenblasen d. h. derjenigen, in denen nicht durch Steine bedingte Schrumpfungen vor sich gegangen waren, in der Weise vorgenommen, dass unter constantem Druck mittels eingebundener Canüle die Blase von innen her mit absolutem Alcohol gefüllt wurde. Vorher war die Galle durch den durchschnittenen Blasenhalss entleert. Setzt man die Füllung der Blase nur solange fort, bis die normale Ausdehnung erreicht ist, und hängt man alsdann das Praeparat in Alcohol auf, so geben später die ringförmigen Schnitte der einzelnen Segmente äusserst übersichtliche Bilder, die den natürlichen Situs völlig erhalten zeigen und dabei den Vorteil gewähren, dass man sich stets mit grösster Leichtigkeit orientiren kann, welchen Teil der Wandung man vor sich hat. Leider ist dies Verfahren bei den um Steine herum geschrumpften Blasen nicht anwesendbar, da man ja hier stets das Organ eröffnen muss.

Eine eingehende Besprechung jedes einzelnen Falles der untersuchten normalen Gallenblasen unterlasse ich selbstredend als überflüssig, da dann nur Wiederholungen des einmal ausgeführten sich ergeben würden. Ich füge nur die Angaben über Alter und Geschlecht der Individuen, denen die Blasen entstammen, in folgendem bei:

Männl.	Weibl.
1 Mon.	1 Jahr
2 Mon. 11 Tage	3 Jahr
8 Mon.	20 Jahr
2 Jahr	32 Jahr
25 Jahr	34 Jahr
26 Jahr	36 Jahr
35 Jahr	44 Jahr

Männl.
37 Jahr
40 Jahr
49 Jahr
52 Jahr
59 Jahr

Weibl.
59 Jahr

Die Befunde der von mir untersuchten Gallenblasen, die Steine enthielten, sind folgende:

Fall I.

I. D., Arbeiter, 61 Jahr. Sect. No. 165. 1894. Sect. 19 $\frac{1}{2}$ h. post. mort.

Makroskopisch: Gallenblase prall mit Steinen gefüllt. Die Wandung zeigt sich verdickt. Auf der Schleimhautfläche sind die gitterartigen Leisten nur noch an einzelnen Stellen wahrnehmbar. Eigentliche Narben und Ulcerationen fehlen. Die Blase wird zur Untersuchung in 6 Segmente geteilt.

Mikroskopisch: Im allgemeinen zeigen die Schnitte sämtlicher Segmente das gleiche Bild:

Das Epithel der Schleimhaut ist an der freien Oberfläche nirgends erhalten. Nur in den Krypten findet sich noch die Epithelauskleidung und täuscht auf diese Weise drüsenartige Gebilde vor. Die Muskelschicht ist gegenüber Praeparaten aus normalen Gallenblasen verdickt. Nach aussen von der Muskelschicht liegend finden sich zahlreiche Drüsen-, Quer- und Längsschnitte, alle von hohem Cylinderepithel ausgekleidet, das sich in nichts von dem Epithel der Schleimhaut unterscheidet. Einzelne Drüsen weisen cystische Erweiterungen auf. Noch weiter nach aussen folgt eine Zone entzündlicher kleinzelliger Infiltration, die an einigen Stellen auch zwischen die Muskelbündel sich hineinerstreckt. Es folgt dann, wie normal, die Bindegewebsschicht, in der die Gefässe verlaufen und der Serosaüberzug; in die Bindegewebsschicht ist vereinzelt Fettgewebe eingelagert.

Fall II.

H. Arbeiterfrau, 38 Jahr. Sect. No. 51. 1895. Sect. 10 $\frac{1}{2}$ h. post. mort.

Makroskopisch. Gallenblase stark geschrumpft (1,5—2 cm lang, 1,5 cm breit) enthält 2 Gallensteine, deren Flächen gegeneinander abgeschliffen sind, von Orange Farbe und weissem Schleim. Innenfläche glatt. Ductus cysticus undurchgängig. Duct. hepat.

weit mit gelbl. Galle. Duct. choledoch. sehr weit, Schleimhaut gallig gefärbt. Gallenblase und Umgebung mit dem Querkolon bindegewebig verwachsen. Bindegewebe und Gallenwege und Pfortader schwielig verdickt.

Mikroskopisch: Die stark verdickte Wandung der Gallenblase zeigt in den meisten Schnitten eine glatte Schleimhautoberfläche, deren Epithel verloren gegangen ist. Einige Stellen sind ulcerirt, vielfach ist das Bindegewebe der Schleimhaut entzündlich infiltrirt. Die Muscularis ist ganz erheblich verdickt, ebenso stellenweise die Bindegewebsschicht nach aussen von der Muscularis. Überaus zahlreiche Drüenschläuche durchsetzen die Wandung bis an die äussere Bindegewebsschicht heran, teilweise sogar noch in diese hinein. Diese Drüsen zeigen insofern ein eigentümliches Verhalten, als ihr Lumen eine äusserst unregelmässige Grösse aufweist. Während die in der Submucosa gelegenen Schläuche meist die gewöhnliche Grösse auf dem Durchschnitt erkennen lassen, sind oft gerade die tief in der Wandung liegenden Drüsen stark erweitert, mitunter auch von unregelmässiger Form. An den Stellen der Wand, die der Leber anliegt, erstrecken sich die Drüsen bis an die Leberkapsel heran.

Fall III.

(Aus dem Leipziger patholog. Institute.)

A. K., 57 J. Sect. 6. IV. 95.

Mikroskopisch: Gallenblase stark geschrumpft in der queren Ausdehnung. In dem Lumen stecken, eng von der Wand umschlossen, 18 grössere und kleinere Steine. Die Schleimhaut ist mit weisslichem schleimig-eitrigem Secret überzogen. Galle ist nicht in der Blase nachweisbar.

Mikroskopisch: Hochgradige Wandveränderungen. Vermehrung des Bindegewebes. Massenhafte Drüsen durchsetzen die Wandung, sie lassen nur zum Teil regelmässige Drüsenform erkennen, vielfach sind sie ektatisch und offenbar dem Zug des schrumpfenden Bindegewebes folgend zu den mannigfaltigsten Formen ausgezogen. Oft sieht man die Drüsen nach aussen von der Muskularis, dieser parallel, in langen Zügen vorgeschoben. In den äusseren bindegewebigen Teil der Wandung ist reichlich Fettgewebe eingelagert. Einige Schnitte zeigen auch hier ausgedehnte entzündliche Infiltration. Das Epithel der Schleimhaut ist zum Teil in Reihen

abgehoben erhalten, zum grossen Teil aber verloren gegangen. Vielfach finden sich ulcerirte Stellen mit tiefgreifender Nekrose der Submucosa. Die Submucosa ist im übrigen fast durchgängig entzündlich infiltriert

Fall IV.

(Aus dem Leipziger pathologischen Institute.)

Makroskopisch: Blase klein, ihr Lumen ist gänzlich ausgefüllt durch 2 grosse Steine, der grössere von länglicher Form steckt im Fundusteil, der kleinere, mehr rund im Blasenhals. Zwischen beiden Teilen der Blase besteht nur eine enge Communication, da sich ein anscheinend narbiger Bindegewebsring eingeschoben hat.

Mikroskopisch: Während die übrigen Wandteile einen dem Fall III. sehr ähnlichen Befund ergeben, d. h. auch das Vorkommen von zahlreichen Drüsen und die übrigen durch die entzündliche Reizung bedingten Veränderungen, zeichnet sich die Stelle des Praeparates, wo sich der narbige Ring befindet, durch enorme Bindegewebsvermehrung aus, die einmal den schon makroskopisch sichtbaren leistenförmigen Vorsprung ausmacht, dann aber auch die Muscularis dieser Partie bis auf eine schmale Zone zusammengedrängt hat. Das Bindegewebe ist fast in ganzer Ausdehnung entzündlich infiltriert. Zu beiden Seiten der Narbe finden sich in langer Ausdehnung Durchschnitte von Drüsen, die in diesem Falle zum Teil sich dadurch auszeichnen, dass ihr Epithel den Charakter der hohen Cylinderzellen verloren und eine völlig kubische Form angenommen hat. Vielfach sind auch hier die Drüsen ektatisch und von unregelmässiger Form.

Fall V.

(Aus dem Leipziger pathologischen Institute.)

W. P., Wittwe, 72 Jahr. Sect. 19. IV. 1895.

Makroskopisch: Gallenblase von normaler Grösse; in ihr finden sich etwa 40 über erbsengrosse facettirte Steine. Sie enthält keine normale Galle, sondern ein weissliches, trübes fadenziehendes Sekret.

Mikroskopisch: Es konnten bisher nur Gefrierschnitte aus verschiedenen Abschnitten der Blase angefertigt werden. Diese Schnitte zeigten in völliger Übereinstimmung mit dem Befunde vom Fall III zahlreiche Drüsen, Hypertrophie der Muskulatur und entzündliche Infiltration an der Grenze von Muscularis und äusserer Bindegewebsschicht.



Ich knüpfe an diese Fälle kurz die Befunde bei einem Fall von primärem Gallenblasenkrebs, der im Leipziger pathologischen Institute zur Section kam.

C. Dr. 1894. S.-No. 682. S. am 25. VII. 94.

Der wesentliche Sectionsbefund lautet:

Diagnose: Carcinom der Gallenblase.

Carcinomknoten an der Leberpforte den Ductus choledochus comprimierend. Biliäre Lebercirrhose. Verdickung und Maceration der Gallenblasenwand. Krebsmetastasen auf dem Bauchfell, im Netz und in dem Appendices epiploicae. Allgemeine Anaemie. Milztumor. Ödem der Lungen. Ikterus. Laparotomiewunde.

Mikroskopisch: Zur Untersuchung standen mir 2 in Paraffin eingebettete Stücke der Gallenblasenwandung, sowie je eine Metastase im Netz und im Bauchfellüberzug des Zwerchfells zur Verfügung. Die hiervon entnommenen Schnitte ergaben folgende Bilder:

a) Die Gallenblasenwand ist stark verdickt (bis 0,6 cm); diese Verdickung ist grösstenteils bewirkt durch eine nach aussen von der Muskularis liegende Gewebsschicht, die in ihrer Hauptmasse aus Bindegewebe besteht. In dies Bindegewebe finden sich eingelagert drüsige Hohlräume von mannigfacher Grösse und Form. Von den eigentlichen Drüsen der Gallenblase, die auch in diesem Falle in der Schleimhaut sich finden, lassen sich jene drüsigen Hohlräume nur dadurch unterscheiden, dass die Höhe ihres Epithels eine äusserst wechselnde ist. Ferner sind die Hohlräume vielfach so weit, wie ich die echten Gallenblasendrüsen noch nicht gefunden habe. Die Schleimhautoberfläche ist vielfach nekrotisch, das Bindegewebe der Schleimhaut stark entzündlich infiltrirt und von zahlreichen Drüsen durchsetzt.

b) In den Metastasen tritt das Carcinom in völlig übereinstimmender Form auf. Sowohl in dem stark verdickten Bauchfell, wie im Netz finden sich massenhafte in Bindegewebe eingelagerte drüsige Gebilde von der oben geschilderten Beschaffenheit. Daneben findet man Durchschnitte von Drüsenschläuchen, die sich durch nichts von den echten Gallenblasendrüsen unterscheiden. Solide Epithelzapfen sind nicht nachzuweisen, sodass wir es also in diesem Falle mit einem echten Adeno-Carcinom zu thun haben.

Werfen wir jetzt einen Rückblick auf die Resultate meiner Untersuchungen!

Wie ich bereits zu Eingang bei Besprechung der histologischen Verhältnisse der normalen Gallenblase hervorhob, habe ich in dieser Hinsicht, dem was bisher darüber geschrieben war und insbesondere der Zunker'schen Beschreibung¹⁾ nichts Neues hinzuzufügen. Meine Ansicht über das Vorkommen von Drüsen in der normalen Gallenblase ist die, dass dieselben sehr selten sind und dass wir ein zahlreicheres Vorkommen zu den Ausnahmen zu rechnen haben. Wenn ich selbst auch niemals in einer normalen Gallenblase Drüsen habe nachweisen können, so hindert mich das doch nicht, diese Ansicht auszusprechen, weil ich nicht wegen eines Zufalls, der mich vielleicht gerade solche Blasen untersuchen liess, in denen keine Drüsen vorhanden waren, und bei der nicht idealen Untersuchungsmethode mich mit früheren Autoren in directen Widerspruch setzen möchte, und weil mir das massenhafte Vorkommen von Drüsen in pathologisch veränderten Blasen die Annahme sehr wahrscheinlich macht, dass sich normalerweise sehr wohl vereinzelte Drüsen finden können.

Ich will ganz offen aussprechen, dass mich dies negative Resultat bei dem Suchen nach Drüsen in normalen Gallenblasen zunächst stark verstimmt, schien es doch, als ob ich zur Klärung der Sachlage auf diese Weise nicht das Geringste beitragen könne. Nachdem ich indessen in den beiden zuerst untersuchten Blasen, die durch ihren Gehalt an Steinen pathologisch verändert waren, Drüsen in grosser Zahl gefunden hatte, bildete sich bei mir die Ansicht, dass vielleicht gerade das Vorhandensein zahlreicher Drüsen in der Gallenblase eine Disposition für spätere Erkrankungen bilden könne, eine Ansicht, in der ich durch meine folgenden Untersuchungen, die sich nur auf solche Blasen bezogen, die Steine enthielten, noch bestärkt bin.

Nehmen wir die Thatsache, dass ich in jedem beliebigen Schnitte, den ich aus der Wand solcher pathologisch veränderten Blasen entnahm, Drüsen fand, während ich in normalen Blasen solche nie nachweisen konnte, so muss uns doch diese Erscheinung auf den Gedanken bringen, dass ein Zusammenhang zwischen Steinen und dem massenhaften Vorkommen von Drüsen in der Gallenblasenwand existirt. Man könnte sich ja nun wohl denken, dass durch den Reiz der Steine die wenigen normalerweise vorhandenen Drüsen stark gewuchert sind, und könnte auf diese Weise

¹⁾ Siehe oben.

sich die mikroskopischen Befunde zu erklären suchen. Indessen erscheint es mir nicht wahrscheinlich, dass allein durch Wucherung der anerkannt sehr spärlichen Drüsen eine derartige Durchsetzung der ganzen Wandung mit Drüsenschläuchen erfolgt.

Ich neige vielmehr der Ansicht zu, dass in diesen Fällen von vornherein eine grosse Zahl von Drüsen vorhanden war, ohne dabei in Abrede zu stellen, dass ausserdem noch eine Wucherung der vorhandenen Drüsen das vorliegende mikroskopische Bild vervollständigt hat.

Selbstredend habe ich nach einer Erklärung des auffällenden Befundes von gleichzeitigem Vorkommen von massenhaften Drüsen und Steinen gesucht und führe im folgenden meine Gedanken darüber aus, ohne dabei meiner Ansicht mehr Wert beizumessen als jeder andern Hypothese, deren Schicksal es ja ist, von einer besseren früher oder später verdrängt zu werden.

Da die Drüsen Schleimdrüsen sind, wird sich auch schon bei normalem Secretionsverhalten die Zusammensetzung der Galle solcher Blase und einer solchen, die keine oder nur sehr spärliche Drüsen enthält, verschieden gestalten. Wir werden in einer Gallenblase, die zahlreiche Drüsen enthält, eine schleimhaltigere d. h. eine schwerer flüssige Galle erwarten müssen.

Die Folge dieser Thatsache wird die sein, dass der Ausfluss solcher Galle schon durch geringe Hindernisse ernstlich gestört werden kann. Wenn nun schon die Stagnation einer normal zusammengesetzten Galle die Steinbildung begünstigen soll, weil sich die stets vorhandenen körperlichen Elemente, die abgestossenen Epithelien zu dem organischen Substrat der Steine als Sediment sammeln können, so wird das in noch viel höherem Maasse der Fall sein bei einer stärker schleimhaltigen Galle, wo die zu Böden sinkenden Schleimflocken das organische Material zur Steinbildung nicht unerheblich vermehren.

Nehmen wir nun aber gar an, dass die Secretion der Drüsen aus Anlass eines Reizes, mag derselbe auf Bacterienwirkung beruhen oder nicht, die normalen Grenzen überschreitet, ein Zustand, den wir als Angiocholitis katarrhalis zu bezeichnen pflegen, so werden sich die Verhältnisse für die Steinbildung noch günstiger gestalten, weil nunmehr die Galle einen noch stärkeren Schleimgehalt bekommt und weil gleichzeitig eine stärkere Abstossung von Epithelien erfolgt. Wird jetzt dem Ausfliessen der Galle auch nur ein

geringes Hindernis in den Weg gelegt, wie es z. B. durch entzündliche Schwellung der Schleimhaut der Gallengänge, die entweder von der Gallenblase, oder auch vom Duodenum bei Gelegenheit eines der so häufigen Dünndarmkatarrhe, fortgeleitet sein mag, der Fall sein kann, so ist Stagnation die unausbleibliche Folge und die günstigsten Bedingungen zur Steinbildung sind gegeben.

Demnach möchte ich in dem Vorhandensein zahlreicher Drüsen in der Gallenblase eine Disposition für die Steinbildung erblicken und zwar eine wahrscheinlich sehr hochgradige Disposition, weil es weder mir noch anderen Bearbeitern gelungen ist, eine steinfreie Blase mit Drüsen in grösserer Zahl zu finden.

Ich bin mir wohl bewusst, damit eine Hypothese aufgestellt zu haben, die sicherlich nicht ohne Widerspruch bleiben wird. Beispielsweise wird man mit Recht die Fragen aufwerfen, warum ist denn das jugendliche Alter bis zu etwa 20 Jahren frei von Steinleiden, obwohl doch die Drüsen von Anfang an vorhanden sind, und warum ferner ist das weibliche Geschlecht so erheblich ungünstiger gestellt bezüglich der Gallenblasenerkrankungen?

Obschon ich mir selbst auf die erste Frage keine absolut genügende Antwort geben kann, führe ich sie an, um Vorwürfen entgegenzutreten, dass die obige Hypothese kritiklos aufgestellt sei. Wir dürfen vielleicht annehmen, dass einmal in dem jugendlichen Alter die Gallenwege besser durchgängig sind, dass ferner die motorische Kraft der Gallenblase eine grössere ist, beides Umstände, die einer Stagnation vorbeugen und auf diese Weise auch Individuen, die mit einer an Drüsen reichen Gallenblase ausgestattet sind, vor Steinleiden bewahren. Ich sage selbst, dass mir diese Erklärung noch nicht völlig genügt, vielleicht können spätere Untersuchungen, die auch eine etwa verschiedene chemische Zusammensetzung der Galle jugendlicher und älterer Individuen berücksichtigen müssen, hier Klarheit schaffen. Vor allem wäre es interessant, wenn es einmal gelänge, in einer kindlichen Gallenblase Drüsen in grösserer Zahl nachzuweisen. Freilich sind dazu, sofern nicht ein günstiger Zufall sich helfend hinzugesellt, ausserordentlich umfangreiche und zeitraubende Untersuchungen erforderlich.

Was die grössere Zahl der Steinleiden beim weiblichen Geschlecht betrifft, so möchte ich nicht von der von Heller-Kiel und Marchand-Marburg aufgestellten Annahme abgehen, dass wir diese Erscheinung als Folge des Schnürens anzusehen haben.

Das Schnüren bildet ohne Frage ein den Gallenabfluss erschwerendes Moment, indem die Gallengänge comprimirt oder abgeknickt werden. Es wird daher bei den Individuen, bei denen durch die Drüsenreiche Gallenblase bereits eine Disposition für Steinbildung in meinem Sinne geschaffen ist, als *Causa efficiens* hinzukommen.

Die Annahme, dass etwa das weibliche Geschlecht mit einem grösseren Reichthum an Gallenblasendrüsen ausgestattet sei, möchte ich als zu gezwungen ablehnen.

Naunyn¹⁾ geht ausführlich auf die Bildung der Gallensteine ein. Er kennt zwei Arten der Entstehung von Steinen, einmal die Bildung von structurlosen Cholestearinklumpen aus myelinhaltigen Epithelien, die dann die erste Anlage der Steine bilden, und ferner die Entstehung aus sedimentartigen Massen, die sich zusammenballen und im Laufe der Zeit eine Consolidation erfahren. Die letztere Art der Entstehung hält Naunyn für die häufigere. Das Sediment besteht chemisch aus Fett, Cholestearin, Bilirubinkalk, gallensauren Alkalien und eiweisartigen Substanzen, Schleim etc. Während also die erste Art der Entstehung sich nicht mit meiner Hypothese in Einklang bringen lässt, sehe ich keinen Hinderungsgrund bei der zweiten von Naunyn selbst als häufiger bezeichneten Entstehungsweise meine Theorie beizubehalten. —

Wenn ich nun die Entstehung der Gallensteine auf das Vorhandensein von zahlreichen Drüsen zurückzuführen suche, so muss ich selbstredend auch die im Gefolge der Steine auftretenden Leiden in letzter Instanz auf Rechnung der Drüsen setzen.

In erster Linie steht hier der Gallenblasenkrebs. Nach meinen Untersuchungen nun erscheint es mir erwiesen, dass sehr wohl aus den einfach wuchernden Drüsen der Übergang zum echten Carcinom erfolgen kann. Der mikroskopische Befund bei dem von mir untersuchten Fall lässt ja doch in den Metastasen ganz deutlich die Drüsenformen der Gallenblase erkennen und bringt auf diese Weise den Beweis, dass der primäre Sitz dieses Carcinoms wirklich in der Gallenblase zu suchen ist. Wären nicht die Metastasen vorhanden, so würde man aus dem mikroskopischen Bilde der krebsig veränderten Gallenblasenwandung noch nicht den Schluss auf den carcinomatösen Character der Drüsenwucherungen ziehen können, da im übrigen die Bilder bei den einfachen Drüsenwucherungen, wie

¹⁾ Naunyn, Klinik der Cholelithiasis. Leipzig 1892. S. 20 ff.

meine oben angeführten Befunde zeigen, durchaus ähnliche sind. Demnach ist es mikroskopisch jedenfalls nicht unbedingt möglich, einen Gallenblasenkrebs allein auf Grund von adenomartigen Bildungen in der Gallenblasenwand zu diagnosticiren. Erst die Metastasenbildung berechtigt zu der Annahme einer bösartigen Wucherung.

Freilich zeigen ja nun sicher nicht alle Fälle von Gallenblasenkrebs so deutlich den Zusammenhang zwischen einfachen Drüsenwucherungen und Carcinom, denn man wird vermutlich seltener die Form des echten Adeno-carcinoms, namentlich in den Metastasen antreffen, als die eigentliche Carcinomform. Trotzdem aber scheint mir gerade dieser Fall von grosser Beweiskraft dafür, dass aus den Drüsen der Gallenblase unter Umständen sich Carcinome entwickeln können.

Meiner Ansicht nach liegt dabei also ein *Circulus vitiosus* vor: Das Vorhandensein von Drüsen giebt Veranlassung zu Steinbildung, die Steine aber reizen die Drüsen mechanisch zur Wucherung. Zwischen den gutartigen Wucherungen und dem Carcinom liegt dann nur noch eine schmale Grenze. Wodurch diese Grenze gebildet wird und wie diese Grenze durchbrochen wird, darüber freilich ist vorläufig noch nichts Sicheres zu sagen, da wir ja betreff der Entstehung des Carcinoms leider noch auf Theorien angewiesen sind.

Als eine andere mögliche Folge des Vorhandenseins von Drüsen in der Gallenblase werden von Weltz¹⁾ die Divertikel angeführt, die sich aus cystisch entarteten Drüsen bilden sollen. Ich will durchaus nicht die Möglichkeit dieses Vorganges bezweifeln, möchte aber doch annehmen, dass vielfach andere Gründe für die Divertikelbildung massgebend sind. Für den Fall, dass wirklich die Drüsen für die Entstehung von Divertikeln verantwortlich zu machen wären, könnte ich das häufige gleichzeitige Vorkommen von Steinen in Blasen mit Divertikeln ungezwungen für meine Theorie der Steinbildung verwerten, indem ich dann nicht, wie Weltz das thut, die Divertikel als Grund der Steinbildung annehme, sondern vielmehr Divertikel und Steine auf die gleiche Ursache zurückführe, nämlich auf das Vorhandensein von Drüsen in den betreffenden Gallenblasen.

Zum Schlusse möchte ich kurz auf einen weiteren Befund ein-

¹⁾ l. c. S. 16.

gehen. Ich fand nämlich in 4 von den Fällen mit Steinen eine deutliche Verbreiterung der Muscularisschicht. Nur in einem Fall (No. IV) schien eher eine Verschmälerung vorzuliegen. Ich glaube, dass hier eine physiologisch begründete Hypertrophie der Muskulatur vorliegt. Die Blase hat zur Entleerung ihres Inhalts stärkere Widerstände zu überwinden, als Folgeerscheinung tritt die Hypertrophie der Muscularis ein. In andern Fällen freilich (Fall IV) kann das gewucherte und später schrumpfende Bindegewebe die Muscularis zu einer Druckatrophie bringen. —

Wie ich bereits oben angedeutet habe, halte ich meine Untersuchungen über den vorliegenden Fall durchaus noch nicht für abgeschlossen. Sollten meine weiteren Arbeiten auf diesem Gebiet die gleichen Resultate fördern, so wird dies ja meine Theorie nur stützen können. Andernfalls wird es darauf ankommen nach einer neuen Erklärung zu suchen für die jedenfalls beachtenswerte Tatsache, dass sich Drüsen in grosser Menge bisher nur in pathologisch veränderten Gallenblasen nachweisen liessen.

Die Resultate meiner Untersuchungen sind demnach zusammengefasst folgende:

- I. In normalen Gallenblasen habe ich nie Drüsen nachweisen können.
- II. Dagegen habe ich in allen untersuchten Gallenblasen mit Steinen Drüsen in grosser Menge gefunden.
- III. Daher möchte ich einen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen zahlreicher Drüsen und der Steinbildung annehmen, in der Weise vielleicht, dass der von diesen Drüsen abgesonderte Schleim der Steinbildung günstig ist.
- IV. Für das häufigere Vorkommen von Steinen beim weiblichen Geschlecht mache ich die schädigenden Schnürwirkungen verantwortlich, die bei solchen Individuen, die eine drüsenreiche Gallenblase besitzen, die Steinbildung besonders fördern müssen.
- V. Aus den ausserordentlich ähnlichen Bildern, welche bei einfachen Drüsenwucherungen der Gallenblase und beim echten Gallenblasenkrebs sich ergeben, glaube ich, darauf schliessen zu dürfen, dass unter Umständen die wuchernden Drüsen den Character des echten Carcinoms annehmen. Eine Stütze findet meine Ansicht in der Statistik, die das überaus häufige Vorkommen von Carcinom in Gallenblasen mit Steinen ergibt,

d. h. in solchen Blasen, die einmal meinen Untersuchungen gemäss Drüsen enthalten und in denen ferner durch die Anwesenheit der Steine ein Reizzustand besteht, der die Drüsen zur Wucherung bringt.

Schliesslich ist es mir eine angenehme Pflicht meinem hochverehrten Lehrer Herrn Geheimrat Prof. Dr. Heller für die Anregung zu dieser Arbeit, und für die liebenswürdige Unterstützung bei der Abfassung derselben, sowie Herrn Geheimrat Prof. Dr. Birch-Hirschfeld für die freundliche Überlassung des Materials meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Vita.

Ich, Friedrich, Carl, Adolf Müller, wurde am 2. October 1870 zu Magdeburg als Sohn des Fabrikbesitzers Adolf Müller geboren. Nachdem ich auf dem Domgymnasium zu Magdeburg das Reifezeugnis erhalten hatte, widmete ich mich zunächst in Freiburg i./Br. dem Studium der Jurisprudenz. Nach 2 Semestern trat ich zum medicinischen Studium über und lag demselben ob in Kiel und München. Das Tentamen physicum bestand ich Ostern 1892 in Kiel, ebendasselbst bestand ich das Staatsexamen am 6. Februar 1895, das Rigorosum am 2. Februar 1895.



