Aus der II. medicinischen Klinik der Kgl. Charité.

Blutzerfall, Galle und Urobilin.

Zur Frage der Gallenfarbstoffbildung aus Blut.

(III. Mittheilung.)

Von

Theodor Brugsch und Karl Retzlaff,

Klinischen Assistenten.

(Mit 1 Curve im Text.)

In der II. Mittheilung¹⁾ zur Frage der Gallenfarbstoffbildung aus Blut haben Brugsch und Yoshimoto den Beweis erbracht, dass subcutan injicirtes Hämatin (fast) quantitativ in Gallenfarbstoff übergeht. Die damals angegebene Formelgleichung, um diesen Uebergang gewissermaassen zu erklären, muss als hypothetisch angesehen werden, insofern ja beim Blutzerfall das Hämochromogen (und nicht das Hämatin) in Gallenfarbstoff übergeht, dessen Darstellung in reinem Zustande überhaupt noch nicht gelungen ist. Ja, selbst die Formel des Hämatins ($C_{34}H_{32}O_4N_4FeOH$) muss nach Küster zunächst noch als hypothetisch angesehen werden, da dieses bisher noch nicht krystallinisch erhalten worden ist und eine Rückverwandlung des Dehydrochloridhämin $C_{34}H_{31}O_4N_4Fe$ zwar in Hämin möglich ist, während das Dehydrohämatin, das aus jenem durch Behandlung mit einem Alkali entsteht und einen dem Hämatin ähnlichen Habitus aufweist, bei gleicher Zusammensetzung wie Dehydrochloridhämin, sich nicht in Hämin zurückverwandeln lässt²⁾.

Wie dem aber auch sei: Der (quantitative) Uebergang der Blutfarbstoffcomponente in den Gallenfarbstoff erscheint uns als sicher.

Man kann übrigens den Uebergang des Blutfarbstoffes in Gallenfarbstoff auch extrahepatisch an Blutungen in die Haut bezw. Unterhautbindegewebe sehr gut beobachten, woraus sich ergibt, dass die Bildungsstätte des Gallenfarbstoffes nicht allein die Leber ist (wenn sie es auch unter normalen Verhältnissen allein ist).

Aus dieser Thatsache des Ueberganges des Blutfarbstoffes in Gallenfarbstoff kann man nunmehr — wenigstens beim Gallenfelsträger —

1) Diese Zeitschr. Bd. 8.

2) Küster, Beiträge zur Kenntniss des Blutfarbstoffs. Hoppe-Seyler. Bd. 66. S. 214.

die Menge des täglich umgesetzten Blutfarbstoffes und damit auch die Menge der bei einem solchen Individuum täglich zu Grunde gehenden Blutkörperchen berechnen. Wir können aus unseren Beobachtungen am Hunde wie am Menschen folgende Berechnungen anstellen:

Die Gallenfarbstoffmenge, die ein Hund mit Gallenfistel in den ersten 8 Tagen täglich producirt, beträgt pro Kilo Körpergewicht 0,02—0,03 g pro 24 Stunden. Die Werthe liegen hier in unsern Versuchen höher als bei Stadelmann, der mit Hilfe spektrophotometrisch ausgeführter Untersuchung höchstens 7 mg pro Kilo und 24 Stunden fand.

Noel-Paton (cit. nach Hammarsten, Lehrb. der physiol. Chem. Wiesbaden 1910) fand nach einer vielleicht doch nicht ganz zuverlässigen Methode 0,4—1,3 pM. Farbstoff in der Menschengalle. Wir selbst fanden in einer 24stündigen abgesonderten, ca. $\frac{3}{4}$ Liter betragenden Menge Galle — sie wurde uns seiner Zeit von Dr. Ernst Unger zur Verfügung gestellt — etwa 1—1,5 g. Berechnet man hier wiederum auf das Kilogramm Körpergewicht, so darf man wohl annehmen, dass auch beim Menschen (Gallenfistelträger) der Gallenfarbstoffwerth zu 0,02 g pro Kilogramm Körpergewicht zu veranschlagen ist. Es würden also diese 0,02 g einer gleichen Menge Hämochromogens entsprechen. Berechnet man den Antheil des Hämochromogens im Hämoglobin zu 4 pCt., so würde die dieser Farbstoffmenge entsprechende Menge Hämoglobin 0,5 g betragen. Da das Blut zu etwa 14 pCt. Hämoglobin enthält, so entspricht dieser Menge eine Blutmenge von 3,6 g pro Kilogramm Körpergewicht. Ein 70 kg schwerer Mensch würde (als Gallenfistelträger) daher $70 \times 3,6$ g Blut umsetzen, das sind rund 250 g Blut oder, wenn man die Gesamtblutmenge zu etwa $\frac{1}{19}$ des gesammten Körpergewichts berechnet (Plesch), so würde das Individuum $3700 : 250 =$ den 15. Theil des Gesamtblutes umsetzen; mit andern Worten: die Lebensdauer der rothen Blutkörperchen wäre eine ausserordentlich beschränkte.

Die Verhältnisse sind allerdings abstrahirt vom Gallenfistelträger und können nicht ohne Weiteres bei geschlossenem Gallengangssystem Anwendung finden. Beobachtet man doch bei Gallenfistelhunden, wie bereits nach 14 Tagen die mit der Galle ausgeschiedene Gallenfarbstoffmenge abnimmt und wie die Zahl der rothen Blutkörperchen sich vermindert.

Uns interessiren hier in erster Linie klinische Probleme, d. h. die Frage: Giebt es Möglichkeiten, um intra vitam bei geschlossenem Gallenkreislauf einen vermehrten Umsatz des Blutes zu erkennen, bezw. bei manchen Kranken die Frage zu entscheiden, ob eine Anämie, wie z. B. die perniciöse, einer verminderten Bildungsfähigkeit des Knochenmarks oder primär einem vermehrten Untergang des Blutes die Entstehung verdankt. Dabei sei schon jetzt hervorgehoben, dass die beste Art und Weise, das Verhalten der Blutgifte zu studiren, in der Anwendung des Gallenfistelhundes besteht, unter gleichzeitiger quantitativer Hämoglobin- und Gallenfarbstoffbestimmung, wobei man sich einen wirklichen quantitativen Einblick in die Grösse des pathologisch zum Zerfall gekommenen Hämoglobins verschafft.

Indessen soll es unsere jetzige Aufgabe sein, nicht diese Frage zu beantworten (es geschieht dies in einer der nächsten Veröffentlichungen),

sondern wir wollen zunächst uns mit der Frage befassen, inwieweit die Ausscheidung bestimmter, als pathologisch signifeirter Körper klinisch mit dem vermehrten Untergang von Blut in Zusammenhang zu bringen ist. Es interessirt uns dieses Problem in erster Linie darum, weil man das Symptom der Urobilinurie nicht so selten bei Fällen perniziöser Anämie antrifft, die einer acuten Verschlimmerung anheim gefallen sind. Wir haben uns deshalb in erster Linie der Genese der sogenannten Urobilinogenurie bzw. Urobilinurie zuzuwenden.

In die Frage des sogenannten Urobilins hat Fischer in einer Mittheilung zur Kenntniss der Gallenfarbstoffe (Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 73) neues Licht hereingebracht. Maly hatte bekanntlich im Jahre 1871 aus dem Bilirubin durch Reduction mit Natriumamalgam das Hydrobilirubin isolirt und so gewissermaassen einen experimentellen Beleg für den von Jaffé 1868 in der Galle und im Urin entdeckten Farbstoff geschaffen. Jaffé hatte schon auf die charakteristischen Eigenschaften des Urobilins aufmerksam gemacht (grüne Fluorescenz seiner Zinksalze und das Absorptionsspectrum mit dem Streifen zwischen den Frauenhofer'schen Linien b und F). Ebenfalls hatte er festgestellt, dass dieser Farbstoff im Harn als sauerstoffärmere Vorstufe, als farbloses Chromogen, später Urobilinogen genannt, auftritt.

Hoppe-Seyler wies das Urobilin durch Reduction von Hämoglobin nach, wobei er annahm, dass Bilirubin und Biliverdin die Zwischenstufen bei der Umwandlung des Blutfarbstoffes darstellten. Später erkannten dann Pappenheim und Neubauer in der Ehrlich'schen Dimethylamidobenzaldehyd-Reaction eine Urobilinogenreaction. Nencki und Zaleski stellten durch Abspaltung durch Behandlung mit Säuren aus dem Hämatin und nachherige Reduction mit Jodwasserstoff eine Substanz von der Zusammensetzung $C_{18}H_{13}N$ fest, die die Pyrrolreaction gab und die sie Hämopyrrol nannten. An der Luft wird diese Substanz roth gefärbt und der nun entstandene Farbstoff stellt das Urobilin dar.

Durch Einwirkung von Bromwasserstoff auf salzsaures Hämatin wird dieses fast quantitativ in 2 Molecüle Hämatoporphyrin gespalten und weiterhin gezeigt, dass Hämatoporphyrin wieder aus zwei Molecülen Hämopyrrol besteht. Durch Sauerstoffaufnahme und Wasseraustritt durch Vereinigung von 4 Molecülen Hämopyrrol entsteht dann das Urobilin nach folgender Formel:

Hans Fischer hat nun gezeigt, dass das Urobilin von Nencki aus Hämopyrrol andere Eigenschaften besitzt als das des Urins, da es nicht in Natronbicarbonat löslich und durch Bakterien nicht aus Bilirubin reducirbar ist. Auch das Maly'sche Bilirubin soll sich wegen der grossen Differenz im Stickstoffgehalt vom Urobilin und Sterkobilin der Kliniker unterscheiden. Bei der Analyse des Maly'schen Hydrobilirubins fand Fischer, dass die bei der Reduction des Bilirubins entstandene farblose Flüssigkeit verschiedene Körper enthält. Einen Körper erhielt er

krystallinisch, und zwar gelang die Isolirung durch principiellen Ausschluss von Sauerstoff, durch Extraction mit Chloroform in saurer wie alkalischer Lösung. Da der Körper nur eine Hälfte des Bilirubins darstellt, nennt ihn Fischer deshalb Hemibilirubin, welches folgende Zusammensetzung hat: $C_{33}H_{44}N_4O_6$ ²⁾. Dieses Hemibilirubin ist nach Fischer identisch mit dem Urobilinogen des Harns¹⁾.

Neben diesem crystallisirenden Körper stiess Fischer auch noch auf einen amorphen Körper, der ebenso wie der crystallinische bei der Oxydation Hämatinsäure als Imid und Methyläthylmaleinimid lieferte²⁾.

Auch mit dem Sterkobilin hat sich Fischer beschäftigt. Während Garrod und Hopkins analytisch nur 4 pCt. N im Urobilin feststellten, während der Gallenfarbstoff 9 pCt. enthält — Fischer konnte die Analysen von Garrod und Hopkins bestätigen —, nimmt Fischer auf Grund seiner Analysen an, dass das Sterkobilin das Gemisch eines stickstoffhaltigen Körpers und eines stickstofffreien Gallensäure- oder Cholesterinderivates sei! Fischer macht darauf aufmerksam, dass sowohl das Hämopyrrol wie auch seine Zersetzungsproducte (die Phonopyrrolcarbonsäure und ihre Zersetzungsproducte), das Hemibilirubin und seine Zersetzungsproducte alle die genannten Urobilin- bzw. Urobilinogenreactionen geben und klinisch daher als identische Körper betrachtet werden. Nimmt man die Aldehydreaction als Maassstab, so liesse sich nach Fischer eine unendliche Reihe der Urobiline aufstellen, da die Aldehydreaction eine diesen Körpern gemeinsame Pyrrolreaction ist (Pappenheim, Neubauer), indem sämmtliche Pyrrole, die mindestens eine freie CH-Gruppe haben, die Aldehydreaction mit dem typischen Spectrum geben.

So der Stand der Dinge. Die Klinik muss und kann zunächst auf eine Isolirung dieser Körper verzichten. Wenn man an jenen klassischen Versuch Friedrich Müller's denkt, der einem Patienten mit Choledochus-Verschluss Galle verabreichte und nunmehr im Urin und Koth Urobilin fand — dieses Urobilin musste sich aus der verabreichten Galle gebildet haben — so kann man mit dieser Thatsache von klinisch-pathologischen Gesichtspunkten aus an eine Deutung der Urobilinurie in Bezug auf die Galle herangehen, indem man folgende Thatsachen als erwiesen hinstellt: 1. Das Sterkobilin hat Beziehungen zum Gallenfarbstoff. 2. Das Urobilin des Harns hat Beziehungen zum Gallenfarbstoff. 3. Urobilinartige Körper im Harn oder Koth, die sich nicht mit der Galle in Beziehung setzen lassen, kennen wir nicht. 4. Die Aldehydreaction ist zwar eine Hämopyrrolreaction, doch kommt sie als solche allen Urobilinen zu, und da diese sich aus dem Gallenfarbstoff herleiten, muss sie sich zu einer quantitativen Bestimmungsmethode dieser Körper ohne Rücksicht auf ihren speciellen chemischen Charakter verwerthen lassen.

Die alte quantitative Bestimmung des Urobilins im Urin nach Hoppe-

1) H. Fischer und F. Meyer-Betz, Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 75. H. 3.

2) H. Fischer und P. Meyer, Ibidem. Bd. 75. H. 4.

Seyler stellt insofern eine mangelhafte Bestimmungsmethode dar, als der Urin auch das Chromogen, das auf diese Weise nicht bestimmt wird, enthält. Sallet verbesserte die Methodik durch Berücksichtigung des Urobilinogens. Nach Sallet wird dem Urin das Urobilinogen durch Essigäther entzogen und durch Belichtung im Sonnenlicht in Urobilin übergeführt. Dieses wird dann mit Wasser ausgeschüttelt, schliesslich in Chloroform übergeführt oder ausgesalzen und so bestimmt. Wesentlich einfacher und exacter gestaltet sich die von Charnas¹⁾ angegebene Bestimmung des Urobilinogens. Charnas hatte die Beobachtung gemacht, dass urobilinreicher Urin bei längerem Stehen durch Eintreten der alkalischen Harngährung eine Abnahme des Urobilingehaltes, dagegen eine Zunahme der Intensität der Ehrlich'schen Dimethylamidobenzaldehyd-Reaction darbot. Es zeigte sich, dass nach einiger Zeit das Urobilin ganz verschwunden war und der Urin nur noch Urobilinogen enthielt. Eine auch nur einigermaassen nennenswerthe Zerstörung des Urobilinogens bei selbst vieltägigem Stehen des vergohrenen Urins trat nicht ein, wie wir auch bestätigen konnten. Auf diese Reduction des Urobilins in Urobilinogen gründete nun Charnas seine Bestimmung, deren Princip Folgendes ist: Der Urin wird durch Zusatz von etwas Sediment von vergährendem Urin oder von Ammoniumcarbonat vergohren. Aus dem alkalischen Harn wird das Urobilinogen mit Aether ausgeschüttelt; zu diesem Zweck ist es nöthig, den Urin vorher anzusäuern, da das Urobilinogen als Substanz von saurem Charakter nur nach Ansäuerung aus wässriger Lösung durch Aether zu entfernen ist. Die ätherische Urobilinogenlösung wird dann, wenn nöthig, von beigemengten Farbstoffen durch Petroläther befreit und nun das Urobilinogen entweder mit Hülfe der Ehrlich'schen Reaction spectrophotometrisch oder durch Belichtung in Urobilin übergeführt und nach Aussalzung gewichtsanalytisch bestimmt.

Wir wandten die spectrophotometrische Methode an und bedienten uns der gewichtsanalytischen nur zu Controlversuchen, die uns von der Brauchbarkeit und Exactheit der Charnas'schen Bestimmung überzeugten. Diese Letztere gründet sich auf die Ehrlich'sche Aldehydreaction, die Eigenschaft des Urobilinogens mit dem p. Dimethylamidobenzaldehyd in mineralsaurer Lösung einen schönen rothen Farbstoff zu bilden, der sich durch einen charakteristischen Absorptionsstreifen im Spectrum bei $\lambda = 567 - 652$ auszeichnet. Stellte es sich nun heraus, dass die Farbstoffbildung aus Urobilinogen und Aldehyd quantitativ verlief und dass die Menge des gebildeten Farbstoffes der Urobilinogenmenge parallel ging, so liess sich darauf eine exacte spectrophotometrische Bestimmung gründen. In der That gelang es Charnas durch Modificirung der Ehrlich'schen Reaction, die Farbstoffbildung quantitativ zu gestalten und so die Bedingungen für die Bestimmung des Urobilinogens mittelst der Spectrophotometrie zu schaffen. Das Absorptionsverhältniss des Urobilins stellte er im Mittel auf $A = 0,000017$ fest. Darnach liess sich dann nach

1) Charnas, Biochem. Zeitschr. 1909. XX. Jahrg. Heft 3—5.

der Formel $C = \epsilon A$ die jeweilige Concentration der Urobilinlösung feststellen.

Die Bestimmung gestaltete sich bei uns im Einzelnen folgendermaassen: Etwa ein halber Liter des zu untersuchenden Urins wurde mit Ammoniumcarbonatlösung bis zur alkalischen Reaction versetzt und zwei Tage lang im Brutofen bei 37° belassen. Hierauf wurde der Harn in einem grossen Gefässe, des starken Aufschäumens wegen, bis zu stark saurer Reaction mit gesättigter Weinsäurelösung versetzt und ein event. auftretender Niederschlag schnell abgesaugt. Von dem in dieser Weise verdünnten Urin wurde eine aliquote Menge — wir nahmen 20–30 ccm — mehrere Male mit kleinen Mengen Aether unter möglichster Vermeidung der Emulsionsbildung ausgeschüttelt. Die gesammelten Aetherauszüge, deren Menge der Einfachheit der Rechnung wegen in einfacher Proportion möglichst zu der Menge des verwandten Urins stand, wurden mit etwas Wasser gewaschen. War der Aetherextract stark gefärbt, so wurde die gleiche Menge Petroläther hinzugefügt und nochmals mit etwas Wasser gewaschen.

Von dieser ätherischen Urobilinogenlösung wurden nun in einem graduirten, mit eingeschlossenem Glasstopfen versehenen 10 ccm fassenden Messcylinder 2 ccm mit 0,2 einer kaltgesättigten ätherischen Lösung von Dimethylparaamidobenzaldehyd versetzt, dazu 3 gtt eines mit trockenem HCl-Gas gesättigten absoluten Alkohols zugegeben und 2 Minuten stark geschüttelt; alsdann wurde mit Alkohol auf 4, bezw. bei stärkerer Farbstoffbildung auf mehr Cubikcentimeter aufgefüllt. Diese Lösung wurde dann in einem Schulze'schen Trog zur Spectrophotometrie verwandt.

Es fiel uns nun bald auf, dass wir, während das Urobilinogen nur aus saurer Lösung ätherextrahirbar ist, aus dem alkalischen Urin eine Substanz mit Aether erhielten, die ebenfalls die Aldehydreaction mit rother, allerdings mehr bläulichrother Farbe gab. Schüttelten wir den alkalischen Urin (oder auch angesäuerten) mit Ligroin aus, so ging diese die Aldehydreaction gebende Substanz in das Ligroin über. Wir stellten daher folgende Versuche an:

Versuch: 30 ccm des mit Weinsäure angesäuerten, vorher 2 Tage lang alkalischer Fäulniss im Brutofen ausgesetzten Urins werden fünfmal mit je 20 ccm Ligroin in kleinem Scheidetrichter extrahirt. Der 1. wasserklare Ligroinextract zeigt eine sehr starke Aldehydreaction mit bläulich-rothem Farbenton. Die folgenden Extracte weisen bis einschliesslich des 4. eine allmählich schwächer werdende Reaction auf, erst der 5. Extract ist nur mehr schwach rosa tingirt. Nunmehr wird der Urin mit Aether extrahirt, mit dem Resultat, dass der Aetherextract keine Ehrlich'sche Reaction mehr abgibt.

In einem folgenden Versuch werden 30 ccm desselben vergohrenen, aber nicht mit Weinsäure angesäuerten Urins bei alkalischer Reaction wiederum mehrere Male mit je 20 ccm Ligroin ausgeschüttelt. Auch diesmal zeigt der 1. Extract eine starke Aldehydreaction, jedoch ist die Farbstoffbildung bedeutend geringer als bei dem 1. Ligroinextract aus saurem Urin, entsprechend weisen auch die folgenden Ligroinextracte geringere Farbtintensitäten auf und der 4. Extract ist nur noch ganz schwach rosa tingirt. Der nunmehr mit Weinsäure angesäuerte Urin wird jetzt mit Aether extrahirt: Im Aetherextract sehr starke Aldehydreaction.

Beide Versuche werden wiederholt und ergeben dasselbe Resultat.

Es folgt also aus unseren Versuchen einmal, dass sich neben dem Urobilinogen noch eine Substanz im vergohrenen Urin befindet, die ebenfalls die Ehrlich'sche Aldehydreaction ergiebt. Die Substanz, auf die nachher noch des Näheren eingegangen werden soll, geht aus alkalischem und saurem Urin in Aether und Ligroin über. Ferner ergiebt sich, dass das Urobilinogen aus dem mit Weinsäure angesäuerten Urin mit Ligroin extrahirbar ist.

Im frischentleerten urobilinogenfreien Urin liess sich bei saurer wie bei alkalischer Reaction nie eine die Reaction ergebende Substanz durch Ligroin extrahiren.

Auf Grund unserer Befunde kamen wir also dazu, die Charnas'sche Methode dahin zu modificiren, dass wir den in gewohnter Weise 2 Tage lang vergohrenen Urin bei alkalischer Reaction solange mit Ligroin extrahirten, bis der Ligroinauszug keine Ehrlich'sche Reaction mehr gab. Alsdann wurde der Urin mit Weinsäure angesäuert und nunmehr die Bestimmung, wie oben angegeben, fortgesetzt.

Um die Natur des mit Ligroin bei alkalischer Reaction ausziehbaren Körpers zu identificiren, unternahmen wir folgende Versuche:

Alten längere Zeit der Fäulniss ausgesetzten Urin schüttelten wir mit Ligroin aus. Der wasserklare Extract ergab sehr starke Aldehydreaction. Ein Theil des Extracts wird mit essigsauerm Wasser unterschichtet und dem Sonnenlicht längere Zeit ausgesetzt. Nach 15 Tagen sind beide Flüssigkeiten noch wasserklar, die Aldehydreaction ist im Ligroinextract noch stark positiv, im essigsauren Wasser negativ. Nach 30 Tagen hat sich mit zunehmender Verdunstung des Ligroins der Rest desselben, ebenso wie das darunter befindliche Wasser, gelblich-bräunlich gefärbt. Einige Tage später ist das Ligroin verdunstet und es ist das essigsaure Wasser mit bräunlicher Farbe zurückgeblieben. Dasselbe weist den typischen unangenehmen Scatolgeruch auf, daneben einen leichten petroleumartigen Geruch. Urobilin ist darin nicht nachzuweisen, wohl aber giebt es mit HCl und Dimethylamibenzaldehyd die Aldehydreaction.

Ein anderer Theil des obigen Ligroinextractes wird bei gelinder Wärme im Vacuum verdunstet. Der Rückstand, ein paar Cubikcentimeter bräunliche Flüssigkeit, zeigt deutlichen Scatolgeruch. Bei Durchleiten von trockenem HCl-Gas entsteht violette Färbung.

Ferner werden 500 ccm eines in ammoniakalischer Gährung befindlichen ca. 4 Wochen alten urobilinogenfreien Urins mit Ligroin extrahirt. Das Ligroin nimmt eine zarte rosa Färbung an. Ein Absorptionstreifen des Ligroinextractes lässt sich nicht nachweisen. Die Aldehydreaction ist stark positiv. Für die Erzeugung der rothen Farbe kommen wohl in erster Linie Urorosein und Indigroth in Betracht. Urorosein kann ausgeschlossen werden, da der Farbstoff beim Schütteln mit Salzsäure nicht in diese übergeht.

Wir haben also hier ein Chromogen, das sich durch folgende Eigenschaften auszeichnet bezw. vom Urobilinogen unterscheidet:

1. Es geht aus dem Urin in Ligroin über und lässt sich durch eingehendes Extrahiren mit Ligroin vollständig aus dem Urin entfernen. Ist der Urin alkalisch, so lässt sich eine Trennung vom Urobilinogen erzielen, insofern letzteres aus alkalischer Lösung nicht mit Ligroin extrahirbar ist, wohl aber durch nach-

folgende Ansäuerung mit Weinsäure dem Urin entzogen werden kann.

2. Es tritt auch in urobilin- und urobilinogenfreiem Urin auf nach stattgehabter Fäulniss desselben.
3. Der Aldehydfarbstoff desselben hat eine bläulich-rothe Farbe. Das spectroskopische Verhalten wurde nicht geprüft.
4. Es kann dem Ligroin durch säurehaltiges Wasser nicht entzogen werden, jedoch tritt es nach Verdunsten des Ligroins bei Zimmertemperatur in das Wasser über und nimmt allmählich eine gelblich-bräunliche Farbe an.
5. Mit concentrirter HCl nimmt es eine violette Farbe an.
6. Die bräunliche Farbe ist nicht durch Urobilin bedingt, letzteres ist nicht nachweisbar.
7. Es hat den typischen penetranten Scatolgeruch.
8. Die Fichtenspanreaction ist positiv.

Aus allen diesen Eigenschaften möchten wir schliessen, dass wir es mit einer Substanz der Indol—Scatolreihe zu tun haben.

Auch Charnas hat diese Körper festgestellt. Er findet im Grossen und Ganzen dieselben Eigenschaften der Substanz, die auch wir haben feststellen können, nur hat er es nicht in urobilinfreien Harnen gefunden, sodass er einen Zusammenhang bezw. eine Abhängigkeit des Chromogens mit dem Urobilin anzunehmen sich berechtigt glaubte, dagegen haben unsere Untersuchungen ergeben, dass dieser Körper nichts mit dem Urobilinogen zu thun hat, sondern dass er wahrscheinlich durch Fäulniss entstandenes Scatol bezw. Indol ist, worauf auch bei der Ausführung der quantitativen Bestimmung Rücksicht zu nehmen ist.

Zur spectrophotometrischen Bestimmung bedienten wir uns des König-Martens'schen Spectrophotometers. Construction und Technik dieses Apparates ist in der Arbeit von F. F. Martens¹⁾ einzusehen. Siehe auch Tsuchiya²⁾.

Nach der Formel $C = \varepsilon A$ kann man die Concentration der oben beschriebenen ätherischen Urobilinogenlösung bestimmen. Das Absorptionsverhältniss des Urobilinogenaldehydfarbstoffs beträgt nach den Untersuchungen Charnas' 0,000017; wir legten diesen Werth unseren Untersuchungen zu Grunde. Es bleibt dann noch jedes Mal der Extinctionscoefficient der betreffenden Urobilinogenlösung zu bestimmen. Zu diesem Zweck wird bei freiem Collimatorsplatt des König-Martens'schen Spectrophotometers zuerst in allen 4 Quadranten der Drehungs- α abgelesen, darauf der Drehungs- α der Urobilinogenlösung α' . Mittelst der Formel $\varepsilon = 2 (\log \lg \alpha' - \log \lg \alpha)$ kann man dann leicht den Extinctionscoefficienten und mithin die Concentration berechnen.

1) Verhandlungen der Deutschen physiol. Gesellsch. I. Jahrg. No. 15.

2) Tsuchiya, Zur Frage der Urobilinausscheidung. Diese Zeitschr. Bd. 10.

Die Berechnung gestaltet sich dann folgendermaassen:

Beobachtung der Drehungswinkel des Ocularnicols					Berechnung des Extinctionscoefficienten und Urobilinogengehaltes	
39,6° 140,1° 220,0° 321,0					$\varepsilon = 2 (\log \operatorname{tg} \alpha' - \log \operatorname{tg} \alpha)$ $= 2 (0,134\,903 - 9,917\,403)$ $= 2 \cdot 0,2175 = 0,4350$ $C = \varepsilon \cdot A = 0,4350 \cdot 0,000\,017$ $= 0,000\,007\,395$ also in 1 cem der ätherischen Urobilinogenlösung ist enthalten 0,000074 g Urobilinogen. Da gleiche Mengen Aether zum Aus- schütteln gleicher Mengen Urins verwandt wurden, so ist die gleiche Menge Urobilinogen auch in 1 cem Urin enthalten. Tagesmenge des Urins 1500 cem, also im Tag ausgeschiedene Uro- bilinmenge = 0,0110925 g.	
39,9 140,3 219,7 320,7						
39,6 140,6 219,9 321,0						
+ 39,7 - 140,33 + 219,867 - 320,9						
+ 180,0 + 219,7 + 180,0 + 399,867						
219,7 79,37 399,867 78,967						
78,967						
158,337						
$\alpha = 79,1685 : 2 = 39,58425 = 39^{\circ} 3' 3''$						
Urobilinogenlösung	54,1° 126,3° 234,2° 307,0°					
	53,7 126,3 234,3 306,6					
	54,4 126,7 234,1 306,8					
	54,067 - 126,43 234,2 - 306,8					
	+ 180,0 + 234,067 180,0 + 414,2					
	234,067 107,637 414,2 107,4					
	107,4					
	215,037					
$\alpha' = 107,5185 : 2 = 53,75925 = 53^{\circ} 45' 33''$						

Ogleich die spectrophotometrische Bestimmung keine complicirte und besonders umständliche ist, so sind doch mit ihr immerhin jedes Mal in jedem Quadranten 3 $\propto$ Ablesungen, d. h. 24 Ablesungen und eine längere Ausrechnung erforderlich. Wesentlich einfacher würde sich die Bestimmung gestalten, wenn es gelänge, sich der Chromophotometrie zu bedienen. Es zeigte sich, dass der Aldehydfarbstoff chromophotometrisch sehr gut zu bestimmen war, es war nur erforderlich, eine entsprechende Testflüssigkeit zum Vergleich zu suchen. Nach mannigfachen Versuchen mit verschiedenen Farblösungen fanden wir als solche geeignet eine 0,1 prom. Bordeauxrothlösung. Als Instrument zur Chromophotometrie erwies sich als besonders geeignet der Plesch'sche Kolbenkeil-Chromophotometer (siehe Brugsch und Schittenhelm, Lehrb. klin. Untersuchungsmeth. 1911. 2. Aufl. S. 507). Wir haben mit Hilfe dieses Kolbenkeil-Chromophotometers die Bestimmung derartig angestellt, dass zunächst der Harn der alkalischen Fäulniss überlassen wurde. Nach zweitägiger Fäulniss (beachten, dass das Harnvolumen nicht abnimmt) Ausschütteln des Harns im Schütteltrichter 30—100 cem, je nach der Menge des Urobilins, mit Ligroin bis zum Verschwinden der Aldehydreaction im Ligroinextract. Ansäuern des Harns mit concentrirter Weinsäure. Mehrmaliges Ausschütteln mit Aether. Verwendung von 2 cem Aetherextract zur Aldehydreaction unter Zusatz von 0,2 cem ätherischer Reagenslösung und 3 Tropfen mit trockenem Salzsäuregas gesättigten Alkohols. 2 Minuten Schütteln und Auffüllen auf 4—8 cem mit Alkohol. Diese rothgefärbte Mischung kommt in die Eprouvete des Kolbenkeil-Chromophotometers und nunmehr wird durch Verschiebung des die 0,1 prom. Bordeauxrothlösung enthaltenden Kolbenkeils auf Farbgleichheit einge-

stellt. Durch spectralphotometrische Untersuchungen haben wir den Kolbenkeilphotometer mit der Bordeauxrothlösung folgendermaassen geacht (siehe Curve): In 2 cem der ätherischen Urobilinogenlösung sind bei der Marke des Kolbenkeils 35 = 0,000 025 g Urobilinogen enthalten.

Marke	Kolbenkeil	32 = 0,000 023	Marke	Kolbenkeil	15 = 0,000 011
"	"	25 = 0,000 018	"	"	8 = 0,000 006
"	"	22 = 0,000 016	"	"	5 = 0,000 004

1 = 0,000 001 g Urobilinogen.

(Die Aichung der Curve geschah durch ca. 300 Bestimmungen.)

Es lässt sich an diesen Zahlen leicht die Calibrirung jedes Kolbenkeilchromophotometers bewerkstelligen, wenn man auf Centimeterpapier die Kolbenkeil-Marken als Ordinate und die Millionstel Gramme Urobilinogen als Abscisse in Centimeter-Distanz einträgt, in der Weise, wie es auf beifolgender Curve gethan ist.

Wir haben nun zur quantitativen Bestimmung der Urobiline des Stuhls folgende Methodik ausgearbeitet. Die 24stündige Tagesmenge des Stuhls wird auf 1—2000 ccm mit Wasser aufgefüllt und ausserordentlich fein zu homogener Aufschwemmung mit dem Pistill in der Reibschale verrieben. Nach Prüfung der Reaction — war diese nicht alkalisch, so wird der Stuhl durch Zusatz von Ammoncarbonat alkalisch gemacht — wird eine aliquote Menge des Stuhls, 20—50 g, mit Ligroin, 100—200 ccm, in mehrfachen Portionen ausgeschüttelt, solange noch der Ligroinextract eine Ehrlich'sche Aldehydreaction giebt. Längeres Abwarten nach der Extraction zur Constatirung dieser Reaction ist nothwendig. Nunmehr wird der Stuhl im Schütteltrichter mit 100—200 ccm Essigäther extrahirt, nach Ansäuerung des Stuhle mit Weinsäure, und in 2 ccm des Essigätherextractes eine quantitative Bestimmung im Kolbenkeil-Chromophotometer ausgeführt.

Bei der Besprechung unserer mit diesen Methoden gewonnenen Resultate möchten wir zunächst die quantitativen Verhältnisse der Urobilinausscheidung anführen, die wir im Urin aufgefunden haben. Die in der Norm ausgeschiedenen Urobilinogenmengen sind minimale, d. h. nicht bestimmbar. Bei typischer Laennec'scher Lebercirrhose ohne Bilirubinausscheidung im Harn fanden wir folgende Werthe:

Tabelle 1 (Spiller).

Datum	24 stündige Harnmenge	Urobilin in Milligramm	Bemerkung	Datum	24 stündige Harnmenge	Urobilin in Milligramm	Bemerkung
24./25.	800	20,2		7./ 8.	500	2,9	
25./26.	1050	32,0		8./ 9.	370	7,6	
26./27.	500	19,7		9./10.	600	5,2	
27./28.	1000	42,2		10./11.	600	37,3	
28./29.	1300	45,7		11./12.	530	18,9	
29./30.	1300	—		12./13.	700	12,4	
30./31.	1700	92,8		13./14.	400	0,1	
31./ 1.	1500	43,4		14./15.	550	19,7	Am 14. Inj. eadem. 0,05 Urobilin
1./ 2.	500	28,3		15./16.	900	19,9	
2./ 3.	500	2,5	Am 2. Inj. intraglutäal von 0,05 Harn-Uro- bilin (0,1 gelöst in 20 H ₂ O + 3 gtt KOH)	16./17.	840	19,4	
				17./18.	850	1,2	
				18./19.	1180	7,4	
3./ 4.	500	5,4		19./20.	1350	61,1	
4./ 5.	500	2,7		20./21.	2450	9,2	
5./ 6.	500	—		21./22.	2000	28,0	
6./ 7.	550	7,4		22./23.	2000	36,7	

Man sieht, wie die täglichen Urobilinwerthe erheblich schwanken. Intraglutäal injicirtes, nach Hoppe-Seyler hergestelltes Urobilin zeigte auf die Urobilinausscheidung keinen Einfluss. Die täglich ausgeschiedene, zwischen einigen Milli- und einigen Centigrammen liegende Urobilinmenge bei diesem Lebercirrhotiker ist, wenn man die gesammte umgesetzte Blutfarbstoffmenge nach Analogie bei einem Gallenistelträger auf etwa 1 g annehmen wollte, ausserordentlich gering und beträgt hier nur bis zu 1 oder 2 pCt. dieses Werthes.

Wovon ist nun die Grösse der Urobilinurie abhängig? Diese Frage lässt sich wohl am ehesten an der Hand eines zweiten, ebenfalls an Laennec'scher Lebercirrhose leidenden Patienten demonstrieren, bei dem allerdings nicht wie im 1. Falle ein Ascites bestand, sondern lediglich eine hypertrophische Form der Laennec'schen Lebercirrhose zu constatiren war.

Tabelle 2 (Saalmann).

Datum	24stündige Harnmenge	Urobilinogen g	Stuhl	Bemerkung
18./19.	2800	0,1120		
19./20.	1730	0,0570		
20./21.	2000	0,0346		
21./22.	1900	0,0507	0,057 g Urobilinogen	
22./23.	1500	0,0377		
23./24.	2240	0,0381		
24./25.	1840	0,0243		
25./26.	2320	0,0914	0,150 g Urobilinogen	
26./27.	2820	0,0485		
27./28.	3640	0,0381	0,0315 g Urobilinogen	0,1 Urobilin per os.
28./29.	2830	0,0213		
29./30.	3020	0,0504		
30./31.	3430	0,0248		
31./ 1.	2520	0,0751		

Hierbei zeigt sich, wie aus der vorstehenden Tabelle zu ersehen ist, ein Parallelismus zwischen dem Gehalt des Stuhls an Urobilin und dem Harn (cfr. beifolgende Curve), aus der die Abhängigkeit des Harnurobilins vom Stuhlurobilin zu ersehen ist. Diese Beobachtung gab uns Veranlassung, des Weiteren gerade dem quantitativen Gehalt des Stuhls an Urobilin nachzugehen. Wir fanden da folgende Verhältnisse:

1. Normalversuch: Im Harn kein Urobilin. Der sauer reagirende Stuhl enthält frisch kein Urobilinogen. Nach 3 tägiger Fäulniss bei Zusatz von Ammoniumcarbonat lässt sich für die Gesamttagesmenge des Stuhles 0,0375 g Urobilinogen berechnen.

2. Normalversuch: Desgleichen Tagesmengestuhl, mit Wasser auf 1000 verührt, giebt schwach alkalische Reaction, kein Urobilinogen. Nach 2 tägigem Faulen durch Zusatz von Ammoniumcarbonat lassen sich im Stuhl 0,05 g Urobilinogen nachweisen.

3. Normalversuch: Stuhl, 2 Tage gestanden, schwach alkalische Reaction. Urobilinoengehalt 0,0035 g.

4. Versuch: Normaler Fleischstuhl. Urobilinoengehalt nach sofortiger Untersuchung 0,091 g.

5. Versuch: Normaler Pflanzenstuhl. Am 1. Tage kein Urobilinogen. Nach 2 tägigem Stehen 0,035 g Urobilinogen. Nach 5 tägigem Stehen Urobilinogen nur noch in Spuren nachweisbar.

6. Versuch: Normaler, schwach sauer reagirender Stuhl. Urobilinogenreaction, sofort angestellt, negativ. Urobilin in kleinen Mengen vorhanden.

7. Versuch: Normaler Pflanzenstuhl. Es lässt sich nach der Probe von Steensma Biliverdin nachweisen. Kein Urobilinogen.

8. Versuch: Stuhl bei fleischfreier Kost. Reaction schwach sauer. Frisch untersucht 0,023 g Urobilinogen. Es lässt sich Biliverdin nachweisen (Probe von Steensma). Die grüne Farbe des Stuhles geht in Eisessig über (Choleprasin?).

Beim Stehen wird die grüne Farbe braun, bei Zusatz von Ammoniak geht sie wieder in Grün über.

9. Versuch: Dunkelgrün gefärbter, breiig weicher Stuhl bei gemischter Diät. Normalperson. Urobilinogen 0,04 g.

10. Versuch: Gemischte Diät. Normalperson. Urobilinogen 0,045 g.

Bei allen diesen (und anderen) Normalfällen, bei denen wir keine Urobilinurie feststellen konnten, haben wir im frischen Stuhl nur dann Urobilin (in kleinsten Mengen) finden können, wenn die Reaction sauer war; sonst war das Urobilinogen stets bei alkalischer Reaction nachweisbar. Der Gehalt der einzelnen frisch untersuchten Stühle war nach unserem über diese Versuche hinausgehenden Versuche gewöhnlich gross, wenn es sich um einen alkalischen (Fäulnisstuhl) handelte, klein, wenn es sich um einen Gährungs- bzw. Pflanzenstuhl handelte. Es scheinen uns das zunächst die wichtigsten Momente zu sein für die Unterscheidung des Gehaltes der einzelnen Stühle an Urobilinogen. Fast in allen Stühlen ist es uns aber gelungen, durch eine Nachfäulnis Urobilinogen im Stuhl zu erweisen, ein Beweis dafür, dass in der That die Reduction nothwendig ist zum Auftreten des Urobilins im Stuhl, ebenso wie es wahrscheinlich ist, dass aus dem Biliverdin- bzw. Bilirubingehalt des Stuhles dieses Urobilinogen entsteht. Wie verhält es sich nun mit dem Urobilin- bzw. Urobilinoengehalt der Stühle, wo sich klinisch die Urobilinurie bzw. Urobilinogenurie findet, d. h. also in jenen Fällen, wo sich ein pathologisch vermehrtes Auftreten von Urobilinogen auch im Harn findet? Wir haben da folgende Erfahrungen gemacht:

Patient Sahlmann (cfr. hierzu Tab. 1), **Lebercirrhose**, Typ Laennec mit Ascites.

10. 1. 11. Urobilinogen im (alkalischen) Stuhl (Tagesmenge) = 0,058 g.

22. 1. 11. Urobilinoengehalt im (alkalischen) Stuhl (Tagesmenge) = 0,057 g.

26. 1. 11. Urobilinoengehalt im diarrhoisch-alkalischen Stuhl = 0,15 g.

28. 1. 11. (nachdem Patient am 26. 1. 0,1 g nach Hoppe-Seyler dargestelltes Urobilin per os erhalten hat. Es entsprach dieser Stuhl der Urobilineinnahme [Carmin!]) = 0,0315 g.

14. 2. 11. Urobilinoengehalt = 0,12 g.

Fall von **Lues hepatis** mit geringem Icterus. Urobilinoengehalt des (sofort untersuchten) Stuhles = 0,0996 g. Es bestand hier mässige Urobilinurie (einige Centigramme pro die Urobilinogen im Harn).

Fall von **totalem Abschluss der Galle** vom Darm durch Carcinom des Pankreaskopfes. Im Urin kein Urobilinogen, im Stuhl kein Urobilinogen.

Fall von beginnender **Lebercirrhose** mit starker Urobilinurie. (Werthe einiger Centigramme pro die:)

14. 2. Urobilinoengehalt des Stuhles = 0,025 g

15. 2. " " " = 0,048 g

16. 2. " " " = 0,070 g

Die Stühle waren frisch (ohne Nachfäulnis) untersucht.

Fall von **Enteritis acuta**, Durchfall. Leichte Urobilinurie. Stuhl (alkalisch) enthält 0,05 g Urobilinogen.

Fall von **febriler Albuminurie**. Stuhl (frisch, alkalisch) enthält 0,1 g Urobilinogen.

Fall von beginnender **Lebercirrhose** (I. Stadium, kein Ascites). Deutliche Urobilinogenurie (einige Centigramme). Stuhl (frisch) = 0,1235 g Urobilinogen.

Fall von **Icterus catarrhalis** im Abklingen. Starke Urobilinogenurie (0,01 bis 0,03 g). Stuhl (frisch untersucht) enthält = 0,1400 g Urobilinogen.

Fall von **Carcinommetastasen** in hepate. Mässiger Icterus. Urobilinogen im frisch untersuchten Stuhl = 0,125 g. Urobilinurie deutlich.

Wir lassen es mit der Aufführung dieser Fälle genug sein, da sie unsere im Folgenden ausgesprochene Ansicht stützen, dass der Urobilinurie in Fällen von Erkrankungen der Leber auch stets ein mehr minder erheblicher Gehalt von Urobilinogen im Stuhl parallel geht, ohne dass man erst nothwendig hat, den Stuhl durch Fäulniss für den Nachweis des Urobilinogens vorzubereiten. Wir verkennen dabei nicht eine grosse principielle Schwierigkeit der quantitativen Urobilinogenbestimmung im Stuhl, nämlich die, dass es sich beim Nachfaulen oft erst um eine Bildung aus Gallenfarbstoffen handelt (z. B. im sauren Pflanzenstuhl), nicht etwa immer bloss um eine Reducirung des Urobilins zu Urobilinogen wie im Harn, und dass andererseits beim Nachfaulen aus den Fäces auch ein Theil des Urobilinogens wieder zerstört werden kann. Uns ist principiell zweierlei wichtig aus den obigen Untersuchungen zu schliessen, 1. dass man beim Symptom der Urobilinurie im Stuhl deutliche Urobilinogenmengen antrifft, während man sie beim normalen nur bei stark alkalischen Stühlen antrifft; 2. dass die Urobilinogenmengen im Stuhl in Fällen von Urobilinurie oft recht hohe waren (höher als in der Norm), dass aber beim reinen Fleischstuhl auch hohe Urobilinogenmengen anzutreffen sind, auch ohne Urobilinurie. Das muss uns ohne Weiteres auf den Gedanken bringen, dass zwar zum Zustandekommen der Urobilinurie (klinisch) ein hoher Urobilinoengehalt im Stuhl nothwendig ist, dass aber doch irgend eine andere Störung vorhanden sein muss, die diese Urobilinurie zu Stande kommen lässt, und diese Störung hat man ja schon seit Langem in die Leber verlegt. Man weiss ja (Friedrich Müller'scher Versuch), dass das Urobilinogen resorbirt wird und durch die Pfortader gelangt. Was macht nun die Leber daraus? Es sei uns, ehe wir die Frage beantworten, der Hinweis gestattet, dass der Urobilinoengehalt eines Ascites sehr gut für die Diagnose einer Stauung im Gebiete der Pfortader zu verwenden ist, daher meist bei Lebercirrhose zu finden ist.

Wir haben nun den Versuch gemacht, die Leberzellen bzw. Extracte dieser unmittelbar in vitro mit den Urobilin- bzw. Urobilinogenextracten zusammenzubringen.

Versuch: Eine Hundeleber, frisch dem Thierte entnommen, wird mit Wasser durchwaschen, bis das Wasser absolut klar abfließt. Die Leber wird zerkleinert, mit Glasscherben zu einem sehr feinen Brei zerrieben und 50 g des Breies mit 50 ccm einer aus Fäces dargestellten Urobilinlösung (mit starker Fluorescenz) bei Luftdurchleitung mehrere Stunden belassen. Ein Extract des Leberbreies mit Wasser gab vorher weder eine Gallenfarbstoffreaction, noch Urobilinogen-, noch Urobilinreaction.

Nach 3stündigem Versuche erhalten wir in dem wässerigen Extract keine Spur mehr von Urobilinogen- noch Urobilinreaction, dagegen eine schwache Gallenfarbstoffreaction.

Ein zweiter in ganz gleicher Weise angestellter Versuch ergibt das gleiche Resultat.

Wir haben noch eine grössere Reihe ähnlicher Versuche angestellt mit ganz gleichem Resultate; wir stehen deswegen davon ab, sie im Einzelnen aufzuführen.

Es war uns aus unseren Versuchen zum Mindestens klar geworden, dass die Leber das im Dünndarm bezw. Dickdarm resorbierte Urobilin (bezw. Urobilinogen) weiter verarbeitet, und zwar anscheinend zu Gallenfarbstoff, und das scheint gegenüber dem Urobilinogen entschieden die Aufgabe der Leber zu sein. In frischen Hundegallen haben wir bei Sectionen niemals Urobilinogen nachweisen können, und wenn man häufiger in Menschengallen Urobilinogen hat nachweisen können, so ist das unseres Erachtens am ehesten durch eine Infection des Gallenblaseninhalts durch Bakterien der Coligruppe zu erklären. Man kann ja sehr leicht experimentell zeigen, wie Colibakterien bezw. Typhusbakterien in Galle wachsend Urobilin bezw. Urobilinogen erzeugen. Eine kranke Leber wird aber das Urobilinogen nicht weiter verwerthen, und es daher durch die Vena hepatica in den grossen Kreislauf schicken, nicht aber in erster Linie durch die Galle in den Darm werfen, wo es sich dann durch den dauernden Circulus enorm vermehren müsste. Urobilinurie muss daher zunächst als ein Symptom dafür aufgefasst werden, dass abnorme Mengen Urobilinogen in's Blut geschickt werden, von denen ein Theil durch den Urin ausgeschieden wird. Wir betonen hier besonders ein Theil; durch Versuche an Hunden, denen wir bis 500 ccm Urobilinlösungen aus Fäces intravenös injicirt hatten, haben wir uns davon überzeugt, dass durchaus nun nicht etwa intravenös in die Blutbahn injicirtes Urobilin sofort durch die Nieren ausgeschieden wird; im Gegentheil, man kann sogar sagen, dass es ausserordentlich schwer ist, einem Hunde soviel Urobilin intravenös einzuverleiben, dass es bei ihm zur Urobilinurie kommt. Das veranlasst uns zur Annahme, dass bei Fällen von Urobilinurie bei hepatischer Insufficienz zum Mindesten eine starke Durchlässigkeit der Leber für Urobilin in's Blut Voraussetzung ist. Was macht aber das Blut mit dem Urobilin? Eine Zerstörung des Urobilins durch Blutserum haben wir nicht nachweisen können; es ist uns daher nicht unwahrscheinlich, dass, wenn nicht etwa das Urobilin von den Geweben zerstört wird, es im Knochenmark zum Wiederaufbau des Hämoglobins verwandt wird; enthält es doch durchaus zur Hämoglobinsynthese brauchbare Hämopyrrolgruppen.

Wenn wir unserem Gedankengange folgend, die in der Einleitung niedergelegten (allerdings hypothetischen) quantitativen Hämoglobin-Gallenfarbstoffwechselverhältnisse der Urobilinurie zu Grunde legen, so können wir Folgendes resumiren:

In der Annahme, dass die tägliche Gallenfarbstoffmenge, die mit der Galle in den Darm kommt, 0,5—1 g betrage, wird im Darm aus diesem Gallenfarbstoffe durch Reductionsprocesse Urobilinogen, das zum grössten

Theil resorbiert wird, zum kleinsten Theil mit dem Stuhl zu Verlust geht, zu einem Theil durch Bakterien wohl auch zersetzt wird.

Sollen wir annähernd quantitative Verhältnisse einsetzen, so kann man sagen, dass wohl 10—20 pCt. wieder ausgeschieden wird, während die Grösse der Zerstörung und der Resorption sehr hypothetisch ist, vielleicht ist die Zerstörung relativ grösser.

Der grösste Theil des resorbierten Urobilinogens (vielleicht 30—40 pCt.) gelangt in die Leber. Während die Leber fast quantitativ das Urobilinogen in Gallenfarbstoff verwandelt, wird bei Erkrankungen der Leber das Urobilinogen wenig oder gar nicht mehr in Gallenfarbstoff umgewandelt, sondern gelangt in den grossen Kreislauf; die Menge des in den grossen Kreislauf gelangten Urobilinogens muss hierbei eine nicht unbeträchtliche sein, wenn es zum Zustandekommen einer klinischen Urobilinurie kommen soll. Man kann es daher auch — bei Verwendung grösserer Blutmengen — oft bei starker Urobilinurie im Blut nachweisen. Nur ein (kleiner) aliquoter Theil kommt wieder zur Ausscheidung (vielleicht 1 bis 2 pCt. der gesamten umgesetzten Farbstoffmenge), der Rest wird, falls er nicht zerstört werden sollte, zur Hämoglobinsynthese wieder verwandt.

Es scheint uns nicht unwichtig, zur Beurtheilung der klinischen Bedeutung der Urobilinurie sich mit solchen quantitativen Vorstellungen zu befassen. Wenn wir auch wissen, dass eine sogen. Urobilinurie ja nur die Ausscheidung einiger Centigramme eines Körpers bedeutet, dessen Vorkommen in kleinsten Mengen im Harn schon normaler Weise sicher ist, so hat diese Urobilinurie doch eine ausserordentliche pathognomonische Bedeutung; man kann durch qualitativen Nachweis allein sich eben die Vorstellung eines pathologischen Geschehens verschaffen, und diese Vorstellung ist in zweierlei Richtung denkbar: Einmal, es ist die Urobilinurie bedingt durch hepatische Insufficienz; zweitens, es ist die Urobilinurie möglicher Weise aufzufassen auch als Ausdruck eines extrahepatischen pathologischen Vorganges. Mit der Discussion dieser Frage muss man sich sehr ernstlich befassen. Aus der Blutfarbstoffcomponente bilden sich, wie wir wissen, die Hämopyrrolreaction gebende Körper, die wir als Urobilinogen schlechtweg ansprechen. Insofern kann extrahepatisch eine „Urobilinurie“ auftreten, wenn im Körper eine grössere Menge Blutfarbstoff zerfällt (cfr. hierzu Tsuchiya, Beiträge zur Frage der Urobilinausscheidung). Aber aus langen klinischen Beobachtungen wissen wir, dass eine derartige Urobilinurie — sie setzt ja, wie wir oben gezeigt haben, doch stets eine grössere intermediär kreisende Urobilinnmenge voraus — zum Mindesten zu den grössten Seltenheiten gehört. Es wäre weiter denkbar, dass Urobilin sich durch Zersetzung von Blutfarbstoff im kreisenden Blut bildet (Icterus haemolyticus der Franzosen), aber dafür haben wir nicht den geringsten Anhaltspunkt; auch die Fälle von durch Blutgifte erzeugtem Icterus zeigen ausserhalb des Körpers keine Tendenz beim einfachen Stehenlassen des Hämoglobins sich in Urobilin zu zersetzen. Man kann daher diese Annahme als eine durch nichts gestützte Hypothese zurückweisen, dagegen ist die Frage der Urobilinurie bei Polycythämie (wie bei der perniciosösen Anämie) schwieriger zu beantworten. Aber im Gedankengange unserer Untersuchungen können

wir auch hier zu einer gewissen gesicherten Auslegung kommen: Zum Zustandekommen ist — wenn wir die rein extrahepatische Entstehung ausschliessen, und diese können wir bei beiden Formen ausschliessen, da das Hämoglobin bzw. das Blut sich ausserhalb des Körpers ohne wesentliche Eingriffe bei beiden Erkrankungen nicht Urobilin entstehen lässt — indirect so denkbar, dass durch gesteigerten Zerfall von Hämoglobin eine gesteigerte Menge Gallenfarbstoff sich bildet, und diese sich zu Urobilin im Darm reducirt, welcher dann in abnormer Menge der Leber zugeführt, diese in einem Zustande relativer Insufficienz antrifft, wodurch für einen Theil des Urobilins der Eintritt in den grossen Kreislauf möglich ist, und so die Ausscheidung durch die Nieren zu Stande kommt. Das scheint für die Polycythämie zuzutreffen: hier ist aprioristisch vermehrter Blutzerfall anzunehmen, es muss also die Leber mit der Gallenfarbstoffbildung überlastet sein, daher verschmäht sie die Bilirubinbildung aus Urobilin; wir würden hier von einer relativen Insufficienz der Leber gegenüber dem Urobilin zu sprechen berechtigt sein, aber wahrscheinlich nur der starken Ueberlastung der Leberzellen mit Gallenfarbstoffbildung wegen, und nicht etwa deshalb, weil die Leberzellen im gewissen Sinne krank sind. Das Letztere dürfte für die febrilen Anämien wie die perniciöse Anämie zutreffen. Hier fanden wir den Urobilinogengehalt des Stuhles, trotz Nachfäulniss, nicht erhöht; daher darf man wohl — zumal wegen der in solchen Fällen nachweisbaren Vergrösserung der Leber — annehmen, dass die Urobilinurie nur der Ausdruck einer absoluten Leberinsufficienz ist. Wir kommen damit zum Schluss, indem wir resumiren:

Urobilin ist nicht der Ausdruck der Ausscheidung eines einzigen bestimmt definirbaren Körpers, sondern stellt dar den klinischen Ausdruck für die Ausscheidung einer Reihe Körper, die zum Gallenfarbstoff wie zum Blutfarbstoff Beziehung haben. Da sie eine nach zwei Richtungen gleichsinnige Genese haben, kann man von einer hämatogenen (extrahepatischen) Urobilinurie sprechen, die äusserst selten nur bei grossen Blutergüssen einmal beobachtet werden mag und deren Bedeutung ganz zurücktritt gegenüber der Urobilinurie, die ihren Grund hat in einer Störung der Leber. Voraussetzung für die Möglichkeit einer solchen Störung ist das Hereingelangen von Gallenfarbstoff in den Darm, Reduction dieses zu Urobilinogen, Resorption¹⁾, wobei befördernd auf diesen Process die Darmfäulniss ist, die bei Lebererkrankungen (mit oder ohne Verminderung der Gallenmenge) besonders häufig zu sein scheint — vielleicht auch gerade deshalb, weil die Gallenmenge vermindert ist. Also die Vorbedingung der Urobilinurie ist ein gewisses „Milieu“ des Darmes, das aber speciell bei Lebererkrankungen geschaffen zu werden scheint. Die hepatische Insufficienz äussert sich in einer Unfähigkeit, das ihm zugeführte Urobilin in Gallenfarbstoff zu verwandeln, wobei eine absolute Insufficienz zu unterscheiden ist bei Er-

1) Hierauf weist ein neuer Gedankengang Hans Fischer's hin.

krankung der Leberzelle (Lebererkrankung, perniciöse Anämie, Infectiouskrankheiten) und eine relative, bei der in Folge allzustarker Gallenfarbstoffbildung die Leberzelle derartig überanstrengt ist, dass sie das Urobilin passiren lässt. Von dem in das Blut gelangenden Urobilin wird ein Theil nur durch die Nieren ausgeschieden, doch ist diese Ausscheidung gerade für die Diagnose der hepatischen Insufficienz ausserordentlich werthvoll. Da der Urobilinurie ein sehr complexer Vorgang zu Grunde liegt, muss man zwar vorsichtig mit der Deutung einer solchen klinisch zu Wege gehen, doch wird diese Deutung meist eine scharfe sein können. Quantitative Schlüsse aber über den Blutumsatz können wir klinisch aus diesem Symptom nicht ziehen.