Zur Frage der Urobilinentstehung.

Von Dr. Wilhelm Hildebrandt, Privatdozent in Freiburg i. B.

In einer unter obigem Titel in No. 20 dieser Wochenschrift erschienenen Publikation wendet sich Fischler gegen meine in No. 12 mitgeteilte Arbeit: „Zur Urobilinfrage“. Ich teilte darin eine klinische bzw. pathologisch-anatomische Beobachtung mit, welche ich für geeignet halte, die enterogene Entstehung des Urobilins als die einzige zu erweisen, die beim Menschen vorkommt; zugleich wurde die Theorie der hämatogenen und der hepatogenen Bildung des Urobilins, für welche sich auch in der ganzen Literatur kein einziger beweiskräftiger Anhaltspunkt findet, abgelehnt.

Dagegen wendet sich Fischler (L. 4). Er sagt auf Seite 869: „Eine solche Verallgemeinerung auf Grund eines einzigen — auf negativer Beweisführung beruhenden — Falles ist aber kaum angängig“.

Was zunächst den „einzigen Fall“ anlangt, so muß ich betonen, daß ich in meinen „Studien über Urobilinurie und Ikterus“ (L. 5) ausführlich begründet habe, weshalb jede andere als die enterogene Bildung des Urobilins zu verwerfen ist. (Ich hatte damals gleichzeitig darauf hingewiesen, daß neben der Bildung von Urobilin im Darm auch eine solche in den Gallenwegen, einschließlich der Gallenblase denkbar sei, wenn die Gallenwege mit reduzierenden Bakterien infiziert sind; vor kurzem sah ich, daß auch Quincke (Leberkrankheiten in Nothnagels Handbuch) diese Möglichkeit erwähnt.

Der „einzige Fall“ stellt nur einen besonders glatten und einwandfreien Beweis dar und wurde aus diesem Grunde mitgeteilt, obwohl es vielleicht dieses neuen Beweises gar nicht mehr bedurft hätte, um der Ansicht von der rein enterogenen Bildung des Urobilins zum Siege zu verhelfen.

Weiter bemängelt Fischler meine Beweisführung als eine „negative“, von seinem Standpunkt aus mit einem gewissen Recht. Bei einer Meinungsverschiedenheit, wie sie zwischen Fischler und

mir besteht, gibt es wie in jedem derartigen Falle drei Möglichkeiten. Entweder hat Fischler recht mit seiner Ansicht, daß neben der enterogenen auch eine hepatogene Entstehung des Urobilins vorkommt, oder ich habe recht, wenn ich die Meinung vertritt, daß es nur eine enterogene Bildung des Urobilins gibt; endlich wäre es denkbar, daß jede der beiden Ansichten mit einer gewissen Einschränkung zu Recht bestünde. Nehmen wir an, daß Fischler recht hat, so ist meine Beweisführung sicherlich eine negative, durch welche entgegengesetzte positive Befunde nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden könnten. Habe ich aber recht, so kann ich doch keinen anderen Beweis erbringen, als ich tat, denn ich kann doch unmöglich Urobilin nachweisen unter Umständen, unter denen es nicht vorkommt; ich glaube, von diesem Standpunkte aus kann ein Beweis nicht positiver sein als der von mir erbrachte. Endlich wäre es denkbar, daß beide Anschauungen in der Weise zu Recht bestünden, daß für den Menschen, wie ich es annehme, nur die enterogene Bildung des Urobilins in Betracht käme, für den Hund dagegen, wie Fischler durch seine Tierexperimente erwiesen haben will, neben der enterogenen auch eine hepatogene Urobilinbildung.

Welcher Art sind nun die Tierexperimente, auf welche sich Fischlers Ansicht gründet?

Fischler hat bei Hunden durch Unterbindung und Durchschneidung des Ductus choledochus und Anlegung einer äußeren (kompletten) Gallenfistel die Galle vom Darm ferngehalten. Wurden solche Tiere einer akuten Phosphorvergiftung unterworfen, so blieb, wie Fischler neuerdings (L. 4) mitteilt, trotzdem die Galle frei von Urobilin und Urobilinogen, genau entsprechend meiner Ansicht, daß Urobilin¹⁾ nur dann in der Galle auftritt, wenn im Darm Bilirubin durch Bakterienwirkung zu Urobilin reduziert und resorbiert wird. Wurde dagegen die Leber durch Gifte chronisch geschädigt, oder wurde z. B. durch Infusion von destilliertem Wasser in die Blutbahn eine starke Hämolyse herbeigeführt, so zeigte die Galle ein wechselndes Verhalten, das Fischler selbst folgendermaßen schildert: „Während z. B. ein Tier mit kompletter Gallenfistel, bei welchem auf Intoxikationen kein Urobilin und Urobilinogen in der Galle auftritt, auch bei einer starken experimentellen Bluthämolyse (z. B. durch intravenöse Injektion von destilliertem Wasser) in der Galle nur durch vermehrte Ausscheidung von Bilirubin, eventuell durch Auftreten freien Hämoglobins reagiert, so treten bei Tieren, welche auf Intoxikationen mit dem Auftreten von Urobilinogen und Urobilin reagiert haben, bei der experimentellen Hämoglobinämie (z. B. durch Injektion von destilliertem H₂O) in dieser Zeit neben Bilirubin auch Urobilinogen und Urobilin in der Galle auf, um mit ihrem Abklingen wieder zu verschwinden.“

Fischler glaubt in den Fällen eine hepatogene Urobilinbildung annehmen zu dürfen, in welchen bei seinen Versuchstieren, z. B. auf eine Vergiftung hin, eine erhebliche Steigerung des relativen Urobilingehaltes der Galle auftrat, ohne daß das mit dem Kot entleerte Urobilin in entsprechender Weise so vermehrt war, daß die Vermehrung des Urobilingehaltes der Galle auf vermehrte Resorption aus dem Darne zurückzuführen gewesen wäre.

Ehe ich auf die Tierversuche näher eingehe, muß ich die dabei angewandte Technik des Urobilinnachweises kurz besprechen. Fischler benutzt wie ich das Schlesingersche Reagens zur Untersuchung auf Urobilin. Zwecks quantitativer Bestimmung stellt er fest, bei welchem Grade der Verdünnung (das Genauere über die Ausführung muß im Original [L. 3] nachgesehen werden) die Fluoreszenz eben noch erkennbar ist; die auf diese Weise erhaltenen Verdünnungswerte benutzt er zur zahlenmäßigen quantitativen Bestimmung des Urobilins. Eine analoge Probe wurde auch von mir zu Beginn meiner Untersuchungen angewendet, aber zugunsten der spektroskopischen Bestimmung bald wieder verlassen, da sie nicht recht brauchbar ist. Fischler selbst gibt dies auch zu (L. 3; S. 11): „Es ist hierbei freilich nochmals genau darauf hinzuweisen, daß das Verfahren in dieser Form niemals ein exakt quantitatives darstellen kann, solange wir nicht wissen, wie die gegenseitige Beeinflussung der Fluoreszenz mit den allerverschiedensten Farbstoffen und sonstigen Verunreinigungen statthat.“ Er empfiehlt deshalb Kontrollproben mit dem spektrophotometrischen Verfahren.

Weiter muß ich die Methode bemängeln, deren sich Fischler bedient hat, um bei seinen Versuchstieren den Urobilingehalt des Kotes quantitativ zu bestimmen. „Es wurden stets 5 g des festen Stuhles mit 10 ccm Alkohol fein durchgerieben, sodaß ein homogener Brei entsteht; dieser wird auf ein Filter gegossen und gut abtropfen gelassen“ (L. 3; S. 47); die weitere Behandlung geschah mit dem Schlesingerschen Reagens. Diese Methode würde brauchbar sein, wenn der Kot, abgesehen von den aus der Galle stammenden Bestandteilen, immer die gleiche Menge und Zusammensetzung auf-

weisen würde. Da das nicht der Fall ist, sind die für das Darmurobilin gefundenen Werte ganz unbrauchbar, denn wir haben keinerlei Anhaltspunkte dafür, ob im gegebenen Falle der Gehalt einer bestimmten Kotmenge an Urobilin nicht in erster Linie durch eine wechselnde Menge von Nahrungsresiduen etc. bestimmt und dadurch eine scheinbare Veränderung des Prozentgehaltes an Urobilin vorgetäuscht wird. Von einer normalen Darmtätigkeit kann bei Tieren mit kompletter Gallenfistel, welche obendrein noch Vergiftungen mit Alkohol, Phosphor oder hämolytischen Substanzen unterworfen wurden, wohl keine Rede sein.

Unter normalen Verhältnissen fand Fischler bei einem Hund (S. 44) einen Urobilinwert von 250, bei einem anderen (S. 45) von 120! Bei einem Hund mit kompletter Gallenfistel (Ami; S. 57) Urobilinwerte bis 150, bei eintägiger Stuhlverstopfung bis 280! Endlich bei drei Hunden mit kompletter Gallenfistel, welche zugestandenmaßen „Gelegenheit gehabt hatten, kürzere oder längere Zeit ihre Galle aus der Fistel auflecken zu können“, während der ganzen Dauer der Beobachtung meist viel geringere Werte; als höchster Wert wurde einmal 110! beobachtet.

Aus diesen wenigen Daten ist ersichtlich, daß Fischler bei einem Hund mit kompletter Gallenfistel, bei welchem das Auflecken der Fistelgalle sicher verhindert war, im Kot höhere Urobilinwerte fand als bei einem normalen, nicht operierten Hunde oder bei Gallenfistelhunden, welche ihre eigene Fistelgalle aufleckten. Eine Methode, welche die gleichen Werte für das Koturobilin ergibt, einerlei, ob Galle direkt in den Darm gelangt oder ob die Galle vom Darm ferngehalten wird, ist wertlos, und die mit dieser Methode gefundenen Werte können keinen Anspruch darauf machen, ernst genommen zu werden.

Auch die Ergebnisse der quantitativen Bestimmung des Urobilingehaltes der Galle können keinen Anspruch darauf machen, exakt zu sein. Unter dem Einflusse der oben genannten Vergiftungen wird die Gallensekretion stark vermindert, oder sie versiegt sogar (vgl. L. 3; S. 49: „Die Gallensekretion versiegt an diesem Tage“), erst am nächsten Morgen wird Galle erhalten. Dieselbe ist etwas dunkler als normal und gibt eine sehr stark positive Fluoreszenzreaktion mit Zinkacetat und spektroskopisch bis zu sehr starken Verdünnungen den Urobilinstreifen zwischen b und f. Am nächsten Tag ist der Urobilingehalt zu den vorher bestehenden minimalen Werten zurückgegangen.“ Den hohen Urobilingehalt der eingedickten Galle darauf zurückführen zu wollen, daß die Leber in diesem Falle unter dem Einflusse der Vergiftung mehr Urobilin gebildet hätte, scheint mir äußerst gezwungen, denn auch mit der bloßen Eindickung urobilinhaltiger Galle steigt naturgemäß auch der relative Urobilingehalt derselben.

Ohne genaue Angaben über die jeweils entleerten Gallenmengen sind die quantitativen Angaben Fischlers über den Urobilingehalt der Galle bei Vergiftungen etc. wertlos.

Wenn ich schon die Methoden nicht anerkennen kann, deren sich Fischler bei seinen Tierversuchen zum quantitativen Urobilinnachweis bedient hat, so kann ich noch weniger den Schlußfolgerungen beistimmen, die er aus seinen Tierversuchen zieht. Er sagt auf S. 79 (L. 3): „Mit diesen Untersuchungen ist zum ersten Male auf Grund eines großen experimentellen Materiales prinzipiell festgestellt, daß Leberschädigungen aus sich heraus der Anlaß einer vermehrten Urobilin- und Urobilinogenproduktion werden können.“

Um meine ablehnende Haltung gegenüber diesen Schlußfolgerungen zu begründen, muß ich auf Fischlers Tierversuche näher eingehen und stelle sie der Uebersichtlichkeit halber, soweit sie uns hier interessieren, auf Tabellen zusammen. Ich kann natürlich nur Stichproben geben; die arabischen Zahlen bedeuten die Verdünnungswerte des Urobilins in Galle, Urin und Stuhl.

Tabelle I.

Hund	Vergiftung mit Amylalkohol + Aethylalkohol			Vergiftung mit Phosphor-Oel			Vergiftung mit 0,2 Toluendiamin subkutan täglich		
	Galle	Urin	Stuhl	Galle	Urin	Stuhl	Galle	Urin	Stuhl
1. Schnauzer	I 5 0 II 150 Spur III 7 0	20 25 30	IV 220 Spur V 180 0	12 15 40	—	—	—	—	—
2. Cäsar I	I 3 0 II 180 Spur III 8 0	35 25 30	I 0 0 II 0 0 V 250 0	50 110 90	—	—	—	—	—
3. Ali	I 3 0 II 650 5 III 20 0	15 25 10	IV 600 0 IV 250 0 V Spur 0	— 35 25	III 220 Spur —	ca. 30 —	—	—	—

I bedeutet den Tag der Vergiftung, II den der Vergiftung folgenden Tag.

¹⁾ Gemeint ist der Tag der Vergiftung mit Amylalkohol 5, Aethylalkohol 25, Wasser ad 100. (Dr. H.)

¹⁾ Wenn nicht ausdrücklich anders bemerkt, verstehe ich unter Urobilin stets Urobilin und Urobilinogen zusammen, da beide klinisch gleichwertig sind.

Die Beobachtungen an diesen drei Hunden, aus denen zu ersehen ist, daß im Anschluß an die Vergiftungen jeweils eine Vermehrung des Urobilingehalts der Galle auftrat, waren die Grundlage für die erste vorläufige Mitteilung Fischlers (L. 1). Er betont darin ausdrücklich: „Daß etwa die Tiere irgendwie Gelegenheit gehabt hätten, das Gallensekret aus der Fistel aufzulecken, war durch sorgfältigen Verband . . . ausgeschlossen.“ Der ersten vorläufigen Mitteilung folgte sehr bald eine zweite (L. 2), aus welcher zu entnehmen ist, daß die Tiere denn doch Gelegenheit gehabt hatten, die Galle aufzulecken! „Wenn man die Tiere mit kompletter Gallenfistel von der Operation an mit aller Vorsicht so verbindet, daß sie keine Galle auflecken können (das war nach Fischlers Angabe auch in den Fällen geschehen, über die er in der ersten vorläufigen Mitteilung berichtet hatte. Dr. Hildebrandt), erzielt man mit Vergiftung durch Amylalkohol, Phosphor und Tolnildiamin zunächst keine Urobilinbildung in der Galle. Sie tritt erst ein, wenn so behandelte Tiere eine Zeitlang Gelegenheit gehabt haben, ihre Galle auflecken zu können.“ (Im Original nicht gesperrt gedruckt.)

Ich fahre jetzt fort mit der Mitteilung der Tabellen, deren Zahlen sämtlich Fischlers Habilitationsschrift (L. 3) entnommen sind.

Tabelle II.

Hund	Vergiftung mit Amyl- und Aethylalkohol			Vergiftung mit Phosphor-Oel			Vergiftung mit 0,4 Tolnildiamin subkutan		
	Galle	Urin	Stuhl	Galle	Urin	Stuhl	Galle	Urin	Stuhl
4. Ami	I 0-Spur	Spur	Spur	I fließt nicht	Spur	fehlt	—	—	—
	II 0	0	0	II fließt nicht	5	280	—	—	—
	III 0	0	10	III fließt nicht	Spur	100	—	—	—
5. Flora	I 12	Spur	40	Am III. Tage bei täglicher Gabe von Phosphor-Oel	—	—	—	—	—
	II 15	0	10	0!	Spur	40	—	—	—
11. Uhl	Spur	0	vermehrt	II 0!	Spur	vermehrt	—	—	—
12. Fox ¹⁾	I 5	Ikt.	50–60	—	—	—	I Spur	Spur	50–60
	II + I 20	5	90	Spur	Spur	— 100	II Spur	Spur	fehlt
14. Bull-dogge	I 10	Spur	20	—	—	—	—	—	—
	I 5	0	25	—	—	—	—	—	—
15. Leo	II 10	0	20	—	—	—	—	—	—
	III Spur	0	10	—	—	—	—	—	—

¹⁾ Auch die bald darauf bei einer Nachoperation zur Eröffnung des Gallenabflusses gewonnene Blasengalle war frei von Urobilin!

²⁾ II + I bedeutet erneute Vergiftung am Tage nach der ersten.

Fischlers Beobachtungen an den sechs Hunden, von denen ich auf Tabelle II Stichproben mitgeteilt habe, bilden eine genaue Bestätigung meiner Anschauung, daß es eine andere als die intestinale Bildung des Urobilins nicht gibt. Trotz schwerer Schädigung der Leber durch Vergiftungen steigt der leichte Urobilingehalt der Galle kaum, und in den Fällen, wo die Galle frei war von Urobilin, tritt kein Urobilin auf. Diese Fälle schließen eine hepato-gene Bildung von Urobilin aus!

Tabelle III.

	Vergiftung mit Amyl- und Aethylalkohol			Vergiftung mit Phosphor-Oel			Intravenöse Injektion von 200 cc. Aqu. dest.		
	Galle	Urin	Stuhl	Galle	Urin	Stuhl	Galle	Urin	Stuhl
14. Bull-dogge	I 500	0	30	I Spur	0	20	I Spur	0	20
	II 3500!	Spur	50	II 80	0	30	II 1500	Spur	40
15. Leo	I 220	Spur	25	III 3000!	0	40	V Spur	0	45
	II 350	Spur	40	I Gallen-fistel geschlossen	8 Ikt.	70	—	—	—
16. W. if ¹⁾	V 8	Spur	30	II 5 Ikt.	120	—	—	—	—
	I Spur	0	15	III 15 Ikt.	250	—	—	—	—
16. W. if ¹⁾	nach 4 St. 2000	0	30	I 1000	0	40	I Spur	0	45
	II 200	Spur	40	II 3500	Spur	30	II 1800	10	40
16. W. if ¹⁾	III Spur	0	30	III 150	Spur	90	V 80	Spur	25
	—	—	—	IV Spur	0	60	—	—	—

¹⁾ Der Tag I der Phosphorvergiftung folgt unmittelbar auf Tag III der Alkoholvergiftung.

Fischlers Beobachtungen an den drei Hunden, die ich auszugsweise auf Tabelle III mitgeteilt habe, weisen Ergebnisse auf, die zu denen der Tabelle II im schärfsten Gegensatz stehen. Bei Vergiftung mit Alkoholgemisch oder mit Phosphoröl, desgleichen bei intravenöser Injektion von destilliertem Wasser, tritt eine starke Vermehrung des Prozentgehaltes der Galle an Urobilin ein.

Sehr auffallend ist es angesichts der sehr exakten Übereinstimmung der auf Tabelle II dargestellten Versuchsergebnisse, wie verschieden die Versuchstiere der Tabelle III auf die Vergiftungen reagieren. Bei Hund 14 und 15 wird das Maximum des relativen

Urobilingehaltes der Galle am Tage nach der Alkoholvergiftung erreicht, bei Hund 16 bereits vier Stunden nach der Vergiftung. (Ueber die in der Galle abgesonderte Gesamtmenge des Urobilins erfahren wir nichts, da über die bezüglichen Gallenmengen nichts mitgeteilt ist.)

Noch interessanter sind die abweichenden Ergebnisse, welche die Vergiftung der Hunde 14 und 16 mit Phosphoröl ergibt. Bei Hund 14 enthält die Galle am Tage der Vergiftung nur eine Spur Urobilin, bei Hund 16 Urobilin = 1000; das Maximum des relativen Urobilingehaltes der Galle wird bei Hund 14 am dritten, bei Hund 16 bereits am zweiten Tage erreicht, bei gleicher Versuchs-anordnung.

Sind diese Differenzen, besonders in Hinblick auf die Eindeutigkeit der Versuche in Tabelle II, schon dazu geeignet, unsere Kritik herauszufordern, so muß es uns noch mehr befremden, daß die auf Tabelle III genannten Hunde die einzigen sind, über welche kein Sektionsbefund vorliegt. Dazu kommt noch, daß bei Hund 15 die Gallenfistel sich nach einiger Zeit schloß und gleichzeitig der Urobilingehalt des Kotes erheblich stieg, woraus man (wenn man die Fischlersche Methode der quantitativen Urobilinbestimmung im Stuhl für brauchbar hält, was ich allerdings nicht tue) schließen müßte, daß die Verbindung der Gallenwege mit dem Darm sich wiederhergestellt hatte. Fischlers quantitative Urobilinbestimmung im Stuhl gestattet uns ja nicht einmal den Schluß, ob Galle in den Darm gelangt oder nicht. (Vgl. S. 2162.)

Ferner weisen die Versuche der Tabelle III eine weitgehende Übereinstimmung auf mit denen der Tabelle I (auch bei Hund 2 findet sich einmal im Anschluß an eine Vergiftung ein Urobilingehalt von 2000 in der Galle!) bei denen zugestandenmaßen die Tiere Gelegenheit gehabt hatten, ihre Fistelgalle auflecken zu können.

Wie erklären sich nun, wenn wir zunächst einmal annehmen wollen, daß die Versuche der Tabelle III einwandfrei sind, d. h. daß vor allem ein Auflecken von Galle während der Vergiftungen als Fehlerquelle nicht in Betracht kommt, wie erklären sich, sage ich, die Differenzen der Tabelle II und III?

Da die Versuchsanordnung und die Versuchstiere entsprechende waren, so kommt nur in Betracht, was den Tieren vor dem entscheidenden Versuche zugemutet wurde. Einmal wäre es denkbar, daß die verschiedene Intensität vorausgegangener Vergiftungen Veränderungen, z. B. in der Leber, gesetzt hätte, welche den verschiedenen Ausfall der Versuche auf Tabelle II und III bedingten. Das ist nicht der Fall. Hund 4 hat z. B. vor der Vergiftung mit Amylalkohol 8 + Aethylalkohol 30 bei zwei vorhergehenden Vergiftungen im ganzen Amylalkohol 14 + Aethylalkohol 130 bekommen, während Hund 15 vor der entscheidenden Vergiftung mit Amylalkohol 12 + Aethylalkohol 30 keiner Vergiftung unterzogen war. Es liegt somit kein Grund vor, bei Hund 15 die schwerere Leberschädigung anzunehmen.

Zum anderen käme in Betracht, daß die Hunde der Tabelle III kurz vorher ihre Galle aufgeleckt und infolge davon eine sehr heftige Gastroenteritis davongetragen hatten. Fischler selbst erklärt damit die Differenzen der Tabelle II und III, wie ich glaube, mit Unrecht. Denn wenn die Leber durch das Auflecken der Galle schwer geschädigt wäre und diese Schädigung der Leber als Ursache des abweichenden Verhaltens in Betracht käme, das die Galle dieser Tiere hinsichtlich ihres Urobilingehaltes zeigte, so wäre immerhin zweierlei sehr auffallend. Erstens, daß die Tiere der Tabelle I, welche doch sogar oft ihre Galle aufgeleckt haben, vorübergehend, zwischen den Versuchen, ganz oder nahezu Urobilin-freie Galle hatten und zweitens, daß die Galle bei den Tieren der Tabelle III sehr bald nach dem Ablauf der Vergiftungen ganz oder bis auf Spuren frei war von Urobilin. Wenn eine chronisch schwer geschädigte Leber von sich aus, ohne Bezug auf das Darmurobilin, in der Lage wäre, hepatogenes Urobilin zu bilden, so sollte dieses hepatogene Urobilin auch nach Ablauf akuter Vergiftungen wenigstens in mäßigen Mengen noch einige Zeit in der Galle nachweisbar sein. Fischler erklärt die im Anschluß an die Vergiftungen in der Galle auftretende starke Urobilinausscheidung mit einer anatomisch nicht einmal nachgewiesenen, chronischen Hepatitis, eine Annahme, die jeder Begründung entbehrt. Aber selbst zugegeben, daß eine chronisch erkrankte Leber von sich aus Urobilin bilden könnte (was ich nicht glaube), so sollte die Urobilinausscheidung in der Galle auch bei kompletter Gallenfistel eine dauernde sein, wenigstens für die Zeit, während welcher der Prozeß noch nicht abgeheilt ist.

Auch Fischler scheint neuerdings seine Anschauung nicht mehr aufrecht zu erhalten, denn er erwähnt (L. 4) das Auflecken der Galle mit seinen etwaigen Folgen auf die Leber überhaupt nicht mehr. Damit erkennt er ohne Zweifel an, daß das Auflecken der Galle für die Leber eine chronische Schädigung nicht bedeutet.

Zugleich erwähnt er, daß eine gewöhnliche Phosphorvergiftung

bei einem Hunde mit kompletter Gallenfistel ohne Urobilinausscheidung in der Galle verläuft, also das gerade Gegenteil von dem, was er bei Hund 14 und 16 beobachtet hat. Es sei besonders erwähnt, daß z. B. Hund 16 vor der Phosphorvergiftung nur einmal mit Amylalkohol 12 + Äthylalkohol 30 vergiftet war, während z. B. Hund 5 vor der letzten Phosphorvergiftung, die wie alle anderen ohne Urobilingehalt der Galle verlief, im ganzen Amylalkohol 16 + Äthylalkohol 60, ferner 0,31 Phosphor bekommen hatte, alles im Verlaufe von nur acht Tagen.

Das Auflecken der eigenen Fistelgalle hatte bei Hund 16 kein Erbrechen, sondern nur profuse Durchfälle hervorgerufen; trotz dieser weit unbedeutenderen Erkrankung zeigte die Galle dieses Tieres das gleiche Verhalten wie die der sehr schwer erkrankten Tiere, was immerhin zu denken gibt.

Es blieben also von der Tabelle III nur noch die Versuchsergebnisse betreffend die Vergiftung mit dem Alkoholgemisch und der intravenösen Injektion von Aqua destillata bestehen.

Die Differenzen dieser Versuchsergebnisse gegenüber denen der Tabelle II scheint Fischler, wie das auf S. 2162 erwähnte Zitat ergibt, damit erklären zu wollen, daß die Versuchstiere den Giften bzw. der Hämolyse gegenüber ein individuell-verschiedenes Verhalten zeigten, für das er keine Erklärung geben kann. Wenn wir diese Ansicht für richtig halten würden, so würde sich daraus ergeben, daß eine Anzahl von Tieren auf die Vergiftungen mit einer hepatogenen Urobilinocholie reagiert, andere dagegen nicht.

Das würde eine zwar nicht befriedigende Erklärung sein, aber immerhin ein Erklärungsversuch. Leider belehrt uns aber ein Blick auf die Tabellen II und III, daß die Hunde 14 und 15¹⁾ ein Verhalten zeigen, das auch die Illusion der individuellen Variation der Versuchstiere zerstören muß. Man müßte diesen Versuchsergebnissen zu Liebe den freilich ganz neuen Begriff der zeitlichen Disposition der Tiere hinsichtlich der hepatogenen Urobilinocholie prägen.

Da liegt es denn doch wohl näher, anzunehmen, daß die eigenartigen Ergebnisse der Tabelle III durch irgendein Versehen bedingt sind. Fischler übernimmt „jedwede wissenschaftliche Garantie“ für den hepatogenen Ursprung des bei Intoxikationen in der Galle auftretenden Urobilins, wozu er meines Erachtens kein Recht hat. Nur das kann er vertreten, daß die Fehlerquelle, welche seiner ersten vorläufigen Mitteilung verhängnisvoll wurde, bei den späteren Versuchen vermieden ist und daß er selbst an einen hepatogenen Ursprung des bei seinen Versuchen in der Galle auftretenden Urobilins glaubt.

Wir sehen, daß das „große experimentelle Material“, auf Grund dessen „prinzipiell festgestellt“ wurde, „daß Leberschädigungen aus sich heraus der Anlaß einer vermehrten Urobilin- und Urobilinogenproduktion werden können“, auf Beobachtungen an drei Versuchstieren ohne Sektionsbefund zusammenschumpft, bei denen obendrein die Versuchsergebnisse zum mindesten angezweifelt werden dürfen. Diesen stehen Beobachtungen an sechs Versuchstieren gegenüber, welche bei Vergiftungen ein Verhalten zeigten, das meinen Ansichten genau entspricht.

Ich glaube, daß ich ein Recht dazu habe, Ansichten, die sich auf ein solches Beweismaterial gründen, abzulehnen!

Nachträglich erhalte ich durch die Freundlichkeit des Herrn Professor D. Gerhardt dessen Diskussionsbemerkung zu dem Vortrage Fischlers auf dem letzten Kongresse für innere Medizin. Ich sehe daraus, daß auch noch andere Autoren die von mir eingangs geschilderte Möglichkeit, daß in infizierten Gallenwegen Bilirubin durch Bakterienwirkung zu Urobilin reduziert werden kann, zur Erklärung von Fischlers Versuchsergebnissen heranziehen. Ich stimme dieser Ansicht unbedingt zu, bin aber der Meinung, daß man diese Bildung von Urobilin in infizierten Gallenwegen zur Vermeidung von Irrtümern nicht als hepatogene, sondern vielleicht als cholangiogene Urobilinbildung bezeichnen sollte. Denn nicht die Leberzellen kommen als Bildungsstätten des Urobilins ins Betracht, sondern die Lumina der Gallengänge und auch diese nur bei Anwesenheit reduzierender Bakterien.

Ob eine solche cholangiogene Urobilinbildung die auffallenden Ergebnisse der Tabelle III bedingt hat, oder ob noch andere Momente dabei im Spiele sind, das aufzuklären, wird eine verdienstvolle Aufgabe für Fischler bleiben.

Ich habe noch einen Tierversuch zu erwähnen, welchem Fischler eine besonders große Beweiskraft zuschreibt. Er hat, wie ich es beim Menschen tat, zwecks Ausschaltung des Darmurobilins als Quelle des Urobilins der Galle, mit großen Dosen Rizinusöl den Darm entleert und am folgenden Tage eine Vergiftung mit Alkoholgemisch vorgenommen.

1) Diese figurieren zunächst auf Tabelle II, erst nach dem Auflecken der Fistelgalle auf Tabelle III.

Tabelle IV.

Hund	Datum	Art der Vergiftung	Urin	Galle	Stuhl
14. Bulldogge	25. Juni	Ol. ricini	Urob. 0	Urob. 0	Urob. 0
	26. „	Amylalkohol 10	„ Spur	„ 1000	„ Spur
	27. „	Äthylalkohol 30	„ Spur	„ 35	„ 35

Die Anordnung des Versuches ist keine sehr glückliche. Es ist bekannt, wie schnell nach Ablauf der Wirkung des Rizinusöles die Darmtätigkeit zur Norm zurückkehrt; weit zweckmäßiger wäre es deshalb gewesen, im Ablauf einer Vergiftung Rizinusöl zu geben, um zu sehen, ob und in welcher Weise die (angeblich hepatogene) Urobilinausscheidung in der Galle dadurch beeinflusst wird. Mir selbst brachte die Beobachtung eines Patienten mit großem Hämatom, dessen Urobilinurie durch Darreichung von Rizinusöl vorübergehend stark vermindert wurde, wertvolle Aufschlüsse (L. 5, S. 425).

Sehr interessant ist Tabelle IV besonders dadurch, daß die Urobilinausscheidung in der Galle wieder einen anderen Typus zeigt, als sie Hund 14 bei der gleichen Art der Vergiftung auf Tabelle III aufweist. Dort das Maximum am zweiten, hier am ersten Tage; wenn wir noch hinzunehmen, daß derselbe Hund auf Tabelle II wieder ganz anders reagiert, so wird dadurch die Beweiskraft der Versuche nicht gerade gesteigert.

Zusammenfassend sage ich, daß sich in der ganzen Literatur keinerlei Anhaltspunkte für eine hepatogene Bildung von Urobilin finden; auch Fischlers Tierversuche beweisen eher das Gegenteil. Dagegen glaube ich eine cholangiogene Bildung von Urobilin (Reduktion von Bilirubin zu Urobilin bzw. Urobilinogen in infizierten Gallenwegen durch Bakterienwirkung), auf deren Wichtigkeit ich bereits früher (L. 5, S. 408) hingewiesen habe, als sehr wahrscheinlich annehmen zu dürfen.

Mit wenigen Worten will ich noch auf einen anderen Punkt von Fischlers Erwiderung eingehen. Fischler hält meinen Fall nicht für beweisend und teilt dafür einen andern mit, dessen größere Beweiskraft mir nicht einleuchtet. Es handelte sich um einen Fall von akuter gelber Leberatrophie mit beiderseitiger hypostatischer Pneumonie, bei welchem Harn und Galle frei von Urobilin und Urobilinogen waren; der Ductus choledochus war durch Schleimpfropfe verschlossen.

Es kommen in diesem Falle für das Verhalten des Urobilins drei Faktoren in Betracht:

- I. der Choledochusverschluß,
- II. die akute gelbe Leberatrophie,
- III. die hypostatische Pneumonie.

Von diesen ist nur das Verhalten des Urobilins bei I, über II nur das Fehlen des Urobilins im Darmkanal bekannt (Riva) und auch das Verhalten des Urobilins bei hypostatischen Pneumonien ist zu wenig geklärt. Daß Urobilinurie bei hypostatischen Pneumonien vorkommt, weiß ich, allein ich bin seit Jahren bemüht, auch den Typus der Urobilinausscheidung bei den verschiedenen Krankheiten klarzulegen, und deshalb glaube ich, daß wir über den Punkt III noch nicht exakt genug unterrichtet sind.

(Fischler hat offenbar meine Arbeit (L. 5) garnicht ganz gelesen, denn er schreibt: „Irgendeinen Typus der Urobilinausscheidung bei den akuten Infektionskrankheiten hat man bisher aber noch nicht aufstellen können.“ Es hätte ihm sonst kaum entgehen können, daß ich gerade diese Frage besonders ausführlich behandelt und neben anderen das Verhalten der Urobilinurie bei Scharlach und Typhus sogar kurvenmäßig dargestellt habe. Welche Bedeutung ich diesen Dingen beilegte, geht auch daraus hervor, daß Rubin (L. 7) auf meine Veranlassung das Verhalten der Urobilinurie beim Typhus zum Gegenstande einer besonderen Arbeit gemacht hat.)

Wir haben also, um auf Fischlers Fall zurückzukommen, unter drei Faktoren, die das Verhalten des Urobilins beeinflussen können, zwei unbekannte. Zwei Unbekannte sind aber für eine Gleichung zu viel!

In meinem Falle kommen ebenfalls drei Faktoren in Betracht:

- I. der Choledochusverschluß,
- II. enorm ausgebreitete Hämatome (nicht nur ein Hämatom, wie Fischler unrichtig zitiert),
- III. mäßige Veränderungen im Lebergewebe.

Wir wissen, daß ein Choledochusverschluß stets ohne Urobilinurie verläuft, daß bei Hämatomen von der Ausdehnung, wie sie hier vorhanden waren, stets reichlich Urobilin im Harn auftritt und daß leichte Lebernekrosen bei sonst normalem Verhalten des Körpers mit Urobilinurie einhergehen. Wenn also in diesem Falle kein Urobilingehalt des Harnes und der serösen Flüssigkeiten auf-

trat, so beweist das mit Sicherheit, daß es eine hepatogene Bildung von Urobilin nicht gibt.

In bezug auf Fischlers Fall will ich noch erwähnen, daß bei akuter gelber Leberatrophie, bei welcher ja unter Umständen sogar die Bilirubinbildung erlöschen kann, auch die von Fischler angenommene hepatogene Urobilinbildung versiegen könnte; ohne weitere Vorstudien kann man aus Fischlers Fall gar keine Schlüsse ziehen.

Endlich bemängelt Fischler noch meinen Satz: „wenn die Anschauung richtig wäre, daß eine erkrankte Leber aus dem ihr zugeführten Farbstoffe zugrunde gehender Erythrocyten an Stelle des in gesunden Tagen gebildeten Bilirubins nur noch das sauerstoffärmere Urobilin bzw. Urobilinogen bilden könnte, . . .“. Er sagt dazu: „daß noch niemand behauptet hat, die erkrankte Leber produziere an Stelle des Bilirubins nur noch Urobilin oder Urobilinogen“.

Die Beanstandung meines Satzes ist philologisch berechtigt, medizinisch wohl kaum, denn jeder Forscher, der sich mit Leberkrankheiten beschäftigt, weiß, daß die Leber eigentlich nie in ganzer Ausdehnung gleichmäßig erkrankt. Es versteht sich von selbst, daß mit „einer erkrankten Leber“ die erkrankten Teile dieses Organes gemeint sind, wenigstens wenn es sich um eine Frage wie die der Urobilinbildung handelt.

Uebrigens schreibt Fischler selbst (L. 3, S. 73): „Mithin kann der Satz aufgestellt werden, daß die Leber unter gewissen pathologischen Bedingungen statt Bilirubin Urobilin bildet“, ein Satz, der in mehr als einer Hinsicht anfechtbar sein dürfte!¹⁾

Literatur: 1. Fischler, Zur Urobilinfrage. Vorläufige Mitteilung in Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. 47, H. 4–6. — 2. Derselbe, Eine weitere kurze Mitteilung zur Urobilinfrage. Ebenda Bd. 48, H. 5. — 3. Derselbe, Das Urobilin und seine klinische Bedeutung. Habilitationsschrift, Heidelberg 1906. — 4. Derselbe, Zur Frage der Urobilinentstehung. Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, No. 20. — 5. W. Hildebrandt, Studien über Urobilinurie und Ikterus. Ein Beitrag zur normalen und pathologischen Physiologie der Leber. Habilitationsschrift. Zeitschrift für klinische Medizin 1906, Bd. 59, H. 2–4. — 6. Derselbe, Zur Urobilinfrage. Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, No. 12. — 7. Rubin, Ueber den Verlauf der Urobilinurie beim Typhus abdominalis. Münchener medizinische Wochenschrift 1907, No. 11.

¹⁾ Hiermit ist diese Diskussion geschlossen. D. Red.