IV.

Weitere Beiträge zur Lehre vom Icterus.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Universitäts-Klinik
in Königsberg.

Von

Dr. Ernst Stadelmann,

Privatdocent der inneren Medicin und Assistent der Klinik.

Die folgenden Zeilen haben lediglich den Zweck, meine frühere Arbeit gleichen Titels in einigen wesentlichen Punkten zu vervollständigen, einige Irrthümer zu berichtigen und die damals notirten Differenzen mit den Befunden anderer Autoren möglichst aufzuklären.

Es gelang mir nach Application von Toluylendiamin selbst in bedeutenden Dosen nicht, Gallenfarbstoff im Urin von Kaninchen nachzuweisen, obgleich einige Momente — ich erwähne nur die in einem Falle in erheblicher Menge im Urin gefundene Gallensäuren und eine mehrfach beobachtete, wenn auch schwache icterische Verfärbung der Körperorgane, besonders der Haut und des Unterhautzellgewebes — das Bestehen von Icterus sicher zu beweisen schienen.

Da es mir weiterhin, entgegen den Angaben von Steiner¹⁾, selbst nach längerem Hungern bei Kaninchen nicht gelang, Gallenfarbstoff im Urin durch die Gmelin'sche Reaction nachzuweisen, während auf Zusatz der unreinen Salpetersäure verschiedene, andere farbige Ringe, besonders ein blauer über violetterm und braunem, häufig auftraten, so kam ich zu dem Schlusse, dass der Kaninchenurin Stoffe enthalte, welche den Nachweis des Gallenfarbstoffs durch die gewöhnlichen Methoden, hauptsächlich durch die Gmelin'sche Reaction, unmöglich machten. Der Entscheid dafür, ob diese Annahme richtig, und ob die anderen Autoren sich vielleicht durch die erwähnten farbigen Ringe hätten täuschen lassen, konnte nur dadurch gebracht werden, dass man Kaninchen sicher künstlich icterisch machte, indem man bei ihnen den Ductus choledochus unterband.

1) Ueber die hämatogene Bildung des Gallenfarbstoffs. Dissertation. Berlin 1873 und Archiv f. Anat. u. Physiol. 1873. S. 160.

Ich habe in der Literatur keine dorthin zielende, experimentell begründete Angaben finden können, nur kürzlich gab Beloussow ¹⁾ an, als er zum Zweck des Studiums der durch die Unterbindung des Ductus choledochus in der Leber hervorgerufenen Veränderungen eine grosse Reihe von Experimenten an Kaninchen anstellte, meistens Icterus der Gewebe, der Leber und Gallenfarbstoffgehalt des Urins, den er durch Gmelin'sche Reaction nachwies, beobachtet zu haben. Ein näheres Studium dieses Icterus lag ihm aber natürlicherweise, da er bei seinen Experimenten von ganz anderen Interessen geleitet wurde, ferne. Die übrigen Autoren im Gebiete der Lehre vom Icterus, ausgenommen Steiner (a. a. O.), nahmen einfach an, dass die Verhältnisse im Organismus und im Urin bei den Kaninchen vollkommen dieselben wie bei den übrigen, experimentell verwendeten Thieren seien, eine Annahme, die, wenn sie auch richtig sein mag, jedenfalls keinen sicheren Anhaltspunkt hat.

Ueber die Operation selbst, die ja im Ganzen, da der Ductus choledochus bei den Kaninchen sehr leicht aufzufinden ist, wenig Schwierigkeiten darbietet, ist wohl kaum etwas anzugeben. Ich erhielt nicht so günstige Resultate wie Beloussow (a. a. O.), im Gegentheil starben mir recht viele Thiere hinweg, bei denen die Section stets eine erhebliche Peritonitis und daneben eine mehr minder icterische und bunte Leber nachwies. Es konnten an derselben zwei verschiedene Partien unterschieden werden, von denen die einen eine gelblichweisse, die anderen eine dunkle, braune Farbe zeigten. Die weissen Partien ergaben auf dem Durchschnitt ein matsches, brüchiges, zerfallenes Gewebe, während mikroskopisch, neben allerdings noch sehr häufig erhaltenen Leberzellen, viel Detritus und massenhafte Bakterien nachgewiesen wurden. Die braunen Partien ergaben auf Schnitten kaum weitere Abnormitäten. Waren jedoch die ersten Tage nach der Operation glücklich überstanden, so blieben die Thiere meist relativ lange Zeit, bis zu 4 Wochen, am Leben.

Experiment No. 1.

Am 13. VI. zwischen 1 und 2 Uhr Nachmittags wird einem kräftigen Kaninchen der Ductus choledochus unterbunden; den 14. kein icterischer Urin, mit unreiner Salpetersäure nur brauner Ring. An den Skleren keine Abnormitäten.

Den 15. wird Urin entleert, der deutliche, wenn auch schwache

1) Ueber die Folgen der Unterbindung des Ductus choledochus. Dieses Archiv. Bd. XIV.

Gmelin'sche Reaction ergibt. Huppert'sche Reaction gelingt nicht. In den Urinen von Mittag und Abend ist die Gmelin'sche Reaction schon erheblich stärker, auch die Huppert'sche ergibt schönes Resultat. An den Skleren absolut kein Icterus. Koth dunkel gefärbt.

Den 16. sehr schöne Gmelin'sche Reaction, an den Skleren kein Icterus. Die Urine der nächsten Tage, immer stärker ictetisch aussehend, ergaben stets exquisite Gmelin'sche Reaction. An den Skleren ist dagegen ein deutlicher Icterus nie erkennbar, nur die Conjunctiva schillert gelblichgrünlich, jedoch ist die Farbenveränderung absolut verschieden von derjenigen bei ictetischen Hunden.

Am 20. Morgens stirbt das Thier.

Section: Kein deutlicher Icterus an den Skleren, die vorher beschriebene Verfärbung derselben ist auch an der Leiche zu constatiren. Die Haut schimmert ins Grünliche, ist aber ebenso wenig deutlich ictetisch. Im Abdomen Zeichen starker Peritonitis, reichliche und stark gelbgefärbte Exsudate. Das geringe Fettgewebe unzweifelhaft ictetisch. Kurz, Icterus der Gewebe ist entschieden vorhanden, aber sehr undeutlich. Eine Ausnahme macht nur die Leber, welche kolossal ictetisch ist. Bei jedem Durchschnitte quillt massenhafte Galle heraus. Die grösseren Gallengänge und die Gallenblase stark gefüllt und ausgedehnt. Die Unterbindung des Ductus mit doppelter Ligatur ist vollkommen gelungen. In der Blase sehr ictetischer Urin, aus welchem es nicht gelingt, nach Ausfällen mit Kalkmilch und Extraction mit Chloroform Bilirubinkrystalle zu gewinnen. Das Chloroform wird sehr rasch vollkommen grün. Dagegen gelingt es, aus dem Filtrate nach Kalkausfällung Gallensäuren nach der Hoppe-Seyler'schen Methode darzustellen und mittelst Pettenkofer'scher Reaction nachzuweisen.

Experiment No. 2.

Den 9. VIII. um 3 Uhr Nachmittags wird einem kräftigen Kanchen der Ductus choledochus unterbunden.

Den 10. im Urin nichts Abnormes, ebenso wenig gelingt am 11. die Gmelin'sche Reaction; an den Skleren keine Spur von Icterus; Thier ziemlich munter, frisst.

Den 12., in der Nacht vom 11—12. Urin entleert, der spurweise Gallenfarbstoff enthält. Gmelin'sche Reaction gibt Andeutung eines grünen Ringes, doch ist das Resultat noch zweifelhaft. An den Skleren kein Icterus. Dagegen wird Mittags ein Urin entleert, der sehr deutlich ictetisch ist, auch schöne Gmelin'sche Reaction ergibt.

Den 13. und 14. nimmt der Icterus im Harne immer mehr zu,

an den Skleren dagegen keine Abnormitäten. Dieselben Verhältnisse bestehen bis zum 31. VIII. fort. Stets ist im Urin reichlicher Gallenfarbstoffgehalt durch die Gmelin'sche Reaction nachweisbar, während an den Skleren sicherer Icterus jedenfalls nicht zu entdecken ist. Am 31. wird das Thier getödtet.

Section: An Skleren, Haut, Unterhautzellgewebe sehr zweifelhafte icterische Verfärbung. Dasselbe Verhalten bieten die Körperorgane dar, mit Ausnahme der Leber, welche kolossal icterisch ist. Gallengänge und Gallenblase prall mit Galle gefüllt. Beim Durchschnitt entleert sich aus der Leber massenhafte Galle, die Gallengänge sind sehr erweitert, das Organ fühlt sich fest und hart an. Darminhalt scheint keinen Gallenfarbstoff zu enthalten. Die Unterbindung mit doppelter Ligatur ist vollkommen gelungen.

Experiment No. 3.

Einem kräftigen Kaninchen, dessen Urin vorher mehrfach negativ auf Gallenfarbstoff untersucht worden ist, wird am 19. IX. 12 Uhr Mittags der Ductus choledochus unterbunden. Das Thier ist nach der Operation relativ munter, frisst sofort.

Am 20. wird der entleerte Urin mit negativem Erfolge auf Gallenfarbstoff untersucht.

Den 21. Abends Urin entleert, der bei der Gmelin'schen Reaction Andeutung eines grünen Ringes zeigt.

Den 22. Morgens Urin, welcher unzweifelhafte Gmelin'sche Reaction ergibt. An den Skleren schmutzig grünlichgelbe Verfärbung, die aber vollkommen verschieden ist von der icterischen Verfärbung der Conjunctiva bei den Hunden.

Den 23. Morgens todt.

Section: An den Skleren nur Erscheinungen hochgradiger Anämie, schwache gelblichgrüne Verfärbung. An der Haut und dem Unterhautzellgewebe ebenfalls kein sicherer Icterus zu constatiren. Leber mässig icterisch, Ductus choledochus und Gallenblase stark ausgedehnt, die Gallengänge erheblich dilatirt, das Organ auf dem Durchschnitt ausserordentlich blutreich und gallereich.

Experiment No. 4.

Einem Kaninchen wird den 28. X. um 4 Uhr Nachmittags der Ductus choledochus unterbunden. Den 29. nichts Abnormes.

Den 30. gelingt in dem Urin der verflossenen Nacht recht schön die Gmelin'sche Reaction. An den Skleren eine schmutzig gelbgrüne Verfärbung, kein sicherer Icterus derselben.

Den 6. XI. Der Icterus im Urin und die Verfärbung der Skleren haben bis heute immer mehr zugenommen, doch ist immer nicht die schöne icterische Färbung der Skleren vorhanden, wie bei den anderen Thierklassen, die Farbe ist stets schmutzig gelb und tritt an der Conjunctiva der Augenlider noch mehr als an den der Skleren hervor. Die Gmelin'sche Reaction in den Urinen gelingt immer sehr exquisit.

Den 10. XI. Die Verhältnisse haben sich nicht geändert. Mittags stirbt das sehr heruntergekommene Thier.

Section: An den Skleren die geschilderte, schmutzig gelbbraune Verfärbung. Das Unterhautzellgewebe schimmert grünlichgelb. Im Abdomen und Pericard entschieden icterisch gefärbte Flüssigkeit; Nervenbündel treten als gelbe Stränge hervor. An den inneren Organen wenig von Icterus zu erkennen. Leber sehr hart, sieht nicht besonders icterisch aus. Auf dem Durchschnitt treten die Gallengänge kolossal erweitert hervor, aus denselben entleert sich sehr viel Galle. Das Organ sieht ähnlich aus wie bei interstitieller Hepatitis, nur dass überall die Lumina der Gallengänge hervortreten. Ductus choledochus vollkommen unterbunden. Gallenblase ziemlich schlaff, nicht besonders gefüllt.

Ich lasse es bei der Schilderung dieser vier Experimente bewenden, die übrigen gaben dasselbe Resultat. Es lässt sich nun aus denselben schliessen, dass der Gallenfarbstoff im Urin der Kaninchen durch dieselben Methoden (Gmelin'sche, Huppert'sche Reaction) nachweisbar ist, wie bei den übrigen Thieren und auch dem Menschen, dagegen ist es auffallend, dass der Gewebsicterus bei diesen Thieren ein so auffallend undeutlicher ist. Es findet sich zwar, wie auch die Protokolle nachweisen, fast stets eine Verfärbung der Conjunctiva, doch ist dieselbe in vielen Fällen so gering und so verschieden von der icterischen Verfärbung bei anderen Thierklassen, dass es meines Erachtens vollkommen unmöglich sein muss, geringe Erscheinungen von Icterus zu erkennen. Auch die Sectionen werden dies nur in seltenen Fällen ermöglichen können, da der Gewebsicterus ebenfalls ein ausserordentlich geringfügiger ist. Am besten gelingt es noch, den Icterus bei etwa vorhandenen Exsudaten zu diagnosticiren, da dieselben dann meistens erheblich gelb gefärbt sind.

Andererseits gelang es mir aber auch bei verschiedenen Kaninchen, entgegen meinen früheren Beobachtungen und entsprechend den Untersuchungen von Steiner, im Hungerzustande eine physiologische Gallenfarbstoffausscheidung durch den Urin nachzuweisen. Wenn aber Steiner behauptet, dass dies ein regelmässiges Vor-

kommiss ist und dass dasselbe stets schon nach einer Abstinenzzeit von 20 Stunden zu beobachten ist, so muss ich demselben widersprechen.

Ich habe diesen Zustand nur sehr ausnahmsweise und meist erst nach längerem Hungern auftreten sehen. Es empfiehlt sich sehr, den Kaninchenurin vor dem Zusatz der unreinen Salpetersäure erheblich zu verdünnen, verabsäumt man dieses, so wird leicht der auftretende grüne Ring durch den sich entwickelnden normalen, braunen verdeckt. Es ist demnach das Kaninchen ein noch ungünstigeres Versuchsobject zum Studium des Icterus, als Hund oder Katze.

Trotzdem nun nach den obigen Ausführungen der Gallenfarbstoff im Urin der Kaninchen mit den geläufigen Methoden vollkommen gut gelingt, so ist damit doch noch nicht bewiesen, dass nach Application von Toluylendiamin, wobei es mir²⁾ nie gelang, mittelst der Gmelin'schen oder Huppert'schen Reaction ein Resultat zu erhalten, kein Icterus bei den Kaninchen auftritt. Wahrscheinlich verhindert dort der in so bedeutenden Mengen sich bildende fremde Farbstoff das Zustandekommen der Reactionen. Die Sectionsbefunde waren zwar auch niemals sehr beweisend für einen bestehenden Icterus, doch tritt eben bei den Kaninchen nach meinen Erfahrungen der Gewebsicterus ausserordentlich in den Hintergrund und erreicht niemals, ausgenommen in der Leber, irgendwie erhebliche Grade.

Katzen entleerten nach Application von Toluylendiamin ausnahmslos einen sehr blutigen Urin, der neben den Hämoglobinstreifen auch den des Hämatin nach meinen früheren Angaben erkennen liess. Neuere Experimente, die ich hierüber, besonders auf die ausführlichen Untersuchungen von Hoppe-Seyler hin, anstellte, liessen mich doch wieder ungewiss darüber werden, ob ich hier wirklich Hämatin oder nur Methämoglobin vor mir hatte. Eine vollständige Trennung dieses Blutfarbstoffes von dem im Urin enthaltenen Hämoglobin gelang mir nie und muss ich es demgemäss ungewiss lassen, ob dieser Farbstoff Methämoglobin oder Hämatin war.

In meiner ersten Arbeit, Ueber die Wirkung des Toluylendiamin²⁾, wies ich nach, dass kurze Zeit nach der Application desselben eine bedeutende Vermehrung des ausgeschiedenen Bilirubins statt hat und dass noch während des Bestehens dieser Abnormität der Icterus bei den Hunden beginnt. Leider waren die beiden Gallenfistelhunde, an welchen ich experimentirte, nicht mehr als absolut normal zu be-

1) Die Wirkung des Toluylendiamin u. s. w. II. Theil. Dies. Archiv. Bd. XIV.

2) Das Toluylendiamin u. seine Wirkung u. s. w. I. Theil. Dies. Arch. Bd. XIV.

zeichnen, andererseits scheint mir diese Thatsache, durch welche der so oft schon vermuthete und wieder verworfene Icterus in Folge von Polycholie zum ersten Male wirklich bewiesen wird, doch wichtig genug, um sie durch vollkommen einwurfsfreie Experimente sicher zu stellen.

Das zu diesen Versuchen verwandte Thier ist dasselbe, welches auch zu den Studien über die Gallenfarbstoffbildung¹⁾ verwandt wurde, welches sich im Uebrigen vollkommen normal befand, auf Stickstoffgleichgewicht gesetzt war und über dessen normale Gallenfarbstoffausscheidung sich die genauen Angaben in jener oben angeführten Arbeit befinden.

Experiment No. 5.

Den 16. VIII. um 8 Uhr Morgens wird der Hund in seinen Apparat eingeschnallt, um 8¹/₂ Uhr werden ihm 0,8 Toluyldiamin hypodermatisch injicirt.

Tabelle I vom 16. VIII.

Zeit.	Galle in C - Ctm.	Gallenfarbstoff:		B e m e r k u n g e n.
		absolut.	pCt.	
1 8—10	18,5	0,012253	0,06623	} Die Gallen sind sämmtlich klar, nicht dickflüssig oder schleimig, sehr dunkel, absolut nicht grün.
2 10—12	32	0,023024	0,07195	
3 12—2	34	0,03434	0,101	
4 2—4	25	0,02863	0,11452	
5 4—6	17	0,017969	0,1057	
6 6—8	7	0,006564	0,09377	
8—8	133,5	0,12278	0,092195	

Nacht vom 16—17. VIII.

7 8—10 = 4	} Die Gallen sind hell, trübe, schleimig.
8 10—6 = 12	
9 6—8 = 4	
8—8 = 20	

Den Tag über ist der Hund ziemlich munter, Abends nur Fleisch gefressen; Abends 8 Uhr an den Skleren eine allerdings noch sehr geringfügige Gelbfärbung. Der Urin des Abends (I) ist sehr dunkel, nicht gerade icterisch aussehend, sehr erheblich alkalisch, ohne Albumen, gibt keine Gmelin'sche Reaction.

Den 17. Morgens an den Skleren entschiedener, wenn auch nicht sehr starker Icterus. Der Hund wird losgenommen, Urin ausserordentlich dunkel, stark icterisch, gibt sehr schöne Gmelin'sche Reaction, sehr stark alkalisch, ohne Albumen, ist ganz klar (II). Der Icterus nimmt den Tag über immer mehr zu.

1) Stadelmann, Zur Kenntniss d. Gallenfarbstoffbildung. Dies. Arch. Bd. XV.

Den 17. Abends sehr dunkler, klarer Urin, enthält aber erhebliche Mengen Albumen (III).

Den 18. Morgens hat der Icterus schon einen ausserordentlich hohen Grad erreicht, die Skleren sind ganz braun gefärbt. Urin ist recht trübe, enthält viel Albumen, sehr viel Gallenfarbstoff. Der Bodensatz besteht aus reichlichen, mehr minder stark veränderten Blutkörperchen, im filtrirten Urin spectroscopisch keine Hämoglobinstreifen (IV). Von 8—10 Uhr Morgens wird der Hund versuchsweise wieder eingeschnallt. Es werden in den 2 Stunden 9 C.-Ctm. sehr dicker, schleimiger, trüber Galle entleert, die spectroscopisch nicht bestimmt werden kann. Die Alkalescenz der Urine lässt immer mehr nach.

Den 18. Abends von 8—10 werden 6 C.-Ctm. einer ähnlichen Galle secernirt.

Des Mittags trüber, sauer reagirender Urin, der noch reichlich Albumen und Blutkörperchen enthält (V). Abends Urin von dem gleichen Verhalten (VI).

Den 19. Morgens. Der Icterus ist auf seinem Höhepunkte. Der Hund wird wieder eingespannt.

Tabelle II vom 19. VIII.

Zeit.	Galle in C.-Ctm.	Gallenfarbstoff:		B e m e r k u n g e n.
		absolut.	pCt.	
1 8—10	17	0,016697	0,09822	Die entleerten Gallen zeigen keine besonderen Abnormitäten, sie sind nur sehr dunkel.
2 10—12	18,5	0,017863	0,09657	
3 12—2	20,5	0,017148	0,08365	
4 2—4	21	0,017321	0,08248	
5 4—6	19	0,01706	0,08979	
6 6—8	18	0,015707	0,08726	
8—8	114	0,101796	0,08966	
Nacht vom 19—20. VIII.				
7 8—10	18	0,017644	0,09802	
8 10—6	86	0,070933	0,08248	
9 6—8	19	0,016075	0,08435	
8—8	123	0,104652	0,08828	

Der Urin vom 19. Morgens enthält noch ziemlich reichlich Albumen und Blutkörperchen neben sehr reichlichem Gallenfarbstoffgehalt.

Den 19. Abends ziemlich klarer Urin, enthält noch viel Albumen und reichliche Blutkörperchen; sauer.

Der Hund hat seine Ration gefressen.

Tabelle III vom 20. VIII.

Zeit.	Galle in C.-Ctm.	Gallenfarbstoff:		B e m e r k u n g e n.
		absolut.	pCt.	
1 8—10	13	0,011028	0,08483	
2 10—12	26	0,024383	0,09109	
3 12—2	23,5	0,020506	0,08726	
4 2—4	24	0,026191	0,10913	
5 4—6	19	0,022596	0,11840	
6 6—8	19	0,021759	0,11452	
8—8	124,5	0,126463	0,10087	

Nacht vom 20—21. VIII.

7 8—10	15	0,010107	0,13405	
8 10—6	85	0,109412	0,12872	
9 6—8	21	0,025286	0,12041	
8—8	121	0,144805	0,12773	

Den 20. Morgens fast klarer Urin, enthält wenig Albumen, fast keine Blutkörperchen, ist sehr stark icterisch. Hund hat seine ganze Ration gefressen.

Den 20. Abends Urin ausserordentlich icterisch, fast klar, enthält sehr wenig Blutkörperchen, sehr wenig Albumen (beim Kochen und Ansäuern entsteht nur eine Trübung, kein flockiger Niederschlag).

Tabelle IV vom 21. VIII.

Zeit.	Galle in C.-Ctm.	Gallenfarbstoff:		B e m e r k u n g e n.
		absolut.	pCt.	
8—10	16	0,02067	0,12919	
10—12	25	0,03172	0,12688	
12—2	23	0,028797	0,12516	
2—4	21	0,02713	0,12919	
4—6	21	0,02713	0,12919	
6—8	21	0,026645	0,12688	
8—8	127	0,162092	0,12775	

Nacht vom 21—22. VIII.

8—10	18	0,0224388	0,12466	
10—6	86	0,099605	0,11582	
6—8	16	0,0181648	0,11353	
8—8	120	0,1402086	0,118	

In den Urinen von Morgens und Abends sehr seltene Blutkörperchen, beim Kochen und Ansäuern noch deutliche Trübung. Der Hund ist ermüdet, sonst vollkommen munter.

Tabelle V vom 22. VIII.

Zeit.	Galle in C.-Ctm.	Gallenfarbstoff:		B e m e r k u n g e n.
		absolut.	pCt.	
8—10	16	0,019952	0,1247	
10—12	25	0,02772	0,11088	
12—2	22	0,02479	0,11268	
2—4	21	0,02486	0,1184	
4—6	18	0,02165	0,120297	
6—8	20	0,022536	0,11268	
8—8	122	0,141508	0,1166	
Nacht vom 22—23. VIII.				
8—10	17	0,019156	0,11268	
10—6	104	0,108295	0,10413	
6—8	29,5	0,025366	0,08429	
8—8	150,5	0,152817	0,1004	

Die Urine vom 22. enthalten sehr selten Blutkörperchen und Spuren von Albumen. Die Gallenfarbstoffausscheidung im Urine nimmt von heute an auch ab.

Tabelle VI vom 23. VIII.

Zeit.	Galle in C.-Ctm.	Gallenfarbstoff:		B e m e r k u n g e n.
		absolut.	pCt.	
8—10	22	0,020335	0,09243	
10—12	30,5	0,028191	0,09243	
12—2	27	0,025318	0,09377	
2—4	24	0,022838	0,09516	
4—6	24	0,02128	0,08852	
6—8	24	0,02094	0,08726	
8—8	151,5	0,138902	0,09159	
Nacht vom 23—24. VIII.				
8—10	19	0,015455	0,08134	
10—6	104	0,075764	0,07285	
6—8	27,5	0,020034	0,07285	
8—8	150,5	0,111253	0,07568	

Die Urine enthalten Spuren von Albumen, hin und wieder auch noch Blutkörperchen, der Gallenfarbstoffgehalt nimmt gleichfalls sehr merkbar ab.

Tabelle VII vom 24. VIII.

Zeit.	Galle in C.-Ctm.	Gallenfarbstoffgehalt:	
		absolut.	pCt.
8—10	21	0,014805	0,0705
10—12	25	0,017625	0,0705
12—2	20	0,01711	0,08555
2—4	25	0,020595	0,08238
4—6	23	0,01722	0,07487
8—6	114	0,087355	0,07676

Der Icterus an den Skleren ist nur noch ganz gering, ebenso die Gallenfarbstoffausscheidung durch den Urin, wenn auch die Gmelin'sche Reaction noch sehr schön gelingt. Albumen und Blutgehalt des Urins sind gänzlich geschwunden.

Von den entleerten Urinen wurden leider nur No. I—VI vom 16. Abends bis zum 18. Abends auf Gallensäuren untersucht. Das Resultat der Untersuchung ist folgendes:

No. I und II enthalten keine Spur von Gallensäuren, No. III, IV und V ergaben wunderschöne Pettenkofer'sche Reaction, enthalten sehr viel Gallensäuren. No. VI ergibt auch noch sehr schöne Pettenkofer'sche Reaction, doch ist die Menge der im Urin enthaltenen Gallensäuren entschieden schon geringer.

Die Untersuchung auf Gallensäuren wurde nach der Hoppe-Seyler'schen Methode angestellt, jedoch erst, nachdem aus dem Urin die Gallenfarbstoffe durch Kalkmilch ausgefällt waren. Man erreicht hierdurch, dass die Gallenharze weniger stark gefärbt sind und dass demnach die Pettenkofer'sche Reaction schöner hervortritt.

Den Albumen- und Blutgehalt der Urine hat man wohl auf die in diesem Falle in ausserordentlich grossen Mengen resorbirten und ausgeschiedenen Gallensäuren zu schieben.

Die Urine vom 18—21., entsprechend den Tagen des grössten Gallenfarbstoffgehaltes, wurden nach der früher angegebenen, nur etwas modificirten Methode ¹⁾ auf Gallenfarbstoff untersucht.

Die Urine wurden sorgfältig mit frisch bereiteter Kalkmilch ausgefällt, filtrirt und der Rückstand so lange gewaschen, bis das Waschwasser vollkommen ungefärbt blieb; etwas getrocknet, mit verdünnter Salzsäure unter Kühlen mit Kältemischung bis zur ganz schwach alkalischen Reaction versetzt, wiederum filtrirt und gewaschen, bis das Waschwasser ungefärbt blieb, der Filtrerrückstand getrocknet, gepulvert, mit Chloroform unter allmählichem, sehr vorsichtigem Ansäuern mit verdünnter HCl extrahirt, zuletzt in der Wärme. Die erhaltenen Chloroformextracte wurden abdestillirt, die Rückstände vereinigt, mit Aether mehrfach gewaschen und aus Chloroform umkrystallisirt.

Ich erhielt nach dieser Methode, trotz der bedeutenden Verluste beim Waschen mit Aether und der Zersetzung des Bilirubins im heissen Chloroform, noch 0,2725 vollkommen reinen Bilirubins aus dem Urin von 4 Tagen — etwa 2500 C.-Ctm. —. Das Resultat ist

1) Stadelmann, Das Toluylendiamin und seine Wirkung u. s. w. Dieses Archiv. Bd. XIV. S. 284 ff.

ein so vorzügliches, dass ich die Methode sehr empfehlen kann, allerdings ist sie äusserst langwierig und umständlich.

Der Hund secernirte in 24 Stunden normaler Weise im Durchschnitt 0,164 Bilirubin. Hier wurden aus dem Urin von 4 Tagen 0,273 gewonnen, also eine Quantität, die etwa einer normalen Gallenfarbstoffausscheidung von 40 Stunden entspricht.

Wenn wir nun die angeführten Tabellen analysiren, so ergeben dieselben folgende Resultate.

Vor Allem ist es unzweifelhaft, dass nach der Injection des Toluylendiamin eine sehr erhebliche Steigerung des mit der Galle ausgeschiedenen Gallenfarbstoffes auftritt. Und zwar ist diese vermehrte Gallenfarbstoffausscheidung nicht so aufzufassen, als ob unsere Substanz die Wirkung habe, dass etwa in Folge einer nervösen Reizung mechanisch die in den mittleren und feineren Gallengängen enthaltene Galle herausgepresst werde. In einem derartigen Falle müssten wir eine Steigerung der Gallenmenge neben der Vermehrung des absoluten Farbstoffgehaltes erhalten, während hier die absolute Gallenfarbstoffsteigerung mit einer relativen Hand in Hand geht. Dieser Umstand deutet unfehlbar darauf, dass es sich hier um eine vermehrte Leberthätigkeit handelt, die höchst wahrscheinlich auf nervöser Einwirkung beruht, da wir für die Annahme einer durch das Toluylendiamin bewirkten Auflösung der Blutkörperchen absolut keinen Anhalt haben.

Bevor nun das zweite Stadium der Einwirkung des Toluylendiamin auf die Gallensecretion beginnt, welches sich in der Absonderung der hellen schleimigen, trüben Galle äussert, lässt sich an

den Skleren eine, wenn auch schwache, icterische Verfärbung beobachten, auffallender Weise ohne dass schon Gallenfarbstoff im Urin nachweisbar ist.

Nach einem Bestehen von 4×12 Stunden hat dies zweite Stadium sein Ende erreicht, die Galle hat wieder normales Aussehen gewonnen und es beginnt nun die Excretion des im Körper angehäuften Gallenfarbstoffes, welche theilweise auch durch die Galle stattfindet. Die beigefügte Curve (s.S. 129) gibt die erhaltenen Daten wohl am übersichtlichsten wieder. Als Ausgangszahlen sind die bei der Beobachtung dieses Thieres im normalen Zustande gewonnenen Durchschnittszahlen genommen.

Experiment No. VI.

Tabelle VIII vom 11. X.

Zeit.	Galle in C.-Ctm.	Gallenfarbstoff:		B e m e r k u n g e n.
		absolut.	pCt.	
8—10	28	0,0059416	0,02122	
10—12	27	0,006102	0,0226	
12—2	22	0,011227	0,05103	
2—4	20	0,00822	0,0411	
4—6	20	0,008828	0,04424	
6—8	19	0,007463	0,03928	
8—8	136	0,047782	0,03656	
Nacht vom 11—12. X.				
8—10	25	0,024873	0,09949	} Die Gallen sind erheblich dunkler, keine Spur grün oder trübe, enthalten kein Sanguis.
10—6	133	0,095574	0,07186	
6—8	26	0,01613	0,06204	
8—8	184	0,126577	0,07779	

Den 11. X. Abends $6\frac{1}{2}$ Uhr wurden dem Hunde, der keine Spur einer Abnormität mehr darbietet, 0,9 Toluylendiamin hypodermatisch beigebracht.

Den 12. Morgens bricht der Hund erheblich, frisst kaum etwas.

Den 12. X. Morgens um 10 Uhr schwacher, aber deutlicher Icterus. In dem Urin, welcher des Morgens um 8 Uhr entleert wurde, ist kein Gallenfarbstoff nachweisbar, obgleich er sehr dunkel gefärbt ist. Der Icterus nimmt sehr rasch zu und ist um 12 Uhr schon recht erheblich. In dem um 2 Uhr entleerten Urin gelingt die Gmelin'sche Reaction sehr schön, der Urin sieht sehr stark icterisch aus.

Den 12. 1) 8—12 = 30 C.-Ctm. 0,016185 Bilirubin.

2) 12—2 = 5 „

3) 2—4 = 10 „

Die Gallen vom 12. sind schon wieder recht schleimig und trübe geworden, auch die Galle (1) zeigt schon die beginnenden Abnormitäten.

In keiner der später entleerten Urinproben sind selbst Spuren von Blut oder Albumen aufzufinden. Der Icterus ist verhältnissmässig nicht stark, sehr viel schwächer als bei dem vorigen Experimente.

Auch dieses Experiment zwingt zu denselben Auffassungen, wie das vorige. Nach der Injection des Toluylendiamin steigt der absolute Gallenfarbstoffgehalt, wenn wir die Galle der letzten 12 Stunden als Maassstab nehmen, um circa das Dreifache, gegen die Durchschnittszahl um fast das Doppelte. Hier tritt allerdings mit dem Eintritt dieser Abnormitäten zugleich eine Erhöhung der secernirten Gallenmenge auf, doch ist die Zunahme nicht sehr bedeutend und der Procentgehalt bleibt erheblich gesteigert.

Zugleich geht auch in diesem Experimente der Icterus der Skleren einer Gallenfarbstoffausscheidung durch den Urin entschieden voraus.

Gegen diese Resultate ist nur der eine Einwand möglich, nämlich der, dass der dem Toluylendiamin anhaftende dunkle Farbstoff nicht nur durch den Urin, sondern auch durch die Galle ausgeschieden werde, und dass demgemäss die Polycholie nur eine scheinbare sei. Dieser Einwand hat allerdings nicht sehr viel Wahrscheinlichkeit für sich, besonders da die Galle niemals eine aussergewöhnliche, fremde Farbe annahm, doch wurde zur vollständigen Widerlegung desselben noch folgendes Experiment angestellt.

Experiment No. VII.

Eine Quantität Toluylendiamin wird gelöst, mit Thierkohle gereinigt und mehrere Male umkrystallisirt. Schliesslich bilden sich fast farblose Krystalle. Von dieser gereinigten Substanz werden dem Hunde am 15. XII. um 4 $\frac{1}{2}$ Uhr Nachmittags 1,0 hypodermatisch beigebracht.

Tabelle IX vom 15. XII.

Zeit.	Galle in C.-Ctm.	Gallenfarbstoff:		B e m e r k u n g e n.
		absolut.	pCt.	
8—10	28	0,010055	0,03591	Galle beginnt sehr dunkel zu werden.
10—12	38	0,010074	0,0273	
12—2	30,5	0,010092	0,03309	
2—4	26,5	0,014098	0,0532	
4—6	22	0,012201	0,05546	
6—8	32	0,029574	0,09242	
8—8	177	0,086094	0,04956	

Tabelle IX vom 15. XII. (Fortsetzung.) (Nachts.)

Zeit.	Galle in C.-Ctm.	Gallenfarbstoff:		B e m e r k u n g e n.
		absolut.	pCt.	
Nacht vom 15—16. XII.				
II.	8—10	26,5	0,024849	Absolut nicht grün, klar, nicht sang. Dito.
	10—6	100	0,08979	
	6—8	15	0,005454	Die Abnormitäten der Galle beginnen, sie wird auffallend hell, schleimig.
	8—8	141,5	0,120093	0,073307

Den 16. 8—10 = 5 C.-Ctm. sehr schleimiger Galle.

Den 15. Abends normaler Urin, den 16. Morgens um 8 Uhr sehr dunkler gelber Urin, der aber nur unsichere Gmelin'sche Reaction ergibt. Dagegen wird um 11 Uhr Vormittags ein sehr gallenfarbstoffreicher Urin entleert, der exquisite Gmelin'sche Reaction ergibt. An den Skleren ist des Morgens um 9 Uhr schwacher, aber deutlicher Icterus sichtbar.

Das Resultat dieses Versuches ist dasselbe wie bei den früheren. Die Tabelle gibt die factischen Verhältnisse sogar noch erheblich zu ungünstig an, da die Einwirkung des Toluylendiamin durch die Trennung der zwei 12stündigen Perioden nicht deutlich genug in die Augen springt. Die Gallenmenge No. 6 ist schon entschieden unter dem Einflusse des Toluylendiamin secernirt, während die Galle 9 schon die Abnormitäten des 2. Stadiums zu zeigen beginnt, setzt man demgemäss 6 an die Stelle von 9, so ergibt sich für die betreffende 12stündige Periode eine absolute Bilirubinausscheidung von 0,144, mit einem Procentgehalte von 0,9199. Ich glaube, dass ich diesen Zahlen kaum etwas hinzuzufügen nöthig habe. Und trotz dieser sehr erheblich gesteigerten Bilirubinausscheidung hat sich ein deutlicher Icterus entwickelt. Die Bestimmung der Gallensäuren — es wurden als Gallensäuren die mit Aether aus dem auf kleines Volumen gebrachten Alkoholextracte ausgefällten Massen angesehen — ergab folgendes Resultat:

I = 2,4745 und nicht unerheblichen Verlust,

II = 1,3735.

Eine Vermehrung der Gallensäuren, entsprechend der Gallenfarbstoffvermehrung, lässt sich nicht constatiren, im Gegentheil eine nicht unerhebliche Verminderung derselben.