

ist. Demgegenüber bedeuten die Schädigungen einzelner Erwachsender ein bedauerliches, noch nicht vermeidbares Vorkommen. Wir werden diesen gerade unsere besondere Aufmerksamkeit zuwenden, uns aber darum nicht abhalten lassen, den bisher betretenen Weg der Volksprophylaxe ohne allen Zwang konsequent weiter zu verfolgen.

Literatur: HERZFELD und KLINGER: Studien zur Funktion der Schilddrüse; Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 647. — HUNZIKER: Der Kropf; Bern. Franke 1915. — ST. LAGER: Etudes sur les causes du goitre endémique. Paris 1867. — HELLER: Bruns Beitr. Bd. 94, S. 339. 1914. — TH. KOCHER: Funktionelle Diagnostik bei Schilddrüsenentzündung. Ergebn. d. Chirurg. u. Orthop. 3, S. 4; Kretinismus; Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. 34, S. 578. — WEGELIN: Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1916, S. 609. — HEDINGER: Über das Kropfproblem; Verhandl. d. Schweiz. Naturforsch.-Ges.

1920. — E. BIRCHER: Beitr. z. Kenntnis der Schilddrüse von Kretinen. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 11, S. 263. 1912. — WAGNER v. JAUREGG: Kretinismus. Wien. klin. Wochenschr. 1900, S. 420. — KUTSCHERA: Kretinismus. Wien. klin. Wochenschr. 1900, S. 772. — KLINGER: Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1919, S. 575 u. Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 1. — OSWALD: Die Schilddrüse usw. Leipzig, Veit & Co. 1916. — HUNZIKER und WYSS: Systemat. Kropftherapie. Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 3. — STEINLIN, IMBACH: Schweiz. Zeitschr. f. Gesundheitspf. 1922, S. 250. — RIETMANN: Vorkommen von Jod in Schilddrüse. Dissert. Zürich 1922. — BAYARD: Beiträge z. Schilddrüsenfrage. Basel, Schwabe 1919. — KENDALL: Isolation of the Jodin compound in the Thyroid. The Physiologic Action of Thyroxin. Chemical Identification of Thyroxin. Alle in Collected Papers of the Mayo Clinic. 1919. — PLUMMER: Physiol. Action of Thyroxin. Collected Pap. of the Mayo Clinic. 1921.

ORIGINALIEN.

VERGLEICHENDE LEBERFUNKTIONSPRÜFUNGEN

II. Mitteilung.

Von

Dr. ERICH HESSE und Med. prakt. ANNI HAVEMANN.

Aus dem städt. Krankenhaus (Katherinenhospital) Stuttgart.
(Direktor: Geh. San.-Rat Dr. SICK.)

Die Milchsäurebelastung der Leber.

Von allen Funktionsprüfungen der Leber haben stets diejenigen besonderes Interesse erweckt, die den Einfluß einer Zuckerbelastung auf den Kohlenhydratstoffwechsel dieses Organs zu erforschen suchen. Ihr Prinzip beruht auf folgender Überlegung.

Die Leber ist, wie bekannt, imstande, die verschiedenen Monosaccharide, die bei der Verdauung im Darmkanal entstehen, die Dextrose, Lävulose und Galaktose, zu Glykogen aufzubauen. Belastet man nun eine normal funktionierende Leber mit einer bestimmten Menge eines der erwähnten Zucker, so wandelt das Organ diese Körper in der Regel restlos in Glykogen um. Die erkrankte Leber hat aber diese Fähigkeit nicht mehr in vollem Maße. Die verabreichten Monosaccharide treten dann zum Teil in das Blut über, erhöhen den Zuckerspiegel und können, wenn das Zuckerniveau die Nierendichtigkeit übersteigt, im Harn nachweisbar werden. So hat man in der alimentären Glykosurie (COUTURIER), in der Lävuloseurie (STRAUSS) und Galaktosurie (BAUER), einen Ausdruck für eine Leberinsuffizienz gesehen. Schon MINKOWSKI¹⁾ hat die alimentäre Belastung mit Dextrose abgelehnt; aber auch die Galaktose- sowie die Lävuloseprobe geben, wie man aus der Literatur [WÖRNER²⁾] entnehmen kann, sehr wenig brauchbare Resultate. Die Ergebnisse werden nämlich unter anderem durch die Tatsache beeinflusst, daß die Zuckerdichtigkeit der Niere individuell starken Schwankungen unterworfen ist.

So hat man sich bemüht, in der Änderung des Blutzuckerspiegels nach oraler Zufuhr von Monosacchariden einen Indicator für eine Leberinsuffizienz zu finden. [HETENYI³⁾, TRAUGOTT⁴⁾, TACHAU⁵⁾, SCHWAB⁶⁾ und EISNER⁷⁾]. Wenn auch bei dieser Methode eine Reihe von Faktoren, wie fieberhafte Zustände, Thyreotoxikosen, veränderte Reaktion des vegetativen Nervensystems u. a. m. in der Lage sind, das Zuckerniveau im Blut zu beeinflussen, so kommt doch neuerdings HETENYI zu dem Resultat, daß in der Regel bei Leberkranken der Anstieg des Blutzuckers nach oraler Zufuhr von 100 g Dextrose größer ist als bei normalen Menschen, und daß ein geringer Anstieg des Blutzuckers, unter 40%, entschieden gegen eine Leberschädigung spricht.

Bei der Fortsetzung unserer vergleichenden Leberfunktionsprüfungen⁸⁾ aber war es wünschenswert, einen Einblick in den Kohlenhydratstoffwechsel der erkrankten Leber zu bekommen. Wir haben uns bemüht, eine neue Funktionsprüfung zu finden, deren Prinzip im folgenden auseinanderzusetzen soll.

Schon früher hat man bei bestimmten Lebererkrankungen, der Phosphorvergiftung, der akuten gelben Leberatrophie,

festgestellt, daß im Harn Milchsäure ausgeschieden wird, während der Blutzucker schwindet. Das gleiche hat MINKOWSKI⁹⁾ experimentell im Tierversuch durch Leberexstirpation hervorrufen können. Die Milchsäure steht nun nach den neuen Anschauungen in einer engen Beziehung zum Kohlenhydratstoffwechsel der Leber. Dieses Organ ist nämlich imstande, Traubenzucker in Milchsäure und umgekehrt Milchsäure in Traubenzucker zu verwandeln. So geht nach den Untersuchungen von BEHR und PARNASS¹⁰⁾ in der isolierten Schildkrötenleber d-Milchsäure in Glykogen über. An der Warmblüterleber konnten BALDES und SILBERSTEIN¹¹⁾ die Überführung von Milchsäure in Glucose erweisen. Andererseits wissen wir von EMBDEN¹²⁾ und OPPENHEIM¹³⁾, daß die Leber imstande ist, das Traubenzuckermolekül zu spalten, als dessen erstes faßbares Produkt Milchsäure nachweisbar wird. Diese wechselseitige Beziehung zwischen Milchsäure und Traubenzucker stellt also wahrscheinlich einen reversiblen Prozeß dar.

Seine Bedeutung im Haushalt des Organismus wird um so wertvoller, als damit Gelegenheit gegeben ist, daß die bei angestrengter Muskelarbeit aus Traubenzucker sich bildende Milchsäure wieder rückläufig in Traubenzucker übergeführt werden kann. So entsteht nach EMBDEN „der chemische Kreislauf der Kohlenhydrate“.

Nun kann man wohl annehmen, daß bei Parenchymschädigungen der Leber irgendwelcher Art dieser Mechanismus mehr oder weniger gestört ist, wie das Beispiel der Phosphorleber zeigt. Die Leber wird dann einer starken Belastung mit Milchsäure nicht gewachsen sein, die Organschädigung muß offenbar werden. Ihren Nachweis kann man auf zweierlei Weise erbringen, indem man entweder den Milchsäurespiegel oder das Zuckerniveau im Blut nach Verabreichung von Natrium lacticum prüft und gleichzeitig den Harn auf Zucker- und Milchsäureausscheidung kontrolliert.

Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß schon früher SCHWARZ¹⁴⁾ Milchsäure in Form des Natriumsalzes zu einer Funktionsprüfung gegeben hat zu einer Zeit, wo diese neuen Anschauungen noch nicht bekannt waren. SCHWARZ baute seine Methode auf folgender Vorstellung auf. „Reicht man einem gesunden Menschen Milchsäure per os, so wird nicht lange darauf der Harn alkalisch. Die Säure wird also verbrannt und erscheint als basisches Alkalicarbonat im Harn. Sollte nun die Lebercirrhose in dieser Hinsicht den Stoffwechsel schädigen, so müßte Milchsäure als solche im Harn sich nachweisen lassen.“ SCHWARZ konnte bei Cirrhosis hepatis keine Milchsäure im Harn nachweisen und nahm an, daß in dieser Hinsicht bei der Cirrhose keine Stoffwechselschädigung vorliegt.

Wir haben uns bei unseren Untersuchungen zunächst auf die Verfolgung des Blutzuckerniveaus sowie auf die Harnkontrolle beschränkt.

Methodik. Am nüchternen Patienten wird frühmorgens der Blutzucker bestimmt. Nachdem er dann 15 g Natriumlactat in 60 ccm Wasser gelöst innerhalb $\frac{1}{4}$ Stunde zu sich genommen hat,

wird stündlich für die Dauer von 4–5 Stunden die Höhe des Blutzuckers festgestellt. Ist bis dahin das Anfangsniveau nicht wieder erreicht, so wird am nächsten Morgen erneut nüchtern der Zuckerwert im Blut ermittelt. Die Bestimmungen geschahen nach der BANGschen Mikromethode und wurden im Vollblut angestellt. Die Werte sind durch Doppelanalysen belegt. Der 24stündige Harn des Patienten wird auf Zucker und Milchsäure untersucht. Schnelles Trinken der Lösung ist zu vermeiden, weil sonst Durchfälle auftreten können.

Ehe wir auf die untersuchten Fälle näher eingehen, wollen wir vorausschicken, daß wir stets den glykämischen Quotienten, das ist

das Verhältnis der beiden Blutzuckerwerte $\frac{d - \text{post}}{d - \text{ante}}$, im Laufe

der angegebenen Zeit als objektiven Maßstab genommen haben. Bei der Beurteilung des An- und Absteigens dieses Quotienten muß man sich folgendes vor Augen halten. Nach BANG beträgt die Fehlergrenze der Mikrozuckerbestimmung etwa den Wert von 0,01% als Höchstmaß genommen. Dieser Fehler muß natürlich im glykämischen Quotienten ebenfalls auftreten, dessen Zähler und Nenner je um den absoluten Wert $\pm 0,05$ schwankt. Dazu kommt, daß bei niedrigen Blutzuckerwerten der Fehler im Index größer wird als bei höheren. Man kann sich leicht ausrechnen, daß der glykämische Index, wie er aus den durchschnittlichen Werten berechnet ist, einen Fehler in sich birgt, der etwa um den Wert $\pm 0,15$ im Höchstfalle variiert. Wir erwähnen dies aus dem Grunde, damit darüber Klarheit herrscht, daß Werte des glykämischen Index bis zu 1,15 aufwärts und solche bis zu 0,85 abwärts innerhalb der Fehlergrenze sich bewegen.

Unsere Untersuchungen erstrecken sich auf insgesamt 43 Patienten.

Wir haben zunächst die Frage geprüft: Wie verhält sich der Blutzuckerspiegel bei einem Menschen ohne Applikation von Natriumlactat während der in der Methode angegebenen Zeit? Die letzte Nahrungsaufnahme des Patienten erfolgte um 6^h p. m. des Vortages, so daß er bei der letzten Blutentnahme etwa 18–19 Stunden lang ohne Nahrung geblieben war.

Tabelle I gibt den Verlauf des glykämischen Quotienten bei 6 so untersuchten Fällen wieder.

Tabelle I.

Nr.	Diagnose	Blutzucker-niveau nüchtern in %	Glykämischer Quotient nach			
			1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.
1.	Objektiv nihil . . .	0,096	—	1,10	1,00	0,98
2.	Objektiv nihil . . .	0,106	—	1,08	1,00	1,05
3.	Pleuritis exsudativa.	0,097	0,96	1,06	1,03	1,09
4.	Genuine Epilepsie . .	0,103	1,09	0,90	1,00	0,90
5.	Cirrhosis hepatis . .	0,102	1,02	0,94	1,02	0,96

Aus den Zahlen ist zu entnehmen, daß bei Lebergesunden wie bei Leberkranken in der von uns gewählten Versuchszeit der Organismus bestrebt ist, sein Blutzuckerniveau konstant zu erhalten; eine Tatsache, die ja schon bekannt ist. Die geringen Schwankungen des glykämischen Index bewegen sich durchaus innerhalb der oben angegebenen Fehlergrenze. Nach Feststellung dieser Tatsache mußte nun das Verhalten des Quotienten nach Milchsäurearreicherung bei lebergesunden Patienten studiert werden. Wir stellen die Resultate in Tabelle II zusammen, die 21 Fälle umfaßt.

Normalerweise bewegen sich die Zuckerwerte des nüchternen Menschen um 60–120 mg pro 100 ccm Blut. Diese Zahlen sind niemals auch dort, wo die Senkung des Zuckerspiegels am deutlichsten ausgeprägt ist, unterschritten. Aus der Tabelle können wir 2 Gruppen herausgreifen, nämlich die Fälle, bei denen das Blutzuckerniveau so gut wie gar nicht schwankt, und die anderen, wo es eine deutliche Tendenz zum Sinken zeigt. Auf dieses unterschiedliche Verhalten wollen wir kurz eingehen. Es war zunächst wichtig, die obere Grenze der Milchsäuremenge festzustellen, die ohne Einfluß auf den glykämischen Quotienten bleibt. Als diesen Grenzwert haben wir etwa 15 g Natriumlactat erkannt. Wie man nun bei jedem Organ mit einer gewissen individuellen Verschiedenheit der Funktionstüchtigkeit (ich erinnere nur an die Durchlässigkeit der Niere für Zucker) rechnen muß, so liegt es nahe, diese Erfahrungstatsache auf den Kohlenhydratstoffwechsel der Leber zu übertragen, insbesondere auf den speziellen Chemismus Traubenzucker–Milchsäure. Und so sind wir zunächst

geneigt, diese unerwartete Reaktion — das Sinken des Blutzuckers bei einigen normalen Fällen — als Ausdruck einer besonderen nicht pathologischen Empfindlichkeit des Organs zu bezeichnen. Im Harn konnten wir niemals Traubenzucker oder Milchsäure nachweisen.

Tabelle II.

Nr.	Diagnose	Blutzucker-niveau nüchtern in %	Glykämischer Quotient nach			
			1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.
1.	Objektiv nihil . . .	0,118	1,05	1,03	0,91	0,99
2.	" . . .	0,111	1,03	1,05	0,75	0,99
3.	" . . .	0,113	—	1,04	0,92	—
4.	" . . .	0,126	0,93	1,01	0,93	0,88
5.	" . . .	0,092	1,16	0,97	0,91	0,75
6.	" . . .	0,110	—	1,00	1,01	0,88
7.	" . . .	0,110	1,00	—	0,73	0,73
8.	Neurasthenie . . .	0,104	0,97	0,96	0,96	0,84
9.	" . . .	0,067	1,13	1,15	1,03	0,92
10.	" . . .	0,119	0,81	0,82	0,60	0,69
11.	" . . .	0,110	1,00	0,88	1,00	1,00
12.	Hysterie . . .	0,122	1,03	1,06	0,75	0,69
13.	Traum. Neurose . .	0,070	1,00	1,14	1,00	1,10
14.	Vitium cordis . . .	0,103	1,02	0,98	0,96	0,85
15.	Epilepsie . . .	0,119	0,89	0,88	0,90	0,92
16.	Ulcus ventriculi . .	0,105	0,96	1,03	0,92	—
17.	Dyspepsie . . .	0,104	—	1,06	—	1,04
18.	Diabetes mellitus . .	0,179	1,08	1,03	0,88	1,09
19.	Polyneuritis . . .	0,129	—	1,02	1,01	0,66
20.	Wirbelcaries . . .	0,108	1,02	1,04	0,92	1,00
21.	Encephalitis lethargica	0,120	1,00	0,90	0,90	0,90

Zusammenfassend ist zu sagen, daß durch eine Belastung mit 15 g Natriumlactat bei normal funktionierender Leber in der Regel der glykämische Index nicht beeinflusst wird, manchmal aber eine Tendenz zum Sinken auftreten kann. Eine Klärung dieses Phänomens wird erst durch die Kontrolle des Milchsäurespiegels im Blut möglich sein.

Im Gegensatz dazu zeigten die in Tabelle III zusammengestellten 17 Leberfälle ein auffallendes Verhalten des glykämischen Quotienten.

Tabelle III.

Nr.	Diagnose	Blutzucker-niveau nüchtern in %	Glykämischer Quotient nach				
			1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 St.
1.	Icterus simplex. . .	0,118	1,03	—	1,00	1,28	—
2.	Icterus simplex. . .	0,108	—	1,73	1,20	1,00	—
3.	Ikterus abklingend .	0,116	1,12	0,97	0,96	0,80	—
4.	Salvarsanfrühikterus	0,123	—	1,52	1,12	1,10	—
5.	Salvarsanspätikterus	0,128	0,98	1,00	1,01	1,10	—
6.	Lues hepatis . . .	0,130	—	1,00	0,92	0,92	0,99
7.	Cirrhosis hepatis . .	0,120	1,05	1,42	1,40	1,05	—
8.	" . . .	0,124	0,92	0,91	1,13	1,22	0,87
9.	" . . .	0,108	1,20	1,33	0,95	0,90	—
10.	" (beginn.?).	0,127	1,07	1,02	0,96	0,91	0,92
11.	" . . .	0,120	1,42	1,25	1,25	1,16	—
12.	" . . .	0,090	—	1,33	1,88	1,33	—
13.	" . . .	0,139	1,20	1,33	—	0,99	—
14.	" . . .	0,089	—	1,56	0,94	1,03	—
15.	Cirrhosis hep. Diabetes	0,306	1,15	—	1,16	1,13	—
16.	Cirrhosis hepatis . .	0,097	1,18	1,25	1,01	0,83	—
17.	Cholelithiasis . . .	0,072	—	1,23	1,07	—	0,99

HETENYI¹⁵⁾, welcher an einer großen Zahl von Leberkranken den nüchternen Blutzuckerwert ermittelt hat, kommt zu dem Ergebnis, daß dieser Wert bei solchen Krankheiten in keiner Weise beeinflusst wird. Im großen ganzen können wir an unserem ungleich kleineren Material dasselbe konstatieren. Nach der Milchsäurebelastung tritt nun in auffallender Weise eine ausgesprochene Steigerung des Blutzuckerniveaus in der Regel auf, die etwa 2–4 Stunden nach Verabreichung der Milchsäure einsetzt. In 3 Fällen haben wir ein negatives Resultat erhalten, und zwar handelt es sich einmal um einen abklingenden Icterus simplex (Fall 3), bei dem kein Urobilin und Urobilinogen mehr nachweisbar war, dagegen die Chromocholoskopie mit Indigocarmin im Sinne einer Leberschädigung

sprach. Beim zweiten Fall (Nr. 7) handelte es sich um eine fragliche beginnende Lebercirrhose, bei der die hämoklasische Krise nach WIDAL und die Chromodiagnostik im Sinne einer Parenchymschädigung ausfiel. Der dritte Fall (Nr. 10) betrifft eine Lues hepatis, wo alle Funktionsprüfungen merkwürdigerweise ein negatives Resultat zeigten. Bei der Beurteilung dieser Versager muß man sich folgendes vor Augen halten. Entweder handelt es sich um einen der Methodik anhaftenden Mangel, oder aber es sind nicht alle Teilfunktionen der Leber bei Erkrankungen des Organs in gleicher Stärke alteriert. Eine Entscheidung dieser Frage wird natürlich erst einem großen Material vorbehalten bleiben.

Immerhin dürfte die Konstanz der Ergebnisse die Annahme für gerechtfertigt erscheinen lassen, daß bei Steigerung des glykämischen Quotienten nach Darreichung von milchsaurem Natrium eine Leberläsion irgendwelcher Art vorliegt. Es wird nicht leicht sein, eine theoretische Erklärung für das paradoxe Verhalten des Index zu finden.

Wir müssen uns ja auch darüber klar sein, daß wir durch die Mikromethode nur die reduzierbaren Substanzen im Blut messen, niemals aber den absoluten Wert des Traubenzuckers. Und so muß man rein theoretisch mit dem Auftreten irgendeines noch unbekannten reduzierbaren Körpers in die Blutbahn rechnen. Sehen wir aber von dieser Möglichkeit ab, so kommen wir zu etwa folgender Erklärung:

Es ist bekannt, daß bei Unterbindung der Gallenwege das Leberglykogen schwindet¹⁴). Man bringt diesen Glykogenschwund mit der Möglichkeit in Zusammenhang, daß die Leber ihr Glykogenfixationsvermögen verliert. Nimmt man ganz allgemein an, daß bei Lebererkrankungen dieses Fixationsvermögen labil ist, so könnte man sich vorstellen, daß durch die plötzliche Belastung mit Milchsäure auch diese Funktion alteriert wird und es zu einer Ausschwemmung von Zucker in das Blut kommt. Erst die Verfolgung des Milchsäurespiegels im Blute wird einen genaueren Einblick in diese Verhältnisse geben können. Es sei noch mitgeteilt, daß wir bei den pathologischen Fällen im 24 stündigen Harn weder Zucker noch Milchsäure nachweisen konnten. Es steht dieser Befund in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von SCHWARZ, der bei Cirrhosis hepatis keine Milchsäure nach Darreichung von Natr. lact. im Harn fand.

Wie weit diese Methodik klinische Brauchbarkeit besitzt, muß weiteren Versuchen vorbehalten bleiben.

Literatur: ¹) Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1897, S. 720. — ²) Med. Klinik 45. 1919. — ³) Dtsch. med. Wochenschr. 23. 1922. — ⁴) Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 1, S. 18. — ⁵) Dtsch. Arch. f. klin. Med. 104. 1911. — ⁶) Zeitschr. f. klin. Med. 87. 1919. — ⁷) Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 839. — ⁸) Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 23. — ⁹) Arch. f. exp. Pathol. u. Therap. 21, 1. 1886. — ¹⁰) Biochem. Zeitschr. 41, 386. 1912. — ¹¹) Zeitschr. f. physikal. Chemie 100, 34. 1917. — ¹²) Biochem. Zeitschr. 45, 1. 1912. — ¹³) Biochem. Zeitschr. 45, 30. 1912. — ¹⁴) Wien. med. Wochenschr. 1899. — ¹⁵) Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 13. — ¹⁶) v. NOORDEN, Pathologie des Stoffwechsels.

ÜBER DIE BILIRUBINBILDUNGSTÄTIGKEIT DER MILZ.

Von

Dr. ARNOLD RICE RICH aus Baltimore.

Aus der Ersten medizinischen Universitätsklinik in Wien.

(Vorstand: Prof. K. F. WENCKEBACH.)

Trotz der großen Zahl von Arbeiten über die verschiedenen Ikterusformen, die auf grobmechanische Hindernisse in den großen Gallenwegen nicht zurückzuführen sind, ist es doch noch völlig ungeklärt, wodurch es hierbei zu einer so auffallenden Vermehrung des Serumbilirubins kommt. Das Problem steht in engstem Zusammenhang mit der gleich dunklen Frage von der Herkunft des Bilirubins. In den Arbeiten über den nicht durch mechanische Mittel hervorgerufenen Ikterus kommen folgende Ansichten zum Ausdruck: 1. Das Bilirubin ist ein Produkt der Leberzellen allein; 2. das Bilirubin entsteht außerhalb der Leberzellen,

welche nur eine exkretorische Funktion haben; 3. beide Möglichkeiten werden in Erwägung gezogen, doch wird auf die eine oder die andere das Hauptgewicht gelegt.

Die alte Theorie vom ausschließlich hepatogenen Ursprung des Gallenfarbstoffes ist besonders in den letzten Jahren auf so viele und so wichtige Widersprüche gestoßen, daß sie nicht mehr haltbar ist. Seit VIRCHOWS¹) Entdeckung von der Bildung des dem Bilirubin isomeren Hämatoidins in Blutextravasaten haben viele Forscher dieses Pigment an Stellen nachweisen können, wo rote Blutkörperchen ins Gewebe oder in seröse Höhlen ausgetreten waren. Obwohl diese Beobachtungen beweisen, daß die Leber bei Entstehung von Gallenfarbstoff nicht beteiligt sein muß, und es sehr wahrscheinlich erscheinen lassen, daß manche Arten von Körperzellen die Fähigkeit haben, Hämoglobin in Gallenfarbstoff umzuwandeln, so sagen sie uns doch nichts über die Herkunft des Bilirubins im kreisenden Blutserum bei Fehlen solcher Extravasate. Die Arbeiten von WHIPPLE und HOOPER²) und von Mc NEE³) sprechen sehr dafür, daß Hämoglobin ohne Beteiligung der Leber im Kreislauf selbst in Bilirubin umgewandelt werden kann. Auch die jüngste Beobachtung von JONES⁴), welcher Bilirubin in den Armgefäßen eines an paroxysmaler Hämoglobinurie leidenden Kranken fand, bei dem er lokale Hämolyse in dem fest abgebandenen Glied erzeugt hatte, wird für diese Frage von größter Wichtigkeit sein.

Wenn es auch fast bewiesen erscheint, daß die Gallenfarbstoffbildung in den Blutgefäßen selbst stattfinden kann, so ist immerhin der Modus der Umwandlung des Hämoglobins in Bilirubin nicht leicht zu erklären. In den letzten Jahren ist die Möglichkeit, daß das Retikuloendothelium ein bilirubinbildendes System darstellen könnte, in den Vordergrund gerückt und die Rolle der Milz als eines an retikuloendothelialen Elementen reichen Organes viel diskutiert worden. Die Vergrößerung dieses Organes bei den mit Ikterus einhergehenden Krankheiten, die Abnahme des Serumbilirubins in vielen Fällen von hämolytischem Ikterus nach Splenektomie und die Tatsache, daß splenektomierte Hunde nach Vergiftung mit Toluyldiaminen weniger Bilirubin ausscheiden als normale Hunde, dürften vielleicht eher als Ausdruck der hämolytischen Funktionen der Milz als einer bilirubinbereitenden Tätigkeit dieses Organes gedeutet werden können. Dagegen, daß die Milz eine besondere Rolle bei der Bildung von Bilirubin spielt, sprechen die Berichte von VAN DER BERGH und SNAPPER⁵) u. a. ⁶), und ebenso, daß die Milzvene in Fällen von hämolytischem Ikterus und auch perniziöser Anämie mehr Bilirubin enthält als das Blut der peripheren Venen. Eine Reihe von Versuchen an Gallenfisteltieren sollte den Effekt der Splenektomie auf die Bilirubinproduktion prüfen. Die Versuche ergaben jedoch verschiedene Resultate. Allerdings war auch nicht zu erwarten, daß solche Versuche die Frage erschöpfend beantworten würden. Angenommen, daß die täglich zur Verfügung stehende Hämoglobinmenge nach Splenektomie konstant bliebe, so würde dennoch, auch wenn der Retikuloendothelialapparat der Sitz der Herkunft des Bilirubins wäre, nicht zwingend daraus folgen, daß eine Abnahme der Bilirubinausscheidung nach Splenektomie gefunden werden mußte. Denn es liegt keine Ursache vor zu glauben, daß der übrigbleibende Retikuloendothelialapparat nicht imstande wäre, die durch den täglichen physiologischen Zerfall der roten Blutkörperchen freigewordene Hämoglobinmenge in Bilirubin umzuwandeln.

Unsere vorliegenden Versuche hatten den Zweck, bei normalen und splenektomierten Hunden einen solchen Grad von Hämolyse zu erzeugen, welche stark genug sein sollte, um möglichst alle Bilirubinbildungsstätten zur Höchstleistung zu zwingen. Dabei gingen wir von dem Gedanken aus, daß splenektomierte Tiere, wenn die Milz hierbei irgendeine wichtige Rolle spielt, weniger Bilirubin in die Galle ausscheiden mußten als normale Tiere. Natürlich konnten solche Vergleiche nur dann etwas beweisen, wenn bei normalen Tieren durch einen möglichst konstanten Grad von Hämolyse eine entsprechend konstante Steigerung der Bilirubinausscheidung erzeugt werden könnte. Selbstverständlich kann ein für alle Versuche konstanter Grad von Hämolyse nur approximativ erzeugt werden. Da die gesamte Blutmenge in einem ziemlich festen Verhältnis zum Körpergewicht steht, war anzunehmen, daß der Grad der Hämolyse