

XIV.

Aus dem pathologischen Laboratorium in Amsterdam.

Beiträge zur Lehre des Icterus.¹⁾

Von

Dr. J. C. H. Mackay,

Marinearzt bei der k. niederländischen Marine.

Nach Anleitung der Thatsache in den letzten Zeiten von Herrn Prof. Stokvis²⁾ beobachtet, dass fast bei jeder Form von Icterus sich beim Menschen eine Milzschwellung vorfindet, welche sowohl durch Percussion wie durch Palpation nachweisbar, zur Intensität des Icterus in einem directen Verhältnisse zu stehen scheint, stellte ich mir auf Anrathen des Herrn Prof. Stokvis die Aufgabe, die Bedeutung dieser klinischen Beobachtung durch Thiersversuche zu erläutern.

Um diesen Zweck zu erreichen, suchten wir 1. festzustellen, ob auch bei Thieren eine Milzvergrößerung als Folge eines experimentellen Icterus beobachtet wird; 2. ob diese Milzschwellung sich auch dann vorfindet, wenn ohne jede Circulationsstörung in der Leber oder der Bauchhöhle Gallenbestandtheile oder andere Substanzen, welche im Stande sind, Icterus hervorzurufen, sich im Blut befinden.

Auf diese Weise schien es ja möglich, zu entscheiden, ob die Milzvergrößerung, um welche es sich hier handelt, von einer mechanischen Veränderung des Blutkreislaufes in der Bauchhöhle oder von den chemischen Veränderungen des Blutes unter dem Einflusse von Gallenbestandtheilen abhängig gestellt werden müsste.

Vor allem Anderen war es also nothwendig, einfach durch Unter-

1) Doctor-dissertation der medicinischen Facultät in Freiburg, vorgelegt am 2. December 1884.

2) *Compte rendu du Congrès international des médecins des colonies à Amsterdam 1883.* S. 53. Man vergleiche auch Toelg und Neusser, *Zeitschrift der klinischen Medicin.* VII. Bd. S. 325. — Niemeyer und Seitz, *Lehrbuch der speciellen Pathologie u. Therapie.* 10. Aufl. V. Bd. S. 807.

bindung des Ductus choledochus hepatogenen Icterus hervorzurufen und die Resultate dieser Versuche durch eine andere Versuchsreihe zu controliren, bei welcher Gallenbestandtheile und speciell Gallensäuren entweder subcutan oder direct in das Blut einverleibt wurden.

Unsere Erwartung, dass es möglich sein würde, bei Thieren durch subcutane Injection chronische Gallensäureintoxication hervorzurufen, scheiterte jedoch an dem Umstande, dass eine ein- oder zweimalige subcutane Einspritzung der Gallensäuren auch in nicht zu concentrirter Lösung heftige Hautentzündung und dadurch den Tod der Thiere verursachte.

Auch die Galle als solche ergab sich als zu diesem Zwecke ungeeignet, so dass uns nichts Anderes als die unmittelbare Einspritzung der Gallensäuren in das Blut übrig blieb, welche Operation selbstverständlich nicht mehr als ein paar Mal bei demselben Thiere vorgenommen werden kann.

Da also auf diesem Wege vorläufig keine entscheidenden Erfolge zu erhalten schienen, versuchten wir auf einem Umwege zu unserem Zweck zu gelangen, und von der Voraussetzung ausgehend, dass, falls wirklich die Ursache der Milzvergrößerung von chemischen Einflüssen abhängig sei, diese wohl in den Gallensäuren und ihrer Wirkung auf die rothen Blutkörperchen gesucht werden müsste, beschränkten wir uns auf die folgenden Untersuchungen, welche sich zur Aufgabe stellten:

1. Das Gewicht der Milz nach Unterbindung des Ductus choledochus beim Kaninchen in Vergleich mit dem Körpergewichte und den übrigen Organen zu bestimmen.

2. Die Schwankungen in der Zahl der rothen Blutkörperchen unter dem Einflusse der Unterbindung des Ductus choledochus und der Einspritzung von Gallensäuren und Rindergalle festzustellen.

3. So viel wie möglich die im Harn bei permanent unterbundenem Ductus choledochus täglich ausgeschiedenen Gallensäuremengen zu bestimmen.

Obwohl wir nun unseren Hauptzweck nicht erreicht haben, scheinen uns doch die erreichten Resultate der Mittheilung nicht unwürdig.

I. Die Milzvergrößerung beim Icterus des Kaninchen.

Bei 6 Kaninchen, welche die Unterbindung des Ductus choledochus kürzere oder längere Zeit überlebten, und es waren 2 darunter, welche erst 17 und 28 Tage nach der Operation verendeten,

bestimmten wir nach dem Tod das Gewicht der Milz und einiger der übrigen Organe, da ja auf eine Bestimmung der Milzvergrösserung während des Lebens durch Palpation und Percussion selbstverständlich verzichtet werden musste.

Da aus der Literatur uns keine Gewichtsbestimmung der verschiedenen Organe im Vergleich mit dem Körpergewicht bei Kaninchen bekannt war, so wurde ausserdem in einer Anzahl anderer Fälle die Gewichtsbestimmung, auf welche es hier ankam, vorgenommen.

Die Resultate dieser Wägungen haben wir in einer Tabelle zusammengestellt, wobei wir, einer bequemerem Uebersicht wegen, das Milzgewicht auf ein Kilogramm Körpergewicht reducirt haben.

Sieht man Tabelle I (s. S. 287) durch, so ergibt sich das relative Milzgewicht zum Körpergewicht als eine unter normalen Umständen in ziemlich weiten Grenzen wechselnde Grösse.

Nehmen wir die 5 ziemlich normalen Thiere, so stellt sich das niedrigste relative Milzgewicht auf 0,465 g, das höchste auf 0,693 g heraus und ergibt sich die Mittelzahl = 0,596 g; wir bemerken hierbei, dass die verschiedenen Organe immer gleich nach dem Tode des Thieres gewogen wurden, ohne dass irgend eine andere Reinigung damit stattfand, als dass wir das Blut austropfen liessen und das Organ von dem eventuell anhängenden Bindegewebe mit dem Scalpell oder der Scheere trennten.

Wenn wir nun die Fälle, in welchen der Ductus choledochus unterbunden wurde, durchnehmen, so ergibt sich in 5 von den 6 Fällen eine recht bedeutende Zunahme des Milzgewichtes; ja mit einer grossen Constanz und sehr wenig Schwankung stellt sich das relative Milzgewicht als Mittelwerth fast vollkommen auf 1,03 g heraus. Dabei muss bemerkt werden, dass in den verschiedenen Fällen die Dauer des Icterus eine ganz verschiedene war und dass schon 4 Stunden nach der Unterbindung des Choledochus die Milzvergrösserung ebenso gut anwesend war, als nach einer Dauer von 28 Tagen.

Wir können also nicht umhin, die Milzvergrösserung als ein ziemlich constantes Symptom bei Unterbindung des Ductus choledochus zu betrachten.

Ueberblicken wir noch alle die anderen Fälle, welche in unserer Tabelle I aufgezeichnet, so ergibt sich nur 2mal ein relatives Milzgewicht, welches demjenigen bei Icterus gleichkommt oder dasselbe noch überschreitet. Ein Fall bezieht sich auf eine Intoxication mit Natriumchlorat und dabei ist ja Milzvergrösserung kein seltsames Ereigniss. Der andere Fall ist dem ersten einigermassen ähnlich,

unterscheidet sich aber sehr wesentlich darin, dass sich zur Natriumchloratintoxication ein bedeutendes Emphyem hinzugesellt hatte, wodurch das Thier erlag. Dass hier das relative Milzgewicht zu 1,94 g heranwuchs, kann also kein Wunder nehmen. In allen übrigen Fällen bleibt aber dieses relative Milzgewicht sehr bedeutend unter demjenigen der 5 Fälle von Icterus; ja wenn man den Mittelwerth von allen Fällen mit Ausnahme der normalen Thiere berechnet, so stimmt 0,585 g fast vollkommen mit demjenigen der normalen Thiere (0,596 g). Dass in den Fällen von Icterus kein Fieber der Milzvergrößerung zu Grunde lag, ergibt sich aus den einzelnen Beobachtungen, welche in den Protokollen nachgeschlagen werden können.

Es stimmt also das Resultat unserer Beobachtungen ganz gut zu den oben erwähnten klinischen Ergebnissen. Um so mehr hat uns das Resultat des einen Versuches (I) befremdet, in welchem ungeachtet einer 17 tägigen Lebensdauer und ungeachtet einer Uebereinstimmung in allen anderen Erscheinungen ein Milzgewicht von 0,421 g beobachtet wurde.

Eine passende Erklärung für diese so auffallende Ausnahme ist weder in der Abnahme des Körpergewichtes, weder in der Inanition, weder in den Schwankungen der Zahl der rothen Blutkörperchen zu finden. Und so wollen wir vorläufig dieses Ergebniss als in Widerspruch mit den anderen Versuchen und als einen Beweis, dass die Milzvergrößerung vorbeigehen kann oder nicht constant zu sein braucht, betrachten.

Vergleicht man das relative Milzgewicht bei Icterus nach Unterbindung des Ductus choledochus mit demjenigen nach subcutaner oder intravenöser Einverleibung von Galle oder Gallensäuren, so sieht man, dass unter diesen letzten Umständen keine Vermehrung des Milzgewichtes eintritt. Nur in einem Falle von intravenöser Injection von Gallensäuren ist eine Milzvergrößerung nicht zu verkennen (0,759 g). Diese liegt aber nur sehr wenig oberhalb der höchsten Normalzahlen und immer sehr bedeutend unter denjenigen, welche wir bei Unterbindung des Ductus choledochus durchgehends gefunden haben. Hierbei muss noch bemerkt werden, dass diese Fälle in so weit mit denjenigen, wobei der Ductus choledochus unterbunden wurde, übereinstimmen, als sowohl hier wie dort in dem Harn während der ersten Tage stets Hämoglobulin beobachtet wurde.

Noch ist zu bemerken, dass die Milzschwellung kurze Zeit nach der Unterbindung des Ductus choledochus relativ zum Gewicht der Leber am stärksten ist, wie sich aus folgender Zusammenstellung ergibt:

Dauer der Unterbindung	Milz zu Leber
4 Stunden	1 : 43
2 Tage	1 : 51
4 =	1 : 54
5 =	1 : 61

woraus hervorgeht, dass dieses relative Verhältniss in den ersten Tagen allmählich im Absinken begriffen ist, was sich nicht allein von einer Anschwellung der Milz, sondern auch von der stetigen Zunahme des Lebergewichtes durch Gallenstauung, interstitielle Wucherung u. s. w. ableiten lassen dürfte.

Auch bei der intravenösen Injection von Gallensäuren offenbart sich diese Vermehrung des Milzgewichtes relativ zum Lebergewicht deutlich (1:56), welche übrigens noch in zwei Fällen von Natriumchloratvergiftung (1:47 Nr. 20, 1:56 Nr. 19) und besonders bei der Pyämie (1:29 Nr. 27) scharf hervortritt.

Die Schlussfolgerung muss deshalb diese sein, dass die Milzvergrößerung, obgleich ein fast constantes Symptom beim experimentellen, durch permanente Unterbindung des Ductus choledochus hervorgerufenen Icterus, nicht während der ganzen Dauer der Unterbindung zu bestehen braucht.

Wo sie anwesend ist, wird sie nicht allein von den chemischen Veränderungen des Blutes unter dem Einfluss der Gallensäuren abhängig gestellt werden können, sondern wahrscheinlich auch mit den durch die Operation hervorgerufenen Circulationsstörungen in der Bauchhöhle zusammenhängen.

Diese Störungen werden selbstverständlich bei diesem experimentellen Icterus in den ersten Stunden nach der Operation am stärksten ausgesprochen sein, da ja so leicht beim Aufsuchen des Ductus choledochus die Vena portarum gezerzt wird. Allmählich werden sie aber abnehmen und unter Umständen ganz und gar verschwinden können. Ist dann zu gleicher Zeit die Aufnahme von Gallensäuren in das Blut unmöglich geworden, weil ihre Production sistirt hat (siehe Kap. III), so wird die früher angeschwellene Milz vollkommen abschwellen können.

Auf diese Art und Weise erklären wir uns das in einem unserer Versuche erhaltene Resultat, wobei, trotz permanenter Ductus choledochus-Unterbindung seit 17 Tagen, keine Vermehrung des Milzgewichtes gefunden wurde (Nr. I).

Die Lebervergrößerung, welche nach permanenter Ductus choledochus-Unterbindung beobachtet wird, ist von Gallenstauung und von einer Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes abhängig, die Vergrößerung der Niere von einer chronischen Entzündung dieser Organe. (Siehe die einzelnen Sectionsbefunde.)

II. Die Schwankungen der Zahl der rothen Blutkörperchen beim experimentellen Icterus des Kaninchens.

Das Zählen der rothen Blutkörperchen wurde erst in den vierziger Jahren vorgenommen; man war vor dieser Zeit nicht im Stande, die dabei erhaltenen Zahlen zu irgend einem Zwecke zu verwenden.

Besonders haben sich um diesen Punkt Vierordt, Sörensen, Welcker, Malassez u. A. verdient gemacht. Von diesen Autoren sind mehrere Methoden empfohlen, von welchen diejenige von Malassez die genauesten Resultate zu geben scheint. Diese letzte Methode wurde auch von uns befolgt und bedienten wir uns dabei des Apparates, welcher bei Zeiss in Jena nach dem Vorbild von Gowers verfertigt und durch Thoma auf die Genauigkeit seiner Resultate geprüft wurde.

Bei unseren Untersuchungen befolgten wir das folgende Verfahren. Wir liessen ein Tröpfchen des verdünnten Blutes von einem Glasstäbchen auf das centrale Plättchen fallen, hiernach wurde der Trog mit einem Deckgläschen zugedeckt und der Apparat etwa 5 Minuten sich selbst überlassen, damit sich die rothen Blutkörperchen senken könnten.

Wir bestimmten immer die in einer Oberfläche von 16 Fächern (4 horizontalen und 4 verticalen) vorhandene Zahl und diese Bestimmung wiederholten wir beim nämlichen Präparate 8mal, so dass wir die Blutkörperchenzahl erhielten, welche sich in 144 Räumen von je 0,0025 cmm befand.

Wir untersuchten immer ein 200 mal verdünntes (zur Verdünnung wurde eine Natriumsulfatlösung von 1025 spec. Gewicht angewendet) Blut. Waren die Differenzen zwischen den Resultaten der Einzelmessungen zu gross, dann wurde das Präparat verworfen und ein neues verfertigt. Zur Einübung wurde von uns mancher Vorversuch gemacht.

Die in der Literatur vorhandenen Bestimmungen beziehen sich hauptsächlich auf den Menschen, nicht auf Kaninchen, und auch für die Verhältnisse beim Icterus des Menschen fehlen systematische Untersuchungen.

Bevor wir aber unsere diesbezüglichen Untersuchungen mittheilen, erlauben wir uns noch einige Vorbemerkungen.

Man meint gewöhnlich, dass Hünefeld der Erste gewesen ist, welcher den Einfluss der Galle auf die rothen Blutkörperchen entdeckt hat. Wickham Legg (On the Bile, Jaundice and Bilious

Diseases. 1880), dem wir die folgenden Besonderheiten entnehmen, behauptet aber, dass schon: Senac (*Observations sur la nature et le traitement des maladies du foie. Paris 1813. p. 156*), als er Eiter und Galle mit Blut mischte, den rothen Bestandtheil (Element) sich vermindern sah.

Auch Portal soll in Experimenten, von ihm selbst angestellt, gesehen haben, dass Galle mit Blut gemischt die rothen Blutkörperchen auflöste.

Hünefeld fand, dass Blut mit Galle gemischt augenblicklich hell wurde und dass darin die rothen Blutkörperchen sofort verschwanden.

Henle (*Allgemeine Anatomie. 1841. S. 430*) sagt im Gegentheil, dass Ochsgalle die einzige Substanz in der Welt ist, welche rothe Blutkörperchen zu conserviren im Stande ist, und behauptet, dass Hünefeld keine Rücksicht genommen hat auf die Concentration der Galle.

Frerichs (*Klinik der Leberkrankheiten. 1858. I. Bd. S. 100*) stimmt diesem Ausspruch in so weit bei, als er behauptet, dass der Inhalt der Gallenblase nicht so schnell die rothen Blutkörperchen auflöst wie destillirtes Wasser.

Die letzten Experimente Kol. Muller's bestätigen die Resultate Hünefeld's.

Kühne liess die Gallensäure direct unter dem Mikroskop auf die rothen Blutkörperchen einwirken und sah dieselben darauf verschwinden (*Archiv für path. Anat. 1858. XIV. Bd.*).

W. Legg bestätigt diesen Befund, findet aber die Vergleichung, es sei ein Verschwinden wie Schnee durch die Sonne, nicht zutreffend.

Um eine bessere Uebersicht über unsere Zahlen zu gewinnen, haben wir die erhaltenen Resultate in einer Tabelle zusammengefügt. Bei unseren Experimenten haben wir selbstverständlich sorgfältig auf die Temperaturschwankungen der Thiere Rücksicht genommen, da bekanntlich Fieber eine Erniedrigung der Zahlen der rothen Blutkörperchen bedingt.

Noch ist zu bemerken, dass das Blut stets der nämlichen Stelle (dem Ohre) entnommen wurde. Wir bemerken dies ausdrücklich, weil Kostjurin (*Ueber die Vertheilung der rothen Blutkörperchen in den Capillargefässen der Haut. Petersburger medicin. Wochenschrift. 39*) an verschiedenen Körperstellen bei demselben Thiere verschiedene Zahlen fand. So zeigte sich in seinen Untersuchungen das Blut der Supraclaviculargegend reicher an Blutkörperchen wie die Hautcapillaren der kleinen Zehe und der unteren Extremität, und

diese Unterschiede wurden um so deutlicher, je schwächer das Herz wirkte. Der Unterschied betrug von 621 300 bis 1 848 000.

Wenn wir nun unsere Tabelle II (s. S. 288—289) überblicken, dann treffen wir in Versuch I eine regelmässige Abnahme der rothen Blutkörperchen bis zum 14. Tage nach der Operation, nachher steigt die Zahl wieder regelmässig. Die allmähliche Verminderung der rothen Blutkörperchen ist nicht von einer Temperaturerhöhung des Thieres abhängig, auch kann sie nicht der langsamen Abmagerung zugeschrieben werden, da ja die Inanition an und für sich die Menge der rothen Blutkörperchen nur unbedeutend herabdrückt.

Bunzen und Sörensen fanden bei ihren Inanitionsversuchen eine Vermehrung, welche nach Nahrungsaufnahme sich wieder vermindert. (Siehe weiter Jahresbericht über Thierchemie. 1882. Brouardel's Versuche.)

Unser Versuch X stimmt mit diesem Ergebniss vollkommen, da hier, abgesehen von geringen täglichen Schwankungen, die Menge der rothen Blutkörperchen am 6. Tage der Inanition, als wir auf eine weitere Fortsetzung des Versuches verzichteten, noch keine nennenswerthe Abnahme darbot.

Vollkommen dieselben Verhältnisse wie in Versuch I finden wir in Versuch XII. Hier sehen wir wieder am 14. Tage die Zahl der rothen Blutkörperchen ihren niedrigsten Punkt erreichen, so dass sie bis um die Hälfte der normal vorhandenen verringert ist. Von da an nehmen die rothen Blutkörperchen wieder allmählich zu, so dass sie am 16. Tage fast wieder die normale Menge erreicht haben. Bei längerer Dauer des Lebens ergibt sich dann wieder eine Abnahme.

Einer sehr interessanten Erscheinung begegnen wir in den 2 oben genannten Versuchen. Es zeigt sich nämlich eine deutliche Vermehrung der Harnstoffmenge kurz vor dem Absterben des Thieres, inmitten einer fast völligen Inanition. Leider können wir diese vereinzelt Zahlen nicht verwerthen, weil wir keine täglichen Bestimmungen während der ganzen Versuchsdauer gemacht haben.

In den Versuchen II und III dagegen ist eine stetige Abnahme der Blutkörperchen kaum merkbar, wohl am 1. Tage nach der Operation, aber dann sehr bald vorübergehend. In Versuch IV ist die Abnahme besser zu sehen; hier ist die Zahl schon am 3. Tage auf die Hälfte reducirt und bleibt nun bis zum Lebensende abnehmend. Auch in dem einzigen Versuche, welchen wir bei einem Hunde angestellt haben (Versuch IX), findet sich diese stetige Abnahme.

Aus allem Vorherstehenden können wir also schliessen, dass unter dem Einflusse einer permanenten Unterbindung des Ductus choledochus, mit Ausnahme von Versuch II und III, eine stetige Abnahme der rothen Blutkörperchen in den ersten Zeiten stattfindet.

Bei den folgenden 2 Versuchen (VIII u. XIII) wurde eine wässrige Lösung von krystallisirter Galle in eine Halsvene eingespritzt. Das 1. Versuchsthier ertrug diese Injection schlecht, da es bald nach der 2. Einspritzung verendete; die rothen Blutkörperchen waren etwas, obwohl sehr wenig vermindert.

Mit dem 2. Thiere waren wir glücklicher, dieses blieb am Leben, aber die injicirte Gallensäuremenge war hier auch geringer. Die Wirkung der Gallensäure tritt hier sehr scharf hervor. Der Einfluss war so mächtig, dass schon am 2. Tage die Zahl der rothen Blutkörperchen um 2 350 000 herabgesunken war. Es waren 0,621 g krystallisirter Galle injicirt. Am 2. Tage nach der 1. Einspritzung wurden wieder 0,432 g injicirt, wonach die Zahl allmählich sank, bis am 5. Tage, als sie wieder stieg, um am 12. Tage 5 200 000 zu sein. Es lässt sich hieraus mit Rücksicht auf dasjenige, was unten darüber gesagt werden soll, schliessen, dass bei intravenöser Injection von Gallensäuren die Menge der rothen Blutkörperchen stetig abnimmt, und dass sie, nachdem die Gallensäuren mit dem Harn entfernt sind, wieder allmählich steigt.

Wo also, wie in Versuch II u. III, bei permanent unterbundenem Ductus choledochus und deutlich auftretender Hämoglobinurie dennoch die rothen Blutkörperchen nach einer anfänglichen Verminderung sehr schnell in ihrem numerischen Verhalten wieder zur Norm zurückkehren, da kann man das vielleicht so deuten, dass in diesem Falle die Gallensäureproduction sehr schnell sistirt hat. Einen strikten Beweis dafür können wir aber nicht liefern, da wir damals noch keine zuverlässige Methode zur Bestimmung der Gallensäuren im Harn zur Verfügung hatten. Jedenfalls verdient aber der Umstand Beachtung, dass in diesen beiden Fällen die Milzvergrösserung ganz prägnant vorhanden war, und dass diese also hier hauptsächlich den Circulationsstörungen in der Bauchhöhle zugeschrieben werden musste.

Wie wir schon in der Einleitung erwähnten, gab die subcutane Einspritzung von Gallensäuren kein Resultat, weil an der Einspritzungsstelle constant Entzündung auftrat. Ebenso wenig gelangen die Versuche, wobei Rindergalle als solche subcutan injicirt wurde.

Dies steht im Einklang mit den von Leyden angestellten Versuchen, in welchen er die Kaninchen ohne Ausnahme nach subcutaner Einspritzung von 6 ccm einer 10 proc. Lösung von Plattner's krystallisirter Galle nach 2 oder 3 Tagen verenden sah.

III. Ueber die Bestimmung und den Nachweis der Gallensäuren im Harn beim experimentellen Icterus.

Zum Nachweis der Gallensäuren im Harn unserer Versuchsthiere bedienten wir uns in der ersten Zeit der Pettenkofer'schen Reaction. Da uns jedoch diese Methode keine hinreichende Sicherheit darbot, haben wir sie später verlassen und an ihrer Stelle mit gutem Erfolge die physiologische Reaction angewendet.

Bevor wir jedoch auf diese Methode näher eingehen, wollen wir die Pettenkofer'sche Reaction einer kurzen Besprechung unterwerfen.

Bekanntlich sind davon verschiedene Modificationen vorgeschlagen. Wir hielten uns gewöhnlich an folgendes Verfahren (Neukomm). Wir dampften eine kleine Portion des zu untersuchenden Harns in einem Porzellantiegel auf dem Wasserbade zur Trockne ein, nach Zusatz eines kleinen Körnchens Rohrzuckers. Wenn man nun einen Tropfen diluirter (1:5) Schwefelsäure den Wänden des Porzellantiegels entlang laufen lässt, so entsteht, im Falle der Harn Gallensäuren enthält, auf der Berührungsstelle eine violette Farbe. Aus den zahlreichen, von uns angestellten Versuchen müssen wir jedoch, wie die meisten Autoren vor uns, schliessen, dass dieses Verfahren überhaupt keine sichere Auskunft liefert. Beim normalen Harn war die Intensität der Farbe zwar etwas geringer, aber die violette Farbe fehlte nie.

Um nun alle Substanzen auszuschliessen, welche wie Albumin (Pettenkofer), Oleinsäure und gewisse Concentrationen von Cholestearin (Beneke) die Pettenkofer'sche Reaction geben, haben wir die verschiedenen Harne mit 2 bis 3 Volumina concentrirten Alkohols behandelt, ungefähr während 24 Stunden zur Absetzung eines Niederschlags von Eiweiss sich selbst überlassen, darnach filtrirt und das klare, alkoholische Extract eingedampft. Dieses Verfahren wiederholten wir etwa 2—3 mal, und nachdem wir also eine concentrirte klare alkoholische Lösung erhalten hatten, wurde Aether zugesetzt. Hierdurch entstand wiederum ein Präcipitat, welches die Gallensäuren enthalten sollte. Dieses Präcipitat wurde in Wasser gelöst und damit die Pettenkofer'sche Reaction auf die beschriebene Weise angestellt.

Gleichgültig, ob wir nun normalen oder gallensäurehaltigen Harn auf diese Weise untersuchten, die violette Farbe entstand immer.

Es folgt hieraus, dass diese Untersuchungsweise für unseren Zweck unzuverlässig war, wir mussten also versuchen, durch andere

Mittel unser Ziel zu erreichen, und wählten dazu diejenige physiologische Eigenschaft der Gallensäuren, welche eine Verlangsamung der Herzfrequenz hervorruft.

Diese Eigenschaft ist schon lange bekannt; ihre Entdeckung datirt aus den letzten 30 Jahren. Röhrig hat sich um dieselbe viele Verdienste erworben. Er war der Erste, welcher bewiesen hat, dass die Wirkung der Galle auf das Herz von den Gallensäuren, nicht vom Gallenfarbstoff oder Cholestearin abhängig ist. Er fand, dass die verlangsamende Wirkung der Gallensäuren auf das Herz nach Durchschneidung der Nervi vagi fortbesteht und sich auch am ausgeschnittenen Herz zeigt.

Wickham Legg (On the Bile, Jaundice and Bilious Diseases. 1880) applicirte eine Gallensäurelösung unmittelbar auf das blossgelegte Froschherz. Er beschreibt seine Versuche auf folgende Weise: The hear and right vagus of a frog laid bare, the heart beating 12 in 15 seconds. The vagus was then irritated by induced electricity and the heart stood still in diastole. Three or four drops of the solution of atropia of the British Pharmacopoea were now let fall upon the heart. After five minutes the beats were 7 in 15 seconds. The right vagus was then again irritated by induced electricity with no change in the heart. After 10 minutes four drops of a 10 percent solution of bile acids were let fall upon the heart and neighbourhood. Thereupon for nearly a minute the heart beats now to 10 in 15 seconds, but directly after fell to 6 in 15 seconds, the right vagus was again irritated but no change followed. Three minutes after the beats were 5 in 15 seconds.

Er schliesst aus diesem Befund, dass die Gallensäuren nicht im Stande sind, dem Vagus die hemmende Wirkung, welche durch Atropin zerstört ist, zurück zu geben.

Wir haben die oben erwähnte Eigenschaft der Gallensäuren, welche sich selbstverständlich auch in unseren Versuchen mit Gallensäureinjection in das Blut gezeigt hat (so fanden wir in Versuch XIII bei der 1. Einspritzung am 11. Februar eine Abnahme der Frequenz von 300—100; bei Wiederholung des Versuches am 13. Februar mit einer etwas kleineren Quantität eine Abnahme von 280—184), zu deren Nachweis im Harn verwerthet und uns dabei stets des Froschherzens bedient.

Nachdem dieses in situ blossgelegt war, applicirten wir darauf ein Tröpfchen einer 1proc. Lösung von Atropinum sulfuricum, um jede hemmende Wirkung der Vagi auszuschliessen und liessen dann die zu untersuchende Flüssigkeit auf das Herz tropfen.¹⁾

1) Einige Male haben wir auch, nach Steiner's Vorschlägen, die hintere Fläche des Herzens mit den Gallensäuren in Berührung gebracht, nachdem zuvor die Vena abdominalis unterbunden war; bisweilen auch das Rückenmark vor dem

Aus einer Reihe Vorversuche, deren Mittheilung in extenso uns überflüssig scheint, und wobei krystallisirte Galle sowohl wie tauro- und glykocholsaures Natron auf das Froschherz applicirt wurde, ergab sich nun in Uebereinstimmung mit den Resultaten früherer Forscher Folgendes: Die Wirkung der Gallensäuren auf das Froschherz ist nach Einwirkung von Atropin eine charakteristische; es entstehen nämlich Abnahme der Frequenz, Wurmbewegungen, eine ausgedehnte Diastole, eine unvollkommene Systole und eine in 2 Perioden getheilte Diastole, ferner zuweilen ein Einsinken der vorderen Wand des Ventrikels.

Dieser Symptomencomplex, welchen wir immer bald weniger, bald mehr ausgeprägt beobachteten, tritt immer sofort oder 1 oder 2 Minuten nach der Application auf.

Da es uns darauf ankam, diese Wirkung zur annähernden quantitativen Bestimmung zu verwerthen, so machten wir mehrere Versuche mit Lösungen von verschiedenen Concentrationsgraden. Es lag uns dabei besonders ob, die unterste Grenze, d. h. die geringste Concentration zu finden, bei welcher die Gallensäuren noch eine unverkennbare Wirkung äusserten. Als solche ergab sich für das glykocholsaure Natron eine 2proc. Lösung. Auch für die krystallisirte Ochsen-galle stellte sich ungefähr dieselbe Concentration (1,8 Proc.) als dieselbe Grenze heraus. Es schien also möglich, durch passende Verdünnungen des zu untersuchenden Harnextractes und durch Vergleichen der Intensität und der Schnelligkeit seiner Wirkung mit denjenigen genau titrirter Gallensäurelösungen die täglich ausgeschiedenen Gallensäuren annähernd zu schätzen.

Bevor wir nun zur Prüfung der Harnextracte schritten, welche auf die früher angegebene Weise durch wiederholte Fällung mit Alkohol und mit Aether gewonnen wurden, mussten wir erst noch die Ueberzeugung gewinnen, dass in denselben keine anderen Harnbestandtheile als die Gallensäuren enthalten waren, welche die beschriebene Wirkung auf das Herz ausübten.

Diese Ueberzeugung war bald erworben, da weder die wässrige Lösung des durch Aether aus dem alkoholischen Extract erhaltenen Niederschlages von normalem Harn des Kaninchens, noch Harnstoff irgend welche Wirkung auf das normale Froschherz äusserten.

Wir lassen nun unsere in den Experimenten VII, XII und XIII auf diese Weise angestellten Untersuchungen folgen.

Anstellen der Versuche zerstört. Wenn wir aber das in situ blossgelegte Herz gleich atropinisirten, waren die Resultate so befriedigend, dass wir zu keiner umständlichen Methode zu greifen uns genöthigt sahen.

Versuchsthier VII. Injection von Gallensäuren in das Blut.

Urinextract des Tages vor der Operation.

Aus 200 ccm wurden 3 ccm Extract gewonnen. Nachdem 2 Tropfen auf das Frosherz (33 Contractionen in der Minute) applicirt sind, steht es während 5 Sekunden still, dann folgen einige unvollkommene Contractionen und darauf normale Frequenz und Contractionsweise. Keine Spur von Gallensäurewirkung.

Urinextract des 1. Tages nach der Injection von 910 mg krystallisirter Galle. Totale Harnmenge 275 ccm. Aus 20 ccm Harn 1 ccm Extract. Nach der Application eines Tropfens auf das Frosherz (31 Contractionen) entstehen einzelne langdauernde Diastolen, auf welche Wurmbeugungen folgen; hierauf wieder normale Frequenz, allein die Herzwirkung ist nicht vollkommen. 4 Uhr 58 Min. 32 Contractionen. 2 Tropfen. 5 Uhr. Der breitere Theil des Ventrikels sinkt am Ende der Diastole und im Anfang der Systole ein. Die Diastole findet in 2 Perioden statt und ist verzögert, die Systole des Atriums ist unvollkommen. 5 Uhr 5 Min. 2 Tropfen. 16 Contractionen. Die Systole des Atriums ist äusserst unvollkommen; Ventrikel wie oben, jedoch noch langsamer in Diastole gelangend und länger darin verweilend. 5 Uhr 9 Min. ein Tropfen Atropinlösung (1 proc.). Systole und Diastole sind nun wieder vollkommen und normal. Frequenz 16. 5 Uhr 12 Min. 8 oder 10 Contractionen; diastolischer Stillstand von 4—6 Sekunden. 5 Uhr 16 Min. 1 Tropfen Atropinlösung. Es bleiben 10 Contractionen. Also unzweifelhaft starke Gallensäurewirkung.

Das Extract wurde 10 mal verdünnt.

Frosch. Herzfrequenz 30. 1 Tropfen vermindert die Frequenz nicht. Diastole des Ventrikels in 2 Perioden; etwas Peristaltisches in den Contractionen. Ein neuer Tropfen verstärkt noch diese Wirkung; die Frequenz bleibt jedoch die nämliche. Eine Andeutung also von Gallensäurewirkung.

Das 10fache verdünnte Extract wird bis zur Hälfte eingedampft, also 5fache Verdünnung. Direct nach Berührung geringe peristaltische Diastole und Systole des Ventrikels. Frequenz die nämliche. Auch nach 5 Minuten keine Verlangsamung. Auch hier also nur eine Andeutung von Gallensäurewirkung. Das Harnextract ist höchst wahrscheinlich mit einer 4—5 proc. Glykocholsäurelösung gleichzustellen. Setzen wir 4 Proc., so würde nach der Gleichung $20 : 0,04 = 275 : x$ der Harn 0,550 g Glykocholsäure enthalten haben.

Versuchsthier XII. Unterbindung des Ductus choledochus.

Urinextract des Tages vor der Operation aus 200 ccm 1,6 ccm. Dies wurde auf das Herz zweier Frösche ohne jeden Erfolg applicirt. 1. Tag nach der Operation am 8. Februar (s. S. 38): Totale Harnmenge 70 ccm. Aus 20 ccm wurde 1 ccm Extract gewonnen.

Frosch. Herzfrequenz 33.

3 Uhr 6 Min. 2 Tropfen Atropinlösung. 3 Uhr 7 Min. 33 Contractionen. 3 Uhr 9 Min. 2 Tropfen Extract. 3 Uhr 10 Min. 28 Contractionen, es entsteht eine Falte in der Ventrikelwand bei der Diastole. 3 Uhr 11 Min. Systole und Diastole in 2 Perioden; 3 Uhr 12 Min. 25 Contractionen. 3 Uhr 14 Min. 24 Contractionen. 3 Uhr 25 Min. 24 Con-

tractionen. 3 Uhr 29 Min. 28 Contractionen, die Wirkung geht vorüber. 3 Uhr 42 Min. 28 Contractionen, noch Spuren einer Wirkung anwesend. 3 Uhr 55 Min. 30 normale Contractionen, schnell verlaufend.

Die Wirkung ist ungefähr zu vergleichen mit derjenigen einer 3- oder 4 proc. Lösung von Glykocholsäurenatron.

Das Extract wird einmal diluirt und wieder geprüft.

Frosch. Herzfrequenz 32.

3 Uhr 58 Min. 2 Tropfen Atropinlösung. 3 Uhr 59 Min. 34 Contractionen. 4 Uhr 2 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 4 Min. 28 Contractionen. Systole und Diastole unvollkommen. Diastole in 2 Perioden. 4 Uhr 7 Min. 26 Contractionen, letztere sind deutlicher. 4 Uhr 17 Min. 28 Contractionen. 4 Uhr 20 Min. Die Wirkung ist beinahe vorüber. Sie gleicht einer 2 proc. Lösung von Glykocholsäurenatron.

Das einmal diluirte Extract wird noch einmal geprüft.

Frosch. Herzfrequenz 34 nach Einwirkung von Atropin. 5 Uhr 31 Min. 2 Tropfen Extract. 5 Uhr 32 Min. 34 Contractionen, Spur von Wirkung, 2 Perioden. 5 Uhr 33 Min. 31 Contractionen. 5 Uhr 34 Min. 29 Contractionen. 5 Uhr 36 Min. 28 Contractionen, deutlich 2 Perioden. 5 Uhr 38 Min. 30 Contractionen, etwas weniger. 5 Uhr 45 Min. nur eine Spur. 5 Uhr 51 Min. 34 Contractionen, die Wirkung ist aufgehoben.

Das Extract wird nun 3 mal verdünnt.

Frosch. Herzfrequenz nach Einwirkung von Atropin 34 Contractionen.

4 Uhr 55 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 56 Min. 30 Contractionen. 5 Uhr 28 Min. Spur von Wirkung. 5 Uhr 50 Min. das Nämlche. Schätzt man also den Gehalt des aus 20 ccm Harn gewonnenen Extractes auf 3 Proc., so würde in den 70 ccm Harn so viel Gallensäure enthalten gewesen sein, als mit $(20 : 0,03 = 70 : x) \pm 0,105$ g Glykocholsäure übereinstimmt.

2. Tag nach der Operation. Totale Harnmenge 43 ccm. Aus 20 ccm 3 ccm Extract.

Frosch. Herzfrequenz nach Einwirkung von Atropin 34. 3 Uhr 32 Min. 2 Tropfen Extract. 3 Uhr 33 Min. 34 Contractionen. Diastole nicht vollkommen. 3 Uhr 38 Min. 2 Tropfen Extract. 3 Uhr 38,5 Min. Diastole in 2 Perioden. 3 Uhr 39 Min. 27 Contractionen. 3 Uhr 40 Min. 26 Contractionen. 3 Uhr 43 Min. 25 Contractionen. 3 Uhr 54 Min. 30 Contractionen; nur noch eine Spur von Wirkung.

Die Wirkung gleicht ungefähr einer 2- oder 3 proc. Lösung von Glykocholsäurenatron.

Das Extract wurde auf die Hälfte eingedampft.

Frosch. Nach Einwirkung von Atropin ist die Herzfrequenz 30. 2 Uhr 9 Min. 1 Tropfen Extract. 2 Uhr 11 Min. 26 Contractionen; zuweilen Diastole deutlich in 2 Perioden. 2 Uhr 14 Min. 1 Tropfen. 2 Uhr 14,5 Min. sehr starke Wirkung. 2 Uhr 16 Min. 20 Contractionen. 2 Uhr 30 Min. 20 Contractionen. 2 Uhr 45 Min. 26 Contractionen; die Wirkung ist etwas vermindert. 3 Uhr 15 Min. 30 Contractionen, Wirkung schwach. 3 Uhr 25 Min. 30 Contractionen, Wirkung aufgehoben.

Schätzt man also den Gehalt an Gallensäuren des auf seine Herzwirkung untersuchten Extractes auf $2\frac{1}{2}$ Proc., so würde der Harn des 2. Tages $(20 : 3 \times 0,025 = 43 : x)$ 0,161 g Glykocholsäure enthalten haben.

3. Tag nach der Operation 10. Februar. Totale Harnmenge = 14 ccm. Aus 10 ccm 1 ccm Extract.

Frosch. Herzfrequenz 38 nach Einwirkung von Atropin. 4 Uhr 3 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 5 Min. keine Veränderung. 4 Uhr 6 Min. 32 Contractionen. 4 Uhr 8 Min. 2 Tropfen. 4 Uhr 11 Min. 32 Contractionen, Diastole in 2 Perioden. 4 Uhr 12 Min. 30 Contractionen, Wirkung etwas deutlicher. 4 Uhr 15 Min. 28 Contractionen. 4 Uhr 25 Min. 30 Contractionen, normal. Die Wirkung ist etwas schwächer als diejenige einer 2 proc. Lösung von Glykocholsäurenatron. Schätzt man sie auf 2 Proc., so würde der Harn des 3. Tages ($10:0,02 = 14:x$) 0,028 Glykocholsäure enthalten haben.

4. Tag nach der Operation. Totale Harnmenge 52 ccm. Aus 20 ccm 1 ccm Extract.

Frosch. Es entsteht eine starke Verlangsamung von 32 auf 20 Contractionen nach 2 Tropfen Extract. Die Diastole ist sehr unvollkommen; bisweilen Stillstand in der Diastole, wonach noch eine kleine diastolische Nachbewegung und dann plötzlich Systole. Nach 12 Minuten ist die Wirkung aufgehoben. Die nämliche Lösung äussert bei einem anderen Frosch starke Wirkung, nämlich Verlangsamung von 36 auf 16, sehr unvollkommene Contractionen, Wurm Bewegungen u. s. w. 2 Tropfen einer 1 proc. Atropinlösung heben die Wirkung ganz auf, ein neuer Tropfen Extract erniedrigt jedoch die Frequenz wieder bis auf 24. Eine Verdünnung des Extractes hat keine Wirkung.

Oggleich die Schätzung hier Schwierigkeiten macht, so darf man den Gehalt des Extractes bestimmt nicht niedriger wie 3 Proc. setzen, so dass also ($20:0,03 = 52:x$) der Harn 0,078 g Glykocholsäure enthalten haben würde.

5. Tag nach der Operation am 12. Februar. Totale Harnmenge 65 ccm. Aus 20 ccm 1 ccm Extract.

Frosch. Herzfrequenz nach Einwirkung von Atropin 36. 4 Uhr 21 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 24 Min. 30 Contractionen. 4 Uhr 25 Min. 28 Contractionen. Diastole in 2 Perioden (Wirkung nicht stark). 4 Uhr 36 Min. 28 Contractionen. 4 Uhr 39 Min. 24 Contractionen. 4 Uhr 48 Min. 24 Contractionen.

Die Lösung wurde eingedampft bis auf die Hälfte.

Frosch. Nach Einwirkung von Atropin ist die Herzfrequenz 28. 4 Uhr 40 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 43 Min. 28 Contractionen. 4 Uhr 44 Min. 26 Contractionen. Diastole in 2 Perioden. 4 Uhr 45 Min. 24 Contractionen.

Da Wurm Bewegungen hier ganz fehlen, so liegt der Gehalt des Extractes bestimmt unterhalb 2 Proc. Stellt man ihn auf 1 Proc., was vielleicht noch zu hoch ist, so würde der Harn ($20:0,01 = 65:x$) \pm 0,032 Glykocholsäure enthalten haben.

6. Tag nach der Operation, 13. Februar. Totale Harnmenge 10 ccm. Aus 10 ccm wurde $\frac{1}{2}$ ccm Extract gewonnen.

Frosch. Herzfrequenz 34 nach Einwirkung von Atropin. 4 Uhr

20 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 23 Min. 32 Contractionen, normal.
4 Uhr 25 Min. 28 Contractionen. 4 Uhr 35 Min. 28—30 Contractionen.

Von Gallensäurewirkung also nur noch eine Spur. Schätzung unmöglich.

8. Tag nach der Operation. Totale Harnmenge 110 ccm. Aus 40 ccm 2 ccm.

Frosch. Herzfrequenz 32 nach Atropin. 3 Uhr 49 Min. 2 Tropfen Extract. 3 Uhr 53 Min. 26 Contractionen. 3 Uhr 56 Min. 24 Contractionen. Spur von Wirkung (2 Perioden). 4 Uhr 1 Min. 26 Contractionen. 4 Uhr 4 Min. 24 Contractionen. 4 Uhr 16 Min. 26 Contractionen.

Von Gallensäurewirkung bemerkt man nur noch eine Spur.

11. Tag nach der Operation, 18. Februar. Totale Harnmenge 50 ccm. Aus 20 ccm 2 ccm.

Frosch. Nach Atropineinwirkung 24 Contractionen. 5 Uhr 2 Tropfen Extract. 5 Uhr 3 Min. 24 Contractionen, normal. 5 Uhr 6 Min. 20 Contractionen, normal, keine Wirkung.

Frosch. 28 Contractionen. 3 Uhr 45 Min. 2 Tropfen des nämlichen Extractes. 3 Uhr 47 Min. 24 Contractionen, normal. 4 Uhr 10 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 15 Min. 24—26, normal.

Im Extract sind also keine Gallensäuren mehr nachweisbar.

18. Tag nach der Operation, 25. Februar. Totale Harnmenge 15 ccm. Aus 10 ccm 1 ccm Extract.

Frosch. Herzfrequenz nach Atropineinwirkung 34. 4 Uhr 56 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 58 Min. 28 Contractionen. Diastole in 2 Perioden. 5 Uhr 28 Contractionen. 5 Uhr 27 Min. 28 Contractionen. Die Wirkung nimmt ab.

Also vielleicht eine Spur von Gallensäuren, obgleich sich mit Bestimmtheit nichts aussagen lässt.

21. Tag, 28. Februar. Totale Harnmenge 60 ccm. Aus 20 ccm 1,2 ccm Extract.

Frosch. Herzfrequenz 30. 4 Uhr 55 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 58 Min. 28 Contractionen, normal. 5 Uhr 1 Min. 28 Contractionen. 5 Uhr 6 Min. 28 Contractionen, normal.

Gallensäuren also bestimmt abwesend.

Versuchsthier XIII. Injection von Gallensäure in das Blut.

Urinextract des Tages vor der Operation. Aus 200 ccm normalen Harns 1,3 ccm Extract.

Frosch. Herzfrequenz nach Atropin 28. Eine halbe Stunde nachdem 2 Tropfen Extract applicirt waren, findet keine Veränderung statt. Ebenso wenig nach 2 neuen Tropfen.

I. Urinextract am Tage nach der Injection von 0,621 g krystallisirter Galle. Totale Harnmenge 64 ccm. Aus 20 ccm 1,2 ccm Extract.

Frosch. Herzfrequenz nach Atropin 44. 5 Uhr 2 Min. 2 Tropfen Extract. 5 Uhr 3 Min. 32 Contractionen. Diastole und Systole des Ventrikels und des Atriums in 2 Perioden, Wurmbebewegungen. 5 Uhr 27 Min. 26 Contractionen. 5 Uhr 29 Min. 24 Contractionen.

Also ganz deutliche Gallensäurewirkung mit einer ± 5 proc. Lösung gleich zu stellen. Der Harn würde also $(20 : 0,06 = 64 : x)$ 0,192 Glykocholsäure enthalten haben.

II. Urinextract am 1. Tage nach der 2. Einspritzung (0,432 g krySTALLISIRTE GALLE). Totale Harnmenge 63 ccm. Aus 20 ccm 1,3 ccm Extract.

Frosch. Herzfrequenz nach Atropin 28. 4 Uhr 22 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 23 Min. Diastole und Systole in 2 Perioden. 4 Uhr 25 Min. 20 Contractionen, noch stärker. 4 Uhr 38 Min. 18 Contractionen. 4 Uhr 42 Min. 14 Contractionen. 4 Uhr 53 Min. 15 Contractionen. 5 Uhr 5 Min. 16 Contractionen.

Das Extract wurde 5 mal verdünnt.

Frosch. Nach Atropin 34 Herzcontractionen. 4 Uhr 54 Min. 2 Tropfen. 4 Uhr 59 Min. 30. Spur von Wirkung. 5 Uhr 1 Min. 2 Tropfen, keine Veränderung. Bei einem anderen Frosch hat das verdünnte Extract eine sehr geringe Wirkung. Das 10fach verdünnte Extract hat gar keine Wirkung.

Also haben wir eine ganz eminente Wirkung des 1. Extractes gleichzustellen mit einer ± 5 proc. Lösung. Der Harn würde also $(20 : 0,065 = 63 : x)$ 0,245 g Glykocholsäure enthalten haben.

III. Urinextract am 2. Tage nach der 2. Einspritzung. Totale Harnmenge 33 ccm. Aus 20 ccm 1,3 ccm Extract.

Frosch. Herzfrequenz nach Atropin 36. 2 Tropfen des Extractes haben keine Wirkung, wohl aber die 2 folgenden. Erniedrigung bis 16 Contractionen; später wieder Steigerung bis 20 Contractionen; sehr unregelmässige schlechte Herzwirkung; äusserst langsame Systole und Diastole. 15 Minuten später 22 Contractionen; 7 Minuten darnach Diastole in 2 Perioden, aber regelmässig. Bei einem anderen Frosch sahen wir die nämlichen Erscheinungen, welche 15 Minuten fort dauerten. Die Frequenz wurde von 36 auf 26 gebracht. Die Wirkung ist annähernd diejenige einer ± 2 proc. Lösung. Der Harn würde also $(20 : 0,026 = 33 : x)$ $\pm 0,043$ Glykocholsäure enthalten haben.

IV. Urinextract am 3. Tage nach der 2. Einspritzung, 16. Februar. Totale Harnmenge 115 ccm. Aus 50 ccm wurde 1,2 ccm Extract gewonnen.

Frosch. Herzfrequenz nach Atropin 30. 4 Uhr 24 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 26 Min. 28 Contractionen. 4 Uhr 29 Min. 30 Contractionen. 4 Uhr 29,5 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 31,5 Min. 30 Contractionen. 4 Uhr 45 Min. 32 Contractionen. 2 Tropfen (bis auf die Hälfte eingedampft). 5 Uhr 32 Contractionen.

Es sind also keine Gallensäuren mehr im Harn enthalten. Die Urinextracte der nächsten Tage äussern ebensowenig einige Wirkung.

Ueerblicken wir diese Versuche, so zeigt sich, dass nach Injection von krySTALLISIRTER GALLE in das Blut diese sich in ziemlich bedeutender Menge im Harn vorfindet, dass weiter die Ausscheidung der injicirten Gallensäure mit dem Harn in 2 mal 24 Stunden fast ganz abgelaufen ist.

Aus Versuch XIII kann man dabei zu gleicher Zeit entnehmen, dass gleichzeitig mit dem Verschwinden der Gallensäuren aus dem Harn die

Zahl der rothen Blutkörperchen wieder ansteigt (siehe Tabelle II, S. 288 und 289).

Der Versuch XII mit Unterbindung des Ductus choledochus zeigt uns folgende ganz approximative Werthe für die Gallensäureausscheidung.

Vor der Operation	Gallensäure (Glykocols.)	Zahl d. r. Blutkörperchen
=	0	6650000
Nach der Operation	1. Tag $\pm 0,105$ g	6450000
=	2. = $\pm 0,161$ =	
=	3. = $\pm 0,028$ =	
=	4. = $\pm 0,078$ =	4900000
=	5. = $\pm 0,032$ =	
=	6. = Spuren	
=	8. = =	
=	9. =	4400000
=	11. = 0	
=	14. =	3900000
=	16. = ?	5800000
=	21. = 0	
=	22. =	5525000

Wir haben neben die approximative Gallensäureausscheidung auch die Blutkörperchenzählungen gestellt, damit man ersehen kann, wie hier in den ersten Tagen bei deutlicher Gallensäureausscheidung die Zahl der rothen Blutkörperchen abnimmt, und um zu gleicher Zeit zu sehen, wie mit der aufgehobenen Gallensäureausscheidung auch die Zahl der rothen Blutkörperchen wieder, wenn auch nicht ganz regelmässig, ansteigt.

Zum Schluss können wir also auf Grund dieser Untersuchungen behaupten:

1. Dass aus dem normalen Harn von Kaninchen durch Behandlung mit Alkohol und Aether sich keine Substanz gewinnen lässt, welche die Wirkung von Gallensäure auf das Froschherz äussert.

2. Dass aus dem Harn von Kaninchen, bei welchen Gallensäuren intravenös einverleibt werden, sich ziemlich grosse Mengen Gallensäuren gewinnen lassen, welche sich als solche auf das Froschherz documentiren.

3. Dass im Harn von Kaninchen, bei welchen der Ductus choledochus unterbunden ist, sich in den ersten 6 Tagen deutlich auf das Froschherz wirkende Gallensäuren in ziemlich grosser Menge nachweisen lassen, während nach dieser Zeit das Extract des Harnes nur unbedeutend auf das Froschherz wirkt, so dass die Gallensäuren alsdann in demselben fehlen oder bis zu einem sehr kleinen Minimum vermindert sind.

In Zusammenhang mit der Aufnahme von Gallensäuren in das Blut steht endlich wahrscheinlich die Erscheinung, dass nach jeder Unterbindung des Ductus choledochus beim Kaninchen sich im Harn Hämobin findet.

Diese Substanz verschwindet aber gewöhnlich schon am 2. oder 3. Tage, worauf meistens bis ans Ende des Lebens Eiweiss im Harn aufgefunden wurde, welches anfänglich vollkommen durch Magnesiumsulfat niedergeschlagen werden konnte, also sich als fast identisch mit Serumglobulin ergab.

Tabelle I.
Gewichtsverhältnisse einiger Organe beim Kaninchen.

Todesursache:	Körper- gewicht	Gewicht in Gramm				Dasselbe reducirt auf 1 kg Körper- gewicht beträgt				Bemerkungen
		der Milz	des Herzens	der Niere	der Leber	Milz	Herz	Niere	Leber	
1. Normales Thier getödtet.	1800	0,850	3,42	9,43	84,5	0,465	1,9	5,23	46,94	
2. "	2000	1,310	5,143	13,525	70,91	0,65	2,57	6,76	35,45	
3. "	1180	0,590	6,07	13,07	61,8	0,5	5,14	11,07	52,37	
4. "	1600	1,112	5,4	13,7	89,47	0,695	3,5	8,36	55,9	
5. "	1895	1,28	5,06	16,33	145,42	0,675	2,67	8,61	76,51	
6. Unterbindung des Ductus choledochus.	1025	0,432		16,6	67,6	0,421		16,19	65,95	Lebte 17 Tage. Vers. I.
7. "	1125	1,145		11,4	70	1,017		10,13	62,22	" 5 "
8. "	1825	2,009		17,4	104,9	1,108		9,53	57,48	" 2 "
9. "	1835	1,821	5,945	27,81	99,5	0,992	3,24	15,19	54,24	" 4 "
10. "	1185	1,19	5,2	15,25	68,1	1,004	4,39	12,87	57,47	" 28 "
11. "	1825	1,9	4,16	14,845	81,8	1,041	2,207	8,13	44,82	Verendete nach 4 Stunden an Magenblutung.
12. Einspritzung von Gallen- säuren in eine Vena.	1600	1,215	5,35	11,8	68	0,759	3,34	7,375	42,5	Lebte 2 Tage. Vers. VII.
13. " subcutan.	2100	0,935	6,005	13,325	68,5	0,445	2,85	6,345	32,61	" einige Stunden.
14. "	1950	1,032	5,847	12,352	73,7	0,529	2,99	6,33	37,78	" 3 Tage. Vers. VI.
15. Ochsen-galle subcutan.	1950	0,747	7,807	12,707	68,9	0,382	4,003	6,51	35,33	" 2 "
16. Intoxication mit Natrium- chlorat.	1525	0,985		14	83	0,645		9,18	54,42	Dauer des Versuches: 1 Tag.
17. "	1625	0,655	4,2	12,93	60	0,403	2,52	7,95	36,30	" 2 1/2 Tage.
18. "	1600	0,61	5,4	14,15	72,04	0,381	3,31	8,84	45,02	" "
19. "	1800	1,215	5,35	11,8	68	0,675	2,97	6,55	37,77	" 8 "
20. "	1300	1,304	4,944	12,004	62	1,003	3,8	9,23	47,69	17 Tage Milchfütterung, nach 3 Tagen 3 g NaClO ₃ .
22. "	1800	0,9	7,21	13,7	54	0,5	4,05	7,61	30	Acute Intoxication nach früherer chron.
23. "										
21. "	2075	1,1	6,112	15,37	96	0,53	2,95	7,47	46,21	Perforat. des Oesoph.
24. Inanition.	1800	1,4	6,77	15,48	86,7	0,77	3,76	8,6	48,16	Nach Na-Hypophosphitgebrauch.
25. Septicämie.	800	0,18	4,68	10,96	37,5	0,225	5,85	13,7	46,87	
26. Peritonitis.	900	0,34	3,8	11,9	39,65	0,377	4,22	13,22	44,05	Nach Gallensteinoper.
27. Empyem.	1835	0,5	6,37	12,63	67,8	0,272	3,47	6,88	36,51	Nach Natriumchlorathox.
28. Durchtrennung d. N. ischiad.	1850	3,537	8,957	16,867	105,4	1,911	4,85	9,11	56,75	Suspuration.
29. Inanition.	1200	0,5	4,88	12,46	40,1	0,416	4,06	10,38	33,4	Während 17 Tagen.
	1600	0,51	7,82	10,26	58,3	0,312	4,88	6,41	36,44	

Tabelle

Uebersicht über die Schwankungen der Blutkörperchen-
Unterbindung des

	I.				II.			III.		
	Zahl der roth. Blut- körperchen	Harnstoff in 24 Stunden	Körper- gewicht	Tempe- ratur	Zahl der roth. Blut- körperchen	Körper- gewicht	Tempe- ratur	Zahl der roth. Blut- körperchen	Körper- gewicht	Tempe- ratur
Normal	4725000	3,25	1900	39 ⁰	6240000	1550	40,5 ⁰	5205000	2200	40,4 ⁰
4 Stunden										
n. d. Oper.								5040000		
1. Tag	4020000			38,6 ⁰	6090000	1450	39,5 ⁰	4450000	1850	37,8 ⁰
2. "	4150000	2,94	1800	38,8 ⁰	6355000	1400	38,2 ⁰	5040000	1825	34,5 ⁰
3. "	3540000	2,852	1700	38,9 ⁰	6500000	1350	38,2 ⁰			
4. "	3600000	2,16	1625	39,1 ⁰						
5. "	3050000	2,379	1600	39 ⁰						
6. "	2900000	2,464	1450	39 ⁰						
7. "	2960000		1425	38,7 ⁰						
8. "	2805000		1400	38,7 ⁰						
9. "	2685000		1350	38,6 ⁰						
10. "	2390000		1325	39 ⁰						
11. "	2180000		1300	38,6 ⁰						
12. "	2030000	2,128	1250	39 ⁰						
13. "	2040000		1200	38,5 ⁰						
14. "	2190000	3,536	1150	38,2 ⁰						
15. "	2300000		1050	38,3 ⁰						
16. "	2650000		1025	38 ⁰						
18. "										
22. "										
26. "										
30. "										

VII. Einspritzung von Gallensäuren in eine Vene				XIII wie VII.			VI. Sub-
	Zahl der roth. Blut- körperchen	Tempe- ratur	Körper- gewicht	Zahl der roth. Blut- körperchen	Körper- gewicht	Tempe- ratur	Zahl der roth. Blut- körperchen
Normal	6250000	39,5 ⁰	1725	6650000	1750	38,8 ⁰	6490000
1. Tag	6100000	39,7 ⁰	1610	4300000	1550	38 ⁰	
2. "					1500	38,3 ⁰	5765000
3. "				3250000	1475	38,2 ⁰	
4. "					1475	38,3 ⁰	
5. "				3550000	1475	38,5 ⁰	
6. "							
11. "				4800000	1400	38,6 ⁰	
12. "				5200000	1400	38,4 ⁰	

II.

zahl in 1 cmm Blut u. s. w. bei den Versuchsthiereu.

Ductus choledochus.

IV.			XII.				IX. Hündin		
Zahl der roth. Blutkörperchen	Körpergewicht	Temperatur	Harnstoff in 24 Stunden	Zahl der roth. Blutkörperchen	Körpergewicht	Temperatur	Zahl der roth. Blutkörperchen	Körpergewicht	Temperatur
6075000	2010	40°		6650000	2100	38,9°	6850000	3800	40,3°
4880000									
4865000	1950	38,5°		6450000	1950	39°		3675	40,4°
3250000	1860	38,2°			1925	38,8°		3600	40,2°
	1835	37,9°			1900	38,5°	4705000	3550	40,1°
				4900000	1900	39,6°		3250	39°
					1900	40,5°	4805000	3200	38,8°
					1900	39,8°			
					1900	39,9°			
					1700	40°			
					1600	39°			
				4400000					
				3900000	1375	39,5°			
					1500	39°			
			23. u. 24. Tag zusammen 3,737 g	5800000	1425	38°			
			25. Tag 2,64	5550000	1375	39°			
			29. = 6,9	5250000	1450	38,8°			
			2,352	4950000	1400	38,1°			
				4800000	1250	38,3°			

cutan Gallensäuren			VIII. Ochseugalle subcut.			X. Inanition		
Körpergewicht	Temperatur	Harnstoff in 24 Stunden	Zahl der roth. Blutkörperchen	Temperatur	Körpergewicht	Zahl der roth. Blutkörperchen	Temperatur	Körpergewicht
2400	40°	1,87	6850000	38,6°	2175	6300000	39°	1925
	41,2°	4,86	6400000	38,9°	2050	5750000	38°	1775
	40,3°					6150000	38°	1675
						5750000	37,8°	1600
						6025000	37,6°	1350
						6450000	37,6°	1300