

## Untersuchungen über die Leber.

Von

**Dr. Ludolph Brauer,**

a.o. Professor der inneren Medizin.

---

(Aus dem physiologischen Institut zu Heidelberg.)

(Der Redaktion zugegangen am 24. Oktober 1903.)

---

Bei dem Studium der Leberkrankheiten zeigt sich allorts — am Krankenbett, im Tierexperiment wie in der Literatur —, wie schlecht es mit unseren Kenntnissen von der normalen und pathologischen Funktion dieses wichtigen Organes bestellt ist, wie wenig wir selbst dasjenige, was die Physiologie über die Tätigkeit der Leber zu erkennen lehrte, tatsächlich bei unseren Überlegungen am Krankenbette verwenden können.

Ein Blick auf die fein ausgebildete Diagnostik der Nierenkrankheiten läßt diesen Mangel besonders deutlich hervortreten. Das anatomische und funktionelle Verhalten der Nieren ist aus Harnuntersuchungen vielfach recht genau zu beurteilen; selbst leichteste, rasch vorübergehende Reizzustände der den Harn produzierenden Organe sind zu erkennen, und ermöglichen es, einerseits schädlichen Einflüssen rechtzeitig zu begegnen, andererseits krankmachende Faktoren in ihrer Bedeutung für die Nieren und indirekt damit für den Gesamtorganismus zu würdigen. Stoffwechselfcheinungen, Leber- und Pankreasleiden verraten sich nicht selten durch Veränderungen des Nierenexkretes; die Form endlich, in welcher dem Körper zugeführte Stoffe von den Nieren wieder ausgeschieden werden, gestattet die allermannigfaltigsten Rückschlüsse, auf die Art der Stoffwechselfgänge, wie auf die Funktion einzelner Organe.

In allen diesen Punkten zeigt die Pathologie der Leber weite Lücken.

Die Diagnostik der Leberkrankheiten stützt sich, von den

Erscheinungen des Icterus abgesehen, größtenteils auf die zu palpierenden grobanatomischen Veränderungen des Organes, sowie auf die hiervon abhängigen zirkulatorischen Folgen. Die Erkennung und das Verständnis funktioneller Störungen der Leber ist am Krankenbette nicht über die ersten tastenden Versuche hinausgekommen.

Die Ursache dieser Rückständigkeit liegt zu einem guten Teil darin, daß es nur selten möglich ist, das Produkt der äußeren Leberfunktion, die Galle, regelmäßig zu untersuchen. Eine zielbewußte Durcharbeitung der Pathologie der Gallensekretion dürfte daher wohl sicherlich das Verständnis für Ätiologie und Pathologie der Leberkrankheiten in manchen Punkten fördern.

Die nachfolgenden Untersuchungen, welche im wesentlichen im Wintersemester 1899/1900 im physiologischen Institut zu Heidelberg ausgeführt wurden, suchten obiger Fragestellung gerecht zu werden. Damals leitete Herr Professor Cohnheim während Kühnes Krankheit die Arbeiten im Laboratorium; ich hatte mich seiner weitgehenden Unterstützung zu erfreuen, es sei ihm daher auch an dieser Stelle für die vielfache Anregung und Kontrolle bei den chemischen Proben gedankt.

Eine vorläufige Mitteilung<sup>1)</sup> einiger Resultate gab ich auf der Naturforscherversammlung zu Aachen. Die ausführliche Publikation hielt ich zurück, weil mir eine Weiterführung der Untersuchungen wünschenswert erschien. Dieses geschah nun inzwischen durch Herrn Dr. Pilzecker, dessen Resultate demnächst mitgeteilt werden sollen. Auch eine Arbeit von Haupt,<sup>2)</sup> welche unter dem Einflusse von Kobert entstand, knüpft an einige Punkte obiger Mitteilung an; es wird später hierauf Bezug genommen werden.

Meine Untersuchungen erstrecken sich zunächst auf menschliche Gallen.

Bekanntlich enthält die normale Galle als Eiweißkörper

---

<sup>1)</sup> Brauer, Über pathologische Veränderungen der Galle. M. Med. Woch. 1901, Nr. 25.

<sup>2)</sup> Haupt, Beiträge zur Kenntnis der Schwefelkohlenstoffvergiftung. Arch. internat. de Pharm. et de Thérapie. Vol. XI, p. 155, 1903.

Mucin oder Nucleoalbumin, aber kein koagulierbares Eiweiß. In Leichengallen dagegen ist mehrfach koagulierbares Eiweiß als pathologische Beimischung nachgewiesen worden, vor allem von Lehmann<sup>1)</sup> und von Pouchet.<sup>2)</sup> Frische Leichengalle ist — intakte Leber vorausgesetzt — eiweißfrei; Spuren gerinnbaren Eiweißes finden sich höchstens als kadaveröse Erscheinung und bei Katarrhen der Gallenwege. Größere Eiweißmengen konnte ich bei Stauungsleber, einmal bei Typhus und parenchymatöser Nephritis nachweisen. Lehmann, welcher 100 Leichengallen untersuchte, fand koagulierbares Eiweiß bei Stauungsleber, Fettleber und parenchymatöser Hepatitis; dasselbe fehlte bei Amyloid und Carcinom. Hinsichtlich der Einzelheiten sei auf die Originalarbeit verwiesen. Pouchet fand in der Galle von 6 Choleraleichen nennenswerte Mengen koagulierbaren Eiweißes. Der Name «Albuminocholie» stammt von Bouisson.<sup>3)</sup> Den ersten Nachweis des gelegentlichen Vorkommens von koagulierbarem Eiweiß in der Galle scheint Thénard<sup>4)</sup> erbracht zu haben. Th. Frerichs<sup>5)</sup> und Gorup-Besanez<sup>6)</sup> untersuchten die quantitative Zusammensetzung der menschlichen Leichengalle unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Létienne<sup>7)</sup> und Tissier<sup>8)</sup> gaben in ihren Thesen eine ausführlichere Zusammenstellung der bekannten pathologischen Veränderungen der Galle. Thomas<sup>9)</sup> berichtet über die Abhängig-

<sup>1)</sup> Lehmann, Om den saakaldte Albuminocholie ugeskript for Laeger IV, Nr. 17/18. Referat in Zentralbl. f. d. med. Wiss., Bd. V, 1867, S. 712.

<sup>2)</sup> Pouchet, a) Compt. rendus, Vol. 99, p. 847, 1884. b) Compt. rendus, Vol. 100, p. 220, 1885.

<sup>3)</sup> Bouisson, De la Bile, de ses variétés physiologiques et ses altérations morbides. Montpellier 1844. cf. auch: Fauconneau-Dufresne, La Bile et les Maladies. Mém. de l'Acad. de Méd. 1847.

<sup>4)</sup> Charcot, Leçon sur les Maladies du foie et des reins 1877, p. 83.

<sup>5)</sup> Frerichs, Untersuchungen über Galle etc. Hannover 1845.

<sup>6)</sup> Gorup-Besanez, Untersuch. über Galle, 1845 (Hannover, Annal.).

<sup>7)</sup> Létienne, De la Bile à l'état pathologique (Étude physique, micrographique et bactériologique). Thèse de Paris 1891.

<sup>8)</sup> Tissier, Pathologie de la sécrétion biliaire. Thèse de Paris 1889.

<sup>9)</sup> Thomas, Dissertat. Straßburg 1890.

keit der Absonderung und Zusammensetzung der Galle von der Nahrung.

So interessant vielleicht auch die Fortsetzung derartiger Analysen werden mag, für die Beantwortung der uns hier beschäftigenden Frage kommt der Untersuchung von Leichengallen nur geringe Bedeutung zu. Es ist nur in beschränktestem Maße möglich, aus derartigen terminalen Befunden auf Funktionsstörungen der Leber Rückschlüsse zu machen. Hierzu bedarf es der Möglichkeit, das Verhalten der Galle *intra vitam* über einige Zeit zu verfolgen, und hierzu bietet die moderne Gallensteinchirurgie nicht selten Gelegenheit.

Menschliche Fistelgalle ist daher in den letzten Jahren auch vielfach untersucht worden. Zumeist beschäftigte man sich naturgemäß mit den cholecystitischen Prozessen, deren bakterieller Ätiologie, sowie Beziehung zur Gallensteinbildung (Naunyn, Riedel und viele andere). Eine relativ kleine Anzahl Autoren wandte sich Fragen zu, die unserem Thema näher liegen (Paton und Balfour,<sup>1)</sup> Terrier,<sup>2)</sup> Kleefeld,<sup>3)</sup> Pisenti<sup>4)</sup> u. a.).

Ich selbst werde über einige eigene Resultate, welche sich aus der Untersuchung menschlicher Fistelgalle ergaben, weiter unten bei Besprechung der Methylenblauversuche berichten. Von einer detaillierteren Durcharbeitung des mir

---

<sup>1)</sup> Paton and Balfour, On the Composition, Flow and Physiological Action of the Bile in Man. Reports from the Laboratory of the Royal College of Physicians. Edinburgh, Vol. III, p. 191—240, 1891.

<sup>2)</sup> Terrier, Bulletins de l'Académie de Médecine 1890, p. 599.

<sup>3)</sup> Kleefeld, Über die bei Punktion, Operation und Sektion der Gallenblase konstatierten pathologischen Veränderungen derselben und die daraus resultierenden diagnostischen Momente. Diss. Straßburg 1894.

<sup>4)</sup> Pisenti, Über die Veränderungen der Gallenabsonderung während des Fiebers. Arch. f. exper. Patholog. u. Therap., Bd. 21, S. 218—248.

Außer in diesen soweit genannten Arbeiten findet sich noch weitere Literatur bei Minkowski, Die Störungen der Leberfunktion. Lubarsch und Ostertag, Bd. II, 1895, S. 679, sowie bei Gilbert et Carnot, Les Fonctions hépatiques. Naud. Paris 1902. Yeo and Herroun, A note on the composition of human bile obtained from a fistula. Journ. of Physiol. Vol. 5, 1884.

seitens der chirurgischen Kollegen in freundlichster Weise zur Verfügung gestellten Materiales aber nahm ich zunächst aus mehrfachen Überlegungen Abstand. Man setzt, wie gesagt, Gallenfisteln beim Menschen wesentlich zur Bekämpfung cholecystitischer Prozesse und deren Folgen. Würde nun ein glücklicher Zufall es mit sich bringen, daß bei einem Operierten neben der zur Operation veranlassenden Lokalaffectio eine die Leberfunktion alterierende diffuse Lebererkrankung bestände, so wäre damit bei dem Mangel entsprechender Vorarbeiten doch nur wenig gewonnen. Es würde kaum möglich sein, die eventuellen sekretorischen Anomalien der Galle von jenen zu unterscheiden, welche von dem Katarrh der ableitenden Gallenwege, den cholecystitischen Beimengungen, bedingt sind.

Ich wandte mich daher dem Tierexperimente zu, und zwar arbeitete ich an Hunden, denen in üblicher Weise Gallenblasenfisteln angelegt wurden. Stets wurde, ehe die Versuche begannen, die komplette Verheilung der Wundflächen abgewartet. Zur Gewinnung der Galle kam der Hund auf ein Gestell; er konnte hier bei eintretender Ermüdung auf breiter Bandage aufliegen. Die Ableitung der Galle geschah durch sorgfältig reingehaltene abgerundete Kautschukröhren in kleine Gummibehälter.

Sobald sich irgendwelche Läsionen an den abführenden Gallenwegen bemerkbar machten, erhielten die Hunde einige Tage Schonung. Dicht aneinander wurden die Versuche wenn möglich niemals gelegt. An den versuchsfreien Tagen war die Fistel ohne jeden Verband, die Tiere hielten dieselben durch Lecken tadellos sauber, und es bestand zudem der Vorteil, den Gallenverlust für die Tiere möglichst einzuschränken, da die Tiere beständig die herausfließende Galle aufnahmen. Die Tiere erhielten reichlich frisches, möglichst fettarmes Fleisch, Milch, Brot und Kartoffeln.

Von quantitativen Untersuchungen nahm ich deswegen zunächst Abstand, weil Gallenfisteln selbst auf die einfachsten quantitativen Verhältnisse der Gallensekretion nur sehr geringe Rückschlüsse gestatten. Menschen oder Tiere mit Gallenfisteln entbehren guten Theils jener Reize, welche

uns nach Tierexperimenten als die normale Gallenproduktion anregend bekannt sind. Die Kost des bettlägerigen operierten Menschen ist eine einfache und im Hinblick auf den Gallenmangel im Darm eine fettarme. Es fehlt genügende körperliche Bewegung. Vor allem aber kommt bei Mensch wie Tier der intermediäre Kreislauf der Gallensäuren in Fortfall. Bei Untersuchungen, welche auf die Menge der in 24 Stunden abgeschiedenen Galle oder auf die Art ihrer Zusammensetzung gerichtet sind, ist diese Tatsache eingehend zu berücksichtigen.

Normalerweise tritt die Galle in den Darm und wird hier teilweise wieder resorbiert, speziell das Wasser und, wie sicher erwiesen ist, ein guter Teil der Gallensäuren. Dieser Kreislauf der Gallensäuren kommt bei Gallen fisteln vollständig in Wegfall; damit wird der Leber die Zufuhr eines Körpers genommen, dessen cholagoge Wirkung nach den trefflichen Untersuchungen Stadelmanns<sup>1)</sup> u. a. über allem Zweifel erhaben ist. Wir sehen daher nicht nur die bekannte Tatsache eintreten, daß in der Fistelgalle die Gallensäurewerte beträchtlich heruntergehen, sondern wir müssen auch annehmen, daß die Gesamtmenge der abgeschiedenen Galle wesentlich beeinflusst ist, ja daß die Leberfunktion im ganzen unter dem Mangel des ihr normalerweise zuströmenden Reizmittels sich verändert. Es darf somit nicht wundernehmen, daß die normale Gallenmenge und deren quantitative Zusammensetzung in der Literatur so verschieden angegeben wird, und zwar häufig auffallend niedrig (siehe die Zusammenstellungen von Heidenhain,<sup>2)</sup> Stadelmann,<sup>3)</sup> sowie Paton und Balfour). Fortlaufende quantitative Untersuchungen der normalen Gallenproduktion sollten daher in Zukunft nur dann eine Beachtung beanspruchen, wenn entweder zuvor studiert wurde, in welcher Weise sich der Ausfall des Gallensäurenkreislaufes bemerkbar macht. (Aufstellung

---

<sup>1)</sup> Stadelmann, Über den Kreislauf der Galle. D. med. Woch. 1897. Derselbe, Der Icterus und seine verschiedenen Formen. Enke 1891, S. 95 ff.

<sup>2)</sup> Heidenhain, Physiologie der Absonderungen, S. 250 ff.

<sup>3)</sup> Stadelmann, Icterus S. 58 ff.

einer typischen Abfallkurve der Gallenmenge und der Gallensäuren) oder wenn durch Zufuhr von Gallensäuren per os gewissermaßen wieder ein Gallensäuregleichgewicht hergestellt wurde. Endlich möchte ich, wie ich dieses schon anderen Ortes (M. M. W. 1901, Nr. 25) tat, nochmals nachdrücklich darauf hinweisen, daß es durchaus nicht unwahrscheinlich ist, daß die allgemeinen Ernährungsstörungen, denen ein Gallenfisteltier selbst bei rationeller Diät mit der Zeit unterliegt, zum Teil auf den Verlust an Gallensäuren zurückzuführen sind. Jedenfalls sind wir bisher keineswegs darüber unterrichtet, inwieweit dieser Ausfall die chemischen Vorgänge in der Leber, speziell die sogenannte innere Sekretion des Organes beeinflusst.

Erst aus einer Berücksichtigung dieser Faktoren dürfte sich die Basis für nutzbringendes quantitatives Arbeiten an Gallenfisteln ergeben.

Zunächst seien die Resultate von Untersuchungen referiert, welche den Übergang von Methylenblau<sup>1)</sup> in die Galle verfolgten. Diese Versuchsreihe dankte ihren Ursprung der Idee, bakterienfeindliche Stoffe in die Galle überzuführen und auf diese Weise den infektiösen Katarrhen der Gallenwege, speziell den sogenannten steinbildenden Katarrhen entgegen zu arbeiten. Einige Versuchsprotokolle seien hier wiedergegeben:

---

<sup>1)</sup> Methylenblau u. ähnl. Anilinfarbstoffe haben wegen ihrer antiparasitären Eigenschaften vielfach Anwendung in der Medizin gefunden. In den letzteren Jahren wurde dasselbe auf Anraten von Ehrlich (1891) häufiger zur Behandlung der Malaria empfohlen. Die Berichte hierüber finden sich größtenteils im Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene referiert.

Über die Ausscheidungsverhältnisse des Methylenblau durch die Nieren orientieren am besten die Arbeiten von Müller (D. Arch. f. klin. Med., Bd. 63, S. 130) und von Elsner (ebenda, Bd. 69, S. 47).

Ausführlichere Darstellungen über die Chemie des Methylenblau finden sich bei G. Schultz, Chemie des Steinkohlenteers, 2. Aufl., Bd. II, S. 726 ff. und Friedländer, Fortschritte der Teerfarbenfabrikation, Bd. I, S. 243 ff., 247, 257.

## Versuche an Hunden.

1. Am 27. XII. 99: Ein Gallenfistelhund erhält morgens in den nüchternen Magen 0,4 g Methylenblau in Kapseln, Nach ca. 40 Minuten findet sich im Sammelbeutel 10,4 ccm tiefgrünblaue Galle, während die zuvor aufgesammelte normale Fistelgalle schön goldgelb war. In den nächsten Gallenmengen zeigte sich die Färbung noch intensiver; ein Vergleich mit dem Urin zeigte letzteren bedeutend heller in der Farbe, die Galle mußte bis 30 fach verdünnt werden, ehe sie die gleiche Farbenintensität gab; die Galle war in ca. 3 mm dicker Schicht undurchsichtig, selbst nach 1000 facher Verdünnung noch blaß hellgrün. Nach zweitägigem Stehen der Galle keine Absonderung verschieden gefärbter Schichten.

Am 28. XII. erschien die vormittags 10—1 Uhr aufgefangene Galle noch ganz deutlich grün. Nach 24 stündigem Stehen sondert sich diese Galle im Zylinderglase in zwei Schichten; die obere Hälfte tief blaugrün, die untere von normaler goldgelber Farbe. Der entsprechende Urin enthält nur noch wenig Farbstoff. Auch die bis abends 6 Uhr gesammelte Galle läßt noch geringe Mengen Methylenblau erkennen; der Urin der gleichen Zeit ist gleichfalls nur gering gefärbt. Kochen des Harnes mit Essigsäure gibt eine geringe Vermehrung der schwach grünlichen Farbe.

Am 29. XII. sind Urin und Galle wieder fast ganz normal, sie enthalten nur noch minimale Farbstoffmengen.

2. Am 15. I. 1900 bekommt ein Hund morgens 0,7 g Methylenblau in den nüchternen Magen. Die aus der Kanüle abtropfende Galle nimmt nach 35 Minuten eine zarte blaugrüne Färbung an, nach weiteren 20 Minuten ist dieselbe sehr intensiv blau gefärbt. Eine weitere Zunahme der Farbe läßt sich an den einzelnen Tropfen zunächst nicht erkennen, wohl aber war die Gallenmenge, die in den Nachmittagsstunden gesammelt wurde, viel dunkler als jene, die bis 12 Uhr mittags abtropfte. Der abends 6 Uhr aufgefangene Urin ist tief blaugrün, sehr reich an Farbstoff.

Am 16. I. wird der Hund nach Entleerung der Harnblase von 8—10 Uhr vormittags aufgestellt. Urin und Galle dieser Stunden zeigen sich noch grünlich gefärbt, aber viel schwächer, als wie Tags zuvor. Das Tier ist sehr wohl.

Um 10<sup>1</sup>/<sub>4</sub> Uhr wird das Tier, welches eine Zeitlang freigelassen war, wieder aufgestellt und jetzt reichlich mit Fleisch gefüttert. Galle und Urin der nächsten 2 Stunden sind noch mäßig farbstoffhaltig. An der Galle läßt sich der Gehalt an blauem Farbstoff gut nachweisen bei Ausfällung des Mucins durch irgend eine Reagens (z. B. Essigsäure, Alkohol, Bleiacetat etc.). Die Flocken erscheinen dann in blaugrüner Färbung, die restierende Flüssigkeit ist deutlich blaugrün, wird stärker blau durch Kochen mit Essigsäure.

17. I. Die Morgengalle hatte noch einen schwach blauen Ton, der Urin gleichfalls, letzterer gibt aber die Chloroformprobe nicht mehr deutlich positiv, erst nach Kochen und Zusatz von Essigsäure nimmt der Chloroformauszug schwach blaugrüne Färbung an.

Der Stuhlgang, den das Tier des Morgens entleerte, war zum Teil noch methylenblauhaltig, zum Teil aber farbfrei.

3. 1. II. 00. 0,5 g Methylenblau nach vorheriger Fleischfütterung. Nach  $\frac{3}{4}$  Stunden sind sowohl in der Galle wie im Urin nur geringe Farbstoffmengen. In der Nachmittagsgalle (55 ccm) war ein bedeutend größerer Prozentgehalt an Methylenblau, als wie im Harne (305 ccm) nachzuweisen. Gleiche Mengen beider Flüssigkeiten wurden mit etwas Karbolsäure und etwas molybdänsaurem Ammon, alsdann zu gleichen Teilen mit Chloroform versetzt.<sup>1)</sup> Der Urin gab bedeutend helleres, rein blaues Chloroformextrakt, behielt auch selbst etwa die Farbe des Chloroformes. Die Galle dagegen gab ganz undurchsichtigen Chloroformauszug, blieb selbst tief schwarzgrün.

Verdünnt man den Chloroformauszug der Galle mit reinem Chloroform um das Sechsfache (Relation der Gallenmenge zum Urin), so bleibt die Farbe noch immer bedeutend dunkler als wie der dem Urin zugehörende Chloroformextrakt.

4. Von einer reichlich Methylenblau haltenden Fistelgalle werden je 50 ccm mit dem Magenschlauch einem methylenblaufreien Fistelhunde, sowie einem nicht operierten Hunde eingegeben. Im ersteren Falle wird Methylenblau in Galle und Urin, im letzteren Falle im Harn nachgewiesen. Der Harn des Fistelhundes ist nach  $1\frac{1}{2}$  Tagen, jener des anderen Hundes nach  $2\frac{1}{2}$  Tagen methylenblaufrei.

5. In 2 Versuchen erhielten nicht operierte Hunde je eine Dosis von 0,5 g Methylenblau in Kapseln. Bei dem einen Hunde dauerte die Ausscheidung von Methylenblau mit dem Harne  $3\frac{1}{2}$ , bei dem anderen  $4\frac{1}{2}$  Tage. Die Gallenfistelhunde waren bei gleicher Dosis nach  $2\frac{1}{2}$ —3 Tagen methylenblaufrei.

### Versuche an Menschen.

Mehrfach erhielten Kranke, denen wegen Cholelithiasis Gallenfisteln angelegt waren, Methylenblau<sup>2)</sup> in Dosen von 0,05—0,2 g 1—3 mal täglich. Jedesmal konnte in wechselnder Menge Methylenblau in der Galle erwiesen werden.

<sup>1)</sup> cf. Müller, a. a. O.

<sup>2)</sup> Bei Darreichung des Methylenblaus ist darauf zu achten, daß die Kranken ein reines (zinkfreies) Präparat erhalten. Der häufig sehr lästigen Strangurie kann durch gleichzeitige Darreichung von Muskatnußpulver etwas entgegengewirkt werden. Die Intensität der Strangurie ist in den einzelnen Fällen ohne ersichtlichen Grund eine sehr verschiedene.

Hier 2 Beispiele.

1. Patient L. 6. II. 00. Diagn.: Nephritis parenchym., Cholangitis. Leber vergrößert.

7 Uhr vorm. 0,1 g Methylenblau in Kapseln. Nach einer Stunde Frühstück. Die Galle ist in den Vormittagsstunden deutlich methylenblauhaltig.

8. II. 7 Uhr vorm. 0,5 g Methylenblau. 7—10 Uhr Urin tiefblau; Galle blaß grün. Fällung mit dem gleichen Volumen 25%iger neutraler Bleiacetatlösung. Zentrifugensediment grüngelb. Darüber blaßblau-grüne Lösung. Kocht man diese Lösung mit Essigsäurezusatz, so bekommt man ein reines schönes Blau. Diese Lösung hat jetzt eine Farbenintensität wie eine Vergleichslösung von 1:60 000 Methylenblau. Es würde somit die Galle — unter Anrechnung der Verdünnung — 1:30 000 Methylenblau enthalten haben und zwar guten Teils als Leukopräparat (cf. die Angaben für den Urin bei Müller a. a. O.).

Der Urin zeigte Farbenintensität 1:10 000 (gleichfalls nach dem Kochen mit Essigsäure).

An den nächsten 2 Tagen (9. und 10. II.) konnten in Galle wie Urin noch sinkende Mengen Methylenblau erwiesen werden.

2. Patient W. Diagn: Cholecystitis mit Steinbildung.

Anfangs April 01. Die Fistelgalle mehrfach auf koagulierbares Eiweiß untersucht. Stets deutliche Trübung.

6.—9. IV. Ordinat. 0,1 g Methylenblau 2 mal täglich. Reichlich Muskatnußzusatz. Patient klagt über Magenbeschwerden, bekommt aber keine Strangurie. Die Galle wird täglich untersucht, zeigt stets deutliche Bläuung, diese durch Kochen mit Essigsäure bei vorheriger Bleiacetatfällung stark vermehrt.

Vom 8. IV. an in der Galle koagulierbares Eiweiß nicht mehr nachzuweisen. (Kochproben bleiben völlig klar.)

Letzte Methylenblaukapsel (0,1 g) am 9. IV. mittags. Am 10. IV. ist die Galle methylenblauärmer. Kein Eiweiß. Am 11. IV. Galle geringe Methylenblaumenge. Kein Eiweiß. Urin hell blaugrün. 12. IV. Letzte Spur Methylenblau im Mittagsharne zu finden.

In der Galle kein Eiweiß. Kein Methylenblau.

Der Nachweis des Methylenblau in der Galle ist leicht auf folgende Weise zu erbringen: Wird normale Galle mit neutralem Bleiacetat gefällt und zentrifugiert, so resultiert eine klare, kaum farbhaltige Flüssigkeit. Hatte man der Galle aber Methylenblau zugesetzt (selbst nur 1:100,000), so erscheint die über dem Sedimente stehende Flüssigkeit deutlich gefärbt (blau bis blaßblau-grün). Die gleiche Erscheinung ergab methylenblauhaltige Fistelgalle.

Kochen der klar zentrifugierten Flüssigkeit mit verdünnter Essigsäure gibt bei methylenblaufreier Galle keinen deutlichen Farbumschlag, wohl aber bei methylenblauhaltiger Fistelgalle. In der letzteren sind auf diese Weise somit Leukokörper des Methylenblau nachzuweisen. Durch mehrfache Kontrolle wurde festgestellt, daß die unter eben genannten Umständen entstehende Blaufärbung nicht auf einer Umwandlung von Gallenfarbstoffen beruht.

Die soeben ausgeführte Beobachtung (Patient W.), daß unter Anwendung des Methylenblau cholecystitische Erscheinungen zurückgehen, fand eine Parallele in einigen Untersuchungsergebnissen des Herrn Dr. Hamburger. Derselbe sah bei drei Hunden in den ersten Tagen nach Anlegung von Gallenfisteln cholecystitische Prozesse und dementsprechend einige Male nicht unbeträchtliche Mengen koagulierbaren Eiweißes in der Galle auftreten. Sobald den Hunden einigemal Methylenblau eingegeben war, verschwand das Eiweiß in 4—5 Tagen vollständig.

Aus den hiermit kurz wiedergegebenen Resultaten erhellt zunächst, daß das Methylenblau bald nach der Darreichung in relativ großen Mengen mit der Galle abgeschieden wird; dasselbe ist prozentual und gelegentlich auch in der Gesamtmenge in den ersten Stunden nach der Darreichung in der Galle reichlicher als im Urin vorhanden.

Es ist ferner konstatiert worden, daß Gallenfistelhunde den Farbstoff rascher im Harne verlieren als normale Hunde,<sup>1)</sup> und daß weiterhin eine methylenblauhaltige Fistelgalle bei Hunden nach Darreichung per os zur Methylenblauabscheidung im Harne und in der Galle führt.

Es ist hiermit die sicherlich nicht unwichtige Tatsache erwiesen, daß wir in dem Methylenblau einen Körper haben, welcher, ähnlich wie die Gallensäuren, einen intermediären Kreislauf im Pfortaderbereiche ausführt.

---

<sup>1)</sup> Das Gleiche gilt, wenn man meine Befunde mit den Angaben von Müller und Elsner vergleicht, für den Menschen mit und ohne Gallenfistel.

Diese Tatsache ist für die Frage der Ätiologie der diffusen Erkrankungen der Leber von Interesse; sie stützt die schon mehrfach ausgesprochene Ansicht, daß Lebercirrhose, z. B. bei chronischer Dyspepsie, dadurch entstehen könne, daß im Darmsich bildende giftige Stoffe (Toxine) einen intermediären Kreislauf durchmachten und damit die Leber nachhaltiger als andere drüsige Organe schädigten, wie z. B. die Nieren, welche die Stoffe zwar zur Ausscheidung brächten, aber jedenfalls nur einmal unter der Passage derselben zu leiden hätten.

Aus den Untersuchungen des Harnes nach Methylenblaudarreichung ist bekannt, daß das Methylenblau zum Teil in veränderter Form zur Ausscheidung gelangt, daß sich vor allen Dingen Reduktionsprodukte, die Leukokörper, im Harne neben weniger verändertem Farbstoffe finden.

Die vorstehenden Beobachtungen, sowie einige weiter unten bei Besprechung der bakteriologischen Versuche zu nennende Tatsachen zeigten, daß auch in der Galle derartige Leukokörper vorhanden sind. Für die Lehre von der «Foie antiseptique» dürften diese Befunde von Bedeutung sein, insofern als die Leukokörper, welche in recht großer Menge in der Galle erscheinen, eine ungiftige Modifikation des Methylenblau darstellen. Es wäre zu untersuchen, ob auch direkt in die Pfortader injiziertes Methylenblau in der Leber diesem entgiftenden Umwandlungsprozesse unterliegt und welchen Anteil an diesem Vorgange dem Pfortaderblute zukommt.

Es galt nun, wollte man zu Resultaten über den therapeutischen Wert der Methylenblaudarreichung als Galledesinficiens kommen, die Frage mit bakteriologischen Methoden zu verfolgen. Herr Dr. Hamburger, jetzt Assistent an der Kinderklinik (Prof. Escherich) in Wien, unterzog sich seiner Zeit in dankenswerter Weise dieser Aufgabe.

Es ergab sich aus diesen Versuchen, daß Methylenblau zwar tatsächlich stark entwicklungshemmende Eigenschaften besitzt, daß diese aber den Leukokörpern wohl fehlen. In der Galle werden diese Leukokörper in großen Mengen ausgeschieden. Überführt man dieselben durch Kochen der Methylenblaugalle mit wenig Essigsäure in Methylenblau, so kommen dieser Galle

starke baktericide Eigenschaften zu, die der unbehandelten Methylenblaugalle fehlen oder nur in geringen Grenzen eigen sind. Somit war — wenigstens bei der zunächst gewählten Versuchsanordnung — eine therapeutische Wirkung des Methylenblau in der Galle nur in sehr beschränktem Grade nachweisbar.

Wir versuchten dann dadurch größere Mengen von Methylenblau in die Galle zu überführen, daß wir das Methylenblau mit Gallensäuren verkuppelten und so, anstatt des salzsauren, ein taurocholsaures, glykocholsaures oder choleinsaures Methylenblau gaben. Dieses führte bislang nicht zu entscheidenden Resultaten. Im Hinblick aber darauf, daß wir mehrfach unter Methylenblaudarreicherung cystitische Prozesse in der Galle zurückgehen sahen, sollen die Versuche jedenfalls wieder aufgenommen werden.

Bei den engen Beziehungen der Leber zur Verarbeitung des Zuckers im Organismus war es von Interesse, zu untersuchen, ob und unter welchen Bedingungen Zucker in die Galle übergang.

Zuvor aber galt es, die Frage zu beantworten, ob die Galle schon normalerweise Zucker enthalte. Die in der Literatur niedergelegten Befunde bieten hier Widersprüche.

Während die große Mehrzahl der Autoren (Mosler,<sup>1)</sup> Charcot, Krehl u. a.) die normale Galle für zuckerfrei erklären, findet man vereinzelte Angaben, daß dem nicht so sei. So erklärt Harley<sup>2)</sup> Traubenzucker als normalen Bestandteil der Galle von Hunden, Ochsen und Menschen. Sehr ausführlich behandelt Naunyn<sup>3)</sup> die Frage. Naunyn erklärt die Angabe der ihm zugänglichen Autoren, daß die Galle in der Norm keinen Zucker enthält, für irrig. Es sei im Gegenteil ein Leichtes, nachzuweisen, daß auch die von nicht diabetischen Tieren (Zuckerstich) aus der Choledochusfistel gewonnene Galle wenigstens meistens Zucker enthält, daß Zucker somit ein nor-

---

<sup>1)</sup> Mosler, Untersuchungen über den Übergang von Stoffen aus dem Blut in die Galle, Habilitationsschrift. Gießen 1857. Kellers Verlag.

<sup>2)</sup> Harley, Leberkrankheiten. (Deutsche Ausgabe) 1883, S. 25.

<sup>3)</sup> Naunyn, Beiträge zum Diabetes mellitus. Arch. f. exper. Path. und Therapie, Bd. III, S. 157 ff.

maler Gallenbestandteil sei. Auch die Blasengalle frisch getöteter Kaninchen fand Naunyn häufig zuckerhaltig, mehrfach aber auch zuckerfrei. Der Zuckergehalt schien bei den Tieren, denen eine Choledochusfistel angelegt war, allmählich zuzunehmen. Quantitativ bestimmbar war der Zucker nie. (Versuche an Kaninchen. Zuckernachweis mit der Trommerschen Probe bei vorheriger Enteiweißung.)

Demgegenüber stehen die Versuche von Mosler, der wie ich an Hunden experimentierte, mit folgenden Resultaten: Die Galle wurde mit einer Lösung von basischem essigsäuren Blei versetzt, bis keine Fällung mehr eintrat; alsdann filtriert, das klare Filtrat in einem Porzellanschälchen mit Fehlingscher Lösung gekocht. Diese Flüssigkeit wurde wiederum filtriert, um etwaige Spuren reduzierten Kupferoxydes auf dem Filter erkennen zu können. Bei diesem Vorgehen wurde die Hundegalle stets zuckerfrei gefunden. Andererseits konnte Mosler sich durch Zusatz von Traubenzucker zur Galle vielfach überzeugen, daß selbst ganz geringe Mengen von Traubenzucker auf dem beschriebenen Wege nachweisbar sind.

Ich selbst konnte dieses Resultat in nachstehenden und anderen Versuchen bestätigen:

1. Frische menschliche Fistelgalle, frei von koagulierbarem Eiweiß.

Schleim mit Essigsäure gefällt, filtriert; das klare Filtrat mit Soda neutralisiert. Dieses Filtrat gibt mit Fehling und mit Nylander keine Reduktion.

4 Proben der gleichen Galle erhalten einen Traubenzuckerzusatz von 0,5, 0,25 %, 0,125 % und 0,0625 %.

Die Proben, nach obiger Weise vorbehandelt, geben alle positive Fehlingsche Reaktion; auf Nylander reagiert nur die Probe mit 0,06 % Traubenzuckerzusatz nicht.

2. Frische Hundegalle. (Urin zuckerfrei.)

a) Fällung und Neutralisation wie oben; zu gleichen Teilen mit frischer Fehlingscher Lösung versetzt. — Keine Reduktion.

b) Fällung mit Bleiacetat, Filtrat mit  $\text{SH}_2$  behandelt, filtriert. — Keine Reduktion mit Fehlingscher Lösung.

c) Fällung der Galle mit dem 5fachen Volumen Alkohol absolut. Filtriert. Das Filtrat auf dem Wasserbade eingedampft, der Rückstand in  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst. — Keine Reduktion mit Fehlingscher Lösung.

Der Schleimniederschlag wird 4 Min. bei schwach saurer Reaktion mit  $H_2O$  gekocht. — Filtrat gibt keine Reduktion.

### 3. Frische Menschengalle.

a) Fällung mit dem gleichen Volumen konz. neutr. Bleiacetatlösung. Das Filtrat zur Bleifällung mit neutr. phosphors. Natron in Substanz versetzt. — Das Filtrat gibt keine Reduktion.

b) 10 ccm Galle ohne Vorbehandlung mit 20 ccm frischer Fehling-scher Lösung versetzt, gibt schwache Reduktion.

c) 50 ccm Galle wie oben mit Alkohol etc. behandelt. — Filtrat keine Reduktion.

### 4. Die gleiche Galle wird mit 1% Traubenzucker versetzt.

a) 20 ccm mit Alkohol gefällt. Filtrat eingedampft, Rest in 20 ccm  $H_2O$  gelöst. Da diese Lösung nicht im Polarisationsapparat zu untersuchen ist, wird dieselbe schwach sauer gemacht und mit dem gleichen Volumen neutr. Bleiacetatlösung geklärt.

Dieses Filtrat ergibt jetzt 0,4% Traubenzucker (Halbschattenapparat). Es wird also der Traubenzucker im Hinblick auf die bestehenden Fehlerquellen mit geringem Verlust nachgewiesen (0,8% statt 1%).

b) 50 ccm obiger Galle mit neutr. Bleiacetat gefällt. Filtrat. Der Bleiniederschlag bis zum Schwinden der Reduktionsproben mit Wasser nachgewaschen. Fällung des Bleis mit neutr. phosphors. Natron in Substanz. Filtriert. Niederschlag gut nachgewaschen. Bei Polarisation und Umrechnung findet sich statt 1% Traubenzucker 0,9%.

Ich muß nach diesen und weiteren häufigen Proben somit die normale Menschen- und Hundegalle praktisch für zuckerfrei erklären. Zuckermengen, die unter der Empfindlichkeitsschwelle der Fehling'schen oder Nylanderschen Probe liegen, mögen allerdings in der Galle ebenso wie im Urin vorhanden sein. Für die nachfolgenden Untersuchungen bleiben dieselben aber belanglos. Daß native Galle, speziell wenn dieselbe gefault ist, die Reduktionsproben gibt, ist bei dem Schleimgehalt derselben nicht zu verwundern.

Die Untersuchungen über pathologische Glykocholeie lehnten sich an die wesentlichsten Formen der experimentellen Glykosurie an. Sie ergaben die nachstehenden Resultate:

### 1. Alimentäre Glykosurie.

a) Bertha H. 13. XI. 99. wegen Cholelithiasis operiert. Kanalisation des Duct. cysticus. Abfluß reichlicher Mengen dünner Galle (in 3 Stunden meist etwa 200 ccm). Spez. Gew. 1013. Wenig fadenziehend. Sediment:

Oxals. Kalk, gelbe massige Kugeln, blaue, doppelt konturierte Kugeln. Detritus. Epithelien.

Am 25. XI. 12 U. Traubenzucker 100 g

1 » Mittagessen.

Keine Glykosurie. Die Galle von 12 U. mittags bis 8 U. abends in etwa 2stündigen Portionen untersucht. (Mucinfällung mit Essigsäure.) Die Reduktionsproben bleiben negativ.

b) Hund (1. XII. operiert).

7. XII. 10 U. vorm. 130 g Traubenzucker per Sonde in den nüchternen Magen.

10—11 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> U.	Urin I	und Galle I	(3 ccm)
11 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> —12 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	»	» II	» (2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> » )
12 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> —1 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>	»	» III	» (3 » )
1 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> —5	»	» IV	» (4 » )

Urin I. Nylander'sche Probe — unsicher.

Fehlingsche Probe — langsam positiv.

Trommersche Probe — schwache Reduktion, aber keine Fällung.

Einzelne Glykosazonkrystalle.

Urin II. 4% Traubenzucker.

Urin III. Reduktionsproben schwach positiv. Spärlich Glykosazon.

Alle 4 Gallenproben geben (Essigsäure-Schleimfällung) Nylander-, Fehling- und Phenylhydrazinprobe negativ.

### 2. Phloridzin-Diabetes.

Hund. 13. XII. 9 U. vorm. 10 g Phloridzin per os, frei von Traubenzucker. Leichte Cystitis. 9—11 U. Galle I. 12 ccm. Hellgoldgelb, darin ein Klumpen dunklerer Galle.

Urin I, hell, 37 ccm, 7,09% Traubenzucker. Das Tier zeigt großen Durst. 11—1 U. Galle II, 12 ccm, noch heller als wie zuvor.

Urin II. 37,5 ccm, 3,54% Traubenzucker. 12<sup>3</sup>/<sub>4</sub> U. Erbrechen von Fleisch und etwas Phloridzin. 1—3<sup>1</sup>/<sub>2</sub> U. Galle III, 30 ccm, hellgoldgelb. Spez. Gew. 1,0135. Urin III, 7,0% Traubenzucker. 3<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—4<sup>1</sup>/<sub>2</sub> U. Das Tier ist sehr matt, wird daher aus der Bandage genommen. 4<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—7<sup>1</sup>/<sub>4</sub> U. Galle IV, 28,5 ccm. Spec. Gew. 1017. Urin IV, 95 ccm. Spec. Gew. 1037. 6,19% Traubenzucker. Am 14. XII. kommt das Tier früh 9<sup>1</sup>/<sub>2</sub> U. in die Bandage.

9<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—12<sup>1</sup>/<sub>2</sub> U. Galle V, 20 ccm.

Urin V, 3,55% Traubenzucker.

In keiner Gallenprobe läßt sich Traubenzucker nachweisen, und zwar weder nach der Essigsäurefällung noch nach Alkohol-fällung. Die Gallen sind auch frei von koagulierbarem Eiweiß.

### 3. Pankreas-Diabetes.

a) Scheckige Hündin, Art Jagdhund. 25. I. Pankreasexstirpation. Gallenblase wird eröffnet und Drainrohr eingelegt.

26. I. Kein Fieber, etwas matt. Erbrechen. Galle  $2\frac{1}{2}$  ccm. Bei Fällung mit Bleiacetat und Entbleien durch Natriumphosphat: Keine Reduktion.

Der Urin von den Morgenstunden reduziert deutlich; spez. Gew. 1028,5.

Der Abendurin gibt nur ganz schwache Reduktionsproben, er ist sehr hochgestellt. Spez. Gew. 1034.

27. I. morgens 9 U. Urin auffällig hell, spez. Gew. 1011. — Keine Reduktionsproben. Von 9 U. abends (26. I.) bis 9 U. früh 14 ccm Galle, tief dunkel, keine Blutbeimengung. Bei Behandlung mit Bleiacetat etc. ganz schwache Reduktion.

Abends 5 U. Urin, keine Reduktion.

Galle 7 ccm, sehr dunkel. Auch diese Galle gibt schwache Reduktion.

Im ganzen genommen sind aber diese Reduktionsproben in den Gallen nur ganz schwach und nicht sicher genug auf Traubenzucker hinweisend.

29. I. Tod an Peritonitis.

b) Kleiner langhaariger Teckel.

5. II. 00, 10 U. vorm. Pankreasexstirpation, keine Gallenfistel.

6. II. 9. U. vorm. Harn reduziert deutlich.

7. II.—9. II. Harn stets deutlich zuckerhaltig.

Am 9. II. 2 U. nachm. wird das Tier getötet. In der Leiche 15 ccm Urin mit 5,6% Traubenzucker. Ferner 7,5 ccm Galle. Diese Galle wird mit dem 5fachen Volumen absoluten Alkohols gefällt, filtriert. Das Filtrat wird auf dem Wasserbade eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst. Diese Lösung gibt stark Reduktionsproben. Durch Polarisation und Umrechnung wird für die native Galle 1,2% Traubenzucker gefunden.

c) Weißer, sehr fetter Spitz. 16. II. 00 Pankreasexstirpation, doch ist es fraglich, ob es gelang, das Organ wirklich ganz zu entfernen. Keine Gallenfistel. Sehr bald Anzeichen von Peritonitis. Daher wurde das Tier nach 26 Stunden getötet.

Der Harn hatte 3,6% Traubenzucker. Es fanden sich 7 ccm Galle. Diese mit Bleiacetat und Natriumphosphat behandelt. Durch die verschiedenen Prozeduren kommt das schließliche Filtrat auf 50 ccm. Von dem Filtrat geben 20 ccm sehr deutliche Reduktion mit Fehlingscher Lösung.

Die polarimetrische Bestimmung gibt für die ursprüngliche Galle 0,8% Traubenzucker.

d) Kontrolle.

Ein Hund, dem zu anderen Versuchen eine Duodenalfistel angelegt war, starb an starker Peritonitis, die speziell auch neben dem Pankreas sich ausgebreitet hatte. Es finden sich bei der Sektion 10 ccm Galle. Diese zeigt keinen Zuckergehalt (Behandlung mit Bleiacetat etc.).

Aus den vorstehenden Versuchen erhellt als Resultat

der Übertritt von Zucker in die Galle während der ersten Tage des Pankreasdiabetes. Es fehlen mir Versuche über den Zuckerstich, doch kann ich hier auf die zitierte Arbeit Naunyns verweisen. Naunyn fand nach gelungenem Zuckerstich stets Glykocholie, wenn auch nie so reichlich, daß eine quantitative Bestimmung möglich war.

Bedauerlicherweise gelang es mir nie (mehrere völlig mißglückte Operationen habe ich hier übergangen), Tiere mit Pankreasdiabetes und gleichzeitiger Gallenfistel längere Zeit am Leben zu erhalten. Daher entscheiden die Versuche nicht darüber, ob die Glykocholie nur während der ersten Periode, d. h. während der Einschmelzung der Leberglykogenvorräte, besteht, oder ob sie auch später, wenn die Leber ihr Glykogen schon zum größten Teil verloren hat, noch andauert.

Eine Erklärung der Befunde dürfte schwer zu geben sein. Eine Hyperglykämie könnte die positiven Resultate bei Pankreasdiabetes und bei dem Zuckerstich verständlich machen; der negative Ausfall der Versuche mit alimentärer Glykosurie würde dem aber widersprechen. Es wäre weiterhin möglich, daß Blutdruckveränderungen in der Leber oder die relativ rasche Umwandlung der Glykogenvorräte Zucker in die Galle übertreten ließen. Besonders die letztere Annahme dürfte viel für sich haben und wäre der Vorgang alsdann als eine Art Parapedesis im Sinne Minkowskis aufzufassen.

Die Versuche Moslers, welcher nach intravenöser Injektion von 65, 70 und 80 g Traubenzucker bei Hunden geringe Zuckermengen in der Galle fand, sind wohl zu sehr von den natürlichen Verhältnissen abweichend, um von erklärender Bedeutung zu sein. Daß Mosler selbst bei intravenöser Injektion von 40 g Traubenzucker die Galle zuckerfrei fand, könnte höchstens dafür sprechen, daß die Hyperglykämie nicht die Ursache des Zuckerübertrittes in die Galle ist. Es will mir daher auch die Deutung, daß der Zucker deswegen in die Galle überginge, weil er ein leicht diffusibler Körper sei, nicht recht wahrscheinlich erscheinen. Die Angabe, Traubenzucker ginge dann in die Galle über, wenn im Blute 3<sup>0</sup>/<sub>100</sub> oder mehr desselben enthalten sei, während zur Glykosurie ein Zuckergehalt des

Blutes von 4<sup>0</sup>/<sub>100</sub> bestehen müsse (Cl. Bernard, Ch. Robin<sup>1</sup>), dürfte wohl nicht zu Recht bestehen.

Die Angabe Moslers, daß Rohrzucker nach intravenöser Applikation rascher als wie Traubenzucker in die Galle übertritt, habe ich nicht kontrolliert. Levene<sup>2</sup>) fand bei Hunden, denen er Phloridzin per os, subkutan oder durch Einspritzung in die V. port. beibrachte, in der Galle etwas Zucker.

Am 20. Februar begann an dem besten der operierten Hunde (einer Hündin von tadellosem Ernährungszustande, welche am 1. XII. operiert wurde, deren Fistel<sup>3</sup>) sehr gut ausgebildet war und eine klare goldgelbe, in keiner Weise cystitisch veränderte Galle sezernierte) eine Versuchsreihe, die sich mit der Frage des Übertrittes von Alkohol in die Galle beschäftigen sollte und die nun unerwartete Resultate zeitigte. Bevor ich an diese Arbeit ging, wurden Vorversuche unternommen, die sich mit dem Alkoholnachweis in der Galle befaßten, sowie mit genauer chemischer Durcharbeitung des Gallenschleims und der Möglichkeit, in der Galle koagulierbares Eiweiß nachzuweisen, ohne Störungen durch Schleimfällungen oder Niederschlägen von Gallensäuren ausgesetzt zu sein.

Normale Menschen- und Hundegalle erwies sich als alkoholfrei.

Untersuchungsmethode: 30—50 ccm Galle wurden mit etwa der gleichen Menge destillierten Wassers versetzt, darauf mit neutralem Bleiacetat gefällt, filtriert, der Filterrückstand gut nachgewaschen, das Filtrat schwach mit Essigsäure versetzt und dann ein- oder zweimal destilliert.

Das Destillat wurde durch den Geruch, sowie durch die nachstehenden Proben<sup>4</sup>) auf die Anwesenheit von Alkohol kontrolliert.

1. Jodoformprobe.
2. Probe mit Kaliumkarbonat.
3. Probe mit Benzoylchlorid.

<sup>1</sup>) Zitiert nach Charcot a. a. O., S. 82.

<sup>2</sup>) Levene, The influence of phloridzin on the bile and lymph. Journ. of experim. med. (New-York) 1897. Bd. II, S. 107—115.

<sup>3</sup>) Eine gut angelegte Gallenfistel ist — wenn nicht drainiert — geschlossen. Es wird hierdurch der Infektion der Gallenwege vorgebeugt.

<sup>4</sup>) cf. Hoppe-Seyler, Lehrb. V. Aufl., S. 100. Späth, Untersuchung des Harnes, S. 67.

Bei Anwendung dieses Untersuchungsverfahrens gelang es unschwer, geringe der Galle zugesetzte Mengen von Äthylalkohol nachzuweisen.

Ich habe dann das Mucin der menschlichen und der Hundegalle untersucht, indem ich es mit Essigsäure oder mit Alkohol fällte, es in verdünnter Sodalösung löste und dieses Verfahren ein- bis zweimal wiederholte. Ein wesentlicher Unterschied zwischen diesen beiden Fällungsmethoden bestand nicht. Die so gereinigte Mucinlösung ist fadenziehend, schleimig, gelblich gefärbt. Essigsäure fällt und löst im Überschuß wieder auf. Hundemucin gab nach der Spaltung mit verdünnter Salzsäure eine Reduktion, ebenso fiel die Molischsche Reaktion grob positiv aus. Bei der Verdauung mit Pepsinsalzsäure entstand kein Niederschlag, d. h. also der Schleimstoff der Hundegalle ist echtes Mucin und kein Nucleoalbumin.

Das Menschenmucin wird durch Salpetersäure und die üblichen Eiweißfällungsmittel gefällt. Es gibt die Xanthoproteinreaktion, die Reaktion von Millon schwach, von Molisch sehr stark. Auffallend war, daß Hunde- und Menschenmucin eine nur ganz undeutliche Biuretreaktion gaben, vermutlich infolge der Beimengung der Gallenfarbstoffe.

Die Fällungsgrenzen für Ammonsulfat liegen für Menschen- und Hundemucin ziemlich übereinstimmend zwischen 3,2 und 5,4; für Menschengalle einmal sehr scharf zwischen 3,2 und 4,6. Die Verdauung von Menschenmucin mit Pepsinsalzsäure wurde nach Pick<sup>1)</sup> untersucht. Nach 5stündiger Verdauung mit sehr wirksamem Pepsin waren weder primäre Albumosen noch Pepton nachzuweisen, dagegen sehr reichlich Deuteroalbumose B und in Spuren Deuteroalbumose A, auch hier war ein Pseudonucleinniederschlag nicht zu sehen.

Im übrigen sei hinsichtlich des menschlichen Gallenmucins auf Hammarsten<sup>2)</sup> und Paijkull<sup>3)</sup> verwiesen.

---

<sup>1)</sup> E. P. Pick, Diese Zeitschr., Bd. XXVIII, S. 219, 1899.

<sup>2)</sup> Hammarsten, Zur Kenntnis der Lebergalle des Menschen. Mitt. d. K. Akad. der Wiss. Upsala 1893.

<sup>3)</sup> Linkoll Paijkull, Über die Schleimsubstanz der Galle. Diese Zeitschr., 1888, Bd XII, S. 195.

Es kam nun weiter darauf an, etwa vorhandenes koagulierbares Eiweiß neben dem Mucin nachzuweisen. Die Schwierigkeit war, daß nicht einfach das Mucin durch Säure ausgefällt und im Filtrat das Eiweiß durch Kochen bestimmt werden konnte, denn die Essigsäure macht Taurocholsäure frei und diese Taurocholsäure fällt das koagulierbare Eiweiß.

Ich habe folgende Versuche angestellt:

#### Protokolle.

1. Normale, klare, nicht gefaulte Galle bleibt bei neutraler oder ganz schwach essigsaurer — eine Mucinfällung noch nicht bedingender — Reaktion beim Kochen klar.

2. Zusatz geringer Mengen Blutserum läßt unter den vorstehenden Bedingungen eine Trübung oder einen flockigen Niederschlag auftreten. Fällt bei der selbst sehr vorsichtigen Ansäuerung dennoch etwas Mucin aus, so ist von demselben abzufiltrieren. Auch jetzt läßt sich im klaren Filtrat durch Aufkochen eventuell vorhandenes koagulierbares Eiweiß deutlich und sicher nachweisen.

3. Setzt man — zur Mucinfällung nach dem Vorgange von Johansson<sup>1)</sup> — reichlicher starke Essigsäure zur Galle, so wird zwar das Mucin fast völlig gefällt, aber auch das koagulierbare Eiweiß zum großen Teil mit niedergezogen. Im Filtrate ist das koagulierbare Eiweiß dann zwar noch häufig, aber nicht immer nachzuweisen. Es widerspricht dieses den Angaben von Johansson, welcher in anderen Eiweißlösungen durch eine etwa 3%ige Essigsäurelösung Albumin und Globulin unbeeinflusst in Lösung bleiben sah, dagegen das Mucin zum größten Teil fällte. Dieses Resultat sowie auch Beobachtungen während der Alkoholversuche (spez. Versuch VIII) veranlaßten nachstehende Prüfungen.

4. Eine Lösung gallensaurer Salze gibt mit Essigsäure keine Trübung, ebensowenig mit einer Kochsalzlösung. Setzt man aber beides hinzu, so tritt ein Niederschlag auf; dieser löst sich zunächst wieder und bleibt erst bei einem Überschuß von Kochsalz bestehen. Bei alkalischer Reaktion bleibt das Kochsalz ohne Einfluß auf die Cholatlösung.

5. Diese Cholatlösung gibt mit einer aufs 20fache verdünnten Blutserumlösung versetzt an sich keine Reaktion. Ebenso gibt das 20fach verdünnte Serum mit verdünnter Essigsäure versetzt keinen Niederschlag. Sobald man aber der letzteren Mischung die schwach alkalische Cholatlösung zusetzt, erhält man einen dichten Niederschlag. Dieses heißt also: Blutserum gibt bei schwach saurer Reaktion mit einer Lösung von Cholaten einen Niederschlag.

<sup>1)</sup> Johansson, Über das Verhalten des Serumalbumins zu Säuren und Neutralsalzen. Diese Zeitschr., Bd. IX, S. 310 ff.

6. Aufs 80fache verdünntes Serum mit Cholatlösung versetzt und schwach angesäuert bis zur deutlichen Opaleszenz — von der nicht abfiltriert werden kann — gibt beim Kochen einen deutlichen Niederschlag. Cholatlösung mit Essigsäure gekocht gibt nichts. Erst beim stärkeren Zusatz von NaCl tritt Fällung ein.

7. Aufs 20fache verdünntes Serum mit viel Cholatlösung versetzt gibt bei stark essigsaurer Reaktion eine deutliche Trübung, die nach vieler Mühe leidlich klar abzufiltrieren ist. Das Filtrat gibt beim Kochen einen schwachen Niederschlag — jedenfalls aber viel weniger, als der ursprünglich vorhandenen Eiweißmenge entspricht.

Wurde dieses Filtrat durch schwache Lösung von kohlensaurem Natron weniger sauer gemacht, so ist die beim Sieden auftretende Trübung eine noch viel geringere.

Dieses letztere zeigt, daß die Gallensäuren (Taurocholsäure des Hundes), wenn dieselben durch viel Essigsäure frei gemacht werden, koagulierbares Eiweiß zum Teil fällen, daß daher eine zu starke Säuerung zu wenig Eiweiß zeigt. Auch durch Zurücktitrieren ist dann die Reaktion auf koagulierbares Eiweiß nicht mehr zu bessern; sie wird sogar eher undeutlicher.

Hieraus ergibt sich folgende Methodik:

Man säuert die Galle mit sehr stark verdünnter Essigsäure soweit an, daß es noch keine Mucinfällung gibt. Dieses läßt sich mit Maysschem<sup>1)</sup> Lakmuspapier leicht ausführen. Dann fügt man einige Tropfen Kochsalzlösung hinzu, wodurch die Mucinfällung nicht beeinflußt, die Eiweißkoagulation dagegen erleichtert wird. Wenn man nun kocht, so bleibt normale Galle von Mensch oder Hund völlig klar, die geringste Spur von koagulierbarem Eiweiß aber verrät sich durch einen Niederschlag oder mindestens eine deutliche Trübung.

Nur mit dieser Methodik ist es mir möglich gewesen, Eiweiß neben dem Mucin einwandfrei in der Galle nachzuweisen.

Die Versuche mit Darreichung von Alkohol führten zu folgenden Resultaten:

I. Versuch. 20. II. 00.

Um 12 U. 5 M. 25 ccm absoluter Alkohol in 125 ccm Wasser per Sonde eingegeben.

<sup>1)</sup> K. Mays, Notiz über eine bequeme Bereitungsweise des neutralen Lakmuspapieres. Verh. d. naturhist. med. Vereines zu Heidelberg. N. F. Bd. III, Heft 4. Verlag v. Winter, Heidelberg.

Galle I (12 U. 10 M.—1 U. 10 M.): 10,5 ccm.

Um 1 U. weitere 20 ccm Alkohol (absol.) in Wasser gelöst eingegeben.

Um 12 U. 40 M. reichlich Fleischnahrung. Galle II (1 U. 30 M. bis 3 U.): 15,0 ccm.

Galle I. Fällung mit dem gleichen Volumen neutralem Bleiacetat, dem Filtrat wird zur Fällung des Bleies Kaliunkarbonat zugesetzt und dann zweimal destilliert. Von diesem zweiten Destillat gibt die erste Partie keinen Alkoholgeruch. Jodoformprobe: ganz geringer Niederschlag-Chromsäureprobe: die Lösung wird braun, nicht grün. In der zweiten Partie alle Proben auf Alkohol negativ.

Galle II. Ebenso behandelt. Das zweite Destillat riecht deutlich nach Alkohol, gibt sehr ausgeprägte Chromsäureprobe sowie positive Jodoformprobe und zwar mit einem, den Boden des Glases füllenden Niederschlag.

Am 21. II. 00: Gewicht des Hundes 9,400 kg.

#### II. Versuch. 22. II. 00.

10 U. 45 M. 30 ccm Äthylalkohol.

5 » Amylalkohol.

ad 200 » Wasser.

Galle I. 10 U. 45 M.—12 U. 45 M.: 18 ccm.

Sehr intensiver Geruch nach Amylalkohol.

Galle II. 12 U. 45 M.—5. U.: 28 ccm. Gleichfalls sehr stark riechend.

Galle III. 5—6 U. 8 ccm. Diese riecht schwach nach Amylalkol. Das Tier war die ganze Zeit schwer trunken, hängt hin und her pendelnd passiv in der Bandage; um 12 U. war der Kornealreflex sehr verlangsamt.

Proben auf koagulierbares Eiweiß.

Galle I und II sehr schwach angesäuert, mit stark verdünnter Essigsäure (Mays Lakmuspapier) völlig klar filtriert. Beim Kochen eine flockige Koagulation, welche den Boden des Reagensglases bedeckt.

Galle III gibt bei gleicher Probe nur schwache Opaleszenz.

Probe auf Traubenzucker in Galle II.

Behandlung von 10 ccm mit Bleiacetat und Natriumphosphat. — Gibt nur sehr schwache Reduktionsproben.

Probe auf Äthylalkohol.

10 ccm wie oben behandelt, zweimal destilliert, geben schwache Jodoformprobe (Jodoformgeruch, aber keine deutliche Fällung), negative Chromsäureproben (nur Bräunung). Proben auf Amylalkohol schienen in Anbetracht des deutlichen Amylalkoholgeruches sowie der geringen verfügbaren Mengen der Galle nicht nötig.

Sediment: Sehr reichlich lange Zylinderepithelien, in Schleim eingelagert, teils gelb, teils farblos.

## III. Versuch. 24. II. 00.

10. U. 25 M. 5 ccm Amylalkohol.  
 10 » Äthylalkohol  
 in 100 » Wasser.

Galle I. 10 U. 25 M.—12 U. 30 M.: 18 ccm.

Galle II. 12 U. 30 M.—5 U. 30 M.: 53 ccm.

Beide Gallen riechen deutlich, wenn auch nicht so stark, wie jene vom 22. II., nach Amylalkohol, auch geben beide bei der Probe auf koagulierbares Eiweiß deutliche Trübung mit geringer flockiger Fällung (das Filtrat der Gallen war vor dem Kochen nach vorsichtigem Ansäuern und Verdünnung mit NaCl-Lösung völlig klar). In der Galle II war die Kochprobe etwas weniger stark positiv als wie in Galle I.

## IV. Versuch. 26. II. 00.

11 U. 25 ccm Äthylalkohol in 100 ccm Wasser.

12 U. 25 » » » 100 » »

Galle I. 11 - 12 U.: 15 ccm.

aa mit 0,6%iger NaCl Lösung versetzt. Teilweise Fällung des Mucins mit Essigsäure. Klares Filtrat. Die Kochprobe gibt deutliche Trübung, aber keine Fällung.

Bei einer Probe ohne NaCl-Zusatz gleichfalls positive Kochprobe, aber auch hier keine Fällung.

Galle II. 12 U.—5<sup>1</sup>/<sub>2</sub> U.: 40 ccm.

Nur ganz schwache Trübung beim Kochen des klaren Filtrates auf Eiweiß. Auch an manchen alkoholfreien Tagen erhält man dieses Resultat.

Bei beiden Proben (Galle I und II) war ziemlich viel Essigsäure zugesetzt, das Filtrat war stark sauer. Es ist daher wohl möglich, daß ein Teil des koagulierbaren Eiweißes mit niedergeschlagen wurde. (Vgl. hierzu die vorstehenden Angaben über den Eiweiß-Nachweis in der Galle.) Immerhin aber zeigt dieser Versuch im Vergleich zu den anderen Versuchen die Eiweißkochproben auffällig schwach.

Sediment. Die Galle I wird 15fach mit Wasser verdünnt, dann zentrifugiert.

Gelbrote, amorphe, zum Teil aus feinen, radiär gestellten Nadeln bestehende Klumpen (an schlecht ausgebildete Glykosazonkrystalle erinnernd). Mehrfach zusammenhängende Membranen aus Zylinderzellen; diese sehen von der Fläche wie Wabengewebe aus. Ferner zwei ganz klare deutliche Zylinder aus dem charakteristischen hohen Zylinderepithel der kleineren Gallengänge bestehend, auch im Kaliber den letzteren entsprechend.

Am 28. II. alkoholfreier Tag. Die Galle gibt nur ganz schwache Trübung bei den Kochproben.

## V. Versuch. 1. III. 00.

10 U. 30 M. 3 ccm Amylalkohol.

30 » Äthylalkohol

in 150 » Wasser nüchtern eingegeben, dann bald Futter.

Galle I. 10 U. 30 M.—12 U.: 12,5 ccm.

Kaum riechend, mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, dann sehr schwach angesäuert. Klar filtriert. Schwache Trübung beim Kochen.

Galle II. 12 U.—3 U.: 30 ccm.

Deutlich nach Amylalkohol riechend. Im Destillat Äthylalkohol nachzuweisen. Sehr deutliche Eiweißkochproben (gleiches Volumen Wasser, sehr vorsichtig verdünnte Essigsäure). Keine reduzierende Substanz bei Bleiacetat-Natriumphosphat-Behandlung.

Der Urin dieser Zeit gibt keinen Amylgeruch, keine Reduktionsproben, geringe Mengen Albumin (Cystitis), keine Nierenzylinder. In Destillat Äthylalkohol nicht nachzuweisen.

## VI. Versuch. 5. III. 00.

10. U. 5 ccm Amylalkohol,

30 » Äthylalkohol.

Besonders starke Trunkenheit.

Galle I. 10—3 U.: 28 ccm.

Starker Amylgeruch.

Schwach positive Proben auf Äthylalkohol (2. Destillat).

Sehr deutliche Albuminproben.

Sediment. Farbstoffkrystalle, Bakterien, Schleimfäden, Detritus, eigenartige Kugeln, ferner ein größerer Zylinderepithelfetzen, der einer dichotomischen Stelle eines Gallenganges von etwa mittlerem Kaliber entspricht. Endlich Häufchen von Zellen, die an Leberzellen erinnern (mittelgroß, polygonal, blasiger zentraler Kern, körnige grobe Einlagerungen), doch könnten es auch Pflasterepithelzellen der feineren Gallenwege sein.

## VII. Versuch. 6. III. 00.

10 U. 4 ccm Amylalkohol,

25 » Äthylalkohol,

100 » Wasser.

18 ccm Galle der nächsten Stunden geben starken Amylalkoholgeruch, starken Albumingehalt. Die Galle vor dem Versuch gab eine Spur von Albumin.

## VIII. Versuch. 7. III. 00.

10 U. 4 ccm Amylalkohol,

30 » Äthylalkohol, in Wasser. Gleichzeitig reichlich Fleisch.

12 U. weitere 2 ccm Amylalkohol sowie geringere Menge Äthylalkohol zu besserer Lösung des ersteren in Wasser.

Besonders schwere Trunkenheit.

10—4<sup>1</sup>/<sub>2</sub> U. 34 ccm Galle.

Die Galle vor dem Versuche zeigte keine Spur von koagulierbarem Eiweiß.

a) Eine Portion der Versuchsgalle wird mittelstark sauer gemacht, klar filtriert, gibt ziemlich grobe Koagulation, und zwar auch noch in einem Teil, der erst anderen Tags gekocht wurde.

Von dieser so behandelten Galle (d. h. der angesäuerten und filtrierten Galle) wird der Rest durch Sodazusatz wieder schwächer sauer gemacht und hiermit eine Bestimmung der Koagulationstemperatur versucht. Bis 67° keine Trübung, zwischen 75 und 80° leichte Trübung, aber keine Fällung.

b) Eine weitere Portion der Versuchsgalle wird ohne Ansäuerung mit etwas Kochsalzlösung gekocht. Deutliche Fällung, die auf etwas Essigsäure sich stärker zusammenballt, aber hierdurch anscheinend keine neue Trübung.

Im ganzen genommen zeigt die Amylalkoholgalle stets Koagulationsproben, wenn man schwach und vorsichtig ansäuert; ebenso, wenn die Galle vorher mit gleicher Menge Wasser verdünnt wurde. Ebenso auch bei etwas stärkerer Ansäuerung, wenn man nur klar filtrieren kann, was nicht immer gelingt.

Die Koagulation tritt aber nicht mehr ein, wenn man erst stärker mit Essigsäure übersättigt und dann mit Soda bis zu schwach saurer Reaktion zurücktitriert.

#### IX. Versuch. 9. III. 00.

Vor dem Versuche wird die Galle genau untersucht. Es findet sich keine Spur von koagulierbarem Eiweiß, auch nicht bei Verdünnung mit dem halben Volumen Wasser und verschiedenen Graden mäßiger Ansäuerung. (Seit dem letzten Versuch sind 48 Stunden verlaufen.)

11 U. 8 ccm Amylalkohol in 100 ccm Wasser bei Zusatz von etwas Äthylalkohol. Dazu Fleischfutter.

11—4 U. 30 M. nur 18 ccm Galle, Geruch nach Amylalkohol. Der Geruch ist etwas weniger ausgeprägt als sonst. Das Tier ist sehr kachektisch geworden, kommt in einen Zustand schwerster Trunkenheit, sodaß man eine Zeitlang glaubt, es werde der Tod eintreten. Kaum noch Reflexe.

Die Galle gab, ganz schwach angesäuert, sodaß noch kein Mucin-niederschlag entstand, grobe Koagulationsproben. Die Mischung blieb beim Kochen sauer.

Mikroskopisch wird wieder ein Befund erhoben, der vorher schon zweimal konstatiert war, wenn das Tier schwer vergiftet wurde, sich

aber sonst nicht nachweisen ließ. Es fanden sich nämlich eigenartige Gebilde, die am besten als «feine, oft spiralige Zylindroide» zu bezeichnen sind. Dieselben waren ganz homogen, doppelt konturiert, 2—4mal so lang als wie eines der Zylinderepithelien. Auf Zusatz von etwas Jodjodkaliumlösung zu dem Sedimente waren diese «Zylindroide» besonders deutlich.

Da die Hündin durch die vielfachen Versuche stark heruntergekommen war und kaum noch gehen konnte, wurde dieselbe durch Injektion von Chloroform in das Herz getötet. (11. 3. 00).

#### Sektionsbefund.

Stark abgemagert. Ziemlich beträchtlicher Magendarmkatarrh. Die Gallenfistel erwies sich als eine komplette, nirgends hatte sich, wie dies einzeln von anderen Autoren beobachtet wurde, eine Kommunikation zwischen Gallenwegen und Darm hergestellt. Die Leber war makroskopisch nur unwesentlich verändert; sie war vielleicht etwas geschwellt, die Acini traten etwas deutlicher hervor als normal, vermehrte Hyperämie, die Konsistenz auch wohl im ganzen etwas vermehrt. Kein Milztumor. Hyperämie der Nieren, speziell in der Rinde.

#### Leber mikroskopisch.

Vermehrter Blutgehalt der Kapillaren, die Leberbälkchen erscheinen zum Teil etwas verbreitert, die Zellen leicht diffus getrübt, die Kerne weniger deutlich als normal. Mit besonderer Sorgfalt wurden die ableitenden Gallenwege untersucht. Makroskopisch fand sich in der Gallenblase eine leichte katarrhalische Reizung der Schleimhaut, keine Eiter- oder Membranauflagerung. Dieser Katarrh erstreckte sich wenig in den Ductus hepaticus und in die größten Gallengänge. Er war hier nur noch angedeutet und in den mittleren Gallengängen, die genau hierauf inspiziert wurden, fand sich überall eine ganz normale Schleimhaut. Mikroskopisch erschienen die interlobulären Gallengänge zum Teil gut erhalten. In einigen aber fand sich folgende Veränderung: Es erschien das Epithel zum Teil geschwellt, das Lumen des Ganges verengend. Vielfach werden die Zellgrenzen verwischt, die Kerne der Epithelien aber meist erhalten. Hier und da fanden sich Kernanhäufungen um diese Gallengänge, und zwar war dies häufig in ganz feinen interlobulären Gallengängen zu sehen. Hier und da fand man das Zylinderepithel von der Grundmembran gänzlich losgelöst. Dasselbe bildete dann einen selbständigen den Gang verlegenden Propf, der im Lumen saß. Hier erschienen dann die Kerne geschrumpft, stark verändert und länglich. Ganz vereinzelt fand man in etwas größeren gut erhaltenen Gallengängen freiliegend abgestoßene, zusammenhängende Zylinderepithelien. An einer Stelle ließ sich an einem solchen mittleren Gallengang, deren Längsschnitt getroffen war, ein völlig abgelöster einem feineren Gallengang entsprechender Epithelzylinder nachweisen.

Die vorstehenden Versuche beweisen zunächst, daß Äthyl- und besonders Amylalkohol leicht in die Galle übergehen. Es liegen — soweit mir bekannt — über diese Frage ausführlichere Untersuchungen nicht vor; ich fand in der Literatur nur eine kurze Bemerkung, nach welcher Weintraud<sup>1)</sup> die Galle eines im Alkoholrausch verstorbenen Menschen alkoholfrei fand. Der Versuch V zeigt, daß der Alkoholübertritt leichter in die Galle als wie in den Harn vonstatten geht. Es steht dieses im Verein mit den weiteren Befunden in gutem Einklang zu der klinischen Beobachtung, daß Trinker häufiger leber- als nierenkrank sind. Die anatomische Einlagerung der Leber in den Pfortaderkreislauf muß es von vornherein wahrscheinlich erscheinen lassen, daß per os eingeführte giftige Stoffe das Parenchym derselben früher als wie jenes anderer Drüsen schädigen werden. Das Pfortaderblut führt der Leber viele differente Substanzen direkt zu und zwar wohl auch in einer Konzentration, wie dieselbe schwerlich im übrigen Körperblute sich finden dürfte.

So resultiert denn aus unserer Versuchsanordnung nicht nur die Tatsache der leichten Passage des Alkohols in die Galle, sondern auch die weit wichtigere Tatsache der Irritation des Leberparenchyms durch diese Passage. Stets erscheint nach den — allerdings relativ großen und bei leerem Magen gegebenen — Alkoholdosen koagulierbares Eiweiß in der Galle, und zwar reichlicher nach Amyl- als wie nach Äthylalkohol. Nur Versuch IV schien hier eine Ausnahme zu machen; die oben aufgeführten Voruntersuchungen zeigten aber, daß dieser Schluß nicht zulässig ist, da in Versuch IV zur Mucinfällung größere Mengen Essigsäure verwendet waren und hierbei möglicherweise ein Teil des koagulierbaren Eiweißes durch die freiwerdende Gallensäure mit niedergerissen wurde.

Auch die Eiweißbeimengungen erscheinen leichter in der Galle, als wie im Urin (Versuch V). Zucker tritt unter dem Einfluß der Alkoholintoxikation nicht in der Galle auf. (Versuch V und VI.)

---

<sup>1)</sup> cf. XI. Kongr. f. innere Medizin, S. 105.

Diese Befunde haben zweifellos Bedeutung für das Verständnis der Pathogenese vieler Leberkrankheiten.

Es ist bekannt, wie lebhaft der Streit geführt wurde um die Frage der Entstehung der Lebercirrhose durch Alkoholabusus; sowie daß es nicht möglich war, in wirklich überzeugender Weise im Tierexperiment die Alkoholcirrhose zu imitieren. Die Lebercirrhose, welche als Typus der Säuferkrankheit aufgefaßt wird, versagt hartnäckig die experimentelle Erzeugung (Rosenfeld,<sup>1</sup> a. a. O., S. 91). Eigentlich gelang es erst den Untersuchungen Aufrechts, eine Entscheidung der Frage herbeizuführen und zwar dadurch, daß er nicht mit chronischer Alkohol-, sondern mit Phosphorvergiftung arbeitete. Es dürfte zweckmäßiger einer klinischen Studie überlassen bleiben, die beträchtliche einschlägige Literatur zu referieren. Die Monographie Rosenfelds sowie der Artikel «Lebercirrhose» von Aufrecht (Eulenburgs Realencyklopädie) ermöglichen leicht eine Orientierung.

Unsere Versuche haben den seitherigen häufig schwer zu deutenden histologischen Befunden den biologischen Nachweis der durch den Alkohol bewirkten funktionellen Schädigung der Leber an die Seite gestellt und damit den Ring der Beweisführung geschlossen. So gut als wie die Albuminurie eine Schädigung des Nierenparenchyms anzeigt, so gut verrät sich die Schädigung des Leberparenchyms durch eine Albuminocholie.

Die prompte Reaktion der Leber auf den Reiz erklärt ebensowohl die gelegentlich zu beobachtenden Formen akuter Hepatitis nach Alkohol, wie die chronische Säuferleber. Ein guter Teil der akuten Leberleiden, welche man bei den in den Tropen lebenden Europäern auftreten sieht, sind auf die dort herrschenden Trinksitten, speziell auf den Genuß scharf gewürzter, vor Tisch genommener Schnäpse zurückzuführen. Man lese nur die kurze, aber treffliche Schilderung, welche Patrik Manson in seinem Manual of tropical diseases dem

---

<sup>1</sup>) Rosenfeld, Der Einfluß des Alkohols auf den Organismus. Bergmann-Wiesbaden 1901.

Kapitel der Leberleiden vorausschickt. Auch in unserem Klima bieten sich ähnliche Fälle, wenn auch meist nicht in so reiner Form. Nicht selten sehen wir Lebererkrankungen, die kaum anders zu deuten sind, denn als akute Hepatitis; besonders nach einzelnen stärkeren Exzessen sieht man bei Trinkern derartige Krankheitsbilder auftreten. Diese Kranken bieten neben der akuten Leberschwellung eine eigenartige Störung des Allgemeinbefindens, die an beginnendes Delirium tremens denken läßt. Und doch fehlen zu letzterer Diagnose wieder genügend ausgeprägte psychische Erscheinungen. Man wird nicht fehl gehen, wenn man in diesen Zuständen den Ausdruck einer akuten Insuffizienz der klinisch so gut wie ganz unkontrollierbaren Tätigkeit der Leber sieht. Hierfür spricht unter anderem das häufige Vorhandensein einer ganz unverhältnismäßig starken Urobilinurie bei nur minimalem undeutlichen Icterus. Alkoholabstinenz läßt die Erscheinungen gleichzeitig mit der akuten schmerzhaften und bei guter Herzkraft entstandenen Leberschwellung rasch rückgängig werden. Leber und Allgemeinbefinden kommen dann auf ihren früheren Stand zurück, der nur in engeren Grenzen beeinflußt bleibt, durch das geschilderte akute Intermezzo.

Aus der Häufung vielfältiger regelmäßiger Alkoholirritationen der Leber resultiert das ganz anders geartete Bild der chronischen Lebercirrhose. Die akute Störung des Parenchyms der Leber klingt — wie unsere Versuche zeigen — zunächst wieder ab; ihre ständige Wiederkehr aber führt zur Bindegewebsvermehrung und deren Folgen. Doch auch hier beschließt häufig nach kräftigem Exzeß die Hepatargie die Szene.

Eine wesentliche Stütze und Erweiterung findet die Anschauung von den Beziehungen der Leber zum Alkohol durch die oben beschriebenen mikroskopischen Befunde in der Galle und Leber. Unter dem Einfluß der Intoxikation traten in der Galle vereinzelt Epithelzylinder der feinen interlobulären Gallengänge, sowie eine Art hyaliner Zylinder auf. Trotz sorgfältigen Suchens wurden bei dem Tiere derartige Gebilde außerhalb der Alkoholversuche nicht gefunden. Der Nachweis gelingt nur schwer. Die zähe dickflüssige Galle er-

möglichst ein Sedimentieren der leichten organischen Gebilde nicht. Es wurde daher die Galle sehr stark mit physiologischer Kochsalzlösung oder destilliertem Wasser verdünnt und alsdann längere Zeit zentrifugiert. Auch dürfte es sich wohl empfehlen, die verdünnte Galle durch ein glattes Filter zu senden und den Filtrerrückstand zu mikroskopieren, ein Verfahren, welches vielfach bei Untersuchung des Urins auf seine Sedimente angewandt wird. Die mikroskopische Untersuchung der Leber zeigte, wie an entsprechender Stelle beschrieben ist, eine größere Zahl derartiger Zylinder in den kleinen interlobulären Gallengängen. Die gröberen und mittleren Gallengänge waren von jeder Entzündung frei. Es fehlten in der Leber Anzeichen beginnender Abszesse, sowie irgendwelcher ascendierender Entzündungen. Es ist daher auszuschließen, daß diese Zylinderbildungen die Folge einer ascendierenden Cholangitis catarrhalis waren. Wir müssen dieselben zurückführen auf die Vorgänge bei der Intoxikation. Wohl nur zwei Dinge kommen zur Erklärung dieser Gebilde in Frage, entweder eine Reizung der interlobulären Gallengänge durch das Vorbeifließen der alkoholhaltigen Galle und eventuelle Reabsorption des Giftes oder eine direkte Schädigung der Gallengänge durch sekretorische Vorgänge in denselben. Letztere Anschauung ist, soweit ich sehe, bislang keines Ortes ausgesprochen worden. Seit den grundlegenden Untersuchungen Heidenhains<sup>1)</sup> wird den Zylinderepithelien der interlobulären Gallengänge nur eine resorbierende oder schleimproduzierende Tätigkeit zugesprochen. Auch die Untersuchungen von Bürker,<sup>2)</sup> welcher neuerdings in einer größeren experimentellen Arbeit sich mit der Frage der Resorption in der

---

1) Friedländer u. Barisch, Zur Kenntnis der Gallenabsonderung. (Mitgeteilt von R. Heidenhain.) Reicherts und Du Bois-Reymonds Archiv 1860, S. 646.

Heidenhain, Weitere Beobachtungen betr. die Gallensekretion. Studien des physiolog. Institutes zu Breslau. Heft 4, S. 232. 1868.

2) Bürker, Studien über die Leber. 1901. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 83. Ebenda findet sich weitere Literatur, und zwar über die Resorptionsvorgänge in den Gallengängen.

Leber befaßte, weist den Gallengängen eine andere Tätigkeit nicht zu.

Zylinderartige Gebilde sind durch Rokitansky in der Blasengalle von Cholera- und Typhusleichen nachgewiesen worden. In den mittleren und feineren Gallengängen hat man diese Gebilde sehr häufig gefunden, und zwar hauptsächlich bei der sogenannten hypertrophischen Lebercirrhose, sowie bei Fällen, die der großen Gruppe des toxischen und infektiösen Icterus angehören. Die Hanotsche Cirrhose sollte auf einen Katarrh der Gallengänge zurückzuführen sein, die genannten Formen des Icterus glaubte man insofern dem Stauungsicterus zurechnen zu können, als man eine Verlegung der interlobulären Gallengänge durch Leberzellen, Gallengangsepithelien und Detritusmassen annahm. Als Beispiel seien hier die Arbeiten von Ebstein<sup>1)</sup> und Afanassiew<sup>2)</sup> genannt. Zwar dürfte es im Hinblick darauf, daß man in einigen Fällen bei nachweislich offenstehenden Gallengängen Icterus fand, sowie daß häufig aufwärts dieser den Gallenfluß angeblich behindernden Massen keineswegs Gallenstauung vorhanden war, diskutabel sein, ob diese Erklärungsversuche für alle Fälle aufrecht zu erhalten sind — deswegen aber bleibt doch die auffallende Tatsache bestehen, daß sich diese Zylinderbildungen bei vielen Intoxikationen vorfinden. Unter neueren Arbeiten sei besonders diejenige von Haupt<sup>3)</sup> genannt. Haupt findet bei Schwefelkohlenstoffvergiftung, sowohl in der Meerschweinchen- wie in der Kaninchenleber, ganz regelmäßig Zylinder, wie ich sie beschrieb, gibt auch interessante Abbildungen von denselben. So heißt es z. B. auf S. 181: «Der Zylinder besteht aus einer strukturlosen Grundsubstanz, in der sich verschiedene Arten von Kernen und mehrere

---

<sup>1)</sup> Ebstein, Katarrh d. makroskop. sichtbaren feinen Gallengänge als Ursache d. Icterus bei der akut. Phosphorvergift., Ein kasuistischer Beitr. zur Lehre vom katarrh. Icterus, Arch. f. Heilkunde, Bd. VIII, 1867. Ferner ebenda, Bd. IX.

<sup>2)</sup> Afanassiew, Zur Pathologie des akuten und chronischen Alkoholismus. Zieglers Beiträge, Bd. VIII.

<sup>3)</sup> Haupt, Beitr. z. Kenntn. d. Schwefelkohlenstoffverg. (Institut Kobert). Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie, Vol. XI, p. 155. 1903.

wachsartige Schollen befinden. Die Kerne gehören teils Gallengangsepithelien an, teils sind es Leberzellkerne und Rundzellen. Von einigen kann man den Ursprung nicht feststellen.»

Diese häufigen Befunde scheinen mir dafür zu sprechen, daß die interlobulären Gallengänge in engerer Beziehung zu jenen Intoxikationen stehen; mir erscheint es nicht möglich, in dem Vorbeiströmen der giftbeladenen Galle die Ursache der Gallengangserkrankung zu sehen. Hier müssen sich vielmehr Vorgänge abspielen, die sich aus dem, was bislang über die Funktion der Gallengänge bekannt ist, nicht erklären lassen. Wir werden vor die Frage gestellt, ob die feineren mit Zylinderepithel bekleideten interlobulären Gallengänge bei offenen Gallenwegen wirklich nur der Gallenableitung und der Schleimproduktion dienen oder ob dieselben nicht auch sekretorischen aktiven Funktionen obliegen. Ich erinnere in diesem Zusammenhange auch an die umstrittene, völlig ungeklärte Bedeutung der Gallengangsneubildung bei den verschiedensten Leberleiden, an die bei Lebercirrhosen gelegentlich konstatierte Schwellung der Gallengangsepithelien, an die normalen Netzbildungen und blinden Endigungen einzelner Gallengangsbezirke und vor allem an die Ausstattung der weit verzweigten Gallenwege mit dem wohlgebildeten, regelmäßigen Zylinderepithel.

---