

112, 204 b.

Ueber den
**Einfluss einiger organischer Eisen-
verbindungen auf die Bildung und
Ausscheidung des Gallenfarbstoffes;**
bestimmt
durch quantitative Spectrophotometrie.

Ein Beitrag zur Lehre über die Resorption und
Wirkungen des Eisens auf den Organismus.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung
Einer Hochverordneten medicinischen Facultät
der Kaiserlichen Universität zu Jurjew
zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt
von

J. Medalje

Arzt.

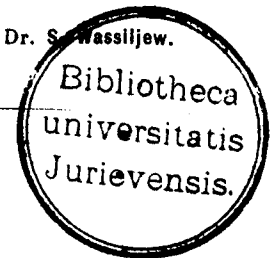
Censores:

Prof. Dr. R. Kobert. — Prof. Dr. K. Dehlo. — Prof. Dr. S. Wassiljew.

Jurjew.

Druck von C. Mattiesen.

1894.



Печатано съ разрѣшеніа Медицинскаго Факультета Император-
скаго Юрьевскаго Университета.

Юрьевъ, 29-го Января 1894 г.

№ 73.

Деканъ: С. Васильевъ.

Meiner theuren Frau

in treuer Liebe

gewidmet.

D 122457

Beim Scheiden von der Alma mater ist es mir eine angenehme Pflicht, allen meinen hochverehrten Lehrern —, nicht allein den noch an der hiesigen Hochschule wirkenden, sondern auch den jetzt im Auslande weilenden, — die an meiner wissenschaftlichen Ausbildung Theil genommen haben, meinen tiefempfundenen Dank auszusprechen.

Besonders bitte ich Herrn Professor R. Kober, meinen herzlichsten Dank für die Anregung zur vorliegenden Arbeit, sowie für das liebenswürdigste und freundlichste Entgegenkommen und das dieser Arbeit entgegengebrachte grosse Interesse entgegennehmen zu wollen.

Herrn Docenten Dr. med. Stadelmann sage ich meinen besten Dank für die Ueberlassung des Versuchsubjectes und die freundliche Anleitung bei Ausführung der Experimente.

Herrn Professor Alexander Schmidt fühle ich mich zu aufrichtigem Danke verpflichtet für die Erlaubniss, die vorliegenden Untersuchungen im physiologischen Institute ausführen zu dürfen.

I.

Historisch-literarischer Ueberblick.

a) Ueber den Gallenfarbstoff.

Unsere Kenntnisse über die Menge des mit der Galle ausgeschiedenen Farbstoffes, sowie über die Einflüsse, welchen die Bildung und Excretion dieses Gallenfarbstoffes unterliegt, stammen erst aus der jüngsten Zeit. Während die anderen Bestandtheile der Galle eine sehr reichhaltige Literatur zu Tage gefördert haben, um so mehr, da die Galle seit den ältesten Zeiten den Aerzten bekannt war und stets ihr Interesse in sehr hohem Grade beansprucht hat, wurde über den Farbstoff derselben nur Weniges bekannt, und selbst dieses Wenige enthielt viel Unrichtiges. So z. B. hielt Berzelius^{1 und 2)} den Gallenfarbstoff für identisch mit dem Chlorophyll der Pflanzen und stickstofflos, was aber schon Scherer³⁾ durch die Elementaranalyse von aus Gallensteinen und aus dem Harn eines Gelbsüchtigen gewonnenem Gallenfarbstoffe widerlegt hat. Die Erklärung für diese mangelhaften Kenntnisse des Gallenfarbstoffes in früherer Zeit wäre in Folgendem zu suchen: Erstens wurde der Farbstoff, ebenso wie das Mucin und einige andere Stoffe, zu den unwesentlichen Bestandtheilen der Galle gerech-

net⁴⁾, weil man ihm keine Rolle bei der Verdauung zuschreiben vermochte; und zweitens war man nicht im Stande, den Farbstoff aus der Galle vollkommen rein abzuscheiden⁴⁾.

Hatte also die Physiologie diesem Gallenbestandtheile nur wenig Aufmerksamkeit gewidmet, so nahm sich später die experimentelle Pathologie seiner um so mehr an, da man in ihm die wesentliche Ursache jener eigenthümlichen Verfärbung der Haut, Schleimhäute und Gewebe des Körpers erkannte, die das klinische Bild des Icterus darstellt. Dieser bei verschiedenen Krankheiten auftretende, als Icterus bezeichnete Symptomencomplex hatte aber von je her allgemeines Interesse der medicinischen Welt erweckt; kein Wunder also, dass man in der neueren Zeit immer mehr und mehr bestrebt war, Methoden ausfindig zu machen, welche uns in das Wesen seines Urhebers, des Gallenfarbstoffes, tiefer hineinschauen liessen. Auch eine zweite pathologische Erscheinung, die Cholelithiasis, trug viel zur Erforschung des Gallenfarbstoffes bei, nachdem man denselben als Bestandtheil in Gallensteinen entdeckt hatte.

War man auch durch Anlegen von permanenten completen Gallen fisteln (mit Unterbindung des Ductus choledochus) an Thieren, besonders Hunden, im Stande, sämmtliche producirte Galle direkt dem lebenden Organismus zu entnehmen und so studiren zu können, so fehlte es doch lange an einer zuverlässigen Methode, die Farbstoffmenge derselben quantitativ zu bestimmen. Die Uebelstände der chemisch quantitativen Bilirubinbestimmung der Galle beruhen nicht bloss in den äusserst minimalen Quantitäten von Farbstoff, welche die Galle enthält, und der ungemeinen Schwierigkeit, ihn aus der

stark eiweisshaltigen Flüssigkeit ohne Verluste abzuscheiden, als vielmehr in seiner überaus leichten Zersetzlichkeit, denn nicht nur bei den chemischen Operationen, sondern schon durch Einwirkung von Licht und Wärme geht dieser Farbstoff Veränderungen ein. Darum griff man begierig zur colorimetrischen Methode⁵⁾, als diese bekannt wurde.

Auf diese Weise führte Tarchanoff^{6 und 7)} seine Untersuchungen der Gallenfarbstoffausscheidung an Hunden mit permanenter incompleter (der Ductus choledochus war nicht unterbunden) Gallen fistel aus. Tarchanoff konnte durch intravenöse Injectionen von Wasser, Hämoglobin und Bilirubin nicht nur eine vermehrte Gallensecretion, sondern auch eine sehr bedeutende Vermehrung des Farbstoffgehaltes der Galle erzielen und wollte diese Versuche in der Weise erklären, dass das Bilirubin direkt von der Leber aus dem Blute aufgenommen und ausgeschieden werde, während das injicirte Wasser eine Auflösung von rothen Blutkörperchen bedinge und das dadurch frei gewordene Hämoglobin verwandle sich, ebenso wie das direkt injicirte, in Gallenfarbstoff, welcher dann von der Leber aufgenommen und zur Excretion gebracht werde. Den Ort der Umwandlung des Blutfarbstoffes in Gallenfarbstoff verlegte also Tarchanoff in die Blutbahn.

Wenn auch Tarchanoff mit unvollkommener Methode gearbeitet hat, so konnten doch später Stadelmann^{8 und 9)} und Gorodecki¹⁰⁾ bei ihren Versuchen mit Hämoglobininjectionen und Vossius¹¹⁾ nach Einspritzungen von Bilirubin mit viel genauerer Methode im Wesentlichen ähnliche Resultate erzielen. Tarchanoff's Deutung aber, dass die Gallenfarbstoffbildung in der Blut-

bahn vor sich gehe, ist von Stadelmann^{8 und 9)} mit Recht widerlegt worden, denn gerade der Umstand, dass die Ausscheidung von injicirtem Bilirubin sehr schnell beginnt und nur kurze Zeit andauert, während beim Hämoglobin das Umgekehrte stattfindet, weil die Leber sich erst den Farbstoff bereiten muss, spricht für eine Umwandlung in der Leber.

Die Beobachtung, dass das Bilirubin der Galle aus zersetztem Blutfarbstoffe entstehe, war schon viel früher gemacht worden. Schon im Jahre 1847 hatte Virchow¹²⁾ die Entdeckung gemacht, dass unter Umständen in alten Blutextravasaten aus dem Blutfarbstoffe ein krystallinischer Farbstoff entstehe, welcher im Verhalten gegen Reagentien grosse Aehnlichkeit mit dem Gallenfarbstoffe besitzt. Aehnliche Beobachtungen sind später auch von sehr vielen anderen Autoren gemacht worden. Dieser als Hämatoidin bezeichnete krystallinische Farbstoff wurde, da es Zenker und Funke¹³⁾ und 11 Jahre nachher Valentiner¹⁴⁾ gelang, ersteren aus Galle und letzterem aus gepulverten Gallensteinen, dem Hämatoidin gleiche Krystalle darzustellen, als identisch mit dem Bilirubin betrachtet, obgleich Staedeler und Holm¹⁵⁾ es zu bestreiten versucht hatten. Besonders haben die neueren Untersuchungen von Hoppe - Seyler¹⁶⁾, Salkowski¹⁷⁾ und Nencki und Sieber¹⁸⁾ diese Identität sicher gestellt. Auch bei Ausführung anderer Untersuchungen, bei der Darstellung von Harnfarbstoff aus Blutfarbstoff, gelangt Hoppe - Seyler¹⁹⁾ zu dem Schlusse, dass Hydrobilirubin als ein durch Reduction verändertes Spaltungsproduct des Blutfarbstoffes aufgefasst werden darf, und dass die Gallenfarbstoffe Zwischenstufen dieser Umwandlung darstellen.

Frerichs und Staedeler²⁰⁾ hatten eine Bildung von Gallenfarbstoff aus einer im Blute stattfindenden Zersetzung der aus dem Darmtractus resorbirten Gallensäuren angenommen und stützten ihre Ansicht zunächst auf die von ihnen gemachte Wahrnehmung, dass bei Einwirkung von Schwefelsäure auf farblose Gallensäuren Chromogene entstehen, welche in vielen Beziehungen und namentlich in Bezug auf ihr Verhalten gegen das Gmelin'sche Reagens den natürlichen Gallenpigmenten sehr ähnlich wären; eine weitere Stütze dieser Hypothese glaubte Frerichs darin zu finden, dass er nach Injectionen von gallensauren Salzen in die Venen von Hunden constant im Urine der Thiere Gallenfarbstoff nachweisen konnte, während es ihm fast nie gelungen war, die in die Venen eingeführten Gallensäuren im Urine wieder zu finden. Aber Staedeler²¹⁾ selbst wies bald nach, dass keine Identität zwischen den von ihnen durch Schwefelsäure erhaltenen Zersetzungsproducten der Gallensäuren mit den Gallenfarbstoffen besteht, und das Auftreten von Gallenfarbstoffreaction im Urine nach intravenöser Injection gallensaurer Salze erklärte Kühne²²⁾ dadurch, dass die eingeführten Gallensäuren eine Auflösung von rothen Blutkörperchen bewirken, und der frei gewordene Blutfarbstoff zu Gallenfarbstoff umgewandelt werde.

Kühne suchte seine Anschauung noch durch andere Experimente, durch Einspritzungen von Hämoglobinlösungen in's Blut, aufrecht zu halten und nahm, indem er aus Leberzellen Bilirubin darstellen zu können glaubte, an, dass die Umwandlung selbst in der Leber stattfinde; doch hat Heidenhain²³⁾ mit Recht auf die Möglichkeit hingewiesen, dass der Farbstoff erst bei den chemi-

schen Operationen in die Leberzellen hineindiffundirt sein könne.

Kühne's Annahme, welche im Wesentlichen die Lehre Virchow's reproducirte, wurde unter mehreren anderen bekannt gewordenen Erfahrungen auch durch die Experimente Hermann's²⁴⁾ gestützt, welcher nach intravenösen Injectionen von Wasser das Auftreten von Gallenfarbstoff im Harn constatirte und dies auf das Ausreten von Blutfarbstoff aus den Körperchen und dessen Umwandlung in Gallenfarbstoff bezog. Allein Steiner²⁵⁾, der bei Anstellung ähnlicher Versuche keinen Gallenfarbstoff im Urine nachzuweisen im Stande war, konnte die Resultate Hermann's nicht bestätigen und folgerte daraus, dass die Umwandlung des Blutfarbstoffs in Gallenfarbstoff in der Blutbahn mit Umgehung der Leber nicht möglich sei.

Dieser Anschauung trat auch Naunyn²⁶⁾ bei, da die Beobachtungen, welche er bei seinen mannigfachen Experimenten machte, nicht geeignet waren, die Entstehung des Gallenfarbstoffes durch Zersetzung des Blutfarbstoffes im Blutserum zu erweisen, sondern im Gegentheil Versuche mit Einführung von Hämoglobinlösungen oder von Blutkörperchen auflösenden Substanzen in die Vena portarum dafür sprachen, dass in der Leber eine Umbildung von Hämoglobin in Gallenfarbstoff Statt hat. Ja! auf Grund weiterer Untersuchungen, welche Naunyn und Minkowski^{27, 28 und 29)} an entlebten Vögeln anstellten, gelangten diese Autoren zu dem Resultate, dass der Gallenfarbstoff nur in der Leber gebildet werde, indem in den Capillaren derselben blutkörperchenhaltige Zellen auftreten, welche das in ihnen enthaltene Hämoglobin zu Gallenfarbstoff verwandeln, wobei gleichzeitig in den Leberzellen ein eisenhaltiges Pigment auftritt.

Während Stern³⁰⁾ zu demselben Schlusse, dass die Leber die Bildungsstätte des Gallenpigments darstelle, kommt, weil er nach Ausschaltung der Leber bei Vögeln keine Ansammlung von Gallenfarbstoff in den Geweben und Secreten finden konnte, führt Valentini³¹⁾ als Beweis der Gallenfarbstoffbildung in den Leberzellen aus zersetztem Hämoglobin den Umstand an, dass es ihm bei seinen Experimenten (an Wasserschildkröten) gelungen sei, in den Leberzellen Gallenfarbstoff und eisenhaltiges Pigment nachzuweisen.

Zur Widerlegung der von Morgagni, Boerhave, van Swieten und Anderen vertretenen Theorie, nach welcher die Galle und ihre specifischen Bestandtheile im Blute präformirt seien und nur durch die Leber abgeschieden werden, also ein wahres Excret darstellen, wurden auch die Experimente von Joh. Müller³²⁾, Kunde³³⁾ und Moleschott³⁴⁾ herangezogen, welche nach Exstirpation der Leber des Frosches in dessen Blute, der erste nach 4 Tagen, der letzte nach Wochen keine Spur von Gallenbestandtheilen aufzufinden vermochten.

Die Angabe Naunyn's über das Erscheinen blutkörperchenhaltiger Zellen in der Leber fand nach einer Richtung hin eine Bestätigung in den Beobachtungen Löwit's³⁵⁾, aus welchen die Wahrscheinlichkeit hervorgeht, dass die Bildung des Gallenfarbstoffes aus dem Blutfarbstoffe sowohl unter normalen, als unter pathologischen Verhältnissen auch in anderen, als den Leberzellen, vor sich gehen kann und nicht als eine ausschliessliche Function der Leberzellen angesehen werden darf. Auch nach Löwit findet eine Aufnahme und Zerstörung von rothen Blutkörperchen in verschiedenen Zellen, be-

sonders Leukocyten, statt, wobei aus dem Blutfarbstoffe Gallenfarbstoff gebildet wird; doch soll diese nicht allein in der Leber, sondern auch in Milz und Knochenmark vor sich gehende Erscheinung nur noch von untergeordneter Bedeutung sein, während die Leberzellen sowohl als die Hauptbildner des Gallenfarbstoffs anzusehen wären, als auch die Vermittler der Ausscheidung aus dem Blute des ausserhalb der Leberzellen, in Zellen anderer Art, gebildeten Gallenfarbstoffes darstellen.

Die Gallenfarbstoffbildung als eine Function der Leberzellen aufzufassen, tragen auch die Befunde von Anthen³⁶⁾ und Kallmeyer³⁷⁾ bei, denen zufolge Leberzellen bei Gegenwart eines Kohlenhydrates (Traubenzucker oder Glycogen) im Stande sind, Hämoglobin zu zerstören unter Bildung eines dem Bilirubin sehr nahe stehenden Farbstoffes, sowie unter Vermehrung des Gallensäuregehalts der Zellen. Während aber Hoffmann³⁸⁾ und Klein³⁹⁾ diese Zersetzung des Hämoglobins durch die Leberzellen als einen rein chemischen Vorgang auffassen, welcher nicht an die Thätigkeit der Zelle als Individuum, sondern an das Protoplasma derselben gebunden ist, verwerthet Baum⁴⁰⁾ seine Untersuchungen zur eigenthümlichen Hypothese, dass durch die Leberzellen, speciell durch ihre zerfallenden Kerne, die Gallensäuren geliefert werden, welche wiederum ihrerseits den Blutfarbstoff zum Theil in Bilirubin umwandeln.

Für die Gallenfarbstoffbildung innerhalb der Leberzellen tritt auch Afanassjew^{41) und 42)} ein auf Grund des Nachweises von Gallenfarbstoff in der Leberzelle bei vermehrter Gallenbildung (Toluyldiamin) und nach Durchschneidung der Lebernerven, sowie auf Grund der differenten mikroskopischen Zellenstructur der Galle se-

cernirenden Leber gegenüber der ruhenden Drüse. Dabei soll der auch wahrscheinlich unter normalen Verhältnissen stets stattfindende Zerfall der rothen Blutkörperchen, und die Aufnahme dieser Zerfallproducte in die Leberzellen die Anregung zur differenten Zellenstructur und zur Gallensecretion bilden.

Nachdem die colorimetrische Methode durch Vierordt^{43) und 44)}, der einen besonderen Spectralapparat zur Photochemie construirte, eine bedeutende Vervollkommnung erfahren hatte, unternahm Kunkel⁴⁵⁾ mit Hilfe des Vierordt'schen Apparates quantitative Bestimmungen der Farbstoffmenge. Die Vorzüge der Vierordt'schen Methode vor allen vorher gebrauchten sind schon von Stadelmann^{8) und 9)} hervorgehoben worden, der auch die Einwände Hoppe-Seyler's¹⁶⁾ gegen die Anwendbarkeit dieser Methode widerlegt hat, indem er sich zugleich auf Beweise von Seiten Kunkel's und Vossius' stützte.

Kunkel, der gleichzeitig auch die Eisen- und Schwefelausscheidung durch die Galle bestimmte, gelangt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schlusse, dass es ein constantes Verhältniss zwischen Eisen- und Farbstoffausscheidung durch die Galle giebt, und bezieht beide auf zersetzten Blutfarbstoff, wobei er sich zugleich auf die von Hoppe-Seyler⁴⁶⁾, Maly⁴⁷⁾ und Jaffe⁴⁸⁾ wohl begründete Annahme stützt, dass sämtliche Farbstoffe des thierischen Körpers in nächster chemischer Verwandtschaft zu einander stehen, so dass man einen — den Blutfarbstoff — als Muttersubstanz, die anderen als dessen Abkömmlinge auffassen darf. Es soll also nach Kunkel beim Zerfall des Hämatins resp. des Blutfarbstoffes in der Leber ein eisenreicher Rest abgespalten und grössten-

theils zurückgehalten werden, während C, H, N und O als Gallenfarbstoff nach aussen treten.

Nach Kunkel führte Vossius¹¹⁾ spectralanalytische Gallenfarbstoffbestimmungen nach Vierordt aus und konnte zwar die oben erwähnten Angaben Tarchanoff's betreffend die Bilirubinjectionen bestätigen, fand aber nach Einspritzungen von Hämoglobinlösungen ins Blut im Allgemeinen keine Vermehrung des Farbstoffgehaltes der Galle. Durch diese und andere mit Injectionen grosser Quantitäten von destillirtem Wasser und Kochsalzlösungen angestellte Untersuchungen glaubt sich Vossius zu der Annahme berechtigt, dass in den Fällen, wo nur der absolute Farbstoffgehalt neben der Gallenmenge zunimmt, der relative Gallenfarbstoffgehalt unverändert oder in normalen Grenzen bleibt, dass dies der Ausdruck gesteigerter Leberthätigkeit ist, die ihrerseits als eine Folge der Zufuhr des in seiner Zusammensetzung alterirten Blutes aufgefasst werden muss.

Diese Angaben und Auffassungen von Vossius haben aber durch die Arbeiten von Stadelmann^{8 und 9)} und Gorodecki¹⁰⁾ vielfache Widerlegung erfahren. Beide Autoren constatirten eine erhebliche Zunahme der Gallenfarbstoffausscheidung, absolut und relativ, nach intravenösen, intraperitonealen und subcutanen Hämoglobinjectionen. Diese Zunahme begann 3—4 Stunden nach der Application und dauerte bis 20 und 24 Stunden an. Stadelmann erklärt nun die negativen Resultate von Vossius damit, dass letzterer nach den Injectionen nicht lange genug untersucht hätte, und verwerthet den späten Eintritt und die lange Dauer der vermehrten Farbstoffsecretion zur Erklärung, dass die Leber sich erst aus dem Blutfarbstoffe den Gallenfarbstoff bilden müsse,

da doch injicirtes Bilirubin, wie Tarchanoff und Vossius es dargethan haben, sehr schnell von der Leber aufgenommen und zur Excretion gebracht wird. Auch die mannigfachsten anderen Experimente, wie mit dem Blut zersetzenden Phosphor, Toluylendiamin, Arsenwasserstoff und vielen anderen Substanzen, führen Stadelmann zur Ansicht, dass die Gallenfarbstoffbildung aus dem Blute eine Function der Leber, speciell der Leberzellen, sei.

Wir sehen also, dass alle bis jetzt von der experimentellen Pathologie gewonnenen Erfahrungen, sowie die Thatsachen, welche uns die Physiologie und physiologische Chemie über diesen Gegenstand zu Gebote stellen, zwar auf die Bildung des Gallenfarbstoffes aus Blutfarbstoff schliessen lassen und zu Gunsten der Annahme sprechen, welche diese Bildung in die Leber resp. Leberzellen verlegt, so dass die Leber nicht bloss Excretionsorgan sondern auch Secretionsorgan für den Gallenfarbstoff erscheint. Trotzdem ist aber der strikte Beweis, besonders für die letztere Annahme, nicht erbracht, um so mehr, da es nicht geleugnet werden darf, dass unter Umständen auch an anderen Orten des menschlichen Körpers, als in der Leber, aus Hämoglobin Gallenfarbstoff entstehen kann. Denn abgesehen von den schon oben erwähnten Entdeckungen Virchow's und vieler anderen Autoren, nach welchen Gallenfarbstoff an Orten gefunden wurde, wo er unmöglich von aussen her, namentlich von der Leber aus, hineingelangt sein könne, sondern unbedingt an Ort und Stelle entstanden sein muss, haben doch noch neuerdings Quincke⁴³⁾ und Latschenberger⁵⁰⁾ neue Beweise dafür zu erbringen gesucht. Ebenso wie Quincke seinen Experimenten entnimmt, dass aus dem

subcutan injicirten defibrinirten Blute Bildung von Gallenfarbstoff im Gewebe stattfindet, und der Eisenrest des Hämoglobins in die circulirenden Säfte (da er in den Lymphdrüsen aufzufinden ist) gelangt in einer ähnlichen Verbindung, wie das Eisen durch die Niere ausgeschieden wird, wird auch Latschenberger durch seine Versuche mit subcutanen Bluteinspritzungen und darauf folgender mikroskopischer Untersuchung der Gewebe veranlasst, den Gallenfarbstoff oder die Muttersubstanz desselben, welche von ihm „Choleglobin“ genannt wird, aus dem Zooid der Blutkörperchen (die Stromata — Oicoide — bleiben an der Bildung unbetheiligt) an der Injectionsstelle hervorgehen zu lassen, wobei zugleich immer noch nahezu schwarze eisenhaltige Pigmente (Melanine) gefunden werden.

Abgesehen von einigen wenigen Versuchen von Vossius¹¹⁾ und Anselm⁵¹⁾, auf die ich an anderer Stelle zurückkommen werde, wurde bei allen bis jetzt angestellten Experimenten mit Bluteinverleibung, welche zur Förderung der Frage über die Bildung und Ausscheidung des Gallenfarbstoffes beitragen sollten, das Hämoglobin entweder subcutan oder intraperitoneal oder intravenös applicirt. Es schien daher geboten, die Einflüsse des per os dargereichten Hämoglobins und der von ihm dargestellten Derivate auf die mit der Galle ausgeschiedene Farbstoffmenge zu beobachten, und in diesem Sinne sind meine Versuche angestellt.

Da aber durch diese Versuche noch eine andere Frage, die Frage über die Resorption des Eisens, berührt wird, so erscheint es mir zweckmässig, bevor ich an die Beschreibung meiner Experimente und Deutung ihrer Ergebnisse herangehe, noch diejenigen Arbeiten flüchtig zu

erwähnen, durch welche die Eisenfrage in letzter Zeit auf neue Bahnen gelenkt worden ist.

b) Ueber das Eisen.

Obgleich das Eisen — dieses seit den ältesten Zeiten der Medicin bekannte und von ihr angewandte Mittel — trotz der mannigfachen Angriffe stets seinen hervorragenden Platz unter den Arzneimitteln behauptet hat, indem es nicht nur die grosse Mehrzahl der Therapeuten, die sich auf ihre Beobachtungen bei der Chlorose stützten, sondern auch die Physiologen für sich gewann, welche dasselbe als einen Bestandtheil des Hämoglobins, des Trägers der für das Leben wichtigsten Function, — der Oxydation, — erkannt haben, so war man doch über die Art und Weise, wie das Mittel sich dem Körper nützlich mache, bis auf die letzte Zeit arg im Irrthume. Meinte man doch, dass das eingenommene anorganische Eisen aus dem Verdauungstractus resorbirt und zur Bildung des Blutfarbstoffes verwandt werde. Diese Ansicht war so allgemein, dass man an derselben kaum zu zweifeln wagte. Während aber Buchheim⁵²⁾ und Podwyssotzki⁵³⁾ die Resorption fast ausschliesslich im Magen vor sich gehen liessen, waren andere Autoren, wie Scherpf⁵⁴⁾, Dietl und Heidler⁵⁵⁾, Rossbach-Notnagel⁵⁶⁾, Harnack⁵⁷⁾, der Ansicht, dass sowohl im Magen als Chlorid, als auch im Darm als Albuminat das Eisen resorbirt werden könne.

Erst im Jahre 1852 sprach Kletzinski⁵⁸⁾, der gefunden zu haben glaubte, dass alles eingenommene Eisen mit den Faeces den Darm verlasse, die Meinung aus, dass das Eisen gar nicht resorbirt werde. Aber

diese Annahme Kletziński's fand lange Zeit ebenso wenig Anklang und Beachtung, wie der Versuch Lutton's⁵⁹⁾, dem Eisen überhaupt jede wohlthunende Wirkung abzuspreehen, indem er überall da, wo eine solche zu constatiren wäre, dieselbe auf die anregende Wirkung der in den Eisensalzen enthaltenen Säuren zurückführte, bis endlich K o b e r t die ganze Frage einer neuen Bearbeitung unterzogen hat. Auch K o b e r t⁶⁰⁾ gelangte sowohl durch seine eignen als auch durch die von M e y e r und W i l l i a m s⁶¹⁾ gemachten Versuche zu dem Schlusse, dass bei innerlicher Darreichung von officinellen Eisenpräparaten eine Resorption derselben nicht stattfindet. Ja! Man meinte sogar, die Unresorbirbarkeit des anorganischen Eisens sei ein Glück für die chlorotischen Patientinnen, weil Thierversuche ergeben haben, dass solche in's Blut gelangte Eisensalze Vergiftungserscheinungen, ähnlich denen der Arsenwirkung, hervorrufen.

K o b e r t fand bald für seine Behauptung eine Stütze in der sehr interessanten Arbeit B u n g e's⁶²⁾. Um zu entscheiden, in welcher Form unter normalen Verhältnissen das Eisen resorbirt und assimilirt, und woraus das Hämoglobin gebildet wird, untersuchte B u n g e die Eisenverbindungen der Milch und des Eidotters, indem er sich von dem Gedanken leiten liess, dass beide, die Milch als ausschliessliche Nahrung des Säuglings und der Eidotter, weil aus seinen Bestandteilen während der Bebrütung sich Hämoglobin bilde, das Material zur Hämoglobinbildung enthalten müssen. Er kam nun durch seine Untersuchungen zu dem Resultate, dass das Eisen in unserer Nahrung sich nicht als anorganisches, sondern nur in Form complicirter organischer Verbindungen findet, welche durch den Lebensprocess der Pflanze erzeugt werden,

und dass nur in dieser Form das Eisen resorbirt und assimilirt wird, um zur Bildung des Blutfarbstoffes verbraucht zu werden. B u n g e stellte aus diesen complicirten organischen Molekülen ein eisenhaltiges Spaltungsproduct dar, das sogenannte H ä m a t o g e n, welches unter einer tiefgreifenden Umlagerung der Atome das Material zur Blutfarbstoffbildung liefern soll. Mit dieser Anschauung sucht ferner B u n g e die Thatsache, dass die anorganischen Eisenpräparate bei Chlorotischen die Hämoglobinbildung befördern, in Einklang zu bringen durch die Erklärung, dass die in sehr grossen Dosen eingenommenen anorganischen Eisensalze die organischen Eisenverbindungen vor der' Zersetzung im Darne, vor Abspaltung des Eisens, bewahren, indem sie den im Darmkanal enthaltenen Schwefelwasserstoff binden, bevor derselbe auf das H ä m a t o g e n, welches durch Schwefelalkalien zerstört wird, einwirken kann.

Ein wissenschaftlicher Beweis für die gänzliche Unresorbirbarkeit der anorganischen Eisenpräparate war aber damit noch nicht erbracht, weil man gar nicht die Ausscheidungswege des Eisens genau kannte. Diese Frage haben erst die Arbeiten der letzten Zeit, man könnte sagen der letzten Tage, ihrer Lösung näher gebracht. Zwar geben schon T i e d e m a n n und G m e l i n⁶³⁾ an, dass der menschliche Harn immer Eisen in einer complicirten organischen Verbindung enthält, und sind quantitative Bestimmungen des Harneisens von vielen Autoren, wie H a m b u r g e r⁶⁴⁾, M ü l l e r⁶⁵⁾, W a l t e r⁶⁶⁾, G o t t l i e b⁶⁷⁾, S o c i n⁶⁸⁾ und anderen, ausgeführt worden, aber die gefundenen Resultate widersprechen sich zu sehr; nur darin stimmen alle genannten Autoren überein, dass die per os dargereichten Eisenpräparate der Pharma-

kopöen keinen wesentlichen Einfluss auf die Harneisenmenge zeigen.

Deshalb ist es von grosser Wichtigkeit, dass *Damaskin*⁶⁹⁾ mittels einer einwurfsfreien Methode für die Tagesmenge des Eisens im menschlichen Harne unter normalen Verhältnissen ziemlich constante Werthe (0,5—1,5 mg.) gefunden hat, welche durch die Untersuchungen von *Kumberg*⁷⁰⁾ und *Busch*⁷¹⁾ bestätigt worden sind. Ferner fand *Damaskin*, dass vom subcutan oder intravenös eingespritzten nicht nur anorganischen, sondern auch organischen, aber locker gebundenen Eisen über 40% im Harn unverändert, ohne in organische feste Bindung eingegangen zu sein, und somit in einer für die Niere nicht gleichgültigen Form abgeht, während ein anderer Theil in der Leber aufgespeichert, wieder ein anderer Theil durch den Darm nach aussen entleert wird. Damit aber, dass das eingespritzte Eisen in normales Harneisen gar nicht übergeht, fällt auch die Wahrscheinlichkeit, dass es zu der Vorstufe des normalen Harneisens d. h. zu Blutfarbstoff werden könne, dahin.

Auch *Kumberg*⁷⁰⁾ zieht daraus, dass er nach medicinalen Eisendosen keine Steigerung des Harneisens nachzuweisen im Stande war, den Schluss, dass die gewöhnlichen Eisenpräparate nicht resorbirt werden. Denn dass bei sehr grossen Dosen, welche eine Reizung der Darmschleimhaut bewirken, gerade in Folge dessen ein geringer Theil vom Blute aufgenommen werden kann, ist schon einfach aus der Analogie mit anderen Schwermetallen, besonders dem Mangan, wie *Cahn*⁷²⁾ es nachgewiesen hat, anzunehmen. Allein dieses Eisen scheint ebenfalls keine organisch feste Bindung einzugehen, sondern sich, wie das subcutan oder intravenös applicirte, zu verhalten.

*Busch*⁷¹⁾ konnte im Gegensatze zu *Bunge* und *Socin*⁶⁸⁾ keinen merklichen Einfluss auf die Eisenaussfuhr im Harn nach Essen von sehr viel Eidottern (Hämato-gen) beobachten, dagegen aber eine sehr bedeutende und lange anhaltende Steigerung der Eisenausscheidung durch den Harn nach Einnahme von Hämoglobin und Hämogallol (über 150 %) constatiren, weshalb er letzteres als ein für die Resorption am besten geeignetes Präparat erklärt.

Ebenso, wie *Busch* beim Hämogallol, fand *Grahe*⁷³⁾, der den Einfluss, welchen das Einnehmen von käuflichem Hämol in relativ kleinen Dosen auf die Ausscheidung des Eisens im Harn hat, an sich selbst untersuchte, dass von dem eingenommenen Hämol reichliche Mengen resorbirt worden sind, weil allein im Harn über 10 % des darin enthaltenen Eisens wieder zur Ausscheidung kamen, wobei die Eisenmenge des 24 stündigen Harns am 4 Tage der Eisenperiode um 166 % gegen den Durchschnittswerth der Normaltage anstieg.

Während nach *Hamburger*⁶⁴⁾ der grösste Theil des eingeführten Eisens den Körper mit den Excrementen und dem Harne verlässt, und das durch die Galle ausgeschiedene Eisen nur sehr wenig von dem eingeführten Eisen beeinflusst wird, ergaben die Versuche mit subcutaner und intravenöser Application von Eisen, wie sie *Mayer*⁷⁴⁾, *Kölliker* und *Müller*⁷⁵⁾, *Quincke*⁷⁶⁾, *Glaevecke*⁷⁷⁾, *Jacobj*⁷⁸⁾ ausgeführt haben, dass die Niere sich nicht allein, ja nicht einmal in hervorragender Weise an der Eisenausscheidung betheiligt, so dass man letztere Function anderen Organen zuzuschreiben versuchte. Indem nun *Dietl*⁷⁹⁾, *Zaleski*^{80 und 81)} *Wichert*⁸²⁾, *Kunkel*⁸³⁾ und *Novi*⁸⁴⁾ die Leber als Excretionsorgan

ür das Eisen bezeichnen, verlegen andere, wie Bidder und Schmidt⁸⁵), den Ort der normalen Eisenausscheidung hauptsächlich in die Darmwand.

Interessant sind auch in dieser Hinsicht die in der neuesten Zeit von Lehmann⁸⁶), Müller, Munk, Senator und Zuntz angestellten Untersuchungen an den zwei hungernden Menschen (Cetti und Breithaupt); allein ob die während der Hungerzeit in den Faeces gefundene Eisenmenge, welche pro Tag 7—8 mg betrug, auf eine Ausscheidung durch die Darmwand zu beziehen ist, oder ob sie mit der Galle in den Darm gelangt sei, ist nicht mit absoluter Sicherheit festzustellen. Da jedoch nach den Beobachtungen von C. Voit⁸⁷) der grösste Theil der abgesonderten Galle im Darm wieder resorbirt wird und die Galle nur einen sehr geringen Antheil an der Kothbildung nimmt, so dürfte die erstere Auffassung, welche die Ausscheidung in die Darmwand verlegt, als die richtigere erscheinen. Denn aus den Versuchen von C. Voit an einem Gallenfistelhunde geht nicht nur hervor, dass beim Hunger durchschnittlich mehr trockene Galle producirt wird, als im Koth überhaupt Trockensubstanz ausgeschieden wird, sondern auch, dass bei Zufuhr von Fleisch oder Fleisch mit Kohlehydraten nahezu die gleiche Menge Koth entleert wird, wie das gleiche Thier vor Anlegung der Fistel sie entleert hatte.

Diese von C. Voit gemachten Beobachtungen werden durch die jüngst von Fr. Voit⁸⁸) angestellten Versuche, welche auch in vielen anderen Beziehungen interessante Gesichtspunkte eröffnen, gestützt. Fr. Voit wollte aus der Beobachtung der Menge und chemischen Zusammensetzung des Inhaltes isolirter Darmschlingen und aus dem Vergleich dieser Befunde mit denen aus dem

übrigen Koth nicht allein Anhaltspunkte zur Beurtheilung der Quantität und Qualität des vom Dünndarm gelieferten Kothantheiles, sondern namentlich auch genauere Kenntniss erhalten über die Resorption und Ausscheidungsverhältnisse solcher Stoffe, die der Körper zu seiner Erhaltung braucht, und welche weniger durch die Nieren, als durch den Darm den Organismus verlassen, wobei das Hauptinteresse sich auf die Aufnahme und Ausscheidung von Calcium- und Eisenverbindungen concentrirte. Zu diesem Zwecke wurde einigen von den operirten Hunden kalk- und eisenarmes Futter vorgesetzt, während den anderen grössere Mengen der beiden Stoffe beigebracht wurden; ja! um die Resorptionsversuche des Eisens zu vervollständigen, wurden auch Experimente mit Injectionen von Liquor ferri albuminati, Lösungen von Oxyhämoglobin und solchen von Ferrum citricum oxydatum in die isolirten Darmstücke angestellt. Auf Grund dieser Untersuchungen gelangt nun Voit zu der von Prof. Koberth schon immer vertretenen Anschauung, dass die Aufnahme von Eisen (und Calcium) im Verdauungskanal sich nur in sehr niederen Werthen bewegt, wenn dieselben in nicht zu grosser Menge beigebracht werden, da sie sonst eine Reizung der Darmschleimhaut und dadurch eine ausgiebigere, aber pathologische Resorption bewirken; dass ferner — und darin liegt wieder eine bemerkenswerthe Uebereinstimmung mit Prof. Koberth und seinen Schülern — die aufgenommenen kleinen Eisen- und Calciummengen nur zum geringen Theil durch die Nieren, zum grössten Theil aber durch die Darmwandung, speciell durch die Lieberkühn'schen Drüsen wieder ausgeschieden werden; und endlich dass die Galle, ganz wie dies auch aus der gleich zu besprechenden Arbeit

von Anselm hervorgeht, an der Eliminirung des Eisens aus dem Organismus kaum, ja gar nicht betheiligt ist. Das wenige Eisen nämlich, welches in der Galle enthalten ist, wird zum grössten Teil im Darm wieder resorbiert. Gemäss der geringen Eisenresorption aus der Nahrung, schliesst weiter Voit, beträgt auch das täglich in den Darm ausgeschiedene Eisen nur einige Milligramme. Der weitaus grösste Theil des im Koth gefundenen Eisens stammt direct von der aufgenommenen Nahrung her.

Dastre⁸⁹⁾ fand, dass, da die Eisenausscheidung durch die Galle trotz constanter Ernährung wechselte, die ausgeschiedene Eisenmenge von den blutbildenden und blutzersetzenden Factoren und nicht von der Ernährung abhängt, dass also das Galleneisen hämatolytisches und nicht circulirendes sei.

Als die wichtigste Arbeit aber auf diesem Gebiete muss die von Anselm⁵¹⁾ angesehen werden. Anselm, der mittels einer einwurfsfreien Methode den Eisengehalt der Galle und die Veränderungen desselben nach experimenteller Einführung von Eisenpräparaten bestimmte, konnte keine Vermehrung des Galleneisens durch das in den Körper eingeführte nachweisen und erklärte auch, woher die fehlerhaften Angaben der anderen Autoren herrührten.

Kann also die Leber nicht als Hauptexcretionsorgan für das in den Körper eingeführte Eisen angesehen werden, so muss ihr eine um so grössere Rolle als zeitweiligem Aufspeicherungsort für subcutan oder intravenös eingespritztes und für im Organismus aus Hämoglobin abgespaltenes Eisen zugeschrieben werden. Darauf lässt nicht allein die Analogie mit den anderen Schwermetallen schliessen, sondern auch die Arbeiten von Jacobj⁹⁰⁾

Stender⁹¹⁾, Gottlieb⁹²⁾, Kunkel⁹³⁾ und Samojloff⁹⁴⁾ lassen darüber keinen Zweifel bestehen.

Samojloff konnte, nachdem er Thieren Ferrum oxydatum saccharatum solubile Hornemanni intravenös resp. subcutan eingespritzt hatte, makro- und mikroskopisch sowohl mit Hilfe der Schwefelammonium- als auch der Berlinerblaureaction das Eisen in der Leber und Milz, und weniger deutlich ausgesprochen auch in dem Knochenmark und in den Lymphdrüsen, nachweisen. Bei diesen Versuchen war das Eisen in der Leber, welche nach Samojloff sogar nach dem Tode (d. h. die ausgeschnittene Leber) die Eigenschaft besitzt, Eisen aufzunehmen und festzuhalten, nicht nur in den Leberzellen, sondern auch in den Gefässwänden und in den Leukocyten der Capillaren aufzufinden. Dabei spricht Samojloff die Meinung aus, dass ein Theil der Leukocyten sich zwar im Blute schon mit dem Eisen beladet, dass ein anderer Theil derselben aber das Eisen den Leberzellen entnimmt und durch weitere Wanderung dasselbe zur Ausscheidung durch den Darm bringt, wodurch die Leber allmählig von dem Metalle wieder befreit wird; denn solche mit Eisen beladene Leukocyten wurden im Darm in grosser Zahl vorgefunden, während die Nieren und Gallengänge eisenfrei erschienen. Ferner kommt Samojloff bei seinen Versuchen mit innerlicher Darreichung von Ferrum oxydatum saccharatum solubile Hornemanni, Ferrum oxychloratum und Hämogallol, indem er die Eisenablagerung in der Leber als Maass für die Resorbirbarkeit annimmt, zu dem Resultate, dass die beiden erstgenannten Präparate in Anbetracht der eingeführten enormen Mengen und der geringen Ablagerung in der Leber und in Anbetracht dessen, dass der gut mit Wasser

vor der Härtung abgespülte Darm durch Schwefelammonium bei makro- und mikroskopischer Untersuchung unbeeinflusst blieb, nur in verschwindend kleinen procentischen Quantitäten in Folge des bewirkten Reizungszustandes der Darmschleimhaut resorbirbar sind, dass aber die vom Hämogallol bewirkte Steigerung der Eisendeposition in der Leber bei Weitem erheblicher ist, weshalb die Resorbirbarkeit dieses Präparates als eine viel grössere anzusehen ist.

Eine ähnliche Ablagerung, wie in der Leber, ist also von genannten Autoren auch in anderen Organen, Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen, beobachtet worden, wobei eine Wahrscheinlichkeit besteht, dass die Eisenpartikelchen durch Leukocyten aus der Leber in diese Organe übergeführt worden sind. Es verdient aber besonderer Beachtung der Umstand, dass diese nach experimenteller Einführung gewöhnlicher Eisensalze beobachtete Siderose durch gewöhnliche Eisenreagentien nachzuweisen ist, während Lipski⁹⁵⁾ und Sacher⁹⁶⁾ nach Darreichung von Hämol, Hämogallol und Zinkhämol weder auf makro- noch auf mikrochemischem Wege eine Eisenablagerung in Milz und Knochenmark, besonders aber keine Siderose der Leber, zu finden vermochten. Nach Lipski kommt eine Abspaltung solchen locker gebundenen Eisens selbst für die im Harn und Darm zur Ausscheidung kommenden Antheile nach Darreichung dieser Kobert'schen Präparate nicht zu Stande. Da aber Schwefelammonium, in welchem Stückchen von Leber, Milz und Knochenmark seiner Versuchsthiere gehalten wurden, nach einiger Zeit eine auffallend röthliche Farbe derselben hervorbrachte, so bezieht Lipski diese Färbung auf ein „Parhämoglo-

bin“ d. h. auf eine hämoglobinähnliche, in Wasser aber unlösliche Substanz, welche vom Schwefelammonium gelöst wird, und welche sich infolge der Darreichung von Hämol und Hämogallol auf synthetischem Wege reichlich gebildet und in den genannten Organen abgelagert haben soll. Solches Parhämoglobin müssen wir als Reservesubstanz für die Hämoglobinbildung in jedem normalen Menschen und Säugethier annehmen. Eine ausführlichere Arbeit über dasselbe soll später aus dem Institute von Prof. Kobert veröffentlicht werden. Es ist also anzunehmen, schliesst Lipski, dass die von Kobert eingeführten organischen Eisenpräparate in gewissen Organen (Leber, Milz, Knochenmark) zum Zwecke künftiger Blutbildung zum Theil, d. h. soweit sie nicht zu Gallenfarbstoff sofort zerfallen, deponirt werden und dabei den eventuell schon vorhandenen normalen Parhämoglobingehalt der genannten Organe vermehren.

Was aber das Endschiedsal des in den Organen, besonders in der Leber, deponirten locker gebundenen anorganischen Eisens betrifft, so ist die Annahme einer Ausscheidung durch die Darmwand gerechtfertigt. Wenn auch Kölliker und Müller⁷⁵⁾, Quincke⁹⁷⁾ und Glaevcke⁷⁷⁾ nach Injection von Eisensalzen das Eisen im Magen und Darm nicht wieder auffinden konnten, so lassen doch die anderen der neueren Zeit angehörenden, besonders die im pharmakologischen Institute zu Dorpat unter Leitung Prof. Koberts entstandenen Arbeiten ähnlich denen von Bidder und Schmidt⁸⁵⁾, Bunge⁹⁸⁾ und Voit⁸⁸⁾ gerade auf das Gegentheil schliessen.

Fassen wir nochmals kurz diesen Ueberblick zusammen, so gelangen wir auf Grund der neuesten Forschungen zu der Anschauung, dass, wenn auch die Mög-

lichkeit eines wohlthuenden localen oder indirekt nützlichen Einflusses der anorganischen und locker gebundenen organischen Eisensalze bei der Behandlung der Chlorose zuzugeben ist, eine Resorption derselben aber zum Zwecke der Blutbildung nicht angenommen werden kann, während die dem Blutfarbstoffe verwandten organischen Eisenpräparate direkt resorbirt, in complicirten Molekülen in den Organen, welche eine Rolle bei der Blutzerzeugung und Blutbildung spielen, abgelagert und zum Aufbau des Hämoglobins verbraucht werden, um, nachdem sie ihre Function erfüllt und dem Organismus gedient haben, wieder als complicirte organische Verbindung den Körper mit dem Harn, der Galle und den Darmexcrementen zu verlassen.

Diese Anschauung, betreffend das Eisen, sowie die über die Bildung von Gallenfarbstoff in der Leber aus Blutfarbstoff oder ihm verwandten Substanzen, finden einen Anhaltspunct auch in den Ergebnissen meiner Experimente, deren Schilderung ich im Folgenden gebe.

II.

Anordnung und Ergebnisse der Experimente.

Zur Ausführung meiner Experimente bediente ich mich eines mit einer permanenten completen chronischen Gallenfistel versehenen Hundes, dessen Gewicht bei Uebernahme desselben 16,₇₅ Kilogramm betrug und im Laufe der Versuchszeit auf 20,₈ Kilo anstieg, und der während dieser ganzen Versuchszeit ein normales Verhalten und grossen Appetit zeigte. Derselbe wurde täglich 12 Stunden lang in einer mit 5 Ausschnitten (für die Extremitäten und die Fistel) versehenen Matratze, die an einem galgenartigen Apparate befestigt war, eingeschnallt. Um den Einfluss, welchen ungleichmässige Fütterung auf die Gallensecretion haben könnte, auszuschalten, wurde ihm ein constantes Futter verabreicht, bestehend aus 800 gr. rohem fettfreiem Fleische, 400 gr. Schwarzbrot und 500 cem. Milch; von dieser Ration erhielt er die eine Hälfte des Morgens um 7 Uhr, bevor er in den Apparat geschnallt wurde, die andere Hälfte um 7 Uhr Abends, nachdem er aus demselben befreit worden war.

Die Aufsammlung der Galle geschah in einem am Leibe des Thieres befestigten Glaskolben, in welchen ein

aus dem Fistelgange führender Katheter durch einen durchbohrten Korken mündete. Alle 3 Stunden wurde die Galle abgenommen, ihre Quantität gemessen, dann filtrirt und auf ihren Gehalt an Farbstoff untersucht, weil in dieser Zeit bekanntlich der Gallenfarbstoff noch keine Veränderungen eingeht, während in längeren Zeitabständen Licht und Wärme einen derartigen Einfluss auf seine Qualität ausüben, dass die spectralanalytischen Bestimmungen fehlerhafte Resultate ergeben.

Diese Bestimmungen der Farbstoffmenge wurden an dem von Mechanicus Albrecht in Tübingen angefertigten Spectrophotometer von Hüfner⁹⁹⁾ ausgeführt, bei welchem die Polarisation des einfallenden Lichtes durch einen Nicol bewirkt wird, so dass das eine Spectrum polarisirtes, das andere gewöhnliches Licht enthält. In Betreff der genaueren Beschreibung des Apparates und Anleitung zum Studium der quantitativen Spectralanalyse und der colorimetrischen Methode überhaupt verweise ich auf die Abhandlungen und Werke von Hüfner⁹⁹⁾, Vierordt^{43 und 44)} und Krüss⁵⁾. Um die Untersuchungen möglichst genau ausführen zu können, gab ich dem Apparate ein für alle Male eine Einstellung, welche er während der ganzen Experimentirzeit un geändert beibehielt. Zunächst wurde das Ocularrohr mittelst des dazu gehörigen Zahnrades so weit im weiteren Röhrentheile verschoben, als es gerade für die Sehfähigkeit meines Auges passend war. Da meine Beobachtungen im rothen Theile des Spectrums angestellt werden sollten, so wurde das Fernrohr mit Hilfe des dazu bestimmten Excenters (Schraubenkopfes) horizontal um die Axe des Stativs (des Apparates) so lange gedreht, bis die rothe Spectralregion in der Mitte des Gesichtsfeldes er-

schien, wobei der Zeiger, der den jedesmaligen Stand des Fernrohres auf der Teilung an der Alhidade des seitlich angebrachten Kreissectors genau anzeigt, auf die Zahl 3,5 wies. Ferner wurde mit Hilfe der sogenannten Vierordt'schen Abblendungsvorrichtung, die sich am vorderen, die Ocularlinse enthaltenden Theile des Fernrohres befindet, nur ein bestimmter schmaler Bezirk des rothen Spectrums abgegrenzt. Dies geschah in der Weise, dass die beiden (rechter und linker) in der Bildebene gelegenen, in der Führung der Abblendungsvorrichtung beweglichen Schieber von ihrer Normalstellung aus, d. h. aus einer Stellung, in welcher die Nullpuncte der Teilung auf den Schiebern mit den Nullpuncten der Teilung an der oberen Führung derselben zusammenfallen, um so viel nach aussen verschoben wurden, dass der Nullpunct ihrer Skala um etwa 0,7 Teilstrich vom Nullpuncte der Führungsteilung (Hauptteilung) entfernt war, und in dieser Stellung fixirt wurden. Zur Erzeugung des für das Licht nöthigen Collimatorspaltes wurde die zu diesem Zwecke dienende, die jeweilige Breite des Spaltes in Millimetern anzeigende Trommel aus ihrer ursprünglichen Nullstellung, bei welcher das Gesichtsfeld dunkel ist, und der Index der unbeweglichen Trommelhälfte mit dem Teilstriche 0 (Null) der beweglichen Trommelhälfte zusammen trifft, viermal in der Richtung der abnehmenden Zahlen, d. h. derart, dass der Index sich scheinbar nach den grösseren Zahlen hin bewegt, umgedreht. Um endlich gleiche Helligkeit in beiden Hälften des durch den Ocularspalt ausgeschnittenen und durch eine sehr zarte Horizontallinie halbirt Spectralreifens herzustellen, wurde der von einer Feder festgehaltene, aus Rauch- und Flintglas bestehende Compensationskeil so weit vor dem Col-

limatorspalte vorgeschoben, bis ein Helligkeitsunterschied der beiden Spectralhälften für das beobachtende Auge nicht mehr vorhanden war. Dass bei Ausführung sämtlicher beschriebenen Operationen der mit der zweiarmligen Alhidade versehene grosse Teilkreis, an welchem bei der Untersuchung der Drehungswinkel des im hinteren Teile des Rohres befindlichen Nicols mit Hilfe des Nonius abgelesen wird, in Normalstellung verharrte, so dass die Nullpunkte der Nonien sich mit den Nullpunkten des grossen Teilkreises deckten, braucht wohl kaum erwähnt zu werden. Zur Aufnahme der zu untersuchenden Flüssigkeit diente das aus den vier Glasstücken, dem U-förmigen Stücke, den 2 planparallelen Glasplatten und dem von diesen dreien eingeschlossenen sogenannten Schulzeschen Körper, zusammengesetzte Absorptionskästchen, dessen Träger, der auf einer aus dem Stativ hervorragenden Stange ruhende zangenartige Halter, welcher sich mittelst eines horizontalen Gewindes bequem auf und nieder schrauben lässt, in gleicher Höhe erhalten wurde. Ebenso wurde die Flamme der in einer bestimmten Entfernung vom Apparate fixirten Beleuchtungslampe, deren geschwärzter Thonmantel an einem Ansatzrohre die Collectivlinse trug, auf constanter Höhe erhalten.

Die Berechnung der Concentration der untersuchten Galle wurde nach der bekannten Formel $c = A\epsilon$ ausgeführt, wo c die Concentration, A das Absorptionsverhältniss d. h. eine Constante, die für jede farbige Flüssigkeit durch besondere Versuche festgestellt werden muss und der Quotient des Extinctionscoefficienten einer lichtabsorbirenden Flüssigkeit in die Concentration derselben ist, und endlich ϵ den der Concentration der Flüssigkeit sich proportional verhaltenden Extinctions-

coefficienten d. h. den negativen Logarithmus der nach dem Durchgange durch die (lichtschwächende) Flüssigkeit restirenden Lichtquote bedeutet.

Da man es ferner bei Anwendung von Nicolschen Orismen immer nur mit einem der beiden polarisirten Strahlen, dem ausserordentlichen, zu thun hat, so ist, wie Zöllner¹⁰⁰⁾ gezeigt hat, dem sogenannten Cosinusquadratgesetze zufolge, welches aussagt, dass sich jeder der Werthe E^2 und O^2 [E bedeutet die Amplitude des ausserordentlichen, O diejenige des ordentlichen Strahls] proportional den Sinus resp. Cosinusquadraten des Winkels φ ändert, um welchen der Nicol gedreht wird, ϵ gleich $\cos.^2 \varphi$ oder, da ϵ den negativen Logarithmus darstellt, gleich $-2 \log. \cos. \varphi$ d. h. desjenigen Winkels, der bei der Untersuchung nach Drehung des Nicols an dem grossen Teilkreise mit Hilfe des Nonius in Graden und Zehntelgraden abgelesen werden kann, und somit erhalten wir als Endformel für die Concentration $c = A \times -2 \log. \cos. \varphi$.

Um nun das Absorptionsverhältniss A ein für alle Male nach der Formel $A = \frac{c}{\epsilon}$ zu bestimmen, wurden drei schwach alkalische Bilirubinlösungen von 1% ; $0,5\%$ und $0,25\%$ Concentration bereitet und spectralanalytisch untersucht. Von jeder der 3 Concentrationen wurden je 10 Bestimmungen gemacht und von diesen die Durchschnittszahl berechnet. Das Bilirubin, welches aus dem physiologisch-chemischen Laboratorium von Dr. Grübler in Leipzig bezogen worden ist, wurde zunächst nach den Angaben Hoppe-Seylers¹⁶⁾ durch Waschen mit Alcohol und Aether gereinigt, alsdann in Chloroform gelöst und nach Abdampfen der Lösung im Exsicator auf constantes Gewicht getrocknet. Die bei diesen Unter-

suchungen gefundenen Werthe ergaben als Mittelzahlen für die Grösse A folgende:

0,0014802
 0,0014156
 0,0013066

 0,0014008

 0,0014 = A

Zur Vergleichung erwähne ich die Zahlen von Vossius¹¹⁾ und Gorodecki¹⁰⁾, die am Vierordtschen Apparate gleichfalls im rothen Spectrum gearbeitet haben, und für das Absorptionsverhältniss, ersterer 0,001513 und letzterer 0,001390, gefunden haben.

I. Normalversuche.

Um mein Auge an die Perception der feinen Unterschiede der Lichtintensitäten der zu vergleichenden Spectra zu gewöhnen, stellte ich eine Reihe von Vorübungen an, und nachdem ich die optische Leistungsfähigkeit meines Auges zur Erkennung und Ausgleichung der geringen Helligkeitsdifferenzen genügend geschärft zu haben glaubte, ging ich zu den eigentlichen Untersuchungen über, die mit einer Reihe von Normalversuchen eröffnet wurden, deren Ergebnisse die folgende Tabelle wiedergiebt. Es sei hier nur noch bemerkt, dass jede tabellarische Zahl für die Gallenfarbstoffmenge das arithmetische Mittel von je 10 am Spectrophotometer gemachten Beobachtungen darstellt.

I. Tabelle: Normalversuche.

Datum.	Zeit.	Galle ccm.	mg. Farbstoff		Bemerkungen.	Pro 12 Stund.		
			absolut	relativ ‰		Galle ccm.	mg. Farbstoff	
							absolut	relativ ‰
23./X Gewicht d. Experimental- thieres = 16,75 Kgr.	7-10	30	11,79	3,93	Galle dunkel.	89	66,47	7,47
	10-1	18	9,0	5,0				
	1-4	21	21,04	10,02				
	4-7	20	24,64	12,32				
24./X	7-10	20	7,0	3,5		80	54,18	6,77
	10-1	22	13,86	6,3				
	1-4	20	15,48	7,74				
	4-7	18	17,84	9,91				
25./X	7-10	26	19,94	7,67		88	80,75	9,18
	10-1	18	16,42	9,12				
	1-4	22	22,13	10,06				
	4-7	22	22,26	10,12				
26./X	7-10	37	23,98	6,48	Galle dunkel und filtrirt schwer.	105	96,69	9,21
	10-1	25	23,23	9,29				
	1-4	22	25,52	11,6				
	4-7	21	23,96	11,41				
27./X	7-10	31	23,41	7,55		104	94,14	9,05
	10-1	29	27,61	9,52				
	1-4	24	23,14	9,64				
	4-7	20	19,98	9,99				
28./X	7-10	20	17,8	8,9		81	82,84	10,23
	10-1	24	20,76	8,65				
	1-4	19	24,43	12,86				
	4-7	18	19,85	11,03				
29./X	7-10	28	23,55	8,41		88	92,0	10,45
	10-1	23	24,24	10,54				
	1-4	20	23,5	11,75				
	4-7	17	20,71	12,18				
30./X	7-10	35	27,06	7,73		94	91,57	9,74
	10-1	22	22,37	10,17				
	1-4	20	21,4	10,7				
	4-7	17	20,74	12,2				

Mittelzahl der ganzen Versuchsreihe pro 12 Stund. = 91,11 | 82,33 | 9,03

Durch diese Zahlen findet zunächst die schon bekannte Thatsache, dass die physiologische Secretion der

Galle und in geringerem Grade ihres Farbstoffes sich in ziemlich weiten Grenzen bewegt, dass sich keine Regelmässigkeit der Secretion weder an den einzelnen Tagen, noch in den einzelnen Zeitabständen eines und desselben Tages, feststellen lässt, eine abermalige Bestätigung. Denn während in den einzelnen 3 stündigen Untersuchungsperioden die Gallenmenge sich in den Werthen von 17—37 ccm., die absolute Farbstoffmenge zwischen 7—28 mg., *) und der relative Farbstoffgehalt zwischen 4 und 13 mg. bewegt, schwankt die tägliche d. h. 12 stündige Ausscheidung der Galle zwischen 80 und 105 ccm., und die des Farbstoffes für die absolute Menge zwischen 54—97 mg. und für die relative zwischen 7 und 10 mg. wobei die dem Minimum sehr nahe stehenden Zahlen sowohl der 3 stündigen, als auch 12 stündigen Perioden sich nur sehr wenige Male wiederholten, und die höheren Werthe bei weitem zahlreicher sind. Da diese Ungesetz-mässigkeit der Secretion sich in sämmtlichen von mir an-gestellten Untersuchungen beobachten lassen, so sei hier auf diese Erscheinung ein für alle Male aufmerksam ge-macht, da ich um vielfache Wiederholungen zu vermeiden, bei meinen folgenden Versuchen diesen Punkt nicht mehr besonders hervorheben werde.

Ja! diese physiologischen Schwankungen lassen sich nicht mal durch Versuchsbedingungen erklären, da ein und dasselbe Experimentalthier unter stets sich gleich-bleibenden Versuchsbedingungen sehr grosse Unregel-mässigkeiten der Secretion aufweist. Besser als aus Er-örterung wird das ersichtlich, wenn ich die von anderen

*) Die Bruchtheile der Zahlen sind weggelassen, wobei diejenigen, die mehr als 0,5 betragen, als ganze Einheiten zugerechnet wurden.

Autoren, welche an demselben Versuchsobjecte und bei gleichen Bedingungen experimentirt haben, gefundenen Durchschnittszahlen neben den meinigen niederschreibe:

	Pro 12 Stunden		
	Galle ccm.	mg. Farbstoff	
		absolut	relativ ‰ /1000
Loewenton ¹⁰¹⁾	91	68	
Dombrowski ¹⁰²⁾	101	64	
Anselm ⁵¹⁾	102	60	
Glass ¹⁰³⁾	126		
Winteler ¹⁰⁴⁾	128	69	
Gertner ¹⁰⁵⁾	118		
Medalje	91,11	82,33	9,03

Stadelmann⁸⁾ fand für ein Thier von 16—17 kg. im Durchschnitt der täglichen Bilirubinausscheidung 164 mg., bei einem zweiten Thiere von 15 kg. 111 mg. und bei einem dritten Hunde von 20—21 kg. 144—153 mg., wobei die späteren Untersuchungen an demselben Thiere die Zahlen 121 und 115 mg. ergaben. Derselbe Autor fand auch als Durchschnitt für die normale tägliche Gallenmenge fast das Doppelte von dem, was er 3 Monate früher bei demselben Hunde und gleicher Diät gefunden hatte.

Ferner machen wir bei unseren Untersuchungen die Beobachtung, dass gewöhnlich je grösser die Gallenmenge, desto kleiner ihr procentischer Farbstoffgehalt, doch darf dieses Verhalten nicht als strenge Regel aufgefasst werden, weil viele Male auch das Umgekehrte der Fall war. Dagegen kann nicht behauptet werden, dass die absolute Farbstoffausscheidung gleichen Schritt mit der Gallensecretion hält d. h. es darf nicht geschlossen wer-

den, dass in einer grösseren Gallenquantität auch eine grössere Farbstoffmenge enthalten sei, weil ein solcher Schluss ebenso häufig wohl zutrifft, als nicht. Auch diese Beobachtungen, betreffend das Verhältniss der relativen und absoluten Gallenfarbstoffmenge zur Gallenmenge, lassen sich bei allen meinen folgenden Experimenten wiederfinden, worauf hier hingewiesen sei.

Was die Farbe der Galle betrifft, so war sie meist normal, und konnte ich nur einige Male ein dunkles Aussehen der Galle wahrnehmen, was meist dann der Fall war, wenn dieselbe sehr concentrirt gewesen ist. Eine grüne Verfärbung derselben war mir nicht aufgefallen, doch will ich nicht unbemerkt lassen, dass ich nicht von vorne herein vorbereitet war, auf diesen Punkt hin genauer zu achten, so dass die Möglichkeit vorliegt, dass, wenn ein schwacher grüner Farbenton vorhanden gewesen sein sollte, derselbe meiner Aufmerksamkeit entgangen sei, denn die grüne Verfärbung der Galle fiel mir zum ersten Male bei den Hämolversuchen auf, und erst von dann ab begann ich, dieser Erscheinung grössere Beachtung zu schenken.

2. Versuche mit Hämol.

Nachdem ich also durch obige Reihe von Normalversuchen die Durchschnittswerthe für die normale 12-stündige Gallen- und Gallenfarbstoffausscheidung gewonnen hatte, begann ich meine Versuche mit Hämol¹⁰⁶), — der von Prof. Kobert^{106 und 107}) aus Blut durch Reduction mit Zink dargestellten organischen Eisenver-

bindung, welche von der Firma Merk in Darmstadt in vortrefflicher und reinster Form geliefert wird. Bei diesen, wie bei allen anderen Versuchen mit eisenhaltigen Substanzen wurde das Pulver während der Fütterung in 2 gleichen Dosen verabreicht; die eine Dose wurde Morgens um 7 Uhr, die andere 7 Uhr Abends in Fleischstückchen eingegeben. Die Resultate dieser Versuche sind aus der nebenstehenden Tabelle ersichtlich.

II. Tabelle. Versuche mit Darreichung von Hämol.

Täglich werden 10 grm. (Morgens und Abends je 5,0) des Pulvers dem Thiere im Fleische verfüttert.

Datum.	Zeit.	Galle con.	mg. Farbstoff		Bemerkungen.	Pro 12 Stund.		
			absolut	relativ ‰		Galle con.	absolut	relativ ‰
31./X Gewicht des Thieres = 18,0 Kilo.	7—10	21	21,99	10,47		94	101,57	10,81
	10—1	28	33,24	11,87				
	1—4	21	23,08	10,99				
	4—7	24	23,26	9,69				
1./XI	7—10	32	36,1	11,28	Grünlich. Dunkelgrün, trübe. Etwas grün.	110	138,31	12,57
	10—1	26	31,88	12,26				
	1—4	26	37,83	14,55				
	4—7	26	32,5	12,5				
2./XI	7—10	20	21,36	10,68	} Galle dunkel, grün und trübe.	96	133,03	13,86
	10—1	25	35,73	14,29				
	1—4	26	41,29	15,88				
	4—7	25	34,65	13,86				
3./XI	7—10	29	37,79	13,03	Dunkelgrün.	118	126,98	10,76
	10—1	29	31,29	10,79				
	1—4	30	30,96	10,32				
	4—7	30	26,94	8,98				
4./XI	7—10	20	21,32	10,66	Stich ins Grünliche Dunkelgrün.	88	109,92	12,35
	10—1	21	26,5	12,62				
	1—4	20	29,86	14,93				
	4—7	27	32,24	11,94				

Datum.	Zeit.	Galle cem.	mg. Farb- stoff		Bemerkungen.	Pro 12 Stund.		
			absolut	relativ ‰/1000		Gall. cem.	absolut	relativ ‰/1000
5./IX	7—10	34	36,69	10,79		135	142,96	10,59
	10—1	35	33,67	9,62				
	1—4	33	37,19	11,27				
	4—7	33	35,41	10,73				
6./XI	7—10	26	58,53	22,51	} Galle stark dun- kelgrün und trübe.	103	181,47	17,62
	10—1	27	44,17	16,36				
	1—4	25	43,77	17,51				
	4—7	25	35,0	14,0				
Mittelzahl der ganzen Versuchsreihe pro 12Stund. =						106,29	133,46	12,56

Wir finden also nach diesen Versuchen neben einer gesteigerten Gallensecretion auch eine unzweifelhafte Vermehrung der Gallenfarbstoffmenge, und wenn auch die Zahlen für die Farbstoffausscheidung hier zwar keinen absoluten Werth beanspruchen können, weil die Galle eine Abnormität der Farbe zeigte, welche wahrscheinlich auf stärkere Biliverdinbildung zurückzuführen ist und fehlerhafte spectroscopische Bestimmungen für das Bilirubin ergibt, so darf ihnen aber doch kein relativer Werth abgesprochen werden, denn auf die grünliche Verfärbung allein sind die colossal hohen Zahlen sowohl für die relative Farbstoffmenge, als auch für die absolute, auf die es hauptsächlich ankommt, nicht zu beziehen. Ich schliesse mich in dieser Hinsicht der Meinung Stadelmann's⁸ und⁹) an, der dieselbe Beobachtung bei seinen Experimenten mit Kochsalzinfusionen machte und sagt: „Merkwürdig ist zugleich, dass mit dem Beginn der abnormen Gallensecretion die Galle trübe und entschieden nicht unerheblich grün wird. Doch sind darauf allein und die dadurch bedingten Fehler in der Berechnung wohl kaum die erhöhten Zahlen der Bilirubinausscheidung

zu beziehen.“ Derselbe Autor bemerkt auch zugleich, dass die ersten Abnormitäten der Gallensecretion nach 3—4 Stunden auftreten, was meistens auch bei meinen Experimenten der Fall gewesen ist.

Trotzdem ein Versuch mit Zusatz von reducirenden Substanzen (da das Biliverdin ein Oxydationsproduct des Bilirubins darstellt) zu der grünen Galle ein negatives Resultat ergab und keine Aenderung der Farbe bewirkte, so erscheint es mir doch am wahrscheinlichsten, dass die Grünfärbung auf eine stärkere Biliverdinbildung zurückzuführen sei, weil sie ähnlich der Farbe war, welche die Galle beim längeren Stehen in Licht und Wärme annimmt, und die auf Umwandlung des Bilirubins zu Biliverdin beruht. Von solcher Umsetzung konnte ich mich auch an den zum Zwecke der Bestimmung des Absorptionsverhältnisses hergestellten Normallösungen von Bilirubin überzeugen, welche ihr tiefes Dunkelroth (bei starker Verdünnung Gelbroth, und noch grösserer Verdünnung Gelb) nach kurzer Zeit schon in Dunkelgrün verwandelten. Uebrigens darf nicht geleugnet werden, dass Spuren von Biliverdin fast stets in der Galle enthalten sind, und ich selbst konnte nicht allein während der Hämolversuche, sondern auch bei allen meinen folgenden Experimenten, sei es mit oder ohne Darreichung von Medicamenten, auch bei den normal aussehenden Gallen beim schärferen Zusehen meist einen mehr oder weniger grünlichen Schimmer entdecken.

Betrachten wir nun die in der Tabelle enthaltenen Zahlen etwas genauer, so sehen wir, dass die am ersten Versuchstage ausgeschiedene absolute Farbstoffmenge, obgleich sie schon eine Steigerung gegenüber der Farbstoffsecretion bei den Normalversuchen angiebt, immerhin

im Vergleich zu den Gallenfarbstoffmengen der folgenden Tage noch als eine sehr geringe zu bezeichnen ist, und dass die höchsten Werthe gerade in das Ende der Versuchsperiode fallen. Dies wäre so zu deuten, dass eine gewisse Zeit verstreichen muss, bis das Hämol resorbirt, vom Blute in die Leber geführt, von derselben aufgenommen und unter Abspaltung eines Eisenrestes, welcher daselbst zurückgehalten wird, zu Farbstoff verarbeitet wird, der dann mit der Galle die Leber verlässt. Wir dürfen uns aber dabei, wie schon oben erwähnt, nicht verschweigen, dass nicht die ganze Steigerung auf Bilirubin zu beziehen ist, da gerade am letzten Versuchstage, welcher die höchsten Zahlen der relativen und absoluten Farbstoffmenge aufweist, einer Menge, die das Doppelte der normalen Ausscheidung übertrifft, die Galle sehr stark dunkelgrün aussah. Wenn wir aber auch einen grossen Teil auf Rechnung der Abnormität setzen, so bleibt immerhin noch eine beträchtliche Vermehrung der Bilirubinbildung, denn ergiebt doch die Durchschnittszahl der ganzen Versuchsreihe eine Steigerung der absoluten Farbstoffmenge um mehr als 62 % und der relativen fast um 39 % im Vergleich mit der normalen Secretion. Es sei ferner nicht ausser Acht gelassen, dass eine Farbstoffvermehrung auch bei solchen Gallenportionen zu finden ist, wo die grünliche Verfärbung nicht sehr auffallend war.

Was die Vermehrung der Gallenquantität selbst bei dem Hämol anlangt, so fällt uns auf, dass das Minimum der täglichen Mengen gerade in die zweite Hälfte der Versuchsperiode fällt, und dass die Gallenmenge des letzten Versuchstages erheblich kleiner ist, als die am zweiten Tage. Auf diesen Umstand sei hier besonders deshalb hingewiesen, weil er bei den von uns am Schlusse

der Arbeit angestellten Betrachtungen, ob die Steigerung der Gallenmenge der Einwirkung der Medicamente zuzuschreiben oder in das Bereich der physiologischen Schwankungen zu verweisen sei, ins Gewicht fällt. Ich will schon hier im Voraus bemerken, dass er zu Gunsten der Annahme spricht, es handle sich bloss um physiologische Schwankungen.

Zwar sind einige Versuche mit stomachaler Darreichung von Hämol und Hämogallol von Anselm⁵¹⁾ angestellt worden, allein die Zahl derselben und die Dosen des verabreichten Pulvers sind so gering, dass man diese Versuche wohl kaum zu weiteren Schlüssen verwenden darf. So sind für das Hämol in Bezug auf Farbstoffbestimmungen im Ganzen nur 2 Versuche gemacht worden, wobei bei dem einen Experimente 1 Gramm, bei dem zweiten 2,0 des Pulvers dem Hunde verfüttert wurden, und das auch nur den Abend vorher, während die Galle am darauffolgenden Tage untersucht worden ist, so dass der Einfluss der minimalen Dose schon längst vorüber sein konnte. Trotzdem verwerthet Anselm diese Experimente, da die relativen Farbstoffwerthe im Vergleich zu den normalen sehr hoch ausfielen (sie stiegen von 4‰ auf $13,34\text{‰}$), zu der Annahme, dass das resorbirte Hämol zur Bildung des Gallenfarbstoffes im Organismus verwendet werde. Anselm fügt zwar hinzu, dass die Galle sehr dunkel aussah, doch drängt sich mir der Verdacht auf, dass auch dabei eine grünliche Verfärbung vorhanden gewesen sein könne, welcher aber vielleicht keine Aufmerksamkeit geschenkt worden ist. Dieser Verdacht wird besonders durch das plötzliche Steigen der relativen Werthe, wie es auch bei meinen Versuchen der Fall war, in mir wachgerufen.

3. Zwischenversuche.

Da es vorauszusetzen war, dass das in den Organismus in grosser Menge aufgenommene Hämol in demselben einige Zeit verbleiben und seine Wirkungen, besonders in der Leber, noch entfalten werde, ehe es zur Ausscheidung kommt, wurde nach dem Aussetzen desselben wieder eine Reihe von Normalversuchen vorgenommen, um die Gallensecretion in dieser Periode beobachten zu können. Aus der nachstehenden Tabelle kann man sich von dem allmählichen Sinken der ausgeschiedenen Gallenfarbstoffmenge und der Gallenmenge überzeugen.

III. Tabelle: Versuche nach Aussetzung des Hämols.

Datum.	Zeit.	Galle cem.	mg. Farbstoff		Bemerkungen.	Pro 12 Stunden.		
			absolut	relativ ‰		Galle cem.	mg. Farbstoff.	
							absolut	relativ ‰
7./XI. Das Thier wiegt 18,0 Kilo.	7-10	35	29,89	8,54	} Galle schimmert grünlich.	104	114,26	10,99
	10-1	26	32,06	12,33				
	1-4	20	24,78	12,39				
	4-7	23	27,53	11,97				
8./XI.	7-10	36	29,48	8,19		120	119,29	9,94
	10-1	28	28,84	10,3				
	1-4	30	31,95	10,65				
	4-7	26	29,02	11,16				
9./XI.	7-10	23	26,27	11,42	} Farbstoffgehalt, relativ nach der ersten Portion be- rechnet, weil die Galle hämoglobi- ninhaltig war.	92	105,06	11,42
	10-1	22	25,12	11,42				
	1-4	22	25,12	11,42				
	4-7	25	28,55	11,42				
10./XI.	7-10	20	17,76	8,88	} Relativer Farbstoffgehalt pro- portional den 2 ersten Portionen berechnet, weil d. Galle etwas blut- tig ist.	78	76,91	9,86
	10-1	18	19,71	10,95				
	1-4	20	19,72					
	4-7	20	19,72					

Datum.	Zeit.	Galle cem.	mg. Farbstoff		Bemerkungen.	Pro 12 Stunden		
			absolut	relativ ‰		Galle cem.	mg. Farbstoff	
							absolut	relativ ‰
11./XI.	7-10	20	19,64	9,82	} Galle dunkelgrün und trübe.	64	83,25	13,01
	10-1	15	22,77	15,18				
	1-4	13	19,94	15,34				
	4-7	16	20,9	13,06				
12./XI.	7-10	25	22,15	8,86		84	79,0	9,4
	10-1	20	16,44	8,22				
	1-4	19	19,11	10,06				
	4-7	20	21,3	10,65				
13./XI.	7-10	19	16,91	8,9		75	66,93	8,92
	10-1	20	17,66	8,83				
	1-4	16	16,22	10,14				
	4-7	20	16,14	8,07				
Mittelzahl der ganzen Versuchsreihe pro 12 Stunden = 88,14						92,1	10,45	
Mittelzahl dieser Versuchsreihe pro 12 Stunden mit Ausschluss der Protocolle vom 9./XI u. 10./XI.						89,4	92,55	10,35

Da also an 2 Tagen dieser Versuchsreihe einige Gallenportionen geringe Mengen von Blut enthielten, welches aus dem Fistelgange herstammte und durch mechanische Reizung verursacht war, so führte ich an denselben keine spectroscopische Untersuchungen aus, sondern berechnete zunächst den procentischen Farbstoffgehalt proportional nach den an demselben Tage abgesonderten, aber blutfreien Gallenportionen, und dann aus den auf diese Weise gewonnenen relativen Werthen und der hämoglobinhaltigen Gallenquantität auch die absolute Farbstoffmenge. Natürlich besitzen die so erhaltenen Zahlen dieser beiden Tage keinen reellen, sondern nur einen annäherenden Werth. Wenn wir uns aber die Mittelzahlen der ganzen Versuchsreihe, welche ich mit und ohne Hinzuziehung dieser 2 Tage gesondert ausrechnete, ansehen, so finden wir die Unterschiede derselben so sehr minimal, dass sie gar nicht in Betracht

kommen können. Aus diesem Grunde ist es für unsere Betrachtungen ziemlich gleichgültig, ob diese 2 Tage mit in Rechnung gezogen werden oder nicht.

Vergleichen wir nun diese Mittelzahlen mit denen der ersten und zweiten Versuchsreihe (Normal- und Hämolversuche), so ergeben sich recht interessante Beziehungen. Wir bemerken zwar eine erhebliche Verminderung sowohl der Gallen- als auch der Gallenfarbstoffsecretion (absolut um etwa 30 % und relativ circa 17 %) gegenüber den Hämolversuchen; dagegen constatiren wir im Vergleich mit den Durchschnittszahlen der ersten Reihe nicht nur, dass die Gallenmenge der normalen Secretion gleichkommt, sondern sogar etwas unter dieselbe sinkt, während der Farbstoffgehalt der Galle immer noch eine Steigerung absolut um c. 12 % und relativ um c. 10 % aufweist, ungeachtet dessen, dass die Farbstoffmengen der letzten Versuchstage selbst unter die Norm schon heruntergegangen waren. Diese geringe Gallenfarbstoffvermehrung im Durchschnitt wird bedingt durch die hohen Werthe der ersten Tage, an denen die Nachwirkung des Hämols andauert, welches noch im Organismus aufgespeichert ist und der Leber als Bildungsmaterial für den Gallenfarbstoff dient. Denn wir können an dieser Nachuntersuchungsperiode 2 gesonderte Hälften unterscheiden. Die erste Hälfte, bestehend aus den 3 ersten Tagen, wo die nachdauernde Einwirkung des Medicaments nicht bloss unverkennbar, ja sogar noch ziemlich bedeutend ist, ergiebt als Mittelzahlen 105 ccm. Galle, 112,0 mg. Farbstoff und 10,7 mg. relative Farbstoffmenge, also noch eine recht vermehrte Secretion; während die Durchschnittswerthe der zweiten Hälfte, bestehend aus den 4 letzten Tagen, sogar etwas unter denen der normalen

Ausscheidung stehen, also auf vollständiges Fehlen einer medicamentösen Wirkung schliessen lassen, indem sie für die Galle 75 ccm., für den absoluten Farbstoffgehalt 76 mg. und für die relative Farbstoffmenge 10 mg. betragen. Die geringe Differenz, um welche die letzteren Zahlen der Norm nachstehen, fällt sogar in die Grenzen der physiologischen Schwankung, aber ich konnte überhaupt bei diesen, wie bei allen meinen späteren Versuchen die Wahrnehmung machen, dass der Farbstoffgehalt der Galle bei Fortsetzung der Versuche eine deutliche Tendenz zur Verringerung zeigte, was vielleicht durch eine Ermüdung der farbstoffbildenden Elemente in der Leber zu erklären wäre.

In ganz entgegengesetztem Sinne aber lässt sich das Verhalten der Gallenmenge dieser Versuchsreihe deuten. Da selbst die Mittelzahl der ganzen Periode schon etwas sub norma liegt und, da wir ferner für die Gallenmenge bei unseren späteren Versuchen keine Tendenz zum Sinken, ja sogar eher eine solche zum Steigen beobachten konnten, so dürfte daraus gefolgert werden, dass die vermehrte Gallenabsonderung während der Hämoldarreicherung nicht durch das Medicament verursacht wurde, denn wäre das wohl der Fall gewesen, so hätte ja in der Nachwirkungsperiode die Gallenmenge ein der Farbstoffmenge analoges Verhalten zeigen müssen, was aber nicht zutrifft.

Schenken wir noch endlich einige Aufmerksamkeit der Farbe der Galle, so bemerken wir zwar an einem Tage abermals eine starke Grünfärbung, allein diese grüne Galle ist erst in der zweiten Hälfte der Versuchsperiode, wo eine Hämolwirkung schon nicht mehr angenommen werden darf, secernirt worden. Dabei ist auch keine Vermehrung des absoluten Farbstoffgehaltes vorhanden,

und nur die Steigerung der relativen Werthe ist auf Rechnung der Abnormität zu setzen; doch muss in Betracht gezogen werden, dass auch die Gallenmenge an diesem Tage eine äusserst geringe ist, und dass geringe Gallenmengen meist hohe procentische Werthe aufweisen. Es ist nicht unmöglich, dass eine stärkere Biliverdinbildung, sich äussernd in der grünen Farbe, besonders dann zu Stande kommt, wenn die Galle in sehr concentrirtem Zustande abgesondert wird; vielleicht ist die starke Concentration selbst die Ursache für die Praevalenz des Biliverdins.

4. Versuche mit Hämogallol.

Erst nachdem der Farbstoffgehalt der Galle in dieser langen Reihe von Zwischenversuchen der Norm nahe gekommen war, ging ich zur Darreichung des von Prof. Kobert¹⁰⁶ und¹⁰⁷) aus Blut durch Reduction mit Pyrogallussäure gewonnenen und von Merk in Darmstadt bezogenen Hämogallols¹⁰⁸) über, welches in derselben Dosis und in derselben Art und Weise, wie das Hämol, eingegeben wurde. Beide Präparate, Hämol und Hämogallol, stellen also complicirte organische eisenhaltige Verbindungen dar, welche als Derivate des Hämoglobins anzusehen sind. Die gefundenen Resultate sind der folgenden Tabelle leicht zu entnehmen:

IV. Tabelle: Versuche mit Darreichung von Hämogallol.

Täglich wurden 10 Gramm (5,0 pro dosi) des Pulvers während der Fütterung mit dem Fleisch verabreicht.

Datum.	Zeit.	Galle ccm.	mg. Farbstoff		Bemerkungen.	Pro 12 Stunden		
			absolut	relativ ‰		Galle ccm.	mg. Farbstoff	
							absolut	relativ ‰
14./XI Gewicht des Hundes = 17,9 Kilo.	7-10	30	23,25	7,75		105	88,4	8,42
	10-1	28	22,54	8,05				
	1-4	20	17,74	8,87				
	4-7	27	24,87	9,21				
15./XI	7-10	23	30,38	13,21	} Galle sieht röthlich aus.	92	103,62	11,26
	10-1	25	29,5	11,8				
	1-4	24	25,7	10,71				
	4-7	20	18,04	9,02				
16./XI	7-10	46	29,26	6,36	} Gelbröthlich Dunkelgrünl.	148	140,07	9,46
	10-1	38	29,91	7,87				
	1-4	34	39,95	11,75				
	4-7	30	40,95	13,65				
17./XI	7-10	26	32,99	12,69	} Dunkelgelbroth.	119	138,5	11,64
	10-1	35	32,94	9,41				
	1-4	28	29,79	10,64				
	4-7	30	42,78	14,26				
18./XI	7-10	35	36,3	10,37	} Roth.	133	148,37	11,16
	10-1	36	36,9	10,25				
	1-4	30	39,16	13,12				
	4-7	32	35,81	11,19				
19./XI	7-10	40	36,64	9,16		133	130,64	9,83
	10-1	35	31,92	9,12				
	1-4	36	35,75	9,93				
	4-7	22	26,33	11,97				
20./XI	7-10	38	30,96	8,15		133	114,39	8,6
	10-1	40	32,92	8,23				
	1-4	30	25,11	8,37				
	4-7	25	25,4	10,16				

Mittelzahl der ganzen Versuchsreihe = 123,29 | 123,43 | 10,01

Auch hier finden wir nicht allein eine vermehrte Gallenabsonderung, sondern auch eine Zunahme des Farbstoffgehaltes, die, wenn sie auch nicht so bedeutend, wie bei dem Hämol, aber immerhin noch beträchtlich genug ist. Denn, obgleich die Steigerung der relativen Werthe nicht viel über die Norm hinausgeht (sie stiegen von 9,03 auf 10,01, also etwa um 10 %), so weist doch die absolute

Menge eine Vermehrung um 50 % auf, die also hauptsächlich in der gesteigerten Gallenmenge ihren Factor besitzt. Dass die gesteigerte Farbstoffsecretion als Folge der Aufnahme des Hämogallols in den Organismus aufzufassen und nicht als eine natürliche Folge der Gallenvermehrung anzusehen ist, dafür finden wir schon in der Besprechung der ersten Normalversuche Anhaltspunkte, wo besonders betont worden ist, dass eine grössere Gallenquantität nicht immer auch mehr Farbstoff enthalten muss, und dass zu der Menge der Galle nur der procentische Gehalt an Farbstoff in Beziehung steht, nicht aber der absolute.

Dass das resorbirte Hämogallol die direkte Veranlassung der gesteigerten Gallenfarbstoffsecretion bildet, geht auch aus dem Umstande hervor, dass hier, ebenso wie beim Hämol, die ersten 2 Tage, obgleich sie schon eine Vermehrung im Vergleich zu dem Normalen, aber im Vergleich mit den an den folgenden Tagen der Hämogallolversuche ausgeschiedenen Farbstoffmengen noch ziemlich kleine Zahlen ergeben. Darf also für die Mehrbildung des Farbstoffes nach Hämogallol das progressive Steigen der Farbstoffausscheidung angeführt werden, so ist das für die Vermehrung der Galle weniger der Fall. Zwar lässt auch die Gallenmenge in einer Hinsicht die Steigerung eine progressive Richtung einhalten, insofern, als in der zweiten Hälfte der Untersuchungsperiode im Allgemeinen mehr Galle secernirt worden ist, als in der ersten, allein die Unregelmässigkeit der Secretion ist nach dieser Beziehung hin grösser, als beim Farbstoff. Denn das Maximum der Gallenmengen gehört dem dritten Tage, mithin also der ersten Untersuchungszeit, an und sinkt schon am folgenden Tage von 148 auf 119 ccm.,

Umstände, welche doch der Annahme, die Gallenvermehrung sei durch Einwirkung des Medicamentes hervorgebracht, Zweifel in den Weg stellen.

Auch bei diesen meinen Experimenten fiel das veränderte Aussehen der Gallenfarbe auf, und zwar war es jetzt immer ein „Roth“, welches von dem gewöhnlichen Rothgelb der Galle etwas differirte. Dabei verdient noch bemerkt zu werden, dass dieses röthliche Colorit der Farbe in schwächerem Grade auch bei denjenigen Gallenportionen beobachtet werden konnte, bei welchen es nicht ausdrücklich in der Tabelle angegeben ist, und dass auch alle Gallen der darauf folgenden Untersuchungsreihe d. h. nach dem Aussetzen des Hämogallols den rothen Schimmer mehr oder weniger ausgesprochen zeigten. Auch für diese Beobachtung finde ich eine analoge Erscheinung in den Experimenten Mandelstamm's¹⁰⁹, der nach stomachaler Darreichung von Antipyrin mehrmals ein röthliches Colorit der Galle wahrnahm. Doch bleibt mir seine Erklärung, dass diese Farbenveränderung auf eine bereits in der Leber vor sich gegangene Eisenchloridreaction, weil die Galle eisenhaltig ist, zurückzuführen sei, unverständlich. Woher also der rothe Farbenton der Galle herrührte, ist nicht mit Bestimmtheit zu sagen. Um aber den Anlass zum Verdacht, es könnten beigemischte Blutspuren sein, deren aufgelöster Farbstoff sich geltend machte, von vorne herein zu nehmen, sei ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, dass ich stets die sanguinolente Verfärbung der Galle, wo eine solche vorhanden war, schon mit blossem Auge zu erkennen vermochte, und dass auf Hämoglobin angestellte Prüfungen keine demselben charakteristischen Absorptionsstreifen im Spectrum erkennen liessen, ganz abgesehen davon, dass

das Gallenroth von dem in Galle aufgelösten Blutroth erheblich abwich. Ob das auffallende Gallenroth irgend einen nennenswerthen Einfluss auf die quantitativen spectroscopischen Bestimmungen ausübte oder nicht, war nicht mit Sicherheit zu eruiren. Jedoch will es mir scheinen, dass es nicht der Fall gewesen ist, weil der procentische Farbstoffgehalt der röthlichen Galle bald höhere, bald aber auch sehr kleine Werthe aufwies, und die Vermehrung der absoluten Farbstoffmenge, wie schon oben erwähnt, nicht durch hohe relative Werthe, sondern durch die grossen Gallenmengen bedingt ist. Dieses Verhalten ist also ein ganz anderes, als das der grünlichen Verfärbung, der wir auch hier einmal begegnen, und wo wir abermals die Galle stark concentrirt finden.

Die paar Versuche, welche Anselm⁵¹⁾ mit Hämogallol angestellt hat, und die keine Bemerkungen über das Aussehen der Galle enthalten, können für unsere Betrachtungen, wie schon oben dargethan ist, kaum berücksichtigt werden, da sie an denselben Mängeln leiden, wie seine Versuche mit Hämol, und deshalb zu Schlussfolgerungen für die Gallenfarbstoffausscheidung wenig verwertbar erscheinen.

5. Zwischenversuche.

In Anbetracht dessen, dass auch das Hämogallol gewisse Einwirkungen auf die Gallensecretion äusserte, und andererseits wieder angenommen werden musste, dass nach Aussetzung des Mittels ein Theil desselben noch im Organismus aufgespeichert sein werde, wurde abermals eine Reihe von Normalversuchen beobachtet, bevor zur Verabfolgung neuer Substanzen geschritten wurde.

Die Befunde dieser Experimente der Zwischenzeit sind hier tabellarisch wiedergegeben.

V. Tabelle: Versuche nach Aussetzung des Hämogallols.

Datum.	Zeit.	Galle ccm.	mg. Farbstoff		Bemerkungen.	Pro 12 Stunden		
			absolut	relativ ‰		Galle ccm.	mg. Farbstoff	
						absolut	relativ ‰	
21./XI. Das Thier wiegt 20,6 Kilo.	7-10	34	25,36	7,46		119	99,91	8,4
	10-1	32	25,6	8,0				
	1-4	28	25,65	9,16				
	4-7	25	23,3	9,32				
22./XI.	7-10	40	27,12	6,78		119	90,34	7,59
	10-1	28	19,74	7,05				
	1-4	26	19,5	7,5				
	4-7	25	23,98	9,59				
23./XI.	7-10	21	18,33	8,73		93	75,15	8,08
	10-1	26	18,85	7,25				
	1-4	26	19,89	7,65				
	4-7	20	18,08	9,04				
24./XI.	7-10	30	22,26	7,42		92	76,13	8,28
	10-1	22	15,99	7,27				
	1-4	20	18,48	9,24				
	4-7	20	19,4	9,7				
25./XI.	7-10	36	24,98	6,94		117	83,35	7,12
	10-1	33	22,67	6,87				
	1-4	23	17,02	7,4				
	4-7	25	18,68	7,47				
26./XI.	7-10	22	22,4	10,18		95	85,04	8,35
	10-1	30	23,7	7,9				
	1-4	23	20,4	8,87				
	4-7	20	18,54	9,27				
27./XI.	7-10	40	29,76	7,44		107	93,53	8,74
	10-1	25	20,4	8,16				
	1-4	22	21,47	9,76				
	4-7	20	21,9	10,95				

Mittelzahl der ganzen Versuchsreihe = 106 | 86,21 | 8,13

Blicken wir auf die aus der ganzen Versuchsreihe gewonnenen Mittelzahlen, so finden wir zwar wieder eine

wesentliche Verminderung der Gallen- und Farbstoffmenge gegenüber dem, was wir beim Hämogallol gefunden haben, aber mit Ausnahme des relativen Farbstoffgehaltes, welcher sogar unter der Norm steht, überragen die Gallenmenge und die absolute Farbstoffmenge noch immer um einiges den Durchschnitt der ersten normalen Secretion. Das darf aber nicht zu dem Schlusse verleiten, als sei die normale Ausscheidung noch nicht erreicht, und der Einfluss des Medicamentes dauere noch fort. Denn abgesehen davon, dass wir für die absolute Farbstoffmenge an manchen Tagen schon subnormale Werthe bekamen, wird das Verhältniss der Zahlen sofort ein anderes, wenn wir die beiden Perioden, die sich an dieser Untersuchungsreihe deutlich von einander trennen lassen, gesondert betrachten. Denn ergibt doch die eine Periode, welche die 2 ersten Tage umfasst, und wo eine Nachwirkung des Hämogallols noch unverkennbar ist, im Durchschnitt 119 ccm. Galle mit 95 mg. Farbstoff bei 8,0 procentigem Gehalt, während wir für die aus den 5 letzten Versuchstagen bestehenden Periode als Mittelzahlen 101 ccm. Galle und 82,8 mg. Farbstoff bei 8,2 procentischem Gehalte finden, so dass in letzterer Periode schon normale Secretion angenommen werden muss, und das Plus des Durchschnittes der ganzen Versuchsreihe lediglich auf Kosten der ersten Periode zu setzen ist.

Was die Farbe der Galle bei dieser Versuchsreihe anlangt, so konnte ich ausser des schon früher erwähnten röthlichen Colorits keine besonders auffallenden Veränderungen constatiren. Nur wollte es mir scheinen, als ob die röthlichen Gallen nicht bloss dieser, sondern auch aller anderen Versuchsreihen beim Stehen an Licht und Wärme eine viel geringere Zersetzung ihres Farbstoffes

(Oxydation des Bilirubins zu Biliverdin) erlitten, da sie weniger grün erschienen, als andere Gallen; doch ist es möglich, dass die Grünfärbung durch das Roth verdeckt wurde.

6. Versuche mit Ferratin.

Nachdem, wie aus den vorstehenden Zahlen hervorgeht, die absoluten Werthe der Farbstoffmenge in den Zwischenversuchen wieder erheblich heruntergegangen waren, stellte ich Experimente mit der neuen von Prof. Schmiedeberg¹¹⁰⁾ entdeckten und von ihm mit „Ferratin“ benannten organischen Eisenverbindung an. Diese Substanz, welche 6 % Eisen enthält und jetzt von der Firma Boehringer in Mannheim in guter künstlicher Form geliefert wird, wurde von Schmiedeberg aus der Leber dargestellt und soll nach ihm die assimilirbare Eisenverbindung sein, die wir mit den Nahrungsmitteln aufnehmen, und die in den Geweben als Reservestoff für die Blutbildung sich abgelagert findet. Schmiedeberg empfiehlt das Ferratin als ein den Verdauungscanal nicht belästigendes, gut resorbirbares Mittel, welches sogar einigen Nährwerth besitzen und manchen wohlthuenden Einfluss auf den Organismus ausüben soll.

Das Ferratin wurde als Pulver in den ersten 2 Tagen zu je 2,0, in den 2 folgenden zu je 3,0 und endlich in den letzten beiden Tagen zu je 4,0 pro die, in Fleisch eingewickelt, bei der Fütterung dem Thiere dargereicht. Die Ergebnisse waren folgende:

VI. Tabelle: Versuche mit Ferratin.

Am 28./XI und 29./XI wurden täglich 2 gr. (1,0 pro dosi); am 30./XI und 1./XII täglich 3 gr. (1,5 pro dosi)

und am 2./XII und 3./XII täglich 4 grm (2,0 pro dosi) Ferratin mit der Nahrung verabreicht.

Datum.	Zeit.	Galle cem.	mg. Farbstoff		Bemerkungen.	Pro 12 Stunden		
			absolut	relativ ‰		Galle cem.	absolut	relativ ‰
28./XI Gewicht des Thieres = 20,3 Kilo.	7-10	40	22,04	5,51		120	74,03	6,16
	10-1	30	16,53	5,51				
	1-4	30	18,84	6,28				
	4-7	20	16,62	8,31				
29./XI	7-10	33	20,3	6,15		106	80,49	7,59
	10-1	30	19,29	6,43				
	1-4	23	21,8	9,48				
	4-7	20	19,1	9,55				
30./XI	7-10	25	20,0	8,0		103	79,73	7,73
	10-1	28	21,87	7,81				
	1-4	28	20,58	7,35				
	4-7	22	17,2	7,82				
1./XII	7-10	34	21,32	6,27		111	76,88	6,92
	10-1	25	15,18	6,07				
	1-4	25	18,73	7,49				
	4-7	27	21,65	8,02				
2./XII	7-10	30	19,14	6,38		118	86,13	7,3
	10-1	30	20,67	6,89				
	1-4	28	23,1	8,25				
	4-7	30	23,22	7,74				
3./XII	7-10	31	18,94	6,11		109	78,17	7,17
	10-1	28	18,51	6,61				
	1-4	30	19,8	6,6				
	4-7	20	20,92	10,46				
4./XII	7-10	25	19,83	7,93		107	89,39	8,35
	10-1	30	24,63	8,21				
	1-4	20	18,4	9,2				
	4-7	32	26,53	8,29				

Mittelzahl der ganzen Versuchsreihe = 110,57 | 80,67 | 7,29

Wir können also bei unseren Ferratinversuchen weder eine Vermehrung der absoluten, noch der relativen Gallenfarbstoffmenge beobachten, und nur die Gallenmenge hat eine Steigerung aufzuweisen. Aber auch hier begegnen wir einigen Momenten, welche es zweifelhaft

erscheinen lassen, ob die gesteigerte Gallensecretion als Folge einer Ferratinwirkung aufzufassen sei. Denn gerade die grösste Gallenmenge ist am ersten Versuchstage geliefert worden, um an den 2 folgenden Tagen wieder ganz gewaltig zu sinken, und die Quantität der Galle der 2 letzten Tage ist bedeutend kleiner, als an den beiden Tagen vorher.

Dass der relative Farbstoffgehalt so weit unter die Norm herabgegangen ist, darf bei der grossen Gallenmenge nicht wundern, und dass trotz vermehrter Gallensecretion der absolute Farbstoffgehalt nicht vermehrt zu sein braucht, geht aus den Ferratinexperimenten am schlagendsten hervor. Auch die Farbe der Galle war bei diesen Versuchen durch nichts ausgezeichnet.

7. Normalversuch.

Da ich in vorangegangener Tabelle keine Vermehrung des Gallenfarbstoffes, überhaupt keine irgendwie in Betracht kommende Anomalie der Gallensecretion constatiren konnte, so schaltete ich nach dem Aussetzen des Ferratins nur einen eintägigen Normalversuch ein, der folgende Zahlen ergab:

VII. Tabelle: Versuche nach Aussetzung des Ferratins.

Datum.	Zeit.	Galle cem.	mg. Farbstoff		Bemerkungen.	Pro 12 Stunden		
			absolut	relativ ‰		Galle cem.	absolut	relativ ‰
5./XII Gewicht des Thieres = 20,3 Kilo.	7-10	30	17,7	5,9		100	71,03	7,1
	10-1	24	20,26	8,44				
	1-4	20	16,56	8,28				
	4-7	26	16,51	6,35				

8. Versuche mit Hämoglobin.

Darauf wurde zu den Versuchen mit innerlicher Darreichung von Hämoglobin, welches von Dr. Grübler in Leipzig bezogen war, übergegangen.

VIII. Tabelle: Versuche mit Hämoglobin,

von welchem am 6./XII, 7./XII und 8./XII 1 grm pro die (0,5 pro dosi) und am 9./XII, 10./XII und 11./XII 2 grm (Morgens und Abends je 1,0) dargereicht wurden.

Datum.	Zeit.	Galle cem.	mg. Farbstoff		Bemerkungen.	Pro 12 Stunden		
			absolut	relativ ‰		Galle cem.	absolut	relativ ‰
6./XII.	7—10	25	21,4	8,56		98	87,77	8,94
	10—1	30	25,17	8,39				
	1—4	21	19,24	9,16				
	4—7	22	21,96	9,98				
7./XII.	7—10	36	25,16	6,99		105	94,59	9,01
	10—1	22	21,54	9,79				
	1—4	23	23,6	10,26				
	4—7	24	24,29	10,12				
8./XII.	7—10	31	24,58	7,93		103	94,37	9,16
	10—1	26	22,8	8,77				
	1—4	23	24,31	10,57				
	4—7	23	22,68	9,86				
9./XII.	7—10	30	23,97	7,99	} Leicht grünlich.	101	96,38	9,54
	10—1	30	26,76	8,92				
	1—4	21	23,31	11,1				
	4—7	20	22,34	11,17				
10./XII.	7—10	28	28,73	10,26		110	113,14	10,29
	10—1	30	29,94	9,98				
	1—4	26	27,38	10,53				
	4—7	26	27,09	10,42				
11./XII.	7—10	21	24,13	11,49	Grünlich.	104	108,36	10,42
	10—1	28	28,92	10,33				
	1—4	26	27,82	10,7				
	4—7	29	27,49	9,48				
Mittelzahl der ganzen Versuchsreihe =						103,5	99,1	9,57

Auch hier finden wir, wenn auch keine so grosse, wie bei dem Hämol und dem Hämogallol, so doch eine nicht zu verkennende Vermehrung des secernirten Farbstoffes. Obgleich der relative Gallenfarbstoffgehalt der von uns als normal angenommenen Zahl gleichkommt, so ist doch die absolute Farbstoffmenge der Galle durchschnittlich um ca. 20 % vermehrt, indem die Steigerung durch den zweiten Factor d. h. durch grössere Gallenquantitäten, welche uns wieder entgegentreten, bewirkt worden ist, ein ähnliches Verhalten, wie wir es schon beim Hämogallol beobachtet haben. Jedoch sind die Gallenmengen hier nicht excessiv hoch, so dass sie nicht nur bedeutend kleiner sind, als die beim Hämogallol, sondern auch als die beim Hämol. Und wenn wir auch beim Vergleich ihrer Durchschnittsziffer mit der der ersten Normalreihe eine Gallenvermehrung beim Hämoglobin wahrnehmen, so finden wir doch andererseits bei den Normalversuchen auch solche Tage, deren Gallenmengen den Durchschnittswerth der Gallenquantität beim Hämoglobin selbst überragen, so dass man den Eindruck davon trägt, die Gallensteigerung sei nur eine physiologische Schwankung. Dass aber die absolute Farbstoffvermehrung durch die stattgefundenen Resorption des Hämoglobins hervorgerufen worden ist, darf wohl auch damit begründet werden, dass die Steigerung progressiv zunahm, dass sie am ersten Tage noch unbedeutend und an den letzten Versuchstagen am grössten war.

Ferner stossen wir auch bei diesen Experimenten an 2 Tagen auf eine auffallende Grünfärbung der Galle, und trotzdem sind die absoluten Farbstoffmengen dieser Tage nicht grösser, als die der anderen, wo wir keine Angaben über Grünfärbung finden.

Vossius¹¹⁾, der das Verhalten der Gallenfarbstoffsecretion bei Fütterung mit Blut untersuchte, konnte zwar keine Steigerung der Farbstoffausscheidung nachweisen, allein seine diesbezüglichen Versuche sind nicht ganz einwandfrei. Zunächst stellte Vossius im Ganzen nur 3 Experimente an, wobei die Versuchsbedingungen wesentlich geändert worden waren, da das Thier vorher einen ganzen Tag hungerte und auch während der Versuchszeit eine Aenderung in der Nahrung erlitt, indem ihm seine Ration an Milch und Semmel gekürzt wurde. Ausserdem war, abgesehen davon, dass Vossius nur 3 Tage untersuchte, und dass die Farbstoffvermehrung an den ersten Versuchstagen gewöhnlich nur unbedeutend ist, weil es einer gewissen Zeit bedarf, bis das Material resorbiert und von der Leber aufgenommen und verarbeitet wird, an einem Tage eine 2stündige Gallenportion verloren gegangen. Nun wissen wir aber, dass die Farbstoffsecretion in den einzelnen Zeiträumen eines Tages so gewaltigen Schwankungen unterliegt, dass man zu ganz falschen Resultaten gelangt, wenn man aus dem Farbstoffgehalte der einen Gallenportion auf den einer anderen, im gleichen Zeitraume abgesonderten Gallenmenge schliesst. Auch darf man nicht vergessen, dass Blut von den Verdauungsorganen schlecht vertragen wird, weshalb auch das Thier bei der Fütterung sich weigerte, dasselbe zu geniessen. Bei alledem muss aber die Möglichkeit, dass reines Blut im Darmkanal sich anders, wie reines Hämoglobin, verhält, offen gelassen werden.

9. Zwischenversuche.

Auch dem Hämoglobin liess ich mehrere Normalversuche folgen:

IX. Tabelle: Versuche nach Aussetzung des Hämoglobins.

Datum.	Zeit.	Galle cem.	mg. Farbstoff		Bemerkungen.	Pro 12 Stunden.		
			absolut	relativ ‰		Galle cem.	mg. Farbstoff	
							absolut	relativ ‰
12./XII Hund wiegt 20,2 Kilo.	7—10	30	23,28	7,76		94	84,92	9,03
	10—1	20	16,72	8,36				
	1—4	22	23,21	10,55				
	4—7	22	21,71	9,87				
13./XII	7—10	20	21,48	10,74		82	84,71	10,33
	10—1	24	24,48	10,2				
	1—4	20	19,06	9,53				
	4—7	18	19,69	10,94				
14./XII	7—10	16	24,96	15,6	Dunkel, dick- flüssig.	66	83,96	12,72
	10—1	18	21,22	11,79				
	1—4	16	18,08	11,3				
	4—7	16	19,7	12,31				
15./XII	7—10	30	20,65	6,85		113	72,2	6,39
	10—1	28	18,34	6,55				
	1—4	25	16,05	6,42				
	4—7	30	17,16	5,71				
Mittelzahl der ganzen Versuchsreihe =						88,75	81,44	9,18

Dieser Tabelle entnehmen wir, dass die absolute Gallenfarbstoffausscheidung schon in den ersten Tagen nach Aussetzung des Hämoglobins die Norm nicht viel überragt, und doch ist hier nach genauerer Analyse der Zahlen noch eine nachhaltende Wirkung des Pulvers in der ersten Zeit zu entdecken. Denn abgesehen davon, dass die Farbstoffvermehrung zur Zeit der Hämoglobindarreichung selbst keine sehr ausgedehnte Grenzannahme, muss auch die von uns gemachte Beobachtung in Betracht kommen, dass die Gallenfarbstoffsecretion bei der Fortsetzung meiner mannigfachen Experimente mit oder ohne Substanzen eine Tendenz zum Abnehmen an den Tag legte, weshalb auch die normalen Mittelzahlen für den Farbstoff in der späteren Experimentirzeit kleiner

zu rechnen sind, als die zu Beginn derselben. Aus diesen Gründen sind wir auch hier berechtigt, an den 3 ersten Tagen eine medicamentöse Nachwirkung anzunehmen, was auch ganz besonders klar aus dem Verhalten ihres Durchschnittes von 84,5 mg Farbstoff gegenüber der am folgenden Tage abgesonderten Farbstoffmenge, welche nur 72,3 mg beträgt, hervorgeht, wobei noch auf das successive Sinken der Farbstoffsecretion hingewiesen sei.

Weiter verdiente in dieser Tabelle noch der Umstand bemerkt zu werden, dass die an einem Tage secretirte Gallenmenge von 66 ccm schon am folgenden, den Schluss dieser Periode bildenden Versuchstage auf 113 ccm ansteigt, ein Beweis dafür, wie ungeheuer gross die Schwankungen der Gallenmenge selbst in der Normalzeit sein können, und dass die Unregelmässigkeiten der Gallensecretion unverhältnissmässig bedeutender sind, als die der Farbstoffsecretion. Auch diese Thatsache macht es bedenklich, ob die nach Eingabe von den Substanzen beobachtete Zunahme der Gallenmenge ohne Weiteres der Wirkung derselben zugeschrieben werden darf.

10. Versuche mit Hämatin.

Nachdem nun die Farbstoffausscheidung wieder die Norm erreicht hatte, stellte ich Experimente mit Hämatin an. Dasselbe wurde als sogenanntes „Rohhämatin“ dargereicht, dessen Darstellung auf folgende Weise geschah: Im defibrinirten Pferdeblute wurden die Körperchen zum Absetzen gebracht, das Serum wurde abgehoben, physiologische Kochsalzlösung zugesetzt und nochmals das Absetzen der Körperchen abgewartet. Der Brei der Blutkörperchen wird in destillirtes, eiskaltes, mit

Kohlensäure gesättigtes Wasser eingetragen, wobei das Hämoglobin zum grössten Teile in Lösung geht. Der hauptsächlich aus Stromata bestehende Niederschlag wird weggeworfen, und die dunkelrothe, klare Lösung in kochendes, mit sehr wenig Essigsäure angesäuertes Wasser im langsamen Strom unter fortwährendem Umrühren eingegossen, wobei das Hämatin als braune Flocken und Klumpen sich zu Boden setzt und durch Abpressen von allen in Wasser löslichen Teilen getrennt werden kann. Hätte man dieses Rohhämatin rein gewinnen wollen, so wäre es nothwendig gewesen, dasselbe in angesäuerten Alcohol oder in Amylalcohol aufzunehmen, was aber hier absichtlich unterblieb, da die Dosen dieses Rohhämatin ziemlich genau denen vom Hämoglobin entsprachen. So wurden täglich 6,0 des Pulvers mit dem Fleische verfüttert. Die Resultate waren folgende:

X. Tabelle: Versuche mit Hämatin.

Tägliche Darreichung von 6 grm (Morgens und Abends je 3,0) des rohen Pulvers in Fleisch.

Datum.	Zeit.	Galle cem.	mg. Farbstoff		Bemerkungen.	Pro 12 Stunden		
			absolut	relativ ‰		Galle cem.	mg. Farbstoff	
						absolut	relativ ‰	
16./XII.	7-10	21	20,35	9,69	Dunkel, grün, trübe.	86	103,47	12,03
	10-1	20	36,94	18,47				
	1-4	23	25,48	11,08				
	4-7	22	20,7	9,41				
17./XII.	7-10	31	24,77	7,99		106	103,29	9,74
	10-1	28	25,79	9,21				
	1-4	29	29,87	10,3				
	4-7	18	22,86	12,7				

Datum.	Zeit.	Galle ccm.	mg. Farbstoff		Bemerkungen.	Pro 12 Stund.		
			absolut	relativ ‰		Galle ccm.	mg. Farbstoff	
							absolut	relativ ‰
18./XII.	7-10	29	24,8	8,55	Dunkel, grünlich.	98	6,24	9,82
	10-1	21	28,69	13,66				
	1-4	28	25,37	9,06				
	4-7	20	17,38	8,69				
19./XII. Gewicht des Thieres -- 20,6 Kilo.	7-10	23	28,8	12,52	Dunkel, grünlich.	91	109,55	12,03
	10-1	20	27,5	13,75				
	1-4	23	27,16	11,81				
	4-7	25	26,09	10,43				
20./XII.	7-10	32	25,06	7,83		109	90,51	8,3
	10-1	28	24,92	8,9				
	1-4	24	19,73	8,22				
	4-7	25	20,8	8,32				
21./XII.	7-10	33	26,83	8,13	Dunkel und grünlich.	104	104,73	10,07
	10-1	29	23,61	8,14				
	1-4	22	27,19	12,36				
	4-7	20	27,1	13,55				
Mittelzahl der ganzen Versuchsreihe =						99	101,3	10,23

Auch hier constatiren wir eine unzweifelhafte Steigerung der Gallenfarbstoffsecretion, und zwar nicht allein der absoluten, sondern auch der relativen, denn während die erstere über 23 % beträgt, ist die letztere um etwa 10 % gestiegen. Wir müssen aber hier abermals auf das Zusammentreffen der Steigerung des procentischen Farbstoffgehaltes mit der Grünfärbung der Galle hinweisen, die meist an den zweiten 3 stündigen Tagesportionen beobachtet worden ist.

II. Zwischenversuche.

Nach Abschluss der Hämatin-Experimente wurde abermals eine Reihe von Zwischenversuchen eingeschaltet, deren Ergebnisse in der danebenstehenden Tabelle geordnet sind.

XI. Tabelle: Versuche nach Aussetzung des Hämätins.

Datum.	Zeit.	Galle ccm.	mg. Farbstoff		Bemerkungen.	Pro 12 Stund.		
			absolut	relativ ‰		Galle ccm.	mg. Farbstoff	
							absolut	relativ ‰
22. XII	7-10	24	21,05	8,77		94	89,08	9,48
	10-1	23	22,15	9,63				
	1-4	22	21,58	9,81				
	4-7	25	24,3	9,72				
23./XII	7-10	21	20,24	9,64		89	78,17	8,78
	10-1	26	24,28	9,34				
	1-4	20	16,14	8,07				
	4-7	22	17,51	7,96				
27. XII	7-10	30	19,44	6,48		105	69,31	6,6
	10-1	26	16,43	6,32				
	1-4	24	16,34	6,81				
	4-7	25	17,1	6,84				
28. XII	7-10	20	16,46	8,23		98	79,49	9,11
	10-1	26	20,36	7,83				
	1-4	24	20,3	8,46				
	4-7	28	22,37	7,99				
Mittelzahl der ganzen Versuchsreihe =						96,5	79,01	8,18

Ebenso wie bei den früheren Zwischenversuchen, kann auch hier das successive Sinken der Farbstoffausscheidung verfolgt werden, wobei zur Nachwirkungsperiode des Hämätins nur der erste Tag mit 89 mg Farbstoff ($9,33\%$) zu rechnen ist, dessen Farbstoffmenge also mit dem Mittelwerthe der Farbstoffmengen der 3 letzten Tage, welcher 75,7 mg. ($7,77\%$) ausmacht, im Contrast steht.

Für die Gallenmenge lässt sich auch hier keine Regelmässigkeit auffinden, ja sogar der Durchschnitt der 2 ersten Tage (91,5 ccm.) ist beträchtlich kleiner als der der 2 letzten Tage (101,5 ccm.), was gleichfalls gegen eine cholagoge Wirkung des Hämätins spricht.

12. Versuche mit Ferrum oxydatum saccharatum solubile.

Sobald der Gehalt der Galle an Farbstoff in den Zwischenversuchen stark gesunken war, liess ich endlich noch eine Reihe von Experimenten mit dem Ferrum oxydatum saccharatum solubile Hornemanni folgen, welches in gleichen Dosen, wie das Ferratin, eingegeben wurde. Es geschah dies besonders mit Rücksicht auf frühere Untersuchungen von Anselm⁵¹⁾. Anselm, der das Hornemann'sche Eisen (Ferr. oxyd. sacchar.) sowohl subcutan applicirte, als auch per os eingab, hatte danach eine Verminderung der Gallenfarbstoffsecretion von 59 mg auf 46 mg, also um mehr als 22 %, gefunden. Da nun bei den Versuchen mit Ferratin, einem Präparate, das man wenigstens in eine gewisse Analogie zum Ferrum oxydatum saccharatum bringen kann, der Befund Anselms nicht erhoben werden konnte, so lag es sehr nahe, Controllversuche mit demselben Mittel anzustellen, um die Gründe für diese Differenz aufzufinden und nachzusehen, ob die Resultate von Anselm Bestätigung fänden. Meine Resultate waren nun folgende:

XII. Tabelle: Versuche mit Ferrum oxydatum saccharatum solubile Hornemanni.

Am 29./XII und 30./XII wurden täglich 2 gr (1,0 pro dosi); am 31./XII und 1./I täglich 3 gr (1,5 pro dosi) und am 2./I und 3./I täglich 4 gr (2,0 pro dosi) des Eisenpräparates mit der Nahrung dargereicht.

Datum.	Zeit.	Galle con.	mg. Farbstoff		Bemerkungen.	Pro 12 Stund.		
			absolut	relativ ‰		Galle con.	absolut	relativ ‰
29./XII 1893 Das Thier wiegt 20,8 Kilo.	7-10	22	21,19	9,63		84	78,59	9,35
	10-1	21	19,45	9,26				
	1-4	19	20,35	10,71				
	4-7	22	17,6	8,0				
30. XII	7-10	35	23,87	6,82		110	74,62	6,78
	10-1	30	21,0	7,0				
	1-4	20	12,7	6,35				
	4-7	25	17,05	6,82				
31./XII	7-10	40	26,2	6,55		119	81,14	6,81
	10-1	30	18,78	6,26				
	1-4	26	22,75	8,75				
	4-7	23	13,41	5,83				
1./I 1894	7-10	28	20,44	7,3		89	68,49	7,69
	10-1	20	17,0	8,5				
	1-4	20	14,4	7,2				
	4-7	21	16,65	7,93				
2./I	7-10	19	19,36	10,19		89	80,73	9,07
	10-1	20	20,44	10,22				
	1-4	30	20,55	6,85				
	4-7	20	20,38	10,19				
3./I	7-10	22	17,69	8,04	Etwas sanguinolent.	103	81,33	7,89
	10-1	29	20,42	7,04				
	1-4	22	22,4	10,18				
	4-7	30	20,82	6,94				
Mittelzahl der ganzen Versuchsreihe =						99	77,48	7,82

Die erhaltenen Werthe ergeben also keine Vermehrung der ausgeschiedenen Farbstoffmenge, aber auch keine irgendwie in Betracht kommende Verminderung derselben, denn die wenigen Milligramme des Farbstoffes, um welche die Zahlen bei diesen Versuchen gegenüber den Durchschnittszahlen bei den Normalversuchen zurückbleiben, fallen in das Bereich der physiologischen Schwankungen und dürfen nicht zu Schlüssen verwendet werden. Somit erscheint mir die von Anselm gegebene, nicht ganz ungezwungene Erklärung, dass das Eisen den hä-

matolytischen Process in der Leber verringert, hinfällig. Die Gallenmenge selbst ergibt bei diesen Experimenten einen genau ebensgrossen Durchschnittwerth, wie bei den Hämatinversuchen, und da auch hier keine Gesetzmässigkeit der Gallensecretion wahrzunehmen war, so gelten die beim Hämatin in Bezug auf die Gallenmenge ausgeführten Erörterungen in gleicher Weise für die Gallenabsonderung nach dem Ferrum oxydatum saccharatum.

XIII. Tabelle: Uebersichtstabelle der Durchschnittswerthe der einzelnen Versuchsreihen pro 12 Stunden.

	Pro 12 Stunden.		
	Galle ccm.	mg. Farbstoff	
		absolut	relativ ‰
I. Versuchsreihe (Normalversuche)	91,11	82,33	9,03
II. Versuchsreihe (Hämol)	106,29	133,46	12,56
III. Versuchsreihe (Zwischenversuche)	88,14	92,1	10,45
IV. Versuchsreihe (Hämogallol)	123,29	123,43	10,01
V. Versuchsreihe (Zwischenvers.)	106,0	86,21	8,13
VI. Versuchsreihe (Ferratin)	110,57	80,67	7,29
VII. Versuchsreihe (Zwischenvers.)	100,0	71,03	7,1
VIII. Versuchsreihe (Hämoglobin)	103,5	99,1	9,57
IX. Versuchsreihe (Zwischenvers.)	88,75	81,44	9,18
X. Versuchsreihe (Hämatin)	99,0	101,3	10,23
XI. Versuchsreihe (Zwischenvers.)	96,5	79,01	8,18
XII. Versuchsreihe (Ferr. oxyd. sacchar. solub.)	99,0	77,48	7,82

XIV. Tabelle: Uebersichtstabelle der Durchschnittswerthe der in geänderter Form, nach Perioden angeordneten Versuchsreihen pro 12 Stunden.

	Pro 12 Stunden.		
	Galle ccm.	mg. Farbstoff	
		absolut	relativ ‰
I. Reihe (Normalversuche)	91,11	82,33	9,03
II. Reihe (Hämolversuche + Nachwirkungsperiode)	106,0	127,29	12,01
III. Reihe (Normalversuche — Nachwirkungsperiode)	75,2	76,52	10,16
IV. Reihe (Hämogallol + Nachwirk.)	122,33	117,13	9,57
V. Reihe (Normal ohne Nachwirk.)	100,8	82,64	8,19
VI. } Reihe (Ferratin + Normalvers.)	109,5	79,47	7,28
VII. }			
VIII. Reihe (Hämoglobin + Nachwirk.)	95,9	94,24	9,82
IX. Reihe (Normal ohne Nachwirk.)	113,0	72,2	6,39
X. Reihe (Hämatin + Nachwirkung)	98,3	99,55	10,12
XI. Reihe (Normal ohne Nachwirk.)	97,3	75,65	7,77
XII. Reihe (Ferrum oxydatum saccharatum solubile)	99,0	77,48	7,82

III.

Zusammenfassung und Deutung der Ergebnisse.

Blicken wir nochmals auf die Resultate unserer Untersuchungen, wie wir sie in den Uebersichtstabellen (XIII und XIV) zusammengestellt haben, zurück, so fällt uns die gesteigerte Bildung und Ausscheidung von Gallenfarbstoff nach der Eingabe der aus dem Blute durch Reduction dargestellten organischen Eisenpräparate Hämol und Hämogallol, sowie nach der Eingabe von Hämoglobin und Hämatin auf, während das Ferratin und das Ferrum oxydatum saccharatum solubile keinen derartigen Einfluss auf die Gallenfarbstoffsecretion ausüben. Denn, wenn auch der procentische Gehalt der Galle an Farbstoff nur beim Hämol, Hämogallol und Hämatin eine Steigerung aufzuweisen hat, beim Hämoglobin dagegen dem Normalen fast gleich ist, so kommt es uns doch hauptsächlich auf die absolute Farbstoffmenge allein an, da ja nicht die Concentration der Galle an Farbstoff für sich, sondern die überhaupt in der Galle enthaltene und mit ihr gelieferte Farbstoffmenge für die Beurtheilung einer Mehr- oder Wenigerbildung und einer Mehr- oder Wenigerausschei-

dung massgebend ist. Und in der That finden wir auch für die absolute Farbstoffmenge sowohl beim Hämoglobin, als auch bei allen seinen Derivaten, welche wir bei unseren Experimenten angewandt haben, eine mehr oder weniger bedeutende Vermehrung, die sogar noch einige Zeit nach dem Aussetzen der Substanzen anhält. Dass diese Gallenfarbstoffvermehrung auch wirklich durch Einwirkung der Medicamente verursacht worden ist, geht schon aus dem progressiven Ansteigen nach Verabreichung der Mittel und dem successiven Sinken nach Aussetzung derselben hervor. Dieses langsame allmähliche Ansteigen und Sinken giebt sogar einen Anhaltspunct dafür, wo der Herd der Gallenfarbstoffbildung zu suchen wäre, indem es unverkennbar auf die Leber und ihre Zellen hinweist. Aus alledem müssen wir nun schliessen, dass die Bildung des Gallenfarbstoffes aus dem Blutfarbstoffe stattfindet, ja sogar nicht allein aus diesem, sondern auch aus seinen Derivaten. Ist es schon anzunehmen, dass das Hämoglobin selbst vor der Resorption gewisse Veränderungen und Umwandlungen in den Verdauungsorganen eingeht, so beweist die colossale Steigerung der Farbstoffsecretion nach dem Hämol und Hämogallol und weniger beträchtlich nach dem Hämatin ganz unzweifelhaft, dass die Hämoglobinderivate ein sehr geeignetes Material für die Gallenfarbstoffbereitung darstellen, und dass die Zufuhr eines grösseren Bildungsmaterials in dem Organismus auch eine grössere Farbstoffbildung zur Folge hat. Ja unsere Resultate gestatten noch, wie schon oben angemerkt, einen weiteren Schluss, nämlich den, dass die Umwandlung des Hämoglobins und seiner

Darstellungsproducte in Gallenfarbstoff in der Leber, speciell in den Leberzellen, vor sich geht, wofür die Unregelmässigkeit, der langsame Verlauf und das progressive Ansteigen nach der Verabfolgung der Blutsstanzen und die lange anhaltende allmählig wieder sinkende Steigerung in der Farbstoffsecretion nach dem Aussetzen derselben sprechen.

Wir können uns diesen Vorgang so erklären, dass die resorbirten Substanzen allmählig in die Leber geführt, von den Leberzellen aufgenommen, zu Gallenfarbstoff umgewandelt und ausgeschieden werden unter Abspaltung von Eisen, welches an in den Lebercapillaren auftretende Leukocyten abgegeben wird, die es nach den für die Blutbildung bestimmten Organen, Milz und Knochenmark, befördern und als Material für neuen Blutfarbstoff abgeben. Diese Auffassung findet in den im „historisch-literarischen Theil“ erwähnten Arbeiten besonders den neueren genügsam Stütze.

Unsere Untersuchungen liefern aber auch zugleich neue Belege für die grosse und leichte Resorbirbarkeit des Hämols und Hämogallols und ihre ausserordentlich gute Verträglichkeit, da das Experimentalthier trotz der kolossal grossen Dosen nie ein Unwohlsein äusserte, ja sogar stets an Gewicht zunahm. Auch auf die Resorbirbarkeit des Hämoglobins und Hämamins, wenn auch weniger deutlich ausgesprochen, als bei dem Hämol und Hämogallol, lassen unsere Versuche schliessen. Dagegen können wir auf Grund unserer Untersuchungen vom Ferratin und Ferrum oxydatum saccharatum nur aussagen, dass sie in gewöhnlichen Dosen

gut vertragen werden, wir finden aber keine unzweideutige Anhaltspunkte, eine Resorption derselben anzunehmen.

Zwar bemerken wir nicht allein bei dem Hämoglobin und seinen Abkömmlingen, sondern auch beim Ferratin und Hornemannschen Eisen eine vermehrte Gallenabsonderung, allein es muss als zweifelhaft bezeichnet werden, ob dieselbe als Folge einer medicamentösen Einwirkung auf die Leber aufgefasst werden darf, weil wir gewichtige Gründe pro und contra haben. Wir haben schon bei der Besprechung der einzelnen Tabellen auf mehrere Momente aufmerksam gemacht, welche der Auffassung, es handle sich bei der gesteigerten Gallensecretion um eine cholagoge Wirkung der eingegebenen Medicamente, Zweifel in den Weg stellen. Es gehen auch solche Momente schlagend hervor, wenn wir auf die Durchschnittswerthe der in geänderter Anordnung zusammengestellten Versuchsreihen schauen, wie wir sie in Tabelle XIV niedergeschrieben haben, und wo jede Nachwirkungsperiode d. h. die erste Zeit nach dem Aussetzen des Medicaments, welche noch unzweifelhaft eine Nachwirkung desselben erkennen lässt, der Zwischenversuchsreihe ab- und der betreffenden Medicamentsversuchsreihe zugerechnet worden ist. Denn es ist ja klar, dass eine Secretion, die von einem im Körper aufgespeicherten Material beeinflusst wird, als keine normale bezeichnet werden kann, sondern noch als Folge der medicamentösen Wirkung aufgefasst werden muss. Freilich diene als Richtschnur zur Feststellung, wieviel Zeit zu der Nachwirkungsperiode noch zu rechnen sei, das Verhalten der absoluten Gallenfarbstoffausscheidung, weil die Wirkung der verabfolgten Substanzen auf dieselbe unverkennbar und ausser allen Zweifel war.

Analysiren wir nun diese neue Anordnung der Reihen, so fällt uns in der dritten die sehr minime Gallenmenge von 75 ccm auf. Wäre hier ein Medicament dem Thiere eingegeben worden, so hätte man sicherlich diese Gallenverminderung demselben zuschreiben wollen. Da es aber nicht der Fall ist, und die excessive Verminderung aus selbstverständlichen Gründen auch auf das vorangegangene Medicament (Hämol) nicht bezogen werden kann, so giebt diese Zahl einen schlagenden Beweis dafür, wie kolossal weit die Grenzen der physiologischen Schwankungen der Gallensecretion selbst für ganze Versuchsperioden sein können. Ferner finden wir in der fünften und neunten Reihe, die gleichfalls Normalversuche umfassen, trotz normaler Farbstoffsecretion eine Steigerung der Gallenmenge, welche die von uns angenommene Norm ganz erheblich überragt. Demgegenüber ergibt die achte Reihe, wo mit Hämoglobin experimentirt wurde, einen Durchschnittswerth (95 ccm) für die Gallenquantität, der so wenig von dem normalen differirt, dass diese Differenz gar nicht in Anschlag gebracht werden kann. Ziehen wir noch endlich den Umstand in Betracht, dass Winteler, Glass und Gertner bei demselben Experimentalthier als Durchschnittswert für die normale Gallenmenge noch unvergleichlich höhere Zahlen gefunden haben, als ich, selbst dann, wenn ich den von sämtlichen Versuchsreihen, ohne Unterschied ob mit oder ohne Darreichung von Substanzen, gewonnenen Durchschnitt von 101 ccm Galle in Rechnung bringen wollte, so hat die Auffassung, welche die Gallenvermehrung nach den von uns eingegebenen Medicamenten in das Gebiet der physiologischen Schwankungen verlegt, nicht sehr viel Auffallendes an sich. Denn konnten

wir doch für die gesteigerte Gallenfarbstoffsecretion gewisse Gesetzmässigkeiten ausfindig machen, während wir es für die Gallenvermehrung nicht im Stande sind, wenn wir von der (aus Tabelle XIII ersichtlichen) regelmässigen periodischen Wiederkehr nach Darreichung der Mittel absehen.

Andererseits aber beweisen alle diese hervorgehobenen Einwände nichts weiter, als das, wie gross die physiologischen Schwankungen der Gallensecretion an sich sind, vermögen aber nicht, die beobachtete cholagoge Wirkung nach den von uns dargereichten organischen Eisenverbindungen ganz in Abrede zu stellen. Denn die Steigerung der Gallenabsonderung im Vergleich mit der normalen geht nicht allein aus den Mittelzahlen der einzelnen Versuchsreihen (siehe Tabelle XIII) ganz unzweifelhaft hervor, sondern auch in den Durchschnittswerten der in geänderter Anordnung zusammengestellten Reihen (siehe Tabelle XIV) ist eine Vermehrung der Gallenmenge unverkennbar. Ja! diese so regelmässige periodische Wiederkehr der gesteigerten Gallensecretion zur Zeit der Darreichung sämtlicher verabfolgter Substanzen drängt zu der Annahme, dass die vermehrte Gallenabsonderung durch die Einwirkung der Medicamente auf die Leber hervorgerufen worden sei. Und in der That dürfte es nicht wundernehmen, dass die Leber durch die Ueberladung ihrer Zellen mit dem aufgenommenen Eisen in einen Zustand gesteigerter Drüsenhätigkeit geräth, der sich auch in vermehrter Gallenbildung äussert. Konnte doch auch Anselm⁵¹⁾, obgleich er nach Ferrum oxydatum saccharatum keine auffallende und nach Ferrum oxydatum

dialysatum nur eine unerhebliche Vermehrung der Gallenmenge beobachtete, eine ganz beträchtliche Steigerung der Gallensecretion nach Hämoglobin, Hämol und Hämogallol constatiren. Die gegentheiligen Angaben von Prevost und Binet¹¹⁾, welche nach Eisen eine Verminderung der Gallenabsonderung wahrgenommen haben wollen, sind wohl auf die Mangelhaftigkeit ihrer Methode zurückzuführen, denn diese Forscher untersuchten alle 5 Minuten die Gallenmenge, wobei sie die Beobachtung meist nur über 2—4 Stunden ausdehnten.

Literatur.

1. Berzelius. Über die Zusammensetzung der Galle: Annalen der Chemie und Pharmacie von Wöhler und Liebig. Band 33. Heft 2. Heidelberg 1840.
2. Berzelius. Übersicht über die Zusammensetzung der thierischen Flüssigkeiten. Journal für Chemie und Physik von Schweigger. Band 10. Heft 4. Nürnberg 1814.
3. Scherer. Über die Zusammensetzung und Eigenschaften des Gallenfarbstoffes: Annalen der Chemie und Pharmacie von Wöhler und Liebig. Band 53. Heft 3. Heidelberg 1845.
4. Platner. Die Galle im gesunden und krankhaften Zustande nach Bouisson. Wien 1847.
5. Krüss. Colorimetrie und quantitative Spectralanalyse in ihrer Anwendung in der Chemie. Hamburg und Leipzig 1891.
5. Tarchanoff. Über die Bildung von Gallenpigment aus Blutfarbstoff im Thierkörper. Pflügers Archiv für die gesammte Physiologie des Menschen und der Thiere. Band 9. 1874.
7. Tarchanoff. Zur Kenntniss der Gallenfarbstoffbildung Pflügers Archiv. Band 9. 1874.
8. Stadelmann. Der Icterus und seine verschiedenen Formen. Stuttgart 1891.

9. **Stadelmann**. Zur Kenntniss der Gallenfarbstoffbildung. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Band 15. 1882.
10. **Gorodecki**. Über den Einfluss des experimentell in den Körper eingeführten Hämoglobins auf Secretion und Zusammensetzung der Galle. Dissertation. Dorpat 1889 und Archiv für experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 27. 1890.
11. **Vossius**. Quantitative spectralanalytische Bestimmungen des Gallenfarbstoffes in der Galle. Dissert. Giessen 1879 und Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 11. 1879.
12. **Virchow**. Die pathologischen Pigmente: Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin von Virchow und Reinhardt. Band 1. 1847.
13. **Funke**. Lehrbuch der Physiologie. 3. Aufl. 1860. Bd. 1.
14. **Valentiner**. Günsburgs Zeitschrift für klinische Medicin. Dec. 1858. Bnd. 9.
15. **Holm**. Untersuchung über das Hämatoidin: Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre des Menschen und der Thiere. Bd. 10. 1870 und Journal für praktische Chemie. Band 100.
16. **Hoppe-Seyler**. Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse für Aerzte und Studierende. 5. Auflage. Berlin 1883.
17. **Salkowski**. Zur Frage über die Identität des Hämatoidin und Bilirubin: Hoppe-Seylers medicinisch-chemische Untersuchungen. Heft 3.
18. **Nencki und Sieber**. Untersuchungen für den Blutfarbstoff (Die Beziehungen des Blutfarbstoffes zu

- den Gallenfarbstoffen). Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 18. 1884.
19. **Hoppe-Seyler**. Einfache Darstellung von Harnfarbstoff (Hydrobilirubin) aus Blutfarbstoff: Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. Bd. 7. 1879.
20. **Frerichs und Staedeler**. Über die Umwandlung der Gallensäuren in Farbstoff: Joh. Müller's Archiv für Anatomie, Physiologie und medicinische Wissenschaften. 1856.
21. **Staedeler**. Ueber die Farbstoffe der Galle: Vierteljahrsschrift der Naturforscher-Gesellschaft in Zürich. Bd. 8 und Moleschotts Unters. zur Naturl. d. Menschen. Bd. 9.
22. **Kühne**. Beiträge zur Lehre vom Icterus: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med. Bd. 14. 1858.
23. **Heidenhain**. Physiologie der Absonderungsvorgänge in Hermanns Handbuch der Physiologie. Band 5. Leipzig 1880.
24. **M. Hermann**. De effectu sanguinis diluti in secretionem urinae. Dissert. Berolini 1859.
25. **Steiner**. Über die hämatogene Bildung des Gallenfarbstoffes. Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin von Du Bois Reymond und Reichert. 1873. Heft 2.
26. **Naunyn**. Beiträge zur Lehre vom Icterus. Archiv f. Anat., Physiol. u. wissensch. Med. von Du Bois Reymond und Reichert. 1868.
27. **Minkowski und Naunyn**. Beiträge zur Pathologie der Leber und des Icterus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 21.

28. Minkowski und Naunyn. Über den Icterus durch Polycholie und die Vorgänge in der Leber bei demselben. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 21.
29. Minkowski. Über den Einfluss der Leberextirpation auf den Stoffwechsel. Archiv f. exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. 21.
30. Stern. Über die normale Bildungsstätte des Gallenfarbstoffes. Dissert. Königsberg 1885 und Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 19. 1885.
31. Valentini. Über die Bildung des Gallenfarbstoffes beim Kaltblüter. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 24. 1888.
32. Joh. Müller. Handbuch der Physiologie. 4. Auflage. 1844. Bd. 1.
33. Kunde. De hepatis ranarum extirpatione. Dissert. Berolini 1850.
34. Moleschott. Untersuchungen über die Bildungsstätte der Galle. Archiv für physiologische Heilkunde von Vierordt. Band 11.
35. Löwit. Beiträge zur Lehre vom Icterus: Zieglers und Nauwerks Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. Band 4. 1889.
36. Anthen. Über die Wirkung der Leberzelle auf das Hämoglobin. Dissert. Dorpat 1889.
37. Kallmeyer. Über die Entstehung der Gallensäuren und die Betheiligung der Leberzellen bei diesem Process. Dissert. Dorpat 1889.
38. Hoffmann. Einige Beobachtungen betreffend die Functionen der Leber- und Milzzellen. Dissert. Dorpat. 1890.
39. Klein. Ein Beitrag zur Function der Leberzellen. Dissert. Dorpat 1890.

40. Baum. Die morphologisch-histologischen Veränderungen in den ruhenden und thätigen Leberzellen: Deutsche Zeitschrift für Thiermedizin und vergleichende Pathologie. Band 12. 1886.
41. Afanassiew. Über die anatomischen Veränderungen der Leber während verschiedener Thätigkeitszustände: Pflügers Arch. f. d. gesammte Physiol. Bnd. 30.
42. Afanassiew. Über Icterus und Hämoglobinurie, hervorgerufen durch Toluylendiamin und andere Blutkörperchen zerstörende Agentien: Zeitschrift für klinische Medicin von Frerichs, Leyden, Bamberger und Nothnagel. Band 6. Berlin 1883.
43. Vierordt. Die Anwendung des Spectralapparates zur Messung und Vergleichung der Stärke des farbigen Lichtes. Tübingen 1871.
44. Vierordt. Die Anwendung des Spectralapparates zur Bestimmung der Absorptionsspectra und zur quantitativen chemischen Analyse. Tübingen 1873.
45. Kunkel. Eisen- und Farbstoffausscheidung in der Galle. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bnd. 14. Bonn. 1877.
46. Hoppe-Seyler. Beiträge zur Kenntniss des Blutes der Menschen und der Wirbelthiere: Medicinisch-chemische Untersuchung von Hoppe-Seyler. Heft 4.
47. Maly. Untersuchungen über die Gallenfarbstoffe: Jahresberichte über die Fortschritte der Thier-Chemie oder der physiologischen und pathologischen Chemie von Maly. Band 2. Über das Jahr 1872, und Ann. Ch. Ph. 161 u. 163 (Jahr 1872).
48. Jaffe. Zur Lehre von den Eigenschaften und der Abstammung der Harnpigmente. Virchows Arch. f.

- pathol. Anat., Physiol. u. f. klin. Med. Band 47. Berlin 1869.
49. Quincke. Beiträge zur Lehre vom Icterus (Bildung von Gallenfarbstoff in Blutextravasaten). Virchows Arch. f. pathol. Anat. etc. Band 95.
50. Latschenberger. Die Bildung des Gallenfarbstoffes aus dem Blutfarbstoffe: Monatshefte für Chemie, Band 9, und Wiener academische Sitzungsberichte. Abtheilung III, Band 97. 1888; und Virchow-Hirsch Jahresberichte für die gesammte Medicin. Band 1. 1888.
51. Anselm. Über die Eisenausscheidung durch die Galle. Dissert. Dorpat 1891; und Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat. Bnd. 8. 1892.
52. Buchheim. Lehrbuch der Pharmakologie.
53. Podwyssotzki. Vorträge über Pharmakologie von Dybkowski. Kiew 1885, und Wratsch 1885. №№ 18, 19 u. 21. (Beide russisch.)
54. Scherpf. Über die Resorption und Assimilation des Eisens. Dissert. Würzburg 1878. Separat-Abdruck aus Rossbachs pharmakologischen Untersuchungen. Band 2.
55. Dietl und Heidler. Zur Frage über die Resorption von Eisenverbindungen. Vierteljahrschrift für die praktische Heilkunde. Herausgegeben von der Medicinischen Facultät in Prag. 1874. Einunddreissigster Jahrgang. Zweiter Band, oder der ganzen Folge hundertzweiundzwanzigster Band.
56. Nothnagel und Rossbach. Handbuch der Pharmakologie.
57. Harnack. Lehrbuch der Arzneimittellehre. 1883.

58. Kletzinsky. Ein kritischer Beitrag zur Chemiatrie des Eisens. Zeitschrift der kaiserlich - königlichen Gesellschaft der Aerzte zu Wien; redigirt von Hebra. Zehnter Jahrgang. Bnd. 2.
59. L u t o n. Études de Thérapeutique générale et spéciale etc. Paris 1881.
60. K o b e r t. Zur Pharmakologie des Eisens und Mangans. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 16. 1883.
61. M e y e r u n d W i l l i a m s. Über acute Eisenwirkung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 13. 1880.
62. B u n g e. Über die Assimilation des Eisens. Zeitschrift für physiologische Chemie von Hoppe - Seyler. Bnd. 9. 1885.
63. G m e l i n. Versuche über die Wege, auf welche Substanzen aus dem Magen und Darmkanal ins Blut gelangen. Heidelberg. 1820.
64. H a m b u r g e r. Ueber die Resorption von Arzneistoffen durch die Vaginalschleimhaut. Prager Vierteljahrschrift für die praktische Heilkunde 1876. 33. Jahrgang. 2 Bnd. oder der ganzen Folge 130 Bd.
65. M ü l l e r. Ueber das Vorkommen von Eisen im Harn bei verschiedenen Krankheiten und nach Zufuhr von Eisenpräparaten. Dissert. Erlangen 1882.
66. W a l t e r. Zur Frage über die Aufnahme von Eisenpräparaten bei gesunden Menschen. Wratsch 1887 p. 888 (Russisch).
67. G o t t l i e b. Beiträge zur Kenntniss der Eisenausscheidung durch den Harn. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bnd. 26. 1890.
68. S o c i n. In welcher Form wird das Eisen resorbirt? Zeitschr. f. physiol. Chem. Bnd. 15. Heft 2. 1891.

69. **Damaskin.** Zur Bestimmung des Eisengehaltes des normalen und pathologischen Menschenharnes. Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat, herausgegeben von Prof. Kobert. Bnd. 7. 1891.
70. **Kumb erg.** Ueber die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens aus dem Organismus. Arb. des pharmakol. Inst. zu Dorpat. Bnd. 7. 1891.
71. **Busch.** Ueber die Resorbirbarkeit einiger organischer Eisenverbindungen. Arb. des pharmakol. Inst. zu Dorpat. Bnd. 7. 1891.
72. **Cahn.** Ueber die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse des Mangans im Organismus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 18. 1884.
73. **Grahe.** Ueber die Einwirkung des Zinks und seiner Salze auf das Blut und den Blutfarbstoff. Arb. des pharmakol. Inst. zu Dorpat. Bnd. 9. 1893.
74. **Mayer.** De ratione qua ferrum mutatur in corpore. Dissert. Dorpat 1850.
75. **Kölliker und Müller.** Einige Untersuchungen über die Resorption von Eisensalzen. Verhandlungen der physikalisch-medizinischen Gesellschaft zu Würzburg. Bnd. 6. 1856.
76. **Quincke.** Zur Physiologie und Pathologie des Blutes. Deutsches Archiv für klinische Medicin. Bnd. 33. 1883.
77. **Glaevecke.** Ueber subcutane Eiseninjectionen. (Ueber die Ausscheidung und Vertheilung des Eisens im thierischen Organismus nach Einspritzungen von Eisensalzen. Dissert. Kiel. 1883). Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bnd. 17. 1883.
78. **Jacobj.** Ueber Eisenausscheidung aus dem Thierkörper

- nach subcutaner und intravenöser Injection. Dissert. Strassburg. 1887.
79. **Dietl.** Experimentelle Studien über die Ausscheidung des Eisens: Sitzungsberichte der Königlichen Academie der Wissenschaften. Bnd. 71. Abth. III, Wien 1875.
80. **Zaleski.** Zur Frage über die Ausscheidung des Eisens aus dem Thierkörper und zur Frage über die Menge dieses Metalls bei hungernden Thieren. Arch. für exp. Pathol. und Pharmakol. Band 23. 1887.
81. **Zaleski.** Studien über die Leber. Zeitschrift für physiol. Chem. von Hoppe-Seyler. Bnd. 10. 1886.
82. **Wichert.** Ueber den Uebergang von Metallsalzen in die Galle. Dissert. Dorpat. 1881.
83. **Kunkel.** Zur Frage der Eisenresorption. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bnd. 50.
84. **Novi.** Il ferro nella bile. Annali di chimica e di farmacologia. Bnd. 9. Serie 5. 1890; cf. Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften 1891 Nr. 16.
85. **Bidder und C. Schmidt.** Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Mitau und Leipzig 1852.
86. **Lehmann, Müller, Munk, Senator und Zuntz.** Untersuchungen an 2 hungernden Menschen. Supplementheft zu Virchows Archiv Bnd. 131. 1893.
87. **C. Voit.** Ueber die Beziehungen der Gallenabsonderung zum Gesamtstoffwechsel im thierischen Organismus. Festschrift für die Universität Würzburg. 1882.
88. **Fr. Voit.** Beiträge zur Frage der Secretion und Resorption im Dünndarm. Zeitschrift für Biologie von W. Kühne und C. Voit. Neue Folge Bnd. 11.

- Der ganzen Reihe 29 Band. München und Leipzig 1892.
89. Dastre. Ueber die Ausscheidung des Eisens durch die Galle (De l'élimination du fer par la bile; Archives de Physiologie normale et pathologique Bnd. 3. Serie 5. Nr. 1. 1891). Petersburger medicinische Wochenschrift 1892, Nr. 2. Centralblatt für Physiologie Bnd. 5.
90. Jacobj. Ueber das Schicksal der in das Blut gelangten Eisensalze. Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. Bnd. 28. 1891.
91. Stender. Mikroskopische Untersuchungen über die Vertheilung des in grossen Dosen eingespritzten Eisens im Organismus. Arb. d. pharmak. Inst. zu Dorpat. Bnd. 7. 1891.
92. Gottlieb. Ueber die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens. Zeitschr. für physiol. Chem. von Hoppe-Seyler Bnd. 15. 1891.
93. Kunkel. Ueber das Vorkommen von Eisen nach Blutextravasationen. Zeitschr. f. phys. Chem. Bnd. 5. 1881.
94. Saimojloff. Beiträge zur Kenntniss des Verhaltens des Eisens im thierischen Organismus. Arb. d. pharmakol. Institut. zu Dorpat Bnd. 9. 1893.
95. Lipski. Ueber die Ablagerung und Ausscheidung des Eisens aus dem thierischen Organismus. Arb. d. pharmakol. Inst. zu Dorpat Bnd. 9. 1893.
96. Sacher. Zur Kenntniss der Wirkung der Zinksalze. Arb. des pharm. Inst. zu Dorpat Bnd. 9. 1893.
97. Quincke. Ueber die Ausscheidung von Arzneistoffen durch die Darmschleimhaut. Du Bois Reymonds' Arch. f. Anat. Physiol. u. med. Wissensch. 1868.

98. Bunge. Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie. Leipzig 1889.
99. Hüfner. Quantitative Spectralanalyse und ein neues Spectrophotometer. Leipzig 1878. Abhandlung aus dem Journal für Chemie Neue Folge, Bnd. 16. besonders abgedruckt.
100. Zöllner. Photometrische Untersuchungen mit besonderer Rücksicht auf die physische Beschaffenheit der Himmelskörper. Leipzig 1865.
101. Loewenton. Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss einiger Abführmittel und der Clysmata auf Secretion und Zusammensetzung der Galle, sowie deren Wirkung bei Gallenabwesenheit im Darne. Dissert. Dorpat. 1891.
102. Dombrowski. Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss einiger Abführmittel auf Secretion und Zusammensetzung der Galle, sowie über deren Wirkung bei Gallenabwesenheit im Darm. Dissert. Dorpat 1891.
103. Glass. Ueber den Einfluss einiger Natronsalze auf Secretion und Alkaliengehalt der Galle. Dissert. Dorpat 1892.
104. Winteler. Experimentelle Beiträge zur Frage des Kreislaufes der Galle. Dissert. Dorpat 1892.
105. Gertner. Experimentelle Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Gallensecretion. Dissert. Jurjew 1893.
106. Kobert. Ueber den jetzigen Stand der Eisenfrage. St. Petersburg. medicin. Wochenschr. 1891 Nr. 9.
107. Kobert. Ueber resorbirbare Eisenpräparate. St. Petersburg. medicin. Wochenschr. 1891 Nr. 49.
108. Grünfeld. Ueber zwei neue Eisenpräparate: Hämol

- und Hämogallol. Sonder-Abdruck aus der Deutschen medicinischen Wochenschrift. 1893 Nr. 3.
109. M a n d e l s t a m m. Ueber den Einfluss einiger Arzneimittel auf Secretion und Zusammensetzung der Galle. Dissert. Dorpat 1890.
110. S c h m i e d e b e r g. Ueber das Ferratin und seine diätetische und therapeutische Anwendung. Centralblatt für klinische Medicin, redigirt von Unverricht (Magdeburg). Vierzehnter Jahrgang Nr. 45. 1893.
111. P r e v o s t u n d B i n e t. „Recherches experimentales relatives à l'action des médicaments sur la sécrétion biliaire etc. Revue médicale de la Suisse romande Nr. 5, 1888. (Experimentelle Untersuchungen, betreffend die Wirkung der Medicamente auf die Secretion der Galle und die Ausscheidung derselben durch dieses Secret. Maly's Jahresberichte der Thier-Chemie. Band 18. Ueber das Jahr 1888).

Thesen.

1. Der Gallenfarbstoff wird im Organismus aus Blutfarbstoff oder aus dessen Derivaten gebildet.
2. Die Leber ist nicht bloss Excretions-, sondern auch Secretionsorgan für den Gallenfarbstoff, da die Bildung desselben in den Leberzellen stattfindet.
3. Bei der Behandlung von Krankheiten, bei welchen die Blutbildung befördert werden soll (Chlorose), verdienen die aus Blut dargestellten organischen Eisenverbindungen (Hämol, Hämogallol) den Vorzug vor den gewöhnlichen Eisenpräparaten.
4. Bei der Behandlung der Sommerdiarrhoe der Kinder ist die Tinctura nervino-tonico Bestuscheffii (Spiritus ferri sesquichlorati aethereus) sehr zu empfehlen.
5. Bei der Cholera hat das Verhalten des Sensoriums eine hohe prognostische Bedeutung.
6. Bei der Behandlung des mit hoher Körpertemperatur verlaufenden Kindertyphus verdient das lauwarme Bad (ca. 27° R.) den Vorzug vor allen anderen hydrotherapeutischen Methoden.

7. Die das häusliche Familienglück am häufigsten untergrabende Krankheit ist die Gonorrhoe, die unter den venerischen Krankheiten die schlimmste Bedeutung hat, nicht allein, weil sie der Therapie sich schwerer, als die anderen *Dona veneris* fügt, sondern vielmehr, weil ihr vom Publicum eine viel zu leichte Bedeutung zugeschrieben wird, und sie vor der Ehe wenig zurückschreckt.
 8. An eine einigermaßen rationelle Bekämpfung der Verbreitung venerischer Krankheiten wird nur dann gedacht werden können, wenn die Prostitution nur in bestimmten, von der Regierung überwachten Anstalten erlaubt sein wird, wo nicht bloss die Prostituirten einer täglichen ärztlichen Controlle unterliegen, sondern auch jeder Einlass begehrende Mann unmittelbar vorher einer ärztlichen Untersuchung sich unterziehen muss.
-