

21936.

Ueber den

Uebergang von Metallsalzen in die Galle.

INAUGURAL-DISSERTATION,

welche

mit Bewilligung der Hochverordneten

Medicinischen-Facultät der Kaiserlichen Universität zu

DORPAT

zur Erlangung

des

Doctorgrades

öffentlich vertheidigen wird

Eric Wichert,

Rigenser.



DORPAT.

Buchdruckerei und Lithographische Anstalt von Carl Schulz.

1860.

I m p r i m a t u r

haec dissertatio ea conditione, ut simulac typis fuerit excusa,
numerus exemplorum lege praescriptus tradatur collegio ad
libros explorandos constituto.

Dorpati Livon. die XXVII. m. Septembr. anni MDCCCLX.

N^o 236.
(L. S.)

Dr. Buchheim,
med. ord. h. t. Decanus.

Seinem Vater

Dr. med. **E d u a r d W i c h e r t.**

D23457

Wenn auch mehrfach behauptet worden, dass die in den Organismus eingeführten Substanzen, vorzüglich die Metallsalze, zum Theil in der Galle wiedergefunden werden, so ist doch die Zahl der bisher angestellten directen Versuche eine verhältnissmässig geringe; es fehlt den meisten Angaben eine genauere inductive Begründung.

Auf den Vorschlag des Herrn Prof. Schmidt habe ich mich bemüht, diese Lücke durch experimentelle Prüfung einer Reihe bis dahin ununtersuchter Stoffe nach Kräften zu ergänzen, und ergreife die Gelegenheit dem Herrn Prof. Schmidt, für die lebenswürdige Bereitwilligkeit mit welcher er mich bei meinen Untersuchungen unterstützte, sowie den Herrn Prof. Bidder und Kupffer, welche mir bei dem operativen Theil meiner Arbeit ihre gütige Hilfe nicht versagten, öffentlich meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Frühere Untersuchungen.

Die ersten Versuche, die zur Ermittlung des Ueberganges der Metalle aus dem Blute in die Galle angestellt worden sind, finden wir in der Abhandlung über eine medicinisch-chemische Untersuchung zweier Zinkvergiftungen von Dr. v. Sartorius und Dr. J. P. Monheim¹⁾ niedergelegt. Es sind diese Versuche in Folge einer gerichtlich-medicinischen Untersuchung angestellt worden, wie es sich aus dem Titel ersehen lässt, und haben allerdings zu positiven Resultaten geführt. Das dabei eingeschlagene mangelhafte Verfahren entbehrt indessen jeglicher genauen Begründung, so dass diese Resultate als ziemlich zweifelhaft anzusehen sind.

Viel exacter und planmässiger ist das Verfahren, welches A. Michaelis²⁾ in seinen Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen des Zinkoxyds einschlägt. Der Verfasser

1) Meurer. Archiv für Pharmacie. 1828. Bd. XXIV. pag. 23.

2) Archiv für physiologische Heilkunde. 1851. Bd. X. pag. 109. (von Gmelin fälschlich Archiv für pathologische Anatomie angegeben).

hat in 10 Versuchen an Thieren, die er längere oder kürzere Zeit mit Zinkoxyd gefüttert, den Uebergang dieses Metallsalzes in die verschiedenen Organe dargelegt. Nur in 2 Fällen erhielt er zweifelhafte Resultate, in den übrigen 8 wurden stets mehr oder weniger deutlich nachweisbare Mengen von Zink in der Leber und Galle wiedergefunden.

E. Harless³⁾ fand in seinen Untersuchungen über das blaue Blut einiger wirbellosen Thiere und dessen Kupfergehalt, dieses Metall bei *Acanthias Zeus*, *Conger vulgaris*, *Helix pomatia* nicht allein constant in der Leber, sondern als integrirenden Bestandtheil ihres Blutes, wie das Eisen bei den Wirbelthieren. Er leitet die Ursache dieser Erscheinung von dem Aufenthalte dieser Cephalopoden ab, indem sie sich, entweder in kupferhaltigen Gewässern, oder an den Seeküsten, wo der Kupfergehalt des Wassers von dem Kupferbeschlag der Schiffe herühren soll, aufhalten. Er schliesst daraus, dass das Kupfer kein integrierender Bestandtheil des Organismus ist, sondern durch zufällige Umstände von aussen in denselben aufgenommen wurde.

Als man anfang sich mit der Leistungsfähigkeit der drüsigen Organe und deren Produkten mehr zu beschäftigen, wurden auch Versuche in Bezug auf die Fälle angestellt, welche das Eliminationsvermögen dieser, für verschiedene Stoffe im Verhältniss zu den anderen Drüsensäften darthun sollten. So fand Cl. Bernard,⁴⁾ nach Injection von Ferrocyankalium in

3) Harless. Müller's Archiv. 1847. pag. 148.

4) Archives generales de medecine 5me serie. 1853. Tome I. p. 8. j'ai constaté que le prussiate jaune de potasse avait passé dans la bile, tandis que le

die Venen von Hunden, die mit einer Gallenblasen- und Pancreasfistel behaftet waren, dasselbe in kürzerer Zeit in der Galle als im pancreatischen Saft wieder. Ebenso verhielt es sich mit dem Zucker, der sowol in die Galle als in den Urin in gleichem Verhältniss überging, doch nur dann wenn eine grosse Menge dieses Stoffes im Blute circuirte⁵⁾. Iodkalium geht nach den Versuchen von Bernard in verhältnissmässig längerer Zeit aus dem Blute in die Galle, als in den Speichel und pancreatischen Saft, über⁶⁾

In neuester Zeit erschienen über diesen Gegenstand die Untersuchungen von Dr. Mosler⁷⁾.

Er experimentirte an Hunden die mit einer permanenten Gallenfistel behaftet waren, denen er den Stoff entweder in die Vene injicirte, oder mit der Nahrung vorsetzte, und dann die Galle in verschiedenen Zwischenräumen auffing. Auf diese Weise untersuchte er den Uebergang in die Galle von: Jodkalium, schwefelsaurem Kupferoxyd, Calomel, Terpentinöl, Chinin, Benzoessäure, Salpeter, Zucker. Die Untersuchungen, mit der grössten Genauigkeit angestellt, haben theils positive, theils negative Resultate ergeben.

Fassen wir der besseren Uebersicht wegen die bisher angestellten Versuche und deren Resultate über den Uebergang der

suc pancreatique sécrété au moment où la substance circulait dans le sang, n'en contenait pas;

5) Ebendasselbst pag. 9. quand il existe de très-grandes proportions de sucre dans le sang, il en passe dans la bile comme dans l'urine

6) Ebendasselbst pag. 10. j'ai constaté également le passage rapide de l'iodure de potassium; tandis que, dans la bile et dans l'urine, ce n'est que beaucoup plus tard que la présence de ces substances y devient évidente

7) Virchow's Archiv für pathologische Anatomie. Bd. XIII. pag. 29.

Stoffe aus dem Blute in die Galle zusammen, so hat mit positivem Resultate Sartorius Zinkoxyd, Harless das Kupfer. Cl. Bernard Jodkalium, Ferrocyankalium und Zucker, Mosler Zucker (Rohrzucker leichter als Traubenzucker), Jodkalium und schwefelsaures Kupferoxyd nachgewiesen.

Mit negativem Erfolge operirte Mosler. Er fand, dass Terpentinöl, Benzoesäure, schwefelsaures Chinin, Calomel und Salpeter nicht in die Galle übergehen.

Wass nun die Wahl der Stoffe anbelangt die ich zu meinen Versuchen benutzt habe, so habe ich sie fast alle aus der Reihe der in der Pharmacologie gebräuchlichsten Metallsalze genommen, mit Ausnahme der von Mosler und Sartorius bereits mit positiven Erfolgen untersuchten, indem ich hoffe auf diese Weise meinen Untersuchungen einen, wenn auch nur geringen, praktischen Werth zu verleihen.

Eigene Versuchsreihen.

Die Frage, ob und in welcher Menge in den Thierkörper eingeführte Stoffe intermediär durch die Leber in die Gallengänge secernirt werden, kann nur durch eine fortlaufende Reihe von Beobachtungen an permanenten Gallenfisteln vollständig entschieden werden.

Leider missglückten mehre Versuche zu Herstellung derselben, obgleich das dabei eingeschlagene Verfahren genau dem entsprach, welches in früheren Jahren, bei ähnlichen Versuchen im physiologischen Kabinet der hiesigen Universität

eingehalten, und, mit den schönsten Erfolgen gekrönt, für das zweckmässigste anerkannt worden war. Der Grund weshalb die Thiere einen, höchstens 3 Tage die Operation überlebten, ob Mangel an guter Pflege, oder ob den Thieren die starke Opiumnarcose während der Operation nicht zuträglich war, liess sich nicht ermitteln. Ich sah' mich daher genöthigt, zu der Methode des einmaligen Experimentirens meine Zuflucht zu nehmen. Aus diesem Grunde war es mir nicht möglich, eine quantitative Bestimmung der in den Organismus eingeführten Stoffe anzustellen. Wenn es mir daher in den meisten Fällen gelungen ist, der Hauptfrage in dem vorliegenden Falle zu genügen, so ist das Thema doch lange nicht erschöpft, indem sich bei Bearbeitung desselben eine Menge offen bleibender Fragen herausstellten, die bei einer genauen Beobachtung nicht unberücksichtigt gelassen werden dürfen.

Hauptsächlich waren es Katzen und Kaninchen, welche ich zu meinen Versuchen benutzte, da mir von diesen eine grössere Menge zu Gebote stand. Nachdem den Thieren der Stoff entweder mit der Nahrung vorgesetzt, oder einige Stunden nach der Fütterung in einer in Wasser gelösten, oder darin suspendirten Form in den Magen injicirt worden war, wurden sie nach 4—6 Stunden getödtet, im Falle sie nicht schon früher den Wirkungen des Salzes erlagen. Der Vorsicht halber wurde den Katzen, damit sie den Mageninhalt nicht erbrechen, meist der Oesophagus unterbunden. Die geringe Anzahl Hunde, über welche ich zu verfügen hatte, wurde zu den Versuchen, eine permanente Gallenfistel zu gewinnen, benutzt. Damit ich indessen, im Fall des Misslingens der Operation, einen Nutzen

von den Thieren hätte, erhielten sie 4—5 Stunden vor der Operation einen Stoff. So konnte die bei der Operation erhaltene Galle zu einem einmaligen Versuche benutzt werden. Bald nach der Operation noch den Thieren einen Stoff einzugeben, wagte ich einerseits nicht, weil die unvermeidliche Zerrung des Thieres namentlich der eingebundenen Cantile, beim Auffangen der Galle dem begonnenen Adhäsionsprocesse hinderlich gewesen wäre, andererseits aber die eingeführte Substanz einen schädlichen Einfluss auf das ohnehin durch Operation geschwächte Thier nicht ausüben konnte.

I. Versuch mit Jodkalium.

Erster Versuch. Am 28. Mai, 8 Uhr Morgens, erhielt eine Hündin, welche um 11 Uhr während einer Opiumnarcose operirt werden sollte, 1 grm. Jodkalium in c. 20 CC. Wasser gelöst. Bei der Eröffnung enthielt die Gallenblase nur eine geringe Menge dickflüssiger, gelblich gefärbter Galle. Da die Opiumnarcose fast 4 Stunden währte, so hatte ich Gelegenheit die Galle in Zwischenräumen von einer Stunde aufzufangen. Später scheiterte jeder Versuch die Galle aufzufangen an der Unruhe des Thieres. Zwanzig Stunden nach der Operation ging das Thier in Folge einer *perit. exsud.* wie es die Section erwies, zu Grunde.

Das Verfahren, um das Jodkalium in der Galle nachzuweisen, war folgendes:

Nachdem die verschiedenen Gallenmengen einzeln abgedampft und eingeäschert waren, wurde der Rückstand mit Wasser ausgelaugt, filtrirt und die wässrige Lösung eingedampft.

Ein Theil des Rückstandes wurde zur Prüfung auf den Eisengehalt der Galle benutzt, welcher sich auch nach Zusatz von Salzsäure und Ferrocyankalium durch eine bläuliche Färbung erkennen liess.

Um nun die Anwesenheit des Jod in der Galle zu ermitteln, wurde der Rest des Rückstandes mit Salzsäure befeuchtet und dieser Auflösung Palladiumchlorür zugesetzt. Es zeigte indessen weder der Gallenblaseninhalt noch das Secret der Gallenblase eine Farbenveränderung.

Ein Versuch mit Stärkemehlkleister und Chlorwasser ergab ebenfalls negative Resultate, da hier die blaue Färbung des Kleisters, welche die Anwesenheit von Jod darlegt, fehlte.

Zweiter Versuch. Am 31. Mai, 6 Uhr Abends, wurde einem Kaninchen eine Lösung von $\frac{1}{2}$ grm. Jodkalium in c. 10 CC. in Wasser durch eine Schlundsonde in den Magen injicirt.

Ein Versuch 2 Stunden nach der Aufnahme des Jodkalium eine Harnentleerung mittelst eines Katheters zu bewerkstelligen, scheiterte. Den 1. Juni, 9 Uhr Morgens, also 15 Stunden nach der Aufnahme des Jod, wurde dem Thiere die Gallenblase geöffnet und eine Cantile in dieselbe geführt um das Secret im Verlauf von 2 Stunden aufzufangen.

Die sehr schlaffe Gallenblase enthielt nur sehr wenig dunkelgrüne Galle. Das Verfahren, um den Jodgehalt dieser Gallenmenge zu ermitteln, war dem bereits angegebenen gleich. Bei der Behandlung mit Stärkekleister waren keine Spuren von Jod wahrzunehmen; sehr schwache nach Zusatz von Palladiumchlorür.

Auf gleiche Weise wurde das in zwei Stunden ausgeflossene Secret behandelt.

Schon beim Zusatz von Chlorwasser und Stärkekleister trat eine unzweifelhafte Jodreaction ein.

Der während der Operation gelassene Harn zeigte bei der Behandlung mit Chlorwasser und Stärkekleister einen sehr starken Jodgehalt. Ebenso liess sich in dem Inhalt der Harnblase Jod nachweisen.

2. Versuch mit Bromkalium.

Einer grossen Katze wurde am 12. August, 6 Stunden nach der letzten Fütterung, eine Lösung von 1 grm. Bromkalium in c. 10 CC. Wasser in den Magen injicirt. Da das Thier nur zu einem einmaligen Versuche benutzt werden sollte, so wurde es nach 5 Stunden getödtet. Die sehr gefüllte Gallenblase enthielt eine dunkelbraune, fadenziehende Galle, die auf ihren Bromgehalt auf folgende Weise untersucht wurde.

Nachdem die Gallenmenge im Wasserbade eingedampft, der Rückstand gegläht und eingeäschert war, wurde die Asche ausgelaugt, filtrirt und die wässrige Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde in einigen Tropfen Wasser gelöst mit Salzsäure und Chlorwasser versetzt, worauf die Mischung eine gelbliche Färbung annahm, die auf die Anwesenheit von Brom deutete. Noch deutlicher trat die Reaction hervor, als man dieser Mischung einige Tropfen Aether zufügte und sie dann schüttelte. Nach einigem Stehenlassen setzte sich der Aether, intensiv gelb gefärbt, auf der Oberfläche der Flüssigkeit ab, ein Beweis, dass

wir es in diesem Falle mit einer ätherischen Bromlösung zu thun hatten.

Wenn man die Resultate der Untersuchung dieser beiden Stoffe, welche ihren chemischen Eigenschaften nach zu einer Gruppe gehören, mit einander vergleicht, so geht daraus hervor, dass der Uebergang des Jod aus dem Blut in die Galle einer Zeit bedarf, die bedeutend länger ist als beim Brom, und als es sich bei der Löslichkeit dieses Salzes erwarten liesse. Es stimmen diese Resultate mit denen von Cl. Bernard überein, welcher ebenfalls ein verhältnissmässig langes Verweilen des Jod im Organismus beobachtet haben will. Aus dem ersten Versuche mit Jod ersieht man, dass nach 3—4 Stunden noch keine Spur von Jod in der Galle zu finden ist. Im zweiten Versuche findet man erst nach 16 Stunden deutliche Spuren, während im Harn sich schon nach 15 Stunden, ja wahrscheinlich noch früher, Jod hätte nachweisen lassen.

3. Versuch mit Ferridcyankalium.

Einem Kaninchen wurden am 2. Juni 3 Stunden nach der Fütterung $\frac{1}{2}$ grm. Ferridcyankalium in c. 10 CC. Wasser gelöst, durch eine Schlundsonde in den Magen injicirt. Sechs Stunden nach der Injection wurde die Gallenblase geöffnet, eine Canüle in dieselbe geführt und das Secret 2 Stunden nach der Eröffnung der Blase aufgefangen. — Die Gallenblase war sehr schlaff und enthielt nur eine sehr geringe Menge dunkler Galle.

Bei der Prüfung des Inhalts der Gallenblase, wie auch des Secretes auf den Gehalt an Ferridcyankalium, wurde folgendes Verfahren eingeschlagen. Es wurden die einzelnen Portionen mit Salzsäure versetzt, filtrirt und das Filtrat mit Eisenchlorid zusammengebracht. Falls das Filtrat Ferrocyankalium enthielt, hätte sofort ein blauer Niederschlag von Berlinerblau entstehen müssen. Allein es ergab die Untersuchung der verschiedenen Gallenmengen negative Resultate.

Es blieb noch eine Möglichkeit übrig auf welche Weise der Stoff in die Galle übergegangen sein konnte, dass sich nämlich ein Ferrocyan-Albuminat gebildet hatte, welches, durch die Behandlung der Galle mit verdünnter Salzsäure gefällt, auf dem Filtrum zurückgeblieben war.

Um hierüber Aufschluss zu erhalten wurden die Filtra eingäschert, mit Salzsäure erschöpft und die Lösung auf ihren etwaigen Eisenoxydgehalt geprüft, indem ihm Ferrocyankalium zugesetzt wurde. Es bildete sich alsbald eine bläuliche Trübung, ein Beweis dass in der Lösung, durch Zerstörung des Ferrocyanalbuminats gebildetes, Eisenoxyd enthalten war.

Die Untersuchung des Harns ergab gleich bei der Behandlung mit Eisenchlorid einen dunkelblauen Niederschlag, ein Beweis, dass wir es auch hier mit Ferridcyankalium zu thun hatten; das Ferridcyankalium geht demnach zu Ferrocyankalium reducirt in Galle und Harn über.

4. Versuch mit Rhodankalium.

Am 3. Juni wurden einer sehr grossen Katze eine Lösung von $\frac{1}{2}$ grm. Rhodankalium in c. 20 CC. Wasser, durch die Schlundsonde in den Magen injicirt. Fünf Stunden nach der Injection wurde das Thier getödtet und die Galle und der Harn in folgender Weise auf die Gegenwart von Rhodan geprüft. Es wurde zunächst der Galle eine genügende Menge Salzsäure zugesetzt, um freie Rhodanwasserstoffsäure zu erhalten, dann filtrirt und dem Filtrat Eisenchlorid zugesetzt. Es entstand eine blutrothe Färbung der Mischung, die die Gegenwart des Rhodan aufs Entschiedenste darthat.

Ganz in derselben Weise wurde mit dem sehr stark alkalischen Harn verfahren. Es ergab indessen die Behandlung mit Eisenchlorid ein negatives Resultat.

Zwei Möglichkeiten sind es, welche das Fehlen des Rhodan im Harn bedingt haben. Entweder ist der Schwefelgehalt des Rhodan im Organismus in Schwefelsäure verwandelt worden, oder es hatte, was wahrscheinlicher ist, die Gallenblase ihren Inhalt zur Zeit der Tödtung noch nicht auf die Oberfläche ergossen, da nach Wöhler und Frerichs⁸⁾ das Rhodan, selbst in sehr geringen Mengen in den Organismus gebracht, sich im Harn nachweisen lässt.

5. Versuch mit Nitroprussidnatrium.

Einem grossen Hunde wurden am 20. August 6 Uhr Morgens c. 10 CC. einer gesättigten Nitroprussidnatriumlösung seiner Nah-

8) Liebig's Annalen der Chemie Bd. 65. Pag. 342. Jahrgang 1848.

zung beigemischt, welche er auch sogleich verschlang ohne dass sich besondere Reactionserscheinungen zeigten. Da das Thier zu Versuchen mit einer permanenten Gallen fistel benutzt werden sollte, so wurde um 11 Uhr, behufs dieser Operation, die Blase ihres Inhalts entleert. Um die Secretion der Galle genauer controliren zu können, wurde die aufgeblasene und getrocknete Harnblase eines kleineren Thieres mit der Cantile, welche in die Gallenblase eingebunden war, durch ein Kautschukrohr verbunden.

Zunächst lag der Inhalt der Gallenblase zur Untersuchung vor.

Nachdem eine bestimmte Gallenmenge mit Wasser verdünnt war, wurden derselben einige Tropfen Schwefelammonium zugesetzt. Die Prüfung ergab ein negatives Resultat, da die charakteristische blaue Färbung der Mischung nicht erfolgte.

Die Gallenmenge, zwölf Stunden nach der Aufnahme des Salzes secretirt, reagierte ebenso wenig auf den Zusatz von Schwefelammonium. Die Untersuchung des Gallensecretes 24 Stunden nach der Aufnahme des Salzes, auf dieselbe Weise behandelt, ergab auch ein negatives Resultat.

Da durch Unachtsamkeit das Thier sich die Cantile aus der Gallenblase gerissen hatte, so beschränkte sich die Gallenmenge, 48 Stunden nach der Aufnahme des Salzes erhalten, bloss auf ein Minimum. In dieser sehr geringen Menge liessen sich bei der Behandlung mit Schwefelammonium sehr starke Spuren des Salzes nachweisen.

Bald darauf endete das Thier. Der Inhalt der Harnblase,

denselben Untersuchungen wie die Galle unterzogen, gab bei der Prüfung negative Resultate.

Das Fehlen des Salzes im Harn berechtigt zur Annahme dass dasselbe noch nicht von der Galle ausgeschieden, somit also bei seinem ersten Auftreten in der Galle untersucht worden war.

Um diese Annahme zu bestätigen wurden einem Hunde im Verlauf von 24 Stunden 5 CC. einer Nitroprussidnatriumlösung in kleineren Gaben der Nahrung beigemischt. Das Thier wurde in einen Behälter gesetzt, welcher mit einer Vorrichtung den Harn aufzufangen versehen war. Obgleich das Thier während dieser Zeit seine Nahrung ausgetrocknet hatte, war anzunehmen, dass soviel vom Salze resorbirt worden war, um es im aufgefundenen Harn nachweisen zu können. Indessen ergaben die Untersuchungen mit diesem ein negatives Resultat.

Es widerspricht dieses Resultat total dem im ersten Versuche gefundenen, hat aber mehr Sicherheit für sich. Denn wenn man die leichte Zersetzbarkeit des Salzes berücksichtigt, so kann man annehmen, dass diese im Organismus vor sich geht, bevor der Stoff resorbirt worden und es dürfte die Anwesenheit desselben in der Galle beim ersten Versuche auf eine nicht gehörig beobachtete Genauigkeit beim Auffangen der Galle zu beziehen sein.

6. Versuch mit Eisen.

Einem grossen Hunde wurde am 26. Mai 8 Uhr Morgens eine Lösung von 3 grm. Eisenvitriol in c. 10 CC. Wasser, in

den Magen injicirt. Um eine Gallenfistel anzulegen wurde dem Thiere um 10 Uhr Vormittags die Gallenblase geöffnet, welche eine ziemliche bedeutende Menge einer hellen, dickflüssigen Galle enthielt.

Die Prüfung der Galle geschah auf folgende Weise: Es wurde einer gewissen Gallenmenge Salzsäure zugesetzt und diese Mischung mit Ferridcyankalium zusammengebracht, worauf sie eine bläuliche Färbung annahm.

Eine zweite Gallenportion wurde im Wasserbade eingedampft, der Rückstand geglüht und mit Salpetersäure eingeäschert, um das vorhandene Oxydul in Oxyd überzuführen. Nachdem der Rückstand in Salzsäure gelöst, wurde Rhodankalium zugesetzt, worauf die Mischung eine blutrothe Färbung in Folge der Bildung von Rhodaneisen annahm.

7. Versuch mit Mangan.

Am 12. August wurde einer Katze eine Lösung von $1\frac{1}{2}$ grm. schwefelsauren Manganoxyduls in c. 20 CC. Wasser in den Magen injicirt.

Sechs Stunden darauf wurde das Thier getödtet, die sehr schlaffe Gallenblase geöffnet und die geringe Menge rothbrauner Galle auf ihren Mangan Gehalt folgendermassen geprüft: Nachdem die Galle im Dampfbade eingedampft, darauf verkohlt und eingeäschert war, wobei sich an den Rändern der Aschenmenge eine grüne Färbung von mangansaurem Natron zeigte, wurde der Rückstand mit Wasser ausgelaugt, filtrirt, dem Filtrat einige Tropfen Salzsäure zugesetzt und dann wieder

eingedampft. Dem im Wasser gelösten Rückstande wurde etwas reiner kohlensaurer Kalk zugesetzt. Vorausgesetzt dass in der Lösung, neben dem Manganoxydul, auch Spuren von Eisen enthalten waren, so wird dieses durch den kohlensäuren Kalk gefällt, nicht aber das Manganoxydul, das gelöst bleibt. Die Mischung wurde filtrirt und dem Filtrat Schwefelammonium zugesetzt. Es stellten sich alsbald fleischrothe Flocken ein, welche nur auf Schwefelmangan zu beziehen waren.

Wenn man annimmt, dass nach den Untersuchungen von Weidonbusch⁹⁾ sich Eisen und Mangan bereits in der Galle finden, so verlieren allerdings diese beiden Versuche an Haltbarkeit. Es war indessen in beiden Versuchen die Reaction eine so starke, dass man sie hauptsächlich den eingeführten Salzen zuschreiben musste.

8. Versuch mit Antimon.

Am 18. August wurde einem Kaninchen 5 Stunden nach der Fütterung eine Lösung von $\frac{1}{2}$ grn. Brechweinstein in c. 10 CC. Wasser, in den Magen injicirt. Durch einen Unfall hatte sich das Thier einige Verletzungen zugezogen so dass es nach 6 Stunden getödtet werden musste. Sowol Galle als auch Harn lagen zur Untersuchung vor. Nachdem die Galle eingedampft war, wurde der Rückstand verkohlt und mit einigen Tropfen Salpetersäure eingeäschert, darauf mit Salzsäure ausgelaugt und dann filtrirt. Dem Filtrat wurde Schwefelwasserstoff

⁹⁾ Gmelin. Handbuch der Chemie. Band VIII. pag 40.

zugesetzt, worauf ein starker orangefarbener Niederschlag auftrat der nur auf die Anwesenheit des Antimon in der Lösung bezogen werden konnte

Der Harn, denselben Untersuchungen unterworfen, lieferte ebenfalls positive Resultate.

9. Versuch mit Nickel.

Am 16. August, 6 Uhr Morgens, wurde einem mittelgrossen Hunde 1 grm. schwefelsaures Nickeloxyd in Milch gelöst vorge-
setzt. Das Thier verschlang sofort die Milch und befand sich darnach anscheinend ganz wohl.

Um 11 Uhr sollte an dem nicht narcotisirten Thiere eine Gallenfistel angelegt werden, zu welchem Behufe die Gallenblase geöffnet wurde. Um die Galle in verschiedenen Zeiträumen auffangen zu können, war die in die Blase eingeführte Cantile, vermittelt eines langen elastischen Rohres, mit einem Kautschuk-Ballon in Verbindung gebracht worden.

Es lag zuerst der Inhalt der Gallenblase zur Untersuchung vor. Die sehr dunkle Galle wurde im Wasserbade eingedampft, der Rückstand geglüht und eingeäschert, um die organischen Substanzen zu entfernen, darauf mit einigen Tropfen Salpetersäure versetzt zum zweiten Male geglüht, um das in der Galle enthaltene Eisenoxydul in Oxyd zu verwandeln.

Schon während des Glühens zeigten sich an der Wand des Porzellangefässes Spuren von Nickeloxyd.

Der Lösung wurde Ammoniak zugesetzt, wodurch das Eisen als Eisenoxyd gefällt wurde, während das Nickeloxyd gelöst

blieb. Die Mischung wurde nun filtrirt und dem Filtrat Schwefelammonium zugefügt, worauf sich ein schwarzer Niederschlag, welcher nur auf Schwefelnickel bezogen werden konnte, zeigte. Eine zweite Gallenportion, welche sich im Verlauf von 12 Stunden nach der Operation im Ballon angesammelt hatte, wurde ganz ebenso behandelt. Es ergaben sich, wenn auch in bedeutend schwächerem Maasse, dieselben Resultate.

Eine dritte Gallenmenge, dreissig Stunden nach der Operation secernirt, gab, auf dieselbe Weise untersucht, negative Resultate, ein Beweis, dass das Salz bereits aus dem Blute eliminirt worden war.

Leider fehlt uns im vorliegenden Falle die zur Analyse nöthige Harnmenge, um zu bestimmen, ob nicht das Salz schon früher durch die Galle ausgeschieden worden.

10. Versuch mit Wismuth.

Am 1. September wurde einer Katze 1 grm. schwefelsaures Wismuthoxyd in c. 20 CC. Wasser suspendirt, in den Magen injicirt und der Oesophagus darauf unterbunden. Sechs Stunden darauf wurde das Thier getödtet und der Inhalt der Gallenblase auf folgende Weise untersucht.

Nachdem die Galle im Dampfbade bis zur Trockene eingedampft war, wurde der Rückstand verkohlt und mit einigen Tropfen Salpetersäure befeuchtet, eingeäschert, bis die Asche ganz weiss geworden war. Darauf wurde diese mit einigen Tropfen Salzsäure und gesättigtem Schwefelwasserstoffwasser befeuchtet, worauf sich alsbald eine schwache braunrothe Far-

bung der Mischung zeigte, welche nur auf Schwefelwismuth bezogen werden konnte. Es stimmte dieses Resultat mit denen von Orfila¹⁰⁾ überein, welcher Wismuth im Harn, der Leber und Milz nachgewiesen hat. Da das Salz in diesem Falle in einer schwer löslichen Form in den Körper gebracht worden, dessenungeachtet aber in das Blut übergegangen war, so muss es in dem Organismus Verbindungen eingegangen sein, wodurch es löslich geworden — des fehlenden Harnes wegen konnte eine Analyse nicht angestellt werden, die gewiss Aufklärung über diesen Punkt gegeben hätte.

II. Versuch mit Blei.

Einer Katze wurde im Verlauf von 24 Stunden 1 grm. essigsäures Bleioxyd in c. 20 CC. Wasser gelöst, in kleinen Portionen der Nahrung beigemischt. Vier Stunden nachdem das Thier die letzte Portion zu sich genommen, wurde es getödtet und der sehr geringe Inhalt der Gallenblase einer Untersuchung unterworfen.

Nachdem die Galle in einer Porzellanschale eingedampft, verkohlt und nach Zusatz von Salpetersäure eingeäschert war, wurde der Rückstand mit Schwefelwasserstoffwasser befeuchtet, worauf er alsbald eine schwärzliche Färbung annahm, und somit die Anwesenheit von Schwefelblei darthat.

Auch die sehr reichliche Harnmenge unterlag einer Untersuchung. Nachdem ein Theil des Harnes, ohne weitere Vorbereitung mit Schwefelwasserstoffwasser zusammengebracht ein

negatives Resultat geliefert hatte, wurde die andere Hälfte nach dem bereits angegebenen Verfahren untersucht, bei dem sich ein deutlicher Bleigehalt ergab.

12. Versuch mit Chromsäure.

Es wurde der Versuch gemacht einer Katze täglich eine kleine Menge einer Lösung von 1 grm. neutralem chromsauren Kali in c. 20 CC. Wasser gelöst mit der Nahrung vorzusetzen. In den ersten Tagen des Versuches gelang es, später aber verschmähte das Thier die so zubereitete Nahrung. Es wurde daher der Rest der Lösung dem Thier in den Magen injicirt und der Oesophagus unterbunden. Drei Stunden nach der Operation unterlag das Thier den Folgen derselben, da bei der Operation der rechte Nervus vagus mit eingebunden war. Die sehr geringe Gallenmenge wurde eingedampft, verkohlt und nach Zusatz von Salpetersäure eingeäschert, wobei die Asche eine grünliche Färbung annahm. Der Rückstand wurde in Salzsäure gelöst, die ebenfalls eine grünliche Färbung annahm. Es wurde die saure Lösung mit Ammoniak behandelt, der entstandene Niederschlag abfiltrirt, vorsichtig vom Filtrum auf ein Uhrglas gebracht und getrocknet. Brachte man nun diese eingetrocknete Masse mit einer Boraxperle vor dem Löthrohr zusammen, so nahm die Perle augenblicklich eine grüne Färbung an.

10) Orfila. *Traité de Toxicologie*. Paris 1843. 2^{ème} Volum. pag. 13.

13. Versuch mit Platin.

Am 31. August wurden einer Katze 10 CC. einer gesättigten Platinchloridlösung in den Magen injicirt mit darauf folgender Unterbindung des Oesophagus. Tödtung des Thieres sechs Stunden nach der Injection. Gallenblase sehr stark gefüllt.

Nachdem die Galle im Dampfbade eingedampft war, wurde der Rückstand verkohlt und mit Salpetersäure versetzt, eingeäschert, darauf die Asche mit Wasser und einigen Tropfen Salzsäure ausgelaugt, filtrirt und das Filtrat wiederum eingedampft. Dem Rückstande wurde ein Tropfen Chlorammoniumlösung zugesetzt, welches jedoch keinen Niederschlag herbeiführte.

Voraussetzend, dass vielleicht auf dem Filtrum eine unlösliche Platinverbindung zurückgeblieben, wurde dieses verkohlt, eingeäschert und, nachdem die Asche mit einigen Tropfen Salpeter-Salzsäure versetzt war, die Lösung wieder eingedampft. Auch hier ergab die Behandlung des Rückstandes mit Chlorammonium ein negatives Resultat.

Dasselbe Verfahren bei der Behandlung der sehr geringen Quantität Harns eingeschlagen, ergab ein gleiches Resultat.

14. Versuch mit Silber.

Einem mittelgrossen Hunde wurden 10 CC. salpetersaurer Silberoxydlösung, die ungefähr $\frac{1}{2}$ grm. salpetersaures Silberoxyd enthielten, seiner täglichen Nahrung beigemischt. Nachdem der Hund am ersten Tage 30 CC., am zweiten Tage ebenso viel und am dritten 10 CC. der Lösung erhalten, und er auf diese Weise

70 CC. der Lösung aufgenommen, wurde er vier Stunden nach der letzten Aufnahme getödtet. Bei der Eröffnung war die Gallenblase gefüllt, die Harnblase leer.

Die Galle wurde im Wasserbade eingedampft, dann verkohlt und mit Salpetersäure eingeäschert. Der Rückstand wurde in Schwefelwasserstoffwasser gelöst, eingedampft und geglüht, wobei die Wand des Tiegels eine braune Färbung annahm, welche nur auf eine Verbindung des Silbers mit dem Kochsalz in der Galle zu beziehen war.

15. Versuch mit Quecksilber.

a. mit Sublimat.

Einem grossen Hunde wurde in Zwischenräumen von sechs Stunden 10 CC. einer bei 15° gesättigten, Sublimatlösung, die 0,582 grm. Sublimat enthielt, jedes Mal der Nahrung beigemischt. Nachdem das Thier 3 solcher Portionen aufgenommen, wurde es sechs Stunden nach der letzten Aufnahme getödtet. Gallen- und Harnblase waren sehr gefüllt.

Folgendes Verfahren wurde bei der Prüfung auf den Quecksilbergehalt der Galle eingeschlagen.

In eine Gallenmenge, welche mit einigen Tropfen Salzsäure versetzt war, wurde ein Zinkcylinder mit einem Goldplättchen umwunden eingetaucht. Nach einigen Stunden hatte das Gold seine glänzende Oberfläche verloren und war stark amalgamirt worden. Es war also die Gegenwart des Quecksilbers in der Galle entschieden.

Die Prüfung des Harns auf dieselbe Weise gab gleichfalls positive Resultate.

Zur näheren Erläuterung der Frage, in welcher Form das Quecksilber in die Galle übergegangen, wurde ein Theil der Galle eingedampft und der Rückstand mit Alkohol 24 Stunden digerirt, darauf filtrirt und das Filtrat auf die angegebene Weise auf Quecksilber geprüft. Derselbe Versuch wurde mit einer bestimmten Harnmenge angestellt. Es lieferten beide Versuche negative Resultate, daher man annehmen musste, dass das Quecksilber in dem in Alkohol unlöslichen Theil sich befand. Um dieses zu untersuchen wurde der Rückstand auf dem Filtrum mit Alkohol vollends ausgewaschen, mit einigen Tropfen Salzsäure und Wasser versetzt und in diese Mischung der mit dem Goldplättchen umwickelte Zinkstab getaucht. Nach einigen Stunden konnte auf diese Weise, sowohl in der Galle als auch im Harn, die Gegenwart von Quecksilber nachgewiesen werden.

Da durch Alcohol die Albuminate gefällt werden, so ist auch hier das Quecksilber in Form eines Albuminates auf dem Filtrum zurückgeblieben. Zum Beweise, dass die Annahme eines Albuminates eine richtige war, wurden 65 CC. Serum, die ungefähr 7% Eiweiss enthalten, mit 10 CC. Sublimatlösung, = 0,582 Quecksilberchlorid, zusammengebracht und 24 Stunden einer Temperatur gleich der Blutwärme ausgesetzt. Es wurde darauf die Mischung filtrirt und im Filtrat ein starker Quecksilbergehalt nachgewiesen. Es hat sich also im Blut ein Quecksilberoxyd-Natron-Albuminat gebildet und ist als solches in die Galle übergegangen.

b. mit Calomel.

Einem dreimonatlichen Hunde wurden 3 mal täglich 0,125 grm. Calomel seiner Nahrung beigemischt, welche er auch ohne Widerwillen verschlang. Dieses Verfahren wurde 3 Tage eingehalten. Schon am zweiten Tage stellten sich die durch ihre Färbung charakteristischen grasgrünen Ausleerungen ein, ein Beweis, dass das Salz in den Organismus aufgenommen. Am dritten Tage, 6 Stunden nach der letzten Dosis, wurde das Thier getödtet. Die sehr gefüllte Gallenblase enthielt eine intensiv dunkelbraune und zähe Galle. Harn lag nicht zur Untersuchung vor. Das zur Prüfung des Quecksilbers eingeschlagene Verfahren entsprach genau in allen Vorgängen dem bei dem Versuch mit Sublimat angegebenen. Es zeigte sich bei allen Versuchen das Goldplättchen sehr stark amalgamirt, indem sich nicht allein in der frischen Galle Quecksilber nachweisen liess, sondern dasselbe selbst in dem alkoholischen Extract enthalten war.

Den Uebergang des unlöslichen Calomels in das Blut könnte man sich nur auf die Weise erklären, dass das Quecksilberchlorür sich im Darm, bei Gegenwart von den Chloriden der Alkalimetalle, in Quecksilberchlorid und metallisches Quecksilber spaltet. Ersteres geht die bei den Versuchen mit Sublimat beschriebene Verbindung ein, und lässt sich daher in der Galle nachweisen, während das Metall sich mit dem Schwefel des Schwefelwasserstoffes im Darm zu Schwefelquecksilber verbindet und die grüne Färbung der Faeces bewirkt.

Für diese Annahme sprechen die Versuche die mit Serum,

frischer und getrockneter Galle angestellt wurden. Brachte man frisch gefälltes Quecksilberchlorür mit Serum zusammen, und liess diese Mischung bei einer Temperatur von c. 30° 24 Stunden digeriren, so liess sich im Filtrat ein deutlicher Quecksilbergehalt nachweisen. Brachte man jedoch das frisch gefällte Metallsalz mit getrockneter und dann in Wasser gelöster Galle, oder unter denselben Verhältnissen mit ganz frischer Ochsegalle zusammen, und untersuchte das Filtrat nach derselben Zeit, so fanden sich in demselben keine Spuren von Quecksilber.

Wenn Dr. Mosler mit negativem Erfolge experimentirt hat, so mag es wol darin seinen Grund haben, dass er das ohnehin unlösliche Salz in Pillenform in den Organismus gebracht hat, es sich also mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen lässt, dass diese unzersetzt mit den Fäces aus dem Darmkanal fortgeschafft worden sind.

16. Versuch mit Arsenik.

Es wurde einer Katze eine Lösung von 0,1 gm. arseniger Säure in c. 10 CC. Wasser in den Magen injicirt und darauf der Oesophagus unterbunden. Drei Stunden nach der Injection erlag das Thier den Wirkungen des Stoffes. Die Gallenblase war mässig gefüllt, die Harnblase fast leer.

Nachdem die Galle mit Salzsäure und einigen Krystallen von chloresatrem Kali versetzt war, wurde sie erwärmt, filtrirt und das Filtrat eingedampft, um das freie Chlor zu entfernen. Durch Unvorsichtigkeit ging die zu untersuchende Mischung verloren.

Auf dieselbe Weise wurde die sehr geringe Harnmenge behandelt. Nach Zusatz von Schwefelwasserstoffwasser zeigte sich ein deutlicher gelber Niederschlag von Schwefelarsen.

Da der vorliegende Versuch zu keinem genügenden Resultate geführt hatte, so wurde ein zweiter ganz unter denselben Bedingungen angestellt, doch nur mit dem Unterschiede, dass die Tödtung des Thieres nicht 3 sondern 2½ Stunden nach der Injection erfolgte. Die geringe Gallenmenge wurde in einen Ballon mit Salzsäure und Zinkfeile zusammengebracht und der sich entwickelnde Wasserstoff durch eine Glasröhre in ein, mit salpetersaurer Silberoxydlösung gefülltes Glas geleitet. Schon nach wenigen Minuten trat eine dunkle Färbung des in der Silberlösung befindlichen Theiles der Röhre ein, und im Verlaufe einer Stunde war die Silberlösung von suspendirtem metallischem Silber stark geschwärzt, ein Beweis dass sich im Ballon Arsenwasserstoff entwickelt hatte, die Galle also arsenhaltig war. — Harn lag nicht zur Untersuchung vor.

Es ergänzen sich somit diese beiden Versuche, denn aus dem ersten Versuche geht hervor, dass das Arsen in das Blut übergegangen, und bereits die Leber und Gallenblase passirt hatte, während wir im zweiten die Anwesenheit des Arsen in der Galle nachgewiesen haben.

Resultate.

Ueberblickt man nun die Resultate, welche sich aus den aufgeführten Versuchen ergeben haben, so gelangt man zum Schluss, dass von den untersuchten Stoffen alle, bis auf das Platin und das Nitroprussidnatrium, in die Galle übergehen. Eine Erklärung dafür wäre entweder in der Bildung unlöslicher Verbindungen im Organismus, wie beim Platin, oder in der leichten Zersetzbarkeit, wie beim Nitroprussidnatrium, zu suchen.

Ob dem einen oder dem anderen der schweren Metalle eine besondere Einwirkung auf die Leberthätigkeit zuzuschreiben ist, wie man es früher annahm ¹¹⁾, kann nur durch permanente Gallen fisteln ermittelt werden. Eine Schlussfolgerung aus dem Grade der Anfüllung der Gallenblase zur Zeit des Versuches auf die Wirkung des eingeführten Stoffes wäre unbegründet, da derselbe hauptsächlich durch den Druck des mehr oder minder gefüllten Magens auf die Leber und die dazu gehörigen den Verdauungsprocess begleitenden mechanischen Momente bestimmt wird.

Was die Form, in welcher die Stoffe in der Galle auftreten, anlangt, so ist dieselbe bei den Experimenten schon berücksichtigt worden. Im Allgemeinen kann man annehmen, dass wol nur wenige Metalle als Albuminate, die meisten aber als Tauro- und Glycocholsaure-Natrodoppelsalze oder unzersetzt in die Galle übergehen.

11) Buchheim. Arzneimittellehre. pag. 51.

Von den hier untersuchten Verbindungen gehen frühestens binnen 2—3 Stunden in die Galle über:

a) unzersetzt:	b) reducirt:	c) als Doppel-Albuminat:	d) als Tauro- u. glycocholsaures Natrodoppelsalz:
Jodkalium, Bromkalium, Rhodankalium.	Ferridcyan- kalium, Chromsäure.	Quecksilberchlorid.	Eisen, Blei, Mangan, Nickel, Silber, Quecksilberchlorid, Antimon, Wismuth, Arsen.



Theses.

1. Calomel non est hepaticum.
2. In pyrosi non alcalia sed acida adhibenda.
3. Labium leporinum statim post partum secandum est.
4. Ope setacei nullus morbus sanatur.
5. Non solum ad vaccinationem sed etiam ad revaccinationem homines auctoritate publica adigendi sunt.
6. Hydrophobia si adest, therapia nil prodest.