

Archiv

für

pathologische Anatomie und Physiologie

und für

klinische Medicin.

Bd. XXIV. (Zweite Folge Bd. IV.) Hft. 1 u. 2.

I.

Ueber die Anwesenheit von Gallensäuren im icterischen Harne und die Bildung des Gallenfarbstoffes.

Von Professor Felix Hoppe in Tübingen.

Die in vielen Fällen von Icterus auffallend stark auftretende gallige Färbung des Harnes lässt einen bedeutenden Gehalt desselben an Galle vermuthen; offenbar hat diese Färbung auch die Aufforderung zu den zahlreichen älteren und neueren Versuchen, die einzelnen charakteristischen Bestandtheile der Galle darin aufzufinden, gegeben. Abgesehen von den Farbstoffen der Galle gelang es aber nicht, derartige Körper im Harne Icterischer nachzuweisen, und da man nicht annehmen konnte, dass diese Untersuchungen nicht hinreichend sorgfältige gewesen seien, blieb nur die Entscheidung übrig, ob die angewendeten Methoden unzulänglich oder die Gallenstoffe, insbesondere die Gallensäuren im icterischen Harne gar nicht vorhanden seien. Frerichs, auf die Zulänglichkeit der üblichen Methoden vertrauend und gestützt auf Versuche an Hunden, denen er Lösung von gallensaurem Alkali in die Venen injicirte, entschied sich dafür, dass die Gallensäuren nicht in den Harn übergingen, weder im Icterus noch nach Injection derselben in die Vene; er stellte ferner die Hypothese auf, dass die Gallensäuren im Blute in Gallenfarbstoff umgewandelt würden.

In seiner Klinik der Leberkrankheiten *) sagt er: „dass nicht etwa die Nieren, die Schweiss- und Speicheldrüsen etc. aus dem Blute der Gelbsüchtigen die Stoffe durch vermehrte Secretion entfernen, lehrt uns eine lange Reihe vergeblicher Versuche, sie oder ihre nächsten Derivate in jenen Absonderungen aufzufinden. Es gelingt dies auch dann nicht, wenn man durch Injection grösserer Mengen von Galle die Schwierigkeiten, welche in der Auffindung kleiner Quantitäten liegt, beseitigt; immer war es der Farbstoff allein, welcher sich nachweisen liess. Worin die Umwandlung der absorbirten Galle, welche wir anzunehmen genöthigt sind, bestehe, konnte im Detail bisher nicht verfolgt werden, nur so viel steht fest, dass dabei chromogene Körper entstehen, welche unter Mitwirkung des respiratorischen Sauerstoffes zu Gallenpigment werden.“ — — —

Schon vorher (Seite 94 desselben Werkes 1. Theil) sagt Freichs: „Reine farblose Gallensäuren lassen sich in Gallenpigment umwandeln mit allen Eigenschaften, welche diesen Farbstoff auszeichnen. Eine solche Umwandlung erfolgt nicht blos unter Einwirkung von Reagentien, sondern auch im Blute lebender Thiere, sie geschieht unter Aufnahme von Sauerstoff und ist zum Theil abhängig von dieser.“ — — Leider beruhen aber diese ganzen Angaben auf einer Kette von Irrthümern, die zu vermeiden gewiss nicht schwer war.

Nach wenigen vergeblichen Versuchen mit anderen Methoden gelang es mir durch Kochen des Verdampfungsrückstandes von icterischem Harne mit Salzsäure, Extrahiren mit Wasser und Lösen des Rückstandes in Alkohol eine Substanz zu gewinnen, die in allen wesentlichen Eigenschaften mit der sogenannten Choloïdinsäure übereinstimmte und ich veröffentlichte hierüber eine vorläufige Notiz in diesem Archive Bd. XIII. S. 101. Kühne bediente sich dieser Methode bei seinen Untersuchungen öfter mit Vortheil und er hat durch seine schöne Arbeit über den Icterus **) das Meiste zum Bekanntwerden jener Methode beigetragen.

*) S. 101 beider Auflagen des 1. Theils.

**) Dieses Archiv Bd. XIV. 310.

Obwohl die in jener Notiz von mir angegebenen Eigenschaften des dargestellten Körpers keinen Zweifel liessen, dass es wirklich die Choloïdinsäure sei, wie man sie durch Kochen der Galle mit Säuren erhält, so glaube ich doch gegenüber den zahlreichen älteren Untersuchungen, die ein negatives Resultat ergeben hatten, auf alle mögliche Weise meine Angaben sicher stellen zu müssen. Die Circumpolarisationsverhältnisse der Gallensubstanzen mussten zunächst hierzu festgestellt werden; ich fand hierbei manche unerwartete Schwierigkeiten, veröffentlichte aber die ersten Ergebnisse, welche ich in mehreren Bestimmungen übereinstimmend erhalten hatte *). Als ich dann mit der Darstellung einer grösseren Quantität der im icterischen Harne gefundenen Substanz beschäftigt war, erschienen zuerst eine Publication von Folwarczny **), in welcher einige Versuche, Gallensäuren aus icterischem Harne darzustellen, mit negativem Erfolge beschrieben sind und später eine Abhandlung von Neukomm ***), welche zwar zugiebt, dass Spuren von Gallensäuren im icterischen Harne seien, aber meine Darstellungsweise tadelt und von den Frerichs'schen Hypothesen so viel als möglich Kühne und mir gegenüber zu retten sucht. Frerichs hat daher auch diese Angaben von Neukomm in einem Anhang zur zweiten Auflage seiner Klinik der Leberkrankheiten (nun die dritte Veröffentlichung) wieder drucken lassen.

Warum es Folwarczny nicht gelungen ist, die Gallensäure im icterischen Harne aufzufinden, bleibt unklar; zur Erklärung dieser negativen Erfolge könnte man nur Vermuthungen aufstellen. Was die Angaben von Neukomm anlangt, so stimme ich denselben insoweit zu, dass ich wohl wünschte, eine noch bessere Methode zu haben, da auch die von mir angewandte Darstellungsmethode durchaus nicht quantitativ genau ist; wenn er sie aber tadelt gegenüber den älteren Methoden und sich bei der Vergleichung lediglich auf die Pettenkofer'sche Reaction stützt, so hätte er doch zunächst bedenken müssen, dass nach meiner Methode die

*) Dieses Archiv Bd. XV.

**) Zeitschr. d. Ges. d. Wiener Aerzte 1859.

***) Reichert und Du Bois-Reymond Archiv und dann nochmals dieselbe Arbeit in Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. CXVI. 30.

Gallensäure wirklich zum ersten Male im icterischen Harn gefunden ist, auch nachdem Frerichs nach derselben Methode, die Neukomm preist, selbst in sehr grossen Mengen, wie er ausdrücklich sagt, keine Gallensäure gefunden hat; ferner blieb zu bedenken, dass beide Methoden einander nicht gegenüber stehen, sondern sich recht wohl vereinigen liessen; endlich recht nahe lag, wenn Neukomm überflüssiger Weise nochmals die Genauigkeit der Pettenkofer'schen Probe prüfte, die einfache Frage, ob die durch Säureeinwirkung auf die natürlichen Gallensäuren erhaltenen Stoffe sich ebenso bei der Pettenkofer'schen Probe verhalten als die natürlichen Gallensäuren. Da dies letztere aber nicht der Fall ist, da ferner bei Anwesenheit von Farbstoffen und manchen anderen Körpern die Genauigkeit der Pettenkofer'schen Probe illusorisch wird, Neukomm aber im Uebrigen keine anderen Eigenschaften untersucht hat, so sind die von ihm angestellten Vergleichen der Methoden und Wiederholung der Frerichs'schen Hypothesen völlig werthlos.

Ich hatte in meiner Notiz bereits angegeben, dass ich mich durchaus nicht allein auf die Pettenkofer'sche Probe, die hier keine Entscheidung geben kann, sondern ebenso auf das Verhalten im polarisirten Lichte und die chemischen Eigenschaften der dargestellten Substanz stützte. Dies hat aber Neukomm ganz unberücksichtigt gelassen und ich kann es nicht der Mühe werth halten, auch nur ein Wort weiter über solche Einwände zu verlieren.

Um zu einer genaueren Untersuchung das erforderliche Material zu erhalten, wurden etwa 30 Litres icterischen Harns mit Kalkmilch gefällt, filtrirt, das Filtrat abgedampft und der Rückstand mit Salzsäure gekocht, dann auf Zusatz von Wasser im Wasserbade digerirt, erkalten lassen, filtrirt und ausgewaschen, solange das Filtrat noch deutlich gefärbt war. Der Rückstand mit Alkohol zum Kochen erhitzt, filtrirt und gewaschen. Dieses stark gefärbte Alkoholextract gab nach dem Entfärben mit Thierkohle einen nicht unbedeutenden gelblichen harzigen Rückstand beim Verdunsten. Es wurde in möglichst wenig absoluten Alkohol gelöst und durch Aether gefällt, der Niederschlag nach Abgiessen des Aethers mit Lösung von kohlensaurem Natron zur völligen Trockne abgedampft,

die Masse dann mit absolutem Alkohol extrahirt und filtrirt. Das Filtrat gab mit essigsauerm Baryt einen reichlichen flockigen Niederschlag, der nach dem Waschen mit Alkohol, dann mit Wasser, endlich mit Salzsäure und Alkohol zersetzt wurde. Nach Abdampfen durch Extrahiren mit heissem Wasser gereinigt, wurde die Substanz erhalten, welche ich für Choloëdinsäure hielt.

Bei der beschriebenen langen Behandlung hatte die Quantität der Substanz sehr abgenommen, allein der Verlust war hauptsächlich durch die Fällung mit Aether bedingt gewesen. Aus dem Aether wurde durch Verdunsten, Lösen des Rückstandes in wenig Alkohol, abermalige Fällung durch Aether u. s. w. noch eine Portion der Säure gewonnen.

Nach dem völligen Trocknen bei 120° war die erhaltene Substanz glasartig spröde, in kochendem Wasser harzig weich. In concentrirter Schwefelsäure gelöst, gab eine geringe Quantität der Substanz eine sehr stark grün fluorescirende, im durchfallenden Lichte rothe Lösung. Bei der trockenen Destillation gab eine Probe der Substanz den eigenthümlichen Weihrauchgeruch, der den Gallensäuren hierbei eigen ist. Beim Erhitzen mit Natronkalk zeigte sich etwas Ammoniakentwicklung, doch schien dieselbe nicht von Bedeutung. Die Löslichkeitsverhältnisse, Fällbarkeit durch Barytsalz, Löslichkeit des Natronsalzes in Wasser oder Alkohol ergaben sich aus der Darstellung.

Eine Lösung dieser Substanz, welche in 20 Ccm. Lösung 0,2297 Grm. fester Säure enthielt, gab in 200 Mm. langer Röhre für rothes Licht eine Ablenkung der Polarisationssebene von $+1,3$ Scalentheile des Ventzke'schen Saccharimeters. Hiernach ist die spec. Drehung dieser Substanz $(\alpha)_r = +30^{\circ}$.

Bei der Verbrennung mit Kupferoxyd im Sauerstoffstrome gaben 0,1852 Grm. Substanz 0,4746 Grm. Kohlensäure und 0,1513 Grm. Wasser. Dieselbe enthielt hiernach $C = 69,9$ pCt. $H = 9,1$ pCt.

0,1914 Grm. des Barytsalzes der Säure gab 0,0354 Grm. schwefelsauren Baryt, enthielt sonach 10,9 pCt. Barium. Wenn nun auch die zu diesen Bestimmungen verwendeten Quantitäten gering sind, so erscheinen doch die Abweichungen im Kohlen- und Wasserstoffgehalte der Substanz, sowie des Bariumgehaltes im

Barytsalze von den aus der Formel der Choloïdinsäure berechneten so gross, dass man sie auf Fehler der Analyse nicht beziehen kann, um so weniger, als die Analyse vorwurfsfrei verlief.

Durch Prof. Strecker wurde ich darauf aufmerksam gemacht, dass es kaum möglich sei, durch Kochen der natürlichen Gallensäuren mit verdünnten Mineralsäuren stickstofffreie Choloïdinsäure zu erhalten, dieselbe enthielt stets mehr oder weniger Cholon-säure. Einige Versuche, die ich, in Folge dieser Mittheilung mit Glycocholsäure und Taurocholsäure aus Galle dargestellt, anstellte, indem ich sie mit verdünnter Schwefelsäure kochte, zeigten mir, wie bedeutend selbst nach anhaltendem Kochen noch der Stickstoffgehalt ist. Das zu einer Stickstoffbestimmung erforderliche Material stand mir nicht mehr zu Gebote, auch ist der Procentgehalt an demselben so gering (etwa 3 Procent), dass nach dieser Grösse nicht genau zu messen ist, aber die obigen gefundenen C und H Procente stimmen so gut mit der Formel der Cholonsäure überein, dass ich nicht zweifle, dass die von mir untersuchte Substanz im Wesentlichen aus Cholonsäure bestanden habe. Nach den Strecker'schen Bestimmungen setze ich zum Vergleich die berechneten Werthe zusammen:

Choloïdinsäure	Cholonsäure	gefunden
$C^{48}H^{38}O^8 + HO$	$C^{52}H^{41}NO^{10}$	
C = 72,2 pCt.	69,8 pCt.	69,9 pCt.
H = 9,8 -	9,2 -	9,1 -

Das Barytsalz der Cholonsäure erfordert nach der Formel mehr Barium als gefunden ist, aber eine Bestimmung mit cholonsaurem Baryt, welcher aus Galle dargestellt war, ergab gleichfalls zu wenig Baryt.

Die Cholonsäure stimmt in ihren Lösungsverhältnissen gegen Wasser, Alkohol, Aether, Chloroform, in der Unlöslichkeit des Barytsalzes in Wasser und Alkohol mit der gewöhnlich sogenannten Choloïdinsäure überein; sie löst sich in Schwefelsäure zu der gleichen fluorescirenden Flüssigkeit*) und giebt die aromatisch-

*) Die Einwirkung dieser Lösungen von etwas feuchten Gallensäuren in viel concentrirter Schwefelsäure auf das Sonnenspectrum zeichnet sich dadurch aus, dass bei gewisser Concentration und Dicke der Schicht das ganze Violet ab-

riechenden Producte der trockenen Destillation sowie diese. In meinen Untersuchungen des optischen Verhaltens der Gallenstoffe hatte ich die Cholonsäure nicht berücksichtigt. Einige Bestimmungen, welche ich jetzt mit reiner Cholonsäure ausgeführt habe, ergaben als spec. Drehung dieser Säure $(\alpha)_r = +33^\circ$, wenn sie in alkoholischer oder alkalisch wässriger Lösung geprüft wird. Diese Drehung stimmt ziemlich genau mit der früher für Choloïdinsäure von mir angegebenen $(\alpha)_r = +31,3^\circ$ überein, und ebenso mit dem oben für die aus dem icterischen Harne erhaltene Substanz ermittelten Werthe. Die Unterschiede von 30° und 33° sind bei diesen Bestimmungen innerhalb der Fehlergrenzen, wenn die Lösung nicht höhere Concentration hat oder in sehr dicker Schicht untersucht werden kann.

Auch Cholonsäure giebt die Pettenkofer'sche Reaction, aber so wie die unreine Choloïdinsäure bei Weitem nicht so schnell und schön als die in der Galle enthaltenen gepaarten Säuren.

Es geht aus diesen Untersuchungen hervor, dass man aus dem icterischen Harne auf dem beschriebenen Wege in geringer Quantität eine Substanz erhält, welche nicht allein ohne allen Zweifel aus den Gallensäuren herkommt, sondern auch durch ihre Zusammensetzung beweist, dass beim Icterus noch stickstoffhaltige Gallensäuren im Harne vorhanden sind. Allerdings war es Kühne nicht gelungen, Glycin und Taurin aus icterischem Harne darzustellen; da aber die Quantität der Gallensäure meist sehr gering ist, und diese wieder bei ihrer Spaltung wenig von jenen Stoffen giebt, endlich die Methoden der Trennung des Glycins und Taurins von anderen Stoffen nicht besonders genau sind, so kann es nicht Wunder nehmen, dass sie nicht gefunden sind.

In mehr als 30 Fällen von Icterus habe ich im Harne nach der beschriebenen Methode die Cholonsäure erhalten und ihr Verhalten mit den angegebenen Prüfungsmitteln untersucht. Eine quantitative Bestimmung versuchte ich nur in einem Falle, betreffend den Harn einer an sog. acuter gelber Leberatrophie leidenden

sorbirt oder zersetzt erscheint mit Ausnahme eines wohl erhaltenen Streifen von Violet vor der Linie H des Spectrum.

Frau, den ich von Hrn. Geh. Rath Quincke in Berlin erhielt. Die Kranke starb bald darauf und die Section bestätigte die Diagnose. Es fand sich nach der optischen Bestimmung eine 0,03 pCt. Cholsäure entsprechende Quantität von Gallensäuren. Ich hatte nur 160 Ccm. Harn überhaupt zur Untersuchung erhalten, und doch war die Bestimmung ausführbar. Es ist nun einleuchtend, dass diese Bestimmungen nur einen Minimalwerth geben können, da bei der Darstellung und Reinigung Manches verloren gehen muss.

Wenn nun auch in dem icterischen Harne der Procentgehalt an Gallensäuren meist geringer sein wird als in diesem Falle, so scheinen doch gut gallig gefärbte Harne bei dem gewöhnlichen durch Stauung der Galle in den Lebergängen entstandenen Icterus stets deutlich nachweisbare Quantitäten von Gallensäure zu enthalten, und zwar im Ganzen um so mehr, je intensiver ihre Färbung ist. Es ist jedoch nicht unwahrscheinlich, dass auch Gelbsucht ohne alle Betheiligung der Leber entstehen kann, hierüber weiter unten.

Da wir über die Quantität der täglich von einem gesunden Menschen secernirten Galle nichts Bestimmtes wissen, die Secretion ferner im Icterus eine erhebliche Aenderung erfahren kann, über deren Existenz oder Nichtexistenz wir gar nichts vermuthen können, so sind alle Hypothesen über die Quantität von Gallensäuren, welche man bei völligem Abschluss der Galle vom Darne im Blute und bei vollständiger Ausscheidung im Harne zu erwarten hätte, völlig unnütz. Aus demselben Grunde aber kann das Erscheinen von wenig Gallensäure im icterischen Harne nicht als eine Anzeige betrachtet werden, dass im Blute Gallensäuren zersetzt würden, sowenig als man umgekehrt eine Berechtigung hat, eine derartige Zersetzung zu leugnen.

Eine besondere Beachtung verdient dagegen der Umstand, dass relativ zu der gesättigten Färbung des Harnes bei Icterus der Gehalt an Gallensäuren gering ist, dass also Farbstoff und Gallensäure im Harne in anderem Verhältniss sich befinden als in der Galle. Frerichs fand ferner, dass wenn man Hunden farbloses gallensaures Alkali in die Vena jugularis injicirte, im Harne Gallenfarbstoff erscheine und schloss, da es ihm nicht gelang, Gallen-

säuren im Harne zu finden, dass die letzteren in Gallenfarbstoff umgewandelt seien. Kühne hat nun gezeigt, dass die Gallensäuren im Harne der Hunde nach Injection krystallisirter farbloser Galle allerdings vorhanden sind, dass wenn man eine reichliche Quantität injicirt hat, sogar schon durch Prüfung des Harnes mit der Pettenkofer'schen Probe der Nachweis derselben deutlich zu liefern sei. Wenn Neukomm dies bestreitet und behauptet, dass bei Injection von 1—2 Grm. glycocholsaurem Natron höchstens die geringsten Spuren sich im Harne fänden, so ist es wohl richtig, dass auf Injection des Salzes nicht 1—2 Grm. desselben im nächsten Harne erscheint, aber es ist nicht wahr, dass nur zweifelhafte Spuren ausgeschieden würden. Nach Injection dieser Quantitäten in das Blut erhält man sehr bald im Harne geringe Mengen der Gallensäure, diese Ausscheidung setzt sich dann tagelang noch fort. Kann man es anders erwarten, als dass ein Stoff, der offenbar eine grosse Diffusionsgeschwindigkeit nicht besitzt und der in dieser doch immer nur kleinen Quantität in alle Organe des Körpers vom Blute getragen, nur in sehr geringem Procentverhältnisse in den Flüssigkeiten sein kann, nur allmählig durch die Nieren ausgeschieden wird? Dass ein Theil der Gallensäuren im Blute zersetzt werde, hat weder Kühne geleugnet, noch sehe ich einen Grund dazu.

Frerichs nimmt aber an, diese Zersetzung gebe Gallenfarbstoff als Zersetzungsproduct der Gallensäuren. Seine Gründe sind 1) dass Gallenfarbstoff im Harne nach dieser Injection farbloser Gallensäure erscheint, 2) dass man künstlich aus Gallensäuren einen Körper darstellen könne, der sich gegen Salpetersäure wie Gallenfarbstoff verhalte.

Ueber die Entstehung des Gallenfarbstoffes ist noch nichts mit Sicherheit ermittelt, doch lässt sich wohl mit Bestimmtheit soviel sagen, dass er im thierischen Körper nicht aus Gallensäuren entsteht. Die Versuche von M. Herrmann *) zeigen, dass bei Injection von Wasser in die Jugularvene von Hunden Gallenfarbstoff im Harne erscheint und zwar, wie es scheint, um so reichlicher,

*) Dieses Archiv Bd. XVII. 451.

je weiter die Verdünnung des Blutes mit Wasser eingetreten und somit je mehr Blutzellen gelöst waren. Es war Injection grosser Wasserquantitäten erforderlich, um Hämatin und Globulin im Harn gleichfalls erscheinen zu lassen. Injection kleiner Mengen von gallensaurem Salze bringt dieselben Erscheinungen hervor als grosse Wasserinjection. Injicirt man grössere Mengen von gallensauren Salzen, so ist der Harn lange Zeit, oft bis zum dritten Tag, blutig gefärbt und enthält Hämatin und Globulin, während bei grossen Wasserinjectionen der Blutfarbstoff bald aus dem Harn wieder verschwindet. Die Einwirkung der Gallensäure ist hinsichtlich der Hämatin- und der Cholepyrrhin-Ausscheidung etwa in gleichem Grade stärker als die des Wassers. Diese lange Nachwirkung der Gallensäuren zeigt nun auch, dass sie wohl nicht schnell ausgeschieden oder zersetzt sein können. Kühne wies zuerst darauf hin, dass man nach den Erscheinungen, welche sich im Harn nach diesen Injectionen zeigen, annehmen müsse, dass die Lösung der Blutzellen mit der Bildung des Gallenfarbstoffes in Beziehung stehe. Man kann noch hinzufügen, dass wenn diese Beziehung besteht, es auch wohl erklärlich ist, dass durch relativ geringe Mengen von Gallensäure ebensoviel Gallenfarbstoff in den Harn gelangt als durch viel Wasser, da die gallensauren Salze ein sehr bedeutendes Lösungsvermögen für Blutzellen besitzen.

Es findet sich aber auch Gallenfarbstoff in Flüssigkeiten, die keine Beziehung zur Leber haben und welche frei von Gallensäure sind. Vor einigen Monaten erhielt ich eine stark eiweisshaltige, braun gefärbte Flüssigkeit, welche Prof. Bruns aus einer Cyste der Mamma entleert hatte. Auf Zusatz von Salpetersäure trat in derselben eine starke Cholepyrrhinreaction ein; durch Füllen mit Alkohol, schnelles Filtriren unter möglichstem Luftabschluss, Abdstilliren des Alkohol und Behandeln des Rückstandes mit Chloroform, wurde eine gelbe Chloroformlösung erhalten, welche nach Verdunsten deutliche mikroskopische rhomboedrische Krystalle gab, die mit Salpetersäure die bekannten Farbenwechsel zeigten. Die Patientin, von welcher diese Flüssigkeit herstammte, litt nicht an Icterus und hatte nie daran gelitten. Blutzellen fanden sich in erheblicher Quantität in der Flüssigkeit, doch schien der Farbe

der Flüssigkeit nach auch verändertes Hämatin gelöst zu sein, wie man es so häufig in derartigen Flüssigkeiten, besonders in Cysten der Schilddrüse und der Ovarien findet. Von Gallensäuren fand sich in jener Flüssigkeit nicht die geringste Spur.

Da es sich somit entschieden herausstellt, dass Gallenpigment gebildet wird, ohne dass Gallensäuren dabei concurriren, da ferner die Gallensäuren bei der Injection ins Blut dieselben Veränderungen hervorrufen, die, auch wenn sie durch andere Stoffe veranlasst sind, zur Gallenpigmentbildung führen, so fällt damit die Hauptstütze der Frerichs'schen Hypothese.

Was nun endlich die künstliche Darstellung des Cholepyrrhin aus Gallensäuren anlangt, so sollte man kaum glauben, dass Frerichs ernstlich gemeint hat, hier Cholepyrrhin erhalten zu haben.

Verfährt man hinsichtlich der Behandlung des taurocholsauren Natron so rein, als man es erlangen kann, mit Schwefelsäure u. s. w. genau nach den Vorschriften, welche Frerichs giebt, so erhält man ein Gemenge von grünen, blauen, violetten und braunen Massen, die in sehr schwacher Kalilauge mit brauner Färbung gelöst werden, aber durch jede starke Säure allmählig wieder in diesen verschiedenen Farben als harzige Masse abgeschieden werden, wenigstens gelang dies mit Schwefelsäure oder Salzsäure ebenso gut als mit Salpetersäure. Die von mir angewandte Kalilauge, Schwefelsäure und Salzsäure gaben in saurer Lösung mit Jodkalium und Stärkekleister keine blaue Färbung und veränderten Indigolösung nicht, waren also frei von oxydirenden Stoffen. Wenn nun Frerichs sagt, dass diese kalische Lösung gegen Salpetersäure sich wie eine Cholepyrrhinklösung verhalte, so ist das nicht ganz unrichtig, denn binnen einiger Zeit können die Farben in derselben Reihenfolge auftreten, als sie sich beim Versetzen cholepyrrhinhaltiger Flüssigkeiten mit Salpetersäure sofort einstellen; wendet man aber statt der Salpetersäure Salzsäure oder Schwefelsäure an, so tritt auch ohne Luftzutritt allmählig dieselbe Reaction ein, während Cholepyrrhin durch diese letzteren beiden Säuren nur grün gefärbt wird. Der einzige Unterschied, den die Salpetersäure in ihrer Einwirkung zeigt, ist, dass sie die harzige ausgeschiedene Masse schliesslich gelb färbt, was bekanntlich mit den meisten thierischen

Stoffen bei ihrer Behandlung mit dieser Säure geschieht. Es gelingt ferner leicht, statt des Gemenges verschieden gefärbter Stoffe (die übrigens mit denen ganz übereinstimmen, welche man durch Einwirkung concentrirter Schwefelsäure auf feuchte Glycocholsäure bei Luftzutritt erhält) nur das dunkelgrüne Zersetzungsproduct darzustellen, auch dies löst sich in sehr schwacher Kalilauge mit brauner Farbe, aber diese Lösung wird durch alle jene Säuren nur grün gefällt, und erhitzt man das bunte Gemenge, bis es braun geworden ist, so löst es sich auch mit brauner Farbe in Kali und wird von Säuren braun gefällt. Die bunte Masse scheint der Hauptmasse nach aus Cholonsäure und ähnlichen Producten zu bestehen.

Die alkalische Lösung des bunten Gemenges verändert sich nicht an der Luft wie eine Cholepyrrhinlösung; auch nach dem Neutralisiren nimmt Chloroform aus der Flüssigkeit und dem entstehenden Niederschlage nur eine gelbe harzige Masse auf, welche nicht krystallisirt und durch Salpetersäure grün gefärbt wird.

Leider zeigt die Lösung des Cholepyrrhin (aus Menschengalle) in Chloroform in seiner Einwirkung auf die einzelnen Theile des Sonnenspectrum keine charakteristischen Merkmale, während der grüne Farbstoff der Ochsen-galle, auch nach Fälln mit Bleiessig und Lösen in säurehaltigem Alkohol durch Absorption eines bestimmten Theils des gelben Lichtes neben der Frauenhofer'schen Linie D, zwischen dieser und E sich auszeichnet.

Die geschilderten Verhältnisse zeigen aber schon zur Genüge, dass man nach der von Frerichs geschilderten Methode aus taurocholsaurem Natron Körper erhält, die sich durchaus nicht wie Cholepyrrhin verhalten.

Die beschriebenen Untersuchungen führen zu den Resultaten:

1) Gallensäuren finden sich im Harne sowohl bei Icterus als auch nach ihrer Injection in das Blut.

2) Die Bildung von Gallenfarbstoff findet sich an Orten und unter Verhältnissen, welche den Gedanken an seine Bildung aus Gallensäuren ausschliessen.

3) Eine künstliche Darstellung von Gallenfarbstoff aus Gallensäuren ist noch nicht gelungen.

4) Es ist, wie es bereits Kühne sagt, höchst wahrscheinlich,

dass Cholepyrrhin aus Blutfarbstoff im Blute in allen Fällen entsteht, wo Lösung von Blutzellen durch irgend welche in der angewendeten Quantität das Leben nicht zerstörende Substanz als Wasser, gallensaure Salze u. s. w. eintritt.

Aus dieser Annahme würde sich leicht die Erklärung des Missverhältnisses zwischen Gallensäure und Gallenfarbstoff im icterischen Harne ergeben, denn die aus der Leber in das Blut übertretenden Gallensäuren müssen ebenso auf die Blutzellen wirken, als wenn sie in die Vene injicirt werden. Es würde sich ferner daran die Wahrscheinlichkeit knüpfen, dass ebenso, wie es Wasserinjection künstlich hervorruft, auch in den Fällen, wo eine Lösung von Blutfarbstoff im Plasma durch krankhafte Processe eintritt (eine wirkliche Blutdissolution), Gallenfarbstoff im Blute und Harne erscheinen und im Ganzen ein Icterus entstehen könne ohne alle Betheiligung der Leber. Vielleicht ist der icterische Zustand in Folge von Viperbiss, auf welchen Virchow mich aufmerksam machte und den ich in einem Versuche an einem Kaninchen fand, auf einen solchen Vorgang zu beziehen; doch muss die Untersuchung erst lehren, ob dieser Fall in Krankheiten wirklich vorkommt; die Hämaturie der Kühe, eine Krankheit, bei welcher Lösung von Blutfarbstoff im Plasma eintritt und auch der Harn gelöstes Hämatin enthält, würde den nächsten Angriffspunkt für eine derartige Untersuchung bieten.

II.

Untersuchungen über die Constitution des Zahnschmelzes.

Von Prof. Felix Hoppe in Tübingen.

Durch physikalische sowie durch chemische Eigenschaften unterscheidet sich der Schmelz der Zähne wesentlich von allen übrigen thierischen Geweben; die grosse Härte, der hohe Procentgehalt an feuerbeständigen Stoffen lassen ihn als ein Gebilde erscheinen, welches den mineralischen Körpern näher steht als denen