

VIII.**Beiträge zur Lehre vom Icterus.**

Von Prof. H. Quincke in Kiel.

I. Bildung von Gallenfarbstoff (Bilirubin) in Blutextravasaten.

Als ich in einer ursprünglich zu anderen Zwecken angestellten Versuchsreihe Hunden Blut unter die Haut spritzte, fand ich nach einer gewissen Zeit das subcutane Bindegewebe fleckweise durch Gallenfarbstoff gelb gefärbt. Bei Fortsetzung der Versuche ergab sich, dass diese Bildung von Gallenfarbstoff in Blutextravasaten beim Hunde ganz constant ist, einerlei, ob das (immer frisch, höchstens einige Stunden alt) injicirte Blut demselben oder einem anderen Hunde entstammte, ob es defibrinirt war oder ob es durch Kautschukschlauch und Stichcanüle direct aus der Carotis in das Unterhautzellgewebe übergeführt wurde. Die bilirubingefärbten Stellen finden sich zuerst in der zweiten Woche (nach dem 8. Tage) und bis zum 11. Monat (ob länger, habe ich nicht verfolgt); am reichlichsten sind sie in der 4. Woche. Ihre Grösse variiert von einigen Quadratmillimetern bis zu einigen Quadratcentimetern. Während die, meist ziemlich reichliche, Bluteinspritzung an den verschiedensten Stellen (Inguinal-, Bauch-, Seitengegend, Achselhöhle) stattfand und das Blut sich von da aus weit in das Zellgewebe verbreitete, war die Gelbfärbung am reichlichsten und dauerhaftesten in dem der Mittellinie nahe gelegenen lockeren subcutanen Gewebe bis in die Linea alba hinein, während im Intermuscular- und fettreichen Bindegewebe sich nur kleinere gelbe Inseln fanden; in der Linea alba war die Färbung am dauerhaftesten. Mikroskopisch¹⁾ findet man gallengelb gefärbt die

¹⁾ Die Gewebe wurden theils frisch, theils alkoholgehärtet untersucht: ohne Zusatz, mit Carminfärbung, mit Fe-Reagentien. Ueberall, wo im Text von Gallenfarbstoff oder gallengelber Färbung die Rede ist, ist

fixen und die Wanderzellen des Bindegewebes, einige Bindegewebsbündel, vor Allem aber die elastischen Fasern, die selbst bräunlich erscheinen können und die Färbung auch am längsten bewahren. In den Bindegewebszellen ist das Protoplasma in verschiedener Ausdehnung gefärbt, theils diffus, theils mit eingelagerten dunklergelben Körnchen, der Kern häufiger ungefärbt. Auch ausserhalb der Zellen finden sich im Gewebe gelbe Stellen verschiedener Grösse, z. Th. mit eingelagerten Körnchen. Ungefärbt sind Fettzellen, Muskelfasern, Gefäßwände; wo sich gelbe Inseln im Fett- oder Muskelgewebe finden, ist die Färbung immer an die oben genannten Elemente des eigentlichen Bindegewebes gebunden.

Ausser den gelben Flecken zeigt das Unterhautzellgewebe nun, nach dem Verschwinden der eigentlich blutig gefärbten Stellen, in grosser Ausdehnung die bekannte bräunliche Färbung, hervorgerufen durch gelbbraune Pigmentkörner verschiedener Grösse und Nüancierung, welche zum grössten Theil in Bindegewebs- und Wanderzellen gelegen sind und in ihrer Mehrzahl Fe-Reaction geben. Vielfach sind die gelben Inseln in das bräunliche Gewebe eingesprengt; mikroskopisch erkennt man, dass im Bereich der gelbfärbten Stellen das Fe-haltige Pigment fehlt, dass aber die Grenze zwischen den körnig pigmentirten und den gallengelben Gewebsbezirken keine scharfe ist, so dass sich hier in exquisit gallig gefärbten Bindegewebszellen braune, auf Fe reagirende Körner vorfinden können.

In den dem Extravasationsbezirk entsprechenden Lymphdrüsen fand sich das braune körnige Pigment stets in Masse, niemals aber gallige Färbung oder mikrochemische Gallenreaction irgend eines Gewebelementes.

In welcher Weise hat man nun die Entstehung dieses Gallenfarbstoffes zu deuten?

Das in das Unterhautzellgewebe ergossene Blut (sowohl ganzes wie defibrinirtes) wird nach meinen Beobachtungen auf beide von den Autoren beschriebene Weisen umgewandelt: einmal (Langhans) werden die rothen Blutkörper von den Zellen des Bindegewebes aufgenommen und in Pigmentkörner umge-

unter dem Mikroskop die Gmelin'sche Reaction mit positivem Resultat ausgeführt worden.

wandelt, während das Serum resorbirt wird; dies scheint namentlich da zu geschehen, wo der Bluterguss nicht sehr massenhaft und mehr gleichmässig im Gewebe vertheilt ist. Wo hingegen grössere Blutsäcke gebildet sind, sei es, dass sie durch die Structur des Zellgewebes präformirt waren, oder durch Zerreissung desselben gebildet und vielleicht durch entzündliche Gewebeverdichtung schärfer abgegrenzt wurden, da bleibt das Blut der Einwirkung des umgebenden Gewebes mehr oder weniger entzogen und verfällt der einfachen Nekrose: es wird zunächst in sich selbst umgewandelt, in ähnlicher Weise, wie dies bei fäulnissfreier Aufbewahrung auch ausserhalb des Körpers geschieht: Die rothen Blutkörper werden zu Schatten, ihr Farbstoff diffundirt in das Serum und bildet hier eine concentrirte Lösung, die, an die Luft gebracht, in kürzester Zeit zu einem Brei von Hämoglobinkristallen erstarrn kann. Aus dieser Lösung diffundirt neben den anderen Bestandtheilen auch das Hämoglobin in die umgebenden Gewebe und wird unter deren Einfluss weiter umgewandelt, wie Virchow zuerst beschrieben hat.

Zweifellos geschieht die Umwandlung durch die Thätigkeit des lebenden Bindegewebes, nach unseren heutigen Anschauungen also wohl der Zellen; — ob nur innerhalb der Zellen muss freilich fraglich erscheinen, da die Hämatoidinkristalle, denen ich auch häufig begegnete, meist nesterweise und extracellulär gelagert waren, die Bindegewebsfibrillen, namentlich aber elastische Fasern sich gallig gefärbt zeigten; diese dürften aus dem Gewebsaft entweder den Gallenfarbstoff selbst aufgenommen haben oder eine Vorstufe desselben, die in der Faser dann weiter umgesetzt wurde. Der in den Bindegewebszellen abgelagerte Gallenfarbstoff könnte ebenso aufgenommen oder in der Zelle selbst gebildet worden sein. Jedenfalls ist die Attractionskraft der elastischen Fasern, wie der Bindegewebszellen für den Gallenfarbstoff auf die lebenden Gewebelemente beschränkt; den einmal aufgenommenen Farbstoff halten dieselben lange Zeit fest; durch Kalilösung oder Chloroform lässt er sich nur schwer oder gar nicht ausziehen.

Wie histologisch so geht also auch chemisch die Umwandlung und Zersetzung des extravasirten Blutes

nach 2 verschiedenen Richtungen hin vor sich: Da, wo die rothen Blutkörper selbst von (Wander- oder Bindegewebs-) Zellen aufgenommen werden, wird Gallenfarbstoff nicht gebildet, sondern ein braunes körniges Pigment, dessen Eisenrest intracellulär weiter verarbeitet wird; — auch meine Experimente über künstliche Plethora zeigen dies¹). An den Stellen aber, wo das extravasirte Blut zunächst der Nekrose verfällt und das Hämoglobin aus den rothen Blutkörpern austritt, wird im Bindegewebe unter Anderem Gallenfarbstoff gebildet, während der Eisenrest des Hämoglobins gelöst in die circulirenden Säfte gelangt und zwar in einer Verbindung, die das Eisen grössttentheils durch die Nieren zur Ausscheidung gelangen lässt²).

Zu histologischer Färbung verwendet zeigt Bilirubinlösung an frischen, wie an erhärteten Geweben immer nur diffuse Färbung und durchaus keine Differenzirung, wie Carmin und andere Farbstoffe.

Bilirubinlösung bei Hunden, Kaninchen, Mäusen subcutan eingespritzt, wirkt in der Concentration von 1:100 ziemlich stark entzündungserregend (ob nur durch die geringe Menge des zur Lösung nöthigen Alkali?), in 1:1000 nur sehr wenig reizend. Die Färbung des Bindegewebes, welche anfangs diffus Fibrillen und Zellen betrifft, beschränkt sich nach einigen Tagen mehr und mehr auf die letzteren, die an Zahl erheblich zugenommen haben. Die elastischen Fasern färben sich nur vereinzelt und nur bei Einspritzung der concentrirteren (1procentigen) Lösung; Muskelfasern, Fettzellen, Gefässwände nehmen den Gallenfarbstoff nur auf, wenn sie abgestorben sind. Die gallige Färbung des Bindegewebes hält sich, allmäthig abnehmend, mindestens einige Wochen; in dem Urin des Einspritzungstages konnte ich nur 2mal geringe Mengen Gallenfarbstoff nachweisen. Ein Theil des Farbstoffs scheidet sich in Form brauner Körnchen nesterweise im Bindegewebe aus. Zum Theil sind die Ausscheidungen rhombische Krystalle von mehr oder weniger vollkommener Ausbildung und den „Hämatoidinkrystallen“ der Blutextravasate durchaus ähnlich. Trotzdem möchte ich bezweifeln, dass die einen, wie die anderen aus reinem Bilirubin bestehen, möchte sie vielmehr mit Hoppe-Seyler³) für bilirubinhaltige Gemische verschiedener Zusammensetzung halten, zumal die Krystalle in den Blutextravasaten nicht immer gleiche Form und Farbennüance zeigen.

Spectroskopisch habe ich sowohl die lebende Haut über den Extravasaten als auch das pigmentirte Zellgewebe und die braunen Pigmentkörner der Wanderzellen in mikroskopischen Präparaten häufig untersucht, aber niemals die Hämatin- oder Urobilinstreifen wahrnehmen können.

¹) D. Arch. f. klin. Med. Bd. 25 u. 27.

²) D. Arch. f. klin. Med. Bd. 33. S. 30.

³) Chemische Analyse. 1883. S. 245.

Blutextravasate vom Menschen habe ich bisher nur wenige zu untersuchen Gelegenheit gehabt: Das Corpus luteum aus einem stark fibrös entarteten Ovarium zeigte in der Mitte einen kleinen Bezirk gallig gefärbten Bindegewebes (Zellen und Fibrillen), welcher von einer schmalen Zone braunen, nicht auf Fe reagirenden Pigmentes umgeben war, während der ganze peripherische (weitaus grösste) Theil des gelben Körpers braune Pigmentkörper enthielt, welche auf Fe reagirten.

II. Hepatogener und anhepatogener Icterus.

Bei Besprechung der allgemeinen Pathologie des Icterus wird gewöhnlich dem hepatogenen der hämatogene Icterus gegenübergestellt und unter diesem Namen alle diejenigen Fälle von Gelbsucht zusammengefasst, welche man, aus dem einen oder anderen Grunde, von der in der Leber gebildeten Galle nicht glaubt ableiten zu sollen.

Viel besser würde man dieser Unterscheidung darin Ausdruck geben, dass man die letzteren Fälle als anhepatogenen Icterus dem hepatogenen gegenüberstellte. Mit der Bezeichnung „hämatogen“ wird über die Entstehung des Gallenfarbstoffs eine positive und dabei unberechtigt exclusive Anschauung ausgesprochen; der Gallenfarbstoff, welcher nicht in der Leber entsteht, kann (allgemein gesprochen) in allen möglichen Geweben entstehen; nachgewiesen ist seine Bildung bis jetzt im Bindegewebe (bei Taube, Hund, Mensch), in der Placenta des Hundes, vielleicht auch im interstitiellen Gewebe anderer Organe des Menschen, z. B. Hirn. Bis jetzt nicht nachgewiesen ist die Bildung von Gallenfarbstoff im Blut, d. h. im lebenden Blutgewebe unter activer Betheiligung desselben¹⁾; auch bei der Verarbeitung der physiologisch unbrauchbar gewordenen rothen Blutkörper in Milz und Knochenmark ist Gallenfarbstoff weder mir noch Anderen vorgekommen. Da wo aus Blut Gallenfarbstoff gebildet wird, geschieht dies stets ausserhalb der Blutbahn, z. B. in Extravasaten unter dem Einfluss des umgebenden lebenden Bindegewebes; das Blut ist nicht der Gallenfarbstoffbildner, es spielt nur eine passive Rolle, indem es in seinem Hämoglobin

¹⁾ Die interessante Beobachtung v. Recklinghausen's (Allg. Pathologie. 1883. S. 434), dass im überlebenden Froschblut die Leucocyten Hämatoidinnadeln enthielten und das Serum grüngefärbt wurde, wird kaum ohne Weiteres auf den Warmblüter übertragen werden dürfen.

das Bildungsmaterial für den Gallenfarbstoff bietet, gerade so wie es für die Leber das Material zur normalen Gallenfarbstoffbildung liefert.

Insofern wir für den Gallenfarbstoff eine andere Quelle als das Hämoglobin überhaupt nicht kennen, würde also der chemischen Abstammung nach jeder Icterus, auch der einfache Stauungsicterus als hämatogen bezeichnet werden können. Da diese Bezeichnung indess überflüssig wäre, die Bildung von Gallenfarbstoff im lebenden Blut aber nicht bewiesen ist, erscheint es viel zweckmässiger den Ausdruck des hämatogenen Icterus bis zur noch ausstehenden Erbringung jenes Beweises fallen zu lassen und die ohne nachweisbare Leberstörungen auftretenden Fälle unpräjudizierlich als anhepatogenen Icterus zu bezeichnen.

Es könnte ja sein, dass unter gewissen Bedingungen auch in anderen Geweben als der Leber Gallenfarbstoff nicht nur gelegentlich gebildet, sondern auch so reichlich und unter solchen Umständen gebildet würde, dass daraus allgemein icterische Färbung der Gewebe resultirte; die Gallenfarbstoffbildung im Bindegewebe aus Extravasaten liesse z. B. einen „*inogenen*“¹⁾ Icterus als möglich erscheinen; er würde eine specielle Form des anhepatogenen Icterus darstellen; eine andere specielle Form könnte der hämatogene sein, — wenn er nachgewiesen würde.

Dass aus dem Auftreten des Icterus in Zuständen, die mit dem Untergang rother Blutkörper und dem Erscheinen freien Hämoglobins im Blut- und Gewebsserum einhergehen, nicht die Entstehung des Gallenfarbstoffs im Blute gefolgt werden dürfe, ist schon früher wiederholt, z. B. von Naunyn hervorgehoben worden; für die Erzeugung des Icterus müssen hier nothwendiger Weise noch andere Bedingungen hinzutreten, da er bei Hämoglobinurie und verwandten Zuständen weder constant noch dem Grade derselben proportional ist. So haben bei der zu Blutkörperzerstörung führenden Toluylendiaminvergiftung Stadelmann²⁾ und Afanassiew³⁾ Erschwerung des Abflusses der Galle durch Dickflüssigkeit derselben als Ursache des Icterus nachgewiesen; nach Afanassiew soll daneben allerdings auch

¹⁾ von *ἰεῖν*, plur. *ἱεῖς* Bindegewebe.

²⁾ Arch. f. experim. Pathologie u. Pharmakologie Bd. 14. S. 231. Bd. 16. S. 118.

³⁾ Zeitschr. f. klin. Medicin Bd. 6. S. 281. Verhandl. des Congresses f. innere Medicin. 1883. S. 214.

vermehrter Untergang rother Blutkörper und vermehrte Gallenbildung stattfinden, so dass es also ein mit Polycholie einhergehender hepatogener Icterus wäre. Der Ausdruck „hämohepatogener“ Icterus, welchen Afanassiew dafür [und Hofmeier¹⁾ für den Icterus neonatorum] wählt, scheint mir missverständlich und überflüssig, — missverständlich insofern er auch eine theilweise Gallenfarbstoffbildung unter activer Beteiligung des Blutes bedeuten könnte, — überflüssig, weil Polycholie anders als unter passiver Beteiligung des Blutes durch vermehrten Untergang rother Körper, soweit wir wissen, überhaupt nicht vorkommt.

In seinen weiteren Untersuchungen findet Afanassiew die Inconstanz des Icterus bei Blutkörperzerstörung darin, dass dieselbe auf zweierlei Weise vor sich geht, einmal so, dass unter „Schatten“-Bildung Hämoglobin in das Serum übertritt (Glycerineinspritzung, Erwärmung des Blutes auf 56°); hier folgt Hämoglobinurie ohne Icterus; die zweite Art der Zerstörung ist Zerfall der rothen Blutkörper in gelb gefärbte Fragmente bei Farblosbleiben des Serum (Toluylendiamin in kleiner Dosis, Erwärmung des Blutes auf 53°); hier folgt Icterus ohne Hämoglobinurie. Viele Gifte (Toluylendiamin in grosser Dosis, Pyrogallussäure) zerstören die Blutkörper auf beide Weisen, so dass Hämoglobinurie und Icterus neben einander vorkommen, ohne dass dieser von jener abhängt.

Da auch in pathologischen Zuständen des Menschen beide Arten des Blutkörperzerfalls innerhalb der Blutbahn vorkommen, jeder für sich und beide zusammen, so würde es sich erklären, warum Hämoglobinurie und Icterus zwar oft aber nicht immer zusammen vorkommen und im Grunde doch von einander unabhängig sind.

Vielleicht empfiehlt es sich zur Verständigung für die beiden Arten des Blutkörperzerfalls in der Blutbahn bestimmte Bezeichnungen zu wählen; ich schlage vor den von Ponick gebrauchten Ausdruck „Hämoglobinämie“ auf den Fall zu beschränken, wo im Blutserum Hämoglobin gelöst ist, während der Zerfall rother Blutkörper in Trümmer als „Rhaestocytaemie“²⁾ zu bezeichnen wäre.

III. Verschiedenes Verhalten verschiedener Species zum Gallenfarbstoff.

Während nach den unter I. geschilderten Versuchen in den subcutanen Blutergüssen beim Hunde von der 2. Woche ab constant Gallenfarbstoff gebildet wird, ist solcher Langhans³⁾ an den Blutgerinnseln beim Kaninchen und Meerschweinchen niemals, wohl aber regelmässig bei der Taube vorgekommen und

¹⁾ Zeitschr. f. Geburtshülf. u. Gynäkol. 1882. Bd. 8.

²⁾ von *ἀποτρόπις* (*ἀπω* ich zerbreche).

³⁾ Dieses Archiv Bd. 49. S. 66.

zwar tritt er hier in dem umgebenden Bindegewebe schon am 2. und 3. Tage auf, wie ich aus Nachuntersuchungen bestätigen kann. Bedingt ist also die Bildung des Gallenfarbstoffes durch die Eigenthümlichkeit der lebenden Gewebe gewisser Species, was auch daraus hervorgeht, dass sie in gleicher Weise stattfindet, ob das Bildungsmaterial auch ein anderes ist, bei der Taube z. B. Kaninchen- oder Hundeblut (Langhans, Q.).

Einige Beobachtungen sprechen dafür, dass auch manchen Geweben des Menschen, wiewohl in geringerem Grade als denen des Hundes, die Fähigkeit innewohnt Gallenfarbstoff zu bilden; wenn die Beobachtung nicht häufiger gemacht wird, so dürfte dies vielleicht darin seinen Grund haben, dass das günstigste Object dafür, einfache Zellgewebeextravasate in verschiedenen Altersstadien, verhältnissmässig selten zur anatomischen Untersuchung kommen.

Aber nicht nur in der Bildung des Gallenfarbstoffs unterscheiden sich die Gewebe verschiedener Thierspecies, auch gegenüber dem der Leber entstammenden Farbstoff bei Gallenstauung zeigen die Gewebe und Secrete verschiedener Thiere ein verschiedenes Verhalten. Während beim Menschen die Gallenstauung gewöhnlich schon zu einer recht merklichen Gelbfärbung der (Gewebe und der) Haut geführt haben muss, ehe Gallenfarbstoff im Urin erscheint, genügt beim Hunde die geringfügigste Stockung des Gallenabflusses aus der Leber, um Cholurie zu erzeugen, so dass sehr viele Hunde beständig oder doch im nüchternen Zustande einen gallenfarbstoffhaltigen Harn absondern. Beim Kaninchen genügt nach Steiner¹⁾ eine Inanition von 20 Stunden, um Cholurie zu erzeugen; nach Stadelmann²⁾ soll sie erst bei längerem Hungern und auch dann nicht constant auftreten.

Im Gegensatz zu dieser Leichtigkeit des Uebertritts von Gallenfarbstoff in den Harn steht die Geringfügigkeit des Gewebsicterus der Kaninchen nach vollkommener, mehrere Tage bestehender Unterbindung des Ductus choledochus (Stadelmann). Von Hunden werden ebenfalls Fälle berichtet³⁾, in

¹⁾ Arch. f. Anatomie u. Physiologie. 1873. S. 160.

²⁾ Arch. f. exper. Pathol. Bd. 16. S. 118.

³⁾ Afanassiew, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 6. S. 291. Kühne, dieses Archiv Bd. 14. S. 349.

welchen nach dauernder Unterbindung des Ductus choledochus die Gewebe, namentlich die Scleren sich wenig oder gar nicht gelb färben; in den meisten Unterbindungsversuchen an Hunden tritt Icterus der Scleren auf, aber nicht eher als nach 2—3mal 24 Stunden¹⁾, während der plötzliche Verschluss des Gallenganges durch Concremente beim Menschen schon vor Ablauf des ersten Tages zu Hauticterus führt²⁾.

Der Vergleich von Mensch, Hund und Kaninchen allein ergiebt also für die Folgen vollkommener Gallenstauung schon ausserordentliche Verschiedenheiten im zeitlichen Auftreten und im Grade des Gewebsicterus, sowie bezüglich des Verhältnisses, in welchem der Farbstoff in die Gewebe und den Urin übertritt; daneben kommen sowohl bei Hunden, als auch beim Menschen (s. u.) individuelle Verschiedenheiten des Verhaltens vor. — Ganz anders wie der erwachsene Mensch scheint der neugeborne sich zu verhalten, da bei Icterus neonatorum, sehr seltene Ausnahmen abgerechnet, trotz intensiven Hauticterus Gallenfarbstoff im Urin vermisst wird³⁾. Die Vertheilung des Gallenfarbstoffs in Urin und Geweben ist also beim Icterus neonatorum gerade umgekehrt wie beim nüchternen Hunde.

Der Abkömmling des Gallenfarbstoffs, das Urobilin, findet sich nur im Harn des erwachsenen Menschen, nicht in dem des Neugeborenen, des Hundes und Kaninchens.

Die Erklärung für diese Unterschiede könnte in verschiedener Attraction der Gewebe verschiedener Species für den circulirenden Gallenfarbstoff gesucht werden; doch zeigen die Extra-vasatversuche beim Hunde, dass die Attraction seiner Gewebe, unter diesen Verhältnissen wenigstens, gar keine geringe ist.

¹⁾ Tiedemann u. Gmelin, *Die Verdauung*. Heidelberg 1827. II. S. 1 ff.
Frerichs, *Leberkrankheiten*. I. S. 99.

²⁾ Schüppel, *Ziemssen's Handbuch d. spec. Pathol.* VIII. 1 a. S. 240;
und eigene Beobachtungen.

³⁾ Epstein, *Sammlung klinischer Vorträge* No. 180. Hofmeier, *Zeitschrift für Geburtshülfe u. Gynäkol.* Bd. 8. 1881.

Auch ich konnte in 4 darauf untersuchten Fällen von Icterus neonatorum in dem fast wasserhellen Urin weder Gallenfarbstoff noch Urobilin nachweisen, dagegen enthielten die daraus abgesetzten Nierenepithelien deutlich Bilirubin in Körnchen und Nadeln (wie schon von Hofmeier, durch Gmelin-Reaction controlirt).

Wahrscheinlicher sind es Unterschiede im Chemismus des Stoffwechsels, in der Intensität der Oxydation oder in der Diffusibilität des Gallenfarbstoffs durch die Nierenepithelien.

Jedenfalls müssen diese Unterschiede berücksichtigt werden, wenn aus Versuchen an einzelnen Thierspecies Schlüsse über die allgemeine Pathologie des Icterus überhaupt gemacht werden sollen.

IV. Ueber den sogenannten Urobilinicterus.

Die Schwierigkeit in vielen Fällen von Icterus eine Störung des Gallenabflusses klinisch oder anatomisch nachzuweisen, sowie die angeblich andere Färbung der Haut und der Mangel des Gallenfarbstoffs im Urin hatte schon früher Gubler veranlasst eine Reihe von Icterusfällen als *Ictère hémaphéique* von dem gewöhnlichen Icterus, dem *Ictère biliphéique* abzutrennen. Sein Schüler Dreyfuss-Brissac¹⁾ hat die Unterscheidung dieser beiden Icterusformen allgemeiner durchzuführen gesucht; sein *Ictère hémaphéique* fällt zum Theil mit dem „hämatogenen Icterus“ anderer Autoren zusammen. Als Ursachen des „Hemaphëismus“, d. h. der Anhäufung von Hemaphein im Blutserum nennt Dreyfuss-Brissac: 1) vermehrten Uebergang rother Blutkörper (mit relativer Insufficienz der Leber), bedingt durch fieberhafte Krankheiten, Intoxication und Infection. 2) Functionsstörung der Leber (absolute Insufficienz der Leber) durch organische Veränderungen (Krebs, Cirrhose, Verfettung), Circulationsstörungen (Herzleiden, Alkoholismus), nervöse Störungen (Bleikolik). Auch nach Gallenicterus komme Hemapheinicterus vor, „wegen gestörter Thätigkeit der Leberzellen“ (!). Symptomatisch unterscheidet sich noch der Hemapheinicterus durch die geringere Intensität der Haut- und Gewebsfärbung, durch das Fehlen von Pulsverlangsamung und Hautjucken, durch das Auftreten des Hemaphein im Harn an Stelle des Gallenfarbstoffs.

Ueber die Natur des „Hemaphein“ spricht sich Dreyfuss-Brissac unbestimmt und widersprechend aus; einige der von ihm angeführten Eigenschaften passen auf das Urobilin. Mit Bestimmtheit hat Gerhardt das letztere als den für diese Fälle

¹⁾ De l'ictère hémaphéique. Paris 1878.

in Betracht kommenden Farbstoff angesprochen und dieselben demgemäß als Urobilinicterus bezeichnet. Für viele der Fälle (Pneumonie, Herzkrank mit Infarcten) leitet er das Urobilin direct aus der Umwandlung extravasirten Blutfarbstoffs ab; citirt dabei auch eine Arbeit von Ponce¹⁾, der Urobilinurie nach Blutextravasaten experimentell erzeugt haben soll. Wie ich schon an anderer Stelle²⁾ ausführte, ist dieser Beweis durch die höchst mangelhaften Versuche von Ponce^t durchaus nicht geführt; überhaupt ist Urobilin im Urin von Thieren bisher nicht nachgewiesen worden.

Seit einiger Zeit habe ich alle mir vorkommenden Icterusfälle verschiedensten Ursprungs mit Rücksicht auf die Ansicht von Gubler und Gerhardt untersucht und bin zu der Ueberzeugung gekommen, dass die Aufstellung eines Hemaphein- oder Urobilinicterus unhaltbar ist; die so bezeichneten Fälle sind nichts als geringere Grade eines Gallenicterus, dessen Entstehung durch Stauung und Resorption in vielen Fällen sicher nachweisbar ist, in den anderen aus der Uebereinstimmung der Erscheinungen mit den ersten bestimmt erschlossen werden kann.

Die untersuchten Fälle waren: Katarrhalischer Icterus, Lebercirrhose, Pneumonie, Herzklappenfehler, Phosphorvergiftung, Icterus neonatorum.

Am nächsten lag es, die Haut der Kranken spectroskopisch in auffallendem Lichte zu untersuchen; wäre die Färbung durch Urobilin bedingt gewesen, so hätte der charakteristische Absorptionsstreifen zwischen b und F im Spectrum auftreten müssen; er fand sich indessen niemals, auch nicht in solchen Fällen, deren Urin sehr reichlich Urobilin enthielt.

An der Beobachtungsmethode kann das Fehlen der Urobilinstreifen nicht gelegen haben, da es sehr wohl gelang die OHb-Streifen nach Vierordt an der lebenden Haut wahrzunehmen. Dass auch der Urobilinstreif im auffallenden Lichte gesehen werden kann, hatte ich ausprobirt an Fliesspapier, das mit urobilinhaltigem Urin getränkt und getrocknet war. Uebri gens ist der Farbeneindruck, den die Haut der Kranken mit sogenanntem Urobilinicterus auf mein Auge macht, durchaus verschieden von der Färbung,

¹⁾ De l'ictère hématifique traumatique. Paris 1874.

²⁾ D. Arch. f. klin. Med. Bd. 33. S. 32. Anm.

welche Urobilin einem weissen Gegenstande, Leinwand oder Papier mittheilt; diese ist rosagelb, jene reingelb und nicht, wie Gubler u. A. meinen, im Farbenton von der Hautfarbe eines schwachen Stauungicterus unterschieden.

Bei allen Icterusfällen habe ich ferner kürzere oder längere Zeit hindurch den Harn auf Gallenfarbstoff und Urobilin untersucht; so oft als möglich daneben auch seröse Flüssigkeiten aus Bauch-, Pleura-, Pericardialhöhle, die bei Punction oder Section erhalten wurden; mehrfach auch das Serum aus Vesicatorblasen. Gallenfarbstoff nahm ich nur da als vorhanden an, wo die Gmelin'sche oder die Huppert'sche Reaction eine zweifellose Grünfärbung erkennen liessen; an den serösen Flüssigkeiten gelingt der Nachweis geringer Mengen am besten so, dass man den Gallenfarbstoff durch Enteiweissen in der Siedhitze ausfällt und das abfiltrirte Coagulum mit schwefelsäurehaltigem Alkohol erwärmt; oft färbt das gallenfarbstoffhaltige Coagulum sich schon auf dem Filter an der Luft grün. Uebrigens macht man bei diesen wie bei den mikroskopischen Gallenfarbstoffproben die Erfahrung, dass ihr Gelingen oft von kleinen nicht immer zu übersehenden Nebenumständen abhängt und man daher oft erst bei Wiederholung und leichter Modification der Bedingungen ein positives Resultat der Reaction erhält. — Auf Urobilin wurde stets spectroskopisch geprüft, nach Zusatz von Chlorzink und Ammoniak; bei den serösen Flüssigkeiten direct oder nach vorheriger Enteiweissung und Einengung. War reichlich Gallenfarbstoff im Urin enthalten, so wurde dieser nach Hoppe-Seyler durch Kalkwasser oder durch Chlorbarium und Ammoniak ausgefällt und das Filtrat mit Chlorzink versetzt, spectroskopisch untersucht; ein Theil des Urobilins scheint freilich manchmal mit dem Bariumniederschlag mitgerissen zu werden.

Das Ergebniss dieser Untersuchungen lässt sich am besten aus der nachfolgenden kleinen Tabelle erkennen, in welcher versucht wurde die Intensität des Hauticterus in 4 Abstufungen zu bringen.

Haut.	Serum.	Urin.	Faeces.
1. sehr schwach gelb	Gallenfarbstoff 0	Gallenfarbst. 0	Urobilin 0 od. wenig normal gefärbt.
2. schwach gelb	Gallenfarbstoff +	Gallenfarbst. 0	Urobilin + gefärbt.
3. gelb	Gallenfarbstoff +	Gallenfarbst. +	Urobilin + meist etwas blässer als normal.
4. stark gelb	Gallenfarbstoff +	Gallenfarbst. +	Urobilin + od. 0 sehr wenig gefärbt od. farblos.

Anm. + bedeutet Gegenwart, 0 Abwesenheit des betreffenden Stoffes.

(ad 1.) In den geringsten Graden des Icterus (die untersuchten Fälle waren Pneumonien und Herzfehler) sind Haut und Conunctiven zwar gelblich gefärbt, aber weder im Urin noch im Serum Gallenfarbstoff nachweisbar, Urobilin ist nicht oder sehr wenig im Urin vorhanden.

(ad 2.) Bei etwas intensiverem Icterus ist im Serum Gallenfarbstoff nachweisbar; der Urin enthält nur Urobilin. Die Fäces sind bei diesen beiden ersten Graden des Icterus in ihrer Farbe nicht merklich verändert, — die Mengen des im Darm fehlenden Farbstoffs sind eben zu gering.

Erst bei ausgesprochener Gelbfärbung der Haut (3) tritt ausser im Serum auch im Urin Gallenfarbstoff auf; daneben ist auch Urobilin nachweisbar. Nicht immer macht sich der Abweg, den ein grösserer Theil des Gallenfarbstoffs eingeschlagen hat, schon in geringerer Färbung des Darminhals deutlich bemerkbar.

Wo die Entfärbung der Stühle eine beträchtliche oder vollkommene ist, wird die Hautfärbung sehr stark gelb (4. Grad), wird auch der Gallenfarbstoff im Harn reichlicher; das Urobilin des Harns wird in diesem Stadium oft spärlicher und scheint mit vollkommenem Abschluss der Galle vom Darm gänzlich aus dem Harn zu verschwinden; sowie wieder Galle in den Darm gelangt (was am sichersten durch das Wiedererscheinen des Urobilins im Alkoholextract der Fäces angezeigt wird), tritt auch im Harn das Urobilin neben dem Gallenfarbstoff wieder auf.

Dass diese Aufstellung verschiedener Grade des Icterus, wie jede schematische Eintheilung eine mangelhafte und nur beschränkt richtige ist, versteht sich von selbst; namentlich ist bei derselben vorausgesetzt, dass ein gewisses Gleichgewichtsstadium des gerade vorhandenen Icterusgrades erreicht sei, während bei Zu- oder Abnahme der Gallenstauung eine Verschiebung in den Befunden der einzelnen Rubriken vorkommen kann; so kann z. B. bei zunehmendem Verschluss der Harn schon gallenfarbstoffhaltig sein, obwohl die Haut noch wenig gefärbt ist, es kann bei abnehmendem Icterus die Haut noch ziemlich gelb und doch schon der Gallenfarbstoff, und auch das Urobilin aus dem Harn verschwunden sein.

Ein einziges Mal fand ich geringe Mengen von Gallenfarbstoff in der Ascitesflüssigkeit eines Herzkranken, der weder vor noch nach der Punction eine Spur von Icterus der Haut oder Conunctiven zeigte; auch der Urin war frei von Gallenfarbstoff, enthielt nur Spuren von Urobilin. Wahrschein-

lich war hier gerade der Zeitpunkt getroffen, wo in Folge der Verengung der feinsten Gallengänge durch die Stauungshyperämie der Leber soeben Gallenfarbstoff in Lymphe und Blutserum übergetreten, aber noch nicht in die Gewebe abgelagert war.

Die zwangloseste Deutung dieser Befunde scheint mir diese zu sein: Tritt in Folge von Gallenstauung eine erhebliche Menge von Gallenfarbstoff (dem angenommenen dritten Grade entsprechend) in das Blutserum über, so wird ein Theil desselben in den Geweben abgelagert, ein zweiter Theil tritt unverändert in den Urin über, ein dritter erscheint in Urobilin verwandelt im Harn. Wo die Umwandlung des Gallenfarbstoffs in Urobilin stattfinde, kann vorläufig nur vermutet werden; man könnte mit Kunkel annehmen, dass es in den Geweben geschehe; ein Verweilen des Stoffes daselbst, eine Färbung der Gewebe durch das Urobilin findet aber nicht statt, ebensowenig eine merkliche Anhäufung im Blutserum¹⁾; das Urobilin wird sehr schnell durch den Harn ausgeschieden; dem entspricht auch die im Vergleich mit Gallenfarbstoff geringe Neigung des gelösten Urobilins an niederfallenden Salzen oder eingelegten pflanzlichen und thierischen Geweben zu haften.

Bei einem geringeren Grade der Gallenstauung (2) erscheint zwar Gallenfarbstoff im Blutserum, aber die Ablagerung in den Geweben ist geringer, sämmtlicher Gallenfarbstoff kann zu Urobilin verarbeitet werden und nur dieses erscheint im Harn.

Bei noch beschränkterer Gallenstauung ist das Bilirubin im Blutserum zwar der Verdünnung wegen nicht nachweisbar, muss aber zu einer Zeit darin vorhanden gewesen sein, da es ja in die Gewebe gelangte; diese geringe Menge Gallenfarbstoff kann nun gänzlich durch Oxydation zerstört werden oder es erscheint auch von ihr ein Theil als Urobilin im Harn.

Eine nicht geringe Schwierigkeit der Erklärung bietet die Abnahme resp. das Verschwinden des Urobilins aus dem Harn, wenn die Gallenstauung zunimmt, resp. vollständig wird. Es

¹⁾ Ein einziges Mal fand ich Urobilin im Serum, nämlich in der Ascitesflüssigkeit aus der Leiche bei einer Lebercirrhose; die Haut war leicht icterisch, die ascitische Flüssigkeit enthielt Gallenfarbstoff und zeigte nach Enteiweißung und Einengung den Streif des Urobilin. Man darf annehmen, dass dieser Stoff nach dem Tode durch Diffusion aus dem Darm in die Flüssigkeit gelangt war.

wäre nicht unmöglich, dass das Verschwinden nur scheinbar ist, weil der Nachweis des Urobilin durch die Zunahme der Gallenbestandtheile im Harn erschwert wird; andererseits könnte ein gewisser Grad der Anhäufung von Gallenbestandtheilen in den Geweben hemmend auf deren Umsetzung wirken; endlich wäre auch an die Möglichkeit zu denken, dass das Urobilin des Harns gar nicht aus den Geweben, sondern aus dem Darm stammte und mit Aufhören seiner Bildung an dieser Stelle natürlich auch verschwinden muss.

Weitere Beobachtungen werden erst feststellen müssen, wie weit dieses auch schon von Gerhardt angeführte Verschwinden des Urobilin bei vollkommener Gallenstauung constant ist.

Einen Beleg dafür, dass in dem Auftreten dieser Farbstoffe im Harn überhaupt erhebliche individuelle Verschiedenheiten vorkommen, bot ein Fall von (vermuthlich katarrhalischem) Stauungsicterus, der ein im Krankenhaus befindliches syphilitisches Mädchen befiel und von Anfang an verfolgt werden konnte; binnen drei Tagen entwickelte sich hier intensive Gelbfärbung der Haut und vollständige Farblosigkeit des Stuhles (chemisch wurde auf gänzliches Fehlen des Urobilin leider nicht geprüft); doch bestand letztere nur einen Tag und verlor sich der Icterus mit zunehmender Färbung des Stuhles sehr schnell. Hier war der Urin zwar dunkler, braunroth, enthielt aber zu keiner Zeit Gallenfarbstoff oder Urobilin. Hat hier ein ungewöhnliches Umsetzungsvermögen der Gewebe vorgelegen, die im Stande waren sämmtlichen Gallenfarbstoff über die Stufe des Urobilins hinaus zu verarbeiten? (Dafür dass das Bilirubin etwa schon in Bilifulvin umgewandelt worden wäre, war die Farbe des Harns nicht dunkel genug.)

Uebrigens habe ich auch in 2 Fällen von viel weniger intensivem Icterus (Lebercirrhose und Phosphorvergiftung) bei unvollkommenem Abschluss der Galle vom Darm und sehr geringem Gallenfarbstoffgehalt des Urins das Urobilin in letzterem vermisst; in dem zweiten Fall könnte man die Abweichung von den gewöhnlichen Umsetzungsvorgängen in der Vergiftung suchen.

Für die Beantwortung der oben aufgestellten Frage können diese Einzelheiten bei Seite gelassen werden; für sie ergiebt sich, dass auch in solchen Fällen, die als Urobilin- oder Hemapheinicterus angesprochen werden, oft Gallenfarbstoff im Blutserum nachweisbar ist, — dass mit einem gewissen Grade unvollkommener Gallenstauung gewöhnlich auch Urobilin im Harn auftritt, dasselbe aber niemals in Serum oder Geweben nachgewiesen werden kann. Es ist daher kein Grund vorhanden zur Aufstellung eines „Urobilinicterus“; derselbe ist nichts anderes als ein geringgradiger Gallenicterus.