



Beitrag zur Lehre

vom

Icterus neonatorum.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserl.
Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von



Michael Halberstam.



Ordentliche Opponenten:

Docent Dr. O. Lohio. — Prof. Dr. A. Vogel. — Prof. Dr. M. Runge.

Dorpat. und Steindruckerei.

Druck von H. Baakmanns, Buchbinder.



Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.
Dorpat, den 25. November 1885.

Nr. 478.

Decan: Raehlmann.

Meinen Eltern

IN DANKBARKEIT GEWIDMET.



Zur feierlichen
DOCTOR-PROMOTION

des Herrn

Michael Halberstam,

welche

Freitag, den 29. November 1885 11 Uhr Vormittags,
im grossen Hörsaale der Kaiserlichen Universität
stattfinden wird,

laden ergebenst ein

Dorpat,
im November 1885.

*Decan und Mitglieder
der medicinischen Facultät.*

Beim Scheiden von dieser Hochschule sage ich allen meinen Lehrern meinen besten Dank.

Zu besonderem Danke aber fühle ich mich verpflichtet Herrn Prof. Dr. M. Runge, auf dessen Anregung diese Arbeit entstand. Herrn Prof. Dr. G. Dragendorff unter dessen Leitung ich den chemischen Theil meiner Arbeit ausführte, bitte ich meinen besten Dank, für vielfache Unterstützung mit Rath und That, entgegennehmen zu wollen.

Ich bitte auch den Chefarzt des Findelhauses Geheimerath v. Froebelius und die Drr. Werner, Cruse und Terremin sowie den Vicedirector der Nadeschdinsky Gebäranstalt H. Tarnowsky und Prof. E. Bidder daselbst für den vielfach mir bei Ausführung dieser Arbeit erwiesenen Beistand meinen warmen Dank zu empfangen.

Einleitung.

In der Discussion über Entstehung des Icterus neonatorum sind in den letzten Jahren mehrere Momente aufgeführt worden, welche seine hepatogene Natur in hohem Grade wahrscheinlich machen. Es sind dies der Nachweis vom Gallenpigment im Harn und besonders von Gallensäuren in der Pericardialflüssigkeit der Neugeborenen, welcher bisher nur einmal geführt wurde.

Meine Arbeit hat die Aufgabe die Stichhaltigkeit dieser als Beweis in's Feld geführten Momente zu prüfen und, wenn möglich, experimentell neue Stützpunkte für resp. Einwände gegen die genannte Theorie zu gewinnen.

Das Material für meine Arbeit bestand 1, aus dem Harn icterischer und nichticterischer Neugeborener, 2, aus dem Harn icterischer und nichticterischer Erwachsener, 3, aus der Pericardialflüssigkeit von Sectionen sowohl icterischer als nichticterischer Neugeborener, 4, aus der Pericardialflüssigkeit nicht icterischer Erwachsener. Dieses Material stammt aus sehr verschiedenen Quellen. 1, Der Harn der Neugeborenen: aus der Gebärabtheilung der Dorpater Frauenklinik, aus der Nadefschdinsky Gebäranstalt und dem Findelhaufe in St. Petersburg. 2. Der Harn Erwachsener stammt zum größten Theil aus der Dorpater medicinischen Klinik. 3. Die Pericardialflüssigkeit wurde bei dem Sectionen im St. Petersburger Findelhaufe gesammelt und 4, die Pericardialflüssigkeit

Erwachsener stammt von Sectionen im hiesigen Pathologischen Institut.

Was die Art des Sammelns betrifft, so ist hierüber folgendes zu sagen. Der Harn der Neugeborenen wurde in dicken Contons die über Penis und Scrotum hinübergezogen und mittelst eines Gummiringes fixirt wurden, aufgefangen. Das Conton wurde nie über 12 Stunden unrevidirt liegen gelassen. — Um der Beschmutzung des Conton's mit Meconium oder Faeces vorzubeugen, wurden die Kinder so eingewickelt, daß das Conton vom Anus durch Windeln getrennt war, außerdem wurde es vor der Abnahme immer angesehen und der Harn nur dann verwerthet, wenn die Außenseite sich rein erwies. Der Harn wurde sodann in Probiereylinder oder Kolben gebracht und spätestens nach 12 Stunden verarbeitet. Die einzige Verunreinigung des Harnes bestand in Amylumkörnern, die von den damit eingepuderten Genitalien stets ins Conton gelangten. Der Harn von neugeborenen Mädchen wurde mittelst eines Katheters entnommen. 2, Die Pericardialflüssigkeit wurde mit einer reinen Pipete aus dem Pericard entnommen und sofort nach der Section mit 95%igem oder absolutem Alkohol in 2 oder 3facher Menge versetzt und so bis zur Verarbeitung im Eiskeller conservirt. Wenn Blut in das Pericard hineinkam, wurde die Flüssigkeit nicht benutzt. Ausgeführt wurden die Untersuchungen des Harnes auf gelöstes Gallenpigment, Gallensäuren und der Pericardialflüssigkeit auf Gallensäuren im Laboratorium des pharmaceutischen Instituts von Prof. Dr. G. Dragendorff. Die Untersuchungen auf ungelöstes Gallenpigment wurden zum Theil im Laboratorium des Dorpater Frauenklinik, zum Theil im Findelhaus in Petersburg ausgeführt.

Capitel I.

Nachweis des Gallenpigments im Harn der Neugeborenen.

Das Gallenpigment kommt in gelöstem und ungelöstem Zustande im Harn der Neugeborenen vor.

Es ist das Verdienst von Cruse¹⁾ dieses Pigment richtig gewürdigt sowie die charakteristischen Reaktionen desselben angegeben zu haben.

Das ungelöste Pigment wurde vor Cruse von Virchow²⁾, Martin-Ruge³⁾, Parrot-Robin⁴⁾ und Violet⁵⁾ im Harn icterischer Neugeborener beobachtet. Parrot und Robin schildern auch einen Theil der Reaktionen dieses Pigments ganz richtig und bringen es in Zusammenhang mit dem Icterus. Die wichtigste der Reaktionen, nämlich die mit salpetrigsäurehaltiger Salpetersäure, mißlang jedoch diesen Autoren und sie hielten deshalb dieses Pigment als ein für den „Ictère hemapheique“ charakteristisches und benannten es „masses jaunes.“

1) Cruse P. Beiträge zur Kenntniss des Ict. neonatorum. Archiv für Kinderheilkunde B. I.

2) Virchow Ges. Abhandlungen n. Virch. Arch. B. I. 1847.

3) A. Martin und C. Ruge. Ueber das Verhalten von Harn und Nieren der Neugeborenen 1878.

4) J. Parrot et A. Robin. Note sur la presence des masses jaunes etc. Rev. mens. de med. et Chir. 1879.

5) Violet. Diss. inaug. Berlin 1880. Ueber Gelbsucht der Neugeborenen etc.

Ungefähr 2 Jahre nach dem Erscheinen der Crufe'schen Arbeit beschrieb dieses Pigment und seine Hauptreaktion Hofmeier¹⁾. Letztere wird aber von diesem Autor abweichend von der Crufe'schen Schilderung beschrieben. (S. unten.)

Der ungelöste Farbstoff findet sich im Harn entweder 1) als diffuse Infiltration von Epithelien oder Cylindern, zuweilen auch in Form eines farbigen Kranzes innerhalb einer Zelle, 2) als formlose Klumpen von verschiedener Größe — jedoch viel kleiner als die Epithelien — von intensiv goldgelber Farbe.

In den weniger intensiven Icterusfällen überwiegen die heller gefärbten Epithelinfiltrationen, in den intensiveren dagegen die klumpigen Massen — die eigentlichen „masses jaunes“ die je nach der Intensität des Falles mehr weniger reichlich vorkommen.

Diese masses jaunes haben Crufe und nachher ich in allen Fällen von Totalicterus oder Icterus mit deutlicher Gelbfärbung der Conjunctiva, in denen der Harn untersucht wurde, gefunden.

Das früheste Auftreten dieser masses jaunes fällt in meinen Untersuchungen, wie auch bei Crufe, auf den zweiten Tag, das späteste auf den siebenten.

Blasse Epithelinfiltrationen habe ich auch in Fällen von Icterus ohne Gelbfärbung der Conjunctiva beobachtet; in diesen fehlten die masses jaunes.

Was nun die Reaktion mit salpetrigsäurehaltiger HNO^3 anlangt, die ich die Crufe'sche zu nennen vorschlage, da ihm zweifelsohne das Verdienst der Würdigung und exacten Beobachtung derselben gebührt, so muß man zu ihrer Aus-

1) Hofmeier. Die Gelbsucht der Neugeborenen. Zeitschrift f. Geb. u. Gyn. B. VIII H. 2 Separatabdruck.

führung sich concentrirter HNO^3 , der man mehr weniger rauchende Salpetersäure zusetzt, bedienen.

Beim Gebrauch der rauchenden Salpetersäure allein verläuft nämlich die Reaktion viel zu stürmisch, die unter dem Deckgläschen entstehenden Gasblasen reißen die Beobachtungsobjecte so schnell fort, daß die Beobachtung nur mit den schwächsten Vergrößerungen angestellt werden kann. Diese Uebelstände vermeidet man, wenn man auf 1 Cc. acidum nitricum concentr. ca 2—3 Tropfen rauchender Salpetersäure nimmt.

Nachdem das Object i. e. der Pigmentklumpen fixirt ist, wird ein Tropfen eben beschriebener Flüssigkeit am Rande des Deckgläschens zugefetzt und von der entgegengesetzten Seite langsam mittelst Filtrirpapiers angefogen. Tritt die Reaktion im Verlauf von 1—2 Minuten nicht ein, so fügt man noch einen Tropfen HNO^3 hinzu und nun beobachtet man in allen Fällen rasch auf einander folgende Farben: Verdunkelung oder Braun, lebhaftes Hell-grün, dann Blau, dann Violett, welches sich längere Zeit hält, und schließlic Entfärbung des Objectes.

Das nach der Reaktion nachbleibende blasse Klümpchen hat keine deutliche Struktur. Ueber dessen Eigenschaften habe ich nicht weiter experimentirt.¹⁾

Um mich zu überzeugen, ob diese masses jaunes sich analog dem im Harn icterischer Erwachsener vorkommenden ungelösten Pigment verhielten, habe ich den Harn eines mit ziemlich leichtem Icterus catarrhalis behafteten jungen Menschen mikroskopisch und mikrochemisch untersucht und

1) Es sind diese Klümpchen wahrscheinlich Theile von Zellen oder Zellprodukte an denen das Pigment sich abgesetzt hat genau so, wie der dem Gallenpigment verwandte Harnfarbstoff an die ausgeschiedene Harnsäure etc. fixirt ist.

fand dieselben masses jaunes, vielleicht etwas intensiver gefärbt, von derselben Grösse und genau dieselbe Cruse'sche Reaktion, die an den masses jaunes im Harn der Neugeborenen beobachtet wird, ergebend.

Ich mache hier darauf aufmerksam, daß Hofmeier in seiner Beschreibung der geschilderten Reaktion (l. c. p. 57), deren Farbenfolge er sich noch von andern Collegen hat bestätigen lassen, »erst dunkles Braungelb und Braun, dann ein intensives Violett, fast Blau und schliesslich ein etwas bleibenderes Laubgrün oder Chlorophyllgrün als Endfarbe« sah. Die Farben sind demnach dieselben wie Cruse und ich sie beobachteten, weshalb aber bei Hofmeier das Grün die Endfarbe bildete und länger anhielt, während es bei Cruse und auch in meinen Versuchen stets zwischen dem Braun und Blau erschien und nur einen Moment anhielt, ist mir unerklärlich. Ich nahm bei meinen Versuchen HNO^3 in den verschiedensten Concentrationen, was auf das raschere oder langsamere Auftreten der Reaktion wohl von Einfluß war, nie aber die Farbenfolge beeinflusste.

Was die Zeit des Auftretens des ungelösten Pigments anlangt, so erscheint dasselbe nicht vor dem 2^{ten} Tag, denn in 15 Fällen, die schon am ersten Tage icterische Erscheinungen darboten und die ich auf besagtes Pigment untersuchte, erhielt ich stets ein negatives Resultat. Am 2^{ten} Tage beobachtete ich einzelne Pigmentklümpchen nur in einem Falle, bei dem schon am ersten Tage die Conjunctivae, Kopf und Brust icterisch waren. Am häufigsten traten die masses jaunes am 3^{ten} oder 4^{ten} Tage auf. Die späteste meiner Beobachtungen fällt auf den 7^{ten} Tag.

In allen von mir untersuchten Fällen von Allgemeinicterus als auch in denjenigen von partiellem Icterus mit Gelbfärbung der Conjunctiva waren an einem, meist aber



an 2—3 Tagen die masses jaunes oder die diffus gelb gefärbten Epithelien zu finden.

Dafs alle von mir zu Pigmentbeobachtungen benutzten Fälle reine Fälle von Ict. neonatorum waren, dafür spricht 1, ihre Dauer von maximum 11 Tagen und minimum 5 Tagen und 2, die Abwesenheit irgendwelcher Komplikationen.

Die Fälle ohne Gelbfärbung der Conjunctiva wiesen entweder gar keine Pigmentmassen (masses jaunes) auf oder blos spärliche; meist waren es nur hellgelbe diffuse Infiltrationen von Epithelien oder Cylindern, die zuweilen icht einmal die ganze Zelle, sondern nur eine kranzförmige Zone einnahmen. Diese gelbgefärbten Epithelien ergaben zuweilen keine deutliche Crufe'sche Reaction — es fehlte das Grün.

Crufe weist darauf hin, dafs die mikrochemische Gallenfarbstoffreaktion mit salpetrigsäurehaltiger HNO^3 von der Gmelin'schen Reaction sich durch das Fehlen des Roth und Gelb unterscheide. Um die Gmelin'sche Reaction mit dem ungelösten Pigment makroskopisch zu erhalten, filtrirte ich den Harn Neugeborner, der ungelöstes Pigment enthielt, und brachte auf das getrocknete Filtrum HNO^3 : es trat eine volle Gmelin'sche Reaction ein und ist also die Crufe'sche Reaction der Gmelin'schen gleichwerthig. Der Einwand, als wäre im Filtrum gelöstes Pigment zurückgehalten und bedinge die Reaction, wird dadurch beseitigt, dafs derselbe Harn, mit Chloroform ausgeschüttelt, keine Reaction auf gelöstes Pigment ergibt, obwohl hier das gelöste Pigment quasi concentrirt wird.

Ich möchte hier noch hinzufügen, dafs die Conjunctivalverfärbung nur in denjenigen Fällen als Kriterium eines intensiven Icterus angesehen werden kann, wo die Crede'schen Infiltrationen von Arg. nitricum nicht geübt werden, denn

diese scheinen die Conjunctiva auch in leichten Icterusfällen zum Gelbwerden zu disponiren ¹⁾).

Das gelöste Pigment versuchte ich in 5 Icterusfällen sowohl nach der von Cruve angegebenen Modifikation der Ausschüttelungsmethode als auch durch einfaches einmaliges Ausschütteln der ganzen zu untersuchenden Harnmenge mit $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{5}$ Vol. Chloroform darzustellen. Die zu den Versuchen angewandten Harnmengen waren in einer Untersuchung 25 Cc., sonst 35—40 Cc.; der verarbeitete Harn stammte von 3—8-tägigen Kindern die alle Gelbfärbung der Conjunctiva und mehr weniger starken Hauticterus darboten. Zum Verdampfen brachte ich die beim Ausschütteln erhaltene Emulsion auf die zum Gallenfarbstoffnachweis von Prof. Dragendorff empfohlene poröse Thonplatte — das Resultat war stets ein nicht ganz befriedigendes: Rosa, Roth und Violett waren da, aber das Grün fehlte. Um nun zu sehen, ob nicht eine gewisse geringe Quantität gelösten reinen Gallenpigments dieselbe Reaction ergebe — löste ich eine sehr geringe Menge (eine kaum stecknadelkopfgroße Quantität) Bilirubin in ca. einer Unze Chloroform und erhielt eine ziemlich intensiv gelbgefärbte Lösung; von dieser Lösung brachte ich 5 Tropfen auf die poröse Thonplatte und behandelte den Rückstand mit HNO_3 , dabei beobachtete ich wohl Rosa und Violett, das Grün aber fehlte. Da nun hier Bilirubin vorlag, so ist die Abwesenheit des Grün nur durch die Unempfindlichkeit des Reagens gegen die zur Reaction benutzte kleine Quantität zu erklären. Der Harn, den ich auf gelöstes Pigment untersuchte, enthielt meist mehr weniger reichliche Mengen ungelösten Pig-

1) Diesen Schluss erlaube ich mir aus dem Vergleich meiner Beobachtungen in der Dorpater Frauenklinik, wo die Crede'schen Instillationen stets geübt werden, mit denen im Findelhaus, wo sie unterlassen werden, zu ziehen.

ments. Es werden demnach meine negativen Resultate gegenüber den Cruve'schen positiven auf die geringen Quantitäten Harn, die mir zur Verarbeitung zu Gebote standen (maximum 40 Cc. an einem Tag), zurückzuführen sein, umsomehr als die spektroskopische Untersuchung¹⁾ in 3 Fällen eine ziemlich bedeutende Absorption des violetten Theil des Spektrums und eine Verdunkelung im Roth aufwies, was für den Gallenfarbstoff ja charakteristisch sein soll.

Ich untersuchte den Harn von einem erwachsenen Icterischen (leichte catarrh. Form, Dauer 10—12 Tage) und beobachtete sowohl masses jaunes als auch verfärbte Epithelien; das gelöste Pigment war sehr leicht durch Ausschüttelung zu gewinnen und ergab eine sehr schöne Gmelin'sche Reaction.

Aus dem Mitgetheilten folgt, daß der chemische Befund am Harn bei der Gelbfucht der Neugeborenen und Erwachsenen qualitativ identisch ist: dieselben gelben klumpigen Massen, dasselbe gelöste Pigment, wie es Cruve gefunden hat und dessen Vorhandensein auch meine Untersuchungen wahrscheinlich machen. Wenn nun die Vertreter der haematogenen Natur des Icterus neonatorum diese Farbstoffe direct aus dem Blutfarbstoff entstehen lassen, so müssen sie dasselbe auch von dem catarrhalischen Icterus der Erwachsenen behaupten, der sich chemisch durch Nichts von dem der Neugeborenen unterscheidet. Oder sie müssen die unwahrscheinlichste Voraussetzung machen, daß diejenigen chemischen Producte, die beim hepatogenen Icterus der Er-

1) Bei diesen Untersuchungen benutzte ich ein sehr gutes Spectroscope à vision directe von Hoffmann in Paris — Eigenthum des Pharmaceutischen Instituts in Dorpat.

wachsenen von der Leber geliefert werden, beim Neugeborenen direkt im Blute oder den Geweben entstehen. Die Vertreter der haematogenen Lehre können auch die Gallensäuren nicht als ein chemisches Unterscheidungsmoment der Gelbfucht der Erwachsenen von derjenigen der Neugeborenen geltend machen, da die Gallensäuren bei beiden genannten Formen im Harn nachweisbar sind (s. Cap. II).

Capitel II.

Nachweis der Gallensäuren im Harn der Neugeborenen.

Der Nachweis des Gallenpigments im Harn ist nun durch die obengenannten Arbeiten sowie auch durch vorliegende thatsächlich erbracht. Da aber andererseits die Vertreter des hämatogenen Icterus behaupten: Blutfarbstoff und Gallenpigment seien identisch oder doch so nahe verwandt, daß die Umwandlung des ersteren in letzteres auch ohne Mitwirkung der Leber möglich sei, und auf diese Weise der intime Zusammenhang zwischen Leber und Gallenpigment einerseits angezweifelt wurde, so lag es den Vertretern der hepatogenen Theorie des Icterus ob, den Beweis in anderer Weise zu führen, nämlich durch den Nachweis anderer wichtiger Gallenbestandtheile, die nur von der Leber producirt werden und also nicht anders als aus derselben in die Gewebe und den Kreislauf gelangen können. Die für den Beweis der Betheiligung der Leber wichtigsten und charakteristischen Stoffe sind zweifelsohne die Gallensäuren, deren Vorkommen in den Geweben resp. Körperflüssigkeiten beim

Icterus neonatorum und deren Abwesenheit im entgegengesetzten Falle vor allem nachzuweisen waren.

Die bequemste Untersuchungsflüssigkeit schien mir in dieser Beziehung der Harn zu sein, umso mehr da in ihm das bei weitem leichter zerstörbare Gallenpigment ja schon nachgewiesen war.

Ich machte mich deshalb zuerst an die Harnuntersuchung und bediente mich dabei der von Prof. G. Dragendorff zum Nachweis der Alcaloide angegebenen Ausschüttelungsmethode. Ich kann nicht umhin einige Worte der genannten Methode zu widmen, da durch dieselbe in hohem Grade der Werth der erzielten Resultate bedingt wird. Es wurden gewöhnlich 30—40 Cm. Kinderharn mit $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ Vol. Chloroform ausgeschüttelt, die erhaltene dicke Emulsion, nachdem sie sich vollkommen vom darüberstehenden Harn im Scheidetrichter getrennt hatte, entweder durch Erwärmen (unter Siedetemperatur) oder durch Ausdrücken mit einem Glasstäbchen auf dem Filtrum in eine klare Flüssigkeit verwandelt, die außerdem filtrirt wurde; so hatte ich also zu meinen Versuchen eine klare¹⁾ Chloroformlösung zur Verfügung und da bekanntlich Wasser nur in minimalen Mengen von Chloroform aufgenommen wird, so hatte ich es mit einer fast reinen Chloroformlösung zu thun. Dieselbe wurde bei gewöhnlicher Temperatur verdampft und mit dem Rückstande die Pettenkoffer'sche Probe angestellt.

Aus der gegebenen Schilderung ist zu ersehen, daß bei dieser Methode selbst minime Quantitäten Substanz — wenn diese nur in die Ausschüttelungsflüssigkeit übergeht

1) Die Klarheit der Lösung ist eine *Conditio sine qua non*, wenn man verwertbare Resultate erzielen will, weil wir nur in diesem Fall von Wasserbeimengungen und also allen Stoffen die sich darin lösen sicher sind.

— nachweisbar fein müssen, da der Harn nur einer Operation unterworfen wird; dieses der Vorthail der Methode. Der Nachtheil dagegen ist, daß wir nicht wissen, was Alles in dem Rückstande enthalten ist und ob nicht darin irgend welche Stoffe enthalten sind, die die gleichen Reactionen wie der gefuchte ergeben. Durch mehrfaches Ausschütteln mit verschiedenen Flüssigkeiten könnten wir wohl die gefuchte Substanz von einem Theil solcher Beimengungen befreien, aber dennoch nicht rein darstellen, so daß diese Untersuchungsmethode der Reindarstellung der Substanz an Beweiskräftigkeit allerdings nachsteht.

Ich entschloß mich für erstere Methode, weil ich von vornherein nur auf kleine Mengen von Gallensäuren rechnen konnte, da die Untersuchungen von Hoene ¹⁾ über die Gallensäuren im Harn der Erwachsenen einen Gehalt von ca 0,7 gr. auf 100 L. Harn ergeben haben, während ich beim Neugeborenen kaum über $\frac{1}{1000}$ dieser Quantität verfügen konnte.

Ich untersuchte den Harn auf Gallensäuren sowohl bei icterischen als nicht icterischen Erwachsenen, indem ich ihn, wie oben beschrieben, behandelte und erhielt stets eine mehr weniger deutliche Pettenkoffer'sche Reaction. Da nun der Rückstand ein ziemlich großer war, so wollte ich wenigstens einen Theil der Beimengungen entfernen. Nachdem ich durch Controlversuche festgestellt hatte, daß Gallensäuren bei Behandlung des Chloroformrückstandes mit Petroläther in letzteren fast gar nicht übergingen, so behandelte ich den Chloroformrückstand mit Petroläther, wodurch hauptsächlich das Fett extrahirt wurde. Da letzteres bekanntlich mit den Pettenkoffer'schen Reagentien eine schwache Rosafärbung

1) Ueber die Anwesenheit der Gallensäuren im physiologischen Harn. Dis. von J. Hoene, Dorpat 1873.

bedingt, so hätte dieses Fett bei den Reactionen mit schwacher Färbung Gallensäuren vortäuschen können. Trotz dieser Behandlung ergab der Rückstand doch in den meisten Fällen eine deutliche Pettenkoffer'sche Reaction.

Ich untersuchte den Harn von sieben icterischen Neugeborenen während Bestehens des Hauticterus und nach Ablauf desselben und von 3 Neugeborenen, die von vornherein nicht icterisch waren und es während der 10 Beobachtungstage auch nicht wurden. In allen Fällen bekam ich mehr weniger deutliche Pettenkoffer'sche Reaction, — intensiv z. B. bei einem von vornherein nicht icterischen 11-tägigen Mädchen, dessen Harn nie Gallenpigment in irgend welcher Form darbot, schwächer aber doch deutlich in den 2 anderen ab initio nicht icterischen Fällen, verschieden intensiv in den 7 icterischen Fällen¹⁾.

Der Gehalt an Gallensäuren ist am größten im icterischen Harn und bis zu einer gewissen Grenze proportional dem Grade des Icterus. Geringer aber doch noch sehr deutlich nachweisbar ist der Gallensäuregehalt im Harn nicht-icterischer Neugeborener.

An manchen Tagen war die Pettenkoffer'sche Reaction schwächer, an manchen wieder stärker, ja fehlte fast in einem Fall von leichtem Icterus. Ich untersuchte den Harn vom 3^{ten} bis 10^{ten} — 11^{ten} Tage und stets mit demselben Resultate.

Bei Behandlung des Chloroformrückstandes mit Petroläther fehlte die Pettenkoffer'sche Reaction in einer Unterfu-

1) Um mich gegen den Einwand, es wären vielleicht Gallensäuren aus dem Meconium in den Harn trotz der Reinheit des Conton's diffundirt, bemerke ich, dass der nicht icterische Harn bei 3 Neugeborenen Mädchen mittelst Katheters entnommen wurde und doch eine s. deutliche Pettenkoffer'sche Reaction ergab.

chung bei einem ab initio nicht icterischen Falle und in einer oder 2 Untersuchungen icterischer Fälle, es war also die Pettenkoffer'sche Reaktion durch Fett simulirt.

Aus dem Mitgetheilten folgt, daß der Nachweis von Gallensäuren im Harn der Neugeborenen kein Beweis für Vorhandensein von Icterus ist, denn es geht eben mit den Gallensäuren nicht in allen Fällen so viel Pigment ins Blut über, um die Gelbfärbung der Haut und Schleimhäute hervorzurufen. Kurz gefaßt, Gallensäuren kommen im Harn Neugeborener auch ohne Icterus vor.

Capitel III.

Nachweis der Gallensäuren in der Pericardialflüssigkeit der Neugeborenen.

Da das Vorhandensein der Gallensäuren im Harn der Neugeborenen demnach keine Stütze für die hepatogene Lehre abgeben kann, so lag es nahe noch andere Flüssigkeiten in das Bereich der Untersuchungen zu ziehen. Vielleicht verhalten sich andere Flüssigkeiten des Körpers, in Bezug auf Gallensäuregehalt anders als der Harn? Unter diesen Flüssigkeiten wählte ich diejenige, die am leichtesten beim Neugeborenen zu sammeln ist, nämlich die Pericardialflüssigkeit, die sich schon dadurch auszeichnet, daß sie in icterischen Fällen intensiv gelb gefärbt ist.

Diese Flüssigkeit ist außerdem mindestens durch zwei Zellschichten von den die Gallensäuren führenden Blutgefäßen getrennt, es war also möglich, daß sich diese Isolirsichten eigenthümlich den Gallensäuren gegenüber verhiel-

ten oder dafs die Blutdruckverhältniffe andere als in den Nieren find.

Nach diefer Richtung hin exiftiren nur Verfuche von Hofmeister, die auf Birch-Hirschfeld's¹⁾ Anregung ausgeführt worden find. Auf diefe Arbeit mufs ich etwas näher eingehen. Birch-Hirschfeld hat die Pericardialflüffigkeit von ca. 30 Fällen in 3 Porcellanschalen rafch eingedampft und fo bis zur Unterfuchung confervirt. $\frac{2}{3}$ diefer Fälle ftammen von Neugeborenen mit Hauticterus oder innerem Icterus ohne Hautfärbung, das letzte $\frac{1}{3}$ von nicht icterifchen Kindern. Diefe 3 Portionen wurden Dr. Hofmeister zur Unterfuchung auf Gallensäuren ohne nähere Angabe ihrer Abftammung übergeben. Hofmeister vereinigte die icterifchen Rückftände, behandelte fie nach der Frerichs-Staedeler'schen Methode und ftellte mit dem letzten Rückftande die Neukomm'sche Probe, welche weit empfindlicher als die Pettenkoffer'sche Probe fein foll, an, die auch ganz deutlich gelang. Der Rückftand der 3^{ten} Schale wurde gefondert behandelt und ergab keine Neukomm'sche Reaction. Die gallensäurehaltigen Rückftände betrugen 0,903, die nicht gallensäurehaltigen 0,374.

Gegen den Nachweis der Gallensäuren felbft läfst fich nichts einwenden, aber da Birch-Hirschfeld den Beweis nicht erbracht, dafs die Menge der Gallensäuren, welche in der Pericardialflüffigkeit eines Neugeborenen enthalten ift, nicht ausreicht, um die Neukomm'sche oder Pettenkoffer'sche Reaction damit anzuftehlen, ich aber gerade das entgegengefetzte bewiefen zu haben glaube (f. unten), fo reducirt fich die Beweiskräftigkeit feiner 20 icterifchen

1) B. Hirschfeld. Die Entftehung der Gelbsucht neugeborener Kinder. Virch. Arch. B. 87.

Sectionen auf die einer einzigen, denn es reichte eben aus, daß unter diesen 20 Pericardialflüssigkeiten eine Gallensäuren enthielt, damit sogar die Pettenkoffer'sche Probe, geschweige denn die angeblich viel empfindlichere Neukomm'sche, gelinge.

Die ca. 10 Fälle mit negativem Resultat würden wohl die Abwesenheit der Gallensäuren in 10 Fällen meiner Ansicht nach beweisen. Birch-Hirschfeld oder Hofmeister aber müßte sie consequenter Weise so deuten, daß sie nur unter der Empfindlichkeitsschwelle selbst der Neukomm'schen Reaktion lägen, sonst wäre ja kein Grund vorhanden die Rückstände beider Schalen, die von icterischen Kindern stammten und jede im Durchschnitt über 0,45 Grm. Rückstand enthielten, vereinigt zu behandeln und selbst bei dieser Quantität Rückstand noch an der Empfindlichkeit die Pettenkoffer'sche Reaktion zu zweifeln. Ja! wenn die Pettenkoffer'sche Reaktion für 0,45 Rückstand zu unempfindlich ist, so ist vielleicht die Neukomm'sche es für 0,374 und es müßte also von diesem Standpunkt aus wenigstens ein ebenso großer Rückstand von nicht icterischen Sectionen verarbeitet werden um die Abwesenheit der Gallensäuren zu beweisen.

Außerdem wissen wir nicht, ob die Birch-Hirschfeld'schen Sectionen reine Icterusfälle betrafen, aus welchen Tagen die Flüssigkeiten stammen, ob die nichticterischen Pericardialflüssigkeiten von ab initio nicht icterisch gewesenen Kindern oder von solchen stammen, bei denen der Icterus bereits abgelaufen war. Es bleibt selbst unbekannt, wie lange die Trockenrückstände bis zur Verarbeitung aufbewahrt wurden.

Aus meinen Untersuchungen mit icterischem Harn und mit Gallensäurelösungen hatte ich eine andere Vorstellung

von der Empfindlichkeit der Pettenkoffer'schen Reaktion gewonnen und entschloß sich daher die Zahl meiner Fälle nicht ohne Noth zu reduciren, wie es Birch-Hirschfeld gethan hatte, sondern jede einzelne Pericardialflüssigkeit für sich auf Gallensäuren zu prüfen.

Aus dem von Prof. Dragendorff in 100 Litern physiologischen Menschenharn berechneten Gehalt an Gallensäuren = 0,7 gram. schloß ich auf die Minimal-Menge, die mir bei meinen Versuchen vorgelegen haben könnte. Ich nahm zu einer Reaktion minimum 10 Cc. Harn

$$100,000 : 10 = 0,7 : x$$

$$x = \frac{0,7 \cdot 10}{100,000} = \frac{7}{100,000} = 0,07 \text{ Milligr.}$$

Um mich zu überzeugen ob diese Quantität zur Ausführung einer P. R. genüge, löste ich 3 Milligr. Glykocholsäure in 30 Cc. Alkohol und nahm 1, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{5}$, $\frac{1}{10}$ Cc. dieser Lösung. 1 Cc. entspricht nun 0,1 Milligr. Glykocholsäure, $\frac{1}{2}$ Cc. = 0,05, $\frac{1}{5}$ Cc. = 0,02, $\frac{1}{10}$ = 0,01 Milligr. Die Rückstände, welche 0,1 und 0,05 Milligr. Glykocholsäure entsprachen, ergaben eine sehr intensive Pettenkoffer'sche Reaktion; 0,02 eine eben noch deutliche; mit 0,01 Milligr. wurde eine sehr schwache aber doch merkliche rosa-violette Färbung erhalten. Es ergibt also ein um das 7-fache geringerer Gehalt an Gallensäure als der, über welchen ich bei meinen Versuchen verfügte (siehe übrigens später), eine merkliche rosa-violette Färbung und ein um das 3-fache geringerer eine eben noch deutliche Pettenkoffer'sche Reaktion. Wenn wir nun auch wissen, daß bei einmaligem Ausschütteln nur ein Theil, etwa $\frac{1}{3}$, der Gallensäuren in das Chloroform übergeht, so hatte ich in den icterischen Fällen und bei allen Neugeborenen entschieden einen größeren Gehalt an Gallensäuren im Harn als der oben berechnete. Um nun die Frage auch nach dieser Richtung

hin zu beleuchten, nahm ich 4,5 Milligr. glykocholfaures Natron löste es in 45 Cc. Wasser säuerte an und nahm 10 Cc. dieser Lösung = 1 Milligr. glykocholf. Natron, fügte 190 Cc. aq. dest. hinzu und schüttelte mit $\frac{1}{8}$ Vol. Chloroform aus. 1 Cc. der Chloroformlösung entsprach folglich, wenn die Substanz ganz ins Chloroform überginge $\frac{1}{25}$ Milligr., $\frac{1}{2}$ u. $\frac{1}{5}$ Cc. Chloroformlösung, entsprechend $\frac{1}{50}$ resp. $\frac{1}{100}$ Milligr. glykocholfaurem Natron ergaben eine deutliche resp. kaum noch deutliche Pettenkoffer'sche Reaction.

Zunächst noch einige Worte über die Abstammung und Aufbewahrung der von mir verarbeiteten Pericardialflüssigkeiten. Ich sammelte die Pericardialflüssigkeit bei 32 Sectionen im St. Petersburger Findelhaufe. Diese Flüssigkeit wurde sowohl von icterischen als von nicht icterischen 2—23 tägigen Kindern mittelst einer Pipette gesammelt, meist sofort mit dem 2—3 fachen Vol. 95 % -tigen Alkohols oder alcohol absolutus überschichtet und im Eiskeller bis zur Untersuchung aufbewahrt. Der Alkohol wurde zur Eiweißausfällung und als antisepticum und antifermentativum der Flüssigkeit zugesetzt. Die größte Ausbeute bei einer Section betrug 4—5 Cc., die kleinste einige Tropfen. Die Flüssigkeit von jeder Section wurde für sich conservirt.

Die Pericardialflüssigkeit wurde sofort nach meiner Ankunft in Dorpat verarbeitet, so daß die älteste meiner Flüssigkeiten in oben geschilderter Weise kaum 2 Monate lang conservirt wurde.

Streng genommen dürfen zu Untersuchungen von Pericardialflüssigkeit icterischer Kinder nur solche gewählt werden, die nicht an einer Krankheit, sondern an einer plötzlichen und gewaltsamen Todesart gestorben sind. Da indessen solche Leichen in größerer Zahl nicht zu beschaffen sind, so glaube ich der von Prof. Runge in seinen »Krankheiten

der ersten Lebenstage« ausgesprochenen Ansicht beipflichten zu müssen, »dafs man die an Lebenschwäche zu Grunde gegangenen frühreifen Kinder mit hinein ziehen kann, bei welchen die Section aufer partieller Atelectase nichts Abnormes ergibt.« In diesen Fällen ist zwar der Icterus meist etwas intensiver als sonst, kann jedoch immerhin als reine Form des Icterus neonatorum betrachtet werden. Auch einen Fall von acut verlaufenem Erisypel und einen von acuter Peritonitis glaubte ich in dieselbe Gruppe stellen zu dürfen. Eine zweite Gruppe bildete die Pericardialflüssigkeit nichticterischer Kinder; eine dritte die Pericardialflüssigkeit nicht ictischer Erwachsener. Eine vierte Gruppe bilden endlich die Fälle in denen acute Magendarmcatarrhe den Tod bedingt haben. Hier konnte der Icterus nicht ohne weiteres als reiner Icterus neonatorum angesehen werden, sondern höchstens als Mischform des reinen Icterus neonatorum mit dem catarrhalischen.

Im Folgenden stelle ich in einer Tabelle die Todesursachen, ictischen Erscheinungen, Alter und Gewicht der fecirten Kinder mit den Resultaten der Untersuchung der Pericardialflüssigkeit auf Gallensäuren zusammen.

Von den 35 (32 von Neugeborenen und 3 von Erwachsenen) Pericardialflüssigkeiten konnten nur 19 resp. 20 verarbeitet werden, da die übrigen in zu geringer Menge vorhanden waren. Von den verarbeiteten Flüssigkeiten gehören zur ersten Gruppe 7 Fälle (2, 30, 13, 25, 15, 19, 4, 5 und 8?), zur zweiten Gruppe gehören 2 Fälle 24 und 18.

Zwischen der ersten und zweiten Gruppe als Bindeglied steht die Pericardialflüssigkeit des Falles 27, da hier der Hauticterus fehlte und die Pettenkoffer'sche Reaktion doch gelang. Die dritte Gruppe bilden die 33, 34 und 35 die von nicht ictischen Erwachsenen stammen. Die

Nummer d. Section und Färbung der Pericardialflüssig- keit.	Grad des Icterus.	Todesursache.	Alter.	Gewicht.	Pettenkoffer'sche oder Neukomm- sche Reaktion.	Besondere Bemerkungen.
2. intens. citroneug.	Conj. Kopf, Brust icterisch	Atelectasis pulm. Frührreife	2 Tage	1770	P. R. sehr deutlich	
30. gelb	Conj. u. Hautdecken ganz icterisch	Atelectasis, Frührreife	3 "	—	P. R. sehr deutlich	
13. gelb	Ganz icterisch	Frührreife	2 "	1000?	P. R. gelungen	Rückstand wurde vor Anstel- lung der R. erst mit Petrol- aether behandelt.
25. —	Kopf icterisch	Atelectasis	1 1/2 "	—	P. R. schwach gel.	
15. gelb	Conj. u. Hautdecken icterisch	Peritonitis	5 "	2150	P. R. deutlich	
29. gelb	Conj. u. Hautdecken icterisch	Atelect. Frührreife, Hirnoedem	7, 9 "	1-00, 1100	P. R. misslungen	Beide Pericardialflüssigkeiten
4 und 5. gelb	Conj. u. Hautdecken icterisch	Erysypelas	16 "	2730	P. R. deutlich	den Sommer über ohne Al- kohol conservirt, riechen
8. gelb	Ictericus	Frührreife, Syphilis (?)	11 "	2000	P. R. deutlich	nach Schwefelwasserstoff.
24. nicht gelb	Nicht icterisch	Diphtherie	19 "	2380	P. R. misslungen	
18. nicht gelb	Nicht icterisch	Pneumonie	23 "	2750	P. R. misslungen	
27. blassgelb	Nicht icterisch	Pneumonie	9 "	2600	P. R. gelungen	
33. nicht gelb	Nicht icterisch	Phthisis	Erwachsen	—	P. R. misslungen	5-6 mal Reaktion angestellt
34. nicht gelb	Nicht icterisch	Acute Sepsis	Erwachsen	—	P. R. misslungen	mit grossen Rückstand.
35. nicht gelb	Nicht icterisch	Blutung in s Pankreas	Erwachsen	—	P. R. misslungen	Es bestand eine Pericarditis.
14. gelb intensiv	Total Orange gelb	Frührreife, Meningitis, Catarrh. int. ac.	5 Tage	1450	Neukomm'sche R. gelungen	
19. gelb	Conj. Hautdecken intens. icter.	Lebensschwäche, Cat. int. ac.	12 "	2000	P. R. misslungen	Gelbfärb. bei s. gr. Rückstand.
20. gelb	Total icterus	Catarrhus int. acutus	10 "	2800	P. R. fraglich	Goldrothe Farbe.
23. gelb	Ictericus	Catarrhus int. ac. Frührreife	18 "	1800	P. R. fraglich	Goldrothe Farbe.
26. gelb	Kopf icterisch	Pneumonie Catarrhus int. ac.	12 "	—	P. R. misslungen Neukomm'sche auch	Gelbe Farbe.

vierte Gruppe umfaßt die Fälle 14, 19, 20, 23 und 26 und betrifft diejenigen Kinder, die an Catarrhus intest. acutus allein oder combinirt mit noch andern Krankheitsformen verschieden waren.

Die Gallenpigmente, welche in der frischen icterischen Pericardialflüssigkeit durch ihre characteristische Färbung erkennbar waren, wurden bei der Alkoholbehandlung vom sich coagulirenden Eiweiß größtentheils aufgenommen, theilweise auch beim längeren Aufbewahren zersetzt, so daß sie den Nachweis der Gallensäuren nur selten complicirten.

Die Untersuchung wurde auf folgende Art gemacht. Die mit Alkohol schon von vornherein versetzte Flüssigkeit wird nochmals mit einem gleichen Volumen alcohol absolutus gemischt, mit Schwefelsäure oder Salzsäure angeäuert, filtrirt, das Filtrat nochmals mit etwas alcohol absol. versetzt, um zu sehen ob auch alles fallbare Eiweiß ausgefällt ist, wieder filtrirt und nun die Flüssigkeit mit dem zweifachen Volumen Wasser gemengt und mit einem $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{3}$ Volumen Chloroform $\frac{1}{2}$ Stunde lang ausgeschüttelt. Nun wird die Mischung in einen Scheidetrichter gebracht, ca. 24 Stunden stehen gelassen bis sich das Chloroform von der wässerig-alkoholischen Flüssigkeit geschieden hat. Darauf wird der Chloroformtheil filtrirt, zunächst in einen Probircylinder gesammelt, um dann in einem Uhrschälchen spontan verdampft zu werden. Die Verdünnung mit aq. destil. muß soweit geführt werden, daß das Chloroform sich nicht mehr mit der Flüssigkeit mischt. Um auch Spuren von Wasser, die im Chloroform gelöst sind, zu entfernen, wird dieses erst durch ein trockenes Filtrum filtrirt, wobei das letztere Wasser aborbirt. Dann wird es noch in dem Probircylinder aufgefangen, damit das etwa noch spurenweise vorhandene Wasser durch Adhäsion an der Glaswand zurückgehalten werde. Spuren

des verdünnten Alkohols bleiben allerdings im Chloroform gelöst und zeigen sich im Momente, wo letzteres auf dem Uhrgläschen verdunstet. Diese sind nur durch eine zweite Ausschüttelung des Trockenrückstandes mit möglichst reinem Chloroform zu entfernen. Nachdem das Chloroform auf dem Uhrschälchen verdampft ist, wird mit dem Rückstand die Pettenkoffer'sche oder Neukomm'sche Reaction angestellt. Ich hatte mich durch Controlversuche mit reiner Gallensäure davon überzeugt, daß die Neukomm'sche Probe nicht empfindlicher sei als die Pettenkoffer'sche und da erstere etwas umständlicher als diese ist, so zog ich sie nicht immer in Anwendung.

Die Pettenkoffer'sche Probe, mit reinen Gallensäuren oder deren Salzen derart angestellt, daß diese mit Bruchtheilen eines Milligramms Zucker innig verrieben und die Mischung dann mit höchstens einem Tropfen reinster Schwefelsäure gemischt wurde, giebt anfangs eine gelbliche Farbe, die bald in intensives reines Purpur übergeht. Dieses Purpur entspricht dem Ton 25. i (vielleicht 24. i) der internationalen Farbenscala von Radde.

In meinen Versuchen, deren ich meist 2 mit jeder Pericardialflüssigkeit anstellte, bezeichnete ich die Reaction als deutlich oder gelungen nur in denjenigen Fällen, wo ein deutliches Purpur, wenn auch schwach, zu beobachten war; rothgelbe Färbungen sowie rein gelbe wurden als fragliche resp. negative Reactionen bezeichnet.

Die wenig zahlreichen Pericardialflüssigkeitsanalysen, die bis jetzt existiren oder bis zum Jahre 1879 existirt haben¹⁾, enthalten keine Angaben über die Gallensäuren als Bestandtheil der normalen (sit venia verbo) Pericardialflüssigkeit. Die 3 von

1) Hoppe-Seyler Physiol. Chemie p. 605.

mir untersuchten Fälle von Pericardialflüssigkeit nichticterischer Erwachsener bestätigen gleichfalls die Abwesenheit der Gallensäuren bei Abwesenheit von Icterus. (Fälle 33, 34 und 35.) Die zwei Fälle von Neugeborenen 24 und 18 beweisen, daß auch bei diesen bei Abwesenheit von Icterus keine Gallensäuren in der Pericardialflüssigkeit zu finden sind. Dem widerspricht der Fall 27, wo trotz Abwesenheit des Hauticterus und bläsgelber Färbung der Pericardialflüssigkeit die Pettenkoffer'sche Reaktion deutlich gelang. Ich glaube, diese Beobachtung läßt sich am zwanglosesten in folgender Weise erklären.

Der Icterus der Neugeborenen dauert gewöhnlich bis zum 7^{ten} Tage und wird also wahrscheinlich in unserem Fall die Hautfärbung sein, während die Gallensäuren aus dem Pericard viel langsamer verschwinden können, — da es kaum anzunehmen ist, daß diese Flüssigkeit einem regen Stoffwechsel unterliegt, — und also am 9^{ten} Tag noch nicht verschwunden sind. Die andern 2 Fälle, wo bei Abwesenheit von Icterus die Pettenkoffer'sche Reaktion mißlang, betreffen Kinder von 19 und 23 Tagen. Außer meinen Fällen sprechen dafür auch die ca 10 Birch-Hirschfeld'schen Beobachtungen (l. c.).

Die Untersuchung der Fälle 2, 30, 13, 25, 15, 29 beweist, daß in allen mehr weniger intensiven Icterusfällen der Neugeborenen Gallensäuren in der Herzbeutelflüssigkeit nachweisbar sind. Aus den Fällen 4 und 5 ist zu ersehen, daß ohne die conservirende Wirkung des Alkohols die Gallensäuren, besonders in Gegenwart von gelöstem Eiweiß, der Zersetzung mehr weniger leicht anheimfallen. Der Fall 8 ist kein reiner Fall von Icterus neonatorum, sondern bildet einen Uebergang zur 4^{ten} Gruppe, da hier außer Frühreife, noch syphilitische Veränderungen an der Leber bestanden.

Die vierte Gruppe von Fällen, welche eigentlich in keinem direkten Connex mit meiner Aufgabe steht, weist auf complicirtere Verhältnisse hin.

Ungeachtet des in allen Fällen intensiven Hauticterus ergab die Neukomm'sche Probe nur einmal ein positives Resultat Nr. 14, in den übrigen Fällen N.Nr. 19, 20, 23 u. 26 erhielt ich nur eine intensivgelbe oder goldrothliche Färbung bei Anstellung der Pettenkoffer'schen Reaction, dabei war die zur Analyse benutzte Pericardialflüssigkeit meist als intensiv gelb bei mir verzeichnet. Dieses brachte mich auf den Gedanken, ob hier nicht der Gallenfarbstoff die Reaction maskire. Ich stellte Controlversuche mit einem Gemisch von Lösungen reiner Gallenpigmente und reiner Gallensäuren an und erhielt auch da die gelbe bis goldrothe Färbung mit den Pettenkoffer'schen Reagentien. Diese Erklärung wäre strikt, wenn das Gallenpigment sich bis zur Untersuchung nicht zersetzt hätte, da aber die Flüssigkeiten der IV^{ten} Gruppe zur Untersuchungszeit keine viel intensivere Färbung als die der ersten Gruppe, so ist diese Erklärung eben keine sehr wahrscheinliche.

Da das Phenol resp. Phenolschwefelsäure sowohl physiologisch als auch und zwar in grösserer Menge bei verschiedenen pathologischen Processen und bei Anlegung chirurgischer Verwunden in den Körperflüssigkeiten vorkommen und da dieselben mit den Pettenkoffer'schen Reagentien eine hellrothe Färbung, die sich übrigens leicht von der Purpurfärbung, welche die Gallensäuren ergeben, unterscheiden läßt, bedingen, so führte ich in den Fällen 2, 30, 15, 29 und 20 sowohl die Tribromphenolreaction als auch die bei weitem empfindlicheren Farbenreactionen die Mercurinitratreaction und die Jacquemin'sche Reaction mit Anilin und unterchlorigsaurem Natron aus und alle Reactionen ergaben in sämmtlichen

Fällen stets ein negatives Resultat, trotzdem die zwei letztgenannten Reaktionen sehr deutlich noch bei einer Verdünnung von 1 : 100,000 auskommen¹⁾.

Phenolschwefelsäure, selbst wenn sie vorhanden wäre, könnte nicht störend auf den Gallensäurenachweis wirken, da das Phenol nur durch Erwärmen aus derselben freigemacht wird, wie Jacobson (l. c.) gezeigt hat, ich aber meine Versuche ohne Erwärmung anstellte.

Eine andere Reihe von Controlversuchen machte ich auf die Anwesenheit von Fett, welches fast in allen dem Organismus entnommenen Flüssigkeiten vorkommt und welches mit Zucker und concentrirter Schwefelsäure gleichfalls eine blaßrothe Färbung bedingt. Möglicher Weise könnte die bezeichnete Reaktion für diejenige einer Spur von Gallensäuren gehalten werden. Es wurde deshalb der auf Gallensäuren zu untersuchende Trockenrückstand mit Petroläther behandelt, der das Fett extrahirt, ohne die Gallensäuren aufzunehmen. Einige Versuche mit Pericardialflüssigkeiten, die eine deutliche Pettenkoffer'sche Reaktion ergaben, dergleichen Experimente mit Gallensäuren und Fettmischungen derselben belehrten mich, daß die Reaktion auch nach Behandlung des Chloroformrückstandes mit Petroläther deutlich gelang. Es handelte sich also in besagten Fällen um Gallensäuren.

Diesen Beweis versuchte ich noch in anderer Weise zu führen: Die Reste der Chloroformtheile von 15, 27 u. 29, also von 3 Fällen, in denen die Pettenkoffer'sche Reaktion gelungen war, wurden spontan verdampft mit einigen Tropfen HNO^3 versetzt, dann mit Kalisalpeter verpufft, die erhaltene glasige Masse in Wasser aufgenommen bis zu deut-

1) Woldemar Jacobson Beitr. zum Nachweis des Phenols im Thierkörper. Inaug.-Diss. Dorpat 1885.

lich faurer Reaktion mit Salzsäure versetzt, erhitzt bis keine rothen Dämpfe mehr entweichen, filtrirt und mit Chlorbaryum versetzt. Durch diese Behandlung wird der Schwefel der Taurocholsäure in Schwefelsäure verwandelt und die letztere ergiebt mit Chlorbaryum einen in Wasser fast unlöslichen Niederschlag oder wenigstens eine deutliche Trübung: diese Trübung erhielt ich auch; am nächsten Tag bildete sie am Boden des Probiercylinders einen deutlichen Niederschlag.

Zur Controle verarbeitete ich in derselben Weise ein ungefähr gleiches Quantum nichticterischer Pericardialflüssigkeit von 2 Fällen (Nr. 34 und Nr. 35 gefondert). Im Falle 34 erhielt ich eine fast unmerkliche Trübung, in Nr. 35 gar keine. Diese Versuche beweisen also gleichfalls, dass wir beim Icterus der Neugeborenen in der Pericardialflüssigkeit Gallensäuren und speciell Taurocholsäure haben. Ich will damit nicht sagen, dass in besagter Flüssigkeit die Glycocholsäure fehlt, aber der Nachweis kleinster Mengen derselben, wie sie in der Pericardialflüssigkeit enthalten sind, ist ein sehr schwieriger.

Selbstverständlich waren alle bei diesem Versuch gebrauchten Reagentien zuvor auf Verunreinigung mit Schwefelsäure untersucht worden und wurde die Flüssigkeit vor der Ausschüttelung mit Salzsäure und nicht mit Schwefelsäure angeläuert.

Aus den in diesem Capitel beschriebenen Versuchen lässt sich strikt nur folgender Schluss ziehen. Bei ictерischen Neugeborenen sind im Pericard Gallensäuren nachweisbar, bei nicht ictерischen keine. Also müsste man folgern, damit im Pericard Gallensäuren auftreten, muss ihre Spannung resp. Menge im Blute eine bestimmte Grösse erreicht haben, bei der auch gewöhnlich Gallenfarbstoff in den Geweben, in der Pericardialflüssigkeit und im Harn auftritt. Da nun der Ueber-

tritt dieser beiden Hauptbestandtheile der Galle einfach dem Uebertritt der Galle in toto ins Blut gleichgesetzt werden kann, so wäre durch diese Untersuchungen erwiesen, daß die Leber die Ursache des Icterus ist. Nun hat aber Naunyn¹⁾ gegen diese Argumentation sehr gewichtige Einwände erhoben. Frerichs, Huppert, Hoppe-Seyler, Leyden haben durch Versuche erwiesen, daß bei Einführung der gallensauren Salze in den Magen dieselben resorbirt werden und in bedeutender Menge im Urin erscheinen. Ebenso meint Naunyn, wären die Bedingungen für die Resorption der Gallensäuren vom Darne aus nicht erheblich ungünstigere und folgert daraus, wie auch Liebig und Frerichs es annahmen, daß aus dem Darmkanal eine stetige Resorption der gallensauren Salze erfolge. Diese Salze gelangen aber durch die Pfortader wieder in die Leber und nur ein geringer Theil derselben tritt infolge der Anastomosen der Pfortader mit andern Körpervenen (Hyrtl) in den Körper, der größte wird von der Leber fortgeschafft. Dafür sprechen Versuche von Schiff²⁾ an Gallenstielhunden, denen Galle in den Darm injicirt wurde und bei denen sich die Gallenauscheidung aus der Leber bedeutend vermehrte. Was den Gallenfarbstoff anlangt, so werde er als krySTALLINISCHER Körper auch resorbirt, als Beleg dafür führt Naunyn ein Paar Experimente an Kaninchen an. Haidenhain's Versuche machen es außerdem in hohem Grade wahrscheinlich, daß auch in der Leber selbst von den die Galle abführenden Gängen aus eine stetige Resorption stattfindet.

Alle diese Ausführungen beweisen nur 1, daß Gallensäuren und Gallenpigment mit hoher Wahrscheinlichkeit fo-

1) Naunyn. Beiträge z. Lehre vom Icterus. Reichert's und Du-Bois-Reymond's Arch. f. Anat. Physiol. u. wis. Med. 1868.

2) Funke. Lehrb. d. Physiol. 1870 p. 197.

wohl vom Darm als von der Leber aus stetig in's Blut übergehen, wobei der grösste Theil der vom Darm resorbirten Gallensäuren wie gefagt wieder in die Leber gelangt und der kleinere in den allgemeinen Kreislauf tritt. Die Gallenfarbstoffe sind nun leichter oxydirbar und deshalb im nicht icterischen Harn nicht nachweisbar. Also ist eine gewisse Menge von Gallenpigment erforderlich, damit es unoxydirt den Kreislauf passire, in den Geweben abgesetzt werde und im Harn erscheine. Die Gallensäuren sind weniger leicht oxydirbar und kommen deshalb in äusserst geringen Mengen, weniger als 1 : 100,000 normal im menschlichen Harn vor. Im Pericard sind die Gallensäuren, wenn sie nur in dieser Menge im Harn enthalten sind, nicht nachweisbar. Es entsteht Icterus: — der Uebertritt von Galle in's Blut wird gröfser — Gallensäuren sind im Pericard nachweisbar. Sollte man nun annehmen, dafs beim Icterus die Resorption vom Darm aus steige? Dafür liegt kein Grund vor: die Nahrungsaufnahme ist keine stärkere, es hat auch Niemand beim Icterus neonatorum im Darm mehr Galle als normal beobachtet. Wir müssen also annehmen, dafs die Resorption von der Leber aus steigt und dann hätten wir eben einen hepatogenen Icterus ¹⁾. Wodurch die Resorption steigt, ist eine Frage auf die ich nicht eingehen kann.

Resumé. 1) Beim Icterus neonatorum mit Verfärbung der Conjunctiva ist im Harn stets ungelöster Gallenfarbstoff nachweisbar.

1) Dafür scheinen auch die von Kehler gemachten leider mir im Original nicht vorliegenden Beobachtungen zu sprechen, wo bei Beckenendgeburten unter der Geburt das Kind augenscheinlich alles Meconium entleerte und bald darauf bevor noch die erste Defaecation eintrat, icterisch wurde. Jahrb. für Pädiatrik 1871.

2) Mit salpetrigsäurehaltiger HNO^3 erhält man von den masses jaunes eine der Gmelin'sche gleichwerthige mikroskopische Reaktion.

3) Das gelöste Pigment ist nicht in allen Fällen, wo ungelöstes beobachtet wird, zu finden.

4) Gallensäuren kommen sowohl im Harn icterischer, als auch nicht icterischer Neugeborener vor.

5) Gallensäuren kommen in der Pericardialflüssigkeit icterischer und wahrscheinlich kürzlich icterisch gewesener Neugeborener vor und fehlen in der befagten Flüssigkeit nicht icterischer Neugeborener.

6) Von den Gallensäuren habe ich in der Pericardialflüssigkeit speciell die Taurocholsäure nachweisen können.

7) In der Pericardialflüssigkeit nicht icterischer Erwachsener fehlen die Gallensäuren.

THESEN.

1. Gallensäuren kommen constant im Harn der Neugeborenen vor.
2. In der Pericardialflüssigkeit icterischer Neugeborener sind Gallensäuren vorhanden, in derjenigen nicht icterischer — abwesend.
3. Die Cruse'sche und Gmelin'sche Reaction auf Gallenpigment sind gleichwerthig.
4. Die Ursachen der niedrigen Temperatur Neugeborener in den ersten 24 Stunden sind völlig unbekannt.
5. Die Grösse der Kohlenäureausscheidung der Neugeborenen ist unbekannt.
6. Die Findelhäuser sind unter den gegenwärtigen Bedingungen berechnigte Institute.
7. Die spektroskopische Untersuchung auf Gallenpigment hat meist keine entscheidende Bedeutung.

10797