findet nicht allein im Muskel, sondern wie Jansen und Jost u. a. gezeigt haben, zum beträchtlichen Teil auch in der Leber statt. Die hier dargestellten Versuche ergaben, daß bei Herzfehlern eine Veränderung der Lävuloseassimilation besteht, die, soweit die klinische Beobachtung ausreicht, mit der Stauungsleber in keinerlei striktem Zusammenhang steht. Es fanden sich derartige Veränderungen bei Fällen ohne stärkere Leberstauung, und Patienten mit mächtiger Leberstauung können öfters nahezu normale Lävuloseproben zeigen. Sowohl die Glykogenablagerung nach Lävulosezufuhr als auch die Verbrennung zugeführter Lävulose ist an das Funktionieren der Leber gebunden, aber auch das Verhalten der Muskulatur für beide Stoffwechselvorgänge muß gewürdigt werden, wenn wir zu klaren Vorstellungen in diesen Fragen kommen wollen. Bei unseren gegenwärtigen unvollständigen Kenntnissen dieser Erscheinungen in theoretischer Hinsicht und den innigen Wechselbeziehungen, in welchen der Kohlehydratstoffwechsel der Leber mit dem Kohlehydratumsatz der Muskulatur stehen, können wir kein abschließendes Urteil darüber fällen, in welchem Ausmaß die von H. Eppinger und Mitarbeiter beschriebenen Störungen im Milchsäurestoffwechsel sowie die hier wiedergegebenen Veränderungen der Lävulosetoleranz auf eine intensivere Beteiligung der Leber oder der Muskel bei diesen krankhaften Vorgängen hinweisen. Direkte Beobachtungen der Muskulatur, besonders der Ermüdungsverhältnisse von Kellner, Laszlo usw., sowie Büttner haben ergeben, daß bei Kreislaufkranken sicherlich eine Störung in der Funktionstüchtigkeit der Muskeln vorliegt. Diese Tatsache sowie der Umstand, daß der positive Ausfall der Lävulosebelastung mit klinisch nachweisbarer Stauungsleber in keinem bedingten Zusammenhang steht, weisen darauf hin, daß für die Störung des Kohlehydratstoffwechsels nach wie vor die Muskulatur in Betracht gezogen werden muß. Es ist durchaus möglich, daß die Leber für diese Vorgänge von gleicher Wichtigkeit ist, wir können heute keinesfalls in dieser Hinsicht ein endgültiges Urteil fällen.

Zusammenfassung: Untersuchungen des Blutzuckers nach Lävulosebelastung bei Herzkranken haben ergeben, daß in einem Teil der Fälle eine positive Probe besteht. Diese Veränderung steht klinisch in keinem sicheren Zusammenhang zur Schwere oder Dauer der Leberstauung.

Die Frage der Beteiligung der Leber und der Muskulatur bei dem Zustandekommen der Stoffwechselstörungen bei Kreislaufkranken wird diskutiert.

Literatur: K. Beckmann, Klin. Wschr. 1927, Nr 47. — BÜTTNER, Z. exper. Med. 67, 571 (1929). — C. F. und G. T. Cori, J. of biol. Chem. 76, 755 (1928). — H. Eppinger, F. Kisch und H. Schwarz, Das Versagen des Kreislaufs. — W. Griesbach, Z. exper. Med. 65, 172 (1929). — B. Groag und H. Schwarz, Arch. f. exper. Path. 121, H. 1/2. — A. V. Hill, Long and Lupton. Proc. roy. Soc. Med. Pts. I to III, 96, 438 (1924); Pts. IV, To. VI, 97, 84 (1924); Pts. VII and VIII, 97, 155 (1924). — S. Isaac und Adler, Z. physik. Chem. 115 (1921). — S. Jansen und W. Jost, Z. physik. Chem. 148, 41 (1925). — Jervell, Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 24 (1928). — Norman Joliffe, J. clin. Invest. 9, 363 (1930). — Keller, Laszlo und Schürmeyer, Klin. Wschr. 1928, 2339. — B. Kugelmann, Klin. Wschr. 1930, 1533. — Long and Meakins, J. clin. Invest. 4, June 20 (1927). — O. Meyerhof, Zusammenfassende Darstellung. Bethe, Bergmann und Ellinger, Handb. d. normalen und pathologischen Physiologie 8—4. — H. Perger, Klin. Wschr. 1927, Nr 28. — H. Schwarz, H. Dibold und D. Rappaport, Wien. klin. Wschr. 1931, Nr 9. — H. Strauss, Dtsch. med. Wschr. 1901, Nr 44/45; 1913, Nr 37.

## GALLENBLASE UND EXPERIMENTELLER MECHANISCHER IKTERUS.

Von

Dr. Franz-Karl Gassmann. Aus der II. Med. Klinik der Charité (Direktor: Prof. v. BERGMANN, Berlin).

Die klinische Erfahrung lehrt, daß ein Stein in den Lebergängen, der durch Entfernung der Gallenblase nicht beseitigt wurde, zu einem äußerst kritischen Krankheitsbilde führen

kann. Ein begleitender Ikterus verläuft in diesem Falle viel schwerer. Kalk beobachtete, daß ein Verschlußikterus bei einer Gallenblasenentzündung besonders starke Gelbsuchtserscheinungen nach sich zieht. Diese Beobachtung wird bestätigt durch Tieruntersuchungen von Bollmann, Mann und Pierre de Page, die durch Dakinsche Lösung eine sterile Entzündung der Gallenblase auslösten und dann nach Unterbindung des Ductus choledochus einen viel schwereren Verlauf der Gelbsucht konstatierten.

Demnach muß der Gallenblase bei einem Choledochusverschluß eine wichtige Aufgabe zufallen, und zwar kann diese nicht allein in der Reservoirefunktion bestehen. Nach Mayo faßt die Gallenblase  $^{1}/_{40}$  bis  $^{1}/_{50}$  der durch die Leber in 24 Stunden produzierten Gallenmenge. Gleiche Zahlen nennt Mann, wenn er angibt, daß die Gallenblase durch die Galle gefüllt wird, die die arbeitende Leber in 1/2 Stunde absondert. Nun kann sich die Gallenblase zwar ausdehnen, aber selbst eine Erweiterung auf das Zehnfache würde bei Choledochusverschluß noch nicht ausreichen. Außerdem wäre die Reservoirefunktion allein für die Verdauung nicht tauglich, wenn nicht die Möglichkeit bestünde, Galle durch Wasserresorption in der Blase stark einzudicken. Diese "Kondensationsfunktion" (v. Bergmann) spielt bei Choledochusverschluß eine besonders große Rolle. So sieht man in tabula bei einem solchen Fall die Gallenblase nicht nur erweitert, sondern den Inhalt auch zu einer zähflüssigen, teerähnlichen, schwarzen Masse eingedickt, deren Bilirubingehalt nach Kalk bis zum 300fachen Wert ansteigen kann. (,,Kondens-Galle" ist also die Blasen-Galle.)

Nach Rous und Mac Master wird die Galle in der Blase normalerweise innerhalb von 24 Stunden auf das 7—10 fache konzentriert. Lepehne und Schöndube finden eine Konzentrationsmöglichkeit bis zum 20- bis 30 fachen. Kalk stellte fest, daß beim normalen Menschen Eindickungen bis zum 90 fachen vorkommen. Außer der Resorption von Wasser ist die von Neutralfetten und Lipoiden durch Aschoff und Bacmeister sichergestellt. Diese Autoren fanden ferner histologisch Gallenpigment in der Blasenwand und erklärten sein Vorkommen ebenfalls durch Resorption. Tobias und Iwanage beschreiben die Aufnahme von körperfremden Salzen, Alkaloiden und Farbstoffen. Für die Resorption von Gallenfarbstoff sprechen gewichtige Beobachtungen, z. B. das Vorkommen von weißer Galle nach Cysticusverschluß. Die Aufnahme von Gallensäuren durch die Blasenwand wurde von Rosenthal und Licht nachgewiesen.

Wenn also der Gallenblase klinisch und experimentell eine erhebliche Funktion zukommt, so muß die Frage gestellt werden, welche Folgen der Ausfall ihrer Arbeit zeitigt. Beim offenen Choledochus dürfte das Fehlen der Gallenblase kaum in Erscheinung treten, da dann eben die gesamte Galle in den Darm abfließt. Anders beim Choledochusverschluß. Hier wirkt die funktionierende Gallenblase wie ein Ventil, indem sie sehr große Mengen von Galle aufzunehmen vermag. Ihr Fortfall muß also beim Choledochusverschluß eine erhöhte Gallenstauung in der Leber, und damit im Blut, erzeugen.

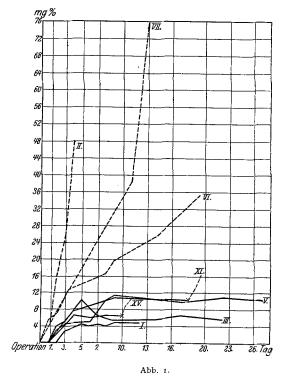
Dieser klaren Problemstellung ist durch eine exakte Versuchsanordnung leicht zu genügen. Wir untersuchten in 3 Serien bei 15 Hunden das Verhalten des Bilirubinspiegels im Blut. Bei der ersten Serie wurde der Choledochus unterbunden, bei der zweiten gleichzeitig die Gallenblase entfernt, und bei der dritten wurde einige Zeit nach der Choledochusunterbindung die Gallenblase exstirpiert. Das Bilirubin wurde nach der Methode von Hijmans v. d. Bergh bestimmt. Normalerweise fand sich im Serum der Hunde kein Gallenfarbstoff.

Auf Abb. I (S. 1496) sind die Bilirubinwerte des Serums in mg % eingezeichnet. Die voll ausgezogenen Linien entsprechen der ersten Serie, die gestrichelten der zweiten. Die Hunde XI und XV stellen die 3. Serie dar. Die Gallenblasenexstirpation ist bei diesen beiden Tieren durch ein Kreuz gekennzeichnet.

Aus diesen Kurven ergibt sich einwandfrei, daß bei Entfernung der Gallenblase nach Choledochusunterbindung der Serum-Bilirubinspiegel viel schneller und wesentlich höher ansteigt. Die 3. Serie bestätigt diese Tatsache, ist aber zu weiteren Schlüssen ungeeignet, da die Tiere kurze Zeit nach der Operation starben.

Durch die obige Versuchsanordnung ist wohl überzeugend bewiesen, daß der Gallenblase beim Choledochusverschluß eine erhebliche regulierende Bedeutung zukommt.

Für diese regulierende Fähigkeit ergibt sich aus den Kurven noch eine weitere interessante Tatsache. Bei den Hunden ohne Gallenblase steigt der Bilirubinspiegel im Serum gleichmäßig bis zum Tode an. Dasselbe sollte man auch bei den Hunden mit einfacher Choledochusunterbindung annehmen. Die durch den Verschluß gestaute Galle tritt gleichmäßig ins Blut über und sollte demgemäß eine gleichmäßige, wenn auch langsamer steigende Bilirubinämie verursachen. Aus den Kurven ergibt sich aber, daß bei vorhandener Gallenblase der Serum-Bilirubinwert in 4–6 Tagen bis etwa 10 mg % ansteigt und dann in gleicher Höhe bleibt. Es hat sich also — wenigstens für die Beobachtungszeit bei unseren Hunden — ein Gleichgewicht eingestellt zwischen



Aufnahme von Gallenfarbstoff ins Blut und Abgabe ins Gewebe und in den Urin.

Man muß hier die Möglichkeit bedenken, daß die Funktion der Leber, Gallenfarbstoff auszuscheiden, durch eine diffuse Erkrankung des Leberparenchyms geschädigt werden kann. In diesem Falle müßte eine immer geringere Menge Gallenfarbstoff durch die Leber ausgeschieden, d. h. in unserem Falle ins Blut abgegeben werden. In der Tat konnten Snell, Grene und Rowntree zeigen, daß das Bilirubin im Serum nur bis zur 4. Woche nach Choledochusunterbindung ansteigt und dann langsam abfällt. Bei gleichzeitiger Exstirpation der Gallenblase war der Abfall bereits nach 15 Tagen bemerkbar. Die genannten Autoren führen die Herabsetzung des Bilirubins auf verminderte Bildung zurück. Unsere Versuchstiere, besonders die mit gleichzeitig exstirpierter Gallenblase, starben zu schnell, als daß sich diese Befunde hätten bestätigen können. Daß wir aber beim Menschen in Fällen von subakuter gelber Leberatrophie mehrere Tage vor dem Tode ein deutliches Absinken des Bilirubinspiegels erkennen konnten, muß wohl im Sinne der amerikanischen Autoren gedeutet werden.

Die Gallenblase ist imstande, zunächst den Gallenfarbstoff erheblich zu speichern, also zu retinieren, so daß er nicht in demselben Tempo und Ausmaß das Blut überschwemmt. Unsere Versuche sprechen nicht dafür, daß so große Mengen von Bilirubin aus diesem Speicher zur Rück-

resorption kommen, wie z. B. BLOND angenommen hat. Der "Kreislauf des Gallenfarbstoffes" vom Darm her (Rückresorption der reduzierten Derivate des Bilirubins) ist ein ganz anderer Vorgang, der aber auch berücksichtigt werden muß, wenn die Bilirubinproduktion der Leber beim absoluten Choledochusverschluß abnimmt. Diese Abnahme bedeutet also nicht nur Versagen der Leber, sondern auch Ausbleiben jenes Teiles der Rohstofflieferung, der vom Darm her erfolgt (reduzierte Bilirubinderivate). Die Leber hat nur noch die anderen Bilirubinquellen aus dem Untergang der Erythrocyten, denen sicher die wesentliche Hauptrolle zufallen dürfte.

Zusammenfassung. Wir haben gezeigt, daß die Serum-Bilirubinwerte nach Choledochusverschluß wesentlich schneller ansteigen, wenn man gleichzeitig die Gallenblase exstirpiert. Damit wird die regulierende Funktion der Gallenblase einwandfrei nachgewiesen.

## ZUR FRAGE DER BLUTGRUPPENVERERBUNG.

Von

Prof. FELIX BERNSTEIN,

Direktor des Instituts für mathematische Statistik der Universität Göttingen.

In dieser Wochenschrift hatte K. H. BAUER für die Vererbung der Blutgruppen das Schema gekoppelter Genpaare in Vorschlag gebracht, um die scheinbar noch vorhandenen Widersprüche zwischen der Allelentheorie und der Beobachtung zu erklären. K. H. BAUER legte dabei die Widersprüche der in den O × AB-Ehen angeblich aufgetretenen O-Kinder zugrunde, die er den tabellarischen Zusammenstellungen entnahm, welche Hirszfeld in seinem bekannten Buche gegeben hatte.

In zwei ausführlichen Abhandlungen in der Zeitschrift für induktive Abstammungs- und Vererbungslehre bin ich auf diese Fragen erneut eingegangen. Ich habe in diesen Aufsätzen meinen früheren Beweis, bei dem ich bereits die Möglichkeit einer Koppelungstheorie ins Auge gefaßt hatte, noch einmal dargestellt, und zwar unter genauer mathematischer Angabe der damals nur dem Sinne nach angeführten Beweisgründe. Außerdem habe ich auch den mittleren Fehler der Blutgruppenrelation p + q + r = r angegeben, welche ich als neuen Beweisgrund eingeführt hatte, und habe insbesondere auch die Blutgruppenrelation nicht nur für stationäre Bevölkerungen, sondern für jeden Fall, der hier interessieren kann, für beide Theorien entwickelt und die Erwartung und Beobachtung unter Benutzung des mittleren Fehlers verglichen und weitgehende Übereinstimmung mit der Allelentheorie festgestellt.

Ich muß bei aller Anerkennung des großen Verdienstes, das gerade die Buchdarstellung Hirszfelds für die Blutgruppenlehre bedeutet, doch bemängeln, daß Hirszfeld in seinen tabellarischen Zusammenstellungen die Kritik, welche die sog. Ausnahmen vom rein serologischen Standpunkt bereits erfahren hatten, nicht genügend hat hervortreten lassen. Denn die Autoren dieser Fälle sind zu einem großen Teil Anfänger gewesen, welche noch nicht genügende Erfahrung besaßen, und wo dies nicht der Fall war, liegen die Untersuchungen zeitlich so weit zurück, daß die Protokolle nicht mehr verfügbar waren. Dies letztere galt insbesondere für die für die ganze Richtung bahnbrechenden Versuche von v. Dungern und Hirszfeld selbst.

Dagegen hatte ich schon in meiner ersten Arbeit darauf hingewiesen, daß diese kritischen Beobachtungen in den neuen technisch verbesserten Untersuchungen immer weniger zahlreich zutage getreten waren.

Ich glaube deshalb nicht, daß bei einer neuen kritischen Darbietung dieser Ausnahmefälle die Versuchung für die Aufstellung einer Koppelungstheorie sehr groß gewesen wäre, zumal ich bereits darauf hingewiesen hatte, daß eine solche mehr Widersprüche einführen als lösen würde.