

Aus der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik  
der Justus Liebig - Universität zu Gießen

Direktor: Professor Dr. O. D e h n e r .

---

Zur Diagnose  
der Lebererkrankungen  
des Hundes.

H a b i l i t a t i o n s s c h r i f t

zur

Erlangung der Venia legendi

an der

Veterinärmedizinischen Fakultät

der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Dr. med. vet. Hans Eikmeier

aus Wiesbaden

Gießen 1957.

# Inhaltsverzeichnis.

I. Einleitung	Seite 1
II. Literaturübersicht über Physiologie und Pathologie des Gallenfarbstoffwechsels	2
Bilirubin	2
Bilirubinoide	6
Bilirubinvorkommen im Serum des Hundes	11
Bilirubinvorkommen im Harn des Hundes	13
Vorkommen der Bilirubinoide im Harn des Hundes	16
Der Ikterus	21
Der mechanische Ikterus	22
Der hämolytische Ikterus	25
Der Retentionsikterus oder Parenchymikterus	26
Differentialdiagnose des Ikterus	27
III. Einteilung der Lebererkrankungen des Hundes	29
Akute Hepatopathien	29
Chronische Hepatopathien	30
Die Cirrhose	31
Die akute Leberatrophie	31
Die Fettleber	32
Die Stauungsleber	33
IV. Die Diagnose der Lebererkrankungen des Hundes	34
Allgemeine Untersuchung	34
Morphologische Blutuntersuchung und Blutsenkungsreaktion	37
Untersuchungen über das Verhalten der Gallenfarbstoffe beim Hund	40
Die Feststellung von Bilirubin im Hundeharn und deren Bedeutung	40
Die Feststellung von Bilirubinoïden im Hundeharn und deren Bedeutung	44
Serumbilirubinbestimmung	47
Der Ikterus des Hundes	50

Leberfunktionsproben	55
Leberfunktionsproben auf Grund von Eiweißver- änderungen des Blutes	57
Gesamteiweißwerte in Serum	58
Elektrophoretische Untersuchungen	64
Labilitätsproben	69
Takatareaktion	70
Cephalin-Cholesterin-Reaktion	73
Thymolreaktion	75
Cadmiumtrübungsreaktion	76
Zinksulfattrübungstest	80
Weltmann'sches Koagulationsband	82
Bromsulfaleinprobe	88
Laparoskopische Untersuchungen	95
Instrumentarium	97
Anatomische Vorbemerkungen	99
Technik der Untersuchung	101
Leberpunktion	108
Zwischenfälle und Gefahren der Laparoskopie	112
Indikationen und Kontraindikationen der Laparoskopie	116
Laparoskopie und Probelaparotomie	119
Physiologische und pathologische Befunde der Leber im laparoskopischen Bild	122
V. Schlußbetrachtung	129
VI. Literaturverzeichnis	135

## I. Einleitung.

Die einer klinischen Untersuchung schwer zugängliche Leber, die Schwierigkeit der objektiven Feststellung vieler Krankheits Symptome und das Fehlen geeigneter Untersuchungsmethoden erklären, weshalb Lebererkrankungen des Hundes häufig erst dann diagnostiziert werden, wenn eine erfolgreiche Behandlung nicht mehr möglich ist. Beginnende, anikterische und latent verlaufende Leberschädigungen werden in der Regel nicht erkannt.

In der Humanmedizin ist in den letzten Jahren auf dem Gebiet der Leberdiagnostik beachtliche Arbeit geleistet worden. Es wurden zahlreiche Untersuchungsmethoden entwickelt, die die Diagnose der Lebererkrankungen des Menschen wesentlich erleichtern.

Im Gegensatz hierzu sind bei den Haustieren, vor allem beim Hund die diagnostischen Möglichkeiten bei Weitem nicht ausgenutzt. Nur wenige Autoren haben sich bisher mit modernen Untersuchungsverfahren für die Diagnose der Lebererkrankungen des Hundes befaßt. Ihre Untersuchungsergebnisse sind nicht einheitlich. Umfassende Untersuchungen fehlen überhaupt. Es erschien deshalb von Interesse, an einem umfangreichen und vielseitigen Patientenmaterial zu prüfen, ob durch die Verwendung moderner Untersuchungsmethoden die Diagnostik der Lebererkrankungen des Hundes ausgebaut und verbessert werden kann. Von den zahlreichen, beim Menschen üblichen Untersuchungsmethoden wurden die ausgewählt, die als Routine- oder Standarduntersuchungen allgemeine Verbreitung und Anerkennung gefunden haben.

Die humanmedizinische Literatur über die Diagnose der Lebererkrankungen ist so umfangreich, daß im Folgenden nur die Arbeiten und Erfahrungen berücksichtigt werden können, die zum Verständnis der eigenen Untersuchungen notwendig sind.

## II. Literaturübersicht über Physiologie und Pathologie des Gallenfarbstoffwechsels.

Physiologie und Pathologie des Gallenfarbstoffwechsels sind für den Kliniker deshalb von besonderem Interesse, weil Störungen der Bildung und Ausscheidung der Gallenfarbstoffe zu leicht erkennbaren Krankheitserscheinungen führen können. Gelbfärbung der Haut und charakteristische Farbveränderungen von Harn und Kot werden schon im ältesten medizinischen Schrifttum erwähnt und je nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse gedeutet.

### Bilirubin.

Bilirubin entsteht beim Abbau des Hämoglobins. Die grundlegenden Arbeiten über den chemischen Ablauf des Hämoglobinabbaues stammen von H. F i s c h e r und seinen Schülern. In einem irreversiblen Vorgang wird das Hämoglobin in Verdoglobin, früher auch als Sulfhämoglobin bzw. Pseudohämoglobin bezeichnet, überführt. Das Verdoglobin ist ein grüner Farbstoff, der bei zahlreichen Vergiftungen (z.B. Schwefelwasserstoff, Sulfoamide) nachgewiesen werden kann.

Vom Verdoglobin geht der Abbau weiter zum Biliverdin, das bei manchen Ikterusformen im Blut gefunden werden kann (L a r s o n, E w a n s und W a t s o n 1947). Bei den meisten Herbivoren bleibt der Blutfarbstoffabbau auf der Biliverdinstufe stehen, während er beim Menschen und den Carnivoren zum Bilirubin fortschreitet. Das erklärt, warum die Herbivoren eine grüne (biliverdinhaltige) Galle, die Carnivoren eine gelbbraune (bilirubinhaltige) Galle ausscheiden. Chemisch handelt es sich bei der Umwandlung des Hämoglobin in das Biliverdin um eine Oxydoreduktion, bei der Umwandlung des Biliverdins in Bilirubin um eine Reduktion. Die Umwandlung des Biliverdins in das Bilirubin, den eigentlichen Gallenfarbstoff, geschieht durch ein zelluläres Ferment, das nach den Feststellungen von B a u m g ä r t e l mit H o f s t e t t e r (1948) in der Galle der Herbivoren fehlt. Entgegen der früheren Ansicht, dass alles Bilirubin durch den Abbau des Hämoglobins entsteht, wird heute auch ein Bilirubinaufbau durch Umwandlung von Vorstufen des Protoporphyrins angenommen und als "synthetischer Bilirubinaufbau" bezeichnet (W i t h 1949).

Über den Ort der Bilirubinbildung besteht eine umfangreiche Literatur. Auf Grund der Untersuchungen von Johannes M ü l l e r (1834) an Leberexstirpierten Fröschen und der bekannten Versuche von M i n k o w s k i und N a u n y n (1886) an entlebten Gänsen bestand im vergangenen Jahrhundert vorwiegend die Ansicht, daß die Leber die einzige natürliche Bildungs- und Ausscheidungsstätte des Gallenfarbstoffes sei. "Ohne Leber ist weder ein Ikterus noch eine Gallenfarbstoffbildung möglich" (M i n k o w s k i 1886).

Schon V i r c h o w (1847) hatte vermutet, daß das in Hämatoxylen gefundene Hämatoxylin dem Bilirubin zum mindesten sehr verwandt sei. Überzeugt von der extrahepatischen Entstehungsmöglichkeit des Bilirubin entwickelte er 1864 seine Lehre vom Hämatoxylinen Ikterus. Eine starke Stütze für die extrahepatische Bilirubingenese wurde die Entwicklung einer Operationsmethode am Hund durch M a n n und M a g a t h (1924), die es ermöglichte, durch Ausschaltung der Leber die bisher nur an Vögeln und Fröschen vorgenommenen Experimente an einem Säugetier zu wiederholen. Durch die Untersuchungen konnte der eindeutige Beweis gebracht werden, daß beim Leberexstirpierten Hund eine extrahepatische Bilirubinbildung vorkommt. Nach der Leberexstirpation steigt beim Hund der Bilirubinspiegel an, offenbar deshalb, weil das extrahepatisch gebildete Bilirubin durch die Leber nicht mehr ausgeschieden werden kann. 1923 brachten H. F i s c h e r und R e i n d e l den exakten Beweis für die schon von Virchow vermutete Identität des Hämatoxylins mit dem Bilirubin. An die Befunde von M a n n und M a g a t h anknüpfend versuchten R o s e n t h a l, M e l c h i o r und L i c h t (1925, 1926) die quantitativen Beziehungen zwischen hepatischer und extrahepatischer Bilirubinbildung aufzuklären, indem sie beim leberlosen Hund die Wirkung ikteruserzeugender Substanzen prüften. Sie konnten an leberlosen Hunden weder mit Toluylendiamin noch mit Phenylhydrazin einen Ikterus erzeugen. Die allgemeine Anschauung geht heute dahin, daß die extrahepatische Bilirubinbildung nur eine geringe Rolle spielt, und daß das Bilirubin ganz überwiegend in der Leber gebildet wird. Umstritten ist die Frage, ob die Bilirubinbildung in den Parenchymzellen, den Kupffer'schen Sternzellen oder in beiden Zellarten stattfindet (R o s e n t h a l 1934, L e p e h n e 1930). Jede dieser Möglichkeiten wird von einer

Reihe von Forschern vertreten.

Die Tatsache, daß Bilirubin extrahepatisch und hepatozellulär gebildet werden kann, schien eine Stütze durch die Untersuchungen Hijmans v a n d e n B e r g h zu finden. Dieser Forscher benutzte die E h r l i c h 'sche Aldehydreaktion zu einer quantitativen Bilirubinbestimmung im Serum. Er fand dabei, daß das Bilirubin manchmal sofort mit dem Reagens eine Rotfärbung gibt, direktes Bilirubin, in anderen Fällen aber erst nach Zusatz von Alkohol, indirektes Bilirubin. Diesem verschiedenen Verhalten entsprechen auch klinische Unterschiede.

Das direkte Bilirubin findet sich im Serum des gesunden Menschen nur in Spuren. Bei Leberzellschädigungen und bei mechanischer Behinderung des Gallenabflusses kann es auf Werte bis über 30 mg% ansteigen. Es ist unlöslich in Chloroform und leicht oxydabel zu Biliverdin. Im Gegensatz zum indirekten Bilirubin tritt es leicht aus dem Serum durch das Nierenfilter in den Urin über. V a n d e n B e r g h hat als erster die Ansicht vertreten, daß die Nierenschwelle für das direkte Bilirubin beim Menschen mit weitgehender Regelmässigkeit bei 2 mg% liegt. Seine Feststellungen wurden später durch andere Autoren bestätigt ( L e p e h n e u.a.) und sind teilweise auch in die neue Literatur ohne Widerspruch übernommen worden. Auf Grund neuerer Untersuchungen muß aber die allgemeine Gültigkeit der v a n d e n B e r g h 'schen Regel erheblich eingeschränkt werden. W a t s o n und H o f f b a u e r (1947) konnten schon vor einem Anstieg des Gesamtbilirubins im Blut auf 1mg% mit feinen Methoden Bilirubin im Urin feststellen. Bei Anwendung empfindlicher Untersuchungsmethoden fanden F r a n z i n i und A r n o l e t t i (1950) eine physiologische Bilirubinurie mit Höchstwerten um 0,12 mg%, ohne sichere Beziehungen zum Serumbilirubinspiegel. B a l z e r und S c h u l t e (1949) stellten fest, daß die Nierenschwelle des Bilirubins keine feststehende Größe ist. Auch D e c u s t r a (1950) fand keine bestimmte Nierenschwelle für direkt reagierendes Bilirubin. Die Bilirubinausscheidung war am stärksten bei Kranken mit Verschlukterus oder kurz dauernder und während des ersten Stadiums einer länger dauernden Hepatitis. Bei längere Zeit bestehendem Ikterus wurde die Bilirubinausscheidung in späteren Krankheitsstadien oft geringer.

Das i n d i r e k t e B i l i r u b i n ist die Form, die beim gesunden Menschen in Mengen von 0,2 - 1,0 mg% (L e i - p e r t , F i r i n g e r , P i l g e r s t o r f e r 1953) in Serum gefunden wird, und die beim vermehrten Blutzerfall (hämolytischer Ikterus) stark ansteigt. Im Gegensatz zum direkten Bilirubin ist es schwer oxydabel zu Biliverdin, chloroformlöslich und wird nach älterer Auffassung nicht durch den Harn ausgeschieden. Trotz Ikterus erscheint kein Bilirubin im Urin. D e c u s t r a (1950) konnte bei einem Kind mit einem Serumbilirubinspiegel von 22 mg% im Harn kein Bilirubin feststellen. Nach W i t h (1947) ist die Bilirubinurie unabhängig von der Diazoreaktion des Serumbilirubins, aber abhängig von der wechselseitigen Nierenschelle, deren Höhe bei der Hepatitis auf dem Höhepunkt oder im abklingenden Stadium zwischen 3 und 12mg% schwankt, beim Ikterus neonatorum bei 20 mg% und bei der beginnenden Hepatitis wesentlich tiefer liegt. K ü n z e r (1949) konnte an einem großen Untersuchungsmaterial die Ansichten von W i t h bestätigen. Nach M o e l l e r und S c h r o e - d e r (1954) ist die Bilirubinausscheidung abhängig von der Höhe seines Gesamtspiegels im Blut und von der tubulären Sekretionsfähigkeit der Nieren. Bei parenchymatösen Ikterusformen ist eine tubuläre Insuffizienz, die zu einer Verminderung der Bilirubinausscheidung führt, wahrscheinlich. Beim mechanischen Ikterus fehlt die tubuläre Insuffizienz.

Die Ursache des unterschiedlichen Verhaltens der beiden Bilirubinformen gegenüber der Diazoreaktion ist trotz zahlreicher Untersuchungen bis heute noch nicht geklärt. Einzelne Autoren glauben, daß das direkte Bilirubin hepatischen, das indirekte Bilirubin anhepatischen Ursprungs sei. Es ist aber unwahrscheinlich, daß der Unterschied der Reaktionen durch einen genetischen oder chemischen Unterschied der beiden Bilirubinarten bedingt ist. Die spektrophotometrischen Untersuchungen von B e c k m a n n (1921) lassen das Vorhandensein zweier chemisch und physikalisch verschiedener Bilirubinarten mit Sicherheit ausschließen. T h a n n h a u s e r (1922) vermutet Unterschiede in der Teilchengröße. Zahlreiche Autoren nehmen eine unterschiedliche Absorption der beiden Bilirubine an Serumweißkörper an (R o s e n t h a l und H o l z e r 1921).

Andere Untersucher machen die Gallensäuren für die unterschiedliche Reaktion verantwortlich. Die Gallensäuren sollen das indirekte Bilirubin in direktes überführen (Werner 1943, Baumgärtel 1950).

Diese verschiedenen Auffassungen ändern nichts an der grossen klinischen Bedeutung der v a n d e n B e r g h 'schen Diazoreaktion. Sie ist für die Beurteilung des Ikterus von entscheidender Bedeutung. Grundsätzlich findet man bei Leberparenchymerschädigungen und beim Verschlussikterus direkt reagierendes, bei vermehrtem Blutzerfall indirekt reagierendes Bilirubin. In praxi sind die Verhältnisse leider nicht immer so klar und übersichtlich. So kann z.B. bei der Stauungsleber und bei Cirrhosen auch einmal indirektes Bilirubin, bei hämolytischem Ikterus gelegentlich direktes Bilirubin nachgewiesen werden (Althausen 1948). Deshalb wird auch dem Verhältnis von direktem zu indirektem Bilirubin (Bilirubinindex) diagnostische Bedeutung zugemessen. Der Bilirubinindex ist beim hepatischen Ikterus grösser, beim anhepatischen wesentlich kleiner als 1 (Fie ss i n g e r und B a r d o s 1936, B a l z e r und S c h u l t e 1949).

Bedauerlich ist, daß erhebliche Meinungsverschiedenheiten in der Definition des direkten Bilirubin bestehen. Bald wird die Ablesung nach 1 Min., bald nach 30 Min. empfohlen. Auch die Begriffe "verzögerte Reaktion", "prompte", "zweiphasig prompte", "zweiphasig verzögerte", "biphasische Reaktion" erschweren die Unterscheidung (W a t s o n 1947, B a l z e r und S c h u l t e 1949). Die Bezeichnungen Blut- und Gallenbilirubin (L e p p e h n e 1930) haben keine Beziehung zur Diazoreaktion, sondern sollen den vermeintlichen Bildungsort des Bilirubin kennzeichnen. Neuerdings wird auf eine ätherlösliche Bilirubinfraktion hingewiesen (L e p j a w k o 1955, K ü h n 1955).

#### Bilirubinoide.

Da, wie schon lange bekannt ist, der Kot kein Bilirubin enthält, muß das mit der Galle in den Darn abgesonderte Bilirubin weiter abgebaut werden. Nach neuerer Auffassung verläuft die biologische Bilirubinreduktion über das Mesobilirubin zu

Urobilinogen und Sterkobilinogen und weiter zu deren Farbkörpern Urobilin und Sterkobilin. Urobilin und Sterkobilin sowie deren Leukokörper Urobilinogen und Sterkobilinogen werden **B i l i r u b i n o i d e** genannt. Die Aufdeckung der Urobilin- und Sterkobilinabbaureihe wurde dadurch ganz wesentlich erschwert, daß die in der Klinik üblichen Untersuchungsmethoden, die **E h r l i c h**'sche Aldehydreaktion und das **S c h l e s s i n g e r**'sche Reagens, eine Unterscheidung der beiden Reihen nicht zulassen. Diese Tatsache hat nicht nur theoretisches Interesse, sondern ist auch praktisch in diagnostischer Hinsicht von Bedeutung. Ältere Erfahrungen und Anschauungen, die unter Verwendung der beiden genannten Methoden gewonnen wurden, müssen dahin überprüft werden, ob Urobilin oder Sterkobilin jeweils vorliegen.

Bis vor kurzem wurden Urobilin und Sterkobilin für identisch gehalten und es galt die alte Lehre von der intestinalen Urobilinogenie. Auf sie gründet sich die große klinische Bedeutung des Urobilinogennachweises. Nach der enterogenen Theorie der Urobilinogenbildung wird das mit der Galle in den Darm abgesonderte Bilirubin durch die reduzierende Tätigkeit der Darmflora in Urobilinogen umgewandelt. Das so entstandene Urobilinogen wird zum Teil mit dem Kot ausgeschieden, zum Teil aber auch über das Pfortadersystem resorbiert und in der gesunden Leber bis auf Spuren, die mit der Galle wieder ausgeschieden werden, zerstört (enterohepatischer Urobilinkreislauf). Die geschädigte Leber ist zur Urobilinogenzerstörung nicht mehr fähig. Das Urobilinogen gelangt nun infolge Rückstauung in grösserer Menge in den Kreislauf und wird mit dem Urin ausgeschieden. So wurde die Urobilinogenurie zum klassischen Symptom des Leberschadens und die **E h r l i c h**'sche Aldehydreaktion zu einer viel benutzten Untersuchungsmethode. Ein positiver Ausfall der **E h r l i c h**'schen Aldehydreaktion findet sich nicht nur bei mit Gelbsucht verlaufenden Lebererkrankungen, sondern auch bei vielen Infektionskrankheiten (Diphtherie, Scharlach, Masern, Typhus, Paratyphus, Tetanus, Angina, Sepsis, vielen Tuberkuloseformen) und Vergiftungen mit Phosphor, Arsen, Aether, Chloroform, Alkohol, Blei uga. Auch bei Herzinsuffizienz, Stauungsleber, Gallengangsaffektionen, starken Blutergüssen, bestimmten Blutkrankheiten, Geschwulstmetastasen in der Leber usw. kann die Aldehydreaktion

positiv sein. Ursächlich liegen direkte oder indirekte Leberparenchymchäden und Krankheiten mit abnormem Blutzerfall zu Grunde. Die Tatsache, daß auch beim Gesunden Urobilinogen in kleinen Mengen im Harn auftritt (physiologische Urobilinogenurie), wird so erklärt, daß ein Teil des im Darm gebildeten Urobilinogens über den Plexus hämorrhoidalis resorbiert und dann von der Niere ausgeschieden wird. Ausschlaggebend für die Lehre von der intestinalen Urobilinogenie waren die Untersuchungen von Fr. v o n M ü l l e r (1892), der einen Patienten mit totalem Gallengangverschluss seiner Meinung nach urobilinfreie Schweinegalle einführte und danach im Harn und Kot Urobilin nachzuweisen glaubte. Die Annahme der enteralen Urobilino-genese erklärt zwanglos, weshalb bei Patienten mit Gallengangverschluss weder im Stuhl noch im Urin Urobilinogen nachweisbar ist ( W e i t m a n n und L ö w e n s t e i n 1923).

Gegen die enterogene Theorie sind im Laufe der Zeit immer wieder Einwände erhoben worden, die sich auf Beobachtungen am Patienten oder auf Tierversuche stützen. Bei länger bestehendem Ikterus infolge eines totalen Gallengangverschlusses können häufiger geringe Mengen Urobilinogen in Harn und Blut auftreten ( F i s c h l e r und O t t e n s o o s e r 1925). Die Anhänger der enteralen Theorie erklären dies damit, daß bei hohem Bilirubinblutspiegel Bilirubin in den Darm übertritt und hier in der üblichen Weise zu Urobilinogen reduziert wird ( E i s e n r e i c h 1948, 1949).

1944 zeigten F i s c h l e r und G e b h a r d an Hunden mit kompletter Gallenblasenfistel, daß neben der intestinalen auch eine hepatogene Entstehung der Urobiline möglich sein muß. Nach ihnen ist zwar die intestinale Genese die Regel. Bei seltenen Funktionslagen kann aber auch die Leber Urobilinogen bilden. Die das physiologische Maß übersteigende Urobilinogenurie bleibt für sie das feinste und sicherste Zeichen von Leberstörungen.

Eine völlig andere Auffassung über den biologischen Bilirubinabbau vertritt B a u m g a r t e l 1943. Die von ihm in die Klinik eingeführte Mesobiliviolinreaktion ermöglicht

eine Unterscheidung der Urobilinogen- und Sterkobilinogenreihe. **B a u m g ä r t e l** stellte fest, daß bei der enteralbakteriellen Reduktion des Bilirubins kein Urobilinogen sondern Sterkobilinogen entsteht, das vorwiegend mit dem Stuhl ausgeschieden wird. Nur ein kleiner Teil wird über den Plexus hämorrhoidalis resorbiert und führt zur physiologischen Sterkobilinurie. Wie **S t i c h** (1948) in Übereinstimmung hiermit zeigen konnte, handelt es sich bei der bisher angenommenen physiologischen Urobilinogenurie tatsächlich um eine Sterkobilinogenurie. Im Harn von Gesunden konnte **S t i c h** niemals Urobilin nachweisen. Er benutzte zur Unterscheidung von Urobilin und Sterkobilin die Pontdyopentreaktion nach **B i n g o l d**.

Nicht alles Bilirubin wird physiologischerweise bakteriell zu Sterkobilinogen reduziert. Ein Teil wird über Mesobilifuscin in das braune Bilifuscin, das im wesentlichen die Kotfarbe bedingt, abgebaut. Das Nachdunkeln des Kotes an der Luft beruht auf der Oxydation von Sterkobilinogen zu Sterkobilin.

Die Urobilinogenbildung legt **B a u m g ä r t e l** in die Leber, wo dem Retikuloendothel eine besondere Bedeutung zukommt. Im Gegensatz zur Sterkobilinogenbildung nimmt er für die Urobilingenese keine bakterielle, sondern eine zelluläre Reduktion an. Das mit der Galle in den Dünndarm gelangte Urobilinogen wird ebenso wie dessen Vorstufe Mesobilirubin im Verlaufe der Dünndarmpassage resorbiert. Beide gelangen über das Pfortadersystem zur Leber und werden dort zerstört. Die geschädigte Leber bewirkt nach **B a u m g ä r t e l** eine vermehrte Reduktion von Bilirubin zu Urobilinogen. Bei Behinderung des Gallenabflusses und beim parenchymatösen Ikterus kommt es durch die vermehrte Urobilinogenbildung zur Urobilinogenurie. Nur bei sehr starkem Ikterus mit hohen Bilirubinwerten kann durch Blockierung des Bilirubin reduzierenden Fermentes das Urobilinogen im Harn verschwinden. Eine das physiologische Maß übersteigende Sterkobilinogenurie tritt dann auf, wenn vermehrt Bilirubin in den Darm gelangt. Das ist der Fall bei stärkerem Blutzerfall (hämolytische Anämie, hämolytischer Ikterus, große Blutextravasate, kardiale Stauung) und wenn bei abklingendem mechanischen und parenchymatösem Ikterus Bilirubin aus dem ikterischen Gewebe abtransportiert wird und in vermehrter Menge in den Darm übertritt.

Während also F i s c h l e r und G e b h a r d (1944) die hepatische Entstehung des Urobilinogens nur für bestimmte Stoffwechsellagen annehmen, lehnt B a u m g ä r t e l die enterogene Herkunft des Urobilins vollständig ab und behauptet, daß Urobilinogen nur extraintestinal entstehen kann. Die B a u m g ä r t e l 'schen Ergebnisse sind von verschiedenen Autoren bestätigt worden (E i s e n r e i c h 1948, G o h r (1951), R u d o l p h 1952, E i s f e l d 1953). Gegen die Anschauungen von B a u m g ä r t e l sprechen die eingehenden Untersuchungen von W. G. M e y e r 1947 und 1949, der einen dritten Urobilinkörper fand, der vorwiegend im Harn auftritt. Ein weiterer Einwand kam von S b o r o w , J a y und W a t s o n 1951, welche bei der Aureomycinbehandlung eine Abnahme oder ein völliges Verschwinden des Urobilinogens feststellten.

Einen Überblick über die bisherigen Ergebnisse der Untersuchungen des Bilirubinabbaues geben die Monographien von B a u m g ä r t e l (1950) und von R u d o l p h (1952).

S t i c h (1948) hat an einem großen Patientengut die Urobilin- und Sterkobilinausscheidung untersucht. Er fand erhöhte Sterkobilinurie und vermehrte Sterkobilinausscheidung im Stuhl bei der perniziösen Anämie, vorwiegend Sterkobilinurie beim hämolytischen Ikterus, bei Malaria und beim Abklingen eines hepatzellulären Ikterus. Reine Urobilinurie stellte er beim Verschlussikterus fest, bei dem sich auch im Stuhl Urobilin nachweisen läßt. Beim totalen Verschluss verschwanden Sterkobilinogen und Sterkobilin vollständig aus Harn und Kot. Leberschäden aller Art waren besonders im Anfang der Erkrankung durch vorwiegende Urobilinurie gekennzeichnet. Die Sterkobilinvermehrung setzte erst später ein. Für die Praxis hält S t i c h die Mesobiliviolinreaktion für ~~ein~~ geeigneter als die von ihm benutzte Pentacyclopentreaktion.

Auch M a i e r und S c h w a r z (1953) empfehlen die Mesobiliviolin-Reaktion zur Differenzierung der Urobilinkörper im Urin.

Der bisher geschilderte Abbau des Hämoglobins über Bilirubin zu den Bilirubinoïden Urobilin und Sterkobilin ist nicht

der einzige Abbaueg. In gallefarbstoffreichem Harn wird ein Stoff gefunden, der wegen seines typischen Absorptionstreifens bei 525 m die Bezeichnung Pentdyopentoxhalten hat. Er entsteht aus Hämoglobin, Verdoglobin, Biliverdin, Bilirubin, Urobilinogen und Urobilin, aber nicht aus Sterkobilinogen und Sterkobilin. Diese Tatsache kann zur Unterscheidung von Urobilin und Sterkobilin benutzt werden (Pentdyopentreaktion nach B i n - g o l d ).

#### Bilirubinvorkommen im Serum des Hundes.

Die Anwesenheit von Bilirubin im Serum des Menschen wurde zuerst von G i l b e r t und seinen Mitarbeitern (1903) entdeckt und später von v a n d e n B e r g h bestätigt. Ihm verdanken wir die erste klinisch brauchbare Bestimmungsmethode. Die vielen Modifikationen, die im Laufe der Zeit beschrieben worden sind, deuten darauf hin, daß eine völlig befriedigende Methode noch nicht gefunden worden ist. Alle Proben beruhen auf der Kupplung von Bilirubin mit diazotierter Sulfanilsäure zu rotem Azobilirubin. Nach der Originalmethode wird das Serumweiß mit Alkohol gefällt. Dies führt immer zu Ungenauigkeiten, da ein Teil des Bilirubins an den Eiweißniederschlag adsorbiert wird. Deshalb verdienen die Methoden den Vorzug, die eine Kupplung des Bilirubins ohne Eiweißfällung erreichen.

Für die eigenen Untersuchungen wurde zur Bestimmung des Gesamtbilirubins die Methode von J e n d r a s i k und G r o f und zur Bestimmung des direkten Bilirubins die Methode von J e n d r a s i k und C l e g h o r n in der Modifikation von W i t h benutzt.

Umfangreiche Untersuchungen über das Verhalten des Bilirubinspiegels bei gesunden und kranken Hunden liegen nicht vor.

Z i n k (1932) bezeichnete Werte bis 0,1 mg% als normal.

Mit der Methode Varela-Recarte fanden V a r e l a und E c u n i l l a (1934) zwar geringe, aber immer meßbare Bilirubinmengen.

Nach **B e n k e** (1938), **L e m b e r g** und **L e g g e** (1949) kommt Bilirubin im Serum gesunder Hunde nicht vor.

**N a t s c h e f f** (1939) untersuchte das Blut von 11 klinisch gesunden Hunden mit der Methode nach **J e n d r a s s i k** und **C k i k e**. Bei 5 Tieren war Bilirubin nicht festzustellen, bei 6 war es in Spuren vorhanden. Bei mit Phosphor vergifteten Hunden stieg der Bilirubingehalt bis auf 3,339 mg%.

Die Intensität des Ikterus ist bei Pferd und Hund von dem Grade der Bilirubinämie abhängig. Zum Bilirubinnachweis bewährt sich die von den **Bergh'schen** Methode (**D r e z a n e i c** 1940).

Mit der von den **Bergh'schen** Probe ermittelte **B r o u w e r s** (1941) bei Hund, Rind und Schwein Bilirubinwerte unter 0,05 mg%. Bei kranken Hunden wurden Werte bis 50 mg% festgestellt.

**B e r g e r** (1956) benutzte zur Bestimmung des Gesamtbilirubins die Methode nach **J e n d r a s s i k** und **G r o f** und zur Bestimmung des direkten Bilirubins die Methode nach **J e n d r a s s i k** und **G l e g h o r n** in der Modifikation von **W i t h**. Bei 25 Hunden fand er als Mittelwert für das Gesamtbilirubin 0,1 mg%. Der Mittelwert für das direkte Bilirubin betrug 0,04 mg%.

Bei gesunden Hunden geben **M a r e k** und **M o c a y** (1956) Werte bis 0,35 mg% für das Gesamtbilirubin an. Direkt reagierendes Bilirubin kommt unter normalen Verhältnissen nur in ganz geringen Mengen von 0,06 - 0,1 vor. Ein Bilirubingehalt über 1 mg% wird unter allen Umständen als pathologisch bezeichnet. Bei schweren Lebererkrankungen und Cirrhosen werden Werte über 3 mg% gefunden. Bei unbeschriebenen Lebererkrankungen ist der Bilirubinspiegel meist normal.

Bilirubinvorkommen im Harn des Hundes.

Im Urin des gesunden Menschen ist mit den üblichen klinischen Untersuchungsmethoden kein Bilirubin nachzuweisen. Das Auftreten von Bilirubin im Harn gilt immer als pathologisches Zeichen. Die üblichen Nachweismethoden beruhen auf dem Zusatz von oxydierenden Mitteln zum Harn, wodurch unter Auftreten charakteristischer Farben das Bilirubin oxydiert wird. In der Veterinärmedizin wird die *G m e l i n's c h e* Probe (1831) am häufigsten angewandt. Sie wurde auch für die eigenen Untersuchungen benutzt.

Im Reagenzglas werden 5 ccm Salpetersäure (Gemisch von 100 ccm reiner Salpetersäure mit etwa 6 Tropfen rauchender Salpetersäure) mit der gleichen Menge Harn überschichtet. Bei Anwesenheit von Bilirubin tritt an der Berührungsstelle der Flüssigkeiten ein grüner Ring auf. Andere Farbringe sind nicht für Bilirubin charakteristisch.

Die *R o s i n's c h e* Probe ist für den Hundeharn ungeeignet. (*L ü t h* 1910, *S c h r e c k* 1910). Nach *S c h r e c k* (1910) ist die empfindlichste Probe die Fällungsmethode nach *G r i m b e r t*.

Mit dem Vorkommen des Bilirubins im Hundeharn haben sich mehrere Autoren beschäftigt. Früher wurde allgemein die Ansicht vertreten, die Gallenfarbstoffe wären ein konstanter Bestandteil des Hundeharns.

Bei völlig gesunden Hunden beobachtete *N a u n y n* (1868) so erhebliche Mengen von Gallenfarbstoff im Urin, wie sie beim Menschen nur in Fällen von intensivem Ikterus vorkommen.

*S t a d e l m a n n* (1891) hält die Feststellung, dass gelegentlich ganz gesunde Hunde Bilirubin im Harn ausscheiden, über jeden Zweifel erhaben.

Nach *H o p p e - S e y l e r* (1875) beruhen die meisten, vielleicht alle Angaben über das Vorkommen von Gallenfarbstoff

im Harn gesunder Hunde auf Verwechslungen von Indigo mit Gallenfarbstoff.

Sehr eingehend hat sich F r ö h n e r (1882) mit dem Auftreten von Gallenfarbstoff im Hundeharn befasst. Nach ihm rührt die Bilirubinausscheidung angeblich gesunder Hunde von einem - sehr oft verborgenen - Magen- und Darmkatarrh oder von "einem im Innern des Körpers verminderten Blutdruck" her. Er fand Gallenfarbstoff im Hundeharn bei folgenden Krankheiten :

1. Bei Ikterus in allen Fällen, ebenso konstant bei Magen- und Darmkatarrhen, regelmässig bei der gastrischen Form der Staupe und häufig bei Ascites und allgemeiner Wassersucht.
2. Häufig bei der bronchialen und nervösen Form der Staupe, bei Pneumonie, Pleuritis, Peritonitis, bei Krankheiten der Niere, bei Herzfehlern, bei vielen Krankheitszuständen, welche mit einem herabgesetzten Blutdruck in den inneren Organen und mit Albuminurie verlaufen.
3. Bei vielen "anscheinend gesunden" Hunden, welche wegen chirurgischer Erkrankung zur Behandlung kamen.

Experimentell konnte F r ö h n e r eine Cholorie dadurch verursachen, daß er bei Hunden durch Fütterungsfehler, durch Verabreichung von Brechweinstein und Kalomel einen Magen- und Darmkatarrh erzeugte.

1910 faßte S c h r e c k seine Untersuchungen über das Vorkommen der Gallenfarbstoffe im Harn des Hundes wie folgt zusammen :

1. Die klinische Untersuchung kennt keinen normalen Gehalt des Hundeharns an Gallenfarbstoffen.
2. Das Auftreten von Gallenfarbstoff im Hundeharn ist kein ausschließlich für Ikterus pathognostisches Symptom.
3. Gallenfarbstoff läßt sich im Hundeharn bei den mannigfachsten krankhaften Zuständen nachweisen.

4. Die Anwesenheit von Gallenfarbstoff bietet speziell für das Vorhandensein von Störungen in den Verdauungsorganen ein überaus wertvolles diagnostisches Hilfsmittel.

Auch S c h r e c k konnte eine Bilirubinurie experimentell herbeiführen, indem er durch ausschließliche Knochenfütterung eine Obstipation verursachte.

S c h m i d t und S c h e u n e r t (1918) führen das Auftreten von Bilirubin im Harn klinisch gesunder Hunde auf nicht erkennbare Dünndarmkatarrhe, die eine Gallestauung verursachen, zurück.

Nach J a k o b (1924) sind Gallenfarbstoffe im Harn, wenigstens in geringer Menge, bei sehr vielen Hunden nachweisbar. Häufig lassen die Hunde dabei keinerlei Störungen oder Krankheitssymptome erkennen. J a k o b vermutet, daß derartige Hunde an klinisch nicht nachweisbaren Darmkatarrhen oder geringen Paracholien nervöser oder autotoxischer Art erkrankt sind. Er fand die Gallenfarbstoffe vermehrt bei Leberleiden verschiedener Art, die mit Ikterus einhergehen, ferner bei Blutdissolutionen im Verlauf von Infektionen und Intoxikationen.

Auch M ü l l e r (1922) deutet das Auftreten von Bilirubin im Harn stets als pathologische Erscheinung. Ursächlich nimmt er Störungen des Gallenabflusses an.

W i t z i g m a n n (1940), M a l k n u s und O p p e r - m a n n (1949), W i r t h (1949), M a r e k und M o c s y (1956) sehen auch in neuerer Zeit die Bilirubinurie des Hundes stets als krankhaftes Symptom an.

Vorkommen der Bilirubinoide im Harn des Hundes.

Der Nachweis der Bilirubinoide wurde bisher mit Methoden durchgeführt, die es nicht ermöglichen, Urobilin und Sterkobilin zu unterscheiden.

Die bekanntesten, auch für die eigenen Untersuchungen benutzten Methoden sind die E h r l i c h 'sche Aldehydreaktion und die S c h l e s i n g e r 'sche Fluor/eszenzreaktion.

Bei der E h r l i c h 'schen Aldehydreaktion gibt man zu einigen Kubikzentimetern frischen, aber auf Zimmertemperatur abgekühlten Harn einige Tropfen Ehrlich-Reagens (2,0 p. Dimethylaminobenzaldehyd in 100 ccm 20%iger Salzsäure) und beurteilt die auftretende Färbung. Bei positivem Ausfall tritt sofort eine mehr oder weniger starke Rotfärbung auf. Normaler menschlicher Harn zeigt die Rotfärbung erst nach Erwärmen. In Zweifelsfällen kann die Probe mit einigen Kubikzentimetern Chloroform ausgeschüttelt und die Farbe des Chloroformextraktes beurteilt werden. Häufig wird normaler Harn mit dem Aldehydreagens gelbgrün, weil sich durch die Reaktion mit Harnstoff und anderen Stoffen ein gelbgrüner Farbstoff bildet (B a u m g ä r t e l 1943). Wird der Harn nach Zusatz des Aldehydreagens gelbgrün und beim Erhitzen himbeerrot, dann weist dies nicht auf Bilirubinoide, sondern auf Indolderivate hin. Nach G ö s s n e r (1947) beruht die im normalen Urin mit dem Ehrlich'schen Reagens bei Erwärmung auftretende Rotfärbung nicht, wie bisher angenommen wurde, auf der Anwesenheit von Urobilinogen, sondern auf einem Kondensationsprodukt von Indoxyl mit p.-Dimethylaminobenzaldehyd. Dies erklärt auch die vermehrte Farbstoffbildung nach dem Genuß tryptophanhaltiger Nahrungsmittel. Mitunter zeigen ikterische Urine nach Aldehydzusatz eine deutliche Grünfärbung ("grüne Benzaldehydreaktion"). Die Grünfärbung soll durch Oxydation des Bilirubins zu Biliverdin entstehen (E p p i n g e r) und durch die Salzsäure des Aldehydreagens verursacht werden. (H o e s c h 1922). Außer Urobilinogen und Sterkobilinogen geben alle Pyrrole mit einem nicht substituierten H-Atom an einem Ring C-Atom wie Indol, Skatol, Tryptophan, eine positive Ehrlich'sche Reaktion (F i s c h e r und M e y e r - B o t z 1911).

Bei dem Urobilinnachweis nach S c h l e s i n g e r wird die Harnprobe mit dem gleichen Volumen Schlesinger-Reagens, das aus 10 ccm Zinkacetat und 100 ccm Alkohol 96% besteht, (vor Gebrauch schütteln !) gemischt und filtriert. Bei Anwesenheit von Urobilin zeigt sich eine grüne Fluoreszenz des Filtrates.

Gelegentlich fällt bei ikterischem Harn die Probe negativ aus und wird erst nach Zusatz von Bariumhydrat positiv (P i e s s i n g e r , Z u c k e r k a n d l und V a r a y 1937). Eine Verabreichung von fluoreszierenden Substanzen muß anamnestisch ausgeschlossen werden.

Auch die Schlesinger'sche Probe ist eine Sammelreaktion, die bei Vorhandensein von Urobilin und Sterkobilin positiv wird. Frisch entleerter, normaler menschlicher Harn ergibt eine negative Reaktion, da sich Urobilin und Sterkobilin erst aus ihren Leukokörpern bilden, wenn der Harn einige Zeit stehenbleibt und der Luft ausgesetzt wird. Wenige Tropfen einer 5%igen Jodlösung oxydieren rasch Urobilinogen und Sterkobilinogen zu Urobilin und Sterkobilin.

Nachdem festgestellt war, daß Urobilin und Sterkobilin nicht identisch sind, wurde es notwendig, Methoden zu suchen, die eine Unterscheidung der beiden Farbstoffe und ihrer Leukokörper ermöglichten. Die K u p f e r r e a k t i o n nach H. F i s c h e r und die P e n t d y o p e n t r e a k t i o n nach B i n g o l d sind an eine spektroskopische Apparatur gebunden und deshalb für die klinische diagnostische Anwendung wenig geeignet. Für die eigenen Untersuchungen wurde die von B a u m g ä r t e l empfohlene Mesobiliviolinreaktion benutzt, mit der alle in Frage kommenden Gallefarbstoffe einwandfrei unterschieden werden können.

F i s c h e r und N i e m a n n (1924), H o e s c h (1925) und andere Autoren stellten fest, daß Urobilin bzw. Urobilinogen mit eisenchloridhaltiger Salzsäure zu einem rot-violetten Farbstoff dehydriert werden, der von F i s c h e r und N i e m a n n als M e s o b i l i v i o l i n bezeichnet wurde.

Sterkobilinogen und Sterkobilin bilden bei der Einwirkung der Eisenchloridsalzsäure ein braunes Ferrikomplexsalz. Auf diesem unterschiedlichen Verhalten beruht die **B a u m g ä r t e l'sche Mesobiliviolinreaktion (Eisenchloridsalzsäurereaktion)**.

Da sich im tierischen Harn oft nur kleinere Mengen Bilirubinoide befinden, werden nach **S a t t l e r (1951)** und **B e r g e r (1956)** nicht wie beim Menschen 10 ccm, sondern 50 - 200 ccm Harn mit Eisessig angesäuert und mit 10 - 20 ccm Chloroform gut ausgeschüttelt. Mit dem Scheidetrichter wird das Chloroform vom Harn getrennt. Der Chloroformextrakt bildet durch das Ausschütteln meist eine Emulsion und wird deshalb einige Minuten lang zentrifugiert, bis sich am Grunde des Zentrifugenröhrchens der klare Chloroformextrakt, darüber eine weißlichgelbe, dicke Schicht und oben der Harn abgesetzt haben. Der Harn wird abgesaugt und der Chloroformextrakt durch Abgießen von der dicken Schicht getrennt. Der Chloroformextrakt wird auf dem Wasserbad zur Verdunstung gebracht und der Rückstand mit 2 ccm Alkohol aufgenommen. Dieser alkoholische Extrakt gibt bei Anwesenheit von Urobilinoide und Sterkobilinoide eine positive Aldehydreaktion oder die Schlesinger'sche Fluor essenzreaktion. Um nun zu unterscheiden, ob Urobilinoide oder Sterkobilinoide vorliegen, gibt man 2 - 3 Tropfen einer siedenden, konzentrierten Salzsäure, die zuvor durch Zusatz einer Spur Eisenchlorid schwach zitronenfarben wurde, zu dem alkoholischen Extrakt und kocht diesen wenige Minuten über der Flamme. Sollte durch das Kochen der Alkohol fast verdampft sein, gibt man etwas Alkohol nach. Wenn Urobilinoide vorliegen, entsteht das violet-rote Mesobiliviolin, das in das rote Mesobilirhodin übergeht. Liegen Sterkobilinoide vor, so entsteht das braune Ferrikomplexsalz des Sterkobilins. Will man die Farben besser entwickeln, so schüttelt man nach der Dehydrierung den Extrakt mit 2 - 3 ccm Chloroform aus und fügt 10 ccm Aqua dest. hinzu, um die entstandenen Farbkörper zu waschen. Ist in dem Harn neben Sterkobilin auch Urobilin enthalten, und somit in dem Extrakt nach der Dehydrierung Mesobiliviolin und das Ferrikomplexsalz des Sterkobilins, so kann man diese beiden Farbstoffe trennen, indem man zu den 10 ccm Aqua dest. einige Tropfen n/10 Natronlauge zusetzt. Das Mesobiliviolin geht dann in die schwache Natronlauge über. Die Sterkobilineisenchloridverbindung ist im

Chloroformextrakt besser sichtbar, bzw. sie wird durch die Natronlauge wieder in freies Sterkobilin und Eisenhydroxyd zerlegt. Das freie Sterkobilin gibt in dem Extrakt wieder eine positive Schlesinger'sche Reaktion.

Mit dem Mesobiliviolin kann leicht das rote Phylloerythrin, das bei reichlicher Aufnahme von Chlorophyll im Harn erscheint, verwechselt werden. Es bildet beim Schütteln mit der schwachen Natronlauge einen gelb-grünen Farbkörper.

Bilirubin wird durch die Eisenchloridsalzsäurehydrolyse in das grüne Biliverdin überführt und ist an der Grünfärbung leicht zu erkennen.

Mesobilirubin wird zu dem blauen Farbstoff Glaukobilin abgebaut.

Man kann also mit der Eisenchloridsalzsäurereaktion alle in Frage kommenden Gallenfarbstoffe differenzieren.

Über das Vorkommen von Bilirubinoïden im Hundeharn haben verschiedene Autoren berichtet. Bei der Betrachtung der Untersuchungsergebnisse muß berücksichtigt werden, daß alle Autoren mit Ausnahme von S a t t l e r (1951) und B e r g e r (1956) mit Methoden gearbeitet haben, die eine Unterscheidung von Urobilin und Sterkobilin nicht gestatteten.

Bei gesunden Hunden fanden G e r h a r d t (1889), J a f f e (1892) und M ü l l e r (1892) kein Urobilin im Harn. Auch S c h ä f e r (1912) sah kein Urobilin oder nur Spuren. Nach W o l l (1912) enthält dagegen der Harn gesunder Hunde 0,22 - 1,61 mg Urobilin pro Liter. K e y e r (1937) gibt als Tagesausscheidung 6,2 - 32,4 mg an, wobei bei dem gleichen Hund Schwankungen von 30 - 40 % vorkommen können. Noch höhere Werte von 7,75 bis 97,29 mg fand D ö r g e (1929). R i g a n i (1933) und A u b e r t (1936) bestätigen, daß eine Urobilinurie beim Hund physiologisch ist. Physiologische Schwankungen der Urobilinausscheidung können durch Nahrung und Verdauung (R i g a n i 1933) und durch die Läufligkeit (W o l l 1912) bedingt sein. Nach Verabreichung von Chloroform fand P o l i c a r d (1908) beim Hund regelmässig eine Zunahme des Urobilingehaltes

im Harn. Eine vermehrte Urobilinurie nach Vergiftung mit Phosphor und Unterbindung des Gallenganges stellte **F i s c h l e r** (1906) fest. Die gleiche Beobachtung machte **V i t a l i** (1909) nach Anlegung der Eck'schen Fistel. Nach **F r ö h n e r** (1923) findet sich eine vermehrte Urobilinausscheidung bei Leberkrankheiten und gesteigertem Blutkörperchenzerfall. **D ö r g e** (1929) beschreibt eine vermehrte Bilirubinurie mit einer Tagesausscheidung bis zu 2448 mg bei Ikterus, Leberbedingtem Ascites, Lebercirrhose, akuter Gastroenteritis, Tuberkulose, Pyometra und Staups. Nach **R i g a n i** (1933) tritt eine Urobilinvermehrung bei Erkrankung der Leber und der Atmungsorgane, bei Verstopfung, Fieber und Hämorrhagien auf, eine Verminderung bei Durchfall und Nierenerkrankungen. Beim Ikterus ist Urobilin am Anfang und gegen Ende der Erkrankung stark vermehrt. Bei der Staups ist die Menge des ausgeschiedenen Urobilins proportional der Schwere der Erkrankung. Vollständiges Fehlen der Urobilinurie spricht für Gallenabschluss nach dem Darm. **J a n s c h** (1928), **W i t z i g m a n n** (1940) und **M a r e k** und **M o i c s y** (1956) messen dem Urobilinnachweis keine besondere diagnostische Bedeutung zu. Dagegen weist **M e i e r** (1956) auf die Dringlichkeit der Harnuntersuchung zur Frühdiagnostik von Lebererkrankungen hin.

Den Harn von 75 gesunden Hunden untersuchte **S a t t l e r** (1951) mit der Baumgärtel'schen Methode. Bei der Extraktion größerer Harnmengen (80 - 350 ccm) fand er regelmässig Sterkobilin (physiologische Sterkobilinurie), aber niemals Urobilin und Bilirubin. Urobilinurie hält er für ein sicheres Symptom aller direkten und indirekten Leberschäden.

Die gleiche Methode benutzte **B e r g e r** (1956) zur Harnuntersuchung von 5 gesunden und 20 kranken Hunden. Bei 9 Hunden stellte er Sterkobilinogenurie, bei 7 Bilirubinurie und bei 1 Urobilinogenurie fest.

### Der Ikterus.

Der Ikterus ist das charakteristischste, aber leider nicht obligate Symptom vieler Lebererkrankungen. Er ist Ausdruck und Folge eines gestörten Bilirubinstoffwechsels. Beim Hund kommt es durch eine, jeden 3. bis 4. Tag wiederholte Injektion von 300 mg Gallensteinbilirubin zum Ikterus, der 5 bis 7 Tage nach Aussetzen der Injektion wieder verschwindet (S n a p p , G u t m a n n , I v y 1947). Nach humanmedizinischer Erfahrung tritt beim Erwachsenen die Gelbsucht im allgemeinen bei einem Serum-bilirubinspiegel von mehr als 2 mg% auf. Beim Neugeborenen liegt die Plasmaschwelle für den Eintritt des Ikterus bei 8 bis 9 mg%. Allerdings besitzen diese Werte keine absolute Gültigkeit.

Mit der Entstehung des Ikterus haben sich im Laufe der Zeit zahlreiche Autoren beschäftigt. Während um die Jahrhundertwende die Pathogenese des Stauungsikteruses und des hämolytischen Ikterus grundsätzlich geklärt war, besteht bis heute über die Entwicklung des nicht mechanisch oder hämolytisch bedingten Ikterus keine volle Übereinstimmung. (M i n k o w s k i 1892, R i c h 1930, E p p i n g e r 1937, W i t h 1947, B a u m g ä r t e l 1947).

Nach der neueren Auffassung B a u m g ä r t e l s sind pathologisch-anatomische Veränderungen, wie Gallenthromben, Dissoziation der Leberzellen oder die Destruktion des Leberparenchyms, nicht das primär kausal genetische Moment für das Auftreten des Parenchymikterus. Die gleichen Veränderungen kommen auch bei solchen Lebererkrankungen vor, die ohne Gelbsucht verlaufen. B a u m g ä r t e l nimmt als Ursache des Parenchymikterus eine funktionelle Störung der Leberzellen im Sinne der Parapedese M i n k o w s k i s (1892) an, der zufolge die Galle nicht in Richtung Darm, sondern in die Blutbahn abgelenkt wird. Er bringt diese Parapedese in enge Beziehung zu dem für den parenchymatösen Ikterus so charakteristischen vermehrten Abbau des Leberglykogens in Glukose, die beim Übertritt in die Blutbahn das Bilirubin mit sich reißt. B a u m g ä r t e l betrachtet den Ikterus als eine vitale Selbstregulation des Organismus, durch die das in der toxisch geschädigten Leberzelle gestaute Bilirubin über die Blutbahn ausgeschieden wird.

Unabhängig von der umstrittenen Problematik der Ikteruspathogenese hält die klinische Medizin an der bekannten Einteilung der Ikterusformen fest.

### Der mechanische Ikterus.

Der mechanische, Stauungs-, Verschluss-, Okklusions- oder cholestatische Ikterus ist beim Menschen infolge Verlegung oder Kompression der Gallenwege nicht selten. Auch in der tierärztlichen Literatur wird dem Stauungsikterus eine grosse Bedeutung zugemessen. Er gilt als die häufigste Form der Gelbsucht bei Tieren, vor allem beim Hund.

Von A r n o u s (1895) werden die häufigen Magen- und Darmkatarrhe des Hundes, durch die es zu Gallenstauungen kommt, als häufigste Ursache des Ikterus beschuldigt. Die Diagnose hepatogener Ikterus läßt er nur zu, wenn Darmaffektionen mit Sicherheit ausgeschlossen werden können.

H o f f m a n n (1901) erwähnt bei den Leberkrankheiten den Stauungs- und hämatogenen Ikterus, wobei er der hämatogenen Form nur theoretische Bedeutung zumißt.

Unter 70 000 Patienten stellten F r ö h n e r und Z w i c k (1922) 102 Fälle von katarrhalischem Ikterus fest. Auch sie machen die mechanische Behinderung des Gallenabflusses für das Auftreten des Ikterus verantwortlich. Als häufigste Ursache des Ikterus gravis des Hundes geben sie den vollständigen Verschluss des Gallenausganges an. Ursache hierfür sollen Schleimpfröpfe, Duodenuminvaginationen, Druck durch die vergrößerte Milz, durch Pankreas-tumoren und andere Geschwülste sein.

Den katarrhalischen Ikterus des Hundes erklärt G h i e - r i c i (1908) durch einen primären Katarrh der Gallenwege, der durch das Eindringen von Kolibakterien aus dem unveränderten Darm hervorgerufen wird. Auch M o c a r d (1900) und P o r r i (1911) beschuldigen das Bacterium coli.

Bei den selbstständig auftretenden Formen des Ikterus handelt es sich nach M u l l e r (1922) fast immer um die katarrhalische Form. Als Ursache können alle Einflüsse, die zu einem

Nagen- und Darmkatarrh führen, in Betracht kommen. Namentlich gefrorenes Futter, kaltes Getränk nach Erhitzung, verdorbene Nahrungsmittel und andere Schädlichkeiten werden verantwortlich gemacht.

Hilfrich (1922) nennt neben der Phosphorvergiftung als einzige Ursache der Gelbsucht die Verlegung des Lebergallenganges durch entzündliche Schwellung und durch verirrte Spulwürmer.

Nach Ansicht von Jakob (1924) ist der beim Hund häufige katarrhalische Ikterus die Folge einer primären Duodenitis, bei der es infolge Schwellung der Duodenalschleimhaut in der Umgebung der Einmündungsstelle des Gallenganges zu einer Behinderung des Gallenabflusses kommt.

In neuerer Zeit messen noch Schmidt-Treptow (1951) und Reinhardt (1951) dem Stauungsikterus eine überragende Bedeutung zu.

Die pathogenetische Vorstellung der genannten Autoren geht auf die Lehre Virchow's zurück, der für die Ikterusentstehung einen Gallengangskatarrh mit der Ausbildung eines den Gallenabfluß hindernden Schleimpfropfs annahm. Obwohl dieser hypothetische Schleimpfropf niemals gefunden wurde, hat die Lehre Virchow's viele Jahrzehnte lang die Vorstellungen über die Ikterusentstehung beherrscht.

Nach Nieberle-Cohrs (1952) und Pallasske (1955) spielt der Stauungsikterus bei Tieren keine bedeutende Rolle. Die geschilderte Genese des Ikterus in Gefolge von katarrhalischen Entzündungen der Schleimhäute von Duodenum und Choledochus halten sie für unwahrscheinlich.

Die beim Menschen üblichen Stauungsursachen sind beim Hund sehr selten. Gallensteine kommen kaum einmal zur Beobachtung. In der Literatur der letzten Jahrzehnte werden nur wenige Fälle beschrieben (Coporda 1940, Schlotthauer 1945). Geschwülste der Gallenblase kommen nach Schlegel (1933) beim Hund nur ganz vereinzelt vor. Richter (1904)

beschreibt z.B. ein Karzinom der Gallenblase des Hundes mit Metastasen in Pankreas, Lunge, Brust und Bauchfell. Nach N i e - b e r l e - C o h r s (1952) sind Gallengangsadenome nicht selten.

Im humanmedizinischen Schrifttum finden sich mehrere experimentelle Arbeiten über die Ikterusgenese beim Hund. Offensichtlich haben sie in der Veterinärmedizin kaum Beachtung gefunden. Beim Menschen folgt auf den plötzlichen Verschluss der Gallenwege unmittelbar ein Ikterus. Beim Hund ist dies nicht der Fall. Es kommt zwar auch rasch zu einer Bilirubinämie, - F i e s s i n g e r (1935) fand bis zum 4. Tage Bilirubinwerte von 2,2 - 7,5 mg% - ein Ikterus tritt aber nicht deutlich in Erscheinung. Einzelne Autoren glauben, daß es beim Hund einen Stauungsikterus ohne Infektion nicht gibt. Nach D r e e s b a c h (1924) müssen für die Entstehung des Stauungsikterus bei Hunden noch andere Ursachen als die Behinderung des Gallenabflusses oder die Infektion der Gallenwege mit Kolikeimen vorliegen.

Beim Verschlussikterus des Menschen zeigt das erhöhte Serum-bilirubin die direkte Reaktion. Im Harn tritt Bilirubin auf. Das Sterkobilin verschwindet bei totalem Verschluss, die Aldehydreaktion wird negativ. Bei längerem Bestehen des Verschlusses kann sie durch Auftreten von Urobilinogen wieder positiv werden. Im Blut steigen Cholesterien und alkalische Phosphatase an. Da keine Gallensäuren in den Darm gelangen, wird der Kot acholisch. Die Sterkobilinogenbildung bleibt aus, weil kein Bilirubin mehr in den Darm gelangt. Bei länger bestehendem Verschluss können kleinere Bilirubinmengen aus der Blutbahn durch die Darmwand in den Darm gelangen, so daß Sterkobilinogen in kleinen Mengen im Kot wieder nachweisbar wird.

### Der hämolytische Ikterus.

Der Hämolytische Ikterus, Superfunktionsikterus, entsteht bei übermäßigem Abbau von Hämoglobin, das der Organismus zu Gallenfarbstoff zu verarbeiten hat. Die Leber ist dabei selbst nicht erkrankt und es ist unklar, weshalb die anscheinend völlig intakte Leber die Bilirubinausscheidung nicht so steigern kann, daß ein Ikterus ausbleibt. H a y e m (1938) nimmt eine Behinderung des Gallenabflusses infolge der Zähflüssigkeit der Galle an. R i c h (1930) glaubt an funktionelle Störungen der Leberzellen.

Das Charakteristikum dieses Ikterus ist beim Menschen ein Anstieg des Bilirubins mit ausschließlich indirekter Reaktion. Der Urin ist bilirubinfrei, da beim Menschen Bilirubin mit indirekter Reaktion nicht harnfähig ist. Die Galle ist reich an Gallenfarbstoff und dickflüssig - Pleiochromie. Der Kot ist dunkel und nie acholisch. Die Aldehydreaktion im Harn ist infolge des hohen Sterkobilinogehaltes stark positiv.

Häufig besteht ein deutliches Mißverhältnis zwischen Ikterus und Bilirubingehalt im Serum. Der Serumbilirubingehalt ist höher als die Gelbfärbung von Haut und Schleimhäuten erwarten läßt.

Der hämolytische Ikterus beim Hund wird in allen neueren tierärztlichen Lehrbüchern erwähnt. Angaben über die Häufigkeit oder eine genauere Symptomatik liegen nicht vor.

Als Ursache nennen P a l l a s k e (1959) und N i e - b e r l e - C o h r s (1952) verschiedene Blutgifte, Infektions- und Invasionskrankheiten, unter denen auch die Leptospirosen, besonders die Weil'sche Krankheit, erwähnt werden.

Von W i r t h und D i e r n h o f e r (1950) werden chemische Gifte (Kalium chloric., Saponin), Giftpflanzen, Bakterientoxine (hämolytische Streptokokken) und Organhämolytine genannt.

### Der Retentionsikterus.

Der Retentionsikterus, auch als hepatocellulärer Ikterus, hepatischer Ikterus, Parenchymikterus bezeichnet, entsteht bei Parenchymschädigungen der Leber. Das erhöhte Serumbilirubin gibt die direkte Reaktion. In neuer Zeit werden auch Verlaufsformen beschrieben, bei denen direkt und indirekt reagierendes Bilirubin nebeneinander vorkommen (C a p p s 1949, B a l z e r und S c h u l t e 1949). Im Urin treten Bilirubin und Urobilinogen auf, oft schon vor Einsetzen des Ikterus. Die Farbe des Kotes kann unterschiedlich sein. Acholischer Kot kann beim Stauungs- und Retentionsikterus vorkommen. Dauerndes Fehlen von Gallenfarbstoff spricht für einen Stauungsikterus.

Über das Vorkommen des Retentionsikterus beim Hund wird von verschiedenen Autoren berichtet. Zum Teil werden andere Bezeichnungen gebraucht.

Schon V o g e l (1874) erwähnt raschen Zerfall der Leberzellen mit nachfolgender Atrophie als Ursache dieses Ikterus.

Nur eine geringe Bedeutung mißt M u l l e r (1922) dem Diffusionsikterus bei. Dieser entsteht nach ihm bei gewissen Formen der akuten Hepatitis, bei Zirkulationsstörungen der Leber, durch Eindringen bestimmter Bakterien aus dem Darm in die Leber und unter der Einwirkung verschiedener Gifte.

F r ö h n e r und Z w i c k (1922) geben als Ursache des hepatogenen Ikterus parenchymatöse und interstitielle Hepatitis, Leberatrophie, Stauungs- und Amyloidleber, Fettleber, Leberkarzinom und Sarkom an.

J a k o b (1924) unterscheidet infektiöse, toxische, autotoxische und nervöse Paracholien, wovon die drei ersteren wenigstens zum Teil dem Retentionsikterus zuzuordnen sind.

Als Retentionsikterus sieht J o e s t (1937) die Gelbsucht bei vielen septikämischen Erkrankungen, bei Phosphorvergiftungen, bei akuter Leberatrophie und bei der Weil'schen Krankheit an.

N i e b e r l e C o h r s (1952) und P a l l a s k e (1955) nennen hochgradige Fettleber, toxischen Leberzerfall und akute gelbe Atrophie als Ursachen des Retentionsikterus.

### Differentialdiagnose des Ikterus.

Da es für das therapeutische Vorgehen nicht einerlei ist, ob eine Gelbsucht z.B. durch vermehrten Blutkörperchenzerfall oder durch eine Gallenstauung verursacht ist, besitzt die Differentialdiagnose des Ikterus eine hervorragende praktische Bedeutung. Die differentialdiagnostischen Überlegungen werden dadurch erschwert, daß neben den drei genannten Ikterusformen auch Mischformen auftreten können. So sind Kombinationen zwischen mechanischem und hepatischem Ikterus beim Menschen nicht selten, weil jede länger bestehende Gallenstauung die Leberzellen mehr oder weniger schädigen kann. Gerade die Trennung dieser beiden Ikterusformen stößt beim Menschen trotz Verwendung neuester diagnostischer Hilfsmittel oft auf größte Schwierigkeiten. Das gleichzeitige Vorkommen von Bilirubin mit direkter und indirekter Reaktion deutet darauf hin, daß auch der mechanische und hepatische Ikterus mit der hämolytischen Form gekoppelt sein können. Das Auftreten dieser Mischform ist immer dann zu erwarten, wenn Blut und Leber gleichzeitig durch dieselbe Noxe geschädigt werden.

Da bei der Cirrhose nach D a v i d s o n und F u t t e r t o n (1938), W a t s o n (1939) S i n g e r und D a m a s h e k (1941), C o l e m a n (1948) und H e n n e m a n n (1956) hämolytische Vorgänge mit einer Rolle spielen, kann bei dieser Erkrankung neben dem direkten auch das indirekt reagierende Bilirubin erhöht sein. Das gleiche kann auch bei der Stauungsleber der Fall sein. Der bei der Stauungsleber auftretende Ikterus wird verschieden gedeutet. G e r t e l (1906) erklärt ihn mechanisch durch Druck der erweiterten Bluträume auf die Gallenkapillaren. E p p i n g e r macht die Lungeninfarkte mit Austritt und vermehrtem Zerfall von Erythrocyten sowie eine Leberparenchymschädigung verantwortlich.

Nach F i s c h b e r g (1923) entsteht der Ikterus durch

einen vermehrten Abbau der gestauten Erythrocyten im gesamten Retikuloendothel und durch eine gleichzeitige Bilirubinausscheidungsstörung der Leberzellen, die durch die Stauung verursacht wird.

Auch bei der Hepatitis, der häufigsten Erkrankung des Menschen, die einen Ikterus verursacht, kann zu Beginn der Erkrankung die Bilirubinreaktion im Serum indirekt sein (E p p i n - g e r, W a t s o n und H o f f b a u e r 1947). Der Bilirubinspiegel steigt rasch an und es überwiegt dann der Anteil an direkt reagierendem Bilirubin.

B e c k m a n n (1953) fand als höchsten Wert 35,6 mg%. Vom Höhepunkt der Erkrankung ab fallen nach B a l z e r und S c h u l t e (1949) die Bilirubinwerte steil bis zum Erreichen der Nierenschwelle ab. Ist die Nierenschwelle, die mit der Schwere der Erkrankung wechselt, unterschritten, dann überwiegt im Serum das indirekt reagierende Bilirubin.

Beim Übergang der Hepatitis in die akute Leberatrophie steigt der Bilirubinspiegel im Serum an und fällt im komatösen Stadium wieder ab.

Über die Pathogenese des Ikterus bei der Weil'schen Krankheit des Menschen besteht keine völlige Übereinstimmung. Die meisten Autoren (R i m p a u 1950, G s e l l 1952) sehen ihn als hepatozellulär bedingt an, eine Ansicht, die schon S t r a s s - b u r g e r (1918) vertreten hat. N i e b e r l e - C o h r s (1952) und H u t y r a M a r e k (1954) führen die Gelbsucht bei der Weil'schen Krankheit des Hundes auf einen vermehrten Erythrocytenzerfall zurück. Auch in der älteren humanmedizinischen Literatur wird die Möglichkeit eines hämolytischen Ikterus bzw. einer Kombination von hämolytisch und hepatogenem Ikterus angenommen (S c h i t t e n h e i m (1925)). Auf die Gleichartigkeit der pathologisch-anatomischen Befunde bei der Weil'schen Krankheit und Virushepatitis weist S i g m u n d (1947) hin. Exakte Angaben über die Störungen des Gallenfarbstoffwechsels bei der Weil'schen Krankheit sind spärlich.

Nach R i m p a u (1950) und G s e l l (1952) ist sowohl das direkt als auch das indirekt reagierende Bilirubin erhöht. Mit dem Harn wird Bilirubin ausgeschieden. V a n T h i e l (1948) stellte zunächst ein Ansteigen des indirekt reagierenden Bilirubins und erst später die Erhöhung des direkten fest. Beim Hund beobachtete B l o o m (1941) direktes Bilirubin in der Menge von 6,4 - 9,69 mg%. Alle veterinärmedizinischen Autoren fanden bei der Weil-Leptospirose eine Bilirubinurie, F r e u d i g e r (1954) auch regelmässig eine Urobilinurie und eine Urobilinogenurie.

Die Leptospireninfektion ist in Holland fast die alleinige Ursache der Gelbsucht des Hundes (K l a r e n b e c k 1938). Für die Schweiz trifft dies nicht zu (F r e u d i g e r 1954).

### III. Einteilung der Lebererkrankungen des Hundes.

Bevor auf die Diagnostik der Lebererkrankungen eingegangen werden kann, muß eine für die Klinik brauchbare Einteilung der verschiedenen Krankheitszustände der Leber des Hundes versucht werden. Eine einheitliche Systematik der Lebererkrankungen besteht im veterinärmedizinischen Schrifttum nicht. Vielfach stehen bei der Einteilung ätiologische Faktoren, pathologisch-anatomische Veränderungen oder auch der Ikterus im Vordergrund, ein Einteilungsprinzip, das die klinisch-diagnostischen Möglichkeiten weitgehend unberücksichtigt läßt. Die folgende Einteilung, die sich eng an die humanmedizinische Systematik anlehnt, berücksichtigt in erster Linie klinische Gesichtspunkte. Krankheitszustände der Leber, die den gleichen klinischen Verlauf sowie die gleiche Symptomatik zeigen und die auch die gleichen therapeutischen Maßnahmen erfordern, werden zu einer Krankheitsgruppe zusammengefaßt, auch wenn die Ätiologie und teilweise auch die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Erkrankung verschieden sind.

#### Akute Hepatopathien.

In Übereinstimmung mit der herrschenden Anschauung in der Humanmedizin werden, unbeschadet der Ätiologie, unter diesem

Begriff alle entzündlichen und degenerativen Krankheitszustände zusammengefaßt, die von anderen Autoren als Ikterus catarrhalis, Ikterus simplex, Ikterus gravis, infektiöser, toxischer Ikterus, Hepatitis, parenchymatöse Hepatitis, Leberdegeneration, Leberentartung, trübe Schwellung der Leber, Hepatose, seröse Hepatitis bezeichnet werden. Leberschäden durch chemische Gifte wie Phosphor, Arsen, durch Eiweißzerfallsprodukte und andere Intoxikationen fallen ebenso unter diesen umfassenden Begriff, wie die Lebererkrankungen bei Pyämien, Septikämien und anderen Infektionskrankheiten. Auch die Weil'sche Krankheit gehört in diese Gruppe.

Die Krankheitserscheinungen sind, solange ein Ikterus fehlt, uncharakteristisch. Es werden Mattigkeit, Appetitlosigkeit und Erbrechen bei normaler oder in der Regel nur leicht erhöhter Körpertemperatur beobachtet. Die Diagnose ist leicht, sobald ein Ikterus hinzutritt. Der Ikterus ist aber leider nie ein Frühsymptom der Erkrankung, sondern eher ein Spätsymptom. Nicht selten fehlt er ganz. Es läßt sich aber dann in der Mehrzahl der Fälle eine mäßige Erhöhung des Serumbilirubins feststellen. Die Diagnose der anikterisch verlaufenden Krankheitsfälle ist außerordentlich schwierig und erfordert die Anwendung besonderer Untersuchungsmethoden, die später abgehandelt werden sollen. Vielfach werden die uncharakteristischen Krankheitserscheinungen als Magen- und Darmerkrankung gedeutet und behandelt.

#### Chronische Hepatopathien.

Der Begriff "chronische Hepatopathie" umfaßt die Fälle von akuten Hepatopathien, die entweder nur verzögert abheilen oder die einen schleichenden, fortschreitenden Verlauf der Erkrankung zeigen. Charakteristisch ist der subklinische Verlauf. Es bestehen keine manifesten klinischen Zeichen, die auf einen Leberschaden hinweisen. Ein Ikterus besteht niemals. Allmähliche Abnahme der Leistungsfähigkeit und gastrointestinale Störungen sind in der Regel die einzigen Krankheitszeichen. Gerade diese Lebererkrankungen werden nach unseren Erfahrungen nur in den seltensten Fällen intra vitam diagnostiziert. Die frühzeitige Diagnose ist aber unbedingt notwendig, weil bei rechtzeitiger und

richtiger Behandlung die chronische Hepatopathie noch Heilungsmöglichkeiten bietet.

### Die Cirrhose.

Seit den Feststellungen von R ö s s l e (1930) gilt die Cirrhose allgemein als eine chronische Leberentzündung. Sie ist das Endstadium der nicht ausheilenden, akuten und chronischen Hepatopathien. Die klinische Diagnose Cirrhose gründet sich nicht nur auf das Vorliegen einer verhärteten, teils vergrößerten, teils verkleinerten Leber; solche Leberveränderungen sehen wir auch bei den chronischen Hepatopathien. Zum klinischen Cirrhosebegriff gehören die Störungen im Portal- und intrahepatischen Kreislauf. Im Gegensatz zur chronischen Hepatopathie verläuft die Cirrhose mit ausgeprägten klinischen Symptomen, von denen die Bauchwassersucht das markanteste ist. Beim Menschen besitzt der Meteorismus als Frühsymptom Bedeutung. "Erst der Wind, und dann der Regen", sagt man. Beim Hund fehlt nach unseren Erfahrungen dieses Symptom oder es tritt zumindest nicht auffällig in Erscheinung. Ikterus gehört nicht zum Bild der Cirrhose. Er tritt immer dann auf, wenn neben der Cirrhose akute Leberparenchymschäden auftreten. Bei 2 Hunden mit fortgeschrittener Cirrhose beobachteten wir eine deutliche Hodenatrophie, ein Befund, der auch bei Menschen erhoben wird (R a t h e r 1947). Nicht uninteressant ist, daß beim Hund ähnlich wie auch beim Menschen, das Leberkarzinom häufig mit einer Cirrhose kombiniert ist. (C o u n s e l l e r und M e I n d o e (1928). Der Verlauf der Cirrhose beim Hund ist nicht immer so progressiv, wie vielfach angenommen wird. Wir haben mehrere Patienten mit einem cirrhotischen Ascites schon weit über ein Jahr in Behandlung. Die Hunde zeigen außer dem Ascites keine erheblichen Störungen des Allgemeinbefindens.

### Die akute Leberatrophie.

Der Begriff "akute Leberatrophie" umfaßt das Versagen der Leberfunktion und die dadurch verursachten schweren toxischen Erscheinungen. Das der akuten Atrophie entsprechende Krankheitsbild der Nierenerkrankungen ist die Urämie. Alle bisher genannten

Lebererkrankungen können zur Atrophie führen. Die Leberatrophie ist keine selbstständige Erkrankung, sondern das Endstadium vieler Leberschäden. Andere Krankheitsbezeichnungen sind Leberinsuffizienz, Leberdekompensation, Leberdystrophie, Hepatodystrophie, Hepatolyse, Hepatargie, akute gelbe Atrophie und Ikterus gravis.

Das Krankheitsbild kann sich so rasch entwickeln, und tödlich enden, daß es nicht zur Ausbildung eines Ikterus kommt. Verdächtig für das Vorliegen einer akuten Leberatrophie sind nervöse Symptome, Erregungszustände, Apathie, hochgradige Benommenheit. Temperaturabfall unter die Norm, tiefes Koma und hämorrhagische Diathesen sind prognostisch ungünstige Zeichen. Beim Menschen wird schon zu Beginn der Erkrankung ein eigentümlich süßlicher Geruch der Atemluft ( Foetor hepaticus) beschrieben. Auch bei der Leberatrophie des Hundes kann ein faulig-süßlicher Geruch festgestellt werden, der ähnlich aber auch bei schweren profusen Durchfällen auftreten kann. Der Lebergeruch des Menschen wird neuerdings mit Mercaptan in Verbindung gebracht. ( D a v i d s o n 1949, C h a l l e n g e r und W a l s h e 1955).

War die Leber zu Krankheitsbeginn vergrößert, so kann sie mit zunehmender Insuffizienz immer kleiner werden, worauf schon die Bezeichnung Atrophie hindeutet. Die akute Leberatrophie ist kein absolut tödliches Leiden. Bei der großen reparatorischen Fähigkeit der Leber können auch schwere Schäden regeneriert werden. Es bildet sich eine höckerig, derbe, mäßig vergrößerte Leber, die ihrer Symptomatik nach zu den chronischen Hepatopathien zu zählen ist.

#### Die Fettleber.

Obwohl die Fettleber ihrem klinischen Erscheinungsbild nach zu den akuten oder chronischen Hepatopathien gehört, sei der Versuch gemacht, sie ihrer Bedeutung wegen als besondere Erkrankung zu erfassen und von den übrigen Hepatopathien abzutrennen.

Die Fettleber galt früher als harmlose reversible Erkrankung. Nach umfangreichen humanmedizinischen, experimentellen und klinischen Beobachtungen muß sie heute als Bindeglied zwischen Hepatopathien und Cirrhosen aufgefaßt werden (V o n B e r g m a n n). Nach M o s c h e w i t z (1948) ist die Fettleber das früheste Stadium der Cirrhose. In Übereinstimmung mit dieser neueren Auffassung konnten wir bei 3 Versuchshunden den Übergang von einer akuten Hepatopathie über die Fettleber zur beginnenden Cirrhose laparoskopisch verfolgen. Über diese Untersuchungen wird an anderer Stelle berichtet werden. Ob eine Weiterentwicklung der Fettleber zur Cirrhose nach Wegfall der auslösenden Faktoren aufzuhalten ist, ist umstritten (S t e i g m a n n 1948, v o n B e r g m a n n 1948). Eine Rückbildung der Fettinfiltration ist durch die Anwendung lipotroper Substanzen (Cholin, Methionin) zu erreichen (F r a n k l i n, S a l k, S t e i g m a n n und P o p p e r 1948). Damit ist nicht gesagt, daß auch eine vollständige Reparatur der Zellschädigung erfolgt.

Die Fettleber ist besonders bei älteren Hunden häufig. Sie findet sich bei allgemeiner Fettsucht, bei zahlreichen Vergiftungen und bei vielen chronischen/kehrenden Krankheiten, wie chronische Pyämie und Septikämie, Tuberkulose, Tumorkachexie. Nach neueren Untersuchungen soll die Fettleber Folge einer Mangelernährung an Eiweiß und lipotropen Stoffen sein (D e m o l e 1947, W a h l 1949, M u n c k 1949). V o n B e r g m a n n erklärt die Fettleber mit der durch die Leberschädigung bedingten Glykogenarmut. Als Ersatz für das fehlende Glykogen füllen sich die Leberzellen mit Fett.

Die Fettleber kann völlig symptomlos verlaufen. In anderen Fällen bestehen Erscheinungen wie bei den Hepatopathien.

#### Die Stauungsleber.

Die Stauungsleber ist nach unseren Erfahrungen in der Regel kardial bedingt. Besonders beim Versagen des rechten Herzens, bei den häufigen Mitralfehlern des Hundes, aber auch beim Hydroperikard ist die Leberstauung eine häufige Komplikation.

Gelegentlich kann die Stauung auch durch Geschwülste, die den Blutabfluß aus der Leber behindern, auftreten. Solange nur eine Erweiterung der Zentralvenen und der in sie einmündenden Kapillaren besteht, ist der Vorgang reversibel (akute Stauungsleber).

Wenn die Stauungsursache länger anhält, führen die Störungen der Strömungsverhältnisse zu erheblichen Stoffwechselstörungen in den Leberzellen und es entsteht die chronische Stauungsleber mit Atrophie der Leberzellen, Fettinfiltration, Induration, aber auch mit regeneratorischen Hyperplasien.

Klinisch überwiegen die kardialen Symptome. Ob Magen- und Darmsymptome mit der allgemeinen Stauung oder speziell der Stauungsleber zusammenhängen, ist im Einzelfall nicht zu entscheiden. Bei mageren Hunden ist die vergrößerte und derbe Leber oft deutlich zu fühlen. Bei längerer Dauer entwickelt sich ein Krankheitsbild, das sich klinisch von dem der Cirrhose nicht unterscheidet (Stauungscirrhose). Es besteht ein hartnäckiger, immer wieder rezidivierender Ascites. Die harte, oft höckerige Leber ist in der Regel zu fühlen. Die pathologische Anatomie lehnt den Begriff Stauungscirrhose ab, weil das histologische Bild mit der echten Cirrhose nicht übereinstimmt.

#### IV. Die Diagnose der Lebererkrankungen des Hundes.

##### Allgemeine Untersuchung.

Alle modernen Laboruntersuchungen ersetzen niemals, sondern ergänzen nur die klinische Untersuchung. Der klinische Untersuchungsbefund schafft erst die Grundlage für die richtige Beurteilung der verschiedenen Leberfunktionsproben. Besondere Sorgfalt erfordert die Untersuchung des Abdomens, wobei Größe und Beschaffenheit der Leber und Milz aber auch der Befund an den übrigen Organen zu überprüfen sind.

Die Perkussion liefert zur Größenfeststellung von Leber und Milz nur in extremen Fällen brauchbare Ergebnisse. Aufschlußreicher ist die Palpation. Für den Erfolg der Palpation ist es wich-

tig, daß Magen- und Darmtraktus leer und die Bauchdecken entspannt sind. Die Untersuchung erfolgt am stehenden Patienten. Dabei sollen zur besseren Bauchdeckenentspannung Vorder- und Hintergliedmaßen möglichst nahe zusammenstehen. Durch Hochheben des Hundes an den Vordergliedmaßen kann bei unklarem Befund versucht werden, die Leber den untersuchenden Händen näher zu bringen. Starke Füllung des Magens, starke Bauchdeckenanspannung, hochgradige Fettsucht und Ascites können die Palpation unmöglich machen. Versuche, die Bauchdeckenanspannung durch stärkeren Druck zu überwinden, führen nur zur verstärkten reflektorischen Anspannung. Die beste Maßnahme gegen eine zu starke Bauchdeckenanspannung ist Geduld. Gelegentlich kann die Epiduralanästhesie nützlich sein. Bei Ascites können die Bauchorgane häufig erst beurteilt werden, wenn die Flüssigkeit abgelassen ist.

Die gesunde Leber ist im allgemeinen nicht oder nur zu einem diagnostisch kaum verwertbaren Teil palpierbar. Bei besonders weichen Bauchdecken können bei tiefer Expiration einzelne Leberlappen in dem Schaufelknorpelgegend gefühlt werden. Lebervergrößerungen lassen sich am ehesten nicht unter dem Rippenbogen, sondern im Schaufelknorpelbereich nachweisen. Sobald einzelne Leberlappen oder Leberränder deutlich fühlbar werden, liegt eine erhebliche Lebervergrößerung vor. Die vergrößerte Leber kann grosse Teile der Bauchhöhle ausfüllen. Am härtesten ist die Leber bei Krebs und Cirrhose, weniger derb bei chronischer Stauung. Druckschmerz fehlt im allgemeinen. Selten läßt sich an der vergrößerten Leber eine deutliche Pulsation erkennen.

Bedauerlicherweise entziehen sich Leberverkleinerungen, die oft viel bedeutungsvoller sind, der Palpation.

Gelegentlich kann die Unterscheidung, ob im Epi- und Mesogastrium tastbare Tumoren mit der Leber in Verbindung stehen, Schwierigkeiten bereiten. Ein Geschwulstkonglomerat, das mit der Leber Verbindung hat, ist nicht oder nur ganz geringgradig nach kaudal verschieblich. Bei sehr großen, raumfüllenden Geschwülsten ist es oft nicht möglich zu entscheiden, zu welchem Organ die Geschwulst gehört.

Die gesunde Milz ist nur bei mageren Hunden von geübten Untersuchern auffindbar. Die leichte Verschieblichkeit und die weiche Konsistenz der Milz erschweren die Palpation erheblich. Im Gegensatz zur Leber ist die Milz nach kaudal verschieblich.

Stark ausgebildetes, lappenförmiges Fettgewebe kann Leber- oder Milzvergrößerungen vortäuschen. Knistergefühl und Knistergeräusche bei der Palpation weisen auf fibrinöse Verklebungen von Bauchorganen hin und wurden unter anderem bei einem Patienten mit Hepatitis contagiosa gefunden.

Große Sorgfalt ist auf die Feststellung etwaiger Flüssigkeitsansammlungen in der Bauchhöhle zu verwenden. Lebererkrankungen sind nach unseren Erfahrungen beim Hund die häufigste Ursache des Ascites. Patienten, die wegen schlechter Futteraufnahme vorgestellt werden und trotz allgemeiner Abmagerung eine auch nur geringe, symmetrische Umfangvermehrung der ventralen Bauchregion erkennen lassen, sind verdächtig. Der Verdacht wird bestärkt, wenn an der oberen Grenze der Hervorwölbung tympanischer Schall ermittelt wird. Gleichzeitig mit einem Ascites bestehende Unterhautödeme weisen mehr auf eine kardiale Ursache hin. Für die Entscheidung, ob ein Ascites hepatogen bedingt ist oder eine andere Ursache hat, ist die Laparoskopie die Methode der Wahl. Sie wird später besprochen werden.

Die Röntgenuntersuchung der Leber spielt beim Hund praktisch so gut wie keine Rolle. Die Darstellung der Gallenblase und Gallenwege mit Röntgenkontrastmitteln (M i l l i n 1948, K i l l n e r 1950, P r i n z 1951, D y c e 1956) hat nur geringes klinisches Interesse, weil Erkrankungen der Gallenwege beim Hund sehr selten sind. G l i g o r i j e v i c und T e s i c (1951) beschreiben eine Hepatographie mittels Pneumoperitoneum.

Bei der Untersuchung des Kreislaufes fällt bei den akuten Hepatopathien oft eine Bradykardie auf. Plötzlicher Übergang in Tachykardie ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen und wird bei der akuten Leberatrophie beobachtet. Ungünstig ist auch ein starker Fieberanstieg oder der Abfall der Temperatur auf subnormale Werte. J a k o b (1924) fand bei einem Hund mit Ikterus gravis 3 Stunden vor dem Tode eine Temperatur von 31,8°C.

Erbrechen von galligem Schleim oder Schaum wird von Laien vielfach als Symptom einer Leberschädigung gedeutet. Galliges Erbrechen kommt bei vielen Magen- und Darmaffektionen vor und deutet darauf hin, daß Dünndarminhalt durch rückläufige Darmbewegungen in den Magen gelangt ist.

Häufig finden sich erst bei wiederholter klinischer Untersuchung Anhaltspunkte für einen Leberschaden. Leider sind in vielen Fällen Mattigkeit, stumpfes Haarkleid, Appetitlosigkeit, hin und wieder vermehrter Durst, Erbrechen und Verdauungsstörungen anderer Art die einzigen, aber nicht charakteristischen Symptome einer Lebererkrankung.

#### Morphologische Blutuntersuchung und Blutsenkungsreaktion

Die morphologische Blutuntersuchung liefert nach eigenen Feststellungen bei den Lebererkrankungen keine sehr charakteristischen Befunde.

Das rote Blutbild ist in der Regel unauffällig. Bei den Cirrhosen finden sich gelegentlich mäßige Anämien. Beim Menschen werden schwere Anämien vom Typus der Perniciosa beschrieben (F e l l i n g e r und K l i m a 1933/1934, G o l e m a n n (1948)). Auch bei ausgedehntem Leberkrebs kann die Zahl der Erythrocyten abnehmen. Bei der akuten Leberatrophie wurde nicht selten eine Zunahme der roten Blutkörperchen beobachtet. Es handelt sich dabei wohl nicht um eine echte Vermehrung der Erythrocyten, sondern um eine Pseudopolyglobulie, die durch die Bluteindickung zustande kommt. Vier mit Phosphor vergiftete Versuchshunde zeigten kurz vor dem Tode einen Anstieg der Erythrocyten von rund 5,5 Mill. auf 8,7-9,6 Mill. Auch bei 5 spontan erkrankten Patienten wurde diese Beobachtung gemacht. Bei einem Hund mit Ikterus infectiosus wurden auf dem Höhepunkt der Erkrankung sogar 10,5 Mill. Erythrocyten und 118 Hb GIM gefunden.

Das weiße Blutbild ist bei den meisten Lebererkrankungen unauffällig. Auffallende Leukocytosen deuten auf ernste Schäden hin

und wurden bei diffuser Nekrobiose der Leberzellen und bei ausgedehntem Carcinom beobachtet. Die beigegefügte Tabelle 1 zeigt hierfür einige charakteristische Beispiele. In anderen klinisch und pathologisch-anatomisch ganz ähnlichen Fällen fehlt die Leukocytose.

Von Interesse ist das unterschiedliche Verhalten der Leukocyten bei Patienten mit Leptospirose. Alle Patienten mit Leukocytenwerten unter 21000 überlebten die Erkrankung, dagegen sind 7 Patienten mit Leukocytenzahlen zwischen 30500 und 62000 gestorben. Die Leukocytose bei den Leptospirosen ist vorwiegend durch eine Neutrophilie gekennzeichnet. Eine Linksverschiebung ist häufig. Vor dem Tode können die Leukocytenwerte abfallen. Die Literaturangaben über die Blutbildveränderungen bei der Leptospirose sind nicht einheitlich (F r e u d i g e r 1954).

Größere Bedeutung als die morphologische Blutuntersuchung besitzt die Senkungsreaktion, deren Ergebnisse in Tabelle 2 aufgeführt sind. Bei der Senkungsreaktion spielen neben zellulären Faktoren die Plasmaeiweißverhältnisse die entscheidende Rolle. Besonders die Linksverschiebung gegen die grobdispersen Phasen, also die Vermehrung des Fibrinogens und der Globuline auf Kosten des Albuminanteiles wirkt senkungsbeschleunigend. Die Fibrinogenabnahme führt zur Senkungsverlangsamung. Dies ist bei den Leberkrankheiten zu beachten, wo trotz starker Globulinvermehrung infolge der Fibrinogenabnahme eine Senkungsbeschleunigung fehlen kann (W u h r m a n n und W u n d e r l y 1952).

Bei Cirrhose mit ausgeprägtem Krankheitsbild, bei ausgedehntem Leberkrebs, bei akuter Leptospirose und bei der Leukose der Leber ist die Senkung fast immer beschleunigt. Extrem starke Verlangsamung der Senkung findet sich bei der akuten Atrophie, besonders bei einem durch Phosphorvergiftung bedingten Leberschaden. Eine beschleunigte Blutsenkung im Verlauf der akuten Atrophie deutet auf Komplikationen hin. Bei den übrigen Lebererkrankungen ist die Senkungsgeschwindigkeit im allgemeinen normal oder nur mäßig verlangsamt. Obwohl die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen von der Zusammensetzung der Plasmaeiweißkörper beeinflusst wird, ist sie keine leberspezifische Methode, sondern eine unspezifische Reaktion, die in ihrem Ergebnis von zahlreichen extrahepatischen Faktoren mit abhängig ist. So wird es verständlich, daß z.B. Lebererkrankungen, die durch pyämische oder septikämische Prozesse verursacht werden, an Stelle der erwarteten Senkungsverlangsamung eine Beschleunigung zeigen.

Tabelle 1

Blutbild bei ausgedehntem Lebercarcinom.

Patient	Ery.	Leuko.	Mono.	Gr.Lym.	Kl.Lym.	Stab.	Segm.	Eos.	Baso
Flocky	2,39	62400	2	18	8	3	68	1	
Asta	6,92	31500	2	2	6	6	82	2	
Blanka	3,58	29600	10	11	9	32	34	1	
Jenny	5,74	38300	7	2	1	21	69		
Anka	3,8	52400	3	4	3	29	60	1	

Blutbild bei diffuser Nekrobiose der Leberzellen,  
besonders im Verlauf der Zirrhose

Bobby	3,65	37500	3	-	6	3	88		
Tino	5,8	31700	1	6	12	1	77	3	
Tiro	3,44	26500	-	1	4	3	91	1	
Lucky	6,52	27300	13	5	7	1	73	-	1
Deris	3,74	23900	3	13	4	5	62	1	
Peter	4,66	37000	-	3	13	1	83	-	
Enno	2,4	22800	3	7	6	7	73	4	
Jeep	4,8	35200	-	1	2	7	90		
Barbara	5,1	33600	3	7	11	9	66	4	

Tabelle 2

Übersicht über die Blutsenkungsreaktion bei Lebererkrankungen

Diagnose	Zahl der Fälle		
	mit beschleunigter Senkung	mit normaler Senkung	mit verlangsamter Senkung
akute Hepatopathien	11	7	40
chronische Hepatopathien	1	6	13
Fettleber	5	6	6
Zirrhose	17	2	
Stauungsleber	4	4	11
Leberatrophie	2	2	15
Leberkrebs	6	2	
Leberleukose	11	3	
Weil'sche Krankheit	13	4	1

## Untersuchungen über das Verhalten der Gallenfarbstoffe beim Hund.

Grosses Interesse verdient beim Hund die Untersuchung von Blut, Urin und Kot auf das Vorhandensein oder Fehlen von Bilirubin und Bilirubinoïden. Während diese Untersuchungen in der Humanmedizin für die Diagnose und Differentialdiagnose der Lebererkrankungen ausschlaggebende Bedeutung besitzen, ist ihr Wert beim Hund bisher recht unklar und zweifelhaft. Über den Serumbilirubinspiegel, über das Verhältnis von direktem zu indirektem Bilirubin, über die Ausscheidung des Bilirubins und der Bilirubinoïde, die Höhe der Nierenschwelle usw. besteht, soweit Untersuchungen überhaupt vorliegen, keine einheitliche Auffassung oder läßt die geringe Zahl der Untersuchungen keine allgemeingültigen Schlüsse zu. Es wurde deshalb versucht, diese für die Diagnose der Lebererkrankungen des Menschen so wichtigen Fragen auch für den Hund zu klären.

### Die Feststellung von Bilirubin im Hundeharn und deren Bedeutung.

5000 Urinproben wurden mit der Methode nach Gmelin auf das Vorkommen von Bilirubin untersucht. In 1549 Fällen war die Reaktion positiv. Schon allein dieser hohe Prozentsatz positiver Befunde weist darauf hin, daß die Bilirubinurie des Hundes andere Ursachen als die des Menschen haben muß und daß sie nicht nur durch Lebererkrankungen bedingt sein kann. Die Ausscheidung von Bilirubin mit dem Harn ist bei allen Krankheiten des Hundes möglich. Es gibt keine Erkrankung, bei der eine Bilirubinurie nicht vorkommen kann. Ebensowenig gibt es aber auch Erkrankungen, die obligatorisch mit einer Bilirubinurie verlaufen. Das gilt auch für die Lebererkrankungen. Bei den akuten Krankheiten der Leber ist die Bilirubinurie die Regel, bei chronischen Prozessen wie chronischer Hepatopathie und Stauungsleber, Fettleber, Cirrhose und Leberkrebs fehlt sie nicht selten. Abgesehen von den Lebererkrankungen tritt die Bilirubinurie besonders häufig bei Magen- und Darmerkrankungen auf. Nach weit verbreiteter Ansicht sollen die Darmaffektionen zur Gallenstauung führen, die die Bilirubinurie verursachen. Anzeichen für eine Gallenstauung konnten aber

weder bei zahlreichen Laparoskopien noch durch die pathologisch-anatomischen Untersuchungen gefunden werden. Auch der Serumbilirubinspiegel und der Gehalt des Kotes an Gallenfarbstoffen ist bei derartigen Patienten durchaus physiologisch. Ausserdem fehlt bei selbst schweren Magen- und Darmerkrankungen die Bilirubinausscheidung nicht selten.

Bilirubinurie kommt auch bei solchen Hunden vor, bei denen durch die wiederholte und eingehende klinische Untersuchung allenfalls eine Albuminurie, aber darüber hinaus kein krankhafter Befund erhoben werden kann. Subklinisch verlaufende Magen- und Darmkatarrhe, die Gallenstauung zur Folge haben, sollen die Ursache dieser Erscheinung sein. Dieser Ansicht kann auf Grund der eigenen Untersuchungen nicht beigepllichtet werden. Anzeichen für eine Gallenstauung konnten niemals, Darmkatarrhe nur in den allerseltensten Fällen durch die pathologisch-anatomische Untersuchung solcher Hunde gefunden werden. Auch die Tatsache, dass man mit darmreizenden Mitteln experimentell eine Bilirubinurie erzeugen kann, beweist nicht, dass Gallenstaungen die Ursache der häufigen Bilirubinurie des Hundes sind. Nach eigenen Untersuchungen gelingt es durchaus nicht regelmässig, durch Fütterungsfehler oder Verabreichung von Brech- und Abführmitteln experimentell eine Bilirubinurie zu erzeugen. Andererseits kann eine Bilirubinausscheidung auch durch viele andere Massnahmen, die keinen Darmkatarrh erzeugen, verursacht werden. Bei vielen gesunden Hunden kommt es durch Erregungszustände, wie sie bei längerer Untersuchung, beim Waschen und Trimmen usw., auftreten, bei anderen Tieren nach Narkose, Kurzwellenbehandlung der Nierengegend, intravenöser Injektion grösserer Flüssigkeitsmengen etc, zu vorübergehenden Bilirubinurien. Intravenöse Bilirubininjektionen, die den Serumbilirubinspiegel kaum und nur ganz vorübergehend verändern, verursachen eine oft tagelang anhaltende Bilirubinurie.

Sehr aufschlussreich ist folgende Beobachtung. Von 12 nicht leberkranken Patienten wurde 14 Tage lang der Urin mehrmals täglich auf seinen Bilirubingehalt untersucht. Von jedem Hund wurden etwa 50 Harnproben überprüft. Die Bilirubinausscheidung war bei allen Patienten sehr wechselnd. Keiner der 12 Hunde schied regel-

mässig Bilirubin aus, aber auch bei keinem fehlte die Bilirubin-  
ausscheidung vollständig. Dies wechselvolle Verhalten betraf  
nicht nur den 14tägigen Untersuchungszeitraum, sondern häufig  
auch den einzelnen Tag. Ausscheidung und Fehlen von Bilirubin  
im Harn wechseln oft innerhalb weniger Stunden. Eine Abhängig-  
keit von Tageszeit, Fütterung und Bewegung konnte nicht gefunden  
werden.

Alle diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß es kaum or-  
ganische Erkrankungen sein können, die die so häufige und wech-  
selnde Bilirubinurie bei nicht leberkranken Hunden verursachen.

Um zu prüfen, ob die Bilirubinurie von der Höhe des Serum-  
bilirubinspiegels abhängig ist, wurde bei 1200 Patienten gleich-  
zeitig mit der Harngewinnung Blut zur Serumbilirubinbestimmung  
entnommen. Die Auswertung dieser vergleichenden Untersuchungen  
lehrt, daß es beim Hund eine auch nur einigermaßen feststehende  
Nierenschwelle für Bilirubin nicht gibt. Die Bilirubinurie ist  
unabhängig von dem Bilirubinspiegel im Serum. Bilirubinurie  
kommt bei jedem nur möglichen Serumbilirubinwert vor! Selbst in  
den Fällen, in denen im Serum keine meßbaren Bilirubinnengen  
nachweisbar sind, kann Bilirubin mit dem Harn ausgeschieden wer-  
den. Umgekehrt kann bei pathologischen Serumbilirubinwerten die  
Bilirubinurie fehlen. Bei mehreren Patienten mit abklingendem  
Ikterus war der Urin trotz Serumwerten bis 3,8 mg% bilirubinfrei.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Hunde, die Bilirubin mit  
dem Harn ausscheiden, liegen die Serumbilirubinwerte im physio-  
logischen Bereich. Viele Fälle zeigen, daß bei gleichem Serum-  
bilirubingehalt an einem Tag Bilirubin mit dem Harn ausgeschie-  
den wird, am anderen nicht. Es kommt auch oft vor, daß bei Se-  
rumbilirubinwerten, die an der oberen Grenze des physiologischen  
Bereiches liegen, der Harn bilirubinfrei ist und daß bei Absin-  
ken des Bilirubingehaltes Bilirubin im Harn auftritt. Es besteht  
also für den einzelnen Hund keine feststehende Nierenschwelle.

Im Verlauf von Lebererkrankungen ist im allgemeinen bei Se-  
rumbilirubinwerten über 0,6 mg% mit einer Bilirubinurie zu rech-  
nen. Daß es Ausnahmen gibt, wurde bereits erwähnt.

Beim Menschen ist das indirekte Bilirubin nicht harnfähig. Es wurde untersucht, ob diese Feststellung auch für den Hund zutrifft. Bei niedrigen Serumbilirubinwerten ist in der Regel Bilirubin mit direkter Reaktion nicht nachweisbar. Trotzdem erscheint in zahlreichen Fällen Bilirubin im Harn. 12 Versuchshunden, deren Harn über mehrere Tage bilirubinfrei war, wurde Bilirubin-Homburg (0,1 ccm der gebrauchsfertigen Lösung pro kg Körpergewicht) intravenös injiziert. Bilirubin-Homburg gibt nur die indirekte Bilirubinreaktion. Bei 10 Hunden konnte spätestens 1 Stunde nach der Injektion Bilirubin im Harn nachgewiesen werden. Beide Beobachtungen sprechen dafür, daß beim Hund im Gegensatz zum Menschen das indirekt reagierende Bilirubin harnfähig ist.

Aus allen Untersuchungen und Überlegungen muß gefolgert werden, daß es weder organische Erkrankungen noch Veränderungen des Serumbilirubinspiegels sein können, die die häufige Bilirubinurie des Hundes verursachen.

Die Bilirubinurie findet hinsichtlich ihrer Häufigkeit eine Parallele in der Albuminurie. Gleichzeitig mit den Bilirubinuntersuchungen wurden die 5000 Harnproben mit der Sulfosalizylsäurereaktion auf die Ausscheidung von Eiweiß überprüft. Bei 2550 Proben wurde eine Albuminurie festgestellt. Auffallend ist, daß die Bilirubinurie in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle gleichzeitig mit einer Albuminurie vorkommt. Bilirubin- und Albuminausscheidung traten gleichzeitig in 1370 Fällen auf. Nur bei 179 Hunden, vorwiegend leberkranken Patienten, fehlte bei vorhandener Bilirubinurie eine Albuminurie.

Auf Grund dieser Beobachtung ist es naheliegend, die Bilirubinurie mit der ausgesprochenen Neigung des Hundes zur Eiweißausscheidung in Verbindung zu bringen. Das Bilirubin ist im Serum an die Albuminfraktion gebunden. Wenn nun beim Hund so häufig Eiweiß das Nierenfilter passiert und in den Harn gelangt, ist es gut vorstellbar, daß damit auch das an das Eiweiß gekoppelte Bilirubin ausgeschieden wird. Es erscheint demnach berechtigt, die Ursache der häufigen Bilirubinurie nicht leberkranker Hunde in der Niere zu suchen, deren Eiweiß- bzw. Bilirubinschwelle außerordentlich labil ist. Ob die Ursache dieser Labilität in einer

organischen Erkrankung der Niere liegt oder ob es vorwiegend funktionelle Störungen sind, die zu ihr führen, soll nicht entschieden werden. Bei der interstitiellen Nephritis des Hundes läßt die Häufigkeit der Bilirubinurie mit Zunahme der Hypostenurie deutlich nach. Bei Isostenurie sind Bilirubinausscheidungen selten. Bekanntlich fehlt in diesem Krankheitsstadium auch oft eine nennenswerte Albuminurie.

Da Viele Magen- und Darmaffektionen von einer Albuminurie begleitet sind, wird es verständlich, warum bei dieser Erkrankung Bilirubinurien so häufig sind. Wenn die Bilirubinurie durch eine Gallenstauung zustande käme, müßte eine Erhöhung der Serumbilirubinwerte nachweisbar sein. Das ist aber nicht der Fall.

Aus dem bisher Gesagten geht hervor, daß die Bilirubinurie so häufig und so unspezifisch ist, daß ihr Wert für die Diagnose von Lebererkrankungen nur recht bescheiden ist. Der Bilirubin-nachweis gewinnt an Bedeutung, wenn man die Bilirubinausscheidung quantitativ beurteilt. Bei den häufigen Bilirubinurien nicht leberkranker Hunde ist der bei der Gmelin'schen Probe sich bildende grüne Ring wohl deutlich erkennbar, aber nur schmal und in der Farbe nicht besonders intensiv. Je breiter der Ring wird und je intensiver die Grünfärbung ist, umso größer ist der Verdacht einer Lebererkrankung.

#### Die Feststellung von Bilirubinoïden im Hundeharn und deren Bedeutung.

Mit der Eisenchloridsalzsäurereaktion wurde der Harn von 300 Hunden mit den verschiedensten Krankheiten untersucht. Es wurde zunächst geprüft, ob Gmelin'sche Probe und Eisenchloridsalzsäurereaktion für den Bilirubinnachweis hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gleichwertig sind. Wenn für die Eisenchloridsalzsäurereaktion 50 - 100 ccm Harn benutzt wurden, bestand Übereinstimmung zwischen beiden Proben in nur 66 % aller Fälle. Bei 34 % war die Gmelin'sche Probe deutlich positiv, ohne daß mit der Eisenchloridsalzsäurereaktion Bilirubin nachweisbar war. Wurde die untersuchte Harnmenge bis zu 200 ccm erhöht, dann konnte Über-

einstimmung in 94 % der Fälle erreicht werden. Niemals gelang es mit der Eisenchloridsalzsäurereaktion Bilirubin nachzuweisen, wenn die Gmelin'sche Probe negativ war. Daraus folgert, daß die Gmelin'sche Probe empfindlicher ist. Da sie auch außerdem technisch viel einfacher und die Gewinnung größerer Harnmengen oft sehr schwierig ist, bietet die Eisenchloridsalzsäurereaktion für den Bilirubinnachweis beim Hund keinerlei Vorteile.

Die Bedeutung der Probe liegt nicht in dem Bilirubinnachweis, sondern in der Möglichkeit, die Bilirubinoide unterscheiden zu können. Hinsichtlich der Sterkobilinogenurie konnten die Erfahrungen S a t t l e r s (1951) bestätigt werden. Wenn größere Mengen Urin gewonnen und untersucht werden konnten, ließ sich immer Sterkobilinogen, wenn auch oft nur in Spuren, nachweisen. Bei Harnmengen unter 100 ccm war in 44% der Fälle kein Sterkobilinogen feststellbar. Vermehrte, also pathologische Sterkobilinogenurie fand sich besonders bei akuten Leberschäden und bei schweren Darmerkrankungen. Bei Patienten mit Ikterus wurde immer Sterkobilinogen gefunden, eine Tatsache, die für die Differentialdiagnose des Ikterus von Bedeutung ist.

Mesobilirubin war bei 19 Patienten nachzuweisen. Es kam nie allein, sondern immer gleichzeitig mit vermehrter Sterkobilinogenausscheidung vor. In einzelnen Fällen bestand daneben auch noch eine Bilirubinurie. Alle 19 Patienten hatten schwere Darm- oder akute Lebererkrankungen.

Urobilinogen wurde bei keinem der 300 Patienten gefunden, obwohl sie so ausgewählt wurden, daß alle wichtigen Erkrankungen erfaßt waren. Selbst bei 29 leberkranken Hunden war eine Urobilinogenurie nicht feststellbar, obwohl Harnmengen bis zu 250 ccm untersucht wurden. Auf Grund dieser Tatsache wird die Eisenchloridsalzsäurereaktion für den Hund praktisch bedeutungslos. Denn wenn auch unter pathologischen Verhältnissen kein Urobilinogen, sondern nur Sterkobilinogen nachweisbar ist, genügt die technisch viel einfachere Ehrlich'sche Aldehydreaktion. Selbst wenn es ganz vereinzelt einmal zur Urobilinogenurie beim Hund kommt, wird diese ohne größere Bedeutung sein, weil die häufigsten und wichtigsten Erkrankungen ohne Urobilinogenurie verlaufen.

Aus den Erfahrungen mit der Eisenchloridsalzsäurereaktion folgert, daß beim Hund mit der Ehrlich'schen Aldehydreaktion in der Regel nur Sterkobilinogen und nicht Urobilinogen nachgewiesen wird. Durch Verwendung der Ehrlich'schen Aldehydreaktion bei 1650 Patienten wurde versucht, die diagnostische Bedeutung der Reaktion zu prüfen. Jede Harnprobe wurde zweimal untersucht, bei Zimmertemperatur und nach Erwärmen.

Bei Zimmertemperatur ist eine positive Reaktion selten. Nur in 111 Fällen trat nach dem Reagenzzusatz eine deutliche Rotfärbung auf. In allen anderen Fällen blieb die Harnfarbe unverändert oder es trat eine Braunfärbung verschiedener Intensität ein. 9mal färbte sich der Harn grün. 38% der positiven Reaktionen entfielen auf Lebererkrankungen (fast ausnahmslos schwerste diffuse Leberschädigungen), 19% auf Magen- und Darmaffektionen, 12% auf sekundäre Anämien, 10% auf ausgedehnte, chronische Pyodermien. Die restlichen Fälle verteilten sich auf die verschiedensten anderen Erkrankungen. Bei Nierenerkrankungen waren positive Reaktionen besonders selten.

Nach Erwärmen des Harnes reagierten 61 % der Proben positiv. Die übrigen färbten sich braun. Nur wenige behielten ihre ursprüngliche Farbe. Bei dem einzelnen Patienten wechselte der Reaktionsausfall innerhalb der Beobachtungszeit nicht selten. Diagnostische Bedeutung hat der Reaktionsausfall nicht, da bei den verschiedensten Erkrankungen positive und negative Reaktionen vorkamen. Bei Nierenerkrankungen war die Reaktion häufiger negativ als positiv. Auf keinen Fall beweist eine negative Reaktion einen Verschuß der Gallenwege.

Grünfärbung trat nach Erwärmen 89 mal auf. In allen Fällen von Grünfärbung war der Harn stark bilirubinhalzig. Da ein hoher Bilirubingehalt vorwiegend bei Lebererkrankungen vorkommt, weist eine "grüne Aldehydreaktion" auf Leberschädigungen hin, ohne aber Leberspezifisch zu sein. In einzelnen Fällen konnte bei Magen- und Darmaffektionen und anderen Erkrankungen eine Grünfärbung beobachtet werden.

Harn gesunder Hunde gibt bei Zimmertemperatur regelmässig eine negative Reaktion. Nach Erwärmen wird positiver oder negativer Reaktionsausfall etwa gleich häufig beobachtet.

Als völlig ungeeignet erwies sich der Urobilinnachweis nach **S c h l e s i n g e r**. Da der Hundeharn nicht selten einen grünlichen Schimmer hat, läßt sich eine etwaige grüne Fluoreszenz nicht sicher genug von der grünen Eigenfarbe abtrennen.

Aus den Ergebnissen der verschiedenen Harnuntersuchungsmethoden auf Bilirubin und Bilirubincide beim Hund geht hervor, daß keine der Proben leberspezifisch ist. Positive Reaktionen kommen bei den verschiedensten Erkrankungen vor. Negative Reaktionen schließen Lebererkrankungen nicht aus. Akute diffuse Lebererkrankungen verlaufen häufig, aber nicht regelmässig mit stärkerem Reaktionsausfall der Gmelin'schen Erbbe und der Ehrlich'schen Aldehydreaktion, wobei bei der letzteren Methode an Stelle intensiver Rotfärbung auch eine Grünfärbung verdächtig ist. Bei den schwer erkennbaren latenten Hepatopathien ist die Ehrlich'sche Aldehydreaktion fast regelmässig, die Gmelin'sche Probe häufig negativ. Im Gegensatz zum Menschen gibt es nach dem Ergebnis unserer Untersuchungen beim Hund keine Methode, die mit nur einigermaßen brauchbarer Sicherheit einen latenten Leberschaden aufdeckt.

#### Serumbilirubinbestimmung.

Für die Bestimmung des Gesamtbilirubins (direktes und indirektes Bilirubin) wurde die Methode von **J e n d r a s s i k** und **G r o f**, und zur Bestimmung des direkten Bilirubins die Methode von **J e n d r a s s i k** und **C l e g h o r n** in der Fassung von **W i t h** (**F r e t w u r s t** und **M a e n n c h e n** 1953) gewählt. Alle Messungen wurden mit dem Kompensationsphotometer von Leitz vorgenommen. Für etwa die Hälfte der Untersuchungen stand ein Gerät mit elektrischer Anzeige zur Verfügung.

Nach den Feststellungen von **B e r g e r** (1956) muß für die Bilirubinbestimmung bei Tieren immer Serum für die Vergleichslösung benutzt werden, um die unterschiedliche Serumfarbe zu kom-

pensieren. Zur Erfüllung dieser Forderung werden für jede vollständige Bilirubinbestimmung 4 ccm Serum benötigt. Wenn man hierzu den Serumbedarf für die verschiedenen Leberfunktionsproben rechnet, kommt man im Einzelfalle auf so große Serummengen, daß deren Gewinnung, besonders bei kleineren Hunden, größere Schwierigkeiten macht. Nicht selten gerinnt das Blut in der Entnahmekanüle, ehe die notwendige Blutmenge genommen ist. Um die Gerinnung zu verzögern, müssen zur Blutentnahme kurze, innen-polierte Kanülen mit möglichst großem Durchmesser verwendet werden. Trotzdem gelang es in zahlreichen Fällen nicht, mit e i n e r Venenpunktion so viel Serum zu gewinnen, daß alle Proben angesetzt werden konnten. Deshalb war es notwendig, Serum zu sparen. Dies wurde in der Weise versucht, daß in 320 Fällen die Bilirubinbestimmung ohne Serum in der Vergleichslösung durchgeführt wurde. Hierbei handelte es sich ausnahmslos um Seren, die vollständig klar und nicht hämolytisch waren. Bei allen Proben, die eine Spur von Trübung oder eine auffallende Farbe zeigten, wurde Serum in die Vergleichslösung genommen.

#### Bilirubinbestimmung mit Serum in der Vergleichslösung.

Die Bilirubinbestimmung mit Serum in der Vergleichslösung wurde in 970 Fällen durchgeführt. Bei 760 Seren nicht leberkranker Hunde schwankte der Wert für das Gesamtbilirubin zwischen 0 und 0,2 mg%. Im Durchschnitt betrug er 0,09 mg%. Werte zwischen 0,2 und 0,4 mg% sind verdächtig für einen Leberschaden und müssen unbedingt wiederholt kontrolliert werden. Wenn auch bei wiederholten Kontrollen die Werte im gleichen Bereich gefunden werden, liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine Leberschädigung vor. Bei einem Gesamtbilirubingehalt über 0,4 mg% besteht nach unserer Erfahrung immer ein Leberschaden. Bilirubinwerte zwischen 0,2 und 1,0 mg% sind nicht selten. Sie sind viel häufiger als die mit Ikterus verlaufenden hochgradigen Hyperbilirubinämien. Sie finden sich einmal bei vielen chronischen Lebererkrankungen (Fett- und Stauungsleber, Cirrhose, chronische Hepatopathien, Leukose und Krebs der Leber), aber auch immer dann, wenn es im Verlauf anderer Erkrankungen zu einer allgemeinen Schädigung der großen Parenchyme und damit auch der Leber kommt. So sind mäßige Erhöhungen

des Gesamtbilirubingehalts bei schwerer Staupse, bei ausgedehnten Pyodermien, bei chronischer Herzschwäche usw. häufig. Leider ist die Hyperbilirubinämie nicht regelmässiges Symptom jeder Lebererkrankung. Bei 19% aller leberkranken Patienten lag der Bilirubinwert im physiologischen Bereich.

#### Bilirubinbestimmung ohne Serum in der Vergleichslösung.

Wenn ohne Serum in der Vergleichslösung gearbeitet wird, werden die Verhältnisse unübersichtlich. Bei nicht leberkranken Hunden schwankte der Serumbilirubingehalt zwischen 0 und 0,6 mg% und lag im Durchschnitt bei 0,28 mg%. Die große Streuung macht die Beurteilung der Werte im Einzelfall schwierig. Ein Bilirubingehalt bis 0,35 mg% ist nach unserer Erfahrung unbedenklich. Werte über 0,6 mg% sind sicher pathologisch. Unsicher ist die Bewertung des Bilirubingehaltes zwischen 0,35 und 0,6 mg%. Diese erhöhten Werte können durch die Eigenfarbe des Serums, aber auch durch einen vermehrten Bilirubingehalt bedingt sein. Zur sicheren Klärung muß die Probe mit Serum im Vergleich wiederholt werden, wobei sich allerdings in unseren Fällen zeigte, daß in der Regel der erhöhte Bilirubinwert der Eigenfarbe des Serums zuzuschreiben ist.

#### Bestimmung des direkten Bilirubins.

Da bei jeder Bilirubinbestimmung, die ohne Serum im Vergleich vorgenommen wird, die Gefahr besteht, daß zur Feststellung des tatsächlichen Bilirubingehaltes die Probe mit Serum im Vergleich wiederholt werden muß, führen wir heute alle Bilirubinbestimmungen mit Serum im Vergleich durch. Auf den Serumvergleich kann nicht verzichtet werden. Wir ziehen es deshalb vor, wenn nur wenig Serum zur Verfügung steht, die Bestimmung des direkten Bilirubins zu unterlassen. Nach unseren Erfahrungen besitzt die Bestimmung des direkten Bilirubins keinen besonderen diagnostischen Wert. Bei nicht leberkranken Hunden ist in der Regel kein direktes Bilirubin nachweisbar. Nur in ganz vereinzelt Fällen findet man Werte von 0 bis 0,05 mg%. Der Bilirubinindex (das Verhältnis des direkten zum indirekten Bilirubin) beträgt demnach beim Leberge-

sunden Hund O. Nach B a l z e r und S c h u l t e (1949) ist beim Menschen dieser Index normalerweise kleiner als 1, beim hepatischen Ikterus größer und beim anhepatischen Ikterus wesentlich kleiner als 1. Auch beim Hund ändert sich bei allen beobachteten Hyperbilirubinämien das Verhältnis vom direkten zum indirekten Bilirubin. In allen Fällen überwiegt das direkte Bilirubin. Im allgemeinen reagierten 4/5 des Gesamtbilirubins direkt. Der Bilirubinindex war immer wesentlich größer als 1. Im Höchstfall betrug der Anteil des indirekt reagierenden Bilirubins 44% des Gesamtbilirubins (Hochgradiger Ikterus im Verlauf einer Sepsis). Aus dem Verhalten der beiden Bilirubine kann geschlossen werden, daß die Hyperbilirubinämien des Hundes in der Regel hepatischen und nicht hämolytischen Ursprungs sind. Deshalb hat die Bestimmung des direkten Bilirubins im allgemeinen keine besondere diagnostische Bedeutung und kann in der Regel unterlassen werden.

Unbedingt zu empfehlen ist die Bestimmung des Gesamtbilirubins. Sie ist ein wesentliches Hilfsmittel für die Diagnostik der Lebererkrankungen. Wenn auch nicht alle Leberschäden restlos erfaßt werden, so ist trotzdem die Bilirubinbestimmung neben dem Bromsulfaleintest die wertvollste Probe. Allerdings zeigt eine Hyperbilirubinämie keine bestimmte Lebererkrankung, sondern nur ganz allgemein eine Störung des Bilirubinstoffwechsels an.

#### Der Ikterus des Hundes.

An 58 mit einem Ikterus erkrankten Patienten wurde versucht die Frage zu klären, welche Ikterusformen beim Hund vorkommen und wie die einzelnen Formen unterschieden werden können. Die Entscheidung dieser Fragen ist für die einzuschlagende Therapie von ausschlaggebender Bedeutung.

Beim Menschen tritt ein Ikterus dann auf, wenn der Bilirubin-gehalt im Blut den Wert von 2 mg% übersteigt. Beim Hund liegt der Grenzwert für das Manifestwerden eines Ikterus höher. Bei mehreren Hunden wurden über eine Woche lang Serumbilirubinwerte um 2 mg% gefunden, ohne daß auch nur Spuren eines Ikterus nachweisbar waren.

Ein Ikterus trat regelmässig auf, wenn Bilirubinwerte über 3 mg% mehrere Tage vorhanden waren. Wenn der Bilirubinspiegel nur kurzfristig erhöht ist, kann der Grenzwert von 3 mg% überschritten werden, ohne dass es zu einem Ikterus kommt. So fehlte bei Patienten mit kurzfristigen Serumbilirubinwerten von 5,1, 4,8, 4,1, 3,9, 3,7 mg% ein Ikterus.

Das charakteristischste Symptom des hämolytischen Ikterus, der Anstieg des Serumbilirubins mit ausschliesslich indirekter Reaktion, wurde in keinem Falle von uns beim Hund beobachtet. Die beim hämolytischen Ikterus des Menschen fehlende Bilirubinurie und die vermehrte Sterkobilinogenurie beweisen, wenn sie beim Hund festgestellt werden, allein nicht das Vorhandensein eines hämolytischen Ikterus. Die Bilirubinausscheidung ist beim Hund so wechselnd und eine positive Ehrlich'sche Aldehydreaktion so unspezifisch, dass sie für die Differentialdiagnose des Ikterus nur einen beschränkten Wert haben. Bilirubinurie kann auch beim abklingenden hepatocellulären Ikterus trotz hoher Serumbilirubinwerte fehlen. Versuche mit Kalium chloricum einen hämolytischen Ikterus experimentell zu erzeugen, scheiterten. Ein 28 kg schwerer Versuchshund starb unmittelbar nach der intravenösen Injektion von 10 ccm einer 10%igen Kalium chloricum-Lösung unter den Erscheinungen des Kollapses. Ein anderer, 22 kg schwerer Hund vertrug reaktionslos die intravenöse Infusion von 420 ccm einer 2%igen Lösung innerhalb von 2 Tagen. 2 weitere 19 und 27 kg schwere Hunde erhielten innerhalb von 4 Tagen 150 bzw. 270 g Kalium chloricum unter das Futter gemischt. Weder durch die klinische noch die pathologisch-anatomische Untersuchung konnte ein krankhafter Befund ermittelt werden.

Falls ein reiner hämolytischer Ikterus beim Hund einmal vorkommen sollte, so wird die Erkennung durch das charakteristische Verhalten des Serumbilirubins nicht schwierig sein.

Viel grössere Schwierigkeiten macht die Unterscheidung zwischen Stauungs- und Retentionsikterus. Das Verhalten des Bilirubins im Serum gibt keinen Anhalt für die Differentialdiagnose, da bei beiden Ikterusformen das Bilirubin die direkte Reaktion zeigt. Beim Menschen fällt bei totalem Verschluss die Ehrlich'sche

Aldehydreaktion negativ aus. Diese Feststellung darf nicht auf den Hund übertragen werden, da die Ehrlich'sche Aldehydreaktion auch in sehr vielen Fällen von Retentionsikterus negativ ausfällt. Bilirubinurie ist bei beiden Ikterusformen zu erwarten und kann deshalb für die Differentialdiagnose nicht verwertet werden. Längere Zeit bestehende Acholie des Kotes spricht für einen Verschlusikterus, wurde bei den eigenen Untersuchungen aber niemals beobachtet. Vorübergehende hellere Färbung des Kotes wurde mehrfach festgestellt. Da aber auch bei Retentionsikterus die Gallensekretion erheblich eingeschränkt sein kann, beweist ein nur vorübergehend heller gefärbter Kot keinen Verschlusikterus.

Aus diesen Feststellungen geht hervor, daß beim Hund Serumbilirubinbestimmung und Kontrolle der Gallenfarbstoffausscheidung in Harn und Kot nicht ausreichen, um die beiden Ikterusformen unterscheiden zu können. Es mußte deshalb nach weiteren Untersuchungsmethoden gesucht werden. Die beste Unterscheidungsmöglichkeit wurde in der laparoskopischen Untersuchung gesehen. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, die Leber *intra vitam* zu betrachten. Nach K a l k (1951) kann man beim Menschen ohne Schwierigkeiten im Laparoskop Stauungsikterus und Retentionsikterus unterscheiden. Das Charakteristikum des mechanischen Ikterus des Menschen ist die Grünfärbung der Leber, die dadurch entsteht, daß das gestaute Bilirubin zu dem grünen Biliverdin oxydiert wird. J a k o b i (1952) weist darauf hin, daß die bei Choledochusstauung vorhandene grüne Farbe der Leber durch größeren Blutreichtum überdeckt werden kann, so daß eine braun-rote Leberfarbe nicht absolut gegen das Vorliegen einer Choledochusstauung spricht. Bei Versuchshunden, denen der Choledochus unterbunden war, fand Jakobi bei seinen laparoskopischen Untersuchungen, die innerhalb von 7 bis 35 Tagen nach Anlage des Verschlusses vorgenommen wurden, niemals eine grüne Leber. Die Lebern waren vielmehr hell- bis dunkelrot oder rotbraun mit deutlicher Läppchenzeichnung. Eine Grünfärbung der Leber wurde durch Einlegen in Formalin erreicht.

Nach H a g g e n m i l l e r (1954) ist die Grünfärbung der menschlichen Stauungsleber von der Dauer des Verschlusses abhängig. Die Grünfärbung fehlte in 20 % seiner Fälle. Er empfiehlt, bei

Verdacht die Leber zu punktieren und das entnommene Lebergewebe in 10%ige Formalinlösung zu legen. Bei Vorliegen eines Verschlußikterus erfolgt Grünfärbung.

Soweit als möglich wurden alle an Ikterus erkrankten Patienten laparoskopisch untersucht. Bei keinem konnte bisher eine Grünfärbung oder auch nur eine Spur einer derartigen Färbung beobachtet werden. Da nach allgemeiner Ansicht die Ursache der Stauung beim Hund in Dünndarmerkrankungen zu suchen ist, muß es zu Rückstauungen in der Gallenblase kommen. Diese müßte dann groß und prall gefüllt sein. Bei den eigenen Untersuchungen war aber die Gallenblase entweder normal oder leer und schlaff oder auch nur schwach gefüllt. Bei einigen Patienten war es überhaupt schwierig, die kleine und schlaffe Gallenblase zwischen den vergrößerten Leberlappen zu finden. Beim Menschen werden beim Verschlußikterus neben einer großen Gallenblase auch die gestauten, prall gefüllten, größeren Gallengänge unter der Leberoberfläche sichtbar. Auch sie konnten beim Hund niemals gefunden werden. Alle diese Beobachtungen sprechen dafür, daß der Verschlußikterus beim Hund *n i c h t* die Rolle spielt, die ihm in der tierärztlichen Literatur zugemessen wird. Diese Erfahrung wird auch durch die Sektionsbefunde bestätigt, und sie steht mit den experimentellen Ergebnissen, nach denen Gallengangsunterbindung zu keinem Ikterus führt, in vollem Einklang. Auf Grund der eigenen Untersuchungen an 58 Patienten erscheint es zweifelhaft, ob es beim Hund überhaupt einen Stauungsikterus gibt.

Nach den eigenen Erfahrungen haben nur der hepatische Ikterus und Mischformen zwischen hepatischem und hämolytischem Ikterus eine praktische Bedeutung.

Beim hepatozellulären Ikterus des Hundes gibt das Bilirubin im Serum vorwiegend die direkte Reaktion. Der Serumbilirubinwert steigt zu Beginn der Erkrankung sehr rasch auf den ~~Max~~ Maximalwert an. Der höchste bisher beobachtete Bilirubinwert betrug 46,5 mg%. Werte über 20 mg% fanden sich vorwiegend bei Leptospirosen und bei bakteriell bedingter Gelbsucht. Bei toxischem Ikterus lag der Bilirubinspiegel in der Regel unter 10 mg%. Bilirubinurie ist schon vor Auftreten des Ikterus vorhanden. Im Gegensatz zu den Bilirubinurien

anderer Ursache ist die Gmelin'sche Probe sehr stark positiv. Bei abklingendem Ikterus kann trotz hoher Serumbilirubinwerte eine Bilirubinausscheidung fehlen. Die Ehrlich'sche Aldehydreaktion ist auf dem Höhepunkt der Erkrankung im allgemeinen positiv. Häufig findet man statt der Rotfärbung auch die "grüne Aldehydreaktion". Nach Überschreiten des Höhepunktes der Erkrankung wird die Aldehydreaktion in der Regel negativ. Der Kot kann besonders zu Beginn der Gelbsucht heller gefärbt sein. Die Tabelle 3 zeigt die Verhältnisse des Serumbilirubins und der Gallenfarbstoffausscheidung bei einem Patienten mit Retentionsikterus infolge Weil'scher Krankheit.

Tabelle 3 : Serumbilirubinwerte und Gallenfarbstoffausscheidung bei einem Patienten mit Retentionsikterus infolge Weil'scher Krankheit.

	Gesamt- bilirubin	direktes Bilirubin	Gmelin. Probe	Ehrlich'sche Probe Zimmer- temperatur	Probe Wärme	
11.11.	1,8	1,5	++	-	+	kein Ikterus
13.11.	24,9	20,1	+++	+	grün	Ikterus, heller Kot
17.11.	16,5	13,9	++	-	+	Ikterus, heller Kot
19.11.	14,1	11,9	+	-	+	Ikterus
22.11.	9,3	7,9	-	-	+	Ikterus
25.11.	5,4	4,1	-	-	+	Ikterus
29.11.	2,3	1,8	-	-	±	Ikterus, abklingend
4.12.	1,8	1,5	-	-	-	kein Ikterus
7.12.	1,0	0,6	+	-	±	kein Ikterus

Im laparoskopischen Bild erscheint beim hepatozellulären Ikterus die Leber vergrößert. Die Oberfläche ist glatt und spiegelnd, die Ränder sind stumpf. Häufig ist die Läppchenzeichnung sehr deutlich. Die Farbe der Leber ist rotbraun bis gelbrot. Wenn auf dem Höhepunkt der Erkrankung untersucht wird, so ist die Gallenblase klein, schlaff und atonisch. Ihre Farbe ist blaß-weißlich, Gefäße

sind nicht erkennbar. Bei abklingendem Ikterus wird die Gallenabsonderung aus der Leber wieder physiologisch. Die Gallenblase füllt sich und bekommt ihr normales Aussehen.

Bei der Mehrzahl der Ikteruspatienten war vorwiegend das direkt reagierende Bilirubin erhöht. Der Gehalt an indirekt reagierendem Bilirubin betrug bei den meisten Ikterusfällen rund  $\frac{1}{5}$  des Gesamtbilirubins. Nur bei einzelnen Patienten war der Gehalt an indirekt reagierendem Bilirubin höher. Dies ist ein Hinweis darauf, daß bei bestimmten Erkrankungen neben der hepatozellulären Komponente auch ein hämolytischer Ikterus eine Rolle mitspielt. Im Höchstfall betrug der Anteil des indirekt reagierenden Bilirubins 44 % des Gesamtbilirubins. Die Mischform hepatozellulärer - hämolytischer Ikterus wurde bei Ikterusfällen im Verlauf bakterieller Erkrankungen wie Sepsis, Peritonitis usw. und gelegentlich bei Weil'scher Krankheit beobachtet.

Häufiger als der manifeste Ikterus ist der latente. Beim latenten Ikterus fehlt die Gelbfärbung des Gewebes. Es besteht nur eine geringgradige Hyperbilirubinämie. Der latente Ikterus kann im Verlauf aller Lebererkrankungen auftreten. Besonders häufig ist er bei der Fettleber, die bei vielen chronischen Erkrankungen nachweisbar ist. Oft ist er das einzige Symptom, das auf eine Leberschädigung hinweist. Auch beim latenten Ikterus handelt es sich in der Regel um einen Retentionsikterus, seltener um eine Mischform von hepatozellulärem und hämolytischem Ikterus. Niemals wurde eine Gallenstauung als Ursache der Hyperbilirubinämie gefunden.

Aus den eigenen Untersuchungen muß zusammenfassend gefolgert werden, daß entgegen älteren Auffassungen der Stauungsikterus beim Hund keine Rolle spielt. Der Ikterus des Hundes ist in der Regel hepato-zellulär bedingt. Daneben kommt die Mischform hepatozellulärer - hämolytischer Ikterus vor.

#### Leberfunktionsproben.

Der oft unklare klinische Befund bei Lebererkrankungen macht es verständlich, daß im Lauf der Jahre zahlreiche Laboratoriumsuntersuchungen entwickelt wurden, die Aufschluß über den Leberfunktionszustand geben sollen. Bei den vielfältigen Aufgaben der Leber

ist es nicht verwunderlich, dass die Zahl dieser Funktionsprüfungsmethoden sehr gross ist. Die verschiedenen Proben umfassen den Gallenfarbstoff-, Eiweiss-, Fett- und Kohlehydratstoffwechsel, den Wasser-, Eisen- und Vitaminhaushalt, das Verhalten bestimmter Fermente und die exkretorische Fähigkeit der Leber (Chromodiagnostik).

Die fast unüberschaubare Zahl dieser Proben macht ihre oft unbefriedigenden Ergebnisse deutlich. Es werden Krankheitsfälle berichtet, bei denen noch kurz vor dem Tode die meisten Funktionsprüfungen negativ ausfielen. (D a m o d a r a n 1949).

K a l k und W i l d h i r t (1951) weisen auf die Divergenz zwischen bioptischem und funktionellem Untersuchungsbefund hin und folgern daraus, dass ein Teil der chronischen Hepatitiden und die Fettleber nur durch die Biopsie zu klären sind.

Es gibt namhafte humanmedizinische Autoren, die allen Leberfunktionsproben nur eine geringe diagnostische Bedeutung zuschreiben und nach wie vor die klinische Untersuchung an erster Stelle setzen ( v o n B e r g m a n n, E p p i n g e r, S a h l i, U n g e r ). Die Mehrzahl aller Autoren steht aber auf dem Standpunkt, dass die Leberfunktionsproben als Hilfsmittel im Rahmen und als Ergänzung der übrigen Diagnostik einen wertvollen Beitrag zur Diagnose der Lebererkrankungen leisten können. Niemals können sie die eingehende klinische Untersuchung ersetzen.

Da eine einzelne Probe nur Einblick in ein bestimmtes Partialgeschehen der Leber geben und nicht über die Gesamtfunktion aussagen kann, werden zunehmend Zusammenstellungen verschiedener Funktionsproben, sogenannte Funktionsspektren, Testbatterien, empfohlen ( H u n t e r 1948, B e r n a r d und P a g e t 1950, K ü c h e n m e i s t e r 1950, C r e e l i u s 1955 ).

Bei allen Leberfunktionsproben sind positive Ergebnisse nur dann zu erwarten, wenn eine diffuse Parenchymschädigung ohne Kompensation durch erhaltene oder hypertrophierte Zellgebiete vorliegt. Ein Fünftel des Leberparenchyms reicht aus, um alle Belastungsversuche der Leber zu bewältigen. Diese Tatsache lässt verständlich werden, warum gelegentlich klinisch deutlich erkennbare

Lebererkrankungen, wie z.B. Leberkrebs, ohne positiven Ausfall der Leberfunktionsproben verlaufen. Von Bedeutung ist auch die einzigartige Regenerationsfähigkeit der Leber. 6 - 8 Wochen nach Entfernung von 80 % des Gesamtorganes erreicht die Leber im Tierexperiment wieder ihre frühere Größe.

Viele sog. Leberfunktionsproben sind nicht leberspezifisch. Das gilt besonders für die viel verwandten Serumlabilitätsproben. Deshalb wurden auch die eigenen Untersuchungen nicht auf leberkranke Patienten beschränkt, sondern es wurde der Ausfall der Proben bei den verschiedenen Erkrankungen geprüft.

Die Zahl der Leberfunktionsproben ist so groß, daß nur die besprochen werden können, die für die eigenen Untersuchungen benutzt wurden. Weitere werden in der Klinik zur Zeit auf ihre Brauchbarkeit beim Hund untersucht.

#### Leberfunktionsproben auf Grund von Eiweißveränderungen des Blutes.

Die Leber spielt im Eiweißstoffwechsel eine entscheidende Rolle. Sie gilt als Zentralorgan für die Plasmaeiweißkörper (W u h r - m a n n 1947). Daraus folgert, daß Lebererkrankungen Änderungen der Eiweißzusammensetzung des Blutes verursachen können. Da die Leber nicht der einzige Eiweißbildungsort ist, können Änderungen der Eiweißzusammensetzung und des Gesamteiweißgehaltes des Blutes nicht generell auf die Leber zurückgeführt werden, ein Umstand, der die Unspezifität der Eiweiß-Funktionsproben erklärt.

Zur Feststellung der genauen Serum-Eiweißverhältnisse wurden früher Methoden angewandt, die eine routinemäßige Anwendung in der Klinik der technischen Schwierigkeiten wegen unmöglich machten. Erst seit Einführung der Papier-Elektrophorese (G r a s s m a n n, H a n n i g und K n e d e l 1951) besitzt die Klinik eine einfachere, routinemässig durchzuführende Untersuchungsmethode, die genaue Einblicke in die Serum-Eiweißverhältnisse erlaubt.

### Gesamteiweißwerte im Serum.

Der Serum-Eiweißgehalt schwankt beim gesunden Menschen zwischen 6,5 - 8g%. Hyperproteinämien sind viel seltener als Hypoproteinämien. Unter Hypoproteinämien versteht man die Verminderung des Eiweißes unter 6,5 g%. Die Verminderung beruht fast stets auf einer Hypalbuminämie. Abnahme der Globuline wirkt sich auf den Gesamteiweißwert nur wenig aus, so daß sich die Begriffe Hypoproteinämie und Hypalbuminämie weitgehend decken. Erwähnt sei die seltene Agammaglobulinämie mit ausgesprochener Resistenzschwäche des Organismus. (H e n c h e l und J o r k e 1954/55 u.a.)

Häufig findet man bei Hypoproteinämien Hypokalzämien und Hypokaliämien. Klinisch bedeutungsvoll sind die verminderte Vehikelfunktion für bluteigene und blutfremde Stoffe, wie Bilirubin, Kalzium, Digitoxin, Sulfonamide, Penicillin, Streptomycin, Vitamin C, K, P usw. (E d s a l l 1947, G o l d s t e i n 1949, B e n n h o l d, O t t und W i e d 1950) und die Verminderung des kolloid-osmotischen und onkotischen Druckes. Dadurch kommt es bei den Hypoproteinämien nicht selten zu Ödemeigung und Herzbelastung. Die Herzbelastung kommt bei jedem größeren Albuminverlust auf doppelte Weise zustande. Einmal ist die zirkulierende Blutmenge infolge des Wasserverlustes geringer und zweitens besitzt das zirkulierende Plasma eine erhöhte Viscosität.

Die auffallendsten Hypalbuminämien kommen beim nephrotischen Syndrom des Menschen zur Beobachtung. In extremen Fällen werden Serum-Eiweißwerte von nur 2,5 - 3 g% ermittelt, wobei die Albumine auf Werte unter 0,05 g% abfallen können.

Auch die Hypoproteinämien bei der Hungerkrankheit, Hungerdystrophie beruhen, wie auch tierexperimentell bewiesen ist, auf einer Albuminabnahme. (Z e l d i s , A l l i n g, M o C o o r d und K u l k a 1945. C h o w, A l l i s o n, C o l e und S e e l e y 1945). Auffallend ist, dass es beim Kind erst in sehr fortgeschrittenen Fällen von Hungerkrankheit zum Abfall des Serum-eiweiß-Spiegels kommt (G o l l a n 1948). Damit findet die geringe Ödemeigung des Kindes eine Erklärung.

Ebenso wie Eiweißmangel in der Nahrung oder biologisch minderwertiges Eiweiß Hypoproteinämien zur Folge haben, können auch Resorptionsstörungen und Eiweißverluste im Verlauf von Durchfällen, Blutungen, Ergüssen, Ödemen, chronischen Infekten und Eiterungen, malignen Tumoren, ausgedehnten Verbrennungen und Dermatosen zum Serumeiweißmangel führen.

Schwere chronische Lebererkrankungen führen zur Albuminverarmung mit gleichzeitiger Zunahme der Globuline, weniger der  $\alpha$ - als der  $\beta$ - $\gamma$ -Fraktionen. Besonders bei Patienten mit Störungen im Wasserhaushalt (Ödeme, Ascites) ist die Bestimmung des Gesamteiweißes von Interesse, zumal einzelne Autoren den Serumeiweißmangel für das Auftreten des Ascites bei der Lebercirrhose verantwortlich machen (P o s t und P a t e k 1942). Nach K a l k und W i l d - h i r t (1957) ist die Bedeutung der Serumeiweißkörper für die Entstehung des Ascites im Verlauf einer Cirrhose geringer, als allgemein angenommen wird. Neben den Cirrhosen neigt auch die chronische Stauungsleber zu ausgeprägten Hypoproteinämien. Frühe und leichte Lebererkrankungen lassen keine Verminderung des Gesamteiweißwertes erwarten.

Die seltenen Hyperproteinämien des Menschen werden durch eine Zunahme der Globuline verursacht. Nach W u h r m a n n (1952) kommt eine absolute oder eine relative Vermehrung der Albuminanteile beim Erwachsenen unter normalen oder krankhaften Verhältnissen nie vor. Vielfach sind bei den Hyperproteinämien die Albumine vermindert.

Die hauptsächlichsten Krankheiten, bei denen Hyperproteinämien vorkommen, sind das Plasmocytom, die Kahler'sche Krankheit oder das Myelom und die verwandte Makroglobulinämie. Beide Erkrankungen sind bisher beim Hund nicht beschrieben.

Selten finden sich Hyperproteinämien bei Leukämien, malignen Tumoren, besonders beim Lymphosarkom, häufiger bei chronisch entzündlichen Erkrankungen, Sepsis lenta, Polyarthritia rheumatica, Lungentuberkulose usw. (W u h r m a n n 1952).

Obwohl sich in den letzten Jahren die Untersuchungen über die Serumeiweißverhältnisse beim Hund mehren, sind Angaben über die Gesamteiweißwerte nur spärlich. Die Mehrzahl der Autoren beschränkt sich auf die Mitteilung der Relativwerte der Serumeiweißfraktionen.

Nach B o g u t h (1953) beträgt bei gesunden geschlechtsreifen Hunden das Gesamteiweiß  $6,3g\% \pm 0,4\%$ . In der zweiten Hälfte der Trächtigkeit sinkt der Eiweißgehalt langsam ab und erreicht einige Tage nach der Geburt seinen tiefsten Stand, um später wieder zur Norm anzusteigen (B o g u t h 1953, B o g u t h und R i e c k 1953).

W o r s e k (1952) gibt als Normalwerte für den Hund  $6,6 - 8,9g\%$  an.

Bei 34 Hunden stellten L e w i s , P a g e und G a s s e r (1952)  $4,8g\%$  als Durchschnittswert für das Gesamteiweiß fest.

C h o p a r d (1954) gibt als Gesamteiweißwert  $6,7g\%$ , S t a c h (1956)  $6,0 - 7,5g\%$  an.

Ältere Angaben über den Eiweißgehalt finden sich bei W i r t h (1950). Die von den verschiedenen Autoren mitgeteilten Gesamteiweißwerte sind keine vergleichbaren absoluten Werte. Sie sind weitgehend von der benutzten Methode abhängig.

Erkrankungen, die mit einer Hypoproteinämie verlaufen, sind bei den Haussäugetieren selten. Man findet sie bei längerem Hungern, Blutverlusten, Ascites und Exsudation. In allen Fällen ist die Albuminfraktion vermindert.

Viel häufiger sind Hyperproteinämien, die allein auf die Zunahme der Globuline zurückzuführen sind. Die Albumine können dabei beträchtlich abnehmen. Auffallende Hyperproteinämien kommen besonders bei der hyperplastischen Endometritis und Pyometra der Hündin, bei der Myositis eosinophila und bei gewissen Hauterkrankungen vor (B o g u t h 1954).

Hypoproteinämien finden sich nach M o e g l e, B o g u t h und B i e r b a u m (1956) vor allem beim nephrotischen Syndrom, bei Lebercirrhosen, Ascites und Tumorkachexien. Die drei Autoren bringen die geringe Neigung des Hundes zu Hypoproteinämien mit der nur seltenen Ödembereitschaft in Zusammenhang.

Die von F r e u d i g e r (1954) angegebenen Eiweißwerte von 18 Hunden schwanken zwischen 5,9g % (Pneumonie, Pleuritis) und 8,6g% Pyometra.

Nach K e i l (1954) sinken die Serumeiweißwerte bei operierten Hunden je nach der Schwere des Eingriffes und dem Grad der Erkrankung ab. Hohe Werte mit 11g% werden bei der Pyometra gefunden. Bei der Endometritis bzw. Pyometra fand auch R ü s s e (1955) das Gesamteiweiß geringgradig erhöht.

Für die eigenen Untersuchungen wurde zur Bestimmung des Gesamteiweißes im Serum die Biuret-Methode unter Benutzung des W e i c h s e l b a u m 'schen Reagenzes (F r e t w u r s t und K a e n n e n (1953) benutzt.

Bei 45 klinisch gesunden Hunden schwankte der Serumeiweißwert zwischen 6 und 7,1g% und betrug im Durchschnitt 6,4 g % (Tabelle 4)

Die Untersuchung von 925 Seren hatte folgende Ergebnisse :

Serumgesamteiweiß zwischen 6 und 7 %	: 419
Serumgesamteiweiß unter 6 %	: 315
Serumgesamteiweiß über 7 %	: 191

Tabelle 4

Übersicht über die Gesamteiweisbestimmung.

Diagnose	Zahl der Fälle							
	3-4%	4-5%	5-6%	6-7%	7-8%	8-9%	9-10%	10%
Ekzem, nicht eitrig			12	42	18			
Ekzem, eitrig			9	27	8			
Dermatitis, nicht eitrig			3	12	7			
Dermatitis, eitrig			2	17	7	5		
Furunkulosis			1	5	5	6		
Abszess, Phlegmone usw.		1	2	4	1			
Acanthosis			3	4	3			
Demodicosis, squamös			1	2	1			
Demodicosis, eitrig			1		1		3	1
Gastroenteritis		9	41	49	21	3		
Peritonitis, Fleuritis		2	6	8	1			
Ascites	5	7	15	3	2	2	1	
Akute Hepatopathien		7	25	26	3	1	3	
Chron. Hepatopathien			12	7	2			
Fettleber			7	7	1			
Zirrhose			9	5	3	1		
Stauungsleber	1	6	2	5	1			
Leberatrophie		2	2	4	1	1		
Nephritis interstitialis			6	27	6	6		
Nephrosis		3	1					
Uraemia		2	6	7	1	1	1	
Uro-Cystitis				11	2	2		1
Prostatitis		2	1	5	3	1		
Pyometra			1	8	6	2	1	
Anaemia		5	7	11		1		
Leucosis		6	2	7	1			
Staupe, Status febrilis		7	19	26	12			
Staupe, Rh.L.Tr. Bronchitis		3	5	4	3			
Staupe, Pneumonia		5	12	14	4			
Leptospirosis, Weil.			2	5	4	1	1	
Tbc		1	3					
Streptotrichosis		1	1	7	2	1		
Sepsis		1		2			1	
Geschwülste, bösartig	2	3	8	11	4			
Diabetes mellitus			1	1	2			
Thalliumvergiftung				5	2	1		
Myositis		1	4	4	1	2		
Myositis eosinophila			1	1				
klinisch gesund				42	3			
	8	74	233	419	141	38	11	1

Das Überwiegen der Hypoproteinämien über die Hyperproteinämien stimmt mit den Verhältnissen beim Menschen überein. Es steht aber im Gegensatz zu den von M o e g l e , B o g u t h und B i e r b a u m (1956) bekannt gegebenen Erfahrungen. Die Ursache hierfür liegt offenbar in der Verschiedenheit des ausgewerteten Patientenguts.

Bei allen Lebererkrankungen, bei länger bestehenden Magen- und Darmaffektionen unterschiedlichster Ursache, bei Flüssigkeitsergüssen in Brust- und Bauchhöhle, bei Peritonitiden und Pleuritiden, bei fortgeschrittenen Anämien verschiedenster Genese, bei der Leukose, bei bösartigen Geschwülsten, beim nephrotischen Syndrom und in vielen Fällen von Staupen wurden neben normalen Werten häufig Serumweißverminderungen gefunden. In allen Fällen wird die Hypoproteinämie, wie elektrophoretische Untersuchungen ergaben, durch die Abnahme des Albumins bedingt. Die niedrigsten Serumweißwerte zeigten sich bei malignen Tumoren (3,2g%) und beim Ascites (3,0g%).

Hyperproteinämien fanden sich bei vielen akuten Magen- und Darmaffektionen, bei der Pyometra und bei chronischen Hauterkrankungen, besonders bei ausgeprägten und ausgebreiteten Pyodermien. Der Höchstwert von 11,1g % wurde bei einem Hund mit ausgedehnter pustulöser Demodikose beobachtet. Immer wird die Hyperproteinämie durch eine Zunahme der Globulinfraction verursacht. In der Regel ist der Albuminanteil dabei deutlich vermindert. Die Globulinvermehrung betrifft in der Masse der Fälle die  $\alpha_2$   $\beta_3$  u.  $\gamma$ -Fraktion gleichzeitig. Weniger oft sind  $\alpha_2$  und  $\gamma$  oder  $\beta_3$  und  $\gamma$  vermehrt. Unter den einseitigen Hyperglobulinämien, wo nur eine Globulinfraction erhöht ist, überwiegen die  $\alpha_2$  und  $\gamma$  Vermehrungen über die  $\beta_3$  Hyperglobulinämien.

Abweichungen von der Norm kommen bei allen Erkrankungen vor. Bei einem Ascitespatienten lag der Serumweißwert auch bei wiederholter Kontrolle über 8,0g %. 4 Hunde mit Lebercirrhose zeigten statt der erwarteten Hypoproteinämie einen Serumweißgehalt über 7,4 %.

Wie die Untersuchungen zeigen, ist die Bestimmung des Gesamteiweißes für die Leberdiagnostik kein sehr brauchbares Hilfsmittel. Die Neigung zu Hypoproteinämien ist nicht leberspezifisch

## Elektrophoretische Untersuchungen.

Über das Verhalten der Serumeiweißkörper bei den Lebererkrankungen des Menschen liegen zahlreiche papierelektrophoretische Untersuchungen vor, auf die im einzelnen nicht eingegangen werden kann. Ein ausführliches Literaturverzeichnis findet sich bei W u h r m a n n und W u n d e r l y (1952) und A n t w e i l e r (1957).

W u h r m a n n und W u n d e r l y (1952) geben folgende Eiweißveränderungen für die verschiedenen Lebererkrankungen an :

1. Ausgeprägte Cirrhosen zeigen mit großer Regelmässigkeit eine Verminderung der Serumalbumine und eine starke Zunahme der  $\gamma$ -Globuline bei meist erniedrigtem Gesamteiweiß. Die  $\gamma$ -Zacke bei den Cirrhosen ist breitbasig und abgerundet. (W u h r m a n n , W u n d e r l y und d e N i c o l a 1950). Sie unterscheidet sich auffallend von der schmalen Zacke beim  $\gamma$ -Plasmocytom. Bei fortgeschrittenen Cirrhosen können die Abweichungen von der Norm so deutlich sein, daß auf die Auswertung des Elektrophoresestreifens verzichtet werden kann. (G e s c h k a , R i s s e l und W e w a l k a 1956).

2. Bei diffusen Leberparenchymschädigungen wie Hepatitis und Folgezuständen, chronischer Stauung der Leber, toxischer Leberzellschädigung und hämolytischen Prozessen wird eine Zunahme der  $\beta$  und  $\gamma$  Globuline bei gleichzeitiger Albuminverminderung gefunden.

3. Das Bild des Verschlußikterus ist gekennzeichnet durch die Zunahme aller,  $\alpha_2$  - am wenigsten der  $\gamma$ - Globulinfractionen auf Kosten der Albumine.

Der Wert dieser klaren und signifikanten Einteilung wird dadurch geschmälert, daß im Verlauf der verschiedenen Erkrankungen von einzelnen Autoren zahlreiche Variationen beschrieben werden. Besonders über das Verhalten der  $\alpha$  und  $\beta$  Globuline bestehen unterschiedliche Auffassungen. Allgemein wird als Charakteristikum chronischer Lebererkrankungen eine Vermehrung der  $\gamma$  Globuline unter

gleichzeitiger starker Verminderung der Albumine angesehen. Fortschreitende Hypalbuminämie und  $\gamma$ -Globulinvermehrung zeigen eine Zunahme des Leberschadens an.

Nach K a l k und W i l d h i r t (1953) bedeutet die Serumelektrophorese keinen entscheidenden Fortschritt in der Diagnose der Lebererkrankungen.

Die bei Leberkranken Hunden gefundenen Serumeiweißveränderungen stimmen nach B o g u t h (1954) weitgehend mit denen des Menschen überein. Bei den Leberparenchymschäden findet sich die von W u h r m a n n und W u n d e r l y (1952) angegebene  $\beta$ - und  $\gamma$ -Globulinerhöhung regelmässig, wenn nicht weitere akut oder chronisch entzündliche Prozesse das Bild verwischen. In einem Fall von Verschlusßikterus war die fehlende Vermehrung der  $\gamma$ -Globuline auffallend.

Albuminverminderung und  $\gamma$ -Globulinvermehrung bezeichnet S p e c h t (1955) als Indikatoren einer Leberschädigung. Er weist auf die Schwierigkeit der Beurteilung der Eiweißdiagramme auf Leberspezifität hin, wenn noch andere pathologische Prozesse mit dem Leberschaden zusammentreffen. Ein für die Leptospirose spezifisches Eiweißdiagramm besteht nach S p e c h t nicht.

D e W a e l und T e u n i s s e n (1954) beschreiben Albuminverminderung und  $\alpha_2$  und  $\beta_1$  Globulinvermehrung bei der Hepatitis, Albumin- und Gesamteiweißverminderung,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  und  $\gamma$ -Globulinvermehrung bei der Cirrhose.

E b e l (1953) berichtet über Hypalbuminämie,  $\alpha_2$  Erhöhung, erhebliche  $\beta$ - und mittelgradige  $\gamma$ -Globulinvermehrung bei einem Patienten mit chronisch diffus'er Leberparenchymschädigung, über  $\alpha_2$  Erhöhung, mäßige  $\beta$ - und erhebliche  $\gamma$ -Vermehrung bei einem Hund mit dystrophischer Leberverfettung und Leiomyom der Scheide. Ein durch Gallengangskarzinom bedingter Retentionsikterus verursachte  $\beta$ - und hochgradige  $\gamma$ -Globulinvermehrung. Bei einer experimentellen Hepatitis contagiosa canis-Infektion beschreibt E b e l bei mehreren Versuchshunden eine Hyperalbuminämie (Albuminphänomen).

Eine hochgradige  $\beta$ -Globulinvermehrung bei einem Patienten mit Demodicosis pustulosa diffusa führt er auf eine toxische Leberschädigung zurück. Die Canicolaleptospirose verläuft nach seinen Ergebnissen mit Vermehrung der grobdispersen Globuline, besonders der  $\gamma$ -Fraktion.

Bei Endometritis bzw. Pyometra sind die  $\alpha$ -Globuline in allen Fällen, die  $\gamma$ -Globuline in der Mehrzahl der Fälle, die  $\beta$ -Globuline jedoch nur bei einigen Hündinnen relativ und absolut erhöht. Das Albumin ist in allen Fällen relativ, in fortgeschrittenen auch absolut vermindert. Das elektrophoretische Bild läßt bereits eingetretene Parenchymschäden erkennen und somit weitgehende diagnostische und prognostische Schlüsse zu (R ü s s e 1955).

Die von S t a c h (1956) mitgeteilten Untersuchungsbefunde zeigen außer einer Albuminverminderung kein einheitliches Verhalten der Globulinfraktionen.

Als Differential- und Verlaufsdiagnostikum bei der Toxoplasmose und nervöser Staups benutzt W a r s t a t (1956) die Papier-elektrophorese.



Das Ergebnis von 313 Serumweißuntersuchungen ist in Tabelle 5 zusammengestellt. Die elektrophoretische Trennung des hämolysefreien Serums erfolgte nach der Methode von G r a s s m a n n und H a n n i g unter Benutzung der Elphor-H Apparatur. Als Pufferlösung wurde Veronal-Natrium-Natriumacetatpuffer (pH 8,6, Ionenstärke 0,1) verwandt. Die Laufzeit betrug bei 8 - 14°C 14 - 16 Stunden. Die Färbung erfolgte mit Amidoschwarz 10 B, die Streifen wurden mit Anisol transparent gemacht. Von jedem Serum wurden 2 Doppelbestimmungen vorgenommen und der Mittelwert angegeben.

Überblickt man die Zusammenstellung unserer Untersuchungen, so läßt sich kaum sagen, daß die einzelnen Lebererkrankungen ein typisches Elektrophorese-Diagramm zeigen. Das Verhältnis der einzelnen Proteine ist sicher nicht nur von der Art der Erkrankung abhängig. Auch das Stadium der Erkrankung, Ausdehnung und Schwere der pathologischen Veränderungen und unterschiedliche Begleitprozesse werden von Einfluß sein. So erklärt sich die Vielfalt der Veränderungen des Elektrophorese-Diagrammes. Sichere diagnostische Schlüsse lassen sich aus der Elektrophoreseuntersuchung allein für die Leberdiagnostik nicht ziehen. Ordnet man aber die elektrophoretische Untersuchung vorsichtig - und hierzu gehört einige Erfahrung - in das Gesamtuntersuchungsergebnis ein, dann lassen sich aus den Ergebnissen dieser Methode besonders für die Prognose nützliche Schlüsse ziehen. Starker oder zunehmender Albuminabfall ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen.

Auch bei Lebererkrankungen kommt die beim Hund so überaus häufige gleichzeitige Erhöhung der  $\alpha_1$ ,  $\beta_2$  und  $\gamma$ -Globulinfraktion vor. Diese Art der Dysproteinämie ist typisch für den Hund. Sie ist nicht spezifisch für irgendeine Erkrankung, sondern findet sich bei den meisten Entzündungen. Bei Lebererkrankungen überwiegen allerdings die  $\beta_2$  und  $\gamma$  oder die reinen  $\gamma$  Hyperglobulinämien. Die reine  $\gamma$  Globulinvermehrung steht nicht so im Vordergrund wie beim Menschen. In der Regel ist die  $\beta_2$  Fraktion mitbetroffen. Albuminverminderung und Vermehrung der  $\beta_2$  und  $\gamma$  Globuline sind die Merkmale des Elektrophorese-Diagrammes, die auf einen Leberschaden hinweisen, die aber leider nicht leberspezifisch sind, sondern auch

bei verschiedenen anderen Erkrankungen vorkamen. Auffallenderweise waren bei der Cirrhose reine Hyperglobulinämien viel seltener als bei den akuten und chronischen Hepatopathien.

Ausführlich wird über das Ergebnis dieser Untersuchungen an anderer Stelle berichtet werden. Hier interessierte zunächst nur die Brauchbarkeit der Methode für die Leberdiagnostik. Die Vielfalt der Veränderungen der Elektrophorese-Diagramme zeigt deutlich, daß die Methode als Einzeluntersuchung für die Leberdiagnostik von nur geringem Wert ist.

### Labilitätsproben.

Die Methoden zur direkten Bestimmung des Bluteiweißes und seiner Fraktionen sind trotz aller technischer Fortschritte noch so kompliziert, daß sie als Routineuntersuchungen kaum benutzt werden können. Im Gegensatz dazu sind die Labilitätsreaktionen, Kolloid-, Trübungs- und Flockungsreaktionen methodisch einfach. Sie zählen in vielen humanmedizinischen Kliniken zu den gebräuchlichsten Laboratoriumsuntersuchungen.

Unter dem Begriff Labilitätsreaktionen werden zahlreiche Untersuchungsmethoden zusammengefaßt, die eine indirekte Feststellung der Bluteiweißverhältnisse zulassen. Diese Reaktionen beruhen darauf, daß pathologische Seren bei Zusatz eiweißfällender Reagenzien eine verminderte Kolloidstabilität zeigen, d.h. gegenüber eiweißfällenden Einflüssen labiler sind.

Alle diese zunächst rein empirisch angewandten Proben stehen in enger Beziehung zur Leber, dem Zentralorgan für die Plasmaeiweißkörper. Der Schwerpunkt ihrer Anwendung liegt bei der Leberdiagnostik. Aber keine der Proben ist leberspezifisch.

Die Literatur über die zahlreichen Proben läßt sich kaum noch übersehen. H e s p e hat schon 1952 4500 Publikationen gezählt.

Die eigenen Untersuchungen beschränken sich auf die beim Menschen gebräuchlichsten Proben.

### Die Takatareaktion.

1925 hat T a k a t a die nach ihm benannte Sublimatreaktion im Serum zur Unterscheidung der Bronchopneumonien von den lobulären Pneumonien empfohlen. Von A r a wurde sie in die Liquordiagnostik eingeführt und 1929 von S t a u b und J e z l e r zur Diagnose der Lebererkrankungen verwendet. Als Takatareaktion wird heute im allgemeinen die auch für die eigenen Untersuchungen herangezogene J e z l e r 'sche Modifikation bezeichnet.

Aus zahlreichen Arbeiten geht hervor, daß sich die Takatareaktion in der Leberdiagnostik beim Menschen sehr gut bewährt hat, wofür schon ihre große Verbreitung spricht. Besonders wertvoll erweist sie sich zur Erkennung der Lebercirrhose. Eine umfangreiche Zusammenstellung von T a k a t a (1954) zeigt, daß bei positiver Takatareaktion in 98,1% der Fälle pathologische Veränderungen der Leber nachweisbar sind, von denen cirrhotische Prozesse 71,3% ausmachen. Nach dem gleichen Autor ist die Takatareaktion nur bei schweren, nicht dagegen bei leichten Leberschädigungen positiv. Außer bei der Cirrhose ist die Probe in der Regel bei der Virushepatitis positiv. Seltener kommen positive Reaktionen bei anderen Lebererkrankungen wie Stauungsleber, Leberkrebs, Cholangitis u.a. vor.

Die Takatareaktion ist keine leberspezifische Probe. Positive Ausfälle beobachtet man auch bei Nierenparenchymerkrankungen, Tuberkulose, Pneumonie, Pleuritiden, Polyarthritiden, Endocarditis und anderen entzündlichen Organerkrankungen. Besonders bei den Plasmocytomen findet sich meist eine stark positive Reaktion. Nach W u h r m a n n und W u n d e r l y (1952) deutet ein positiver Ausfall der Takatareaktion beim afebrilen Patienten auf eine diffuse Leberparenchymschädigung irgendwelcher Art, seltener auf ein chronisches Nierenleiden hin (♯  $\gamma$  Globulinvermehrung). Dagegen ist bei fieberhafter Erkrankung die positive Flockung Ausdruck einer besonderen Reaktionslage des durch bakterielle oder toxische Einwirkungen beanspruchten retikuloendothelialen Systems. ( $\gamma$  Globuline mit Antikörpercharakter).

R e x r o t h (1937) hat die Takatareaktion an 53 kranken Hunden überprüft. 16 Fälle mit chronischen Nierenerkrankungen reagierten negativ. Durch Untersuchung von Serum und Ascitesflüssigkeit war es möglich, den durch Cirrhose bedingten Ascites von dem durch Tumoren verursachten zu unterscheiden. Allgemein hält R e x r o t h die Takatareaktion für ein wenig wertvolles differentialdiagnostisches Hilfsmittel.

Von F r e u d i g e r (1954) wird die Takatareaktion abgelehnt, weil auch bei gesunden Hunden positive Reaktionen vorkommen, die Reaktion zeitraubend ist und in der Unstabilität der Reagentien gewisse Fehlermöglichkeiten liegen.

Eine positive Takatareaktion weist nach M a r e k und M o c s y mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine schwere Leberparenchymschädigung oder Lebercirrhose hin.

Die Takata-Reaktion in der Modifikation nach J e / z l e r (H a l l m a n n 1952) wurde im Rahmen dieser Arbeit an 422 Seren durchgeführt. Als positiver Ausfall wurde eine Flockung in mindestens drei aufeinanderfolgenden Röhrrchen, spätestens im 5. Röhrrchen beginnend, gewertet. Als zweifelhaft galt die Reaktion, wenn Flockung in nur 2 Röhrrchen auftrat.

Tabelle 6

Übersicht über den Ausfall der Takatareaktion.

Diagnose	Zahl der Fälle		
	negativ	zweifelhaft	positiv
Ekzem, nicht eitrig	14		
Ekzem, eitrig	10	1	
Dermatitis, nicht eitrig	8	2	3
Dermatitis, eitrig	9		10
Furunkulosis	3		5
Abzess, Phlegmone usw.	5		
Acanthosis	3		2
Demodicosis, squamös	1		
Demodicosis, eitrig	1	1	3
Gastroenteritis	3		
Peritonitis, Pleuritis	7		3
Ascites	17	1	5
akute Hepatopathien	30	1	4
chron. Hepatopathien	17		
Fettleber	3	1	1
Zirrhose	2	2	10
Stauungsleber	8		
Leberatrophie	1		1
Nephritis interstitialis	10		
Nephrosia			
Uraemia	10		
Uro-Cystitis	7		
Proctatitits	6	1	1
Pyometra	6		4
Anaemia	9	1	2
Leucosis	8	1	2
Staupe, Status febrilis	33		
Staupe, Rh.L.Tr.Bronchitis	5		
Staupe, Pneumonia	13	1	1
Leptospirosis, Weil.	7	1	1
Tbc	2		
Streptotrichosis	2		1
Sepsis	1		1
Geschwülste, bösartig	11		4
Diabetes mellitus	2		
Thalliumvergiftung	3		
Myositis	1	1	1
Myositis eosinophilica	2		
klinisch gesund	30		
	342	15	65

Bei 30 gesunden Hunden war die Probe regelmässig negativ. Von allen überprüften Labilitätsproben ist die Takatareaktion für die Leberdiagnostik am brauchbarsten, da sie mit grosser Regelmässigkeit bei der Cirrhose positiv ausfällt. Von 14 Cirrhosepatienten zeigten nur 2 eine negative Reaktion. Auch mit der Ascitesflüssigkeit wird beim Vorliegen einer Cirrhose die Reaktion positiv. Bei den anderen Lebererkrankungen ist die Takatareaktion im allgemeinen negativ. Nur vereinzelt zeigen schwere, vorwiegend chronische Leberparenchymachäden positive Reaktion. Leider ist die Takatareaktion nicht leberspezifisch. Sehr häufig sind positive Reaktionen bei chronischen Hauterkrankungen. Da derartige Hauterkrankungen leicht zu erkennen sind, beeinträchtigt der Reaktionsausfall bei diesen Erkrankungen den Wert der Takatareaktion als Leberfunktionsprobe nur unerheblich. Störender ist der positive Ausfall bei Pyometra, Leukose, bösartigen Geschwülsten und entzündlichen Erkrankungen, da gerade diese Erkrankungen oft sehr schwer von anikterischen Leberschädigungen zu unterscheiden sind. Bei Nierenerkrankungen wurde bisher kein positiver Ausfall beobachtet.

#### Cephalin - Cholesterin - Reaktion.

Die Cephalin - Cholesterin - Reaktion gilt in Amerika als die feinste Leberfunktionsprobe. Sie wurde 1938 von H a n g e r in die Klinik eingeführt. Die Reaktion ist besonders zur Erkennung der anikterischen und latenten Hepatopathien geeignet. Bei der Fettleber ist die Hanger - Reaktion nur selten positiv. Nach W u h r m a n n und W u n d e r l y (1952) beruht der positive Ausfall auf einer Vermehrung der  $\alpha_2$ -, weniger der  $\beta$ -Globuline.

Die Probe ist nicht leberspezifisch. Positive Ausfälle werden bei Polyarthrit, Tuberkulose, Typhus, Brucellose, Pneumonie, Pleuritis, Endocarditis und anderen entzündlichen Erkrankungen beobachtet.

Für die eigenen Untersuchungen wurde die Cholestenonsulfosäurereaktion nach K n ü c h e l und B a l l (1948) benutzt. Diese Reaktion ist in dem Bestreben geschaffen worden, das schwer zu

standardisierende Reagens der Cephalin-Cholesterin-Probe durch ein chemisch einheitliches und leicht herstellbares Reagens zu ersetzen. Empfindlichkeit und Reaktionsweise entsprechen weitgehend der Cephalin-Cholesterin-Reaktion.

Für die Untersuchung werden 0,2 ccm Serum mit 3 ccm physiologischer Kochsalzlösung und 2 ccm Cholestenonsulfosäure-Gebrauchslösung (frisch hergestellt aus 1,0 ccm Stammlösung Boehringer und 20 ccm aqu. bidest.) gemischt. Nach 15 Minuten wird mit Filter 620 in 1 cm Schichtdicke mit dem Kompensations-Photometer von Leitz photometriert und die Extinktion abgelesen. Als Vergleich dient physiologische Kochsalzlösung, bei trübem Serum eine Mischung von 0,2 ccm Serum und 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung.

Über die Brauchbarkeit der Probe für den Hund liegen bisher keine Mitteilungen vor.

Die Reaktion wurde an 300 Hunden durchgeführt. Bei klinisch gesunden Hunden schwankt die Extinktion im allgemeinen zwischen 0 und 0,5 aber auch Werte bis 1,0 kommen vor. Im gleichen Bereich liegt, abgesehen von wenigen Ausnahmen, auch der bei kranken Hunden gemessene Extinktionswert. Nur bei 15 Patienten war die Extinktion größer als 1. Diese 15 Fälle verteilen sich auf so verschiedene Erkrankungen, daß aus dem Reaktionsausfall keine diagnostischen Schlüsse möglich sind.

Nach diesen Ergebnissen besitzt die beim Menschen so geschätzte Probe für die Diagnose der Lebererkrankungen oder auch anderer Erkrankungen anscheinend keinen Wert. Ein Nachteil ist, daß die Cholestenonsulfosäure-Stammlösung nur begrenzt haltbar ist. Vergleichsuntersuchungen mit frischer und sechs Monate lang gelagerter Stammlösung ergaben auffallende Unterschiede.

### Die Thymolreaktion.

Die Thymolreaktion (Mac L a g a n 1944) wird beim Menschen, obwohl sie nicht leberspezifisch ist, in erster Linie als Leberfunktionsprobe benutzt. Die meisten diffusen Leberparenchymerkrankungen (infektiöse Hepatitis, toxische Parenchymschäden, Lebercirrhose, Leberdystrophie, Stauungsleber) zeigen in einem hohen Prozentsatz eine positive Thymolreaktion. Ganz besonders eignet sie sich zur Erkennung der Frühstadien der Hepatitis und ihrer oft nur schwer erkennbaren Folgezustände. Beim Verschlusßikterus ist die Probe bis auf 5 - 10 % der Fälle negativ.

Über positive Reaktionen wird auch bei Rheumatismus, Nephritis, Nephrose, Pneumonie, Pleuritis, Sepsis, malignen Tumoren, Leukämien, Tuberkulose, Leptospirose und anderen entzündlichen Prozessen oder Infektionskrankheiten berichtet.

Bei gesunden Hunden stellten R e g a n t , C h a r g a f f und H a n g e r (1945) einen negativen Ausfall der Thymolprobe fest.

M o n l u x (1949) fand bei seinen experimentellen Arbeiten über die Hundeleptospirose stets eine normale Thymolreaktion.

Nach dem Ergebnis ihrer Untersuchungen an 20 leberkranken Hunden halten D a r r a s p e n , F l o r i o und R o c h (1951) den Thymoltest zur Erkennung und Beurteilung einer Leberschädigung für ungeeignet und wertlos.

G o r n a l l und B a r d a w i l l (1952) glauben, daß die Thymolprobe bei Hunden zwar angewendet werden kann, aber für die Leberdiagnostik weniger brauchbar ist als beim Menschen.

Durch den häufigen positiven Reaktionsausfall bei nicht leberkranken Hunden wird nach G o r i s e k (1954) der Wert der Thymolprobe sehr gemindert. Als beste Methode zur Erkennung von Leberschäden des Hundes sieht er die Prothrombin-Bestimmung an.

Tabelle 7

Übersicht über den Ausfall der Thymolreaktion.

Diagnose	Zahl der Fälle			
	0-1 M.E.	1-2 M.E.	2-3 M.E.	3-4 M.E.
Ekzem, nicht eitrig	55	2	1	
Ekzem, eitrig	45	2	1	
Dermatitis, nicht eitrig	21	1		
Dermatitis, eitrig	29	1	1	
Furunkulosis	7	5	1	
Abzess, Phlegmone usw.	6	2		
Acanthosis	10			
Demodicosis, squamös	4		4	1
Gastroenteritis	132	5	1	
Peritonitis, Pleuritis	16	1	1	
Ascites	27	4	2	
Akute Hepatopathien	43	19	2	3
Chron. Hepatopathien	16	5	1	
Fettleber	12		1	
Zirrhose	10	4	5	2
Stauungsleber	14			
Leberatrophie	5	4	1	1
Nephritis interstitialis	42		2	
Nephrosis	4			
Uraemia	17	1	1	
Uro-Cystitis	16	1	1	
Prostatitis	9	1	1	1
Pyometra	10	4	2	1
Anaemia	21		2	
Leucosis	13		1	
Staupe, Status febrilis	64	6	1	
Staupe, Rh.L.Tr. Bronchitis	14	1		
Staupe, Pneumonia	31	3	1	
Leptospirosis, Weil.	4	9	1	
Tbc	3	1		
Streptotrichosis	7	4	1	
Sepsis	4	1		
Geschwülste, bösartig	25			3
Diabetes mellitus	1	1	2	1
Thalliumvergiftung	8			
Myositis	11	1		
Myositis eosinophila	2			
klinisch gesund	40			
	798	89	38	13

Nach S t a c h (1956) scheint die Thymolprobe für die oft schwierige Leberdiagnostik beim Hund wenig geeignet zu sein.

Die Thymolreaktion (F r e t w u r s t und M a e n n c h e n (1953)) wurde an 938 Seren durchgeführt. (Tabelle 7). Als Normalwert wurden bei gesunden Hunden 0 - 1,0 Mc-Lagan-Einheiten (M.E.) gefunden. In diesem Bereich lagen auch die Werte von rund 80 % der kranken Hunde. Positive Reaktionen fanden sich am häufigsten bei Lebererkrankungen. Bei akuter Leberatrophie, bei ausgeprägter Cirrhose und bei Weil'scher Krankheit waren positive Ergebnisse häufiger als negative. Leider überwogen bei allen anderen Lebererkrankungen die negativen Reaktionen. Da außerdem positive Resultate bei den verschiedensten anderen Erkrankungen vorkommen, ist die Thymolreaktion für die Leberdiagnostik von nur geringem Wert. Abgesehen von den Lebererkrankungen fanden sich positive Reaktionen besonders häufig bei ausgeprägten chronischen Pyodermien.

#### Die Cadmiumtrübungsreaktion.

Die Cadmiumtrübungsreaktion oder Cadmiumsulfatprobe wurde 1945 von W u h r m a n n und W u n d e r l y als besonders einfache Schnellmethode zur Prüfung der Serumlabilität angegeben. Ihre technischen Vorteile liegen darin, daß das Reagens unbegrenzt haltbar ist, und daß das Ergebnis bereits nach 5 Minuten abgelesen werden kann.

Der positive Ausfall der Reaktion ist nach W u h r m a n n und W u n d e r l y vor allem auf eine Vermehrung der  $\alpha$ -Globuline zurückzuführen, teilweise aber auch auf einen erhöhten Gehalt an  $\delta$  und weniger an  $\beta_2$  Globulinen. Gehemmt wird die Reaktion durch eine ausschließliche Vermehrung der  $\beta_1$  Globuline. Daneben spielt, wie bei allen Labilitätsreaktionen, die Albuminfraktion eine stabilisierende Rolle.

Beim afebrilen Kranken zeigt eine positive Reaktion in erster Linie eine diffuse Leberparenchymschädigung, besonders eine Lebercirrhose an. Wichtig ist der positive Ausfall bei den mehr chronischen Schäden der Leber, die ohne Ikterus verlaufen. Weiterhin ist

die Reaktion auch regelmässig positiv beim nephrotischen Syndrom und nicht selten bei Nephritiden und Nephrosklerosen.

Beim febrilen Kranken ist die positive Cadmiumtrübung Ausdruck der Reaktion des retikuloendothelialen Systems, wobei sie in erster Linie eine Vermehrung der  $\delta$  Globuline anzeigt.

Nach G o r i s e k (1954) ist die Cadmiumsulfatprobe zur Diagnose der Lebererkrankungen des Hundes nur wenig geeignet, weil bei akuten diffusen Leberparenchymerkrankungen die Probe oft negativ ausfällt und weil andererseits positive Reaktionen bei extrahepatalen Erkrankungen häufig sind.

Die Cadmiumsulfat-Trübungsreaktion und die Weltmannreaktion schätzt F r e u d i g e r (1954) besonders als Stütze der Eneumoniediagnose, zur Erkennung von dekompensierten Nierenschäden, zur Aktivitätsbeurteilung der Tuberkulose und zur Erkennung der klinisch meist nur wenig hervortretenden Leberschäden. Weltmannbandverlängerung und positive Cadmiumreaktion sind für Lebererkrankungen stark verdächtig. Normales oder verkürztes Weltmannband schließen aber Leberschäden nicht aus.

Zur besseren Beurteilung der Trübung empfiehlt B o g u t h (1954) die Cadmiumsulfat-Reaktion photometrisch zu messen. Je 0,4 ccm Serum werden in 2 Reagensgläschen gebracht. Zu dem ersten Röhrchen gibt man 0,2 ccm einer 0,4%igen Cadmiumsulfatlösung, zu dem zweiten Röhrchen 0,2 ccm physiologische Kochsalzlösung. Beide Röhrchen bleiben nach gutem Durchmischen 5 Min. stehen. Hierauf wird nach erneuten Mischen bei 1 mm Schichtdicke mit Filter 530 mit dem Kompensationsphotometer von Leitz photometriert. Die Leerprobe dient als Vergleichslösung. Der Reaktionsausfall wird mit den Zahlen 0 bis 5 auf Grund nachstehender Einteilung gekennzeichnet

Extinktion gemessen bei 1mm Schichtdicke	Bezeichnung des Reaktionsausfalles
0 - 0,05	0
0,05 - 0,1	1
0,1 - 0,2	2
0,2 - 0,4	3
0,4 - 0,7	4
0,7 - 1,1	5
über 1,1	6

Bei gesunden Hunden schwankt der Reaktionsausfall zwischen 3 und 4. Von besonderem Interesse ist nach B o g u t h das Verhalten der Probe bei der Urämie des Hundes. Bei der Urämie beobachtet man, daß die Cadmiumsulfat-Reaktion eine geringere Trübung als im Normalfall zeigt. Es werden Reaktionswerte von 0 bis 2 gefunden.

Die Cadmiumtrübungs-Reaktion in der Modifikation nach B o g u t h wurde an 947 Seren überprüft (Tabelle 8). Die von B o g u t h angegebenen Normalwerte 3 und 4 fanden sich mit einer Ausnahme bei allen klinisch gesunden Hunden. In diesem einen Fall schwankte auch bei wiederholten Untersuchungen der Wert zwischen 0 und 2, ohne daß durch elektrophoretische, klinische und pathologisch-anatomische Untersuchung die Ursache für den Reaktionsausfall gefunden werden konnte.

Reaktionswerte zwischen 0 und 2 sind, wie schon B o g u t h festgestellt hat, ein fast regelmäßiges Symptom der Urämie. Nur bei 3 von 20 Urämiepatienten lag der Wert bei 3. Reaktionswerte von 0 bis 2 sind aber nicht urämiespezifisch. Sie können bei allen Exsiccosen im Verlauf der verschiedensten Erkrankungen vorkommen und sind immer ein Hinweis, den Flüssigkeitshaushalt des Patienten zu überprüfen. In einzelnen Fällen blieb die Ursache für den negativen Reaktionsausfall unklar. Es bestand weder eine Urämie noch eine Exsiccose.

Positive Reaktionen mit Werten zwischen 5 und 6 sind im ganzen häufiger als negative. Der positive Reaktionsausfall ist immer pathologisch, aber er ist völlig unspezifisch. Mit Ausnahme der Urämie wurden bei allen anderen überprüften Erkrankungen positive Reaktionen beobachtet. In ihrer Unspezifität hat die Cadmiumtrübungs-Reaktion große Ähnlichkeit mit der Senkungsreaktion. Sie zeigt keine bestimmte Erkrankung an, weist aber in objektiver Weise auf ein unter allen Umständen pathologisches Geschehen im Körper hin. Eine positive Cadmiumreaktion, die in ihrer Ursache nicht geklärt werden kann, fordert zur wiederholten Untersuchung und Kontrolle auf. Besonders häufig sind positive Reaktionen bei chronisch-entzündlichen Prozessen wie Peritonitis, Pleuritis, Dermatitis, Prostatitis, Pyometra und Lebercirrhose. Bei bösartigen Geschwülsten überwiegen positive Ausfälle. Ein normaler Reaktionswert schließt selbst eine schwere Erkrankung nicht aus.

Tabelle 8

Übersicht über den Ausfall der Cadmiumtrübungsreaktion.

Diagnose	Zahl der Fälle						
	0	1	2	3	4	5	6
Ekzem, nicht eitrig			1	15	18	21	16
Ekzem, eitrig			2	10	14	16	3
Dermatitis, nicht eitrig			1	3	8	6	3
Dermatitis, eitrig			3	4	8	6	10
Abszess, Phlegmone usw.				3		3	7
Acanthosis					4	2	2
Demodicosis, squamös				3	1	2	4
Demodicosis, eitrig			1	1	3		
Gastroenteritis	5	10	14	23	39	37	19
Peritonitis, Pleuritis			2	1	4	6	4
Ascites			1		11	15	7
Acute Hepatopathien	1	3	7	16	22	11	4
Chron. Hepatopathien			1	5	10	4	
Fettleber		2	2	1	6	2	
Zirrhose		1			6	8	5
Stauungsleber			1	2	6	5	
Leberatrophie	1	1	1	3	2	2	
Nephritis interstitialis				10	18	15	2
Nephrosis	1	1		1		1	
Uraemia	2	3	11	3			
Uro-Cystitis			2	14		2	
Prostatitis				4	4	4	
Pyometra	3	1	1	3	8	2	5
Anaemia	1	3	2	2	4	4	6
Leucosis	1		3	2	1	4	3
Staupe, Status febrilis	1	1	3	27	22	6	2
Staupe, Rh.L.Tr.Bronchitis				1	9	4	1
Staupe, Pneumonia		1	1	5	19	6	3
Leptospirosis, Weil.		2	2	5	3	1	
Tbc					2	2	
Streptotrichosis		1			4	4	3
Sepsis		1		2	1		1
Geschwülste, bösartig		1	2		6	15	4
Diabetes mellitus					3	1	
Thalliumvergiftung				1	3	3	1
Myositis				2	3	3	4
Myositis eosinophylia					1	1	
klinisch gesund	1	2	1	17	26		
	17	34	65	189	299	224	119

### Der Zinksulfattrübungstest.

Diese Methode wurde 1947 von K u n k e l als Indikator für Globulinveränderungen im Serum angegeben. Neuere Untersuchungen zeigen aber, daß kein direkter Zusammenhang zwischen der Zinksulfattrübung und den elektrophoretisch bestimmten -Globulinwerten besteht ( S c h m i d t 1950. D e l a H u e r e g a , P o p p e r, F r a n k l i n und R o u t h 1950). Trotzdem hat sich die Zinksulfatreaktion als sehr wertvolles Hilfsmittel für die Erkennung und Verlaufsbeobachtung der Leberparenchymerkrankungen und besonders für die Differentialdiagnose des Ikterus beim Menschen erwiesen. Beim Verschlußikterus ist der negative Ausfall der Probe gesetzmässiger als der der Thymolreaktion. Chronische Hepatitisformen und Lebercirrhosen werden durch die Zinksulfatreaktion regelmässiger angezeigt als durch die Thymol- und Cephalin-Cholesterinprobe.

Positive Ausfälle finden sich außerdem bei Leberparenchymerkrankungen bei der Polyarthrit, Tuberkulose, Pneumonie, Leukämie, Sarkomen, bei chronischen Entzündungen und verschiedenen akuten Infektionskrankheiten.

Die Zinksulfatreaktion wurde an 944 Kunden durchgeführt (Tabelle 9). 0,1 ccm Serum werden mit 6 ccm Zinksulfatreagens gemischt. Nach 1/2 stündigem Stehenlassen wird nochmals durchgemischt und bei 1 cm Schichtdicke mit dem Filter 620 mit dem Kompensationsphotometer nach Leitz photometriert.

Die Extinktion multipliziert mit 12,7 ergibt die Trübungseinheiten (T.E.). Als Vergleichslösung dient physiologische Kochsalzlösung, bei trübem Serum eine Mischung von 0,1 Serum mit 6,0 ccm phys. Kochsalzlösung. Das Reagens setzt sich zusammen aus 24 mg  $ZnSO_4 \cdot 7 H_2O$  + 280 mg Veronal + 210 mg Veronalnatrium + Aq. dest. ad 1000,0. Es ist gut verschlossen mehrere Wochen haltbar.

Tabelle 9

Übersicht über den Ausfall des Zinksulfattrübungstestes.

Diagnose	Zahl der Fälle			
	0-1 T.E.	1-2 T.E.	2-3 T.E.	mehr als 3 T.E.
Ekzem, nicht eitrig	26	27	9	6
Ekzem, eitrig	25	15	2	2
Dermatitis, nicht eitrig	9	6	2	5
Dermatitis, eitrig	4	6	6	13
Furunkulosis	1	1	3	10
Abszess, Phlegmone usw.	3	3		2
Acanthosis	3	2	3	2
Demodicosis, squamös	2	1		1
Demodicosis, eitrig		1	1	3
Gastroenteritis	118	28	3	
Peritonitis, Pleuritis	10	1	4	1
Ascites	19	8	1	5
Acute Hepatopathien	30	24	5	5
Chron. Hepatopathien	8	8	6	1
Fettleber	11	1	1	
Zirrhose	7	5		13
Stauungsleber	10	3		
Leberatrophie	3	4	1	
Nephritis interstitialis	28	15	3	1
Nephrosis	4			
Uraemia	16	1		1
Uro-Cystitis	12	3	2	
Prostatitis	5	2	1	4
Pyometra	5	2	5	6
Anaemia	11	5	3	3
Leucosis	10	2		2
Staupe, Status febrilis	38	15	5	2
Staupe, Rh.L.Tr.Bronchitis	11	1	4	
Staupe, Pneumonia	24	5	4	1
Leptospirosis, Weil.	10	3		
Tbc	2	1	1	
Streptotrichosis	3	2	2	5
Sepsis	1	2	1	1
Geschwülste, bösartig	20	5	1	2
Diabetes mellitus	4			
Thalliumvergiftung	6	2		
Myositis	5	2		5
Myositis eosinophilica	1			1
KLINISCH GESUND	46			
	551	212	78	103

Bei gesunden Hunden schwankt der Trübungswert zwischen 0 bis 1 Einheiten. Höhere Werte kamen bei allen überprüften Erkrankungen vor. Bei Lebererkrankungen lag der Prozentsatz positiver Reaktionen höher als bei allen anderen Labilitätsproben. Die akuten und chronischen Hepatopathien, die akute Leberatrophy und die Cirrhose verliefen häufiger mit positivem als mit negativem Reaktionsausfall. Besonders hohe Trübungswerte (3 - 10) fanden sich bei der Cirrhose. Bei der Fettleber, deren Erkennung aus therapeutischen Gründen von besonderem Interesse ist, ist die Probe in der Regel negativ. Auch bei allen anderen Leberschädigungen wurden selbst bis kurz vor dem Tode negative Werte gefunden. Leider schränkt der häufige positive Ausfall bei den verschiedensten anderen Erkrankungen den Wert der Reaktion als Leberfunktionsprobe erheblich ein. Sehr häufig sind positive Reaktionen bei den Hauterkrankungen. Bei ausgebreiteten Pachydermien und Pyodermien wurden die gleichen hohen Werte wie bei der Cirrhose gefunden. Auch andere chronische Entzündungsprozesse wie Pleuritis, Peritonitis, Prostatitis, Pyometra und Myositis verlaufen in der Regel mit stark positivem Reaktionsausfall.

Eine positive Reaktion ist immer pathologisch. Zwischen der Höhe des Trübungswertes und der Schwere bzw. Ausdehnung des pathologischen Prozesses bestehen enge Beziehungen. Bei der Urämie ist die negative Reaktion in der Regel.

#### Das Weltmann'sche Koagulationsband.

Mit der von Weltmann (1931) beschriebenen Methode wird die Hitzestabilität des Serums in einer Calcium-chloridverdünnungsreihe festgestellt. Entscheidend für den Ausfall der Probe sind Veränderungen der Globuline. So wirkt die  $\alpha_2$  und  $\beta_1$  Fraktion im Sinne einer Erhöhung der Hitzekoagulationsschwelle, (schmales, verkürztes Band), während die Vermehrung der  $\alpha_1$  Fraktion zu einer Herabsetzung der Hitzekoagulationsschwelle führt (breites Band). Sind gleichzeitig mehrere Globulin-Unterfraktionen erhöht, so können sich verkürzende und verlängernde Tendenzen addieren, aber auch aufheben, was eine normal ausfallende Hitzekoagulation zur

Folge haben kann (Stummes oder verschleiertes Weltmannband).

Der nach zwei Seiten hin mögliche Ausschlag der Weltmannreaktion macht die Probe besonders wertvoll, da mit einer Untersuchung die sichere Unterscheidung zweier gegensätzlicher Typen von krankhaften Kolloidzuständen des Serums möglich ist. Ein verkürztes Weltmannband findet sich ganz allgemein bei akut-entzündlich-exsudativ-nekrobiotischen Prozessen wie Abszessen, Phlegmonen, Empyemen, Entzündungen der serösen Häute, Pneumonien, Nekrosen, Nephrosen. ( $\alpha_2$  und  $S_1$  Globulinvermehrung). Ein breites Weltmannband sieht man bei cirrhotisch-produktiven, chronisch-entzündlichen oder hämolytischen Vorgängen, wie Leberparenchymschädigungen, Organcirrhosen, umfangreichen Narbenbildungen, chronisch-produktiven Lungen- und Pleuraprozessen. ( $\downarrow$  Globulinvermehrung). Je extremer die Schwellenwerte verschoben sind, umso schwerer ist die vorliegende Erkrankung. Bei vielen Lebererkrankungen des Menschen ist das verlängerte Weltmannband eins der regelmässigsten und sichersten Zeichen.

Das Verhalten der Weltmannreaktion beim Hund ist von verschiedenen Autoren untersucht worden. O j e m a n n (1943) mißt der Reaktion keine praktische diagnostische Bedeutung zu, da nur 50 % der kranken Hunde Verkürzungen oder Verlängerungen aufweisen.

Bei der Leptospirose stellte K ö h l e r (1951) meistens eine Rechtsverschiebung als Ausdruck einer Leberschädigung fest. Allerdings stehen die von K ö h l e r angegebenen Normalwerte im Gegensatz zu den Befunden aller anderen Untersucher.

Von F r e u d i g e r (1954) werden Weltmann- und Cadmiumtrübungsreaktion besonders als Stütze der Pneumoniediagnose, zur Erkennung von dekompensierten Nierenschäden, zur Aktivitätsbeurteilung der Tuberkulose und zur Erkennung der klinisch meist wenig hervortretenden Leberschäden geschätzt.

H o r n und B o g u t h (1951) empfehlen Cadmiumtrübungs- und Weltmannreaktion in Verbindung mit der Elektrophorese durch weitere Untersuchungen auf ihre Brauchbarkeit zu überprüfen.

Bei der Endometritis und Pyometra der Hündin geben nach B o g u t h und R i e c k (1953) Cadmiumtrübungs- und Weltmannreaktion keine besonders charakteristischen Werte.

Zur Aufstellung von Reaktionskombinationen, aus denen man ein ungefähres Bild über die Verschiebung der Serumeiweißkörper gewinnen kann, benutzt B o g u t h (1954) Cadmiumsulfat-, Weltmannreaktion und Gesamteiweißbestimmung.

Der Ausfall der Weltmannreaktion wurde an 953 Hundeseren überprüft (Tabelle 10). Das Ansetzen der Probe und die Röhrchenbezeichnung erfolgten nach W u h r m a n n und W u n d e r l y (1952). Bei gesunden Hunden ist die Koagulation bei Röhrchen 8, häufiger erst bei Röhrchen 9 beendet. Verlängerungen des Weltmannbandes sind sehr selten. Bei 953 Untersuchungen wurde nur 1 mal Weltmannband 11 und nur 34 mal Weltmannband 10 gefunden. Die meisten Verlängerungen entfielen auf Hauterkrankungen, nur 5 auf Erkrankungen der Leber. Daraus folgert, daß bei Lebererkrankungen des Hundes, ganz im Gegensatz zum Menschen, eine Verlängerung des Weltmannbandes die Ausnahme ist.

Bei allen überprüften Erkrankungen waren Verkürzungen viel häufiger als Verlängerungen. Bei Peritonitis, Pleuritis, Prostatitis, Pyometra, Myositis, akuter Hepatopathie, Stauungsleber, Cirrhose, Nephrose, Urämie, bösartigen Geschwülsten, Leukämie, Anämie, Staupe, Leptospirose, Tuberkulose und Streptococcose waren Verkürzungen sogar häufiger als Normalwerte. Werte unter 3 sind prognostisch ungünstig zu werten.

Aus diesen Ergebnissen darf geschlossen werden, daß die Weltmannreaktion als Leberfunktionsprobe für den Hund keine Bedeutung hat. Die Probe ist eine unspezifische Reaktion, die keine bestimmte Erkrankung und auch keinen bestimmten pathologisch-anatomischen Prozess anzeigt. Es ist beim Hund nicht möglich, aus einer Verkürzung des Weltmannbandes auf einen akut-entzündlichen Prozess und aus einer Verlängerung auf eine chronisch produktive Entzündung zu schließen.

Tabelle 10

Übersicht über den Ausfall der Weltmannreaktion.

Diagnose	Zahl der Fälle											
	Reagenzglas Nr. --	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ekzem, nicht eitrig				1	2	2	5	9	18	32	3	
Ekzem, eitrig		1		2	3	4	3	2	9	18	1	
Dermatitis, nicht eitrig						1	3	3	1	11	2	
Dermatitis, eitrig						1	2	2	1	15	10	
Furunkulosis							1	1	1	9	1	
Abszess, Phlegmone usw.							2	2		3	1	
Acanthosis							2	1	2	4	1	
Demodicosis, squamös							1			2	1	
Demodicosis, eitrig						1	1			3		
Gastroenteritis			1	1	2	6	17	29	39	55	7	
Peritonitis, Pleuritis	1		1		2	2	4	2	2	1		
Ascites			1	1	3	8	5	5	3	7	1	
Acute Hepatopathien	1		2		3	3	15	8	12	16	3	
Chron. Hepatopathien			1	2		4	1	2	6	6		
Gallenleber				1	1	1	1		3	6		
Zirrhose			1	2	1	1	2	4	3	7		
Stauungsleber			1		1	5	2	2		2	1	
Leberatrophie			1			1	1		2	4	1	
Nephritis interstitialis					1	4	8	2	8	16	1	1
Nephrosis					3		1					
Uraemia						2	11	3	4			
Uro-Cystitis						1		1	12	9		
Prostatitis					1		2	5	2	5		
Pyometra					2	9	5	1	1	2		
Anaemia	2				2	3	6	2	7	2		
Leucosis			1			8	2	2	2		1	
Staupe, Status febrilis	1		2	1	1	6	11	11	5	20	2	
Staupe, Rh. L. Tr. Bronchitis			1	1	1	6		1		6		
Staupe, Pneumonia			4	2		8	5	3	3			
Leptospirosis, Weil.			2	1		7		2	1			
Tbc						2	2					
Streptotrichosis	1			1		2	2		2	3	1	
Sepsis						1	2	1		1		
Geschwülste, bösartig	1	2		3		1	7	4	6	4		
Diabetes mellitus						2	1		1	1		
Thalliumvergiftung						5	1	2				
Myositis						2	1	6		2	1	
Myositis eosinophälica										1	1	
klinisch gesund									20	25		
	7	14	19	36	109	135	118	176	298	40	1	

D a r a s p e n , F l o r i o u n d S e n t e n a c (1943) überprüften die Formolgelreaktion - ebenfalls eine Serumlabilitätsprobe - auf ihre Brauchbarkeit zur Erkennung von Leberschäden beim Hund, Pferd und Rind und stellten fest, daß sie keine spezifische Reaktion ist, in bestimmten Fällen aber den klinischen Verdacht einer Leberschädigung bestärken kann.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden mit voller Absicht und Überlegung die Untersuchungen an einem möglichst umfangreichen und vielseitigen Patientengut vorgenommen. Es sollte vermieden werden, daß aus zufälligen Einzelergebnissen allgemeine Schlüsse gezogen und etwa die beim Menschen gemachten Erfahrungen kritiklos oder voreilig auf den Hund übertragen würden. Gerade letzteres ist wie die eigenen Untersuchungen zeigen, nicht möglich. Die Labilitätsproben sind für den Hund keine verlässlichen und brauchbaren Leberfunktionsproben. Das Hauptindikationsgebiet der Leberfunktionsproben soll der Nachweis beginnender, anikterisch und latent verlaufender Leberschädigungen sein. Sie sollen weiter dazu dienen, die Frage zu klären, ob eine Lebererkrankung vollständig ausgeheilt ist oder in ein chronisches Stadium übergeht. In dieser Hinsicht versagen die Leberfunktionsproben beim Hund völlig. Auch für die prognostische Beurteilung sind sie, wie zahlreiche Verlaufsuntersuchungen gezeigt haben, ohne Nutzen. Lediglich bei ausgebildetem klinischem Krankheitsbild können einzelne Proben den Krankheitsverdacht bestätigen. Bei einem Patienten mit Ascites sprechen positive Takatareaktion und hoher Trübungswert beim Zinksulfatetest für das Vorliegen einer Lebercirrhose. Fehlen aber deutliche klinische Erscheinungen, so besagen positive Reaktionsausfälle nichts anderes, als daß irgendwo im Körper pathologische Prozesse ablaufen. Niemals wird weder von einer Probe allein noch von allen Proben gemeinsam eine bestimmte Erkrankung angezeigt. Es ist nicht einmal so, daß unter den zahlreichen infrage kommenden Erkrankungen die Leberkrankheiten an erster Stelle stehen. Ganz ohne Bedeutung ist die Cephalin-Cholesterinreaktion. Sehr brauchbar ist die Cadmiumsulfatprobe zur Unterstützung der Urämiediagnose. Es muß allerdings berücksichtigt werden, daß der "negative" Ausfall der Cadmiumsulfatreaktion nicht urämiespezifisch ist.

### Die Galaktoseprobe.

Von den Funktionsproben zur Überprüfung des Kohlehydratstoffwechsels ist die Galaktosebelastung nach B a u e r (1906) die wichtigste. Sie zählt in Deutschland zu den am meisten beim Menschen verwandten Leberfunktionsprüfungen. T e u b e r (1952) hat ihre Brauchbarkeit für die Leberdiagnostik beim Hund untersucht und kommt zu dem Schluß, daß es mit Hilfe der Galaktosebelastung häufig nicht möglich ist, klinisch verborgene Schädigungen der Leber aufzudecken.

### Die Prothrombinbestimmung.

F r e u d i g e r (1954) empfiehlt die Gerinnungswalenzbestimmung nach Q u i c k, modifiziert von M o n t i g e l, zur Feststellung von Leberparenchymschäden. Auch zur Differenzierung der Ikterusformen ist die Methode brauchbar. Der parenchymatöse Ikterus verursacht geringgradigere Störungen in der Gerinnungswalenz als der Verschlußikterus.

Bei 3 gesunden und 18 kranken Hunden ermittelte B r ö s s n e r (1949) die Prothrombinzeit. Er fand eine Abnahme des Prothrombins bei Phosphor- und Thalliumvergiftungen, Tuberkulose, Staupe-Pneumonie und Morbus maculosus.

R o b e r t s (1952) fand die Prothrombinzeit bei Lebererkrankungen, Verschlußikterus, Vitamin K-Mangel, Darmverschluß und Darminfektion verlängert.

Bei 38 Hunden, die vorwiegend an einer Leberinsuffizienz erkrankt waren, fand B a l k o (1956) in der Mehrzahl der Fälle eine Verlängerung der Gerinnungszeit.

Nach den bisherigen Feststellungen von Frl. M ü l l e r, die im Rahmen einer Dissertation zur Zeit die Brauchbarkeit der Probe beim Hund nachprüft, ist die Prothrombinbestimmung für die Aufdeckung latenter Leberschäden wohl nicht geeignet.

### Die Bromsulfaleinprobe.

Diese Probe gehört zu den Leberfunktionsprüfungen, bei denen dem Organismus Farbstoffe zugeführt werden, deren Ausscheidung durch die Leber in die Galle erfolgt. Bei Schädigungen des Leberparenchyms oder bei Gallenstauungen ist die Farbstoffeliminierung verzögert.

Zu den am häufigsten angewandten Farbstoffproben gehört der Bromsulfaleintest. Bromsulfalein wird nahezu vollständig durch die Leber in die Galle ausgeschieden. Es ist gut verträglich und kann in kleinen Mengen ohne Schaden injiziert werden. (Wirtz and Cantarow 1942. Wirtz and Bradford 1948. Wirtz 1949).

Nach der heute allgemein üblichen Technik werden 5 mg Bromsulfalein pro kg Körpergewicht intravenös eingespritzt. Nach 45 Min. wird der noch im Blut vorhandene Farbstoff photometrisch bestimmt, wobei bis 5 % Retention noch als normal angesehen werden.

Die Probe, die in Amerika sehr beliebt ist (Matter, Baltz, Steele, Brouwer and Colvert 1947, Monroe and Hopper 1949, Wirtz 1949) gewinnt in neuerer Zeit auch zunehmend in Deutschland an Interesse (Seydl und Grimm 1951, Braun, Mex und Pezold 1953, Eberhard und Grafe 1953, Frey 1953, Klütz und Wildhirt 1954, Neumayr, Parzer und Vetter 1954, Dittrich 1955, Herken und Stapenhorst 1955, Wachsmuth 1955, Kluwe 1956, Rieger 1956, Kessel 1956, Spies und Trauer 1956, Zimmer 1956).

Nach Oppenheim, Esselner und Rosemund (1951) erfaßt die Bromsulfaleinprobe sicherer als alle anderen Reaktionen beginnende und geringe Schäden der Leber. In geringerem Grade leberspezifisch zu werten sind ein positiver Ausfall der Galaktoseprobe, sowie Hyper- und Hypcholesterinämien.

Auch die Serumlabilitätsproben und die Prothrombinzeitbestimmung haben eine geringere Leberspezifität.

Kreislaufferkrankungen haben einen großen Einfluss auf den Bromsulfaleintest. In einem hohen Prozentsatz ist der Bromsulfaleintest bei der Stauungsleber positiv und kann zur Beurteilung der Herztherapie herangezogen werden (I n g e l f i n g e r , B r a d l e y , M e n d e l o f f and K r a m e r 1948). Der häufig positive Ausfall der Probe bei Infektionskrankheiten und bei Rheumatismus beruht auf seiner hohen Empfindlichkeit in der Erfassung von Leberparenchymschäden, die bei diesen Erkrankungen vorhanden sind (P a n t l e n und R u p p e l 1954).

Bei Vorhandensein eines Ikterus wird das Ergebnis des Testes unsicher. Retentionswerte von 4 - 12 % können relativ belanglos sein, wenn es sich um einen Verschlussikterus handelt (B e c k - m a n n 1953). H e r k e n und S t a p e n h o r s t (1955) wenden die Probe nicht an, wenn die Serumbilirubinwerte 2 mg% übersteigen. Nach G i g e s (1951) zog sich bei einem Patienten mit Verschlussikterus die Bromsulfaleinretention 24 Stunden, in einem anderen Fall sogar über 4 Wochen hin. Z i e v e , H a n s o n und H i l l (1951) geben eine Methode an, die es ermöglicht, die Bromsulfaleinprobe auch bei hochgradigem Ikterus anzuwenden. H a - v e n s , M i l l e r , S w i f t jr., G a r d n e r and K n o w l - t o n (1950) nehmen keine direkte Beziehung zwischen Serumbilirubin und Bromsulfaleinretention an.

Die Ursache der pathologischen Bromsulfaleinretention bei Nephrose und Plasmocytom ist die Dysproteinämie. Die Albuminfraktionen normaler und hoch pathologischer Seren unterscheiden sich in ihrer Bindungsfähigkeit für Bromsulfalein (B r a u n , M e x und P e z o l d 1953).

Nebenwirkungen, allergische Erscheinungen und Thrombophlebitiden sind im Anschluß an die Injektion selten (S t e m p i e n and R o s e n q u i s 1949. M o r e y , G a b u z d a and S c u - d a m o r e 1949, M o v a y jr. 1953, P a n t l e n und R u p - p e l 1954, B j o r n e b o o 1956).

Beim Rind wurde die Bromsulphaleinprobe von F r e e s e (1952), beim Pferd von A k t a n (1954) und A p p e l (1956) durchgeführt und zur Leberfunktionsprüfung empfohlen.

Erfahrungen mit dem Bromsulphaleintest beim Hund werden von G r e n n e l (1950), H o e r l e i n und G r e e n e (1950), M ö l l e r - N i e l s e n (1952) und B a c h m a n n (1954) mitgeteilt. Auch beim Hund werden 5 mg Bromsulphalein pro kg Körpergewicht injiziert und die Retention nach 30 oder 45 Min. festgestellt. Alle Autoren empfehlen die Probe zur Erkennung von Lebererkrankungen.

Die bisherigen Untersuchungen im tierärztlichen Schrifttum beschränken sich weitgehend auf gesunde oder leberkranke Hunde. Sie geben keinen hinreichenden Aufschluß über den Ausfall der Bromsulphaleinprobe bei Patienten mit anderen inneren Erkrankungen. Auch ist die Zahl der Untersuchungen nur sehr gering. Es erschien deshalb zweckmässig und notwendig, die Brauchbarkeit der Bromsulphaleinprobe an einer größeren Zahl von Patienten mit den verschiedensten Erkrankungen zu überprüfen.

Dem nüchternen Patienten werden 5 ccm Blut (Probe 1) entnommen. Pro kg Körpergewicht werden 5 mg Bromthalein (0,1 ccm der gebrauchsfertigen Lösung Merck) injiziert. Nach 45 Min. werden aus einer anderen Vene 5 ccm Blut (Probe 2) entnommen. Zu je 1,0 ccm Serum von Probe 1 und 2 werden 3,9 ccm physiologischer Kochsalzlösung und 0,1 ccm 5%iger Kalilauge gegeben. Danach wird bei 1 cm Schichtdicke und Filter 570 mit dem Kompensationsphotometer von Leitz photometriert. Als Vergleich dient Probe 1. Der Extinktionsmodul wird mit 5 multipliziert. Mit dem erhaltenen Wert wird unter Verwendung einer Eichkurve die Bromsulphaleinretention bestimmt. Die Eichkurve erhält man durch Photometrieren einer 10 mg%igen Lösung und ihrer Verdünnungen. Die 10 mg%ige Lösung wird als 100%ig angenommen. Bis zu Werten von 80 % verläuft die Eichkurve als Gerade.

298 Untersuchungen an 194 Patienten und 25 gesunden Kontrollhunden bestätigten die günstige Beurteilung, die die Probe, vor allem in der Humanmedizin, erfahren hat. Bei einfacher Untersu-

chungstechnik ist der B.S. Test von allen überprüften Leberfunktionsproben am zuverlässigsten und leberspezifischsten.

Die Verträglichkeit der Probe war bei allen Hunden gut. Es wurden niemals, auch nicht bei sehr schneller Injektion, irgendwelche Nebenerscheinungen beobachtet. Selbst bei wiederholter Anwendung - bis zu 5 mal - traten keine allergischen Reaktionen auf. Geringfügige lokale Reizungen können am Ort der Injektion entstehen, wenn die Lösung nicht streng intravenös injiziert wird.

Bei 25 gesunden Hunden betrug die B.S. Retention nach 45 Min. im Durchschnitt 1,3%. Nur einmal lag sie bei 5,9%, sonst stets unter 5%. Altersbedingte Unterschiede bestehen nach dem Ergebnis unserer Untersuchungen nicht, so daß für die Beurteilung des Reaktionsausfalles bei jungen und alten Hunden die gleichen Voraussetzungen gelten können. Eine normale Schwangerschaft scheint ohne Einfluß zu sein. In Übereinstimmung mit den humanmedizinischen Erfahrungen wird eine Retention bis zu 5 % als normal angesehen. Bei geringer Überschreitung der 5% Grenze ist die Wiederholung der Probe zu empfehlen. In dem erwähnten Fall mit 5,9% Retention betrug 3 Tage später der B.S.-Gehalt nur 1,8%. Unter den 25 gesunden Hunden waren 8 Tiere mit deutlicher Bilirubinurie ohne sonstige Krankheitserscheinungen. Wäre die Ursache dieser Bilirubinurien eine Gallenstauung, dann müßte nach humanmedizinischen Erfahrungen die Exkretion des Farbstoffes gestört sein. Eine erhöhte Farbstoffretention wurde aber nicht beobachtet. Deshalb spricht auch der Ausfall des B.S. Testes gegen die Annahme, daß die Bilirubinurie nicht leberkranker Hunde durch eine Gallenstauung infolge von Darmkatarrhen bedingt ist.

Aus Tabelle 11 sind die Erkrankungen zu ersehen, bei denen die Farbstoffretention pathologisch war. Die Krankheiten mit negativer B.S. Probe sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 11 : Übersicht über die Erkrankungen mit positivem Bromsulfalein-Test.

Diagnose	Zahl der Fälle	Durchschnittliche Bromsulfalein-retention in %
Akute Hepatopathien	42	21%
Chronische Hepatopathien	15	9%
Fettleber	11	8%
Zirrhose	17	28%
Chronische Stauungsleber	14	16%
Leberatrophie	10	32%
Lebertumoren	16	21%
Leberleukose	10	12%
Pyometra	12	14%
Urämie	6	7%
Sepsis	3	11%
Herzinsuffizienz	25	9%
Verbrennung	1	17%
Kachexie	3	11%

Tabelle 12 : Übersicht über die Erkrankungen mit negativem Bromsulfalein-Test.

Diagnose	Zahl der Fälle
Chronische Hepatopathien	4
Fettleber	7
Lebertumoren	1
Leberleukose	7
Pyometra	9
Uraemia	11
Nephropathien	14
Herzinsuffizienz	8
Gastroenteritis	14
Hauterkrankungen	12

Die Zusammenstellungen zeigen, daß der B.S. Test Leberschäden mit großer Regelmässigkeit anzeigt. Bei allen bisher überprüften akuten Hepatopathien und Leberatrophien war die Probe deutlich positiv. Bei den akuten Hepatopathien zeigten die meisten Patienten auch nach bereits abgeklungenem Ikterus noch eine mehr oder weniger erhebliche Farbstoffretention. Daraus folgert, daß eine akute Hepatopathie nach abgeklungenem Ikterus und trotz Normalisierung des Serumbilirubins keineswegs als ausgeheilt angesehen werden darf. Die Leberfunktion ist weiterhin noch gestört. Verlaufsuntersuchungen geben guten Aufschluß über die Prognose und erlauben eine objektive Beurteilung des Behandlungserfolges. Bei akuten Hepatopathien mit hochgradigem Ikterus wurde die Probe in der Regel nicht angewandt, weil der Leberschaden ja ohnehin offensichtlich ist und weil jede unnötige Beanspruchung der Leberfunktion in diesem Krankheitsstadium vermieden werden sollte.

Bei den Lebercirrhosen fiel der B.S. Test regelmässig positiv aus. Die Höhe der Farbstoffretention geht der pathologisch-anatomischen Veränderung parallel. Konstant hohe oder ansteigende Werte rechtfertigen eine schlechte Prognose.

Von besonderem Interesse ist der Ausfall der Probe bei latenten Hepatopathien. Obwohl der B.S. Test zur Aufdeckung der chronischen Hepatopathien und der Fettleber verlässlicher ist als jede andere überprüfte Leberfunktionsprobe, wurden nicht alle Fälle erfaßt. Bei den 4 chronischen Hepatopathien mit negativer Reaktion bestanden ausgesprochene knotige Hyperplasien. Die Feststellung der 7 Fettlebern erfolgte zufällig bei der Sektion oder der Laparoskopie. KrankheitsSymptome, die auf eine Lebererkrankung hingewiesen hätten, bestanden bei diesen Patienten nicht. Offensichtlich war in diesen Fällen die exkretorische Fähigkeit der Leber - nur sie wird ja mit der Probe überprüft - nicht beeinträchtigt oder durch starke Ausbildung hyperthrophischer Bezirke kompensiert.

Es ist naheliegend, daß die Durchblutungsgröße der Leber für die Ausscheidung des Bromsulfaleins von großer Bedeutung sein muß. Deshalb fällt bei jeder erheblichen Herzinsuffizienz, besonders aber bei der Rechtsinsuffizienz mit Leberstauung, die Probe positiv aus. Die Höhe der B.S. Retention geht der Schwere der Herzin-

suffizienz parallel. Da die Mehrzahl der Patienten an Herzschwäche stirbt, wird es verständlich, daß beim moribunden Patienten die B.S.Retention erheblich ist. Hat die Herzinsuffizienz zu einer chronischen Stauungsleber geführt, so liegt der durchschnittliche Retentionswert von 16 % erheblich höher als der bei einfacher Stauung gefundene Wert von 9 %.

Der unterschiedliche Ausfall der Probe bei Leukose der Leber ist abhängig von der Schwere und Ausbreitung der Erkrankung. Bei den knotigen Formen sind normale Retentionswerte häufiger als bei den diffusen.

Lebertumoren und Metastasen wurden mit einer Ausnahme erfaßt. Bei diesem Patienten wurde lediglich eine walnußgroße intrahepatische Metastase bei sonst erhaltenem Leberparenchym gefunden. Es ist durchaus erklärlich, daß ein so kleiner und lokal begrenzter Leberschaden die B.S. Probe nicht beeinflussen kann.

Daß auch die verschiedensten anderen Erkrankungen, sofern sie zu einer Leberschädigung führen, einen positiven Ausfall der B.S. Probe bedingen können, ist nicht überraschend. So sind die positiven Ergebnisse bei Pyometra, Sepsis, Verbrennung und Kachexie zu erklären. Bei ausgeprägter Pyometra wird fast regelmässig neben trüber Schwellung und Verfettung der Leberzellen eine diffuse oder herdförmige Wucherung von retikuloendothelialen Zellen beobachtet. Selbstverständlich beeinflußt bei allen schweren Erkrankungen auch der Grad der Herzinsuffizienz den Ausfall der Probe.

Zu Beginn der Untersuchungen wurde die B.S.Retention nicht nur nach 45 Min., sondern schon nach 15 Min. festgestellt. Dabei wurde in 2 Fällen beobachtet, daß in der 45 Min.-Serumprobe mehr B.S. als in der 15 Min.-Serumprobe enthalten war. Die Ursache für diese Feststellung konnte nicht ermittelt werden. Mit der B.S. Probe wird, wie bereits gesagt, nur das Exkretionsvermögen der Leber erfaßt. Aus Störungen dieser Funktion kann zwar auf Grad und Ausdehnung einer Leberschädigung, aber niemals auf eine bestimmte Erkrankung geschlossen werden.

### Laparoskopische Untersuchungen.

Überblickt man das Ergebnis der vorstehenden Untersuchungen kritisch, so ist der Schluß berechtigt, daß auch die Anwendung moderner Laboratoriumsuntersuchungsmethoden keine Gewähr für die Erkennung aller Leberschädigungen beim Hund, vor allem für ihre rechtzeitige Erkennung bietet. Bei nur leichten Lebererkrankungen versagen die Funktionsproben häufig. Dadurch bleiben gerade die Erkrankungen unerkannt, deren Behandlung noch gute Aussichten auf Erfolg bietet. Selbst bei positivem Ausfall einer oder mehrerer Proben darf ihr diagnostischer Wert nicht überschätzt werden. Alle Funktionsproben vermitteln nur einen Einblick in eine bestimmte Funktion der Leber. Deshalb besagt ein positiver Ausfall auch stets nur, daß die überprüfte Funktion der Leber gestört ist. Daraus kann nur der allgemeine Schluß gezogen werden, daß die Leber in irgendeiner Form erkrankt ist. Sichere Rückschlüsse auf die Art der vorliegenden Erkrankung sind nicht möglich. Die verschiedenartigsten pathologisch-anatomischen Veränderungen können zum gleichen Ausfall der Funktionsproben führen. Angesichts dieser Schwierigkeiten erschien die endoskopische Untersuchung der Leber mit dem Laparoskop von großem Interesse. Es war von vorne herein selbstverständlich, daß von der Laparoskopie nicht mehr erwartet werden durfte, als von jeder anderen makroskopisch-pathologisch-anatomischen Untersuchung. Auch auf dem Sektionstisch sind der pathologisch-anatomischen Diagnose Grenzen gesetzt. Dies trifft in vermehrtem Maß für die Laparoskopie zu, die sich auf die Betrachtung der Organoberfläche beschränken muß. In einzelnen Fällen wird zur Klärung der Diagnose die histologische Untersuchung notwendig sein. Deshalb wurden auch die Möglichkeiten zur gezielten Punktion der Leber überprüft. Da sich in der Humanmedizin das Fehlen von geeignetem Demonstrationmaterial sehr hemmend für die Verbreitung der Laparoskopie ausgewirkt hat, wurde versucht, die diagnostischen Ergebnisse der laparoskopischen Untersuchungen farbphotographisch festzuhalten.

Über die Laparoskopie wurde zum ersten Mal von K e l l i n g (1901) auf der 73. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Hamburg berichtet. Er demonstrierte die Ungefährlichkeit seiner Methode, die er Coelioskopie nannte, an einem Hund. Leider hat

K e l l i n g sich dann anderen Problemen zugewandt und die Methode nicht weiter verfolgt. Praktische Bedeutung erlangte die Laparoskopie erst durch J a k o b a e u s . Er konstruierte ein brauchbares Instrument mit rechtwinkliger Optik und berichtete 1912 in einer Monographie über seine Erfahrungen an über 100 Untersuchungen beim Menschen. Angeregt durch die Veröffentlichung von J a k o b a e u s befaßten sich weitere Autoren mit der Methode. 1927 erschien von K o r b s c h ein "Lehrbuch und Atlas der Laparo- und Thorakoskopie", dem die Erfahrungen von etwa 300 Laparoskopien zu Grunde lagen. Er benutzte noch das Jakobaeus'sche Instrumentarium und auch dessen Technik. Eine große Verbesserung erfuhr die Methode durch die Entwicklung eines Instrumentes mit prograder Optik durch K a l k im Jahre 1929. Seit dieser Zeit hat sich K a l k in zahlreichen Arbeiten mit den verschiedensten Problemen, die sich bei der Laparoskopie ergaben, befaßt. Ihm und seinen Mitarbeitern verdanken wir die Entwicklung der Laparoskopie und der gezielten Leberpunktion zu der heutigen Vollkommenheit. In dem "Leitfaden der Laparoskopie und Gastroskopie" von K a l k, B r ü h l und B u r g m a n n (1951) sind die Erfahrungen von über 2000 Laparoskopien ausgewertet. Das Buch enthält eine eingehende Darstellung über das Instrumentarium und die Technik der Untersuchung beim Menschen. Auf das vollständige Literaturverzeichnis wird verwiesen. Neben K a l k hat sich in Deutschland noch H e n n i n g sehr um die Laparoskopie verdient gemacht. Das von ihm entwickelte Laparoskop wird sehr gut beurteilt.

Obwohl seit der ersten Anwendung der Laparoskopie beim Menschen nun schon mehr als 50 Jahre vergangen sind, beginnt die Methode erst in allerjüngster Zeit sich auch außerhalb der großen Kliniken durchzusetzen. In Amerika ist die Laparoskopie unter der Bezeichnung Peritoneoskopie bekannt.

Im veterinärmedizinischen Schrifttum ist über laparoskopische Untersuchungen erstmals von G ö t z e (1926) berichtet worden. Er benutzte die Endoskopie zur Sicherung der Fremdkörperdiagnose beim Rind. 1936 befaßte sich L i e s s , an die Versuche G ö t z e s anknüpfend, sehr eingehend ebenfalls mit der Endoskopie beim Rind. M e g a l e , F. G. M. F i n s c h e r und K. M c E n t e e (1956) verwendeten die Peritoneoskopie zur Besichtigung der Eierstücke, des Eileiters und der Gebärmutterhörner der Kuh.

Beim Pferd wurden von T a r a s e v i c (1927) mit einem in der Humanmedizin gebräuchlichen Rhinolaryngoskop endoskopische Untersuchungen der Bauchhöhle durchgeführt. Die Eingriffe wurden von den Pferden gut vertragen.

Erfahrungen mit der Laparoskopie beim Hund wurden von P a l l a (1929) und von L e p p e r t und G e s e n i u s (1935) mitgeteilt. P a l l a benutzte das Instrumentarium nach J a k o b a e u s . Zur Sichtbarmachung aller Bauchorgane waren mehrere Eingangsstellen für das Laparoskop erforderlich. Komplikationen wurden nicht beobachtet. P a l l a empfiehlt die Methode zur Feststellung von Lebererkrankungen, zur Tumor- und zur Tuberkulosedagnostik. Die laparoskopische Untersuchung kann die Probelaparotomie nicht vollständig ersetzen. L e p p e r t und G e s e n i u s arbeiteten mit dem K a l k 'schen Laparoskop. Bei ihren Untersuchungen an 7 gesunden Hunden und einem Schwein war von einer Einstichöffnung aus die gesamte Bauch- und Beckenhöhle zu übersehen. Der Eingriff wurde, obwohl er an 6 Tieren 5 bis 7 mal ausgeführt wurde, gut vertragen. Beiden Arbeiten sind farbige Zeichnungen beigefügt.

Praktische Bedeutung hat die Laparoskopie bisher bei den Haustieren noch nicht erlangt. In der hiesigen Klinik wurde 1952 mit der Laparoskopie beim Hund begonnen. Die ersten Untersuchungen wurden im Auftrage von Herrn Professor Dr. O. D e h n e r durch Herrn H o p p e durchgeführt.

Über die eigenen Erfahrungen an 300 Laparoskopien wird im Folgenden berichtet.

#### Instrumentarium.

Für die ersten hundert Laparoskopien wurde das von K a l k im Jahre 1929 angegebene und von der Firma Heynemann, München, hergestellte Instrument mit prograder Optik (135 Grad) benutzt. Das Laparoskop besteht aus 3 Hauptteilen, einem Trokar mit Hülse, einem Lampenträger und der eigentlichen Optik, die in den Lampenträger eingeführt wird. Da sich bei großen Hunden das Gerät gelegentlich als zu kurz erwies, um von einer Einstichstelle aus die

gesamte Bauch- und Beckenhöhle zu übersehen, wurde für die weiteren Untersuchungen die Neukonstruktion des Instrumentes durch K a l k (1955) verwandt. Das verbesserte Instrument wird von der Firma Saas-Wolf, Berlin, hergestellt. Es unterscheidet sich von dem Kalk-Meynemann'schen durch größere Länge und Lichtstärke und durch eine etwas stärkere Vergrößerung. Da die Bauchdecken des Hundes in der Regel wesentlich dünner sind, als die des Menschen, wurde die Trokarhülse in ihrer Nutzlänge von 6,5 cm auf 3 cm verkürzt. Dadurch kann das Instrument bei der Besichtigung der Bauchhöhle weiter in die Trokarhülse zurückgezogen werden. Damit ist die Möglichkeit einer nicht unerheblichen Erweiterung des Blickfeldes gegeben.

Für die photographischen Aufnahmen wurde das von der Firma Saas-Wolf hergestellte Fotolaparoskop mit entsprechendem Zubehör benutzt. Als Kamera diente die vollautomatische Robot, die den Vorteil hat, daß mehrere Aufnahmen hintereinander gemacht werden können, ohne daß der Verschluss jedesmal neu gespannt werden muß. Das Fotolaparoskop hat das gleiche Kaliber wie das Laparoskop der Firma Saas-Wolf. Wenn fotografiert werden soll, braucht nur das eigentliche Laparoskop entfernt, und das Fotolaparoskop durch die liegengebliebene Trokarhülse eingeführt zu werden. Alle Aufnahmen wurden mit dem Agfa-Color-Kunstlicht-Umkehrfilm gemacht.

Zur Herstellung des Pneumoperitoneums, das der eigentlichen Laparoskopie vorausgeht, diente bei Patienten mit Ascites eine Punktionskanüle mit seitlichen Öffnungen. Die seitlichen Öffnungen müssen so klein sein, daß mit der abfließenden Flüssigkeit keine Teile von Netz oder Fettgewebe in die Kanüle gelangen können. Bei Hunden ohne Ascites wurde die Spezialkanüle der Firma Saas-Wolf oder der Trokar nach Verres (Saas-Wolf) benutzt. Der Trokar nach Verres besitzt ein stumpfes Innenrohr mit seitlichen Öffnungen, das nach dem Einstich automatisch die tieferliegenden Organe vor Verletzungen schützt. Eine 200 ccm Spritze mit vorgeschaltetem Luftfilter und Dreiweghahn dient dem Einfüllen der Luft in die Bauchhöhle.

Für die Leberpunktion wurden die Vim-Silverman-Nadel, die Spezialkanüle nach I v e r s o n - R o h o l m und das scherenartige Instrument nach R o b b e r s überprüft.

Gelegentlich ist es notwendig, die Konsistenz der Organe zu prüfen, Organteile zu verlagern oder das Netz zu verschieben. Hierfür wurden verschieden lange Sonden mit stumpfer Spitze benutzt, die durch eine Trokarhülse eingeführt werden können, die für die Robbers-Schere passend angefertigt wurde. Die Sonden wurden mit einer Zentimeterinteilung versehen. Damit ist es möglich, die tatsächlichen Größenverhältnisse in der Bauchhöhle festzustellen.

Neben einem kleinen Operationsbesteck soll noch eine Magensonde bereitgehalten werden, da nicht selten eine stärkere Luft- oder Gasfüllung des Magens die Übersicht in der Bauchhöhle beeinträchtigt.

#### Anatomische Vorbemerkungen.

Um einen komplikationslosen und erfolgreichen Verlauf der Laparoskopie zu gewährleisten, muß eine nur wenig bekannte anatomische Besonderheit des Hundes berücksichtigt werden. Bei allen untersuchten Hunden fand sich an der Bauchwand entlang der linea alba eine mehr oder weniger starke Ansammlung von retroperitonealem Fettgewebe, das von H a b e r m e h l (1953) umbilikales Fettpolster des Hundes genannt wird. Stärke und Ausdehnungsgrad des Fettpolsters sind je nach dem Ernährungszustand des Patienten verschieden. Bei einer sehr fetten Schäferhündin betrug das Gewicht des abgetrennten Fettpolsters 2,4 kg. Ein vollständiges Fehlen wurde selbst bei hochgradig abgemagerten Patienten nie beobachtet. Unter normalen Verhältnissen ist das Fettpolster im Bereich des Nabels am breitesten und kranial davon am längsten. Durch verschieden tiefe Einkerbungen und Ausbuchtungen erscheint es gelappt. Nach kranial reicht das Fettpolster im allgemeinen bis in die Schaufelknorpelgegend und kann hier bei starker Ausbildung Anlaß zu Verwechslungen bei der Palpation geben. In einzelnen Fällen findet man zwischen dem Fettpolster einen dünnen Strang, der von der Nabelgegend in den Einschnitt zwischen Lobus quadratus und Lobus sinister medialis der Leber zieht. Es ist dies das Ligamentum teres, das die obliterierte Vena umbilicalis enthält. Bei den meisten Hunden fehlt es. Wenn es vorhanden ist, stellt es für die Durchführung der Laparoskopie eine zu berücksichtigende Gefahr dar.

Durch unkontrollierte Bewegungen mit dem Laparoskop kann es abgerissen werden. Dadurch kann es zu Blutungen kommen, die dann besonders unangenehm sind, wenn die Vena umbilicalis nicht vollständig obliteriert ist. Dies wurde bei chronischer Stauungsleber und Cirrhose beobachtet. Nach kaudal läuft das Fettpolster in das Ligamentum vesico\_umbicale aus.

Da die Laparoskopie in der Regel in Rückenlage ausgeführt wird und sich infolge der Luftfüllung die Bauchdecken von den Bauchorganen abheben, hängt das Fettpolster wie ein Vorhang von der Bauchdecke herab und teilt die Bauchhöhle mehr oder weniger in 2 Hälften. Am dichtesten und längsten ist der Fettvorhang immer im kranialen Bereich der Bauchhöhle. Hier liegt er auch trotz starker Luftfüllung der Bauchhöhle nicht selten den Bauchorganen auf. Kaudal des Nabels wird der Fettvorhang zunehmend kürzer und ist oft zart wie ein Spinnennetz.

Das Vorhandensein des Fettvorhangs beim Hund ist für die Durchführung der Laparoskopie in verschiedener Hinsicht von Bedeutung. Geht man im Verlauf der Linea alba oder unmittelbar neben ihr mit irgendeinem Instrument in die Bauchhöhle ein, so läuft man Gefahr, nicht in die freie Bauchhöhle, sondern in das retroperitoneale Fettgewebe zu gelangen. So erklärt es sich, daß bei Probepunktionen, die in der Linea alba vorgenommen werden, häufig keine Flüssigkeit abfließt, obwohl in der Bauchhöhle Flüssigkeit vorhanden ist, oder daß bei Anlage des Pneumoperitoneums die Luft nicht in die freie Bauchhöhle, sondern in das Fettgewebe gelangt, das sich dann kugelig blasig mit Luft füllt. Liegt die Optik des Laparoscopes im Fettgewebe, so erhält man kein klares Bild, sondern sieht nur einen rötlich-gelben Schimmer. Jede Berührung der Laparoskopspitze mit dem Fettvorhang kann zu einer Verschmierung der Optik führen, die dazu zwingt, das Gerät herauszunehmen und zu reinigen. Deshalb dürfen in der Bauchhöhle mit dem Laparoskop keine unkontrollierten Bewegungen vorgenommen werden. Schließlich stört der Fettvorhang auch bei der Photographie. Da er an der Bauchwand hängt, bewegt er sich mit jedem Atemzug und jeder Bewegung des Hundes.

Neben dem Fettvorhang muß bei der Wahl der Einstichstelle für die verschiedenen Instrumente auch der Verlauf der Arteria epigastrica berücksichtigt werden. Es ist dies das größte Gefäß der Bauchwand, es verläuft etwa am lateralen Rande des Musculus rectus abdominis. Bei dünnhäutigen Hunden schimmert es, wenn die Bauchhöhle mit dem Laparoskop beleuchtet wird, deutlich nach außen durch.

#### Technik der Untersuchung.

Die Laparoskopie wird am nüchternen Patienten nach Entleerung von Blase und Mastdarm vorgenommen. Unbedingte Voraussetzung ist die gründliche Allgemeinuntersuchung, besonders die Palpation des Abdomens. Nur so kann vermieden werden, daß vergrößerte oder verlagerte Organe oder Tumoren bei der Einführung der Instrumente in die Bauchhöhle verletzt werden. Die Durchführung der Laparoskopie erfolgt unter strenger Beachtung der Regeln der Asepsis. Die ersten Untersuchungen wurden in Lokalanästhesie vorgenommen. Dies Verfahren hat sich nicht bewährt, da die Hunde zu unruhig sind und durch ständige Abwehrbewegungen oder Hecheln eine genaue Betrachtung des Abdomens und der einzelnen Organe unmöglich machen. Die Lokalanästhesie wird deshalb nur noch dann angewandt, wenn der Zustand des Patienten eine Allgemeinnarkose nicht erlaubt. In allen anderen Fällen erfolgt die Untersuchung in Allgemeinnarkose. Neben dem Untersucher müssen ein Assistent und mindestens eine Hilfsperson zur Verfügung stehen. Wenn kein kipparer Operationstisch vorhanden ist, müssen zur Verlagerung des Patienten mehrere Sandsäcke bereit gehalten werden. Der Untersuchungstisch soll nur so groß sein, daß ohne Lageveränderung des Patienten die Untersuchung von allen 4 Seiten erfolgen kann.

Jede Laparoskopie beginnt mit der Anlage des Pneumoperitoneums. Bei einem Patienten mit Ascites ist dies nicht schwierig. Es wird in der bekannten Weise punktiert und möglichst die gesamte Flüssigkeit abgelassen. Bleibt eine größere Menge Flüssigkeit in der Bauchhöhle zurück, dann schwimmt ein Teil der Organe auf dieser Flüssigkeit, ein anderer Teil liegt unter dem Flüssigkeitsspiegel und entgeht dadurch der Beobachtung. Eine ruhige und sichere Be-

trachtung ist in diesen Fällen nicht möglich, weil schon jeder Atemzug die Flüssigkeit und damit auch die darin schwimmenden Organe in Bewegung setzt. Nach Entleerung des Ascites muß das Abdomen unbedingt noch einmal sorgfältig palpiert und Lage und Größe der einzelnen Organe geprüft werden. Danach wird die Bauchhöhle langsam mit Luft gefüllt, bis die Bauchdecken straff gespannt sind.

Bei Patienten ohne Ascites ist die Anlage des Pneumoperitoneums schwieriger, weil die Gefahr, daß Organteile verletzt werden, viel größer ist. Wenn keine besonderen Verhältnisse vorliegen, wird dem auf dem Rücken liegenden Hund eine leichte Neigung nach links gegeben. Dadurch fällt der Fettvorhang nach unten. Wenn nun zwischen Linea alba und rechter Arteria epigastrica etwas kranial des Nabels mit der Pneumoperitoneumnadel eingegangen wird, ist die Gefahr, in das retroperitoneale Fettgewebe zu kommen, äußerst gering. Um ein ruckartiges Einstechen, wodurch tiefer gelegene Bauchorgane gefährdet werden, zu vermeiden, wird die Haut an der gewählten Stelle mit einer spitzen Lanzette durchtrennt. Damit entfällt der Widerstand der Haut. Das Durchstoßen des Peritoneums ist mit einiger Übung gut zu merken, zumal ein Teil der Patienten mit einem deutlichen Zucken reagiert. Sobald das Peritoneum durchstoßen ist, wird der Trokar entfernt und die stumpfe Hülse weiter in die Bauchhöhle vorgeschoben. Alle Bewegungen mit der Kanüle dürfen niemals auf die Medianlinie zu, sondern nur parallel oder von ihr weg ausgeführt werden, weil sonst immer die Gefahr besteht, daß die Kanüle in den Fettvorhang gerät. Durch Ansaugen mit einer Spritze wird geprüft, ob sich nicht Darminhalt, Blut, Harn usw. entleeren.

Die Luftfüllung der Bauchhöhle erfolgt mit einer 200 ccm Spritze. Bei richtiger Lage der Kanüle läßt sich der Kolben der Spritze ohne wesentlichen Widerstand bewegen. Um ganz sicher zu vermeiden, daß die Nadel in Netz oder im Fettvorhang liegt, sieht man zu Beginn der Luftfüllung die Kanüle wieder etwas zurück und stellt sie steiler, damit Netz oder Fettgewebe zurückgleiten bzw. durch die einströmende Luft von ihr abgeschoben werden. Bei richtiger Lage der Kanüle füllt sich die Bauchhöhle gleichmäßig.

Liegt die Nadel noch vor dem Bauchfell, so bildet sich sehr rasch in der Umgebung der Einstichstelle ein Emphysem. Füllt sich das Abdomen nicht gleichmässig, sondern asymmetrisch, dann liegt in der Regel die Ursache darin, daß das Netz oder der Fettvorhang mit Luft gefüllt werden. Bei Patienten mit vorausgegangenen Bauchoperationen können Verwachsungen der Operationsstelle mit dem Netz, Darmteilen oder anderen Organen die ungleichmässige Füllung bedingen. In beiden Fällen muß die Untersuchung abgebrochen werden. Die Luftfüllung von Netz oder Fettvorhang macht eine Übersicht über die Bauchorgane unmöglich. Außerdem muß mit der Zerreißung von Blutgefäßen gerechnet werden. Wenn Verwachsungen vorliegen, besteht die Gefahr, daß beim gewaltsamen Lösen unkontrollierbare Verletzungen und Blutungen entstehen. Mit zunehmender Luftfüllung kann es vorkommen, daß Darmgase, Darminhalt oder auch Urin auf natürlichen Wegen abgehen. Dies darf nicht so gedeutet werden, daß die entsprechenden Organe angestoßen oder mit Luft gefüllt seien.

Luft wird jeweils soviel eingefüllt, daß die Bauchdecken<sup>n</sup> straff gespannt sind. Je größer der Luftmantel ist, umso besser wird die Übersicht und umso ungefährlicher wird das Einführen des Laparoskopes. Je nach Größe des Hundes benötigt man 1 1/2 bis 4 1/2 Liter Luft. Da während der Untersuchung immer etwas Luft entweicht, muß das Pneumoperitoneum wiederholt ergänzt werden. Deshalb bleibt die Manüle während der ganzen Dauer der Untersuchung liegen und wird mit einer Klemme fixiert. Bei Hunden mit dünnen Bauchwänden entweicht die Luft in erster Linie durch die sich rasch ausweitenden Bauchdeckenöffnungen, durch die die Instrumente eingeführt werden. Deshalb müssen alle unnötigen Bewegungen mit den Instrumenten vermieden werden.

Liegen Tumoren oder vergrößerte Organe in der Nähe der üblichen Einstichstelle, so muß ein anderer Ort gewählt werden. Inner muß auf die am äußeren Rand des Musculus rectus abdominis verlaufende Arteria epigastrica geachtet werden. Ungeeignet ist die Linea alba, weil hier der Fettvorhang ansetzt.

Fettvorhang und Arteria epigastrica sind auch bei der Wahl der Einstichstelle für das Laparoskop zu beachten. Für den Regelfall hat sich das Eingehen zwischen Linea alba und linker Arteria epigastrica kurz kranial des Nabels als am besten geeignet erwiesen. Von diesem Punkt aus kann im allgemeinen die gesamte Bauchhöhle besichtigt werden. Der Punkt liegt noch so nahe an der Leber, daß auch bei großen Hunden eine Betrachtung aus nächster Nähe möglich ist. Die Entfernung zur Beckenhöhle kann etwas weiter sein, weil es hier mehr auf ein Übersichtsbild und nur selten auf eine Betrachtung aus nächster Nähe ankommt. Die linke Seite wurde wegen der besseren Betrachtungsmöglichkeit der Milz gewählt.

Liegen irgendwelche besonderen Verhältnisse, stark vergrößerte Leber oder Milz, Tumoren usw. vor, so muß die Einstichstelle so gewählt werden, daß zwischen ihr und dem Untersuchungsobjekt mindestens 10 cm Zwischenraum sind. Es ist sonst nicht möglich, einen genügenden Überblick zu erhalten. Wird die Untersuchung der Pankreasgegend gewünscht, dann wird am besten rechts der Linea alba 2 bis 3 Finger breit hinter dem Nabel eingegangen. Kaudal des Nabels muß die Einstichstelle liegen, wenn vorwiegend die Beckenhöhle untersucht werden soll. Grundsätzlich ist die Nähe von Laparotomienarben zu vermeiden, weil hier die Gefahr der Verwachsungen besteht.

Liegt die Einstichstelle fest, so bringt man den Hund derart in Seitenlage, daß der Fettvorhang nicht auf die Einstichstelle fallen kann, im Normalfall also die rechte Seitenlage. Sodann durchsticht man mit einer dünnen Kanüle an der vorgesehenen Stelle die Bauchdecken und überzeugt sich durch Ansaugen von Luft, ob man sich in der Luftkuppel oberhalb der Bauchorgane befindet. Auf diese Art kann man mit Sicherheit eine Verletzung & von Bauchorganen vermeiden. Nach dieser Prüfung macht man einen Hautschnitt, der nicht länger sein soll, als die Trokarhülse stark ist. Wird der Hautschnitt zu klein gemacht, so stülpen sich die Hautränder ein und erschweren das Einführen des Trokars. Bei zu großem Hautschnitt kann neben der Trokarhülse Luft aus der Bauchhöhle entweichen. Nun wird unter bohrender Bewegung der Dreikanttrokars vorsichtig in Richtung Bauchhöhle eingeführt. Der hierzu notwendige

Druck ist gering, wenn der Hautschnitt genügend tief war. Nach Durchstoßen des Peritoneums, was man an einem Ruck merkt, nimmt man den Trokar zurück, überprüft, ob Luft austritt und schiebt nunmehr die Trokarhülse etwa parallel der Linea alba weiter nach kranial in die Bauchhöhle. Das Durchstoßen der Bauchdecken mit dem Trokar ist besonders bei kleinen Hunden der gefährlichste Teil der Laparoskopie. Da bei kleinen Hunden das Pneumoperitoneum nur niedrig ist, können bei kräftigem Zustoßen leicht Bauchorgane verletzt werden. Es ist deshalb zweckmässig, den Trokar nicht senkrecht, sondern mit schräg nach vorwärts geneigter Spitze einzuführen. Außerdem empfiehlt es sich, mit der linken Hand die Trokarspitze so zu fixieren, daß sie nicht tiefer als beabsichtigt in die Bauchhöhle eindringen kann.

Nachdem die Trokarhülse in die richtige Lage gebracht und der Trokar entfernt wurde, wird der Hund wieder auf den Rücken gelegt. Danach wird der Lampenträger mit bereits eingesetzter Optik so weit eingeführt, daß die Spitze des Instrumentes mit Lampe und Optik gerade aus der Trokarhülse austritt. Der Lampenträger ist mit einer Zentimetermarkierung versehen, an der festzustellen ist, wie weit das Gerät über die Trokarhülse hinaus in die Bauchhöhle reicht.

Für die weitere Untersuchung muß der Untersuchungsraum verdunkelt werden. War die Optik nicht vorgewärmt, so beschlägt sie nach der Einführung und es dauert etwa 5 Min., bis ein klares Bild vorhanden ist. Klärt sich die Optik innerhalb dieser Zeit nicht, bleibt also das Bild verschwommen und trübe, so ist die Optik mit Blut oder Bauchhöhlenflüssigkeit verunreinigt und muß herausgenommen und gereinigt werden. Wenn beim Einstich mit dem Trokar ein größeres Gefäß verletzt worden ist, so kann Blut an der Trokarhülse herablaufen und die Optik immer wieder verschmieren. In solchen Fällen kam die Blutung immer spontan zum Stehen, wenn kurze Zeit abgewartet und jede Bewegung mit dem Laparoskop vermieden wurde. Sieht man nach Einführen des Instrumentes überhaupt kein Bild, sondern nur einen gelben oder roten Schimmer, so liegt die Optik auf oder zwischen Fettvorhang, Netz, Darmschlingen, Leberlappen usw. Durch Zurückziehen des Gerätes und der Hülse bis dicht an die Bauchwand muß nun versucht werden, mit der Optik in den über den Eingeweiden lie-

genden Luftmantel zu kommen. Bekommt man auch dann kein klares Bild, so ist es ratsam, die Laparoskopie abubrechen, weil mit großer Wahrscheinlichkeit Fettvorhang oder Netz bei Anlage des Pneumoperitoneums mit Luft gefüllt wurden, und es leicht durch unkontrollierbare Bewegungen zu Gefäßzerreißen kommen kann. Grundsätzlich müssen alle Bewegungen mit dem eingeführten Laparoskop durch das Auge überwacht werden. Jede Berührung von Organen ist zu vermeiden. Die Lampe des Fotolaparoskops wird bei wiederholter Benutzung so heiß, daß die geringste Berührung zu einer Verbrennung führen kann.

Voraussetzung einer erfolgreichen Untersuchung sind ausreichende Kenntnisse der topographischen Anatomie und ein räumliches Vorstellungsvermögen. Sehr schwierig sind für den Anfänger Größenbestimmungen, da es an Vergleichsmöglichkeiten fehlt. Durch die Einführung von Sonden mit Zentimeterenteilung kann diese Schwierigkeit beseitigt werden. Wenn man hierfür keine dritte Einstichstelle schaffen will, empfiehlt es sich, passende Sonden durch die Pneumoperitoneumkanäle einzuführen. Die Betrachtung und Beurteilung der Organoberflächen darf nicht nur im auffallenden Licht erfolgen, sondern soll auch bei seitlicher Beleuchtung vorgenommen werden, da so Unebenheiten viel besser erkannt werden können.

Die Betrachtung der Bauchhöhle und ihrer Organe erfolgt am zweckmäßigsten nach einem festen Schema. Die Untersuchung beginnt mit der Besichtigung der linken vorderen Bauchhöhle, in der die linken Leberlappen mit ihren Rändern dem Magen anliegend leicht aufzufinden sind. Durch vorsichtige Verlagerung des Hundes, bei der sich der Fettvorhang verschiebt, muß als erstes geprüft werden, ob bei dem Patienten ein Ligamentum teres ausgebildet ist. Ist kein Ligamentum teres vorhanden, so kann im Anschluß an die linke vordere Bauchhöhle die entsprechende rechte und damit die Leber im Zusammenhang besichtigt werden. Bei stark ausgebildetem Fettvorhang muß die Spitze des Laparoskops bei dem Wechsel von der linken in die rechte Bauchhöhle nahe an die Zwerchfellkuppe herangeführt werden, weil sonst die Gefahr zu groß ist, daß die Optik mit dem Fett in Berührung kommt. Diese Gefahr wird durch Hochlagerung des Vorderkörpers, wodurch der Fettvorhang nach kaudal

fällt, weiter verringert. Bei schwach ausgebildetem Fettvorhang und fehlendem Ligamentum teres ist der Wechsel von der einen Bauchhöhlenhälfte in die andere ohne weiteres möglich. Die Untersuchung geht im entgegengesetzten Uhrzeigersinn weiter, restliche rechte Bauchhöhlenhälfte, Beckenhöhle, restliche linke Bauchhöhle.

Ist ein Ligamentum teres vorhanden, so darf die Untersuchung nur im Uhrzeigersinn erfolgen, linke vordere, linke hintere Bauchhöhle, Beckenhöhle, rechte hintere, rechte vordere Bauchhöhle. Niemals darf das Instrument vom Ausgangspunkt im entgegengesetzten Uhrzeigersinn durch die Bauchhöhle geführt werden, weil hierbei das Ligamentum teres abgerissen wird.

Man erhält durch die Betrachtung in Rückenlage des Patienten etwa das gleiche Bild, wie es sich auf dem Sektionstisch nach Öffnen der Bauchdecken bietet. Erst wenn eine allgemeine Übersicht gewonnen ist, erfolgt die nähere Betrachtung der zu untersuchenden Organe. Durch weitgehende Verlagerung des Patienten, Seitenlage, Beckenhoch- und Beckentieflage versucht man optimale Verhältnisse für die Betrachtung der verschiedenen Organe zu gewinnen. Nötigenfalls muß die Sonde zu Hilfe genommen werden. Im Anfang hat man sich davor zu hüten, zu nahe an die Objekte heranzugehen. Man verliert dabei die Übersicht und bekommt falsche Größenvorstellungen. Bei 1 cm Abstand vom Objekt vergrößert die Optik 4,5 mal. Im Abstand von 4 cm sieht man das Bild in natürlicher Größe. Die oft schwierige Orientierung in der Bauchhöhle kann erheblich erleichtert werden, wenn man von Fingereindrücken auf die Bauchdecke ausgeht, die von innen leicht zu finden sind.

Nach Abschluß der Betrachtung der Bauchhöhle wird der Lampenträger mit Optik herausgezogen. Die Trokarhülse wird der Bauchwand flach angelegt und die Luft langsam, aber möglichst vollständig abgelassen. Bei schnellem Ablassen der Luft und Steilstellung der Trokarhülse kann es vorkommen, daß Teile von Netz oder Fettvorhang in die Trokarhülse mitgerissen werden und diese verschließen. Die Einstichstelle wird mit einer tiefgreifenden Naht, die etwa 5 Tage liegenbleiben soll, verschlossen. Nach Entfernung der Pneumoperitoneumkanüle wird ein Verband angelegt, um das Lecken und Kratzen an den Wundstellen zu verhindern. Eine besondere Nachbehandlung

ist nicht notwendig. Die Patienten können, wenn die Narkose vollständig abgeklungen ist, normal gefüttert werden. Der Eingriff wird so gut vertragen, daß er schon mehrfach ambulant durchgeführt wurde. Ein kurzer Temperaturanstieg am gleichen oder am nächsten Tage ist ohne Bedeutung.

### Leberpunktion.

Für die Leberbiopsie stehen 2 Methoden zur Verfügung, die blinde und die gezielte Leberpunktion. Am Menschen wurde die erste blinde Punktion schon 1895 von *Luca t e l l o* ausgeführt. Praktische Bedeutung für die Diagnose der Lebererkrankungen hat sie erst 1939 durch *R o h o l m* und *I v e r s e n* erhalten. Als Gefahrenmomente werden von den Gegnern der blinden Punktion genannt die fehlende Kontrolle über Blutungen, gallige Peritonitis durch Anstecken eines größeren Gallenganges, Keimstreuung durch Anstecken eines Leberabszesses oder einer Echinokokkenblase, Verletzung anderer Bauchorgane und Irreführung in der Diagnose bei lokalen Erkrankungen. Für den Hund wird die Methode von *C h a n d r a s e k h a r a* und *D ' S o n z a* (1952) empfohlen.

Bei der gezielten Leberpunktion (*K a l k*, *B r ü h l* und *S i e k e* 1943) erfolgt die Materialentnahme in Verbindung mit der Laparoskopie. Die Vorteile der gezielten Punktion sind so offensichtlich, daß sie nicht erst genannt zu werden brauchen. Zweck der eigenen Untersuchung war in erster Linie, eine geeignete Punktions-technik für den Hund zu entwickeln und die verschiedenen Instrumente auf ihre Brauchbarkeit zu überprüfen. Erst in zweiter Linie dienten die Untersuchungen bisher diagnostischen Zwecken. Im allgemeinen genügt beim Hund die makroskopische Betrachtung der Leber, um eine klinische Diagnose und Prognose stellen zu können. Wenn man häufig Gelegenheit hat, das laparoskopische Bild mit dem Sektionsbefund und der histologischen Untersuchung zu vergleichen, so kann in den meisten Fällen auf eine Leberpunktion verzichtet werden. Die Bedeutung der gezielten Punktion liegt für den Hund nicht in ihrem Wert für die tägliche Diagnostik, sondern in der Klärung wissenschaftlicher

Fragen, wie z.B. Entwicklung der Cirrhose, Bedeutung der Fett-leber usw.

Die Punktion beginnt mit der Wahl der Einstichstelle in die Leber. Erst wenn die Punktionsstelle in der Leber festliegt, sucht man durch Fingereindrücke in die Bauchdecken die dazu am günstigsten liegende Hauteingangsstelle. Wenn eine lokale Erkrankung vorliegt, muß selbstverständlich an dieser Stelle punktiert werden. Liegen mehrere gleichartige Herde vor, so empfiehlt es sich, die Entnahmestelle für das Untersuchungsmaterial so zu wählen, daß die Punktionskanüle zum mindesten senkrecht eingeführt werden kann. Besser ist es, wenn durch den Druck der Nadel die Leber von ihren Anheftungstellen weg in Richtung Bauchhöhle gedrängt wird. Dadurch straffen sich die Leberkapsel und das Lebergewebe und die Kanüle kann sicher gehandhabt werden. Wird umgekehrt die Leber mit der Kanüle in die Zwerchfellkuppel hineingeschoben, so ist starker ruckartiger Druck notwendig, um in das Lebergewebe einzudringen. Dabei verliert man leicht die genaue Kontrolle über Einstichort und Einstichtiefe. Aus diesen Gründen liegen die Einstichstellen durch die Haut in der Regel nahe am Rippenbogen oder in der Schaufelknorpelgegend. Wiederholt wurde die Kanüle auch durch die letzten Zwischenrippenräume eingeführt. Soweit dabei die Brusthöhle passiert werden mußte, wurde, um einen Pneumothorax vorzubeugen, gleichzeitig mit Herausnahme der Kanüle die Luft aus der Bauchhöhle abgelassen. Komplikationen wurden danach nie beobachtet.

Liegt eine diffuse Lebererkrankung vor, so wählt man eine Punktionsstelle, die nahe am Leberrand liegt. Hier ist die Gefahr, ein größeres Gefäß oder einen größeren Gallengang anzustechen, am geringsten. Die Nähe der Gallenblase wird möglichst vermieden, um einer Verletzung, die zu einer galligen Peritonitis führen kann, vorzubeugen.

Da weitaus die besten Ergebnisse mit der Leberpunktionszange nach R o b b e r s (1951) erzielt wurden, soll nur diese Methode näher geschildert werden.

An der gewählten Hautstelle wird mit einer Lanzette ein kleiner Hautschnitt vorgenommen. Bei Benutzung des Originalmodelles wird der Trokar mit Hülse durch die Bauchwand eingeführt. Sobald das Peritoneum durchtrennt ist, wird der Trokar mit der Punktionszange ausgewechselt. Bei dem Fischer-Modell (Firma Fischer, Freiburg/Br.) ist es nicht mehr notwendig, einen Trokar zu verwenden, weil das geschlossene Instrument genügend scharf ist, um die Bauchdecken zu durchtrennen. Um die Schärfe des Gerätes zu erhalten, wird der Hautschnitt mit der Lanzette möglichst tief gemacht. Nach Durchstoßen des Peritoneums nimmt der Untersucher das Laparoskop in die linke und die Leberpunktionszange in die rechte Hand. Nach Öffnen der Zange bis zum Anschlag wird unter laparoskopischer Kontrolle in die zur Entnahme vorgesehene Leberstelle eingegangen. Die Punktionstiefe kann verschieden gehalten werden. Nach Schließen der Zange wird das Instrument vorsichtig in der Punktionsstelle gedreht, um sicher alle Verbindungen mit der Leber zu lösen. Das Gerät bleibt noch einen Augenblick zur Gefäßkompression in der Entnahmestelle liegen und wird dann in geschlossenem Zustand herausgenommen. Der gewonnene Leberpfropf kommt sofort in eine 10%ige Formalinlösung.

Der Hauptvorteil des Instrumentes ist die absolute Sicherheit der Materialgewinnung. Der Nachteil, daß man nicht aus größerer Tiefe Material gewinnen kann, ist für die kleine Leber des Hundes ohne Bedeutung. Die Verletzung der Leber ist kaum größer als mit den anderen Instrumenten, da die maximale Weite der Greifer nur 2,5 mm beträgt. Der Schaft des Instrumentes ist allerdings dicker als die sonstigen Funktionskanülen. Dies hat aber nur Bedeutung für den Einstich durch die Bauchdecken. Ob zweckmäßigerweise das Originalmodell mit Trokar und Hülse oder die Fischer-Zange benutzt werden, muß im Einzelfall entschieden werden. Genügt eine einmalige Materialentnahme und besteht keine Blutungsgefahr, so kann das Fischer-Modell verwandt werden. Nach Benutzen des Fischer-Modelles muß die Laparoskopie beendet werden, weil sonst durch die Bauchdeckenöffnung Luft nach außen oder in die Unterhaut entweicht. Im allgemeinen ziehen wir das Originalmodell vor, weil man wiederholt punktieren und auch Maßnahmen zur Blutstillung durch die liegende Hülse sofort ergreifen kann.

Bei Verwendung der Leberpunktionssnadel nach R o h o l m und I v e r s e n konnte in 25% der Fälle kein brauchbares Material gewonnen werden. Bei dieser Methode wird mit der scharf-randigen gezähnten Kanüle ein Lebergewebszylinder ungeschnitten, der durch den Sog einer Spritze aspiriert werden muß.

Die besonders in Amerika viel benutzte Vim-Silverman-Nadel ist nach unseren Erfahrungen für den Hund nicht zu empfehlen. Die Nadel besteht aus einer Hülse mit Trokar und Spaltnadel. Nachdem der Trokar die Leberkapsel durchbohrt hat, wird er herausgenommen und durch die Spaltnadel ersetzt. Die Spaltnadel ist 2 cm länger als der Trokar und dringt deshalb beim Verschieben 2cm tief in die Leber ein. Wird nun die Hülse unter leichten Drehbewegungen bis zur Spitze der Spaltnadel vorgeschoben, so wird das von der Spaltnadel erfasste Lebergewebe herausgeschnitten. Die Nadel hat 2 Nachteile. Bei weicher Leber gelingt es oft erst nach mehrfacher Funktion Material zu gewinnen. Außerdem ist die Nadel für die Hundeleber zu groß. Bei einer Einstichtiefe von mindestens 2 cm muß man damit rechnen, daß größere Gefäße oder Gallengänge verletzt werden. Erfolgt die Punktion am Lebertrand, so läßt man Gefahr, den Leberlappen ganz zu durchstoßen und tiefer gelegene andere Organteile zu verletzen.

Nach Anwendung jeder Methode ist die Punktionsstelle sofort nach Entnahme des Materials durch das Laparoskop zu kontrollieren. Die Blutung steht im allgemeinen innerhalb von 3 Min. länger anhaltende Blutungen wurden bei chronischer Stauungsleber und bei Cirrhose beobachtet, weshalb bei diesen beiden Erkrankungen von der Punktion abgeraten werden muß. Bei der Cirrhose hindert offenbar der Bindegewebsreichtum und der Verlust der Elastizität die Schließung des Stichkanals. Die länger anhaltende Blutung bei der Stauungsleber erklärt sich durch die enorme Blutfülle des Organs bei dieser Erkrankung. Es ist selbstverständlich, daß auch immer dann eine Punktion nicht vorgenommen werden darf, wenn die Blutgerinnung gestört ist. Phosphorvergiftung oder Verdacht der Phosphorvergiftung sind deshalb eine strenge Kontraindikation. Bei länger dauernder Blutung können Auftröpfeln einer Adrenalinlösung, Kompression oder Kauterisation der Punktionsstelle versucht werden.

Die Firma Sass-Wolf stellt eine Koagulationselektrode her, die durch die Hülsen der Punktionsnadel eingeführt werden kann.

Mit der Robberszange läßt sich auch mühelos Material aus der Milz entnehmen. Da es beim Hund infolge der Narkose nicht selten zu einer Stauungsmilz kommt, hält in der Regel die Nachblutung länger an als bei der Leberpunktion.

Gelegentliche Punktionen von Harnblase, Zystenniere, Eierstocks- und Prostatazysten, geblähten Darmschlingen etc. wurden ausnahmslos gut vertragen. Es müssen feine Kanülen benutzt werden und so viel Inhalt entfernt werden, daß die Wände der Hohlorgane unter keinem besonderen Druck mehr stehen. Grundsätzlich soll man mit der Punktion zurückhaltend sein, da bei infektiösem Inhalt der Hohlorgane immer mit einer Infektion der Bauchhöhle gerechnet werden muß.

#### Zwischenfälle und Gefahren der Laparoskopie.

Es ist selbstverständlich, daß die Laparoskopie wie jede andere endoskopische Methode eine längere Übung des Ausführenden erfordert. Bei guter Technik und einer längeren Erfahrung sind die Gefahren der Methode sehr gering. Alle unsere Zwischenfälle ereigneten sich bei den ersten Untersuchungen. Im Verlauf der letzten 200 Untersuchungen sind keine nennenswerten Komplikationen mehr aufgetreten.

Folgende Zwischenfälle und Komplikationen sind möglich :

1. Eine Infektion des Peritoneums. Wenn unter strenger Beachtung der Regeln der Asepsis gearbeitet wird, hat diese Gefahr keine praktische Bedeutung. Wir haben bisher nie eine Infektion des Peritoneums beobachtet. Bei vielen Hunden kommt es nach dem Eingriff zu einem kurz andauernden Temperaturanstieg und zu einer mäßigen Leukocytose. Anfangs glaubten wir, eine Infektion annehmen zu müssen und behandelten mit Antibiotica. Später stellten wir fest, daß es sich um eine harmlose Reaktion des Organismus handelt, und daß Temperatur und Leukocytenzahl ohne jede Behandlung zur Norm abfallen. Gelegentliche Eiterungen im Bereich der Einstichstelle

sind beim Hund nicht immer zu vermeiden. Sie blieben in allen Fällen auf die Haut und Unterhaut beschränkt. Da die Optik nicht auskochbar ist, sondern nach der Reinigung 24 Stunden lang in Formalindampf aufbewahrt werden muß, kann, wenn nur ein Gerät zur Verfügung steht, an einem Tag nicht mehr als eine Laparoskopie vorgenommen werden.

2. Eine Luftembolie. Humanmedizinische Literaturangaben lassen erkennen, daß dieser Zwischenfall sehr selten ist. H a r t l e i b (1955) beschreibt 2 Fälle mit tödlichem Ausgang. Bei beiden Patienten wurde mit der Pneumoperitoneumnadel die Leber angestochen und Luft hineingefüllt. Bei den eigenen Untersuchungen kam keine Luftembolie zur Beobachtung. Wenn die Einstichstelle sorgfältig gewählt wird und die Lage der Instrumente in der Bauchhöhle überprüft wird, ist die Gefahr der Luftembolie praktisch bedeutungslos.

3. Das Anstechen innerer Organe. Bei einem Hund wurde mit der Pneumoperitoneumkanüle eine geblähte Darmschlinge angestochen. Nach der Entfernung des Trokars entströmten Gase und flüssiger Darminhalt. Die Kanüle wurde vorsichtig tiefer in das Darmlumen eingeführt. Nach Beendigung der spontanen Entleerung wurde mit einer Spritze soviel Darminhalt als möglich abgesaugt. Sodann wurde die Kanüle entfernt, nachdem sie mit physiologischer Kochsalzlösung durchgespült und der Trokar eingeführt war. Auf gleiche Weise wurde bei einem anderen Patienten, bei dem die mit Eiter angefüllte Gebärmutter angestochen war, verfahren. Beide Patienten vertrugen den Zwischenfall reaktionslos. Bei einem dritten Hund, einem Dackel mit Ascites, wurde nach Entfernung der Bauchhöhlenflüssigkeit und anschließender Luftfüllung die Leber mit dem Laparoskopetrokar verletzt. Es war versäumt worden, nach Ablassen der Ascitesflüssigkeit die Bauchhöhle zu palpieren. Dadurch war eine starke Lebervergrößerung unerkannt geblieben. Bei der sofort vorgenommenen Laparotomie zeigte es sich, daß, obwohl ein Leberlappen ganz durchstochen war, die Blutung bereits zum Stehen gekommen war. Da Leberkrebs vorlag, wurde der Hund getötet.

Alle 3 Zwischenfälle wären bei sorgfältiger Untersuchung vermeidbar gewesen. Die Laparoskopie ist nicht prima sondern ultima ratio aller internistischen Untersuchungen.

4. Die Emphysembildung. Das beim Menschen bei Anlage des Pneumoperitoneums gelegentlich auftretende Media<sup>s</sup>tinal-emphysem wurde von uns beim Hund nicht beobachtet. Als Ursache wird beim Menschen im allgemeinen eine Hiatushernie angenommen. W e n d e r o t h (1954) zählte bei Durchsicht der Weltliteratur 53 Fälle. Da auch beim Hund mit dieser Möglichkeit gerechnet werden muß, ist es ratsam, von Beginn der Anlage bis zum Ablassen des Pneumoperitoneums auf das Auftreten eines Hautemphysems im Bereich der Vorderbrust zu achten und beim geringsten Zeichen des Luftübertrittes von der Bauch- in die Brusthöhle das Pneumoperitoneum sofort abzulassen.

Zu Beginn unserer Untersuchungen war das Aufblasen von Netz oder Fettvorhang die häufigste und störendste Komplikation. Da im allgemeinen die einströmende Luft das Netz oder das Fettgewebe von der Pneumoperitoneumkanüle abstreift, ist es selten, daß alle Luft in das Netz oder Fettgewebe gelangt. Meist handelt es sich nur um partielle Aufblasung in etwa Faustgröße. Aber auch sie sind groß genug, um den Überblick in der Bauchhöhle erheblich zu stören. Bei einem massiven Aufblasen von Netz oder Fettvorhang, das wir 3 mal erlebten, entsteht kein freies Pneumoperitoneum. Bei Einführen des Lapparoskopes bekommt man in diesen Fällen keine freie Sicht, man sieht nur einen gelb-rötlichen Schimmer oder spinnwebartige Gebilde. Mit zunehmender Erfahrung gewinnt man bald ein Gefühl dafür, wenn mit der Pneumoperitoneumnadel Netz oder Fettvorhang angestochen wurden. Ist dies geschehen, so genügt im allgemeinen das Zurückziehen der Kanüle, um die angestochenen Teile abgleiten zu lassen. Sehr wichtig ist es, während der Luftfüllung darauf zu achten, ob die Bauchdecken sich gleichmäßig vorwölben. Gelangt die Luft nicht in die freie Bauchhöhle, sondern z.B. in den Fettvorhang, so ist eine asymmetrische Füllung des Bauches wahrscheinlich. Um eine sorgfältige Beobachtung zu gewährleisten, deckt man die Bauchdecken erst nach Anlage des Pneumoperitoneums mit sterilen Tüchern ab.

Ein präperitoneales Emphysem kann bei ungenügend tiefem Einstich entstehen und besonders dann, wenn das Bauchfell durch den Druck der Kanüle nicht durchstoßen, sondern von der Unterlage abgehoben wird. Diese Komplikation wurde von uns nicht beobachtet.

Häufiger war ein subkutanes Emphysem in der Nähe der Einstichstelle. Dieses entsteht in der Regel nicht durch eine falsche Lage der Kanüle, sondern dadurch, daß bei praller Luftfüllung seitlich der Kanülen Luft aus der Bauchhöhle in die Unterhaut entweicht. Die Ausdehnung ist meist gering und die Resorption erfolgt in wenigen Tagen. Die Komplikation kann vermieden werden, wenn die Bauchhöhle nicht zu prall mit Luft gefüllt wird. Ein bis in die Gliedmaßen reichendes subkutanes Emphysem kam bei einem Patienten dadurch zustande, daß sich die zunächst richtig liegende Kanüle im Laufe der Untersuchung unbemerkt in die Unterhaut verlagerte. Die zur Nachfüllung des Pneumoperitoneums erforderliche Luft gelangte in diesem Falle in die Unterhaut. Dieser Zwischenfall hat sich nicht wiederholt, seitdem die Kanüle möglichst weit in die Bauchhöhle eingeführt und mit einer Klemme an der Bauchwand befestigt wurde.

5. Blutungen. Beim Einführen der Trokare können Blutgefäße in der Bauchwand und in den Organen der Bauchhöhle verletzt werden. Besondere Aufmerksamkeit erfordert die Arteria epigastrica. Bei regelwidriger Führung des Laparoscops in der Bauchhöhle besteht Gefahr, das oft nur sehr dünne Ligamentum teres abzureißen, wodurch eine Blutung eintreten kann. Weiter können bei Anlage des Pneumoperitoneums Verwachsungen infolge der starken Dehnung der Bauchdecken gelöst und dabei Gefäße eröffnet werden. Das Gleiche kann sich bei Aufblasen des Netzes oder des Fettvorhanges ereignen. Mit dem Vorhandensein von Verwachsungen muß bei allen laparotomierten Hunden gerechnet werden. Am besten unterläßt man bei derartigen Patienten die Laparoskopie überhaupt. Bei 3 hysterektomierten Hündinnen, die wegen unklarer Erscheinungen im Abdomen laparoskopiert wurden, war durch Verwachsungen die Sicht so behindert, daß im Hinblick auf das eingegangene Risiko die Untersuchung nicht lohnend war.

6. Ein Versagen von Herz und Kreislauf. Durch die stark wechselnde Druckschwankung bei Anlage und Ablassen des Pneumoperitoneums ist der Kreislauf besonders gefährdet. Kreislaufdekompensierte Patienten müssen von der Laparoskopie ausgeschlossen werden. Bei allen anderen Patienten müssen Zufuhr und Ablassen der Luft langsam erfolgen, damit der Kreislauf sich an die veränderten Druckverhältnisse anpassen kann.

Die Tatsache, daß die Zwischenfälle nur zu Beginn unserer Untersuchungen auftraten, beweist, daß die Mehrzahl dieser Vorkommnisse durch genaue Voruntersuchung und sorgfältige Technik vermieden werden kann. Die Zwischenfälle bei den ersten Untersuchungen zwangen zu kritischem Überlegen und Handeln und führten dazu, daß die weiteren Untersuchungen ohne Komplikationen durchgeführt werden konnten. Wer sich in die Methode einarbeiten will, beginnt am zweckmässigsten mit einem großen Hund mit Ascites. Laparoskopien an kleinen Hunden ohne Ascites erfordern ausreichende Erfahrung und die sichere Beherrschung der Technik.

#### Indikationen und Kontraindikationen der Laparoskopie.

Unsere Erwartung, mit Hilfe der Laparoskopie eine befriedigende Diagnose und Differentialdiagnose der Lebererkrankungen des Hundes zu ermöglichen, hat sich voll erfüllt. Keine der anderen überprüften Untersuchungsmethoden liefert auch nur annähernd gleichwertige Ergebnisse. Die Erfassung der latenten Hepatopathien, die Klärung tumoröser Veränderungen der Leber und die Differentialdiagnose des Ikterus ist ohne Laparoskopie meist nicht möglich. Nach unseren nunmehr vorliegenden, nicht geringen Erfahrungen gibt es an der Leber des Hundes keine exakte Diagnose ohne Laparoskopie. Der Eingriff ist bei Beherrschung der Technik so ungefährlich, daß er schon beim bloßen Verdacht einer Lebererkrankung vorgenommen werden kann und soll.

Die Bedeutung der Laparoskopie beschränkt sich nicht auf die Leberdiagnostik. Ihre Indikationsgebiete sind viel umfassender. Wir wenden heute die Laparoskopie bei all den Erkrankungen im Bereich der Bauch- und Beckenhöhle an, die durch andere, einer modernen inneren Klinik zur Verfügung stehende Untersuchungsmethoden nicht geklärt werden können. Voraussetzung ist selbstverständlich, daß nach Lage der Dinge von der Laparoskopie eine Klärung erwartet werden kann. Da die Röntgendiagnostik beim Hund bisher nicht so entwickelt ist wie beim Menschen, benutzen wir die Laparoskopie auch in solchen Fällen, in denen beim Menschen vielfach durch die Röntgenuntersuchung eine Klärung herbeigeführt wird.

Abgesehen von den Lebererkrankungen wurde die Laparoskopie bisher bei folgenden Erkrankungen angewandt :

1. Ascites. Die Laparoskopie ist die Methode der Wahl zur Diagnose und Differentialdiagnose der Flüssigkeitsansammlungen in der Bauchhöhle. Einen Ascitespatienten kann man ohne jedes Risiko laparoskopieren. Selbst Patienten mit dekompensiertem Kreislauf vertragen den Eingriff gut, wenn die Ascitesflüssigkeit langsam durch Luft ersetzt und wenn nach Beendigung der Untersuchung das Pneumoperitoneum ganz allmählich abgelassen wird. Lebercirrhose, chronische Stauungsleber, Leber- und Peritonealkrebs und tuberkulöse Peritonitis konnten als häufigste Ursachen erkannt und unterschieden werden. Das Vorliegen eines nephrotischen Ergusses kann leicht durch Serumweiß- und Harnuntersuchung ausgeschlossen werden.

2. Chronische Erkrankungen des Peritoneums. Auch für die chronischen Erkrankungen des Peritoneums, die ohne Ascites verlaufen, eignet sich die Methode vorzüglich, wenn nicht ausgedehnte Verwachsungen bestehen.

3. Tumoren. Unklare Tumoren in der Bauch- und Beckenhöhle sind eine besondere Indikation zur Laparoskopie. Häufig wird erst durch die Laparoskopie geklärt, von welchem Organ der Tumor ausgeht, um welche Art es sich handelt und ob ausgedehnte Metastasen vorliegen. Tumoren der Leber, der Milz, der Niere und der Eierstöcke können sicher, Geschwülste der Prostata, des Uterus und des Rectums in vielen Fällen erkannt werden. 2 mal wurde auch ein Magentumor diagnostiziert. In dem einen dieser Fälle handelte es sich um Krebs, in dem anderen um Leukose, Lymphknotentumoren oder Metastasen in den Lymphknoten werden nur dann mit einiger Sicherheit festgestellt, wenn sie zu einer erheblichen Vergrößerung geführt haben. In vielen Fällen wird die Laparoskopie als harmloser Eingriff die Frage sofort entscheiden können, ob ein Tumor operabel ist. Leider ist dies in den meisten Fällen nicht der Fall. Unbefriedigend ist die Laparoskopie bei sehr großen Tumoren, die große Teile oder fast die ganze Bauchhöhle ausfüllen und dadurch eine Übersicht mit dem Laparoskop unmöglich machen.

4. Pankreaserkrankungen. Das normale Pankreas ist nur mit einigem Geschick nach Beiseiteschieben des Netzes und Verlagerung von Darmschlingen sichtbar. Wenn es aber durch Tumoren oder Zysten

vergrößert ist, dürfte die Erkennung nicht schwierig sein. Wir haben einen derartigen Fall noch nicht beobachten können.

5. Milzkrankungen. Primäre Erkrankungen der Milz sind beim Hund selten, ihre Aufdeckung ist meist ein Zufallsbefund während der Untersuchung.

6. Darmerkrankungen. Erkrankungen des Darmes sind mit einer Ausnahme keine Indikation für die Laparoskopie. Bei Mastdarmschwülden gibt die laparoskopische Untersuchung gute Aufschlüsse über die Ausdehnung. Die praktisch sehr bedeutungsvolle Frage, ob eine Fremdkörpererkrankung vorliegt, kann durch die Laparoskopie nicht geklärt werden.

7. Nierenerkrankungen. Sie werden kaum Anlaß zur laparoskopischen Untersuchung sein, obwohl wir sehr interessante Befunde (frischer Infarkt, Zyste, Hydronephrose) erheben konnten, die durch die übrigen Untersuchungen nicht aufgedeckt worden waren. Deshalb sollen bei jeder Laparoskopie auch die etwas schwieriger zugänglichen Nieren betrachtet werden.

8. Gynäkologische Erkrankungen. Sehr gute Dienste kann die Laparoskopie für die Diagnose gynäkologischer Erkrankungen leisten. Während besonders bei fetten Hunden die normalen Geschlechtsorgane nur schwer zu finden sind, lassen sich alle Vergrößerungen, wie Eierstocktumoren und Zysten, trächtiger Uterus, Uterustumoren und auch die Pyometra sehr leicht erkennen. Da bei der Pyometra, besonders wenn sie zu praller Füllung der Bauchhöhle führt, die Gefahr des Anstechens besteht, sehen wir bei Pyometraverdacht von der Laparoskopie ab. Trächtigkeit ist keine absolute Kontraindikation für die Durchführung der Laparoskopie. Der Eingriff wurde von allen trächtigen Hündinnen gut vertragen. Nur füllt der hochträchtige Uterus die Bauchhöhle so weit aus, daß die Untersuchung der übrigen Organe nur unvollständig gelingt.

K o n t r a i n d i s i e r t ist die Anwendung der Laparoskopie bei Patienten mit schweren Dekompensations-Zuständen von Herz und Kreislauf. Nur wenn derartige Patienten einen Ascites aufweisen, kann die Untersuchung durchgeführt werden.

Zu sehr erheblicher Dyspnoe kommt es, wenn bei Hunden mit Hydrothorax das Pneumoperitoneum angelegt wird. Deshalb unterbleibt der Eingriff am besten oder wird nur mit ganz geringer Luftfüllung vorgenommen.

Auf keinen Fall dürfen Hunde mit dem Verdacht einer Zwerchfellruptur oder einer Zwerchfellhernie laparoskopiert werden. Im humanmedizinischen Schrifttum gelten alle akut entzündlichen Erkrankungen im Bereich der Bauchhöhle als Kontraindikationen. Auch wir waren bemüht, uns an diese Regel zu halten. Die Tatsache, daß wir bei 2 Laparoskopien, die wegen unklarer Erscheinungen im Abdomen vorgenommen wurden, eine diffuse Peritonitis feststellten, beweist, wie schwierig die Diagnose der akuten Bauchfellentzündung beim Hund sein kann.

Auf das Risiko der Laparoskopie bei Hunden mit ausgedehnten Laparotomienarben wurde bereits hingewiesen.

#### Laparoskopie oder Probelaparotomie.

Schon aus den angeführten Indikationen und Kontraindikationen geht hervor, daß Laparoskopie und Probelaparotomie in der Mehrzahl der Fälle keine konkurrierenden Untersuchungsmethoden sind. Die Hauptindikationsgebiete der Laparoskopie, die Erkrankungen der Leber und die Differentialdiagnose des Ascites, bieten dem Chirurgen keinerlei Eingriffsmöglichkeiten. Er muß sich auf die Eröffnung der Bauchhöhle beschränken. Lediglich zur Stellung einer Diagnose ist die Laparoskopie <sup>der</sup> erheblich geringere und ungefährlichere Eingriff. Die Laparoskopie kann ohne großes Risiko ambulant durchgeführt werden, zum mindesten kann der Patient nach 1 oder 2 Tagen entlassen werden. Die Probelaparotomie dagegen erfordert eine längere klinische Überwachung. Die Laparotomie bietet bei derartigen Patienten lediglich den Vorteil, daß die Organe nicht nur betrachtet, sondern auch palpiert werden können. Andererseits ist aber die Sicht bei der Laparoskopie erheblich größer. Jede der beiden Methoden hat ihre speziellen Indikationsgebiete. Darm-erkrankungen, wie Invagination- und Fremdkörperverdacht sind keine Anwendungsgebiete für die Laparoskopie. Auch bei Pyometraverdacht ziehen wir die Probelaparotomie vor. Bei Tumoren wird im Einzel-

fall unterschieden werden müssen, welches Verfahren zu wählen ist. Nach unseren Erfahrungen bietet die Entscheidung, ob Laparoskopie oder Probelaparotomie, keine ernsthaften Schwierigkeiten.

### Laparoskopische Photographie.

Es lag nahe, die Ergebnisse der laparoskopierten Untersuchungen im Bild festzuhalten. Zur Verwirklichung dieses Wunsches wurde die fotolaparoskopische Ausrüstung der Firma Sass-Wolf, Berlin, beschafft und benutzt. Mit dieser Ausrüstung ist es möglich, ohne besondere Vorbereitungen, ohne großen Zeitverlust und ohne Gefahren für den Patienten brauchbare Bilder zu erhalten.

Abgesehen von den optischen Voraussetzungen ist das Gelingen der laparoskopischen Aufnahmen im wesentlichen eine Frage der Beleuchtungsmöglichkeiten. Dies Problem wird von den verschiedenen Autoren und Firmen auf verschiedene Weise zu lösen versucht. Die besten Belichtungsverhältnisse werden sicherlich mit Hilfe eines Elektronen-Blitzgerätes erreicht. C a l a m e (1954) benutzte ein Gerät mit 1000 Volt Spannung. Aus Sicherheitsgründen stehen der Verwendung derartiger Geräte einschränkende Bedenken entgegen. Die Arbeitsspannung der Blitzröhren soll in der feuchten Körperhöhle 18 Volt nicht überschreiten (W i t t m o s e r 1955). Mit dieser Spannungsbeschränkung entfällt der Vorteil besonderer Lichtstärke. Das von C a l a m e benutzte Elektronen-Blitzgerät erfordert eine weitere Einatichöffnung in die Bauchdecken. Bei dem Gerät der Firma Wolf, Knittlingen, wird die notwendige Lichtstärke durch 3 Glühlampen erreicht, von denen 2 durch einen besonderen Lampenträger eingeführt werden müssen. Die Firma Sass-Wolf, Berlin, hat das Problem durch eine Doppelfadenlampe gelöst, die am distalen Ende des Fotolaparoskopes sitzt. Die Doppelfadenlampe hat 2 Glühfäden, die getrennt geschaltet sind. Der eine Glühfaden dient der Untersuchungsbeleuchtung und verträgt eine Dauerbelastung von 4 Volt. Der zweite Glühfaden wird nur für die Dauer der Aufnahme belastet. Er verträgt eine kurzfristige Belastung bis zu 24 Volt. Dadurch wird eine Helligkeit von ca. 140 000 Lux erreicht. Als Belichtungszeiten werden 1/10 bis 1/5 Sek. angegeben. Diese Belichtungszeiten sind nach unseren Erfahrungen nicht ausreichend. Sie genügen bestenfalls für sehr helle Objekte, wie z.B. Darmschlingen, unter der Voraussetzung, daß das Objektiv ganz nahe an das Objekt

herangebracht wird. Für Lebernaufnahmen ist eine 1/2 Sekunde das absolute Minimum. Die optimalen Belichtungszeiten liegen zwischen 1 und 2 Sekunden. Größere Übersichtsaufnahmen sind auch mit diesen Belichtungszeiten selbst bei kleinen Hunden nicht möglich. Je dunkler das Objekt, umso länger die Belichtungszeit und umso kürzer der Abstand Objektiv-Objekt. Die Belichtungsdauer von 1 bis 2 Sek. führt zu einer außerordentlich starken Erwärmung der Doppelfadenlampe. Auch wenn zwischen den Aufnahmen Pausen von 1 Min. eingelegt werden, wird nach 10 bis 15 Aufnahmen das Glas der Lampe schwarz. Durch die Schwarzfärbung wird die Lichtstärke beeinträchtigt. Ein Zerspringen des Glases infolge der Hitze wurde bisher nicht beobachtet. Es muß streng darauf geachtet werden, daß die heiße Lampe keine Organe berührt, weil es sonst zu Verbrennungen kommen kann. Infolge der längeren Belichtungszeiten läßt sich eine gewisse Unschärfe vieler Bilder nicht vermeiden. Atmung, Pulsation und Peristaltik bringen alle Organe der Bauchhöhle in geringe Bewegung. Sehr störend können pendelnde Bewegungen des Fettvorhanges sein. Die Kamera kann durch Auflegen auf Sandhücker sicher fixiert werden. Sehr schlecht lassen sich glatte oder gleichmäßig gewölbte Flächen, wie z.B. die Oberfläche der gesunden Leber photographieren. Man muß versuchen, in die Bilder Farb- oder Tiefenkontraste zu bringen.

Nach anfänglichen Versuchen mit dem Agfa-Color-Kunstlicht-Negativfilm wurde für alle Aufnahmen der Agfa-Color-Kunstlicht-umkehrfilm benutzt. Die Bildschärfe war bei beiden Filmen etwa gleich. Der große Vorteil des Umkehrfilmes liegt darin, daß bei ihm die richtige Farbwiedergabe viel zwangsläufiger erfolgt. Die Verwendung des Negativfilmes setzt ein Fotolabor voraus, dem die natürlichen Farben der Bauchhöhle bekannt sind.

Mit dem Umkehrfilm und der Fotoausrüstung der Firma Sasse-Wolf konnten zahlreiche gute Farbdiaspositive angefertigt werden.

Physiologische und pathologische Befunde der Leber im  
laparoskopischen Bild.

Zahlreiche Farbaufnahmen würden über das Aussehen der gesunden und kranken Leber im laparoskopischen Bild bereits Auskunft geben können. Leider ist die Herstellung farbiger Papierbilder aus den uns zur Verfügung stehenden Umkehrdiapn noch so kostspielig, dass nur einzelne Bilder wiedergegeben werden können.

Bei Rückenlage des Hundes sinkt die Leber vom Zwerchfell weg in die luftgefüllte Bauchhöhle zurück und liegt mit ihrem ventralen Rand auf dem Magen. Dadurch wird der Blick in die Zwerchfellkuppel möglich, in deren Centrum tendineum sich deutlich der Herzschaten abhebt. Ist der Magen leer und das Becken etwas tiefer gelagert, so kann man die zwerchfellseitige Oberfläche der Leber von ihrem ventralen Rand bis zum Ligamentum falciforme besichtigen. Das Ligamentum falciforme ist ein zartes, durchsichtiges, bläulich schimmerndes Häutchen, das durch das Zurückfallen der Leber vom Zwerchfell straff angespannt wird. Ein Abreißen oder Einreißen wurde auch bei starker Luftfüllung und erheblicher Lebervergrößerung bisher nicht beobachtet. Bei Betrachtung aus nächster Nähe lassen sich in dem Band feine Gefässe erkennen. In einzelnen Fällen von Pfortaderstauung schimmerte das Ligamentum falciforme bläulich rot und enthielt zahlreiche, meist geschlängelte Gefässe. Durch Verlagerung des Hundes auf die rechte Seite kann bei gleichzeitiger Beckentieflagerung auch das Ligamentum triangulare sinistrum betrachtet werden, wenn man das Laparoskop weit unter den Rippenbogen vorschiebt. Geht man von der üblichen Einstichstelle aus, so gelingt das Auffinden des Ligamentum triangulare dextrum nur bei kleineren Hunden ohne Lebervergrößerung. Die Ligamenta triangularia haben keine diagnostische Bedeutung. Unter dem Ligamentum falciforme kann man, wenn die Leber weit vom Zwerchfell weg in die Bauchhöhle zurückfällt, gelegentlich die Vena cava caudalis sehen. Bei stärkerer Füllung des Magens - falls der Hund nüchtern ist, handelt es sich um Luft oder Gase - kann die Leber soweit an

das Zwerchfell gedrängt werden, dass nur der ventrale Rand der Leber mit Teilen ihrer visceralen Fläche sichtbar wird. In diesem Fall empfiehlt es sich, mit der Magensonde die Luft abzusaugen oder abzulassen. Will man die Leberunterfläche, also die viscerele Seite betrachten, so kann man versuchen, durch häufige Lageveränderungen des Hundes die einzelnen Leberlappen von einander zu trennen. Besser ist die Beckenhochlagerung. Dabei schieben die übrigen Bauchorgane die Leber nach kranial und richten sie auf, wodurch die viscerele Fläche des ventralen Leberrandes sichtbar wird. Für Hunde mit stark ausgebildeten Fettvorhang ist diese Methode nicht brauchbar, da bei Beckenhochlagerung auch der Fettvorhang nach kranial fällt und die Leber weitgehend zudeckt. Für eine genauere Untersuchung der Leberunterfläche müssen die Leberlappen mit einer Sonde hochgehoben werden.

Die gesunde Leber ist auf ihrer Oberfläche spiegelnd, glatt und glänzend. Bei Betrachtung aus nächster Nähe wird die Läppchenzeichnung deutlich. Mit zunehmender Vergrößerung des Bildes verliert die Leber ihre glatte Oberfläche und erscheint ganz hart gekörnt. Die Farbe der Leber ist individuell verschieden und schwankt zwischen hell- und dunkelbraunrot. Gelbliche Töne sind pathologisch und weisen auf eine Fettleber hin. Gefäße oder Gallengänge sind auf der Leber nicht sichtbar. Die Konsistenz der gesunden Leber ist so weich, dass sie sich der konvexen Form des Magens, auf dem sie zum Teil liegt, anpasst. Wie weich und elastisch die Konsistenz der normalen Leber ist, merkt man sehr gut bei der Leberpunktion. Kann man die Leber zur Punktion nicht straffen, so ist es selbst mit scharfem Instrument schwierig, die Leber anzustechen, weil das Lebergewebe dem Druck der Kanüle ausweicht. Obwohl die Leber durch ihre Aufhängebänder in enger Verbindung mit dem Zwerchfell steht, können an ihr Verschiebungen im Ablauf der Atmung nicht festgestellt werden. Auch eine Pulsation fehlt in der gesunden Leber. Dagegen sind bei verhärteten Lebern Pulsation und Verschiebungen durch die Atmung leicht zu erkennen. Die Pulsation, die von der Aorta fortgeleitet wird, kann so stark sein, dass sie bei der Palpation von aussen zu fühlen ist. Bei stärkerer Konsistenzvermehrung liegt die Leber nicht mehr

schlief dem Magen auf, sondern ragt steil und steif in die Bauchhöhle hinein. Dabei wird oft die Unterfläche der Leber gut sichtbar.

Die Gallenblase liegt in der rechten Bauchhöhlenhälfte und wird durch geringe Verlagerungen des Hundes, die die Leberlappen zum Klaffen bringen, leicht zwischen dem Lobus quadratus und dem Lobus dexter medialis gefunden. Die normale Gallenblase überragt den ventralen Leberrand nicht. Sie ist birnenförmig und zeigt eine blau-weiss-grünliche Farbe. Größere Gefässe sind nicht zu erkennen. Von 2 Ausnahmen abgesehen konnte die Gallenblase bei allen untersuchten Hunden gefunden werden. Bei grosser Leber mit kleiner Gallenblase musste zum Auffinden häufig eine Sonde benutzt werden. Ist ein Ligamentum teres ausgebildet, so wird das Auffinden der Gallenblase sehr erleichtert. Man braucht nur den ersten Lebereinschnitt rechts vom Ligamentum teres zu suchen und die Leberlappen hier etwas auseinander zu drängen.

Erhebliche Schwierigkeiten bereitet dem Anfänger die Grösßenbeurteilung der Leber. Studenten, die an unseren Untersuchungen teilnahmen, überschätzten im allgemeinen die Grösse der Leber und nahmen eine pathologische Umfangvermehrung an, wo ganz normale Verhältnisse vorlagen. Anlass für die falsche Beurteilung war die Beschaffenheit des Leberrandes. Die allgemeine Ansicht, der Leberrand sei scharf, trifft nur für ausgesprochen kleine Lebern zu, wie sie gelegentlich bei älteren Hunden angetroffen werden. In derartigen Fällen findet man auch häufiger an einzelnen Randpartien, besonders im Bereich der kleineren Einschnitte, einen scharfen Bindegewebsaum. Im allgemeinen ist der ventrale Leberrand leicht abgerundet und bestenfalls mittelscharf. Er entspricht etwa dem Rücken eines Heftes. Die seitlichen Ränder der einzelnen Leberlappen sind niemals scharf, sondern immer gut abgerundet. Erst wenn der ventrale Rand deutlich abgerundet ist, darf man eine Lebervergrößerung annehmen. Sicherer als die Beurteilung der Ränder ist die Feststellung, wie weit die Leber nach kaudal reicht. Mit Hilfe von Fingereindrücken in die Bauchdecken von aussen kann man genau den Verlauf der Lebergrenzen feststellen. Da mit der Lebervergrößerung häufig eine Konsistenzvermehrung einhergeht, liegt die vergrösserte Leber mit ihrem

Rand dem Magen nicht flach an, sondern steht von ihm ab. Lebervergrößerungen bis in die Nabelgegend sind keine Seltenheit. Bei der Cirrhose kann es vorkommen, dass die Leberlappen vergrößert sind, die Leberränder aber nicht stumpf, sondern scharf sind, was durch einen ausgeprägten Bindegewebsaum zustandekommt. Sehr grosse Lebern füllen trotz starker Luftfüllung die Zwerchfellkuppel nahezu aus und behindern den Überblick sehr. Die seitlichen Lappen können auf der zwerchfellseitigen Fläche von den Rippen herrührende Eindrücke zeigen.

Die Lebererkrankungen zeigen in der Regel im laparoskopischen Bild das vom Sektionstisch bekannte Aussehen. Zu berücksichtigen ist nur, dass während des Lebens die Farben viel leuchtender und kräftiger sind und dass die Betrachtung bei intensiver Beleuchtung und aus nächster Nähe ähnlich wie durch eine Lupe vorgenommen wird. Dadurch kommen Farben zur Geltung, die wir bei der Sektion nicht finden. Bei den meisten pathologischen Prozessen mischen sich unter die Grundfarbe der Leber gelbliche Töne. Deshalb erhält die Leber im laparoskopischen Bild ein helleres Aussehen, als wir es vom Sektionstisch her gewohnt sind. Die Gelbfärbung kommt durch die Neigung des Hundes zu Fetteinlagerungen in die Leberzellen zustande.

Die Unterteilung in akute und chronische Hepatopathien ist zunächst eine grob klinische und keine pathologisch-anatomische, deshalb ist ein bestimmtes pathologisch-anatomisches Bild nicht zu erwarten. Besonders die akuten Hepatopathien, müssen unterschiedliche laparoskopische Bilder zeigen. Trotzdem bestehen unter den verschiedenen Bildern enge Zusammenhänge. Es ist durchaus vorstellbar, dass das unterschiedliche Aussehen der Leber nur verschiedene Stadien im Ablauf eines fortlaufenden pathologisch-anatomischen Geschehens widerspiegelt. Um diese Frage zu klären, sind viele Verlaufsuntersuchungen über lange Zeit notwendig. Leider fehlt hierzu das Patientengut in ausreichendem Umfang. Beim Menschen konnten die Zusammenhänge zwischen den einzelnen diffusen Lebererkrankungen auch erst geklärt werden, als in Kriegs- und Nachkriegsjahren die zahlreichen Hepatitisfälle ausreichendes Material für Laparoskopie und Funktion boten. Auf Grund dieser Untersuchungen

gilt heute die Hepatitis epidemica des Menschen als wichtigste Ausgangskrankheit für alle späteren Lebererkrankungen.

Das übliche Aussehen der Leber bei Patienten mit hepatocellulärem Ikterus im Verlauf einer akuten Hepatopathie wurde bereits beschrieben. Die Leber ist gross, stumpfrandig, zeigt eine rot-braune bis gelb-rote Farbe und im allgemeinen eine deutliche Läppchenzeichnung mit kleiner Gallenblase. Es kommen aber auch Bilder vor, bei denen die Leber lediglich geringgradig vergrössert ist und eine tiefrote Farbe auf einen vermehrten Blutgehalt hinweist. Die Läppchenzeichnung wird dadurch sehr undeutlich. Bei anderen Patienten erscheint die vergrösserte Leber fleckig. Zwischen dunkler oder heller gefärbten Bezirken liegt normales Lebergewebe. In anderen Fällen beherrscht die Verfettung das Bild. Bei den ohne Ikterus verlaufenden, akuten Hepatopathien ist die Leber mässig vergrössert und stumpfrandig. Die Läppchenzeichnung ist deutlich zu erkennen. Bei Betrachtung aus der Nähe findet man häufig in den einzelnen Läppchen ein dunkelrotes Zentrum, das von einem helleren, oft leicht gelben Saum umgeben ist. Die Leberoberfläche sieht aus einiger Entfernung betrachtet glatt aus. Nur bei stärkerer Nahsicht erkennt man, besonders bei seitlichem Lichteinfall, eine deutliche Körnelung und grössere Unebenheiten. Dadurch, dass die Leber in allen beschriebenen Fällen vergrössert ist, erscheint sie starrer und in ihrer Konsistenz vermehrt. Bei der Funktion hat man aber keineswegs den Eindruck einer Konsistenzvermehrung. Offensichtlich wird durch die Volumenzunahme des Lebergewebes die Leberkapsel so stark gespannt, dass dadurch die Starrheit entsteht.

Bei den chronischen Hepatopathien ist die Leber im allgemeinen mässig vergrössert. Charakteristisch ist die Beschaffenheit der Oberfläche. Sie ist nicht mehr glatt. Unregelmässig über das Lebergewebe verteilt findet man verschieden grosse Höcker mit unregelmässiger Oberfläche. Walnussgrosse Knoten sind keine Seltenheit. Ihre Farbe ist heller als die des umgebenden Lebergewebes. Oft enthalten diese Knoten soviel Fett, dass dies schon durch die makroskopische Untersuchung festgestellt werden kann. Ihre Konsistenz ist weicher als die des

Lebergewebes. Die Höcker sind, wie die histologische Untersuchung zeigt, knotige Hyperplasien. Das übrige Lebergewebe ist im wesentlichen noch glatt, zeigt aber häufig deutliche Farbunterschiede, wodurch es fleckig erscheint. Vielfach findet man die Leberkapsel flächenhaft oder streifig verdickt. Trotz der Lebervergrößerung ist es möglich, dass der Rand scharf ist. Bei anderen Patienten mit chronischer Hepatopathie findet man ausser einer Vergrößerung nur eine auffallende Läppchenzeichnung.

Die ausgeprägte Fettleber ist grösser als normal und in ihrer Konsistenz vermehrt, sodass die einzelnen Leberlappen frei in die Bauchhöhle hineinragen. Im Gegensatz zu Lebervergrößerungen anderer Art sind die Ränder immer stumpf. Die Oberfläche ist selten glatt, meist zeigt sie eine feine Höckerung. Bei fortgeschrittener Verfettung zeigt die hellgelb gefärbte Leber eine feine, rotbraune Tüpfelung, die von noch erhaltenem Lebergewebe herrührt. Bei geringgradiger Verfettung ist es umgekehrt, in dem rotbraunen Lebergewebe sind helle gelbe Tüpfelchen sichtbar. Den Beginn der Verfettung erkennt man am Deutlicherwerden der Läppchenzeichnung. In der Regel findet sich im Läppchen ein rotbraunes Zentrum, das von einem helleren Saum umgeben ist.

Eine akute Stauungsleber haben wir im Laparoskop nur selten gesehen, weil bei Patienten mit dekompensierten Herzleiden - der häufigsten Ursache der akuten Stauungsleber - von der laparoskopischen Untersuchung abgesehen wurde. Der Befund war bei den wenigen Fällen nicht sehr auffällig. Die chronische Stauungsleber geht mit zunehmender Konsistenzvermehrung einher. In ausgeprägten Fällen hebt sich der ventrale Leberrand deutlich vom Magen ab und ragt steil in die Bauchhöhle. Im allgemeinen ist die Leber vergrössert. Ihre Ränder können trotzdem scharfrandig sein. Die Farbe ist stärker rot als normal, gelbliche Töne sind häufig. Die Oberfläche wird zunehmend uneben und höckerig, aber nicht so zerklüftet wie bei ausgeprägter Cirrhose. Neben der Höckerbildung beobachtet man gelegentlich als Ausdruck der Regeneration Insel- und streifenförmige hellere Bezirke, die der Leber ein geflecktes Aussehen geben.

Das anatomische Bild der Cirrhose ist - wie von Sektionstisch bekannt - sehr unterschiedlich. In typischen Fällen ist die cirrhotische Leber, im Gegensatz zur chronischen Stauungsleber, nicht vergrössert, sondern kleiner als normal. Die Oberfläche ist in der Regel grob höckerig. Durch stärkere knotige Hyperplasien, die häufig verfetten und dadurch heller sind, bekommt die Leber ein stark zerklüftetes Aussehen. Die Farbe ist unterschiedlich, im allgemeine ist sie heller als normal und gelblich. Wie hart und derb die Leber ist, merkt man am besten bei der Funktion, auf die bei unklarem Befund nicht verzichtet werden kann.

Der Leberkrebs verleiht der Leber ein sehr charakteristisches Aussehen. Es genügt in der Regel ein einziger Blick, um die Diagnose zu stellen. Von der Leberoberfläche heben sich mehr oder weniger kreiserunde Knoten ab. Die Knoten sind glatt, weisslich-gelb, oft glasig durchscheinend. Einzelne Knoten haben im Zentrum nabelförmige Einziehungen. Das die Knoten umgebende Lebergewebe erscheint häufig unverändert. Einmal fanden wir es gallertig-sulzig durchtränkt. Die Leber kann von den Krebsknoten so übersät sein, dass kaum noch Lebergewebe zu sehen ist. Einzelne grosse Knoten an der Visceralfläche können die Leber so von der Unterlage abheben, dass man bis zur Leberpforte sehen kann. Krebsmetastasen am Zwerchfell sind keine Seltenheit.

Über das laparoskopische Bild bei der akuten Atrophie besitzen wir keine Erfahrungen, da wir in diesem schweren Krankheitsstadium von der Laparoskopie absahen.

Von Interesse ist das unterschiedliche Verhalten der Gallenblase bei den verschiedenen Lebererkrankungen. Auf die auffallend kleine Gallenblase bei akuten Hepatopathien wurde schon hingewiesen. Sie ist schlaff, in Falten gelagt und oft schwer zu finden. Ihre Farbe ist blass-weisslich. Ein Durchscheinen von Gallenblaseninhalt ist auch bei intensiver Beleuchtung nicht zu erkennen. Umgekehrt findet man bei den chronischen Lebererkrankungen in der Regel eine grosse, prall gefüllte Gallenblase von leuchtend bläulich-grüner Farbe.

Auf die zahlreichen interessanten Befunde an den anderen Organen der Bauch- und Beckenhöhle kann im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden.

V. Schlussbetrachtung.

Durch eigene Untersuchungen an einem umfangreichen Patientengut sollte geprüft werden, ob die Diagnostik der Lebererkrankungen des Hundes durch die Verwendung moderner Untersuchungsverfahren verbessert werden kann. Die Diagnostik der Lebererkrankungen des Menschen hat in den letzten Jahrzehnten beachtliche Fortschritte gemacht. Es wurden zahlreiche Methoden entwickelt, die die Diagnose der Lebererkrankungen wesentlich erleichtern. Aus der Fülle dieser Untersuchungsverfahren wurden die in Tabelle 13 aufgeführten Methoden und Proben ausgewählt.

Tabelle 13

Übersicht über die geprüften Untersuchungsmethoden

Blut	Serum	Urin	Belastungs- proben	Sonstiges
Blutbild	Gesamtbili- rubin	Biliru- bin	Bromsulfa- lein	Laparos- kopie
Blutsenkungs- reaktion	direktes Bi- lirubin	Biliru- binoide		
	indirektes Bilirubin	Gmelin Ehrlich		
	Bilirubin- index	Schlesin- ger		
	Gesamt- eiweiss	Eisenchlo- rid-Salz- säurereak- tion		
	Elektropho- rese			
	Takata- reaktion			
	Cephalin-Cho- lesterin-Re- aktion			
	Thymolreak- tion			
	Zinksulfat- test			
	Weltmann- Band			

Alle diese Proben spielen in der Humanmedizin eine beachtliche Rolle, zum Teil werden sie als Routineuntersuchungen seit geraumer Zeit in Klinik und Praxis verwandt. Einige weitere, im humanmedizinischen Schrifttum gut beurteilte Proben wurden deshalb nicht benutzt, weil zu ihrer Durchführung eine exakte Uringewinnung Voraussetzung ist. Diese lässt sich wohl bei Versuchshunden, nicht aber in der täglichen Praxis erreichen. Es wurde auch auf solche Proben verzichtet, die beim Menschen vorwiegend der Differentialdiagnose des Ikterus dienen.

Die eigenen Untersuchungen zeigen deutlich, dass nur ein geringer Teil der in der Humanmedizin gebräuchlichen Leberfunktionsproben zur diagnostischen Verwendung beim Hund geeignet ist.

Blutbild und Blutsenkungsreaktion sind derart vielschichtig und unspezifisch, dass ihre Be- und Verwertung nur im engsten Zusammenhang mit dem klinischen Bild möglich ist. Stärkere Anämien oder Leukocytosen und extrem beschleunigte oder verlangsamte Blutsenkungsreaktionen im Verlauf der verschiedenen Lebererkrankungen sind prognostisch ungünstige Zeichen. Polyglobulien kommen bei akuter Leberatrophie vor und weisen auf den baldigen tödlichen Ausgang der Erkrankung hin.

Die Bestimmung des Bilirubinspiegels im Serum gehört zu den aufschlussreichsten und wichtigsten Proben. Bei jedem Verdacht einer Lebererkrankung muss zumindest der Gesamtbilirubingehalt bestimmt werden. Ein erhöhter Bilirubinwert ist oft das einzige Symptom einer Leberschädigung. Bei gesunden Hunden schwankt der Bilirubingehalt zwischen 0 und 0,2 mg%. Im Durchschnitt beträgt er 0,09 mg%. Werte zwischen 0,2 und 0,4 mg% sind für einen Leberschaden verdächtig und müssen kontrolliert werden. Ein Bilirubingehalt über 0,4 mg% ist sicher pathologisch. Direktes Bilirubin ist bei gesunden Hunden nicht oder nur in Spuren nachweisbar. Der Bilirubinindex beträgt bei gesunden Hunden 0. Bei allen Hyperbilirubinämien war in unseren Untersuchungen das

direkt reagierende Bilirubin wesentlich höher als das indirekt reagierende. Der Bilirubinindex war immer erheblich grösser als 1. Im Höchsfall betrug der Anteil des indirekt reagierenden Bilirubins 44 %. Daraus folgert, dass die Hyperbilirubinämien des Hundes in der Regel nicht hämolytischen Ursprungs sind.

Um die unterschiedliche Serumfarbe der einzelnen Hunde zu kompensieren, empfiehlt es sich, bei der Bilirubinbestimmung immer Serum für die Vergleichslösung zu benutzen. Wenn kein Serum in der Vergleichslösung benutzt wird, schwankt der Bilirubingehalt gesunder Hunde zwischen 0 und 0,6 mg%. Diese grosse Schwankung macht die Beurteilung der Ergebnisse im Einzelfall schwierig.

Beim Menschen liefert die Urinuntersuchung diagnostisch wertvollste Ergebnisse. Bilirubin- und Urobilinogennachweis haben einen gesicherten Platz in der Diagnostik der Lebererkrankungen des Menschen. Besonders die Ehrlich'sche Aldehydreaktion gilt bei vielen Autoren als einfachste und empfindlichste Leberfunktionsprobe. Die Feststellung Baumgärtels, dass mit ihr nicht nur Urobilinogen, sondern auch Sterkobilinogen nachgewiesen werden, hat ihre praktische Bedeutung kaum verringert. Im Gegensatz zum Menschen liefert beim Hund die Harnauntersuchung nur einen sehr bescheidenen Beitrag zur Leberdiagnostik. Es gibt beim Hund keine Harnprobe, die ähnlich wie beim Menschen mit noch einiger Sicherheit eine latente Leberschädigung aufdeckt. Keine der überprüften Harnproben ist leberspezifisch. Positive Reaktionen kommen bei den verschiedensten Erkrankungen vor. Negative Reaktionen schliessen Lebererkrankungen nicht aus. Eine Bilirubinurie ist beim Hund so häufig und so unspezifisch, dass ihr Nachweis nur einen sehr beschränkten Wert für die Diagnostik der Lebererkrankungen hat. Geringgradige Bilirubinurien werden nur in den seltensten Fällen durch eine Lebererkrankung verursacht. Bilirubinausscheidungen sind bei klinisch gesunden Hunden nicht selten. Verdächtig für das Vorliegen von Leberschädigungen sind hochgradige Bilirubinurien mit stark positiver Gmelin'scher Reaktion. Sie sind die Regel bei akuten diffusen Lebererkrankungen.

Eine feststehende Nierenschwelle für Bilirubin besteht beim Hund nicht. Bilirubinurien kommen bei jedem nur möglichen Serumbilirubinwert vor. Bei der Überwiegenden Mehrzahl der Hunde, die Bilirubin mit dem Harn ausscheiden, liegen die Serumbilirubinwerte im physiologischen Bereich. Verschiedene Beobachtungen sprechen dafür, dass beim Hund im Gegensatz zum Menschen das indirekt reagierende Bilirubin harnfähig ist.

Diagnostisch nahezu wertlos ist die Ehrlich'sche Aldehydreaktion. Bei den schwer erkennbaren, latenten Hepatopathien ist die Probe fast regelmässig negativ. Positive Reaktionen kommen nicht nur bei schweren diffusen Leberschäden, sondern auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen vor. Eine grüne Aldehydreaktion weist auf einen hohen Bilirubingehalt des Harnes hin und ist für einen Leberschaden verdächtig, aber nicht spezifisch.

Völlig ungeeignet ist der Urobilinnachweis nach Schlesinger.

Mit der Eisenchlorid-salzsäure-Reaktion konnte beim Hund niemals Urobilinogen, sondern immer nur Sterkebilinogen nachgewiesen werden. Deshalb bietet die Anwendung dieser unständlichen Probe gegenüber der Ehrlich'schen Aldehydreaktion keine beachtlichen Vorteile.

Auch die Bestimmung des Gesamtweisses ist kein sehr verlässliches diagnostisches Hilfsmittel. Die Neigung zu Hypoproteinämien ist nicht leberspezifisch. Hypoproteinämien werden auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen gefunden.

Durch die elektrophoretische Trennung der Serumproteine konnte kein für die einzelnen Lebererkrankungen spezifisches Elektrophoresediagramm gefunden werden. Verdächtig sind Albuminveränderung und Vermehrung der  $\beta$  und Globuline. Reine

Globulinvermehrungen stehen nicht so im Vordergrund wie beim Menschen. Starker oder zunehmender Albuminabfall ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen.

Beim Menschen gelten die viel benutzten Serumbilirubin-proben als wertvolle diagnostische Hilfsmittel, die es erlauben, auch latente Leberschädigungen zu erkennen. Diese Feststellung trifft für den Hund nicht zu. Alle untersuchten Proben sind für den Hund völlig unspezifische Reaktionen, die keine bestimmte Erkrankung anzeigen. Keine der Proben ist leberspezifisch. Zur Aufdeckung latenter Leberschädigungen versagen sie vollständig. Lediglich bei voll ausgebildetem klinischen Krankheitsbild können einzelne Proben den Krankheitsverdacht bestätigen. Völlig ungeeignet ist die Cephalin-Cholesterin-Reaktion.

Sehr brauchbar dagegen ist die Cadmium-Sulfat-Reaktion zur Sicherung der U r k a n i e diagnose.

Von allen überprüften Proben erwies sich der Bromsulphaleintest als zuverlässigste und leberspezifischste Probe. Die technische Durchführung ist so einfach, dass der Test bei allen Verdachtsfällen einer Lebererkrankung angewendet werden sollte. Nebenerscheinungen, wie sie beim Menschen gelegentlich vorkommen, wurden nicht beobachtet. Die Probe zeigt zwar nicht 100 %ig, aber doch besser als alle anderen Untersuchungsmethoden auch latente Leberschädigungen an. Störend ist, dass jede Herz- oder Kreislauferkrankung zu einer pathologischen Bromsulphalein-Retention führen kann.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass von den zahlreichen, in der Humanmedizin sich gut bewährenden Leberfunktionsproben nur wenige für die Diagnostik beim Hund geeignet sind. Es ist falsch, die beim Menschen gewonnenen Ergebnisse einfach auf den Hund übertragen zu wollen. Als praktische Folgerung aus den Untersuchungen verwenden wir heute für die Leberdiagnostik neben der Gmelin'schen Probe nur noch die Serumbilirubinbestimmung und den Bromsulphaleintest. Eine lückenlose Erfassung aller Lebererkrankungen ist mit diesen Proben allein allerdings nicht möglich. Ihr positiver Ausfall besagt lediglich, dass die überprüfte Leberfunktion gestört ist. Rückschlüsse auf eine bestimmte Erkrankung sind nicht möglich.

Zur Feststellung der Art der Leberschädigung ist die laparoskopische Untersuchung die Methode der Wahl. Der Eingriff ist bei Beherrschung der Technik so ungefährlich, dass er

sehen beim geringsten Verdacht einer Lebererkrankung vorgenommen werden sollte. Keine der anderen überprüften Untersuchungsmethoden liefert auch nur annähernd gleichwertige Ergebnisse. Die Erfassung aller latenten Hepatopathien, die Klärung tumoröser Veränderungen der Leber und die Differentialdiagnose des Ikterus ist ohne Laparoskopie kaum möglich. Nach den eigenen Erfahrungen gibt es an der Leber des Hundes keine exakte Diagnose ohne Laparoskopie. Die Bedeutung der Laparoskopie beschränkt sich nicht nur auf die Leberdiagnostik. Sie liefert bei vielen Erkrankungen der Bauch- und Beckenhöhle des Hundes wertvolle Ergebnisse.

Zur Genese des Ikterus wurde festgestellt, dass entgegen älteren Anschauungen der Stauungsikterus beim Hund keine Rolle spielt. Der Ikterus des Hundes ist in der Regel hepatzellulär bedingt. Daneben kommt die Mischform hepatzellulärer- hämolytischer Ikterus vor. Ein reiner hämolytischer Ikterus wurde im Rahmen dieser Untersuchungen nicht beobachtet.

Am Schluß dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Verpflichtung, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr.O.D e h n e r, für die allseitige Förderung und Unterstützung der Arbeit aufrichtigst zu danken.

## VI. Literaturverzeichnis.

- Aktan, F.: Die Leberfunktionsprüfung mit Bromphthalein beim Pferde.  
Mh. Vet.med. 9, 97, 1954.
- Allison, J., B. David, F. Green and M. L. Morris : Klinische Laboratoriumsuntersuchungen in der Kleintierpraxis.  
J. Amer. Vet. Med. Ass. 93, 176, 1938.
- Althausen, T.: Liver function tests in the differential-diagnosis of jaundice.  
Amer. J. Med. 4, 208, 1948.
- Antweiler, H.: Die Quantitative Elektrophorese in der Medizin.  
Berlin : Springer, 1957.
- Appel, M.: Vergleichende Untersuchungen mit verschiedenen Leberfunktionsprüfungen beim Pferd.  
Diss. Hannover 1956.
- Arnous, J.: Die Krankheiten des Hundes und deren Behandlung.  
Berlin : Richard Schaeetz 1895.
- Aschoff : Über Gallenfarbstoffbildung und Gelbsucht.  
Klin. Wschr. 11, 1620, 1932.
- Aubert, P.: De la chélorie chez le chien.  
Diss. Paris 1936.
- Bachmann, C.: Über den Einfluß von Methionin und Cholin auf die Leberfunktion beim Hund, getestet mit der Bromsulphaleinprobe.  
Diss. Hannover 1954.
- Balko, B.: Über die Gerinnungswalenz des Plasmas gesunder und leberkranker Hunde.  
Diss. Hannover 1956.
- Balzer, E. u. P. Schulte : Untersuchungen zur quantitativen Bilirubinbestimmung in Serum.  
Dtsch. Arch. klin. Med. 194, 550, 1949.
- " " Über den Verlauf der Bilirubinämie des hepatocellulären Ikterus bei vergleichender Bilirubinbestimmung in Serum.  
Dtsch. Arch. klin. Med. 196, 252, 1949.
- Baungürtel, T.: Physiologie und Pathologie des Bilirubinstoffwechsels als Grundlagen der Ikterusforschung.  
Stuttgart : Georg Thieme, 1950.
- " " Zur Genese und Therapie des parenchymatösen Ikterus.  
Med. Klin. 42, 489, 1947.
- " " Zur Pathogenese des Ikterus.  
Dtsch. med. Wschr. 72, 674, 1947.

- Baungärtel, F.: Zur Klinik des Bilirubinstoffwechsels.  
Med.Klin. 43, 320, 1948.
- " " Enterales Bilirubinreduktion.  
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 54, 436, 1948.
- " " Zur formalen Genese des Ikterussymptoms.  
Z.klin.Med. 145, 365, 1949.
- Beckmann, K.: Spectrophotometrische Gallenfarbstoffuntersuchungen im Blutserum.  
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 33, 481, 1921.
- " " Die Leberkrankheiten.  
Stuttgart : Georg Thieme, 1957.
- " " Die Krankheiten der Leber und der Gallenwege im Handbuch der inneren Medizin. III.Band, 2.Teil.  
Berlin : Springer, 1953.
- Benkó, A.: Über die Diazo-Reaktion in der Blutflüssigkeit einiger Hausäugetiere.  
Köslen.Gesellschaft.Elef.en Kort. 29, 1, 1938.
- Bennhold, H., H.Ott u.M.Wied : Über den Bindungsunterschied lebergängiger und nierengängiger Substanzen an die Blut-eiweißkörper.  
Dtsch.med.Wschr. 75, 11, 1950.
- Berger, H.: Die Bestimmung der Gallenfarbstoffe in Blut und Harn der Haustiere.  
Diss. Gießen 1956.
- Bernard, A.u.M.Paget : Le syndrom biochimique ou pathologie hépatitique ses limites et perspectives.  
Acta gastroenterol.Belg. 13, 25, 1950.
- Bingold, K.: Über das Pentdyopent in seiner Bedeutung für die Lösung des Blutfarbstoffproblems.  
Med.Klin. 26, 475, 1946.
- " " Entstehung des Pentdyopents und seine Bedeutung für den Haemoglobinstoffwechsel.  
Verh.dtsch.Ges.inn.Med.München : J.F.Bergmann, 1948.
- Bjorneboe, M.: Letal verlaufende Reaktion nach Bromsulfaleinprobe  
Ugeskr.laeg. 447, 1956.
- Bloom, F.: The Histopathology of canine leptospirosis.  
Cornell Vet. XXXI. 266, 1941.
- Boguth, W.: Papierelektrophoretische Analyse von Hundeserum.  
Die Naturwissenschaften. 40, 22, 1953.
- Boguth, W.: Papierelektrophoretische Untersuchungen bei Hausäugetieren. I.Mitteilung.  
Zbl.Vet.med. 1, 116, 1953.  
II.Mitteilung. Zbl.Vet.med. 1, 311, 1954.

- Boguth, W. u. G. Rieck : Papierelektrophoretische Untersuchungen von Hundeserum bei der hyperplastischen Endometritis und Pyometra der Hündin.  
Berliner Münchener tierärztl. Wschr. 66, 1, 1953.
- Böttner, H. u. W. Brühl : Erfahrungen mit der Laparoskopie.  
Med. Klin. 34, 1242, 1954.
- Brauer, R. u. R. Pessotti : Bromsulphaleinresorption durch die Leber und Exkretion mit der Galle beim Hund.  
Amer. J. of Physiol. 162, 565, 1950.
- Braun, G., A. Mex u. P. Pesold : Klinische und experimentelle Studien über den Bromsulphaleintest.  
Dtsch. Arch. Klin. Med. 200, 520, 1953.
- Brouwers, J.: La bilirubinémie à l'état normal et pathologique chez le chien et le cheval.  
Ann. méd. vét. 85, 266, 1941.
- Brössner, O.: Vergleichende Untersuchungen über die Blutgerinnungszeit und den Prothrombinwert bei verschiedenen Krankheiten des Hundes.  
Wien. tierärztl. Wschr. 36, 212, 1949.
- Büchner, P.: Allgemeine Pathologie.  
München-Berlin : Urban & Schwarzenberg, 1950.
- Calame, A.: Laparoskopie; cholangiographie et photographie laparoscopiques.  
Gastroenterologica, Basel, 82, 88, 1954.
- Capps, R.: The differential diagnosis of jaundice.  
Rev. Gastroenterol. 16, 117, 1949.
- Geschka, J., E. Rissel u. F. Wewalka : Papierelektrophoretische Serumweisuntersuchungen bei Lebercirrhosen.  
Klin. Wschr. 34, 241, 1956.
- Challenger, F. u. J. Walshe : Methyl mercaptan in relation to Foeter hepaticus.  
J. Biochemie. 59, 372, 1955.
- " " Foeter hepaticus.  
Lancet I, 1239, 1955.
- Chandrasekharan u. D'Souza : Die Technik der Leberpunktion und ihre Anwendung zur Diagnostik von Lebererkrankungen.  
Indian Vet. Journal, 28, 16, 1952.
- Chierici : El Unovo Kreolani 1908, zitiert nach Joest 1937, Handbuch der spez. pathol. Anatomie der Haustiere.  
Berlin : Richard Schoetz, 1937.
- Chopard, P.: Bestimmung der Eiweißfraktionen des Bluteserums bei den Haustieren mit der Papierelektrophorese mit Berücksichtigung verschiedener Faktoren.  
Diss. Bern 1954.

- Chow, Allison, Cole u. Seeley : Der Einfluß von Eiweißentzug auf die Plasma-Eiweisse beim Hund, elektrophoretisch gemessen.  
Proc.Soc.Exper.Biol.u.Med. 60, 14, 1945.
- Coleman, P.: Cirrhosis of liver presenting as severe anemia.  
Brit.med.J. 4584, 858, 1948.
- Coporda, M.: Inspissationskonkrement in der Gallenblase eines Hundes.  
Jugoslav.Vet.Glasnik 20, 439, 1940.
- Counseller, V.u. Mc Indoe : Primary carcinoma of the liver.  
Arch.int.Med. 37, 363, 1928.
- Creelius, N.: Zur Bewertung der Leberfunktionsproben und Eiweißlabilitätsreaktionen bei schon länger bestehenden Leberparenchymveränderungen.  
Z.Ärztl.Fortbildg. 49, 378, 1953.
- Damodaran, K.: Infective hepatitis and portal cirrhosis.  
Brit.med.J. 4614, 1032, 1949.
- Darraspen, E., R.Florio u.P.Rosh : Über einige serologische Tests bei Leberinsuffizienz des Hundes.  
Comp.Rend d.Scans.d.I.Soc.d.Biol. 145, 683, 1951.
- Darraspen, E., R.Florio u.P.Sentenac : Formolgelreaktion und hepaterenale Störungen bei Hund, Pferd und Rind.  
Compt.rend.d.I.Soc.d.Biol. 137, 506, 1945.
- Davidson, L. : Mercaptan in the breath of patients with severe liver.  
Lancet IX, 197, 1949.
- Davidson, L.u.H.Putterton : Zitiert nach K.Beckmann: Die Krankheiten der Leber und der Gallenwege.  
Quart.J.Med., N.s. 7, 43, 1938.
- Deanstra, H.: L'excretion des pigments par les reins.  
Ann.Med. 51, 685, 1950.
- Del Chiaro, V.: Experimenteller Beitrag zum Studium des Retentionsikterus.  
Profilassi 6, 261, 1933.
- Demole, M.: Le traitement des affections hépatiques par les protéines.  
Schweiz.med.Wschr. 77, 330, 1947.
- Dittrich, H.: Die funktionelle Diagnostik akuter und chronischer Lebererkrankungen mit besonderer Berücksichtigung des Bromsulphaleintests.  
Wien.klin.Wschr. 67, 975, 1955.
- Dörge, W.: Urobilinnachweis bei gesunden und kranken Hunden.  
Diss. Leipzig, 1929.
- Dressbach, F.: Experimentelle Untersuchungen über den Ikterus bei Hunden.  
Diss.Gießen, 1924.

- Drexanoic, I.: Beitrag zur Diagnose der Art des Ikterus bei Pferd und Hund.  
 Vet. Arch. 10, 347, 1940.
- Byce, K.: Intravenous Cholecystography in the Dog.  
 X - Ray Focus, England, April 1956.
- Uebel, K.-H.: Papierselektrophorese der Blutproteine von Hund, Rind und Kalb.  
 Diss. Hannover, 1953.
- Eberhard, H. u. G. Grafe : Untersuchungen über den Bromsulfaleintest als Leberfunktionsprobe.  
 Ärztl. Wschr. 8, 1057, 1953.
- Edsall, J.: Die Plasmaproteine und ihre Fraktionierung.  
 Adv. Protein Chem. 3, 383, 1947.
- Eisenreich, F.: Der Bilirubinabbau in Galle und Darm.  
 Dtsch. med. Wschr. 73, 506, 1948.
- " " Zur Differenzierung der Bilirubinderivate Urobilin und Sterkobilin.  
 Klin. Wschr. 26, 474, 1948.
- " " Kritische Betrachtung unserer Kenntnisse über bilirubinoide Gallenfarbstoffe.  
 Klin. Wschr. 27, 336, 1949.
- Eisfeld, G.: Beitrag zur kritischen Bewertung klinischer Gallenfarbstoff-Reaktionen im Harn.  
 Z. inn. Med. 5, 205, 1953.
- Emmerich, R.: Das Bluteiweißbild.  
 Stuttgart : Ferdinand Enke, 1957.
- Eppinger, H.: Die Leberkrankheiten. Allgemeine und spezielle Pathologie und Therapie der Leber.  
 Wien : Springer, 1937.
- Fellinger u. Klima : Untersuchungen über Anämien bei Lebercirrhosen.  
 Wien. Klin. Wschr. II, 1191, 1933.
- " " Lebercirrhose und Anämie.  
 Z. klin. Med. 126, 547, 1934.
- Fiessinger, N.: L'ictère retentionnel du chien.  
 Rev. path. comp. et Hyg. gén. 35, 1319, 1935.
- Fiessinger, H. u. G. Bardos : La bilirubinémie dissimulée ou indirecte et la bilirubinémie franche ou directe en pathologie hépatique.  
 Sang 10, 912, 1936.
- Fiessinger, N., F. Zuckerkandl et A. Varay : Au sujet de la recherche de l'urobilin dans les ictères.  
 Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III, 53, 1029, 1937.

- Fischer, H.: Farbstoffe mit Pyrrolkernen.  
Handbuch der Biochemie 1, 351, 1924.
- " " Farbstoffe mit Pyrrolkernen.  
Handbuch der Biochemie Erg.Bd. 1 A 1933.
- Fischer, H. u. F. Meyer-Betz : Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe  
II. Mitteilung. Über das Urobilinogen des Urins und  
das Wesen der Ehrlich'schen Aldehydreaktion.  
Z. physiol. Chemie 95, 232, 1911.
- Fischer, H. u. G. Niemann : Zur Kenntnis des Gallenfarbstoffes.  
8. Mitteilung. Mesobiliviolin, Mesobiliviolinogen  
und die Kondensation von Mesobilirubinogen mit Al-  
dehyden unter Bildung von neuen Spaltprodukten.  
Z. physiol. Chemie 137, 293, 1924.
- Fischer, H. u. A. Treibs : Farbstoffe mit Pyrrolkernen.  
Handbuch der Biochemie Erg. Bd. 72, 1930.
- Fischer, A. u. C. Sellei : Funktionelle Diagnostik innerer Er-  
krankungen.  
Wien : Springer 1950.
- Fischler, F.: Das Urobilin und seine klinische Bedeutung.  
Habilitationsschrift 1906.
- " " Physiologie und Pathologie der Leber.  
Berlin : Springer 1917.
- Fischler, F. u. F. Ottensmeyer : Zur Theorie der Urobilinentstehung.  
Ein Beitrag zur extraintestinalen Genese der Uro-  
bilinurie.  
Dtsch. Arch. klin. Med. 146, 305, 1925.
- Fischler, F. u. F. Gebhardt : Urobilinfragen.  
Münch. med. Wschr. 91, 90, 1944.
- Fishberg, A.: zitiert nach K. Beckmann : Die Krankheiten der  
Leber und der Gallenwege.  
J. Amer. med. Assoc. 80, 1516, 1923.
- Flaschenträger, B. u. E. Lehmann : Physiologische Chemie.  
Bd. 2., Teil 2 : Der Stoffwechsel.  
Berlin, Göttingen, Heidelberg : Springer, 1956.
- Fourès, A., P. Ricardeau et J. Caroli : La laparographie.  
Semaine med. (Suppl. à Semaine Hôp. Nr. 46-47, S. 37, 1956)
- Franklin, M., M. Salk, F. Steigmann u. H. Popper : Clinical, functional  
and histologic responses of fatty metamorphosis of  
human liver to lipotropic therapy.  
Amer. J. clin. Path. 18, 273, 1948.
- Franzini, P. et E. Arnoletti : L'eliminazione urinaria della  
bilirubina in relazione al quadro bilirubinemico.  
Arch. Pat. e Clin. med. 28, 304, 1950.

- Freese, U.: Die Leberfunktionsprobe mit Bromsulphalein beim Rind.  
Diss. Hannover 1952.
- Frei, W.: Allgemeine Pathologie.  
Berlin : Paul Parey 1955.
- Fretwurst, F. u. K. Maennchen : Photometrische Methoden in der medizinischen Chemie.  
Wetzlar : Kommissionsverlag Scharfes Druckereien K.-G. 1953.
- Freudiger, U.: Untersuchungen über die Gerinnungswalenz am Plasma gesunder und kranker Hunde.  
Zbl.f.Vet.med. 1, 735, 1954.
- " " Über die Verwendbarkeit der Eiweißlabilitätsproben in der Hundepraxis.  
Schweiz.Arch.Tierhk. 96, 469, 1954.
- " " Zur Leptospirose des Hundes.  
Habilitationsschrift Bern 1954.
- Frey, E.: Der Bromsulphaleintest und seine Bedeutung als Leberfunktionsprobe.  
Dtsch.med.Wachr. 78, 1622, 1953.
- Fröhner, E.: Über den Gehalt des Hundeharnes an Gallenfarbstoffen und deren diagnostische Bedeutung.  
Dtsch.Zschr.f.Tiermedizin und vergleichende Pathologie. 8, 60, 1882.
- " " Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. 6. Aufl.  
Stuttgart : Ferdinand Enke 1923.
- Fröhner, E. u. W. Zwick : Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere.  
Stuttgart : Ferdinand Enke 1922.
- Gassmann, F.: Gallenblase und experimenteller mechanischer Ikterus.  
Klin.Wachr. 10, 1495, 1931.
- Gerhardt : Hydrobilirubina und seine Beziehung zum Ikterus.  
Diss. Berlin 1889.
- Giges, B.: Prolonged retention of bromsulphalein in patients with regurgitation jaundice.  
J.Labor a clin Med. 38, 210, 1951.
- Gitter, A.: Taschenbuch Klinischer Funktionsprüfungen.  
Jena : Gustav Fischer, 1956.
- Gligorijevo, J. u. D. Tesic : Hepatographie bei kleinen Haustieren.  
Vet.glas. 597, 1951.
- Gohr, H.: Über die klinisch-diagnostische Bedeutung der Gallenfarbstoffe.  
Dtsch.Gesundheitswesen 6, 181, 1951.
- Gohr, H. u. A. Bolke : Untersuchungen über den Einfluß von Terramycin, Aureomycin und Resulfon auf die bakterielle

reduktion des Bilirubins im Darm, zugleich ein Beitrag zur Frage der Urobilinogenstehung.  
Z. inn. Med. 8, 372, 1952.

Gohr, H. u. A. Fincke : Untersuchungen über den Nachweis von Pentdyopent und Mesobiliviolin mit der typischen Farbkurve.  
Dtsch. Gesundheitswesen 5, 684, 1950.

Gohr, H. u. Th. Görge : Die Gallenfarbstoffausscheidung im Harn bei gesteigerter Erythrocytolyse und ihre klinische Bewertung.  
Dtsch. Gesundheitswesen 6, 1245, 1951.

Goldstein, A. : Das Verhältnis zwischen Pharmaka und Plasmaproteinen. II. Part.  
J. of Pharmacol. 95, 102, 1949.

Gollan, F. : Untersuchungen am Blut und der extracellulären Flüssigkeit bei der chronischen Unterernährung des Kindes.  
J. Clin. Invest. 27, 352, 1948.

Gorisek, J. : Beitrag zur Funktionsdiagnostik der Hundeleber.  
Vet. Arch. Zagreb 3, 69, 1954.

Gornall, A. u. Ch. Bardawill : The Study of Liver Function in Dogs.  
Canadian J. of Med. Sciences. 30, 256, 1952.

Gössner, W. : Über die chemische Natur des im normalen Harn mit Ehrlich-Aldehyd-Reagens entstehenden Farbstoffes.  
Z. physiol. Chem. 282, 262, 1947.

Götze, R. : Zur Fremdkörperoperation beim Rind.  
Dtsch. tierärztl. Wschr. 34, 764, 1926.

Grassman, W., K. Hannig u. W. Knedel : Über ein Verfahren zur elektrophoretischen Bestimmung der Serumproteine auf Filterpapier.  
Dtsch. Med. Wschr. 76, 333, 1951.

Gremmel, W. : Die Verwendbarkeit des Bromsulphaleins zur Prüfung der Leberfunktion beim Hunde.  
Diss. Hannover 1951.

Gsell, O. : Leptospirosen.  
Bern : Haber 1952.

Habermehl, K.-H. : Die Verlagerungen der Bauch- und Brustorgane des Hundes bei verschiedenen Körperstellungen.  
Habilitationsschrift Gießen, 1953.

Haggemiller, W. : Zur Differentialdiagnose des Verschlussikterus durch Laparoskopie.  
Med. Klin. 34, 1245, 1954.

Hallmann, L. : Klinische Chemie und Mikroskopie.  
Stuttgart : Georg Thieme 1952.

- Hanger, F.: The flocculation of cephalin-cholesterol emulsions by pathological sera.  
Trans. Amer. Physicians 53, 148, 1938.
- Hartleib, J.: Luftembolie bei der Laparoskopie.  
Dtsch. med. Wschr. 80, 1532, 1955.
- Havens, W., W. Miller, W. Swift, jr., H. Gardner u. M. Knowlton : Factors infeneneing retention of bromsulphalein in the blood of patients with vival hepatitis.  
Amer. J. Med. 8, 591, 1950.
- Hayem : Zitiert nach Stroebe : Die Krankheiten der Leber und der Gallenwege. In G. v. Bergmann u. R. Stachelin's Handbuch der inneren Medizin, 3. Aufl. Bd. III, Teil 2. Berlin : Springer 1938.
- Heepe, F.: Die unspezifischen Bluteiweißreaktionen.  
Darmstadt : Steinkopf, 1953.
- Heilmeyer, L.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie.  
Jena : Gustav Fischer, 1945.
- Henschel, G. u. D. Jorke : Das Fehlen der Gammaglobuline als klinisches Syndrom.  
Wissenschaftl. Zschr. d. Friedr. Schiller Universität Jena 4, 521, 1954.
- Hennemann, H.: Hämolytische Syndrome bei Lebercirrhosen.  
5. Kongr. Europ. Ges. Hämatol. 341, 1956.
- Hennig, N.: Ein neues Laparoskop.  
Dtsch. Zschr. -Werd.-u. sw. Krkh. 10, 49, 1950.
- Herken, H. u. K. Stapenhorst : Die Bromsulphaleinprobe, ihre Vorzüge und ihre Begrenzung.  
Dtsch. Arch. Klin. Med. 202, 52, 1955.
- Hilfreich, O.: Der kranke Hund. 5. Aufl. neu bearbeitet v. Wernicke.  
Neudamm : Neumann 1922.
- Hoerlein, B. u. J. Greene : Der Bromsulphaleintest als Hilfe zur Diagnostik der Lebererkrankungen beim Hund.  
North. Amer. Vet. 31, 663, 1950.
- Hoesch, K.: Über die sogenannte grüne Benzaldehydreaktion im Bilirubinarn.  
Klin. Wschr. 1, 2034, 1922.
- " " Zur Urobilinogenurie.  
Biochem Zschr. 167, 107, 1925.
- Hoffmann, L.: Das Buch vom gesunden und kranken Hund.  
Wien : Moritz Perles, 1901.
- Hoffstetter : Zitiert nach Baumgärtel 1950.  
Diss. München 1948.

- Hoppe-Seyler : Handbuch der Physiologisch-pathologisch-chemischen Analyse. 1875.
- Horn, V. u. W. Boguth : Serumlabilitätsprüfungen bei Haustieren. Dtsch. tierärztl. Wschr. 58, 368, 1951.
- Huerga, de la, J. Popper, M. Franklin u. J. Routh : Comparison of the results of gamma globulin and zinc sulfate turbidity tests with electrophoretic determination of gamma globulin. J. Labor a clin. Med. 35, 466, 1950.
- Hunter, jr. O. : Differential diagnosis of jaundice by laboratory methods South. Med. J. 41, 262, 1948.
- Hutyrá v. F. J. Marek, R. Manninger u. J. Mosesy : Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere. Jena : Gustav Fischer, 1954.
- Ingelfinger, F., S. Bradley, A. Mendeloff u. P. Kramer : Studies with bromsulfalein. Gastroenterology 11, 646, 1948.
- Jaffe : Die Lehre von den Eigenschaften und Anschauungen der Harnpigmente. Visehers Arch. S. 43, 1892.
- Jakob, H. : Innere Krankheiten des Hundes. Stuttgart : Ferdinand Enke, 1924.
- Jakobaeus, H. : Über die Möglichkeit, die Cystoskopie bei der Untersuchung seröser Höhlen anzuwenden. Münch. med. Wschr. 57, 2090, 1910.
- " " Über Laparo- und Thoroskopie. Brauers Beitrag z. Klinik d. Tuberkulose. 25, 185, 1912.
- Jakobi, J. : Klinische und experimentelle Untersuchungen zum Ikterusproblem. Verh. d. Dtsch. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. XV. Tagung in Bad Kissingen 1950. Sonderband d. Dtsch. Zschr. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankheiten 1952.
- Jezler, A. : Beitrag zur funktionellen Leberdiagnostik. Z. klin. Med. 111, 48, 1929.
- " " Die Takata'sche Kolloidreaktion im Serum und Körperflüssigkeiten und ihre Beziehungen zu Störungen des Eiweißstoffwechsels der Leber. Z. klin. Med. 114, 739, 1930.
- " " Klinische Erfahrungen mit der modifizierten Takatareaktion. Klin. Wschr. 13, 1276, 1934.

- Jezler, A.: Takata - Reaktion und Leberpathologie.  
51.Tagung der Dtsch.Ges.f.inn.Med.  
Münch.med.Wschr. 17, 674, 1939.
- Joest, E.: Handbuch der spez.pathol.Anatomie der Haustiere.II.  
Berlin : Richard Schoetz, 1937.
- Jansch, H.: Harnuntersuchung, in Stang, V.u.Wirth.: Tierheil-  
kunde und Tierzucht.  
Berlin - Wien : Urban & Schwarzenberg, 1928.
- Kalk, H.: Bemerkungen zur Technik der Laparoskopie und Beschrei-  
bung neuer laparoskopischer Instrumente.  
Med. Klin. 50, 696, 1955.
- Kalk, H., W.Brühl u.W.Sieke : Die gezielte Leberpunktion.  
Dtsch.med.Wschr. 67, 693, 1943.
- Kalk, H., W.Brühl u. W.Burgmann : Leitfaden der Laparoskopie  
und Gastroskopie.  
Stuttgart : Georg Thieme, 1951.
- Kalk, H.u.E.Wildhirt : Die Bedeutung der Leberfunktionsproben  
im Vergleich zum bioptischen Befund der Leber.  
Med. Klin. 46, 585, 1951.
- " " Beitrag zur Genese des Ascites bei Lebereirrhose.  
Verh.Dtsch.Ges.inn Med. 58, 368, 1942.
- " " Bedeutet die Serumelektrophorese einen Fortschritt  
in der Diagnostik der Leberkrankheiten.  
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 59, 370, 1953.
- Keil, S.: Untersuchungen der Bluteiweißwerte des Hundes im  
postoperativen Stadium mit Hilfe der Kupfersulfat-  
methode nach Phillip-vanSlyke und der Papier-  
elektrophorese.  
Diss. Berlin F.U. , 1954.
- Kessel, M.: Methodik und klinische Bewertung des Bromsul-  
phaleintestes.  
Ärztl.Laborat. 2, 278, 1956.
- Killner, M.: Cholecystographie beim Hund.  
Rev.Fac.Medic.Veterin. 383, 1950.
- Klarenbeek, A.u.J.Winsser : De Leptospirosen bij de kleine Huis-  
diern.En statistisch en experimentelle Onderzoek.  
Tijdschr.Diergeneesk. 65, 5, 1938.
- Kluwe, H.: Klinische Erfahrungen mit dem Zwei-Farbstoff-Test.  
Ärztl.Laborat. 2, 293, 1956.
- Klütz, W.u.E.Wildhirt : Der Wert der BSP-Probe in der Leber-  
diagnostik.  
Med.Klin. 34, 1322, 1954.

- Knüchel, F. u. F. Ball : Cholestenontest an Stelle des Cephalintestes, zur Leberfunktionsdiagnose.  
 Ärztl. Forschung 2, 131, 1948.
- Korbsch, R.: Laparo- und Thoraskopie.  
 Diss. München 1927.
- " " Die Laparoskopie nach Jakobaeus.  
 Berl.klin.Wschr. 58, 696, 1921.
- Köhler, H.: Das Weltmann'sche Koagulationsband bei der Leptospirose des Hundes.  
 Diss. Hannover, 1951.
- Kunkel, v. H.: Estimation of alterations of serum gamma globulin by a turbimetric technique.  
 Proc.Soc.exper.Biol.a med. 66, 217, 1947.
- Küchenmeister, H.: Die diagnostische Beurteilung der Leberfunktionsproben.  
 Ärztl.Forsch. 4, I. 361, 1950.
- Kühn, R.: Serumweißuntersuchungen bei malignem Gallenwegverschluss.  
 Z. inn. Med. 10, 341, 1955.
- " " Die Ätherprobe beim Ikterus.  
 Wiss.Z.Univ.Jena, Math.-nat.Reihe 3, 483, 1954.
- Künzer, W.: Untersuchungen und Überlegungen zur Kenntnis der Nierenschwelle für Bilirubin.  
 Arch.f.Kinderheilkunde 137, 96, 1949.
- Larson, E., G.Evans u.J.Watson : A study of the serum biliverdin concentration in various types of jaundice.  
 J.Labor.a.clin.Med. 32, 481, 1947.
- Leipert, Th.W.Piringer u.W.Pilgerstorfer : Laboratoriumsdiagnostik.  
 Wien : Urban & Schwarzenberg, 1953.
- Lemberg, R. u. J.Legge : Hematin Compounds and Bile Pigments.  
 New York, S.546, 1949.
- Lepehne, G.: Die Erkrankungen der Leber und Gallenwege.  
 München : J.F.Lehmann, 1930.
- " " Das Problem der Gallenfarbstoffbildung innerhalb und außerhalb der Leber.  
 Leipzig : Akademische Verlagsgesellschaft 1930.
- " " Zerfall der roten Blutkörperchen in der Milz bei der Weil'schen Krankheit.  
 Med.Klinik XIV, 366, 1918.
- Lepjawko, A.: Zum Problem der differentialdiagnostischen Bedeutung des Auftretens von ätherlöslichem Bilirubin im Blutserum von Ikteruskranken.  
 Klin.Med. (Moskva) 33, 75, 1955.

- Leppert, F. u. H. Gesenius : Laparoskopie in der Tierheilkunde.  
Berl. tierärztl. Wschr. 51, 180, 1935.
- Lewis, L., L. Page u. O. Gasser : Das Verhalten der Plasmaproteine  
des Hundes normal und im Schock. Elektrophoretische  
Untersuchungen.  
Amer. J. Physiol. 161, 101, 1952.
- Liess, J.: Die Endoskopie beim Rinde.  
Hannover : M. & H. Schaper, 1936.
- Lucatello, L.: Sulla puntatura del fegato a scopo diagnostico.  
Lavori del Congr. di Med. int. Roma S. 327, 1895.
- Lübken, W.: Über Indikation und Gefahren der Laparoskopie.  
Acta hepatol. 4, I/174, 1956.
- Lüth, L.: Untersuchungen über die physikalischen, chemischen  
und mikroskopischen Eigenschaften des Harnes ge-  
sunder und kranker Hunde.  
Diss. Bern 1910.
- Maier, C. u. K. Schwarz : Über eine neue Differenzierungsmöglich-  
keit der Urobilinkörper im Urin.  
Praxis Bern 9, 156, 1951.
- Malkmus, B. u. Th. Oppermann : Grundriß der klinischen Diagnostik  
der inneren Krankheiten der Haustiere.  
Stuttgart : Koehler, 1949.
- Manß, F. u. Th. Magath : Die Wirkungen der totalen Leberex-  
stirpation.  
Erg. Physiol. 23, 212, 1924.
- Marek, J. u. J. Mesezy : Lehrbuch der klinischen Diagnostik der  
inneren Krankheiten der Haustiere. 5. Aufl.  
Jena : Gustav Fischer, 1956.
- Martini, G.: Die klinische Bedeutung der Leberfunktionsproben.  
Verh. d. Dtsch. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrkh.  
XV. Tagung in Bad Kissingen 1950.  
Sonderband der Zschr. f. Verdauungs- u. Stoffwechsel-  
krankheiten. 1952.
- Mateer, J., J. Baltz, H. Steele, S. Brouwer u. J. Colvert : Chronic  
subclinical impairment of the liver. Early diagnosis  
and treatment. Further improvement and evaluation  
of certain liver function tests.  
J. Amer. med. Assoc. 133, 509, 1947.
- McLagan : The thymol turbidity test as an indicator of liver  
dysfunction.  
Brit. J. exper. Path. 25, 234, 1944.
- McVay : Near fatal reaction to sulfobromophthalein (bromsulpha-  
lein) liver test.  
J. Amer. Med. Assoc. 152, 1622, 1953.

- Megale, F., G. Finscher u. McEntee, K.: Peritoneoskopie bei der Kuh: Besichtigung der Eierstöcke, des Eileiters und der Gebärmutterhörner.  
The Cornell Veterinarian 46, 109, 1956.
- Meier, F.: Early Diagnosis of liver Ailments and Allied Conditions in the Dog.  
No. Amer. Vet. Vol. 37, 2, 1956.
- Meyer, W.: Untersuchungen über das Schicksal des Gallenfarbstoffes im menschlichen Organismus.  
Der Abbau des Bilirubins zu Propentdyopentverbindungen im Harn.  
Ärztl. Forsch. 1, 15, 1947.
- " " Der Urobilinkörperstoffwechsel.  
Ärztl. Forsch. 4/5, 85, 1947.
- " " Über Urobilinkörper.  
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. München : J. F. Bergmann, 1948.
- Millin, R.: Die röntgenologische Darstellung der Gallenblase des Hundes mit Biliselectan und Jodobil Cilag.  
Diss. Wien, 1948.
- Moegle, H., W. Boguth u. A. Biebaum : Serumweißuntersuchungen bei nierenkranken Hunden unter besonderer Berücksichtigung des nephrotischen Syndroms.  
Zbl. f. Vet. Med. 3, 662, 1956.
- Moeller, J. u. R. Schroeder : Die Bilirubinausscheidung im Urin beim parenchymatösen und mechanischen Ikterus.  
Z. f. Klin. Med. 151, 313, 1954.
- Monlux, W.: Leptospirosis.  
Annual Report of The New York State Veterinary College Of Cornell University 27, 144, 1949.
- Monroe, L. u. J. Hopper : A comparison of the bromsulfalein and rose bengal tests.  
J. Labor. a. clin. Med. 34, 246, 1949.
- Morey, G., G. Gabuzda u. H. Seudamore : Sensitization to bromsulfalein (phenoltetrabromphthalein - disodium sulfate.)  
Gastroenterol. 13, 246, 1949.
- Montemagno, F.: Die Urobilinogenprobe als Test für die Leberfunktion in der Veterinärmedizin.  
Arch. vet. ital. 6, 338, 1955.
- Mosechowitz, E.: Laennec cirrhosis. Its histogenesis with special reference to the role of angiogenesis.  
Arch. of Path. 45, 187, 1948.
- Möller-Nielsen : Die Anwendung der Bromsulfaleinprobe als Leberfunktionsprobe beim Hund.  
Nord. Vet. Med. 4, 1192, 1952.

- Munck, K.: On the importance of the treatment of fatty liver.  
Acta med. scand. (Stockh.) 136, Suppl. 234, 257, 1949.
- Müller, G.: Über Ikterus.  
Verh. d. schlesischen Ges. f. naturwissenschaftl. Kultur.  
Med. Abtlg. 1892.
- " " Die Krankheiten des Hundes und ihre Behandlung.  
Berlin : Paul Parey, 1922.
- Natscheff, B.: Bilirubinbestimmung im Blut der Pferde, Rinder,  
Büffel, Schafe, Schweine und Hunde.  
Jb. vet. med. FakSof. 14, 323, 1939.
- Naunyn : Beiträge zur Lehre vom Ikterus.  
Arch. f. Anatomie, Physiologie u. wiss. Medizin 4, 401, 1868.
- Nieberle-Cohrs : Lehrbuch der Speziellen Pathologischen  
Anatomie der Haustiere.  
Jena : Gustav Fischer, 1949.
- Neumayr, A., O. Parzer u. H. Vetter : Zur Problematik der Bromsul-  
phalein-Clearance als Leberfunktionsprüfung.  
Dtsch. med. Wschr. 79, 1039, 1954.
- Noeard : Über Reinigung des Blutes bei Gelbsucht und Überan-  
strengung bei Hunden.  
Bull. de la soc. centr. de med. vet. S. 566, 1900.
- Oertel, H.: zitiert nach K. Beckmann : Die Krankheiten der Leber  
und der Gallenwege.  
J. of exper. Med. 8, 103, 1906.
- Ojemann, J.: Tijdschr. Diergeneesk 69, 549, 1943.
- Oka, Tamesuke : Beitrag zum experimentellen mechanischen Ikterus.  
I. Mikroskopischer Leberbefund des Hundes nach Chole-  
dochusunterbindung.  
Klin. Wschr. 15, 1170, 1936.
- Oppenheim, M., A. Essellier u. H. Rosenmund : Kombinierte Leberfunk-  
tionsprüfungen mit besonderer Berücksichtigung der  
Bromsulphaleinprobe.  
Gastroenterol., Basel 77, 18, 1951.
- Palla, O.: Die Laparoskopie beim Hunde.  
Wien. tierärztl. Wschr. 6, 865, 1929.
- Pallaske, G.: Pathologische Histologie.  
Jena : Gustav Fischer 1955.
- Pantlen, H. u. W. Ruppel : Der Bromsulphaleintest in der Leber-  
funktionsdiagnostik.  
Munch. med. Wschr. 96, 706, 1954.

- Policard : Action du chloroforme inhalé ou singéré sur ex-  
cretion de l'urobilin. Rapport avec les lesions.  
Soc.Biol. 60,II, 1908.
- Porri : Jahresberichte über die Leistungen auf dem Gebiete der  
Veterinärmedizin. S.146, 1911.
- Pospichal,R.: Beitrag zur Prothrombinzeitbestimmung gesunder  
Hunde.  
Wien.tierärztl.Mschr. 42, 595, 1955.
- Post,J.u.A.Patek jr.: Serum proteins in cirrhosis of the liver.  
I.Relation to prognosis and to information of ascites.  
Arch.int.Med. 69, 67, 1942.
- Prinz,W.: Cholesystographie beim Hund mit Biliselectan.  
Diss. Hannover 1951.
- Rabl,R.: Zur Morphologie der Gallenwege in der Leber beim me-  
chanischen Ikterus.  
Beitrag path.Anat. 86, 135, 1931.
- Rather,L.: Hepatic cirrhosis and testicular atrophy.  
Arch.int.Med. 80, 397, 1947.
- Regant,L.,E.Chargaff u.F.Hanger : Vergleich des Cephalin-Chole-  
sterol-Flockungstestes mit dem Thymoltrübungstest.  
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 60, 245, 1945.
- Reinhardt,R.: Der kranke Hund.  
Berlin : Paul Parey, 1951.
- Rexroth,E.: Über die Brauchbarkeit der Takatareaktion in der  
Handepraxis.  
Diss. Berlin 1937.
- Rieh,A.: The pathogenesis of the forms of jaundice.  
Bull. Hopkins Hosp. 47, 338, 1930.
- Richter : Karzinom der Gallenblase beim Hunde.  
Zschr.f.Tierheilkd. 8, 115, 1904.
- Rieger,J.: Untersuchungen und kritische Stellungnahme zur  
Technik und klinischen Brauchbarkeit des Bronsul-  
faleintestes.  
Berliner Med. 219, 1956.
- Rigani,A.: L'urobilinurie chez le chien.  
Diss. Paris 1933.
- Rimpau,W.: Leptospirose.  
Wien - München : Urban & Schwarzenberg 1950.
- Robbers,H.u.H.Hess : Ein neues Gerät zur gezielten Leberpunktion  
Dtsch.med.Wschr. 76, 248, 1951.
- Roberts,S.: Increased Bleeding Tendency in Dogs and Cats.  
J.Amer.Vet.Med.Ass. 121, 271, 1952.

- Rudolph, H.: Chemie und Klinik der Bilirubinreduktionsprodukte, Urobilin und Sterkobilin.  
Leipzig : Georg Thieme 1952.
- Roholm, K. u. P. Iversen : Leberveränderungen bei akuter epidemischer Hepatitis.  
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 51, 359, 1939.
- Rosenthal, F.: Krankheiten der Leber und Gallenwege.  
Berlin : Springer 1934.
- Rosenthal, F. u. P. Holzer : Beiträge zur Lehre von den mechanischen und dynamischen Ikterusformen.  
Dtsch. Arch. klin. Med. 135, 257, 1921.
- Rosenthal, F., H. Licht u. E. Melchior : Die Bildungsstätten des Gallenfarbstoffes. Nach weiteren Untersuchungen an leberlosen Hund.  
Klin. Wschr. 6, 2076, 1927.
- Royer, M.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 96, 221, 1927.  
Ref. Jb. Vet. Med. 47, 151.
- Rössle, R.: Entzündungen der Leber. In F. Henke u. O. Lubarsch, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. 5, Teil 1 : Leber.  
Berlin : Springer 1930.
- Sattler, H. : Über das Vorkommen von Urobilin im Harn beim gesunden Hund.  
Diss. Leipzig, 1951.
- Sborow, L., S. Jay u. C. Watson : Effect of aureomyein on the production of urobilinogen.  
J. Labor. a. Clin. Med. 37, 52, 1951.
- Schaefer, H.: Leberfunktionsprüfungen.  
Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. 1951.
- Schäfer, A.: Über die Entstehung des Urobilins und sein Vorkommen im Harn und in der Milch der Rinder.  
Diss. Stuttgart, 1912.
- Schermer, J.: Weitere Untersuchungen über die Leptospirose.  
Monatsh. Vet. Med. 6, 1, 1951.
- Schindler, R.: Untersuchungen über die Leptospirose des Hundes.  
Dtsch. tierärztl. Wschr. 56, 241, 1949.
- Schittenhelm, A.: Weil'sche Krankheit. In Handbuch der inneren Medizin 1825.
- Schlegel, M.: Zur Kenntnis der Geschwülste der Gallenblase bei Tieren.  
Berliner tierärztl. Wschr. 147, 148, 1933.
- Schlotthauer, M.: Gallensteine beim Hund.  
North Amer. Vet. 26, 349, 1945.

- Stach, H.: Untersuchungen über die Thymolprobe nach MacLagan beim Hund.  
Diss. Berlin F.U. 1956.
- Stadelmann : Der Ikterus und seine verschiedenen Formen.  
Stuttgart : Ferdinand Enke, 1891.
- Steinberg, U.: Komplikationen bei der Laparoskopie. I. Beobachtungen bei Anlegung des Pneumoperitoneums.  
Z. inn. Med. 11, 557, 1956.
- Steigmann, F.: Efficacy of lipotropic substances in treatment of cirrhosis of liver.  
J. Amer. med. Assoc. 137, 239, 1948.
- Stempien, St. u. R. Rosenquist : Bromsulfaleinreactions : clinical and experimental study.  
Gastroent. 12, 978, 1949.
- Stich, W.: Klinische Untersuchungen zur Unterscheidung von Sterkobilin und Urobilin mit der Pentdyopentreaktion.  
Klin. Wschr. 26, 365, 1948.
- " " Die heutige klinische Bedeutung der Ehrlich'schen Reaktion.  
Ärztl. Wschr. 3, 577, 1948.
- " " Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiet des Blutfarbstoffes.  
Münch. med. Wschr. 92, 1275, 1950.
- Strasburger, J.: Zur Klinik der Weil'schen Krankheit.  
Dtsch. Arch. klin. Med. 125, 108, 1918.
- Stroebe, F.: Die Krankheiten der Leber und der Gallenwege.  
In G. v. Bergmann u. R. Staehelin's Handbuch der inneren Medizin. 3. Aufl., Bd. III, Teil 2.  
Berlin : Springer, 1938.
- Takata, M.: Takata-Reaktion und Leberpathologie.  
Die Medizinische , I, 8, 1954.
- Tarasevic, A.: Die Operation zur Besichtigung der Körperhöhlen des Pferdes mit Beleuchtungsapparaten.  
Ref.: Ellenberger-Schütz.  
Vestnik sovrennoj veterinarii 300, 485, 1927.
- Teuber, K.: Die Galaktosebelastung zur Leberfunktionsprüfung beim Hund.  
Diss. Wien, 1952.
- Thannhauser, S.: Über die Bildung des Gallenfarbstoffes im menschlichen Organismus.  
Klin. Wschr. 1, 858, 1922.
- Thiel, van : The Leptospirosis.  
Leiden 1948.
- Ulbricht, J. u. E. Wildhirt : Fehldiagnosen bei der Laparoskopie und der Leberpunktion.  
Dtsch. med. Wschr. 80, 1039, 1955.

- Varela-Fuertes, B. et A. Meunilla : Bilirabine du serum de quelques vertébrés.  
C.v.Soc.Biol.Paris, 117, 555, 1934.
- Vitali : Ancora sulla pathogenesi e significato emibogico nell urobilinuria .  
Chin.medica ital. 1909.
- Vogel, E.: Lehrbuch der Physikalischen Diagnostik der Krankheiten der Haustiere.  
Stuttgart : Paul Neff, 1874.
- Wachsmuth, R.: Der Bromsulfaleintest als Leberfunktionsprobe für Krankenhaus und Praxis.  
Med.Wschr. 9, 296, 1955.
- Wahi, P.: Diet and cirrhosis of the liver.  
Arch.of Path. 47, 119, 1949.
- Wannagat, L.: Die laparoskopische Cholecysto- und Cholangiographie im Röntgenbild und Farbfoto.  
Verh.d.Dtsch.Ges.f.inn.Med. 60, 682, 1954.
- Warstat, V.: Die Papierelektrophorese als Differential- und Verlaufsdiagnosticum bei der Toxoplasmose und der nervösen Staupe.  
Diss. München, 1956.
- Watson, C.: Studies of urobilinogen.  
1. Arch.int.Med. 59, 206, 1937.  
2. Ann.int. Med. 12, 1783. 1939.
- Watson, C.u.F.Hoffbauer : Liver function in hepatitis.  
Ann.int.Med. 26, 813, 1947.
- Weithaler, K.: Die Bedeutung der laparoskopischen Photographie bei Leberabszessen.  
Acta hepatol. 3, I, 128, 1955.
- Weltmann, O.u.B.Sieder : Die Bedeutung des Koagulationsbandes (KB für die Diagnose der Leberkrankheiten.  
Wien.Arch.inn.Med. 24, 321, 1934.
- Wenderoth, H.: Nil nocere ! Mediastinalemphysem bei Laparoskopie.  
Münch.med.Wschr. 96, 1369, 1954.
- Weltmann, O.u.W.Löwenstein : Über den Nachweis des Urobilins im Blut und in Körperflüssigkeiten.  
Wien.Arch.inn.Med. 6, 587, 1923.
- Werner, L.: Über die Umwandlung der indirekten in die direkte Reaktion der Gallenfarbstoffe im Serum nach H.v.d. Bergh.  
Münch.med.Wschr. 90, 267, 1943.
- Wildhirt, E.: Leberfunktionsproben und histologischer Befund der Leber. Verh.d.Dtsch.Ges.f.Verdaunungs- und Stoffwechselkrkh. XV.Tagung in Bad Kissingen 1950.  
Sonderdruck der Zschr.f.Verdaunungs-u.Stoffwechselkrkh. 1952.

- Wirth, D.: Einführung in die klinische Diagnostik der inneren Erkrankungen und Hautkrankheiten der Haustiere.  
Wien : Urban & Schwarzenberg, 1949.
- " " Grundlagen der klinischen Hämatologie der Haustiere.  
Wien : Urban & Schwarzenberg, 1950.
- Wirth, D. u. K. Diernhofer : Lehrbuch der inneren Krankheiten der Haustiere einschließlich der Hautkrankheiten sowie der klinischen Seuchenlehre.  
Stuttgart : Ferdinand Enke, 1950.
- Wirts, C.: The clinical and laboratory use of bromsulfalein.  
Rev. Gastroent. 16, 115, 1949.
- Wirts, C. u. B. Bradford : The biliary excretion of bromsulfalein as a test of liver function in a group of patients following hepatitis or serum jaundice.  
J. clin. invest 27, 600, 1948.
- Wirts, C. u. A. Cantarow : A study of the excretion of bromsulfalein in the bile.  
Amer. J. digest. Dis. & Nutrit. 9, 101, 1942.
- With, F.: On Jaundice.  
Acta med. scand. (Stockh.) 136, suppl.-Bd. 234, 1949.
- " " The pathogenesis and different forms of jaundice.  
Acta med. scand. (Stockh.) 128, 25, 1947.
- " " Biology of bile pigments.  
Copenhagen : Arne Frost-Hansen, 1954.
- Wittmoser, R.: Der Niedervolt-Elektronenblitz in der endoskopischen Photographie.  
Berlin - Grunewald : Verlags G.m.b.H. 1955.
- Witzigmann, J.: Harnuntersuchung bei den Haussäugetieren.  
Hannover, M. & H. Schaper, 1940.
- Woll, H.: Quantitativer Nachweis und Menge des Urobilins im Tierharn mit Hilfe des Descomps'schen Apparates.  
Diss. Stuttgart, 1912.
- Worsek, M.: Blutuntersuchungen nach der Methode von Phillipps und van Slyke beim hepatorenalen Syndrom des Hundes.  
Diss. Berlin H.U. 1952.
- Wuhrmann, F. u. C. Wunderly : Die Bluteiweißkörper des Menschen.  
Basel : Schwabe & Co. 1947.
- " " Die Bluteiweißkörper des Menschen.  
Basel : Schwabe & Co. 1952.
- Wuhrmann, F., C. Wunderly u. de Nicola : Über die Heterogenität der Gammaglobuline im krankheitshalber veränderten Blutserum.  
Klin. Wschr. 28, 667, 1950.

- Zeldis, A. Alling, McCoord u. Kalka : Plasmaeiweißstoffwechsel (elektrophoretische Studien). Chronische Verminderung des zirkulierenden Eiweißes während Eiweißmangelfütterung.  
J. of Exper. Med. 82, 157, 1945.
- Zieve, L., M. Henson u. E. Hill : Studies of liver function tests. II. Derivation of a correction allowing use of the bromsulphalein test in jaundiced patients.  
J. Labor. a Clin. Med. 37, 40, 1951.
- Zimmer, V.: Der Zwei-Farbstoff-Test.  
Das Ärztliche Laboratorium 2, 286, 1956.
- " " Bromsulphalein-Leberfunktionstest.  
Ärztl. Forschg. 10, 68, 1956.