

# Ueber Beziehungen der Chlorausscheidung zum Gesamtstoffwechsel<sup>1)</sup>.

Von

Prof. A. Kast.

(Der Redaction zugegangen am 16. Januar 1888.)

Dass unter den Aschenbestandtheilen des Organismus gerade die Chlorverbindungen immer auf's Neue wieder die Aufmerksamkeit der Untersucher auf sich zogen, liegt wohl nicht allein an dem hervorragenden Antheil, der diesen Salzen bei der Zusammensetzung der Gewebe und Säfte zufällt, sondern auch an der weitgehenden Gesetzmässigkeit des Chlorumsatzes, welche schon durch die frühesten Untersuchungen auf diesem Gebiete klar gelegt wurde.

Sehr bald nachdem von Hegar, Bischoff u. A. die ersten quantitativen Untersuchungen über Chlorausscheidung im Harn ausgeführt worden waren, gelangten Kaupp und Voit zur Aufstellung jener eigenthümlichen Selbstregulirung der Chlorausscheidung, durch welche ein innerhalb gewisser Grenzen nahezu constanter Chlorgehalt des Blutes garantirt wird.

Ueber das genauere Geschehen, den «Mechanismus» dieser automatischen Regulirung, hat dann Forster<sup>2)</sup> eine etwas präcisere Vorstellung zu geben gesucht — durch seine

<sup>1)</sup> Ein vorläufiger Bericht über einzelne Ergebnisse der nachstehenden Untersuchungen wurde in der Section für innere Medicin auf der Naturforscherversammlung in Wiesbaden 1887 erstattet.

<sup>2)</sup> Zeitschrift für Biologie, Bd. IX, S. 297 ff.; vgl. auch hier die ältere Literatur über den Chlorstoffwechsel.

bekannte Hypothese von der Verwendung der Aschenbestandtheile im Organismus.

Forster geht von der Vorstellung aus, dass von den anorganischen Salzen des Körpers die einen vornehmlich dem Gewebesaufbau, andere dagegen — unter ihnen vor Allem das Kochsalz — dazu dienen, mit den plasmatischen Flüssigkeiten des Körpers stetig zu circuliren. Von der letzteren Gruppe stehen wieder die einen mit Eiweisskörpern in chemischer Verbindung, andere sind lose Bruchstücke gesprengter Salz-Eiweissverbindungen, jederzeit bereit, mit neuen «chlorbedürftigen» Eiweisskörpern, die in den Säftestrom gelangen, in geschlossene Verbindung zu treten. Hiernach würde die Regulirung des Chlorstoffwechsels beherrscht von dem Eiweissumsatze, derart, dass unter Verhältnissen, in denen eine grosse Menge von «chlorbedürftigem» Eiweiss in den Säftestrom gelangt, ein entsprechendes Quantum der «losen» Chloride von ihm beschlagnahmt und verhältnissmässig wenig Chlor mit dem Harne herausgegeben wird.

Eine Reihe von Thatsachen stehen mit dieser Theorie Forster's im Einklange und haben ihr die Anerkennung mancher Forscher erworben. Insbesondere hat Röhmann<sup>1)</sup> für die seit Redtenbacher vielfach bestätigte, aber bis heute noch entfernt nicht aufgeklärte klinische Thatsache der verminderten Chlorausscheidung in fieberhaften Krankheiten, speciell in der Pneumonie, die Ideen Forster's vom permanenten Salzkreislauf herangezogen, indem er auf der Basis der Voit'schen Lehren den Uebertritt von «Organeiweiss» zu «circulirendem Eiweiss» als Ursache der Chlorverminderung im Fieber anspricht<sup>2)</sup>.

1) Zeitschrift für klinische Medicin, Bd. I.

2) Dieser Schluss hat von vorneherein offenbar nur dann Gültigkeit, wenn die — vorläufig rein hypothetische — Vorstellung zutrifft, dass das in erhöhtem Maasse zerfallende «Organeiweiss» nicht selber genügend Chlor mitbringt, um im Plasma als Eiweiss-Salzverbindung bestehen zu können, dass also mit anderen Worten die Organe im Verhältniss zu ihrem Stickstoffgehalt chlorärmer seien als die Säfte. (In wie weit der Chlorgehalt des im Blute circulirenden Eiweisses bei derartigen Betrachtungen gegenüber zu stellen ist dem Chlorgehalte der Eiweiss-

Meine Aufmerksamkeit wurde dem vorliegenden Gegenstande zugewendet durch einige auffällige Beobachtungen, welche sich gelegentlich anderwärtiger Versuche ergeben hatten.

Es wurden Hunde Wochen lang durch chlorarme Nahrung (ausgekochtes Fleisch) auf niederer Chlorausscheidung gehalten, um den Einfluss der Chloroformnarkose auf die Ausscheidung der Chloride im Harn festzustellen<sup>1)</sup>. Während es nun anfangs ohne Schwierigkeit gelang, die Chloride auf constanten niederen Werthen zu erhalten, stellten sich bei solchen Thieren, die wiederholt zum Versuche benutzt waren, auffallende Unregelmässigkeiten ein, die im Wesentlichen in einer Steigerung der durchschnittlichen Tagesmenge der Chloride bestanden. Dabei zeigten die Thiere eine Reihe von krankhaften Erscheinungen, gingen in Ernährung und Körpergewicht zurück, trotzdem sie nach wie vor ihre volle — chlorfreie — Fleischration verzehrten. Der Harn erhielt reichlich Gallenfarbstoff. Als Beispiel mag nachfolgende Tabelle dienen:

Tab. I.

Hund von 20 Pfund Gewicht, erhielt täglich 500 gr. in destillirtem Wasser ausgekochten frischen Rindfleisches.

| Datum:  | Harnmenge: | Cl Na <sup>2)</sup> : |
|---------|------------|-----------------------|
| Mai 30. | 430        | 0,2782                |
| » 31.   | 680        | 0,2427                |
| Juni 1. | 400        | 0,1606                |

Am 4. Nachmittags (zum 2. Male) Chloroform-Narkose. Keine Nahrungsaufnahme bis zum 5. Nachmittags. Kein Harn vom 2. bis 5. Abends.

stoffe in den Organen, ist eine Frage, deren Discussion von dem Gegenstande meiner Versuche weit abliegt und von deren Erörterung ich daher an dieser Stelle absehen muss.) Ein Versuch Röhmann's, der beweisen sollte, dass ein in gleichmässiger mittlerer Chlorausscheidung stehender Hund bei Zufuhr von 1½ Pfund Fleisch weniger Chlor ausschied als vorher, ist, wie Röhmann selbst hervorhebt, nicht sehr überzeugend ausgefallen.

1) Ueber die Schicksale einiger organischer Chlorverbindungen im Organismus. Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. XI, S. 277.

2) Bestimmung der Chloride nach Volhard mit der Modification Salkowski's für den Hundeharn.

| Datum:<br>1886 | Harnmenge: | Cl Na: |
|----------------|------------|--------|
| Juni 6.        | 360        | 0,8140 |
| » 7.           | 310        | 0,6225 |
| » 8.           | 760        | 0,5255 |
| » 9.           | 1050       | 1,0533 |
| » 10.          | 670        | 0,8371 |
| » 11.          | 720        | 0,8411 |
| » 12.          | 770        | 0,9621 |
| » 13.          | 490        | 0,5888 |
| » 14.          | 500        | 0,5238 |
| » 15.          | 300        | 0,4284 |
| » 16.          | 600        | 0,7362 |
| » 17.          | 660        | 0,8388 |
| » 18.          | 330        | 0,5154 |
| » 19.          | 370        | 0,4953 |
| » 20.          | 430        | 0,4829 |
| » 21.          | 510        | 0,4965 |

Wir brachten diese Symptome einer chronischen Chloroformvergiftung bei den Versuchsthiere — nachdem die strengste Controle alle äusseren Fehlerquellen mit Sicherheit ausschliessen konnte — in Zusammenhang mit den von uns gleichfalls bestätigten Erfahrungen Forster's über den steigernden Einfluss von Hungertagen auf die Chlorauscheidung beim chlorarmen Thiere. Die Thatsache, dass das Körpergewicht des Hundes während der Mehrausscheidung des Chlors merklich abnahm, würde nach Forster ausreichen, eine Erklärung dieser Erscheinung zu geben.

Für mich war es von besonderer Wichtigkeit, in diesem Falle zu constatiren, wie in Folge wiederholter Chloroform-Narkosen eine so schwere Störung des Gesamtstoffwechsels bei unserem Versuchsthiere auftrat, dass dadurch eine über Wochen sich erstreckende andauernde und beträchtliche Erhöhung der Chlorauscheidung herbeigeführt wurde, die nur auf Rechnung des verzehrten Körpergewichtes gesetzt werden konnte. Es handelte sich also bei dieser Wirkung des Chloroforms um eine erhebliche toxische Ernährungsstörung.

Dass bei absolutem Hunger eine erhebliche Chlorvermehrung beim chlorarmen Thiere auftritt, war durch Forster festgestellt. Dass aber trotz dauernder Aufnahme

chlorarmer Nahrung eine so erhebliche Kochsalzvermehrung bestehen kann, wie in unserm Versuche — darüber liegen meines Wissens noch keine Beobachtungen vor.

Es schien mir von Interesse, zu erfahren, ob und in welchem Grade die Kochsalzausscheidung beim gesunden Thiere durch Blutentziehung beeinflusst wird; ich konnte aber weder bei Forster noch in der anderweitigen einschlägigen Literatur Angaben über diesen Punkt finden<sup>1)</sup>. Ich unternahm daher selbst einen Versuch in dieser Richtung, um eine präzisere Vorstellung über die Beziehungen der Chlorausscheidung zum Chlorgehalte des Blutes auf diesem Wege zu gewinnen.

Tab. II.

Hündin von 10 Kilo Gewicht. — Fütterung mit 500 gr. gekochtem Reis und 50 gr. Rindsfett.

| Datum:<br>1886                                       | Harnmenge: | Spec.<br>Gewicht: | ClNa:  |
|--|------------|-------------------|--------|
| Juli 10.   | 1040       | 1002              | 0,5817 |
| » 11.  | 780        | 1003              | 0,3980 |
| » 12.  | 830        | 1004              | 0,5524 |
| » 13.  | 700        | 1006              | 0,5212 |
| » 14.  | 860        | 1006              | 0,4548 |
| » 15.  | 690        | 1004              | 0,4593 |
| » 16.  | kein Harn. |                   |        |
| Entziehung von 200 ccm. Blut aus der Art. femoralis. |            |                   |        |
| Juli 17.   | 190        | 1010              | 0,0573 |
| » 18.  | 220        | 1035              | 0,0976 |
| » 19.  | 360        | 1027              | 0,1725 |
| » 20.  | 150        | 1025              | 0,0565 |
| » 21.  | 420        | 1015              | 0,2413 |
| » 22.  | 240        | 1020              | 0,4834 |
| » 23.  | 220        | 1017              | 0,4881 |
| » 24.  | 260        | 1017              | 0,4980 |

Die entnommene Blutmenge ergab nach Veraschung mit Soda und Salpeter einen Chlorgehalt von 0,2946 ClNa.

<sup>1)</sup> Dass die Stickstoffausscheidung durch Blutverluste gesteigert wird, haben vor längerer Zeit Bauer (Ueber die Zersetzungs Vorgänge im Thierkörper unter dem Einflusse von Blutentziehungen. Habilitationsschrift. München 1872, u. Zeitschr. f. Biol., Bd. VIII, S. 567 ff.) und Jürgensen (Kieler Inaug.-Dissert. 1863) nachgewiesen

Es hatte also die Blutentziehung genau den entgegengesetzten Effect auf die Chlorausscheidung, wie die chronische Chloroformvergiftung in dem zuerst geschilderten Versuche, von welchem die vorliegende Beobachtung sich auch dadurch unterscheidet, dass in Folge der Zufuhr von mässig chlorhaltiger Nahrung hier bald das frühere Normalverhältniss wieder erzielt wurde. Es steht dieses Ergebniss — eine Reduction der Chlorausscheidung um das Zehnfache — in Uebereinstimmung mit klinischen Beobachtungen von Sticker<sup>1)</sup> und B. Markwaldt<sup>2)</sup>, welche nach grösseren Blutverlusten (Menorrhagien, Nasenbluten u. dgl.) eine bedeutende Verminderung der Kochsalzmengen im Harn nachweisen konnten.

Die Erklärung dieser experimentellen klinischen Thatsachen liegt nicht ferne. Der entzogenen Blutquantität entspricht ein bestimmter — in unserm Versuche genau gemessener — Kochsalzgehalt; es wirkte also der Versuch wie eine Kochsalzentziehung. Zur Neubildung der verlorenen Blutelemente wird dann dasselbe bestimmte Kochsalzquantum wieder in Anspruch genommen, daher zurückgehalten.

Die bei der chronischen Chloroformvergiftung auftretende Ausscheidung von Gallenfarbstoff legte den Gedanken nahe, ob nicht diese Erscheinung sowohl als die gleichzeitig damit aufgetretene Steigerung der Chloride im Harn mit einer ausgedehnteren Zerstörung von rothen Blutkörperchen in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden müsse. Dabei warf sich zunächst die Vorfrage auf, ob überhaupt zwischen der Zerstörung der rothen Blutkörper und dem Verhalten der Kochsalzausscheidung irgend welche Beziehung anzunehmen sei.

Um diese Frage zu entscheiden, erschien es angezeigt, zunächst die Einwirkung des Kohlenoxyds, das man als

1) Sticker und Hübner, Ueber Wechselbeziehungen zwischen Sekreten und Exkreten im Organismus. Zeitschr. f. klinische Medicin. Bd. XII, S. 140.

2) Marckwaldt, Ueber die Wirkungen des Friedrichshaller Bitterwassers. Deutsche Med. Wochenschrift, 1886, No. 23.

ein Blutgift κατ' ἐξοχ. bezeichnen kann, auf die Kochsalzausscheidung zu studiren.

Durch Albert Fränkel's wichtige Untersuchungen ist als feststehend zu betrachten, dass durch die Kohlenoxydvergiftung ein sehr erheblich gesteigerter Eiweisszerfall im Organismus eingeleitet wird, der in einer beträchtlichen Vermehrung der stickstoffhaltigen Ausscheidungsproducte im Harn sich kundgibt.

Man konnte nun denken, dass dem erhöhten Zerfall des Eiweisses im Organismus bei gleichmässiger nicht kochsalzarmer Ernährung auch eine Steigerung der Kochsalzausscheidung entsprechen müsste. Der Versuch ergab das gerade Gegentheil dieser Erwartung.

Tab. III.

Grosser Hund von 25 Kilo Gewicht. Zwei Hungertage, dann täglich zwei Pfund Rindfleisch, nicht ausgekocht.

| Datum:    | Harnmenge: | ClNa:  |
|-----------|------------|--------|
| April 19. | 530        | 0,7685 |
| » 20.     | 660        | 0,6699 |
| » 21.     | 630        | 0,4567 |
| » 22.     | 710        | 0,6177 |

Zweimalige bis zur Asphyxie durch geführte Kohlenoxydvergiftung.

|           |      |        |                                   |
|-----------|------|--------|-----------------------------------|
| April 23. | 330  | 0,2863 |                                   |
| » 24.     | 760  |        | Spuren. Harn reducirt sehr stark. |
| » 25.     | 600  |        | Spuren. do. do.                   |
| » 26.     | 360  | 0,1522 | Harn reducirt noch schwach.       |
| » 27.     | 1000 | 0,4350 | Harn reducirt nicht mehr.         |
| » 28.     | 360  | 0,3654 |                                   |
| » 29.     | 610  | 0,6745 |                                   |
| » 30.     | 710  | 0,9396 |                                   |

Kohlenoxydvergiftung wie oben.

|        |     |        |                        |
|--------|-----|--------|------------------------|
| Mai 1. | 160 | 0,5089 | Harn reducirt schwach. |
| » 2.   | 420 | 0,1722 | Starke Reduction.      |
| » 3.   | 880 | 0,1903 | do. do.                |
| » 4.   | 540 | 0,1174 | do. do.                |
| » 5.   | 660 | 0,3828 | Schwache Reduction.    |
| » 6.   | 680 | 0,4319 |                        |
| » 7.   | 710 | 0,4925 |                        |
| » 8.   | 690 | 0,5230 |                        |

## Tab. IV.

Grosser Hofhund von circa 40 Kilo Gewicht. Fütterung mit 1½ Pfund rohem Rindfleisch und 300 gr. Speck pro Tag.

| Datum :  | Harnmenge : | ClNa :        |
|--|-------------|---------------|
| Mai 15.  | 600         | 2,712         |
| » 16.  | 500         | 1,3053        |
| » 17.  | 600         | 1,6024        |
| Starke Vergiftung mit reinem kohlenstoffsaurem Kohlenoxyd. |             |               |
| Mai 18.  | 380         | <b>0,5075</b> |
| » 19.  | 600         | <b>0,3987</b> |
| » 20.  | 400         | <b>0,3642</b> |
| » 21.  | 1150        | <b>0,4168</b> |
| » 22. }  | 800         | 0,6380        |
| » 23. }  |             |               |
| » 24.  | 680         | 0,5014        |
| » 25.  | 670         | 0,3886        |
| » 26.  | 640         | 0,9876        |
| » 27.  | 580         | 0,9663        |
| » 28.  | 780         | 0,9845        |
| » 29.  | 900         | 0,9877        |

Dieses Ergebniss liesse sich mit den Röhmann-Forster'schen Anschauungen nur dann in Einklang bringen, wenn man annehmen würde, dass der Mehrzerfall von Eiweiss in der Kohlenoxydvergiftung ausschliesslich dem Gewebseiweiss entstammte; und auch dieser Schluss wäre nur zulässig, wenn man, wie oben erwähnt, des Weiteren unterstellen würde, dass das zerfallende Gewebseiweiss ohne oder mit nur geringem Kochsalzgehalt in's Blut eintrete und die vorhandenen Chloride energisch mit Beschlag belege. Für die Aufstellung einer derartigen weitgehenden Differenz zwischen Chlorgehalt der Organe und «Säfte» fehlt es, wenn überhaupt eine solche Gegenüberstellung thunlich ist, an jeder thatsächlichen Grundlage.

Die Schlüsse, welche man aus der Aenderung der Kochsalzausscheidung bei den Versuchsthiere ableiten kann, sind offenbar in hohem Maasse abhängig von dem Sättigungsgrade des Organismus mit Kochsalz.

Schon Forster hat, wie erwähnt, gezeigt, dass nur das kochsalzarme Thier im Hungerzustande eine Mehrproduction



von Chloriden liefert, während das kochsalzreiche Thier im Hunger allmähig seine Chloride im Harn verliert.

Auch bei der Kohlenoxydvergiftung lässt sich feststellen, dass ein und dieselbe Einwirkung beim kochsalzreichen und kochsalzarmen Thier sich in ihrem Einflusse auf den Chlorumsatz durchaus verschieden gestaltet — und zwar in noch ausgesprochenerer Weise als beim Hungerthier.

Die folgende Zusammenstellung soll zeigen, wie die Kohlenoxydvergiftung auf die Chlorauscheidung im Harn einwirkt, je nachdem das chlorreiche oder das chlorarme Thier ihr unterworfen wird.

Tab. V.

Hund von 10 Kilo. — Zwei Hungertage. — Tägliche Fütterung mit  $1\frac{1}{2}$  Pfund mit destillirtem Wasser erschöpftem Rindfleisch.

| Datum:  | Harmmenge: | ClNa:  |
|---|------------|--|
| 1887  |            |  |
| April 23.   | 300        | 0,2827   |
| » 24.   | 330        | 0,3828   |
| » 25.   | 430        | 0,2182   |
| Dreimalige Kohlenoxydvergiftung bis zur Asphyxie. |            |  |
| April 26.   | 310        |  |
| Davon a) zu Beginn des Vers.:                     |            |  |
|   | 250        | 0,1812   |
| b) 26. Morgens:                                   |            |  |
|   | 60         | 0,2175   |
| » 27.   | 320        | 0,3987   |
| » 28.   | 420        | 0,5176   |
| » 29.   | 550        | 0,3588   |
| » 30.   | 320        | 0,2380   |
| Mai 1.  | 350        | 0,2043   |
| » 2.  | 210        | 0,1507   |
| » 3.  | 230        | 0,1604   |
| Schwache Kohlenoxydvergiftung.                    |            |  |
| » 4.  | 800        | 0,5220   |
| » 5.  | 180        | 0,1044   |
| » 6.  | 300        | 0,1305   |
| » 7.  | 470        | 0,2746   |
|   |            | Der Hund erhält 1,0 ClNa zu seiner Tagesnahrung. |
| » 8.  | 380        | 0,1377   |
|   |            | Der Hund erhält 2,0 ClNa.                        |

| Datum:<br>1887 | Harnmenge:                     | ClNa:  |   |
|----------------|--------------------------------|--------|---|
| Mai 9.         | 300                            | 0,2231 | Der Hund erhält 4,0 ClNa.   |
| » 10.          |                                |        |   |
| » 11.          | 740                            | 8,2621 | 2,0   |
|                | Starke Kohlenoxydvergiftung.   |        |   |
| » 12.          | 150                            | 1,0222 | 2,0 »   |
| » 13.          | Verloren gegangen.             |        | 2,0 »   |
| » 14.          | 400                            | 1,0730 | 2,0 »   |
| » 15.          | 300                            | 0,5002 | 2,0 »   |
| » 16.          | 300                            | 0,2392 | 2,0 »   |
| » 17.          | 370                            | 0,7263 | 2,0 »   |
| » 18.          | 470                            | 1,0458 | 2,0 »   |
| » 19.          | 600                            | 3,6115 | 2,0 »   |
| » 20.          | 400                            | 3,4263 | 2,0 »   |
| » 21.          | 450                            | 2,9377 | Kein Chlornatrium<br>mehr. Ausschliesslich Füt-<br>terung mit dem erwähnten<br>chlorarmen Futter. |
| » 22.          | 300                            | 2,0228 |   |
| » 23.          | 450                            | 1,0490 |   |
| » 24.          | 300                            | 0,8794 |   |
| » 25.          | 450                            | 0,6524 |   |
| » 26.          | 320                            | 0,5480 |   |
| » 27.          | 200                            | 0,5206 |   |
| » 28.          | 200                            | 0,4011 |   |
| » 29.          | 300                            | 0,4022 |   |
| » 30.          | 300                            | 0,1668 |   |
| » 31.          | 250                            | 0,1023 |   |
| Juni 1.        | 230                            | 0,1670 |   |
| » 2.           | 210                            | 0,1024 |   |
| » 3.           | 340                            | 0,0740 |   |
|                | Schwache Kohlenoxydvergiftung. |        |   |
| » 4.           | 300                            | 0,2175 |   |
| » 5.           | 200                            | 0,2540 |   |
| » 6.           | 370                            | 0,2614 |   |

Als Ergebniss der vorstehenden Versuche stellt sich also zunächst ein einschneidender Unterschied heraus, je nachdem ein chlorarmes oder ein in normaler Chlorausscheidung bzw. in Chlorüberfluss befindliches Thier zum Versuche verwendet wurde: Thiere der letztgenannten Kategorie zeigten bei der Kohlenoxydvergiftung eine hochgradige Verminderung der Kochsalzausscheidung, welche im Versuch Tab. III

bis auf unbestimmbare Spuren herabgedrückt wurde und in der Regel am 2. bis 3. Tage nach der Vergiftung ihren niedersten Werth erreichte. Selbst künstlich eingeführte gemessene Kochsalzmengen wurden von solchen Thieren zurückgehalten und nicht mit dem Harn herausgegeben (vergl. Tab. V). Dabei ist bemerkenswerth, dass diese Verminderung der Chloride beim chlorreichen Thier in ausgesprochener Weise der Reductionsfähigkeit des Harnes parallel ging, derart, dass an den Tagen die Verminderung der Chlorausscheidung am beträchtlichsten war, an welchen der Harn die Fehling'sche Lösung am stärksten reducirte.

Umgekehrt zeigte sich beim chlorarmen Thier als Folge der Vergiftung zunächst eine mässige Vermehrung der Harnchloride.

Sehr anschaulich treten diese Verhältnisse hervor in der mit Tab. V angeführten Beobachtungsreihe, in welcher ein und dasselbe Versuchsthier, je nachdem es künstlich chlorarm oder chlorreich gemacht wurde, in entgegengesetzter Weise auf die Vergiftung reagirte.

Um für dies differente Verhalten an der Hand der wiederholt erwähnten Theorie ein Verständniss zu gewinnen, würde schon wieder eine Erweiterung der obengenannten hypothetischen Prämisse nöthig fallen. Man müsste offenbar annehmen, dass das im normalen Körper vorhandene Verhältniss sich so umkehrte, dass die Organe ihr Chlor mehr festhalten als die Säfte, im Verhältniss zu letzteren reicher an Chlor bleiben. Dies ist aber durch frühere Untersuchungen als thatsächlich unzutreffend erkannt worden.

Wenn schon dieses Ergebniss der Annahme einer einfachen Beziehung zwischen Chlorausscheidung und Stickstoffumsatz nicht günstig erschien, so zeigten die folgenden Versuche direct, dass von einer derartigen directen Proportionalität nicht die Rede sein kann. Wir wählten, um diese Frage weiter zu prüfen, die Vergiftung mit einer Substanz, von der längst bekannt ist, dass sie eine erhebliche Steigerung zunächst des Eiweissumsatzes herbeiführt — den Phosphor.

## Tab. VI.

Ein grosser Hund (circa 40 Kilo Gewicht) wird mit täglich 2 Pfund Fleisch und 500 ccm. Wasser ernährt.

Nachdem am Tage vorher Bestimmungen des Stickstoffs, der Chloride und des Schwefels<sup>1)</sup> ausgeführt worden waren, erhielt das Thier am 27. Juni eine Dosis von 0,85 Phosphor. Kein Erbrechen. Vom 27. bis 28. wird zur Verhütung desselben kein Wasser gereicht. Vom Tage der Vergiftung an verweigerte das Thier seine Nahrung, soff aber Wasser.

| Datum:   | Harn-<br>menge: | Spec.<br>Gewicht: | Stickstoff<br>in gr.: | Cl Na: | Gesamt-<br>Schwefel: |
|----------|-----------------|-------------------|-----------------------|--------|----------------------|
| Juni 27. | 760             | 1040              | 19,5                  | 1,396  | 1,5777               |
|          |                 |                   | Mittags Vergiftung.   |        |                      |
| 28.      | 20              | ?                 | 0,66                  | 0,08   | —                    |
| 29.      | 740             | 1046              | 32,56                 | 0,429  | 1,985                |
| 30.      | 1140            | 1050              | 52,98                 | 0,585  | 3,385                |
| Juli 1.  | 790             | 1043              | 32,07                 | 3,030  | 2,214                |
| 2.       | 770             | 1040              | 23,28                 | 2,833  | 1,520                |
| 3.       | 910             | 1034              | 36,39                 | 1,485  | —                    |

Das Thier, welches schon am 28. in der angeführten spärlichen Menge dunkeln, gallenfarbstoffhaltigen Harn entleert hatte, war bis zum 2. Juli sichtlich schwer afficirt, erholte sich aber allmählig und überlebte schliesslich die Vergiftung.

Die vorstehenden Zahlen lehren, dass eine directe einfache Beziehung zwischen der Höhe der Stickstoffausscheidung und den Werthen des Kochsalzumsatzes nicht nothwendiger Weise zu bestehen braucht, wenn auch zu Anfang des Versuches bei dem — nicht kochsalzarmen — Thiere der Steigerung des Stickstoffs eine beträchtliche Verminderung der Chloride parallel ging.

Theils die Erfahrungen bei der Chloroformvergiftung, theils die Resultate bei der Einwirkung des Kohlenoxyds

<sup>1)</sup> Die Bestimmung des Stickstoffes (nach Kjeldahl), sowie des Schwefels wurde von Herrn Dr. E. Goldmann ausgeführt, welcher sich von anderen Gesichtspunkten aus an dem Versuche betheiligte. Vergl. Goldmann, Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Cystinurie und der Schwefelausscheidung im Harn. Inaugural-Dissert. Freiburg 1887. S. 28 ff.

lenkten unser Augenmerk darauf hin, die Einwirkung solcher Gifte in den Bereich der Untersuchung zu ziehen, welche direct eine Zerstörung der rothen Blutkörper zur Folge haben.

Wir brachten zunächst das Pyrogallol zur Anwendung.

### Tab. VII.

Hund von 16 Kilo. — Zwei Hungertage. — Ernährung mit 2 Pfund ausgekochten Rindfleisch und 400 ccm. Wasser.

| Datum:  | Harn-<br>menge:                  | Spec.<br>Gewicht: | Cl Na:               |   |
|---|----------------------------------|-------------------|----------------------|---|
| Februar 16.   | 420                              | 1040              | 0,2932               |   |
| » 17.   | 470                              | 1040              | 0,2357               |   |
| » 18.   | 580                              | 1046              | 0,3037               |   |
| » 19.   | 760                              | 1040              | 0,1837               |   |
| Einspritzung von 3 gr. Pyrogallol in wässriger Lösung unter die Haut. |                                  |                   |                      |   |
| Februar 20.   | 1120                             | 1040              | 2,1432 <sup>1)</sup> | Der Harn enthält reichlich Blutfarbstoff, viel Eiweiss. |
| 21.   |                                  |                   |                      |   |
|   | Davon                            |                   |                      |   |
|   | a) unmittelbar nach dem Versuch: |                   |                      |   |
|   | 170                              | 1032              | 0,1183               |   |
|   | b) Rest 19. Abends bis 21.:      |                   |                      |   |
|   | 950                              | 1040              | 2,0249               |   |
| » 22.   | Das Thier ist verendet.          |                   |                      |   |

### Tab. VIII.

Kleiner Jagdhund. 14 Kilo. Zwei Hungertage. 2 Pfund chlorarmes Fleisch.

| Datum:                           | Harn-<br>menge: | Spec.<br>Gewicht: | Cl Na: |   |
|----------------------------------|-----------------|-------------------|--------|---|
| April 2.                         | 840             | 1025              | 0,0297 |   |
| » 3.                             | 920             | 1022              | 0,0321 |   |
| » 4.                             | 800             | 1024              | 0,0807 |   |
| Einspritzung von 0,3 Pyrogallol. |                 |                   |        |   |
| » 5.                             | 650             | 1028              | 0,0225 | Harn etwas dunkel gefärbt, enthält weder spectroscopisch Blutfarbstoff, noch Gallenfarbstoff; ist frei von Eiweiss. |

1) Chlorbestimmung in dem vorher von Eiweiss befreiten Harn.

| Datum :  | Harn-<br>menge :         | Spec.<br>Gewicht : | Cl Na :  |
|----------|--------------------------|--------------------|--|
| April 6. | 600                      | 1022               | 0,0242   |
| 7.       | 620                      | 1022               | 0,0219   |
| 8.       | 700                      | 1024               | 0,0247   |
| 9.       | 800                      | 1021               | 0,0201   |
| 10.      | 680                      | 1025               | 0,0340   |
| 11.      | 700                      | 1025               | 0,0230   |
|          | 2 gr. Pyrogallol per os. |                    |  |
| 12.      | 580                      | 1024               | 0,06991 <sup>1)</sup>  |
|          |                          |                    | Harn enthält sehr viel<br>Hämoglobin und Mel-<br>hämoglobin, reichlich<br>Eiweiss. |
| 13.      | 380                      | 1026               | 0,4164   |
|          | Tod des Thieres.         |                    |  |

Diese Versuchsergebnisse sind nach zwei Richtungen bemerkenswerth: einmal beweisen sie, dass ein Gift, welches, wie durch frühere Versuche (Baumann und Herter, Jüdel, Neisser) feststeht, wesentlich dadurch wirkt, dass es eine Auflösung der rothen Blutkörper hervorbringt, die Chloridausscheidung im Harn sehr erheblich steigert. Zum Andern ist hervorzuheben, dass diese Vermehrung eintritt, trotzdem die Pyrogallussäure erfahrungsgemäss das Nierengewebe sehr erheblich afficirt und die Folgen dieser Wirkung auch bei unseren Versuchsthiereu und zwar anatomisch festgestellt werden konnten.

Es könnte daran gedacht werden, dass in den eben geschilderten Versuchen, welche sich von den vorhergehenden durch die Erscheinung der Albuminurie unterscheiden, die vermehrte Chlorausscheidung auf Rechnung der letzteren gesetzt werden müsste, dass etwa das in den erkrankten Nieren durchgetretene Serumeiweiss mehr Kochsalz mit sich genommen habe. Abgesehen davon, dass im Verhältniss zu der colossalen Kochsalzsteigerung die ausgeschiedenen Eiweissmengen viel zu unbedeutende waren, als dass diese Annahme gerechtfertigt erschiene, so hat Klee bereits gelegentlich zu anderem Zwecke unternommener Versuche festgestellt, dass die Albu-

<sup>1)</sup> In dem von Eiweiss befreiten Harn.

minurie an sich jedenfalls keine Vermehrung der Kochsalzausscheidung zur Folge hat<sup>1)</sup>).

Dazu kommt, dass das Ergebniss des folgenden Versuches einer derartigen Annahme keinen Raum gibt.

Die heftige Giftwirkung der Pyrogallussäure auf den Organismus legte die Annahme nahe, dass ihre Anwendung für unseren Zweck insofern über das Ziel hinausging, als sie ihre destructive Wirkung nicht auf die Elemente des Blutes beschränkt, sondern auch den übrigen Gewebsumsatz erheblich beeinflusst.

Um so klarere Ergebnisse versprochen wir uns von einem anderen Körper, von welchem seit Stadelmann's interessanten Mittheilungen durch eine Reihe von Untersuchern (Afanassien, Stern, Naunyn und Minkowski) festgestellt wurde, dass er in erster Linie als energisches Auflösungsmittel der rothen Blutkörperchen wirksam ist.

### Tab. IX.

Hund von 12 Kilo. Zwei Hungertage. Zwei Pfund ausgekochtes Rindfleisch pro Tag.

| Datum:  | Harnmenge: | Spec. Gew.: | ClNa:  |   |     |      |        |
|---|------------|-------------|--------|---|-----|------|--------|
| März 20.  | }          | 700         | 1050   | 0,4830  |     |      |        |
| » 21.   |            |             |        |   |     |      |        |
| 22.   |            |             |        |   | 520 | 1044 | 0,2452 |
| 23.   |            |             |        |   | 360 | 1045 | 0,1386 |
| 24.   |            |             |        |   | 440 | 1042 | 0,0536 |
| 25.   | 330        | 1043        | 0,0518 |   |     |      |        |
| Einspritzung 0,5 gr. Toluyldiamin in wässriger Lösung unter die Haut. |            |             |        |   |     |      |        |
| März 26.  | 380        | 1041        | 0,3372 | Harn enthält reichlich Gallenfarbstoff, kein Eiweiss. |     |      |        |
| » 27.   | }          | 350         | 1042   | 0,5511  | do. |      |        |
| 28.   |            |             |        |   | do. |      |        |
| 29.   | 380        | 1039        | 0,3548 | do.   | do. |      |        |
| 30.   | 550        | 1030        | 0,2421 | do.   | do. |      |        |
| 31.   | 630        | 1029        | 0,1320 | Nur noch Spuren von Gallenfarbstoff.                  |     |      |        |
| April 1.  | 760        | 1026        | 0,0397 | Kein Gallenfarbstoff.                                 |     |      |        |
| » 2.  | 840        | 1025        | 0,0297 |   |     |      |        |
| » 3.  | 920        | 1022        | 0,0321 |   |     |      |        |

<sup>1)</sup> Klees, Over Chlorvermindering in de Urine etc., Acad. Proefschrift (Stokvis), Amsterdam 1885.

Wenn in dem vorstehenden Versuche wegen des Fehlens der Albuminurie der in dieser Richtung vorhin erwähnte Einwand in Wegfall kommt, so bleibt hier als einfachste Erklärung der vermehrten Chlorausscheidung die Zerstörung der rothen Blutkörperchen an sich, resp. die Herausgabe ihrer Trümmer mit dem Harn.

Dass Chloride in den rothen Blutkörperchen enthalten sind, ist seit längerer Zeit bekannt. In neuerer Zeit hat Bunge<sup>1)</sup> den Nachweis geführt, dass auch Chlornatrium gerade in Hundebutkörperchen relativ reichlich enthalten ist.

Zieht man aber — unter Zugrundelegung der Bunge'schen Analysen — die quantitativen Verhältnisse in Betracht, so zeigt sich sofort, dass die Chlorvermehrung Werthe erreicht, welche mit dem denkbaren Umfang der Blutkörperchenzerstörung ausser allem Verhältniss stehen. Man wird z. B. nicht wohl annehmen dürfen, dass in dem Versuch IX das Versuchsthier  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$  seiner gesammten Blutkörper in Trümmern im Harn herausgibt, und das wäre doch nöthig, um die Steigerung der Kochsalzausscheidung um mehr als 2 Decigramm aus diesem Momente allein zu erklären.

Es muss also die Blutkörperchenzerstörung ihrerseits noch in einer anderen Weise derart auf den Stoffwechsel wirken, dass eine gesteigerte Chlorausscheidung zu Stande kommt.

Wenn wir auf die bisher geschilderten Beobachtungen zurückblicken, so enthalten dieselben zunächst eine Reihe von Einzelthatsachen, die geeignet erscheinen, neue Gesichtspunkte in die Discussion über die Frage der Chlorausscheidung einzuführen. Sie zeigen, dass, ähnlich wie unter bestimmten Verhältnissen am Krankenbett, künstlich im Experiment Ernährungsstörungen des Organismus hervorgebracht werden können, welche durch eine wesentliche Veränderung der mittleren Kochsalzausscheidung im Harn charakterisirt sind.

In einer Reihe dieser Einzelfälle zeigt sich ein — um vorläufig nicht weiter zu gehen — zeitliches Zusammentreffen dieser veränderten Chlorausscheidung mit den Schwankungen des Eiweissumsatzes.

<sup>1)</sup> Zeitschrift f. Biolog., Bd. XII, S. 191 ff.



So haben die Blutentziehung, die Phosphorvergiftung, die Kohlenoxydvergiftung (beim chlorreichen Thier) — alles Prozesse, welche feststehendermassen mit einer Steigerung des Stickstoffumsatzes verknüpft sind — gleichmässig und übereinstimmend zu einer bald mehr, bald weniger erheblichen Verminderung des Kochsalzgehaltes im Harn geführt. So nahe die Versuchung liegen mag, diese Coincidenz als den Ausdruck eines bestimmten gegenseitigen Verhältnisses, etwa einer umgekehrten Proportionalität, zwischen Stickstoff- und Chlorauscheidung aufzufassen, so stehen anderseits einer solchen Verallgemeinerung ebenso prägnante Thatsachen gegenüber: die Kohlenoxydvergiftung des chlorarmen Thieres, die absolute Carenz bei Chlorentziehung.

Dazu kommt, dass die Versuchsergebnisse mit Blutkörperchen zerstörenden Mitteln sich von der Beeinflussung des allgemeinen Gewebsumsatzes durchaus unabhängig erweisen, so dass in der Zerstörung der Blutkörper an sich ein neues und selbstständiges Moment der Chlorvermehrung im Harn hervorgetreten ist.

Nach alledem drängt sich für die Erklärung der klinischen wie experimentellen Anomalien der Chlorauscheidung der Gedanke auf, dass die spezifische Einwirkung des Krankheits-erregers auf die Thätigkeit der Zellen dafür bestimmend ist, ob und in wie weit eine Störung des Chlorumsatzes im Krankheitsbilde hervortritt. Diese Einwirkung auf den Chlorumsatz kann mit einer gleichzeitig hervorgerufenen Störung des Eiweissumsatzes einhergehen, aber auch ohne eine solche selbstständig bestehen. Für den Ausfall der Wirkung eines Giftes oder Krankheitserregers wird unter anderen Momenten von Belang sein, in wie weit durch denselben eine Zerstörung der rothen Blutkörper hervorgebracht wird.

Es mag verfrüht erscheinen, aus den mitgetheilten Versuchsergebnissen ohne Weiteres eine Theorie der Chlorauscheidung zu formuliren. Doch ist es zweifellos geboten, wenigstens die zunächst liegenden Consequenzen in einigen Sätzen zusammenzufassen.

Zwei Factoren sind es offenbar, welche nach meinen Untersuchungen die Ausscheidung der Chloride beherrschen:

1. bestimmte Beziehungen der Chlorausscheidung zum Eiweissumsatz;
2. der Einfluss der Zerstörung rother Blutkörperchen.

Man könnte sich nun denken, dass der fieberhafte Process im Allgemeinen — nach Art der Blutentziehung, der Kohlenoxydvergiftung, der Phosphorintoxication — zunächst eine Herabminderung der Chloridausscheidung zur Folge hat. Dieser Schluss würde auch mit der Förster-Röhmann'schen Auffassung des Chlorstoffwechsels im Einklange stehen.

Gleichzeitig oder in Folge des fieberhaften Processes aber könnten Erscheinungen hervortreten, welche ihrerseits die Chlorausscheidung entweder noch weiter herabsetzen oder aber ihr direct entgegenwirken, resp. sie sogar übercompensiren.

In der erstgenannten Richtung wirkt offenbar die Bildung von Exsudaten erheblicheren Umfangs (Pneumonie, Pleuritis), in entgegengesetztem Sinne aber äussern alle diejenigen Momente ihren Einfluss auf die Chlorausscheidung, welche eine Zerstörung rother Blutkörperchen zur Folge haben.

So führen unsere Versuche direct dazu, die scheinbar paradoxe Chlorvermehrung im Wechselfieber — welche in neuerer Zeit A. Fränkel wieder mit Sicherheit festgestellt hat — in Beziehung zu bringen zu dem bei dieser Krankheit bekanntlich ganz besonders ausgedehnten Zerfall rother Blutkörper.

Dabei soll ausdrücklich wiederholt werden, dass die Chlorvermehrung im Harn durch Auflösung von rothen Blutkörperchen sich nicht einfach durch den Chlorgehalt der zerstörten rothen Blutkörper erklären lässt. Man muss vielmehr beachten, wie aus meinen Versuchen hervorgeht, dass die Zerstörung der rothen Blutkörper an und für sich eine viel schwerere Schädigung des Gesamtstoffwechsels zur Folge hat, als man bisher wohl angenommen hat.

Freiburg.      Laboratorium des Prof. Baumann.