

Ueber die Harnstoffbildung der Haifische.

Von

W. v. Schroeder.

(Der Redaction zugegangen am 18. Juni 1890.)

Im Jahre 1858 theilten Staedeler und Frerichs¹⁾ einen sehr interessanten Befund mit, welchen sie bei der chemischen Untersuchung einiger Rochen und Haifische erhalten hatten: es war ihnen gelungen, aus allen Organen dieser Thiere verhältnissmässig grosse Mengen von Harnstoff darzustellen.

Es heisst in dieser Arbeit S. 48:

«Wir hatten das Glück, im Herbst 1856 neben verschiedenen anderen Seethieren auch einige Rochen (*Raja Batis* und *clavata*) und einen grossen Haifisch (*Scyllium canicula*) von etwa 7 Fuss Länge bei einem Schellfischfang an der Küste von Norderney zu erhalten, und da wir uns dort ein kleines Laboratorium errichtet hatten, so waren wir im Stande, einige Organe derselben sofort zu untersuchen, andere aber, die zu voluminös waren, so vorzubereiten, dass sie ohne Besorgniss vor Zersetzung nach Zürich gesandt werden konnten.» — «Vom Hai hatten wir $\frac{3}{4}$ Pfd. Blut und 1 Pfd. der 29 Pfd. schweren Leber, ferner Milz, Pancreas, Nieren, Kiemen, Herz und Eierstock, vom Rochen Leber, Milz, Pancreas, Nieren, Hoden, Eileiterdrüse und Kiemen gesammelt.»

«Auf Harnstoff wurden die sämtlichen Organe der Rochen und des Haies untersucht, mit Ausnahme von Milz,

¹⁾ Journ. f. pract. Chem., Bd. 73, S. 48, 1858.

Pancreas, Kiemen und Eierstock des letzteren. Ueberall waren colossale Quantitäten von Harnstoff vorhanden, so dass die Syrupe¹⁾ auf Zusatz von einem gleichen Volum Salpetersäure zu einem festen Brei erstarrten. — Auf die Leber des Hais berechnen sich trotz ihres grossen Fettreichthums mindestens 2 Unzen Harnstoff und alle übrigen Organe, auch das Blut, waren verhältnissmässig weit reicher daran. — Wir haben uns natürlich nicht damit begnügt, den Harnstoff nur durch die Reaction mit Salpetersäure nachzuweisen, sondern wir haben die Verbindung mehrfach umkrystallisirt und eine grosse Menge reinen Harnstoffs daraus gewonnen.»

In der zweiten, diesen Gegenstand behandelnden Publication²⁾ theilt Staedeler mit, dass er noch andere Plagiostomen auf den Harnstoffgehalt ihrer Organe untersucht und überall das gleiche reichliche Vorkommen von Harnstoff beobachtet habe. Es war hiermit für *Scyllium canicula*, *Spinax Acanthias*, *Raja Batis* und *clavata*, *Torpedo marmorata* und *ocellata* der Harnstoffreichthum ihrer Organe constatirt worden. —

So lebhaft, besonders in damaliger Zeit, bei Physiologen und Pathologen das Interesse für den Harnstoff und sein Verhalten in gesunden und kranken Zuständen des Organismus war, so zahlreiche Untersuchungen sich mit der Frage nach dem Orte der Harnstoffbildung beschäftigten, war dennoch ein genaueres Studium der obigen Angaben Staedeler und Frerichs' von keinem Forscher unternommen worden, was wohl zumeist der Schwierigkeit zuzuschreiben ist, welche die Erlangung des betreffenden Materials machte. Es wurde in der Discussion über den Ort der Harnstoffbildung meist des Verhaltens der Selachier wie eines Curiosums gedacht. Da alle bisher untersuchten Muskeln der verschiedensten Thierspecies stets den Harnstoff fast gänzlich

¹⁾ D. h. die Rückstände, welche erhalten wurden durch Ausziehen der Organe mit Alkohol, Verdunsten, Aufnahme in Wasser, Zusetzen von Bleiessig, Abfiltriren, Entfernen des Bleies durch Schwefelwasserstoff und schliessliches Eindunsten zum Syrup.

²⁾ Journ. f. pract. Chem., Bd. 76, S. 58.

hatten vermissen lassen, so war dem gegenüber besonders der Harnstoffreichthum des Muskels der Knorpelfische ein völlig räthselhaftes Factum.

So lange man über den Ort der Harnstoffbildung gänzlich im Unklaren war, bald diesem oder jenem Organe, mitunter auch allen insgesamt die Fähigkeit, Harnstoff zu bilden, zusprach, fehlte der leitende Gesichtspunkt für Beurtheilung und Untersuchung der Harnstoffverhältnisse des Selachiers. Als mir dann im Jahr 1882 die Entdeckung der harnstoffbildenden Function der Leber gelang¹⁾, da mussten für mich die Angaben Staedeler's ein ganz neues Interesse gewinnen. Ich fasste daher den Plan, einen Versuch zu machen, die Harnstoffbildung der Selachier zu studiren, was insofern jetzt viel aussichtsvoller wie früher erschien, als ich eine Harnstoffbestimmungsmethode ausgebildet hatte, die als sehr genau bezeichnet werden musste. Wenn diesem Unternehmen ein Erfolg zu Theil werden sollte, so waren solche Versuche nur an einem Orte möglich, an dem ich die Selachier lebend erhalten konnte. Es war mir nicht zweifelhaft, wo der geeignetste Ort für die geplanten Arbeiten sich befand. Dies war sicherlich die zoologische Station in Neapel. Die äusseren Hindernisse, welche der Ausführung meines Wunsches entgegenstanden, wurden dadurch hinweggeräumt, dass mir die medicinische Facultät in Marburg, welcher ich meine Arbeitspläne unterbreitet hatte, aus den Mitteln der Gräflich Bose'schen Stiftung eine Unterstützung gewährte, wofür ich derselben hier nochmals meinen Dank ausspreche.

Es lag auf der Hand, dass ich die äusserst zeitraubenden Harnstoffbestimmungen — eine jede dauert 8 bis 10 Tage — nicht in Neapel selbst ausführen konnte, und es erschien daher nothwendig, die zu analysirenden Organe oder deren Extracte in bestimmter Weise zu conserviren, um die Harnstoffbestimmung später in Strassburg ausführen zu können. Da damals — es war im Jahr 1887 — die zoologische Station

¹⁾ Arch. f. exp. Path. u. Pharmakologie, Bd. XV. S. 364.

in Neapel noch keine chemische Abtheilung besass, wie solches jetzt der Fall ist, so bat ich Professor Dohrn um Beschaffung des nöthigen chemischen Arbeitsapparates, was er mir mit grösster Bereitwilligkeit versprach.

Was die Analysen anbetraf, so bestand die Aufgabe darin, die Extracte in sicherer Weise transportfähig zu machen. Bei den Harnstoffbestimmungen hatte ich es im Wesentlichen mit alkoholischen Extracten zu thun. Die Vorversuche ergaben ein in jeder Beziehung befriedigendes Resultat, wenn ich folgendes Verfahren einschlug. Man bringt die schon stark concentrirten alkoholischen Extracte auf guten, neutral reagirenden Bandagengyps und dampft bei niedriger Temperatur unter Zusatz von etwas alkoholischer Oxalsäurelösung zur Trockne ein. Bei richtiger Wahl des Verhältnisses von Extract zu Gyps erhält man ein trocknes Pulver, welches eventuell noch mit Zusätzen versehen, offenbar sich sehr gut conserviren musste, wie solches auch der spätere Erfolg bestätigte.

Nachdem ich so vorbereitet mich im März 1887 nach Neapel begeben hatte, fand ich in der zoologischen Station alles für meine Versuche sehr geeignet — einen Reichthum an Haifischen verschiedener Grösse und Art, und war in den geräumigen Bassins der Station die Möglichkeit gegeben, die Thiere zu halten und zu beobachten. Das Erste war die Wahl des Versuchstieres, denn es erschien zweckmässig, die Untersuchung ausschliesslich an einer Art auszuführen.

Zwei Haifischarten sind im Golf von Neapel sehr gewöhnlich — *Scyllium canicula*, der Hundshai, und *Scyllium catulus*, der Katzenhai. Ersterer ist bedeutend kleiner und erwies sich operativen Eingriffen gegenüber nicht recht widerstandsfähig. *Scyllium catulus* entsprach allen Anforderungen und sind daher alle meine Versuche an letzterem ausgeführt.

— *Scyllium catulus*, der Katzenhai, ist ausgewachsen bis 1 Meter lang und mehrere Kilo schwer. Er bewohnt, wie Brehm in seinem Thierleben berichtet, die Meere der wärmen und gemässigten Zone, in der Nähe Europa's hauptsächlich das Mittelländische Meer, ohne jedoch im Atlantischen Ocean

oder in der Nordsee zu fehlen. Er hält sich in mässigen Tiefen, gewöhnlich nahe dem Grunde auf und fällt hier alle Fische an, welche er verschlucken kann, nährt sich nebenbei auch von Krebsen und vielleicht auch von Weichthieren verschiedener Art. In der Gefangenschaft liegen die Thiere meist träge, ohne jede Bewegung, in den Bassins des Aquariums und können auch durch kleine Fische, welche man in ihre unmittelbare Nähe bringt, nur selten zu einer Reaction bewogen werden. Berührt man sie, so entziehen sie sich dem Angriff durch vortreffliches Schwimmen, wie ja bekanntlich die Haie zu den besten Schwimmern unter den Fischen gehören. — Ich habe die Normalbestimmungen stets an Exemplaren ausgeführt, die frisch gefangen waren und deren Verdauungskanal stets recht reichlich gefüllt war.

Art der Extractgewinnung und Methode der Harnstoffbestimmung.

Die erste Bedingung, damit die Harnstoffwerthe, welche die einzelnen Organe der Haifische ergeben, correct sind, ist die, dass die Thiere in ähnlicher Weise verblutet werden, wie solches mit Hunden etc. geschieht, wenn analytische Werthe der blutfreien Organe gewonnen werden sollen. Das Uebersehen dieser wichtigen Forderung lässt allein schon, abgesehen von manchem anderem später zu Besprechendem, die mühsamen Versuche Krukenberg's¹⁾ unverwerthbar erscheinen, da die Grösse des entstandenen Fehlers nicht angegeben werden kann.

¹⁾ Die Mittheilung von Krukenberg erschien im Centralblatt f. med. Wissenschaften, 1887, No. 25 (Juni). Als Zustände, in welchen die Thiere zur Analyse benutzt wurden, unterscheidet er: lebend, lebend-frisch und frisch. Man wird zugestehen, dass dies äusserst unpräcise Bezeichnungen sind. Die Resultate der Analysen Krukenberg's sind ferner unverwerthbar, weil er eine ganz fehlerhafte Harnstoffbestimmungsmethode anwandte. Er titrirte den Harnstoff nach Liebig in der wässrigen Lösung des alkoholischen Extractes der Organe. Wie ich mich durch eine Reihe von Versuchen überzeugt habe, erhält man hierbei um 12–35% zu hohe Werthe.

Ich verfuhr bei der Verblutung folgendermassen. Der Catulus wird in Rückenlage auf den Operationstisch gelegt, auf welchem er von einem oder zwei Assistenten mit den Händen fixirt wird. Jeder, der an Schleihen, Hechten etc. Operationen ausgeführt hat, weiss, wie schwierig das Fixiren dieser Thiere durch die glatte Haut derselben ist, und wird es zu schätzen wissen, dass dieses Hinderniss beim Catulus fortfällt, da letzterer eine sehr rauhe Körperoberfläche besitzt. Man leitet dann die künstliche Athmung ein, denn nur wenn während der Operation künstlich geathmet wird, lässt sich die nöthige Ruhe erzielen. Die künstliche Athmung wird in höchst einfacher Weise ausgeführt, indem man dem Thier einen Gummischlauch, welcher das eine Ende eines Hebers bildet, der Seewasser aus einem Bassin abzieht, in das Maul steckt, so dass ein continuirlicher Strom Seewassers über die Kiemen des Hais fliesst. Ein Catulus kann es allerdings sehr lange ohne Respiration aushalten, aber man bemerkt es gleich an der grossen Unruhe des Thieres, wenn einmal der Schlauch aus dem Maul gefallen ist. Ich legte dann das Herz frei und verblutete das Thier durch Anschneiden der Aorta möglichst vollständig. Zu meinen Bestimmungen habe ich Blut, Leber und Muskel benutzt. Die betreffenden Theile wurden nach hinreichender Zerkleinerung mit der 5—6fachen Menge Alkohol versetzt, 24 Stunden stehen gelassen, filtrirt und der Rückstand durch wiederholtes Anrühren mit Alkohol und Ausdrücken genau ausgewaschen. Das Filtrat wird bei niederer Temperatur auf ein kleines Volum eingeeengt und dieses unter Zusatz von Gyps und etwas alkoholischer Oxalsäurelösung zur Trockne gebracht. — Bei der Leber, manchmal auch beim Muskel scheidet sich schon bei mässiger Concentration des alkoholischen Extractes ein gelbliches, flüssiges Fett ab, das in Alkohol ziemlich schwer löslich ist und bei nochmaligem Filtriren auf dem Filter blieb. Dies Leberfett kann durch Auflösen in Chloroform und Ausfällen durch Alkohol rein gewonnen werden.

Die trocknen, die Extracte enthaltenden, Gypspulver wurden zum Transport sorgfältig in Flaschen verschlossen.

Nach meiner Rückkehr nach Strassburg habe ich im Juni und Juli die Analysen ausgeführt. Zu dem Behufe wurden die Gypspulver aus den Flaschen in Schalen gebracht, mit Wasser bis zu gleichmässiger Vertheilung verrieben, mit Barytwasser im Ueberschuss versetzt, dann nochmals reichlich Wasser zugefügt, filtrirt und im Filtrat der Harnstoff mit salpetersaurem Quecksilberoxyd gefällt. Der Barytzusatz hat den Zweck, den zum Theil als oxalsaure Verbindung vorhandenen Harnstoff zu zerlegen. Der Niederschlag, der durch das salpetersaure Quecksilberoxyd entstanden war, wird, nachdem die überstehende Flüssigkeit bis zu ganz schwach saurer Reaction abgestumpft ist, mit Schwefelwasserstoff zerlegt und der überschüssige Schwefelwasserstoff durch Luftdurchblasen entfernt. Die jetzt den salpetersauren Harnstoff enthaltende Flüssigkeit wird mit Barytwasser bis zur stark alkalischen Reaction versetzt, Kohlensäure bis zur sauren Reaction durchgeleitet, abfiltrirt und bei niedriger Temperatur auf ein kleines Volum eingedunstet, in welchem der Harnstoff nach der von mir modificirten Bunsen'schen Methode bestimmt wird, wobei man die aus dem Harnstoff entstandene Kohlensäure gasometrisch oder gewichtsanalytisch misst. Die Beschreibung dieser Methode, den Harnstoff in thierischen Substanzen zu bestimmen, nebst Beleganalysen für die Genauigkeit des Verfahrens findet sich in meiner Arbeit «über die Bildungsstätte des Harnstoffs»¹⁾. Da der Harnstoffgehalt in den Organen von *Scyllium catulus* ein sehr beträchtlicher ist, so habe ich in den nachfolgenden Analysen die entstandene Kohlensäure ausnahmslos gewichtsanalytisch bestimmt. Es wurde das Rohr nach dem Erhitzen mit der Pflüger'schen Pumpe verbunden und die Kohlensäure des kohlensauren Baryts in von mir beschriebener Weise in die Pumpe gebracht. Aus der Pumpe lässt man die Kohlensäure derart austreten, dass sie erst ein Chlorcalciumrohr und darauf einen Kalipparat passiren muss, in welchem letzterem sie gewogen wird.

¹⁾ Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 15, S. 364.

Versuche.

Der Plan, den ich für die Haifischversuche entworfen hatte, war folgender. Da Staedeler und Frerichs nur qualitative Angaben über den Harnstoffgehalt der Selachierorgane gemacht hatten, so mussten genaue Bestimmungen des Harnstoffgehaltes der für die Beurtheilung wichtigsten Organe ausgeführt werden. Das Blut, der Muskel¹⁾ und die Leber waren es, welche in dieser Beziehung vorherrschend in Betracht kommen. Es war möglich, dass schon der verschiedene Harnstoffgehalt dieser Organe wichtige Aufschlüsse gab. Weiter gedachte ich dann, wenn solches möglich, Exstirpation der Leber am Haifisch vorzunehmen, um festzustellen, ob die Entfernung dieses harnstoffbildenden Organes auf den Harnstoffgehalt insbesondere des Muskels einen Einfluss ausübte, oder ob solches nicht der Fall sei.

Harnstoffgehalt der Organe von *Scyllium catulus*.

Versuch 1.

Ein kräftiger Catulus von ca. 3 Kilo Gewicht wird durch Verbluten getödtet. Es wird ihm während künstlicher Athmung das Herz freigelegt und das Blut durch Anschneiden der Aorta nahe dem Herzen gewonnen. Magen und Darm waren reichlich gefüllt.

a) Das Blut wog = 27,735 gr.

Es liefert, wie oben angegeben analysirt = 62,0 cbcm. wässrige U-Lösung.

21,0 cbcm. der letzteren gaben 0,1860 gr. CO₂ = 0,2534 U.

62,0 cbcm. enthalten demnach = 0,7481 gr. U.

27,735 gr. Blut = 0,7481 gr. U = 2,70%.

¹⁾ Es wurde zur Analyse des Muskels immer möglichst die gleiche Parthie der Muskulatur benutzt.

b) Der Muskel wog = 109,599 gr.

Derselbe lieferte bei der Analyse = 94,0 cbcm. wässrige
 U-Lösung.

13,8 cbcm. der letzteren gaben 0,2198 gr. CO_2 = 0,2997 gr. U.

109,599 gr. Muskel = 2,0413 gr. U = 1,86 %.

c) Das Leberstück wog = 57,4757 gr.

Dasselbe lieferte = 101,0 cbcm. wässrige U-Lösung.

23,7 cbcm. der letzteren gaben 0,1291 gr. CO_2 = 0,1760 gr. U.

101,0 cbcm. = 0,7460 gr. U.

57,4557 gr. Leber = 0,7460 U = 1,30 %.

Es enthielt demnach

das Blut = 2,70 % U.

der Muskel = 1,86 % »

die Leber = 1,30 % »

Versuch 2.

Ein Catulus wird in angegebener Weise verblutet.

a) Das Blut wog = 34,22 gr.

Dasselbe lieferte = 125,75 cbcm. wässrige U-Lösung.

22,0 cbcm. der letzteren gaben 0,1175 gr. CO_2 = 0,1602 U.

34,22 gr. Blut = 0,9139 gr. U = 2,67 %.

b) Der Muskel wog = 116,17 gr.

Derselbe lieferte = 65,0 cbcm. wässrige U-Lösung.

16,0 cbcm. der letzteren gaben 0,4523 gr. CO_2 = 0,6167 U.

116,17 gr. Muskel = 2,5053 gr. U = 2,16 %.

c) Die Leber wog = 99,77 gr.

Dieselbe lieferte = 74,5 cbcm. wässrige U-Lösung.

15,5 cbcm. der letzteren gaben 0,2430 gr. CO_2 = 0,3314 U.

99,77 gr. Leber = 1,5928 gr. U = 1,60 %.

Es enthielt das Blut = 2,67 % U.

der Muskel = 2,16 % »

die Leber = 1,60 % »

Versuch 3.

Ein sehr grosser Catulus wird verblutet.

a) Das Blut wog = 30,32 gr.

Dasselbe lieferte = 77,5 ccm. wässrige U-Lösung.

20,5 ccm. der letzteren gaben 0,1607 gr. CO_2 = 0,2191 U.

30,32 gr. Blut = 0,8230 gr. \bar{U} = 2,71%.

b) Das Muskelstück wog = 112,97 gr.

Dasselbe lieferte = 59,0 ccm. wässrige U-Lösung.

20,0 ccm. der letzteren gaben 0,6348 gr. CO_2 = 0,8656 U.

112,97 gr. Muskel = 2,0540 gr. \bar{U} = 1,82%.

c) Das Stück der Leber, welche auffallend klein und derb war, wog = 48,67 gr.

Dasselbe lieferte = 77,0 ccm. wässrige \bar{U} -Lösung.

18,5 ccm. der letzteren gaben 0,1620 gr. CO_2 = 0,2209 U.

48,67 gr. Leber = 0,9140 gr. \bar{U} = 1,89%.

Es enthielt

das Blut = 2,71% \bar{U} .

der Muskel = 1,82% »

die Leber = 1,89% »

Versuch 4.

Ein grosser Catulus wird verblutet.

a) Das Blut wog = 31,95 gr.

Dasselbe lieferte = 70,5 ccm. wässrige \bar{U} -Lösung.

12,8 ccm. der letzteren gaben 0,1005 gr. CO_2 = 0,1370 U.

31,95 gr. Blut = 0,7546 gr. \bar{U} = 2,36%.

b) Der Muskel wog = 148,27 gr.

Derselbe lieferte = 73,0 ccm. wässrige \bar{U} -Lösung.

15,5 ccm. der letzteren gaben 0,4222 gr. CO_2 = 0,5757 U.

148,27 gr. Muskel = 2,7113 gr. \bar{U} = 1,83%.

- c) Die Leber wog = 99,92 gr.
 Dieselbe lieferte = 94,5 cbcm. wässrige \bar{U} -Lösung.
 16,0 cbcm. der letzteren gaben 0,1262 gr. $\text{CO}_2 = 0,1721 \bar{U}$.
 99,92 gr. Leber = 1,0164 gr. $\bar{U} = 1,02\%$.

Es enthielt

das Blut	=	2,36%	\bar{U} .
der Muskel	=	1,83%	»
die Leber	=	1,02%	»

Versuch 5.

Ein kräftiger Catulus wird durch Verbluten getötet.
 Durch einen Unfall wird das Blut verunreinigt und zur Analyse untauglich.

- a) Der Muskel wog = 96,81 gr.
 Derselbe lieferte = 109,0 cbcm. wässrige \bar{U} -Lösung.
 19,0 cbcm. der letzteren gaben 0,2569 gr. $\text{CO}_2 = 0,3531 \bar{U}$.
 96,81 gr. Muskel = 2,0256 gr. $\bar{U} = 2,09\%$.
- b) Das Leberstück wog = 61,73 gr.
 Dasselbe lieferte = 76,0 cbcm. wässrige \bar{U} -Lösung.
 17,5 cbcm. derselben gaben 0,1773 gr. $\text{CO}_2 = 0,2417 \bar{U}$.
 61,73 gr. Leber = 1,0496 gr. $\bar{U} = 1,70 \bar{U}$.

Es enthielt

der Muskel	=	2,09%	\bar{U} .
die Leber	=	1,70%	»

Versuch 6.

Es wird die Leber eines Catulus zur Analyse benutzt.
 Dieselbe wog = 86,97 gr.
 Sie lieferte = 91,0 cbcm. wässrige \bar{U} -Lösung.
 27,0 cbcm. derselben gaben 0,1900 gr. $\text{CO}_2 = 0,2591 \bar{U}$.
 86,97 gr. Leber = 0,8733 gr. $\bar{U} = 1,01\%$.

Versuch 7.

Es wird die Leber eines Catulus zur Analyse benutzt.

Das Leberstück wog = 67,47 gr.

Dasselbe lieferte = 75,0 cbcm. wässrige U-Lösung.

16,5 cbcm. der letzteren gaben 0,1170 gr. CO₂ = 0,1550 U.

67,47 gr. Leber = 0,7046 gr. U = 1,05 %.

Die gewonnenen Resultate sind in nachfolgender Tabelle zusammengestellt.

Harnstoffgehalt der Organe von Scyllium catulus
in %.

No. des Ver- suches.	Blut.	Muskel.	Leber.
1	2,70	1,86	1,30
2	2,67	2,16	1,60
3	2,71	1,82	1,89
4	2,36	1,83	1,02
5	—	2,09	1,70
6	—	—	1,01
7	—	—	1,05
Im Mittel =	2,61	1,95	1,36

Die obige Tabelle stellt ein recht interessantes Resultat dar. Von den untersuchten Organen ist das Blut am reichsten an Harnstoff. Man darf sagen, dass das Blut des Haifisches, welches 2,6% Harnstoff enthält, das harnstoffreichste Gewebe ist von allen, welche bisher daraufhin untersucht worden sind. Dasselbe stellt eine Flüssigkeit dar, welche ebenso harnstoffreich wie der menschliche Harn ist, welcher (nach Bischoff) 1,5—3,7% Harnstoff enthält.

Sehr bemerkenswerth ist die fast völlige Gleichheit im Harnstoffgehalt des Blutes der 4 Haifische. Da die Körper-

zustände der Kaltblüter, wie es scheint, grösseren Schwankungen unterworfen sind, als diejenigen der Warmblüter, so hatte ich ursprünglich gefürchtet, bei verschiedenen normalen Thieren sehr abweichenden Harnstoffwerthen zu begegnen, was glücklicherweise nicht der Fall war.

Alle 4 untersuchten Haie hatten einen mehr oder weniger gefüllten Magen und Darm. Es stellt demgemäss 2,6% den Harnstoffgehalt des Blutes von *Scyllium catulus* im Zustand der Verdauung dar. Der Harnstoffgehalt des Blutes eines in Verdauung begriffenen Hundes beträgt etwa 0,05%. Es übertrifft der Harnstoffgehalt des Haifischblutes den des Hundebutes um circa das 50fache.

Versuche über die Vertheilung des Harnstoffs im Blut auf Körperchen und Plasma liegen meines Wissens zwar nicht vor, doch wird man wohl mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen können, dass der Harnstoff nur im Plasma sich findet, die Körperchen dagegen nichts von ihm enthalten. Wir werden uns unter dieser Voraussetzung das Plasma des Haifischblutes noch erheblich harnstoffreicher wie 2,6% denken müssen.

Es erschien mir der letzteren Vorstellung wegen von Interesse, einige Versuche darüber anzustellen, wie reich an Körperchen das Blut des *Catulus* ist. Zu einer ungefähren Bestimmung dieser Grösse bot sich dadurch die Gelegenheit, dass das Blut des Katzenhais sehr langsam, erst nach einem oder mehreren Tagen gerann. Da ausserdem sich die Körperchen in diesem Blut rasch senken, so konnte man eine annähernde Bestimmung dadurch erhalten, dass man das Blut in einem graduirten Röhrchen stehen liess und nach eingetretener Gerinnung das Volum der Körperchen und des Gesamtblutes ablas. Bei diesen, natürlich blos orientirenden Versuchen erhält man selbstverständlich für das Volum der Blutkörperchen nur einen Maximalwerth. Als so gewonnene Verhältnisszahl von Blutkörperchen zu Plasma ergab sich mir etwa 1 : 3,8—4,0. Rechnen wir den ganzen Harnstoffgehalt des Blutes auf das Plasma, so wäre die Zahl 2,6

um $\frac{1}{3}$ zu erhöhen und würde der Harnstoffgehalt des Plasma ca. 3,1% betragen.

Der Muskel von *Scyllium catulus* enthält im Mittel 1,95% Harnstoff. Wenn der Harnstoffgehalt des Blutes vom Haifisch den des Blutes vom Hund um etwa das 50fache übertrifft, so ist bei dem Muskel im Verhältniss zu dem gleichen Organ des Hundes ein relativ noch grösserer Harnstoffreichthum vorhanden — denn der Muskel des Hundes enthält höchstens Spuren von Harnstoff. In seiner berühmten Arbeit über die Zusammensetzung des Fleisches sagt Liebig, er glaube, dass es ihm gelungen sein würde, den Harnstoff darin nachzuweisen, wenn nur ein Milliontel vorhanden gewesen wäre.

Voit berichtet¹⁾, er habe auf's Sorgfältigste in den Muskeln aller möglichen Säugethiere, namentlich auch im Hundefleisch, nach Harnstoff gesucht, es sei ihm aber der Nachweis stets unmöglich gewesen. — Demant²⁾, der in Hoppe-Seyler's Laboratorium die Frage nach dem Harnstoffgehalt des Muskels einer Untersuchung unterzogen hat, ist der Ansicht, dass die Existenz des Harnstoffs in dem Muskel noch nicht in exacter Weise nachgewiesen worden sei. Aus seinen Versuchen schliesst er, dass der Muskel Harnstoff oder einen ähnlich constituirten Körper enthalte, aber jedenfalls nur in äusserst geringer Menge.

Die Vertheilung des Harnstoffs auf die untersuchten Organe lässt über den Ort seiner Bildung keinerlei Vermuthung aussprechen. Das Blut ist das an Harnstoff reichste Organ, dann folgen der Muskel und die Leber. Es ist hierbei bemerkenswerth, dass die Abweichung der einzelnen Werthe von einander beim Blut und beim Muskel verhältnissmässig gering ist im Vergleich zu denen der Leber.

¹⁾ Zeitschrift f. Biologie, Bd. 4, S. 122.

²⁾ Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 4, S. 419.

Es beträgt:

beim Blut der grösste Werth . . . 2,71%,
 der kleinste Werth . . . 2,36%.

Das Maximum übertrifft das Minimum um = 14,83%.

Beim Muskel ist der grösste Werth 2,16%,
 der kleinste Werth 1,82%.

Das Maximum übertrifft das Minimum um = 18,68%.

Bei der Leber ist der grösste Werth 1,89%,
 der kleinste Werth 1,01%.

Das Maximum übertrifft das Minimum um = 87,12%.

Diese Thatsache erklärt sich wohl dadurch, dass die Leber der einzelnen Thiere einen sehr verschiedenen Fettgehalt hatte, wie solches auch schon das Aussehen erwarten liess, während Blut und Muskel in ihrer Zusammensetzung constanter sind.

Der verschiedene Gehalt der Leber an Fett, welcher das Schwanken des Harnstoffgehaltes derselben verursacht, giebt zur Frage Veranlassung, ob es überhaupt zweckmässig ist, den Harnstoffgehalt der gesammten Organe mit einander zu vergleichen. Es fragt sich, ob es nicht richtiger ist, den Harnstoff nur auf das im Organ enthaltene Wasser procentisch zu beziehen.

Sehen wir zu, wie sich unter dieser Voraussetzung die Harnstoffzahlen für die einzelnen Organe ändern.

Das Blut von *Scyllium catulus* ergab im Mittel mehrerer Bestimmungen 11,60% Trockensubstanz,
 88,40% Wasser.

Wenn der Harnstoffgehalt des Blutes, welcher 2,61% beträgt, auf die 88,40% Wasser bezogen wird, so erhalten wir als Harnstoffgehalt des Blutes die Zahl 2,95%.

Der Muskel ergab im Mittel mehrerer Bestimmungen 19,15% Trockensubstanz,
 70,85% Wasser.

Der Harnstoffgehalt des Muskels, welcher 1,95% beträgt, nur auf das Wasser bezogen, ergibt 2,41%.

Die Leber besass im Mittel mehrerer Bestimmungen
 49,13% Trockensubstanz,
 50,87% Wasser.

Der Harnstoffgehalt der Leber von 1,36%, nur auf das Wasser bezogen, ergiebt 2,67%.

Wir erhalten demnach, wenn wir die durch die Analyse ermittelten Harnstoffwerthe nur auf das im Organ enthaltene Wasser beziehen,

für das Blut	=	2,95%	Harnstoff.
» den Muskel	=	2,41%	»
» die Leber	=	2,67%	»

Bei dieser Betrachtungsweise erscheint die Leber keineswegs arm an Harnstoff, denn sie übertrifft sogar darin den Muskel. — Es wäre weiter von Interesse gewesen, die fettfreie Leber mit den fettfreien Organen in Bezug auf ihren Harnstoffgehalt zu vergleichen. Da mir diese ganze Ueberlegung erst später gekommen ist, als mir das Material nicht mehr zu Gebote stand, so verfüge ich leider nicht mehr über in dieser Art ausgeführte Analysen.

Leberexstirpationsversuche.

Da der Vergleich des Harnstoffgehaltes der einzelnen Organe unter einander keine Andeutung über den Ort der Harnstoffbildung gegeben hatte, so galt es weiter festzustellen, ob die Exstirpation der Leber auf den Harnstoffgehalt der Organe einen Einfluss ausübte oder nicht. Wenn die Leber die Bildungsstätte des Harnstoffs war, musste nach ihrer Entfernung ein Herabgehen der Harnstoffproduction erwartet werden. Für die experimentelle Untersuchung formulirte sich die Frage am einfachsten folgendermassen: ändert sich beim Catulus nach Exstirpation der Leber der Harnstoffgehalt des Muskels?

Die Ausführung der Leberexstirpation ist bei Scyllium catulus nicht schwierig. — Nachdem das Thier in Rückenlage auf dem Tisch fixirt und künstliche Athmung eingeleitet worden ist, macht man in der Linea alba, dem vordersten

Theil der Bauchhöhle entsprechend, einen 3—4 Centimeter langen Schnitt. Aus der so entstandenen Oeffnung drängt sich die Leber hervor. Nachdem man dieselbe ganz herausgezogen hat, legt man um alle Gefässe eine starke Ligatur und extirpirt die Leber. Nach sorgfältigem Verschluss der Wunde setzt man das Thier in ein Bassin, worauf es schon nach sehr kurzer Zeit in nichts von einem normalen Exemplar zu unterscheiden ist.

Die Lebensdauer des Katzenhais beträgt nach Extirpation der Leber bis 70 Stunden, also etwa 3 Tage. Während dieser Zeit verhält sich das Thier meist ruhig im Bassin, und schwimmt, wenn es berührt worden, in normaler Weise. Das Herannahen des Todes erkennt man leicht an dem Hellwerden der Haut, wodurch die dunklen Flecke auf derselben viel schärfer hervortreten. Als Todesursache kann ich keine specielle angeben. Beim Säugethier nimmt man bekanntlich an, dass es nach Verschluss der Porta sich gewissermassen in die Darmgefässe verblutet. Demgemäss sind hier die Darmvenen und die Milz ausserordentlich blutreich. Beim Katzenhai habe ich von einer venösen Stauung im Darm nur in einem Fall etwas bemerken können, wobei allerdings nicht ausser Acht zu lassen ist, dass die Blutmenge der Fische eine verhältnissmässig geringe ist. —

Ich muss gestehen, dass ich in Anbetracht der grossen Resistenzfähigkeit von *Scyllium catulus* eine längere Lebensdauer als die von höchstens 70 Stunden erwartet hatte. Säugethiere vertragen bekanntlich den Verschluss der Porta nicht lange und gehen schon nach 1 bis 2 Stunden zu Grunde. Kaltblüter überleben die Leberextirpation viel länger. In letzter Zeit hat Nebelthau¹⁾ im Laboratorium von Kütz nach dessen Methode über 400 Frösche der Harnuntersuchung wegen entleert. Er giebt an, dass die Thiere durchschnittlich am 3. bis 4. Tage, bisweilen erst am 6. bis 7., ja sogar 9. Tage sterben. Im Vergleich hierzu ist die Lebensdauer des entleerten Katzenhais eine beträchtlich kürzere.

¹⁾ Zeitschrift f. Biologie, Bd. 25, S. 123, 1889.

Versuch 8.

Einem Catulus wird in angegebener Weise um 4 h. 15 des 14. März die Leber extirpirt. Ein Theil derselben wird zur Analyse benutzt.

Am 16. März abends 10 Uhr, also nach 54 Stunden, ist das Thier noch dem Anschein nach normal. Am Morgen des 17. um 9 Uhr fand ich es todt vor. Das Herz war noch reizbar. Es ist die Lebensdauer vermuthlich auf 60 Stunden zu schätzen.

1. Die Leber wog = 46,93 gr.

Dieselbe gab = 48,5 cbcm. wässrige U-Lösung.

12,0 cbcm der letzteren gaben 0,098 gr. CO_2 = 0,1332 U.

46,93 gr. Leber = 0,5383 gr. U = 1,15%.

2. Der Muskel wog = 83,22 gr.

Derselbe lieferte = 50,5 cbcm. wässrige U-Lösung.

14,3 cbcm. der letzteren gaben 0,2995 gr. CO_2 = 0,4084 U.

83,22 gr. Muskel = 1,4337 gr. U = 1,72%.

Es hatte erhalten

die extirpirte Leber = 1,15% U,

der Muskel (nach ca. 60 Stunden) = 1,72% U.

Versuch 9.

16. März, 3 h. 30. Es wird ein Catulus entlebert. Am 19. März um 9 h. 30, nach 66 Stunden, schwamm das Thier noch ganz gut und war recht lebensfähig. Es wird durch Verbluten getödtet.

Der Muskel wog = 139,91 gr.

Derselbe lieferte = 77,2 cbcm. wässrige U-Lösung:

16,0 cbcm. der letzteren gaben 0,3451 gr. CO_2 = 0,4706 U.

139,91 gr. Muskel = 2,2706 gr. U = 1,62%.

Lebensdauer nach der Extirpation = 66 Stunden.

Versuch 10.

22./III., 10 h. 30. Ein kräftiger Catulus wird entlebert. Am andern Tage morgens 9 Uhr sah das Thier ziemlich hell aus und athmete sehr rasch. Ich hielt es daher für das Richtigste, dasselbe durch Verbluten zu tödten, was um 9 h. 30 geschah. Das Herz schlug sehr gut. Die Darmvenen waren ziemlich blutreich und die Milz sehr dunkel.

Der Muskel wog = 101,67 gr.

Derselbe lieferte = 34,5 cbcm. wässrige U-Lösung.

9,5 cbcm. der letzteren gaben 0,4083 gr. CO_2 = 0,5568 \bar{U} .

101,67 gr. Muskel = 2,0270 gr. \bar{U} = 1,99%.

Lebensdauer nach der Exstirpation = 23 Stunden.

Versuch 11.

31./III., 11 h. Einem kräftigen Catulus wird die Leber extirpirt und ein Theil derselben zur Analyse benutzt. Am 1. April abends 10 Uhr, also nach 35 Stunden, lebte das Thier noch sehr gut. Am Morgen des 2. fand ich es todt vor. Die Lebensdauer wird also wohl auf etwa 40 Stunden geschätzt werden können. In der Bauchhöhle fand sich etwas Blut.

1. Die Leber wog = 77,89 gr.

Dieselbe lieferte = 66,5 cbcm. wässrige U-Lösung.

17,3 cbcm. der letzteren gaben 0,2212 gr. CO_2 = 0,3017 \bar{U} .

77,89 gr. Leber = 1,1597 gr. \bar{U} = 1,49%.

2. Der Muskel wog = 103,29 gr.

Derselbe lieferte = 48,0 cbcm. wässrige \bar{U} -Lösung.

13,0 cbcm. der letzteren gaben 0,4118 gr. CO_2 = 0,5613 \bar{U} .

103,29 gr. Muskel = 2,0725 gr. \bar{U} = 2,01%.

Es hatten erhalten

die extirpirt Leber = 1,49% \bar{U} .

der Muskel (ca. 40 St. nach d. Leberextirp.) = 2,01% \bar{U} .

Versuch 12.

2./IV., 3 h. 30. Es wird ein Catulus entlebert. Am 5. April um 1 h. 30, nach 70 Stunden, wird er verblutet, da er nur schwach athmete.

Der Muskel wog = 117,77 gr.

Derselbe lieferte = 64,0 ccm. wässrige U-Lösung.

19,7 ccm. der letzteren gaben 0,5165 gr. CO₂ = 0,7036 U.

117,77 gr. Muskel = 2,2857 gr. U = 1,94%.

Lebensdauer = 70 Stunden.

Das Resultat der Exstirpationsversuche stellt nachfolgende Tabelle dar.

Leberexstirpationsversuche.

Versuch No.	Lebensdauer nach Exstirpation der Leber.	U-Gehalt des Muskels am Ende des Versuches.	Bemerkungen.
8	ca. 60 Stunden	1,72%	Die Leber enthielt 1,15% U.
9	66 Stunden	1,62%	
10	23 Stunden	1,99%	Die Leber enthielt 1,49% U.
11	ca. 40 Stunden	2,01%	
12	70 Stunden	1,94%	
		Mittel = 1,86%	

Der Harnstoffgehalt des Muskels des normalen Catulus hatte sich im Mittel zu 1,95% ergeben. Vergleicht man mit dieser Zahl diejenige, welche im Mittel den Harnstoffgehalt des Muskels nach Exstirpation der Leber darstellt, d. h. 1,86%, so ist klar, dass der Unterschied nur ein sehr geringfügiger ist. Gerade in dem Fall, in welchem der Hai nach der Entleberung am längsten gelebt hatte und durch Ver-

bluten getödtet war (Vers. 8), betrug der Harnstoffgehalt des Muskels 1,94%, genau die normale Zahl.

Aus all' diesem ergiebt sich als Schluss: Die Exstirpation der Leber hat auf den Harnstoffgehalt des Muskels bei *Scyllium catulus* keinen Einfluss.

Wir werden uns jetzt fragen müssen, wie die experimentell gewonnenen Resultate zu deuten sind. Wie erklärt sich auf Grund derselben der grosse Harnstoffreichthum der Organe des Selachiers?

In seiner oben citirten Mittheilung sagt Krukenberg: «Die Nieren erwiesen sich in dem einen untersuchten Falle (*Squatina*) nur wenig reicher an Harnstoff als die Muskeln, während der Harnstoffgehalt der Leber unter dem des Fleisches meist erheblich zurückbleibt. Dies Verhalten ist von speciellem Interesse, wenn sich zeigen sollte, dass entsprechend den neueren, von v. Schroeder für den Hund gewonnenen Resultaten, die Leber auch bei den Selachiern die Hauptbildungsstätte des Harnstoffs darstellt; dann würde sich das Lebergewebe der Rochen und Haie hinsichtlich seiner geringen Retentionsfähigkeit für den Harnstoff den Körpergeweben der übrigen Wirbelthiere anschliessen, während die sonstigen Elemente des Selachierleibes bezüglich ihres Attractionsvermögens für diese Substanz den harnstoffsecernirenden Parthien der Harnkanälchen (natürlich der Auffassung Heidenhain's entsprechend) zu analogisiren sind, in ihrem Vermögen aber, grosse Massen von Harnstoff aufzustapeln, eine Ausnahmestellung behaupten.»

Zu der Anschauung, dass die Organe des Selachiers den Harnstoff ebenso, wie es das Nierenepithel thut, anziehen, wäre Krukenberg wohl nicht gekommen, wenn er gewusst hätte, dass das Blut bedeutend harnstoffreicher ist wie die Organe. Wenn das Blutplasma von *Scyllium catulus* etwa 3% Harnstoff enthält, alle Organe also von einer sehr harnstoffreichen Flüssigkeit durchströmt werden, so ist es nicht auffallend, wenn dieselben auch verhältnissmässig reich an

Harnstoff sind. Für die Erklärung der Beobachtungen ist die Annahme eines specifischen Attractionsvermögens der Selachierorgane für Harnstoff keineswegs erforderlich. Der Harnstoffreichthum des Blutes vom Haifisch lässt darauf schliessen, dass die Niere desselben den Harnstoff nur schwer ausscheidet, das heisst erst wenn das Blut eine verhältnissmässig sehr grosse Menge desselben — beim Catulus wohl über 2% — enthält. Es ist die Ausscheidung des Harnstoffs durch die Nieren beim Selachier, wenn man so sagen darf, behindert und gleicht er in dieser Beziehung bis zu einem gewissen Grade einem Säugethier im Zustande der Urämie. Wenn bei einem Hunde durch Verschluss der Nierengefässe, der Ureteren oder Nephrotomie die Ausscheidung des Harnstoffs aus dem Körper verhindert wird, so findet eine allmähige Harnstoffzunahme im Körper statt, welche sich auf alle Organe bezieht. Oertel¹⁾ fand bei Kaninchen und Hunden, bei denen die Nieren entfernt waren, im Muskel bis 0,2% Harnstoff, was eine ungeheure Zunahme bedeutet, wenn man bedenkt, dass normal der Muskel kaum bestimmbare Spuren von Harnstoff enthält.

Wir kommen demnach zum Schluss, dass der grosse Reichthum der Organe des Selachiers an Harnstoff in der Trägheit, mit welcher die Niere denselben ausscheidet, seine Erklärung findet.

Was weiter die Frage nach der harnstoffbildenden Function der Leber anlangt, so sprechen obige Versuche weder für noch gegen dieselbe. Es ist ganz wohl möglich, dass beim Haifisch der Harnstoff in der Leber gebildet wird, von ihr aus in's Blut und so in alle Organe gelangt. Extirpire ich nun die Leber, so kommt kein neuer Harnstoff zu, es wird aber bei der Unempfindlichkeit des Nierenepithels gegen hohen Harnstoffgehalt des Blutes auch nur wenig oder gar nichts ausgeschieden, so dass im Muskel der Gehalt daran kaum sinkt.

¹⁾ Zeitschrift f. Biologie, Bd. 4, S. 129.

Die Procentgehalte, bis zu welchen der Harnstoff bei verschiedenen Thierarten unter ähnlichen physiologischen Verhältnissen im Blute anwächst, werden einen Massstab abgeben für die Reizbarkeit des Nierenepithels durch Harnstoff, resp. dessen Fähigkeit, den Harnstoff dem Blut zu entziehen. Von allen daraufhin untersuchten Wirbelthieren ist die letztere bei den primitivsten Formen, zu denen die Selachier gehören, am geringsten. Beim Hund ist dieselbe beispielsweise mindestens 50mal grösser. Es scheint demnach mit der höheren Organisation die Reizbarkeit des Nierenepithels durch Harnstoff zu zunehmen. Ob es sich hier um ein allgemeines Gesetz der allmähigen Zunahme der Reizbarkeit des Nierenepithels durch Harnstoff in der Wirbelthierreihe handelt, ob der Gegensatz von Kalt- und Warmblütern oder andere Momente das verschiedene Verhalten bedingen, werden weitere Untersuchungen lehren müssen.

Zum Schluss möchte ich Herrn Professor Dohrn, seinen Assistenten und insbesondere Herrn Conservator Lobianco meinen Dank aussprechen für die Freundlichkeit, mit welcher sie mich bei meinen Arbeiten unterstützt haben. Ich hoffe, dass jetzt, wo die zoologische Station eine gut eingerichtete chemische Abtheilung besitzt, das reiche Material, welches biologischen Studien dort geboten wird, auch seinem Werth entsprechend von den Fachgenossen benutzt werden wird.

Pharmakologisches Institut, Strassburg i. E.
