

Ueber die chemischen Aenderungen der Lebensprocesse in Folge von Sauerstoffmangel.

IV. Mittheilung.

Von

T. Araki.

(Aus dem physiologisch-chemischen Institut zu Strassburg.)
(Der Redaction zugegangen am 24. April 1894.)

In Band 15 dieser Zeitschrift, Seite 335, 1890, sind als constante Wirkungen des Sauerstoffmangels im Organismus von gesunden und gut genährten Säugethieren, Vögeln und Amphibien (Frösche) durch eine nicht geringe Zahl von geschilderten Versuchen von mir nachgewiesen: Uebergang in den Harn von coagulirbaren Eiweissstoffen, Glycose und Milchsäure. Die Ausführung dieser Versuche ist eine so einfache, die Menge der ausgeschiedenen Eiweissstoffe, besonders aber der Glycose und der Milchsäure bei gutgeführten Versuchen so reichlich, dass irgend ein Zweifel an dem Auftreten dieser Stoffe als Folge des Sauerstoffmangels gar nicht möglich ist. Es hätte in dieser Hinsicht nicht weiterer Versuche bedurft, wohl aber erschienen dieselben nöthig, zu prüfen, ob nicht verschiedene Einwirkungen narkotischer Stoffe und anderer Gifte auf den Organismus oder krankhafte Veränderungen desselben mehr oder weniger auf den auftretenden Sauerstoffmangel zurückgeführt werden müssten. Es war ausserdem die Herkunft dieser im Harn ausgeschiedenen Stoffe und die mit ihnen zusammen ausgeschiedenen weiteren Substanzen und die durch diese Körper hervorgerufenen Aenderungen in der Zusammensetzung der Organe, des Blutes und des

Harnes zu untersuchen. Die weiteren Mittheilungen von mir zunächst schon in der oben citirten Abhandlung, dann in meinen Arbeiten Bd. 15, S. 201, Bd. 16, S. 425, Bd. 17, S. 311, ausserdem die Mittheilungen der Herren Zillessen und Irisawa haben dargelegt, dass ausser dem CO auch Morphin, Curarin, Amylnitrit, Blausäure, Strychnin, Veratrin die Erscheinungen des Sauerstoffmangels herbeiführen, dass starke Abkühlung der Thiere sie hervorrufft, während bei Vergiftung mit Phosphor oder Arsen diese Erscheinungen ganz inconstant sind und insbesondere keine Beziehungen zu den Erkrankungen der Leber zeigen.

Im Folgenden sollen nun zunächst die weiteren Versuche und ihre Ergebnisse geschildert werden, die Besprechung der aus ihnen zu folgenden Schlüsse nachher im Zusammenhange mit Hinweis auf die eigenen Versuche Platz finden.

I. Ueber den Einfluss grosser Blutverluste auf den Zucker- und Milchsäuregehalt im Blute und Harn.

Cl. Bernard¹⁾ gibt an: «La saignée augmente la proportion du sucre dans le sang: lorsqu'on voudra donc déterminer la quantité normale du sucre dans le sang, si l'on pratique une saignée un peu considérable, il sera important d'opérer le dosage sur les premières portions du sang extrait, si l'on ne veut s'exposer à trouver un chiffre trop fort». Mering²⁾ fand, dass nach wiederholten Aderlässen der Zuckergehalt des Blutserums sich erheblich steigert. Neuerdings ist es Irisawa³⁾ gelungen, durch einfache Blutentziehung eine Zunahme des Zucker- und Milchsäuregehaltes im Blute zu erzeugen.

Obwohl es aus den oben angeführten Thatsachen vorausgesetzt werden konnte, dass successive Blutentziehung den Uebergang von Zucker und Milchsäure in den Harn herbeizuführen im Stande wären, so blieben doch die Versuche, welche in dieser Richtung von mir ausgeführt wurden, meistens erfolglos.

1) Leçons sur le diabète et la Glycogénèse animale, 1877, p. 210.

2) Archiv für Anat. und Physiol. Physiol. Abth., S. 379, 1877.

3) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 17, S. 340.

1. Versuch. 23. Juni 1892. Einem 1750 gr. schweren Kaninchen wurden 1 Uhr Mittags 32 cbcm. Blut aus der linken Carotis entzogen, um 6 Uhr wieder 20 cbcm. Blut aus derselben Carotis, am 24. Juni 9 Uhr Vormittags 34 cbcm. Blut aus der rechten Carotis. Der nach dem letzten Aderlasse entleerte Harn (23 cbcm.) enthielt etwas Eiweiss, reducirte alkalische Kupferlösung und bildete mit alkalischer Lösung von Orthophenylnitropropionsäure Indigo. Im Uebrigen fand sich im entleerten Harn kein abnormer Körper.

2. Versuch. 26. Juni 1892. Einem Kaninchen wurden 9 Uhr Vormittags 47 cbcm. Blut aus der linken Carotis entzogen, 4 Uhr Nachmittags 18 cbcm. Blut aus derselben Carotis. Das Thier wurde nun sehr schwach und frass gar nichts. Der darauf entleerte Harn enthielt etwas Eiweiss und reducirte etwas stärker alkal. Kupferlösung, wie sonst. Am 27. Juni 3 Uhr 25 Min. wurden noch 37 cbcm. Blut aus der rechten Carotis entnommen, 2 Stunden später war das Thier todt.

Aus den Harnportionen, welche das Thier vom 26. Juni 6 Uhr bis zum Tode entleerte, zusammen 218 cbcm., wurden 0,43 gr. Zinksalz dargestellt, dessen Zinkgehalt ziemlich gut mit dem des Zinklactates übereinstimmte.

0,153 gr. Substanz gaben 0,049 gr. Zinkoxyd = 0,039 gr. Zu.

Berechnet:

26,74 %

Gefunden:

25,70 % Zu.

3. Versuch. 28. Juni 1892. Einem 1830 gr. schweren Kaninchen wurden 9 Uhr Vormittags 59 cbcm. Blut aus der linken Carotis entzogen. Nach der Operation war das Thier sehr schwach und um 3 Uhr Nachmittags todt. Der aus der Harnblase entnommene Harn enthielt viel Eiweiss, gab die Biuretreaction, aber enthielt keinen Zucker und keine Milchsäure.

4. Versuch. 3. November 1892. Einem Kaninchen von 2010 gr. Körpergewicht wurden 11 Uhr Vormittags 60 cbcm. Blut aus der linken Carotis entzogen. Um 4 Uhr Nachmittags wurde das Thier todt im Kasten aufgefunden. Der aus der Harnblase entnommene Harn, 20 cbcm., enthielt Eiweiss reichlich, gab die Biuretreaction, aber enthielt keinen Zucker und keine Milchsäure.

B. Versuche an Hunden.

5. Versuch. 8. Juli 1892. Einem 13,500 Kgr. schweren Hunde wurden 10 Uhr Vormittags 360 ccm. Blut aus der linken Carotis entnommen, am folgenden Tage 11 Uhr Vormittags 275 ccm. Blut aus derselben Carotis. Am 11. Juli 9 Uhr Vormittags 300 ccm. Blut aus der rechten Carotis entnommen.

Der Harn war vollkommen frei von abnormen Bestandtheilen.

6. Versuch. 15. Juli 1892. Einem Hunde von 6,12 Kilo Körpergewicht wurden 2 Uhr 20 Min. Nachmittags 175 ccm. Blut aus der linken Carotis, am 16. Juli 9 Uhr 30 Min. Vorm. 200 ccm. Blut aus derselben Carotis, am 18. Juli 12 Uhr Vormittags 80 ccm. Blut aus der rechten Carotis entzogen.

Am 19. Juli wurde der Hund todt im Käfig gefunden. Der Harn enthielt etwas Eiweiss, aber keinen Zucker, auf Milchsäure wurde er nicht untersucht.

7. Versuch. 27. Juli 1892. Einer 3,36 Kilo schweren Hündin wurden 11 Uhr Vormittags 125 ccm. Blut aus der linken Carotis entnommen, am 28. Juli 10 Uhr Vormittags 100 ccm. Blut aus derselben Carotis. Aus dieser letzten Blutportion wurden 0,020 gr. Zinklactat dargestellt. Der Harn, den die Hündin am 28. Juli 6 Uhr 20 Min. Nachmittags lieferte, enthielt etwas Eiweiss und reducirte ziemlich stark alkalische Kupferlösung; aber es war keine Spur von Milchsäure nachzuweisen.

8. Versuch. 24. October 1892. Einem Hund von 12,2 Kilo Körpergewicht wurden 4 Uhr Nachmittags 300 ccm. Blut aus der linken Carotis entnommen; 25. October 4 Uhr Nachmittags 310 ccm. Blut aus derselben Carotis. 2 Stunden nachher war das Thier todt.

In der Blase wurden 50 ccm. Urin gefunden, der reichlich Eiweiss, aber keinen Zucker enthielt.

9. Versuch. 2. November 1892. Einem Hund von 12,45 Kilo Körpergewicht wurden um 9 Uhr Vormittags 370 ccm. Blut aus der linken Carotis entzogen. Am 3. November enthielt der Harn des Hundes, 200 ccm., weder

Eiweiss noch Zucker noch Milchsäure. Um 11 Uhr Vormittags wurden 325 chem. Blut aus der linken Carotis entnommen. Am 4. November, der in der Nacht entleerte Harn enthielt wenig Eiweiss, reducirte alkalische Kupferlösung, gab aber keine Krystalle von Glycosazon.

Aus den mitgetheilten Versuchen geht hervor, dass das Auftreten von Zucker und Milchsäure im Harn sich nicht mit Sicherheit nachweisen liess, selbst wenn die Thiere in Folge der grossen Blutverluste zu Grunde gegangen waren. Der Harn, der nach dem Tode des Thieres in der Harnblase gefunden wurde, enthielt stets Eiweiss in grösserer oder geringerer Menge und gab oft die Biurereaction.

Wenn eine Steigerung des Zucker- und Milchsäuregehalts im Blute sich in Folge der Blutentziehung constant beobachten lässt, und das Blut befähigt scheint, den Ueberschuss dieser Bestandtheile durch die Nieren zu eliminiren, so wird man fragen müssen, warum der Harn, den das Thier nach grossen Blutverlusten entleert, stets frei von denselben sei. Eine befriedigende Erklärung hierfür kann nur gefunden werden durch nähere Untersuchung der Veränderungen, welche die Blutcirculation (Blutdruck, Herzthätigkeit, Durchblutung der Nieren etc.) in Folge starker Blutverluste erleidet. In der letzten VIII. Abtheilung dieser Abhandlung S. 465 bis S. 475 ist hierüber das Nähere besprochen.

II. Ueber die Alkalescenz des Blutes und den Glycogengehalt der Leber bei CO-Vergiftung und bei zu geringem Sauerstoffgehalt der geathmeten Luft.

Nachdem O. Nasse¹⁾ dargethan hatte, dass im Allgemeinen in Froschmuskeln mit der ursprünglichen vorhandenen Menge von Glycogen die Säuremenge steigt und auch bei Kaninchen in den verschiedenen Muskeln hoher Säuregehalt mit hohem Glycogengehalt zusammenfällt, darf mit Sicherheit angenommen werden, dass Fleischmilchsäure aus Glycogen entsteht. Dafür spricht schon der Umstand, dass beim²⁾

¹⁾ Hermann, Handbuch d. Physiol., Bd. I.

²⁾ Demant, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. III, S. 381. Heffter, Archiv f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XXXI, S. 251.

hungernden Thiere die Milchsäure in Muskeln erheblich abnimmt. Aus Versuchen von M. Ekmunia¹⁾ geht hervor, dass bei 8—13tägigem Erwärmen einer mit Pankreas oder Lebersaft versetzten Lösung von chemisch-reinem Glycogen auf 40° C. die zwei Milchsäuren, Gährungs- und Fleischmilchsäure, entstanden sind. Berlinerblau²⁾, der die Angabe von Gaglio bestätigt und die Milchsäure als normalen Bestandtheil des Blutes betrachtet hat, erwähnt eine Vermehrung der Milchsäure im venösen Blute, welche nach der Einführung des Glycogens in den Arterien eintrat.

Es ist daher von vornherein höchst wahrscheinlich, dass die von uns beim Sauerstoffmangel gefundene Milchsäure und Zuckerausscheidung im Harn mit Glycogenverbrauch im Organismus in gewissem Zusammenhang steht, um so mehr, als es durch eine Reihe von sorgfältigen Versuchen festgestellt worden ist, dass starkes Abkühlen³⁾ und Amylnitrit-Vergiftung⁴⁾, wobei die Milchsäure in reichlicher Menge im Harn⁵⁾ auftritt, den völligen Schwund des Glycogens bewirken.

Seitdem Lassar⁶⁾ beobachtet hatte, dass bei Säurezufuhr die Alkalescenz des Blutes, insbesondere beim Kaninchen, bedeutend herabgesetzt wurde, und von Walter⁷⁾ erkannt war, dass nach Eingabe von verdünnten Mineralsäuren bei Kaninchen eine starke Abnahme des CO₂-Gehaltes im Blute stattfand, besteht kein Zweifel mehr darüber, dass die Mineralsäuren alkalientziehend auf den Organismus einwirken und dass die dabei eintretenden Störungen des Centralnervensystems wohl als Folge der Alkaliarmuth anzusehen sind. Dieselbe Wirkung kommt auch organischen Säuren zu. Untersuchungen über die Alkalescenz des Blutes von H. Meyer⁸⁾

¹⁾ Journal für prakt. Chemie, Bd. 21, S. 478.

²⁾ Archiv für exper. Path. u. Pharm., Bd. 23, S. 333.

³⁾ Kütz. Pflüger's Archiv, Bd. 24, S. 46.

⁴⁾ Kinokoff, Jahresberichte der Thierchemie, 1876, S. 198.

⁵⁾ Araki, Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. XVI, S. 453.

⁶⁾ Pflüger's Archiv, Bd. 9, S. 46.

⁷⁾ Archiv für experiment. Path. u. Pharmak., Bd. VII, S. 149.

⁸⁾ Archiv für experiment. Pathol. u. Pharm., Bd. XVII, S. 304.

lehren, dass eine Verminderung des CO_2 -Gehaltes im Blute von einem mit arseniger Säure vergifteten Hunde auf dabei gebildete Milchsäure zu beziehen sei. Ebenso ist es auch eine bekannte Thatsache, dass in schweren Fällen des Diabetes¹⁾ eine erhebliche Alkaleszenzabnahme des Blutes mit dem Auftreten von β -Oxybuttersäure ein constantes Symptom bildet.

Wenn also bei Sauerstoffmangel der Organismus Alkalien zu Neutralisation der neugebildeten Milchsäure abgibt und die letztere als Alkalisalz im Harne ausgeschieden wird, so ist es selbstverständlich, dass hier auch eine Alkaleszenzabnahme des Blutes sich geltend machen muss. Obgleich der Befund von Hammarsten²⁾ schon vorliegt, dass bei CO-Vergiftung die Alkaleszenz des Blutes abnimmt, und die in meinen Untersuchungen bei dieser Vergiftung constant gefundene Milchsäurebildung ohne Zweifel für diese Alkalientziehung eine genügende Erklärung zu geben vermag, muss es doch als unerlässlich angesehen werden, den strikten Nachweis durch Versuche zu führen, in wie weit überhaupt der Sauerstoffmangel einen entschiedenen Einfluss auf die Alkaleszenz des Blutes ausübt und wie stark dieselbe bei CO- und Amylnitritvergiftung etc. vermindert ist.

Als Versuchsobject habe ich mich ausschliesslich der Kaninchen bedient, da bei mehreren Versuchen dies Thier sich als das geeignetste erwiesen hat.

Zur Bestimmung der Alkaleszenz wurde das Blut direct aus der Carotis in einer vorher gemessenen Portion concentrirter Natriumsulfatlösung aufgefangen und mit $\frac{1}{10}$ Normaloxalsäurelösung titirt. Mit sehr empfindlichem Lacmuspapier wurde die Endreaction geprüft.

Zur Bestimmung des Gehaltes der Leber an Glycogen und an Milchsäure verfuhr ich folgendermassen:

Die Leber wurde schnell gewogen, in siedendes Wasser geworfen, zerkleinert, nach $\frac{1}{2}$ stündigem Kochen wieder zerdrückt und mehrmals mit Wasser ausgekocht. Die vereinigten

¹⁾ Minkowski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol., Bd. 18, S. 147, 1884.

²⁾ Lehrbuch der physiol. Chemie, S. 64.

Wasserauszüge wurden dann auf dem Wasserbade genügend stark concentrirt und mit Alkohol gefällt. Nach dem Abfiltriren wurde der Rückstand, welcher das Glycogen und viel Eiweissstoffe enthielt, wieder in Wasser aufgelöst und zur Bestimmung des Glycogens (nach Brücke's Methode) verwendet. Der Verdampfungsrückstand des Alkoholauszugs wurde nach Entfernung des noch daran haftenden Alkohols 3 Mal mit Aether ausgeschüttelt, um Fette zu beseitigen, darauf der rückständige Syrup mit Phosphorsäure stark angesäuert und 5 Mal mit dem 5 fachen Vol. Aether geschüttelt. Diese aetherischen Auszüge lieferten nach Abdestilliren des Aethers, Uebersättigen mit Barytwasser, Durchleiten von CO_2 , Kochen, Filtriren und Eindampfen das Baryumlactat, welches durch vorsichtigen Zusatz von Zinksulfat in das Zinklactat übergeführt wurde.

Zur Darstellung der Milchsäure aus dem Harn habe ich nach zahlreichen Versuchen folgendes Verfahren angewendet:

Nachdem der Harn zu etwa 60—50 ccm. auf dem Wasserbade eingeengt war (das Abdampfen unterblieb natürlich, wenn weniger Harn, als 50 ccm. zur Disposition stand), wurde mit dem 10 fachen Vol. Alkohol (95 %) gemischt und nach 12stündigem Stehen filtrirt. Nach dem Abdestilliren des Alkohols wurde der Rückstand mit Phosphorsäure angesäuert und 6 Mal mit 5 fachen Vol. Aether ausgeschüttelt. Der beim Abdestilliren des Aethers zurückbleibende gelbe Syrup wird in ein wenig Wasser aufgelöst, tritt Trübung oder Niederschlag ein (Hippursäure), so wird filtrirt, dann mit reinem Bleicarbonat circa 30 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt, und nach dem Erkalten filtrirt. Heiss darf die Flüssigkeit nicht filtrirt werden, weil die aus dem Harn noch herrührenden Verunreinigungen meist im kalten Wasser schwerer, im heissen Wasser sehr leicht lösliche Verbindungen geben. Aus der so gewonnenen Flüssigkeit entfernt man das Blei durch Schwefelwasserstoff, den SH_2 bei gelindem Erwärmen auf dem Wasserbade und concentrirt dann stark, extrahirt durch Schütteln mit Aether

die Milchsäure, destillirt den Aether von Aetherauszügen und stellt entweder durch Sättigen mit Kalkmilch, Durchleiten von CO_2 , Kochen und Filtriren das Kalksalz oder durch Kochen mit reinem Zinkcarbonat und Wasser das Zinksalz der Milchsäure dar.

1. Versuch. 10. Juli 1893. Ein starkes Kaninchen von 3,040 gr. Körpergewicht, welches mit Brod und Kleie gefüttert war, wurde 10 Stunden lang mit CO vergiftet und dann durch Verbluten getödtet.

40 ccm. Blut brauchte 14 ccm. $\frac{1}{10}$ Normaloxalsäurelösung, also 100 ccm. entspricht 0,157 gr. Na_2CO_3 .

77 gr. Leber lieferten 0,863 gr. Glycogen und 0,116 gr. Zinklactat, also 1,120% Glycogen und 0,150% Zinklactat.

Die Menge des Zinklactates, welches aus dem während der CO-Vergiftung entleerten Harn (120 ccm.) von schwach-saurer Reaction dargestellt wurde, betrug 1,38 gr.

Dies Zinksalz schied sich in Krusten aus, welche aus gut ausgebildeten kurzen Prismen mit jederseits 2 Endflächen von verschiedener Grösse bestanden.

0,233 gr. Substanz verlor bei 110°C . 0,033 gr. Wasser.
Krystallwasser $(\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3)_2\text{Zn} + 2\text{H}_2\text{O}$.

Berechnet:	Gefunden:
12,90 %.	14,16 %.

0,200 gr. Substanz gab 0,0665 gr. $\text{ZnO} = 0,0533$ gr. Zn.

Berechnet:	Gefunden:
26,74 %.	26,65 %.

2. Versuch. 17. Juli 1893. Ein 2,75 Kilo schweres Kaninchen, welches mit Brod und Kleie gefüttert war, wurde 9 Stunden mit CO vergiftet und dann durch Verbluten getödtet.

28 ccm. Blut verbrauchen 10 ccm. $\frac{1}{10}$ Normaloxalsäurelösung, 100 ccm. Blut entspricht 0,189 gr. Na_2CO_3 .

Aus 110 gr. Leber wurden gewonnen 1,416 gr. Glycogen und 0,104 gr. Zinklactat, also 1,28% Glycogen und 0,094% Zinklactat.

Aus 67 ccm. Harn, der während der Vergiftung ausgeschieden war und sauer reagirte, wurden 0,542 gr. Zink-

salz dargestellt, welches ebenso gut krystallisirte, wie im 1. Versuch.

0,263 gr. von Zinksalz verlor bei 110° C. 0,035 gr. Wasser.

Berechnet:	Gefunden:
12,9 %.	13,30 %.

0,228 gr. Substanz gab 0,076 gr. ZnO entsprechend 0,061 gr. Zn.

Berechnet:	Gefunden:
26,74 %.	26,75 %.

3. Versuch. 24. Juli 1893. Ein 2,6 Kilo schweres Kaninchen, welches mit Brod und Kleie gefüttert war, wurde 9 Stunden mit CO vergiftet und dann durch Verbluten getödtet.

40 ccm. Blut erforderte 15 ccm. $\frac{1}{10}$ Normaloxalatsäurelösung, also 100 ccm. Blut entspricht 0,199 gr. Na_2CO_3 .

Aus 89 gr. Leber wurden erhalten:

0,797 gr. Glycogen und 0,150 gr. Zinklactat, also 0,890 % Glycogen und 0,168 % Zinklactat.

Aus 65 gr. ccm. Urin, der während der Vergiftung entleert war und stark sauer reagierte, wurden 0,973 gr. Calciumsalz dargestellt; dasselbe schied sich beim langsamen Verdunsten der wässerigen Lösung unter Zusatz von wenig Alkohol in blumenkohlähnlichen, aus feinen Nadeln bestehenden Massen ab. Von diesem Salze verloren 0,174 gr. Substanz bei 110° C. 0,042 gr. H_2O .

Berechnet:	Gefunden:
für $(\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3)_2\text{Ca} + 4\text{H}_2\text{O}$:	
H_2O 24,82 %.	24,13 %.

0,127 gr. Substanz im Platintiegel verbrannt und stark geglüht, lieferten 0,033 gr. CaO entsprechend 0,0235 gr. Ca.

Berechnet:	Gefunden:
18,32 %.	18,50 % Ca.

4. Versuch. 19. August 1893. Ein kräftiges Kaninchen von 2450 gr. Körpergewicht, welches nur mit gelben Rüben gefüttert war, wurde 10 Stunden lang mit CO vergiftet und dann durch Verbluten getödtet.

45 ccm. erforderten 20 ccm. $\frac{1}{10}$ Normaloxalatsäurelösung, also enthielt 100 ccm. Blut 0,235 gr. Na_2CO_3 .

Aus 82 gr. Leber gewonnen 0,98 gr. Glycogen, also **1,19%** Glycogengehalt.

In 140 ccm. Harn wurde nach Entfärben mit Thierkohle im Circumpolarisationsapparat untersucht, 4,2 gr. Glycose gefunden. Dieser Harn besass neutrale Reaction und gab, nach der oben beschriebenen Methode untersucht, 0,886 gr. Zinksalz, schön krystallisirt, in der charakteristischen Form des milchsauren Zinks.

0,309 gr. Substanz verloren bei 110° C. 0,0398 gr. Wasser.

Berechnet	Gefunden:
für $(C_3H_5O_3)Zn + 2H_2O$:	
12,9%	12,88% H_2O .

0,2692 gr. Substanz gaben 0,089 gr. $ZnO = 0,0714$ gr. Zn .

Berechnet:	Gefunden:
26,74%	26,52% Zn .

5. Versuch. 21. August 1893. Ein kräftiges Kaninchen, welches nach 6tägigem Hunger noch 2,22 Kilo wog, wurde 8 Stunden vorsichtig mit CO vergiftet, dann durch Verbluten getödtet.

35 ccm. Blut erfordert 14 ccm. $\frac{1}{10}$ Normaloxalsäurelösung, hiernach entspricht 100 ccm. Blut **0,212** gr. Na_2CO_3 .

In 55 gr. Leber wurde kein Glycogen gefunden.

Da das Thier nur 10 ccm. Harn, der völlig frei von Zucker war, bis zum Ende des Versuchs lieferte und es unmöglich war, Milchsäure aus dieser geringen Menge Harn darzustellen, habe ich die Mischung von Blut und Natriumsulfat, die schon mit Oxalsäure titirt war, zu diesem Zwecke verwendet. Die Mischung wurde bis zur vollständigen Gerinnung gekocht, filtrirt und der Rückstand 3 Mal mit heissem Wasser ausgewaschen. Nachdem die Flüssigkeit auf dem Wasserbade eingedampft, von ausgeschiedenem Natriumsulfat abfiltrirt, mit verdünntem Alkohol gewaschen und wieder durch Verdunsten auf dem Wasserbade von Alkohol befreit war, wurde sie mit Aether zur Extraction der Fette ausgeschüttelt. Aus dem entfetteten Rückstande wurde durch Ansäuern mit Phosphorsäure, Ausschütteln mit Aether, Sättigung des Rückstandes vom Aetherauszug mit Kalkmilch, Behandlung

mit CO_2 etc. 0,04 gr. lösliches Calciumsalz gewonnen, dessen genaue Erkennung als Calciumlactat wegen der geringen Quantität nicht ausführbar war.

Tabelle I.

Normale Alkaleszenz des Blutes bei Kaninchen pro 100 ccm. Blut			Die Alkaleszenz des Blutes bei CO -Vergiftung in Gramm Na_2CO_3 pro 100 ccm. Blut.	Bemerkungen.
in Gramm Na(OH) nach Kraus.	in Gramm Na_2CO_3 nach Zuntz.	in Gramm Na_2CO_3 nach meinen eigenen Best.		
0,179	0,397	0,349	0,157	10 Stunden mit CO vergiftet.
0,185	0,238	0,299	0,189	9 » » » »
0,221	0,572	0,347	0,199	9 » » » »
0,131	—	0,358	0,235	10 » » » »
0,119	—	—	0,212	8 Stunden mit CO vergiftet.
0,167	0,402	0,338	0,196	Kaninchen im Hungerzustand. Im Mittel.

Tabelle II.

Futter.	Glycogengehalt der Leber bei normalen Kaninchen.	Glycogengehalt der Leber bei mit CO vergifteten Kaninchen.	Harnmenge während des Versuches.	Reaction des Harns.	Zucker-gehalt des Harns.	Zinklactat oder Calciumlactat im Harn.	Bemerkungen.
Brodt u. Kleie	7,934 %	1,12 %	120 ccm	schwach sauer	nicht untersucht.	1,38 gr. Zinksalz	Der Versuch hat gedauert 10 Stunden.
»	—	1,28 »	67 »	»	»	0,542 gr.	Der Versuch hat gedauert 9 Stunden.
»	—	0,89 »	65 »	stark sauer	»	0,973 gr. Calciumsalz.	Der Versuch hat gedauert 9 Stunden.
Gelbe Rüben	5,951 %	1,19 »	140 »	neutral	421 gr.	0,886 gr. Zinksalz	Der Versuch hat gedauert 10 Stunden.
Bunzer	—	—	—	—	—	—	—
Kartoffel	6,77 %	0	—	—	—	—	—

Nach einer Angabe von Erlenmayer¹⁾ zerfällt die Gährungsmilchsäure beim Erhitzen mit verdünnter Schwefel-

¹⁾ Zeitschrift für Chemie 1868, S. 343.

säure auf 130°C . in Aldehyd und Ameisensäure. Als Wislicenus¹⁾ diese Reaction mit Fleischmilchsäure anstellte, fand er, dass bei 130°C . die Reaction nur schwach, aber bei 140°C . energisch eintrat, und dass bessere Ausbeute an Aldehyd erzielt wurde, wenn die Einwirkung im zugeschmolzenen Rohre stattfand.

Zur weiteren Bestätigung, dass die als milchsaure Salze entsprechend den Krystallformen, dem Krystallwasser-, und Zink- resp. Calciumgehalt angesehenen Stoffe wirklich gewöhnliche Lactate seien, wurden 0,862 gr. vom Zinksalz in einem Glasrohre mit 1 cbcm. concentrirter Schwefelsäure und 3 cbcm. Wasser eingeschmolzen, 8 Stunden lang auf 150°C . erhitzt, das Rohr nach dem Erkalten geöffnet. Der Inhalt des Rohres roch deutlich nach Aldehyd und gab nach der Neutralisation mit Natriumcarbonat, Filtration, Destillation und Prüfung des Destillates die charakteristischen Aldehydreactionen. Die im Kolben zurückgebliebene, schwach alkalische Flüssigkeit mit verdünnter Schwefelsäure stark angesäuert und der Destillation unterworfen, gab ein Destillat, welches nach Uebersättigung mit Baryt, Einleiten von CO_2 , Kochen, Filtriren und Eindampfen ein lösliches Barytsalz, welches beim Erwärmen mit Silbernitratlösung Silber reducirt und beim Erhitzen mit Quecksilberchlorid einen weissen Niederschlag gab. Es unterliegt sonach keinem Zweifel, dass die untersuchte Säure des Zinklactates beim Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure in Aldehyd und Ameisensäure gespalten war.

B. Versuche mit Kaninchen in sauerstoffarmer Luft.

6. Versuch. 26. Juli 1893. Ein 2400 gr. schweres Kaninchen, dessen Nahrung aus Brod und Kleie bestanden hatte, wurde um 8 Uhr 50 Minuten Vormittags unter die Glasglocke gebracht; die Kohlensäure fortwährend nach dem früher geschilderten Verfahren²⁾ entfernt und an Stelle des vom

¹⁾ Annal. d. Chemie u. Pharmacie, Bd. 167, S. 333.

²⁾ Vergl. unten die folgenden Bemerkungen von Hoppe-Seyler, Seite 477 u. folg.

Thier verbrauchten Sauerstoffs atm. Luft zuströmen gelassen. Um 10 Uhr 20 Minuten Vormittags wurde etwas frische Luft zugeführt, um 11 Uhr 20 Minuten wurde das Thier aus der Glocke herausgenommen, ihm der Urin aus der Blase ausgedrückt, dann sogleich das Thier unter die Glasglocke gebracht. Der Harn zeigte schon neutrale Reaction und reducirte alkalische Kupferlösung. Um 1 Uhr 30 Minuten, ebenso um 2 Uhr 50 Minuten und um 4 Uhr 25 Minuten wurde der Harn ausgedrückt und um 5 Uhr 30 Minuten der Versuch abgebrochen und das Kaninchen durch Verblutung getödtet.

50 cbcm. Blut verbrauchten zur Neutralisation 18 cbcm. $\frac{1}{10}$ Normaloxalsäurelösung, es enthielten also 100 cbcm. Blut 0,190 gr. Na_2CO_3 . Aus der Leber von 93 gr. Gewicht wurden 2,346 gr. Glycogen und 0,108 gr. Zinklactat gewonnen.

Glycogengehalt	2,524 %
Zinklactat	0,116 %

Aus dem Harn (115 cbcm.), der während des Versuches aufgefangen war, wurden neben 3,46 gr. Zucker 0,909 gr. Calciumlactat erhalten. Der Harn reagirte neutral und enthält Eiweiss.

0,146 gr. des kalt getrockneten Calciumlactates verloren bei 110°C 0,036 gr. Wasser.

0,110 gr. trockenen Lactats lieferten geglüht $0,0279 \text{ CaO} = 0,0119 \text{ gr. Ca}$.

Berechnet		Gefunden:
für $(\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3)_2 \text{Ca} + 4 \text{H}_2\text{O}$:		
H_2O	24,82 %	24,65 %
Ca	18,32 %	18,09 %

7. Versuch. 31. Juli 1893. Ein starkes Kaninchen von 2,870 Kilo Körpergewicht, mit Brod und Kleie gefüttert, wurde um 8 Uhr 30 Minuten Vormittags in die Glocke gebracht und wie im Versuche 6 behandelt, um 10 Uhr 25 Minuten wenig frische Luft eingebracht. Der um 11 Uhr 50 Minuten aus der Blase ausgedrückte Harn reagirte sauer und reducirte stark alkalische Kupferlösung. Um 1 Uhr 50 Minuten, um 3 Uhr, um 4 Uhr 40 Minuten und um 6 Uhr wurde etwas frische Luft zugelassen und der Harn ausgepresst. Um 6 Uhr 30 Minuten wurde das Thier durch Verbluten getödtet.

12 ccm. Blut verbrauchten 13 ccm. $\frac{1}{10}$ Normaloxalsäurelösung, 100 ccm. Blut enthielten sonach **0,163** gr. Na_2CO_3 .

Aus der Leber von 110 gr. Gewicht wurden 3,120 gr. Glycogen und 0,121 gr. Zinklactat erhalten, die Leber gab sonach

2,83 % Glycogen,

0,11 » Zinklactat.

Aus 65 ccm. Harn, der stark sauer reagierte und 0,845 gr. Zucker enthielt, wurden 1,270 gr. Calciumsalz dargestellt.

Von diesem Calciumsalz verloren 0,185 gr. bei 115°C . 0,045 gr. Wasser.

Berechnet	Gefunden:
für $(\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3)_2\text{Ca} + 4\text{H}_2\text{O}$:	
24,82 %	24,32 % H_2O .

0,140 gr. wasserfreies Salz gab beim Glühen im Platintiegel 0,0355 gr. CaO oder 0,0253 gr. Ca .

Berechnet:	Gefunden:
18,32 %	18,07 %

8. Versuch. 3. August 1893. Ein mit Brod und Kleie gefüttertes Kaninchen von 2,020 Kilo Körpergewicht wurde 8 Uhr 15 Minuten Vormittags in die Glocke gebracht und im Uebrigen wie in den früheren Versuchen behandelt. Der um 10 Uhr 20 Minuten aus der Blase ausgepresste Harn reagierte noch schwach alkalisch, gab schöne Trommer'sche Reaction. Um 12 Uhr wurde wieder frische Luft zugelassen und der Urin, der schon saure Reaction zeigte, aus der Blase ausgepresst. Um 2 Uhr Nachmittags, 3 Uhr 30 Minuten, 5 Uhr 30 Minuten frische Luft zugelassen, und der Urin jedesmal ausgedrückt. Um 7 Uhr wurde das Thier durch Verbluten getödtet.

35 ccm. Blut verbrauchten zur Neutralisation 14 ccm. $\frac{1}{10}$ Normaloxalsäurelösung, 100 ccm. Blut enthielten sonach **0,212** gr. Na_2CO_3 . Aus der Leber von 46 gr. Gewicht wurden 0,67 gr. Glycogen (**1,45** % Glycogen) erhalten.

Aus 58 ccm. Harn, welcher sauer reagierte und 1,276 gr. Zucker enthielt, wurden 0,793 gr. Calciumlactat dargestellt.

9. Versuch. 11. August 1893. Ein mit gelben Rüben gefüttertes Kaninchen von 2700 gr. Körpergewicht wurde um 9 Uhr 30 Minuten Vormittags in die Glocke gebracht, um 11 Uhr etwas frische Luft eingeführt. Der um 12 Uhr 25 Minuten ausgedrückte Urin reagierte neutral, nicht mehr alka-

lich. Um 2 Uhr 30 Minuten, 4 Uhr und 5 Uhr wurde etwas frische Luft eingeführt und der Urin ausgepresst. Die letzte Urinportion, die um 5 Uhr ausgepresst wurde, reagirte schwach sauer.

Um 6 Uhr 30 Minuten wurde das Thier durch Verbluten getödtet.

45 ccm. Blut verbrauchten zur Neutralisation 22 ccm. $\frac{1}{10}$ Normaloxalsäurelösung. 100 ccm. Blut enthielten also 0,259 gr. Na_2CO_3 . Aus der Leber von 70 gr. Gewicht wurden 0,842 gr. Glycogen, 1,20 „ erhalten.

105 ccm. gesammelter Urin des Thieres reagirte neutral und enthielt 2,625 gr. Zucker. Aus ihm wurden 0,762 gr. Zinksalz dargestellt.

0,381 gr. von diesem Salz verloren bei $0,11^\circ \text{C}$. 0,051 gr. H_2O .

Berechnet	Gefunden:
für $(\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3)_2\text{Zn} + 2\text{H}_2\text{O}$:	
12,9 %.	13,38 % H_2O .

0,330 gr. wasserfreies Salz gaben 0,113 gr. ZnO oder 0,090 gr. Zn .

Berechnet:	Gefunden:
Zn 26,74 %.	27,27 %.

10. Versuch. 20. Februar 1894. Ein starkes Kaninchen, welches mit Kartoffeln gefüttert war, wurde 9 Stunden lang auf gleiche Weise behandelt, wie in sonstigen Versuchen.

Aus 82 ccm. Harn, der sauer reagirte und 1,92 gr. Zucker enthielt, wurden 1,42 gr. milchsaures Zink dargestellt.

Tabelle III.

Futter.	Alkalescenz des Kaninchenblutes bei O-Mangel i. g. Na_2CO_3 pr. 100 ccm. Blut.	Glycogengehalt der Leber bei O-Mangel in %.	Harnmenge in ccm.	Reaction des Harns.	Gehalt an Zink- resp. Calcium-lactat des Harns.	Zucker- gehalt des Harns in gr.	Bemerkungen.
Brot in Kleie	0,190	2,524	115	neutral	0,909 gr. Ca-Lactat	3,46	Der Versuch hat gedauert 8 Stund. 40 M.
"	0,163	2,830	65	stark sauer	1,270 „ „	0,845	10 Stunden.
"	0,212	1,450	58	sauer	0,793 „ „	1,276	10 „
gelbe Rüben	0,259	1,207	105	neutral	0,762 „ Zn-Lactat	2,625	8 „ 40 Min.
Kartoffel	nicht untersucht		82	sauer	1,426 „ „	1,920	9 „

III. Versuche an Kaninchen über den Gehalt an Glycogen in Leber und Muskeln, Zucker und Zinklactat aus Blut und Harn bei Vergiftung mit CO oder Amylnitrit und bei Einwirkung von sauerstoffarmer Luft.

A. CO-Vergiftung.

1. Versuch. 6. December 1893. Ein mit Kraut gefüttertes Kaninchen wurde 7 Stunden lang mit CO vergiftet. Nach Tödtung des Thieres durch Verbluten wurden die beiden Schenkel enthäutet, die Muskeln möglichst schnell von dem Knochen abpräparirt, gewogen und in siedendes Wasser gebracht. Weiterhin nach der Methode von Külz wurde das Glycogen der Muskeln der einen Seite und die Milchsäure nach dem früher von mir geschilderten Verfahren aus den Muskeln der anderen Seite bestimmt.

Es wurden erhalten:

0,3695 gr. wasserfreies Zinklactat aus 72 gr. Muskeln oder **0,5132** %,
0,1620 gr. Glycogen aus 75 gr. Muskeln oder **0,216** %.

Blut und Harn des Thieres wurden auf Zucker und Milchsäure untersucht und erhalten:

Aus 35 chem. Blut 0,099 gr. wasserfreies Zinklactat oder **0,282** %,
und 0,109 gr. Zucker oder **0,286** %.

Aus 37 chem. Harn: 0,989 gr. lufttrockenes Zinklactat oder **2,86** % und
1,350 gr. Zucker oder **3,65** %.

2. Versuch. 14. December 1893. Ein starkes Kaninchen, welches mit Kraut gefüttert war, wurde 7 Stunden lang mit CO vergiftet, dann durch Verbluten getödtet. Es wurden dann gewonnen:

Aus 87 gr. Muskeln 0,400 wasserfreies Zinklactat oder **0,460** %.

Aus 86 gr. Muskeln 0,355 gr. Glycogen oder **0,412** %.

Aus 64 chem. Blut 0,250 gr. Zucker oder **0,340** % und 0,210 gr. wasserfreies Zinklactat **0,329** %.

Aus 76 chem. Harn wurden erhalten: **3** gr. Zucker oder **3,94** % und
0,600 gr. lufttrockenes Zinklactat oder **0,935** %.

B. Versuche mit Amylnitrit.

Die Thatsache, dass bei der Amylnitritvergiftung Milchsäure und Zucker in reichlicher Menge¹⁾ im Harn

¹⁾ Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. XV, S. 554.

auftreten, berechtigt schon zur Annahme, dass hier auch der abnorme Glycogenverbrauch und eine Alkalescenzabnahme des Blutes stattfindet. In der That beobachtete schon Kinokoff¹⁾, dass bei der Amylnitritvergiftung das Glycogen der Leber verschwunden war, und kam zu folgenden Schlüssen:

1. Amylnitrit und Nitrobenzin bewirken gleich dem Arsenik ein Verschwinden des Leberglycogens.
2. Die Einführung von Traubenzucker bei gleichzeitiger Einwirkung von Amylnitrit bewirkt keine Vermehrung des Leberglycogens.
3. Vermuthlich steht die durch Amylnitrit bewirkte Zuckerausscheidung im Harn in Beziehung zu den eben mitgetheilten Thatsachen.

Wie aus folgenden Versuchen ersichtlich ist, habe ich auch, insofern diese Angaben bestätigen können, als der Gehalt an Glycogen der Leber erheblich abnahm, wenn Thiere gewisse Zeit lang der Wirkung des Amylnitrits ausgesetzt waren. Jedoch möchte ich darauf aufmerksam machen, dass es mir niemals gelungen war, selbst bei 8stündiger Vergiftung ein vollständiges Verschwinden des Leberglycogens bei gut ernährten Thieren herbeizuführen.

2 oder 3 Stunden nach der Vergiftung nahm der alkalische Harn stets saure Reaction an, wie in den oben mitgetheilten Versuchen. Die Alkalescenz des Blutes war sehr stark herabgesetzt und zwar viel stärker, als es bei CO-Vergiftung und bei der Einwirkung von sauerstoffarmer Luft der Fall war, was wohl mit der reichlichen Milchsäureausscheidung im Harn übereinstimmt.

3. Versuch. 5. Januar 1894. Ein 2970 gr. schweres Kaninchen, welches mit Kraut gefüttert war, wurde durch Inhalation von Amylnitrit vergiftet. Nach 6stündiger Vergiftung wurde es durch Verbluten getödtet. Das Blut war dunkelbraun.

50 ccm. Blut wurden durch 13 ccm. $\frac{1}{10}$ Normaloxalsäurelösung neutralisirt, das Blut enthielt sonach 0,069 gr. Na_2CO_3 in 100 ccm. Blut.

¹⁾ Maly's Jahresbericht der Thierchemie 1876, S. 198.

Die Muskeln, welche gleich nach dem Tode des Thieres von beiden Schenkeln abpräparirt waren, wurden zur Bestimmung des Glycogens und der Milchsäure benutzt.

108 gr. Muskeln gaben 0,433 gr. wasserfreies Zinklactat, also **0,400** %.

98 gr. Muskeln gaben 0,106 gr. Glycogen oder **0,108** %.

Aus der Leber wurde das Glycogen nach der Methode von Külz dargestellt.

Aus 99 gr. Leber wurde 0,518 gr. Glycogen oder **0,523** % gewonnen.

Der Harn, welcher während der Vergiftung aufgefangen war, reagirte sauer und lieferte aus **57** ccm. 0,62 gr. Zucker oder **1,09** % und 1,056 gr. lufttrockenes Zinklactat, also **1,852** %.

0,298 gr. Substanz bei 115° C. getrocknet verloren 0,039 gr. H₂O = **13,09** %; 0,259 gr. trockenes Zinklactat gaben 0,085 gr. ZnO = 0,0682 gr. Zn oder **26,33** %.

4. Versuch. 11. Januar 1894. Ein starkes Kaninchen von 1980 gr. Körpergewicht, welches mit Kartoffeln gefüttert war, wurde durch Inhalation von Amylnitrit vergiftet. Nach 8 stündiger Vergiftung ging das Thier unter starker Dispnoe zu Grunde. Das aus dem Herzen gewonnene Blut war sehr dunkel gefärbt und schwer gerinnbar.

12 ccm. Blut wurden durch 2 ccm. $\frac{1}{10}$ Normaloxalsäurelösung neutralisirt, entsprechend **0,09** gr. Na₂CO₃ in 100 ccm. Blut.

Aus 80 gr. Leber wurden 1,64 gr. oder **2,050** % Glycogen nach der Külz'schen Methode dargestellt.

Aus 66 gr. Muskeln des einen Schenkels wurden 0,378 gr. wasserfreies Zinklactat = **0,573** % dargestellt.

Aus 61 gr. Muskeln des anderen Schenkels wurden 0,140 gr. Glycogen = **0,230** % erhalten.

Der während der Versuchszeit entleerte Harn des Kaninchens reagirte sauer und es wurden erhalten:

Aus 75 ccm. Harn 3,5 gr. Zucker, also **4,67** %, und 1,47 gr. lufttrockenes Zinklactat, also **1,97** %.

Nach S. Meyer und J. Friedrich¹⁾ scheint bei Amylnitritvergiftung die im Organismus stattfindende Oxydations-

¹⁾ Archiv f. experiment. Path. und Pharmak., Bd. V, S. 81.

störung keine erhebliche zu sein. Auf Grund ihrer Versuche äussern sie sich folgendermassen:

«Würde das Amylnitrit nur als Sauerstoffräuber seine eigenthümliche Wirkungen entfalten, dann müssten wir auch am Circulationsapparate die bekannten dyspnoitischen Erscheinungen wahrnehmen. Als solche sind bekannt Pulsverlangsamung durch centrale Vagusreizung und Drucksteigerung durch Erregung des cerebralen Centrum für die Vasomotoren. Nun aber associiren sich, wie wir gesehen haben, der durch das Mittel gesetzten, an dyspnoischen Erscheinungen erinnernden Beschleunigung und Vertiefung der Athembewegungen, sowie den klonischen Krämpfen nicht sowohl Verminderung der Herzfrequenz und Steigerung des arteriellen Drucks, sondern das Gegentheil — Beschleunigung der Herzschläge und Erniedrigung des arteriellen Drucks».

Diese Beobachtungen liefern keinen Beweis dafür, dass das Amylnitrit keinen Einfluss auf die Oxydation ausübt, und vielmehr man könnte hieraus den Schluss ziehen, dass in Folge der Amylnitritvergiftung eine erhebliche Oxydationsstörung entsteht, weil allein durch die Erniedrigung des arteriellen Drucks schon die Oxydation im Organismus sehr stark verhindert sein kann. Man darf auch nicht vergessen, dass bei Amylnitritvergiftung stets Oxyhämoglobin im Methämoglobin¹⁾ umgewandelt wird und in Folge dessen das Blut seine Fähigkeit einbüsst, Sauerstoff locker zu binden und leicht abzugeben. Wenn der arterielle Druck unter die Norm²⁾ sinkt und wenn das Blut nicht mehr befähigt ist, Sauerstoff leicht an die Gewebe abzugeben, wie sollte da keine Verminderung der Oxydation stattfinden? Es lässt sich daher nicht leugnen, dass hier auch die reichliche Ausscheidung der Milchsäure im Harne und eine starke Alkalescenzabnahme des Blutes wohl auf den Sauerstoffmangel zu beziehen ist.

¹⁾ Giacosa, Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. III, S. 42.

²⁾ Filehne, Archiv f. gesamt. Physiol., Bd. 79, S. 470.

C. Versuche mit sauerstoffarmer Luft.

5. Versuch. 9. März 1894. Ein Kaninchen von 2,100 Kilo Körpergewicht, dessen Nahrung aus Rüben und Brod bestanden hatte, wurde um 9 Uhr 20 Minuten Vormittags in die Glocke gebracht und wie in vorher geschilderten Versuchen behandelt. Der um 11 Uhr 40 Minuten Vormittags aufgefangene Harn reagierte noch schwach alkalisch und enthielt keinen Zucker. Der Harn, der um 1 Uhr aus der Blase ausgedrückt wurde, zeigte schon schwach saure Reaction und reducirte stark alkalische Kupferlösung. Um 2 Uhr 56 Minuten, 4 Uhr 20 Minuten, 6 Uhr wurde das Thier aus der Glocke herausgenommen und der Harn aus der Blase ausgepresst. Nachdem der letzte Harn aufgefangen war, wurde das Thier durch Verbluten getödtet.

Aus 92 gr. Muskeln 0,363 gr. Glykogen oder 0,394 %.

Aus 93 gr. Muskeln 0,602 gr. wasserfreies Zinklactat oder 0,647 %.

Aus 61 ccm. Blut 0,24 gr. Zucker oder 0,393 % und 0,221 gr. wasserfreies Zinklactat oder 0,362 %.

Aus 66 ccm. Harn wurden erhalten: 2,54 gr. Zucker oder 3,85 % und 0,892 gr. lufttrockenes Zinklactat oder 1,35 %.

6. Versuch. 18. März 1894. Ein 2,150 Kgr. schweres Kaninchen, das nur mit Rüben gefüttert war, wurde um 9 Uhr Vormittags in die Glocke gebracht. Der um 11 Uhr 30 Minuten Vormittags ausgedrückte Harn reagierte noch alkalisch und gab schwache Trommer'sche Reaction. Um 1 Uhr, 2 Uhr 30 Minuten, 4 Uhr 10 Minuten, 6 Uhr wurde das Thier aus der Glocke herausgenommen und der Harn aus der Blase ausgedrückt. Von 2 Uhr 30 Minuten an nahm der Harn saure Reaction an und reducirte stark alkalische Kupferlösung. Nach dem Auspressen des letzten Harns wurde das Thier durch Verbluten getödtet.

Aus 98 gr. Muskeln 0,4995 gr. Glycogen oder 0,509 %.

Aus 97 gr. Muskeln 0,581 gr. wasserfreies Zinklactat oder 0,598 %.

Die Analyse des Blutes ist misslungen.

Aus 150 ccm. Harn wurden erhalten: 5 gr. Zucker oder 3,33 % und 1,766 gr. lufttrockenes Zinklactat oder 1,17 %.

Tabelle IV.

Futter.	Glycogengehalt der Muskeln in ‰.	H ₂ O-freies Zn-Lactat aus Muskeln in ‰.	Harnmenge in ebem.	Reaction des Harns.	Zucker aus Harn in gr.	Lufttrockenes Zn-Lactat aus Harn in gr.	Dauer der Versuchszeit.	Bemerkungen.
Kraut	0,216	0,5132	37	sauer	1,350	0,989	7 Stund.	} Mit CO.
»	0,412	0,4600	77	»	3,000	0,600	7 »	
»	0,108	0,4000	57	»	0,62	1,056	6 »	
Kartoffeln . . .	0,230	0,5730	75	»	3,50	1,470	8 »	} Mit Amylnitrit.
Rüben u. Brod	0,394	0,647	66	»	2,54	0,892	8 » 40 M.	} Mit sauerstoff- armer Luft.
Rüben	0,509	0,598	150	»	5,00	1,766	9 »	
Kartoffeln . . .	0,551	0,689	—	—	—	—	—	} Normales Kaninchen.
Rüben	0,621	0,692	—	—	—	—	—	

Wenn man einen Blick auf die Ergebnisse wirft, so fällt zunächst auf, dass bei allen Versuchen der alkalische Kaninchenharn saure oder neutrale Reaction angenommen hat.

Dass bei gewissen Versuchen diese Reactionsveränderung des Kaninchenharns eingetreten ist, ohne dass das Thier vorher gehungert hatte oder mit saurer Nahrung gefüttert war, ist schon von einigen Autoren angegeben worden. So beobachtete Uhle¹⁾ nach der Injection von 1,5 gr. verschiedener Zuckerarten in die Jugularvenen von Kaninchen regelmässig eine saure Reaction des Harns, die auch dann eintrat, wenn ein Aequivalent Traubenzucker mit dem zwei- bis dreifachen Aequivalent kohlensaurem Natron zur Injection verwendet wurde. Auch von Becker²⁾ sah bei seinen Injectionsversuchen den Harn constant neutral und im Laufe der zweiten Stunde sauer werden, in einem Falle, wo der Harn stündlich untersucht wurde, erst in der achten Stunde wieder einen Uebergang in die neutrale Reaction.

¹⁾ Dissertation, Leipzig 1852, da die Original-Abhandlung mir nicht zugänglich war, so habe ich dies aus der Dissertation von Senf, Dorpat 1869, S. 24, entnommen.

²⁾ Zeitschrift f. wissenschaftliche Zoologie, 1854, Bd. 5, S. 123, entnommen der Dissertation von Senf, Dorpat 1869, S. 24.

In seiner Abhandlung über experimentelle Untersuchungen über den Einfluss von Respirationsstörung auf den Stoffwechsel äusserte Senator¹⁾ sich folgendermassen:

«Von Interesse ist die veränderte Reaction des Harnes bei Kaninchen. Während er in der Norm und bei mässiger Dyspnoe alkalisch oder seltener schwach sauer reagirte, war er bei bedeutender Athemnoth, in letztem Stadium, constant stark sauer. Schon Cl. Bernard erwähnte, ohne sie zu erklären, die Thatsache, dass nach Einspritzung von Oel in die Lungen von Kaninchen der vorher alkalische Harn sauer wird. Dasselbe fand, wie unsere Versuche zeigen, auch bei andersartigen Respirationsstörungen statt und erklärt sich einfach, dass die Thiere bei bedeutender Athemnoth nicht frassen, und daher die Salze der Nahrung, welche die Alkalescenz des Harns bedingen, fehlen oder vermindert sind.»

Im Gegensatz zu diesem Befunde sah Köhler²⁾ an den zu seinen Versuchen benutzten ca. 2-Dutzend Kaninchen, wenn auch die Dispnoe durch sehr fest angelegte Trachealigatur den höchsten Grad erreicht hatte, stets eine stark alkalische und niemals eine saure Reaction des Harns und glaubte zu dem Schlusse berechtigt zu sein, dass diese Veränderung der Reaction nicht von der Dyspnoe, sondern von in der von Senator befolgten und von der seinigen verschiedenen Methode, das Respirationshinderniss hervorzubringen, begründeten Gelegenheitsursachen abhängig war.

Wenn auch die Methoden, die Senator zur Herbeiführung der Dyspnoe verwendet hatte, Einschnürung des ganzen Rumpfes mit einer breiten elastischen Binde, Oeleinspritzung in die Luftröhre etc., durchaus nicht vorwurfsfrei waren, so unterliegt es doch keinem Zweifel, dass die von ihm angegebene Reactionsveränderung des Kaninchenharns nicht einfach auf den Hunger zurückzuführen, sondern vielmehr der Wirkung der dabei entstandenen Milchsäure zuzuschreiben ist, denn er beobachtete dies nur bei hochgradiger Dyspnoe. Was die Angaben von Köhler anbetrifft, so möchte ich

¹⁾ Virchow's Archiv, Bd. XLII, 1868, S. 1–38.

²⁾ Archiv f. experiment. Pathol. und Pharmacie, Bd. VIII, S. 38.

darauf hindeuten, dass die von ihm herbeigeführte Dyspnoe nicht stark genug war, um die Milchsäure vor Oxydation zu schützen. Hieraus lässt sich wohl erklären, warum er niemals das Sauerwerden des alkalischen Kaninchenharns hat beobachten können.

Um jeden Zweifel zu beseitigen, habe ich folgende Versuche angestellt.

1. Versuch. 20. October 1893. Ein mit Kartoffeln gefüttertes Kaninchen, dessen Harn stark alkalisch reagirte, wurde um 11 Uhr Vormittags mit CO vergiftet. Der Harn, der 2 Uhr Nachmittags aus der Blase ausgepresst wurde, gab schon saure Reaction also nach 3stündiger Vergiftung.

Zur Controle habe ich ein Kaninchen, welches mit gleichem Futter ernährt war, wie bei dem Vergifteten, von 11 Uhr Vormittags ab solange hungern lassen, bis der alkalische Harn saure Reaction annahm. Der Harn reagirte erst sauer am 21. October 4 Uhr Nachmittags, also nach 29stündigem Hunger.

2. Versuch. 23. October 1883. Ein mit Kartoffeln und Kleie gefüttertes Kaninchen, dessen Harn stark alkalisch reagirte, wurde 9 Uhr Vormittags mit CO vergiftet. Der Harn, der 11 Uhr Vormittags aus der Blase ausgedrückt wurde, reagirte schon schwach sauer.

Der Harn von einem mit Kartoffeln und Kleie gefütterten Kaninchen, dem am 23. October 1893 von 9 Uhr Vormittags ab Nahrung entzogen wurde, nahm erst am 24. October 3 Uhr Nachm. eine saure Reaction an, also nach 30stündigem Hunger.

3. Versuch. 26. October 1893. Ein Kaninchen, welches nur mit gelben Rüben gefütterte war, wurde 8 Uhr Vormittags mit CO vergiftet. Der Harn, der um 11 Uhr Vormittags ausgedrückt wurde, reagirte schon sauer, wenn auch sehr schwach.

Der Harn von einem mit gelben Rüben gefütterten Kaninchen, dem am selbigen Tage von 8 Uhr Vormittags ab Nahrung entzogen wurde, reagirte erst sauer am 27. October 3 Uhr Nachmittags, also nach 31stündigem Hunger¹⁾.

¹⁾ Bei den mit CO vergifteten Kaninchen wurde der Harn alle Stunden aus der Blase ausgepresst und dessen Reaction geprüft; bei Control-Kaninchen geschah dies nur bei Tage und der Nachtharn wurde stets Morgens früh untersucht.

Die Versuche zeigen übereinstimmend, dass bei CO-Vergiftung der alkalische Kaninchenharn schon im Verlauf von 2 oder 3 Stunden eine saure Reaction annahm, während bei nicht vergifteten Kaninchen diese Reactionsveränderung erst nach 29—31 stündigem Hunger eintrat. Hierdurch ist mit Bestimmtheit erwiesen, dass das in den oben geschilderten Versuchen oft beobachtete Sauerwerden des alkalischen Kaninchenharns nicht durch den Hunger bedingt ist.

Ausser der Reactionsveränderung des Harns ist auch die Alkalescenzenabnahme des Blutes zu beachten. Obwohl für die Verminderung der Alkalescenzen im Blute verschiedene Gründe sich anführen lassen, ist doch als ein wichtiges Moment die Säuerung des Blutes hervorzuheben. Durch Versuche von Spiro¹⁾ wissen wir, dass bei angestrenzter Muskelthätigkeit eine Production von Milchsäure im Organismus stattfindet. Wir wissen ferner, dass bei Strychninvergiftung und bei Tetanus²⁾ sowohl der Kohlensäuregehalt als auch die Alkalescenzen des Blutes erheblich herabgesetzt werden. Aus diesen Thatsachen ergibt sich schon, dass für die Abnahme des Gehaltes an Alkalien und Kohlensäure des Blutes bei Tetanus und bei Strychninvergiftung die neugebildete Milchsäure von grosser Bedeutung ist.

Es liegen übrigens auch Beobachtungen vor, welche dafür sprechen, dass durch Anhäufung der Milchsäure im Blute die Alkalescenzen desselben stark herabgesetzt wird. So hat Geppert³⁾ bei der Blausäurevergiftung eine starke Verminderung des Kohlensäuregehaltes im Blut gefunden. Dass bei der Blausäurevergiftung die Milchsäure im Blut bedeutend vermehrt ist, und dass also die verminderte Alkalescenzen des Blutes durch das in Folge des O-Mangels erfolgte Auftreten der Milchsäure bedingt ist, und nicht auf einer specifischen Wirkung der Blausäure beruht, ist durch eine von Zillessen⁴⁾ ausgeführte eingehende Untersuchung zur Genüge nachgewiesen.

¹⁾ Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 1, S. 111.

²⁾ Minkowski, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharm., Bd. XIX, S. 233. Zuntz, Arch. f. gesamt. Physiol., Bd. 42, S. 233.

³⁾ Ueber das Wesen der Blausäurevergiftung, 1889.

⁴⁾ Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. XV, S. 398.

Es kann nun kein Zweifel mehr darüber obwalten, dass die Alkaleszenzabnahme des Blutes, die bei CO-, Amylnitritvergiftung und bei der Wirkung der sauerstoffarmen Luft constant beobachtet wurde, auch als Folge der Bildung von Milchsäure zu betrachten ist.

Bei Hunden scheint das Sinken der Alkaleszenz des Blutes, welches durch Säureproduction verursacht wird, kein erhebliches zu sein, denn der Organismus eines Carnivoren besitzt die Fähigkeit¹⁾, bei Säurezufuhr die zur Neutralisation erforderlichen Alkalien durch vermehrte Bildung von Ammoniak vor dem Verluste bis zu gewissen Grade zu schützen.

Aus Versuchen von Cohnstein²⁾ geht hervor, dass bei Fleischfressern eine starke Alkaleszenzabnahme des Blutes erst dann durch Steigerung der Muskelthätigkeit hervorgebracht wird, wenn dem Thiere stickstoffreiche Nahrung entzogen wird. Gelegentlich der Untersuchungen über die Einwirkung von Sauerstoffmangel auf den thierischen Organismus habe ich die Beobachtung³⁾ gemacht, dass beim Sauerstoffmangel der Ammoniakgehalt des Hundeharns gesteigert war. Es ist daher höchst wahrscheinlich, dass bei Hunden der Sauerstoffmangel keinen so grossen Einfluss auf die Alkaleszenz des Blutes ausübt, wie bei Kaninchen.

Als eins der wichtigsten Ergebnisse haben wir noch die Abnahme des Glycogen zu erwähnen. Wie es aus oben geschilderten Versuchen ersichtlich ist, erfolgte unter allen Umständen, wo Milchsäure und Glycose im Harn auftraten, stets eine Abnahme des Glycogengehaltes in der Leber und in Muskeln. Dass die Bildung von Milchsäure im Organismus constant vom Verbrauch des Glycogens begleitet wird, ist durch zahlreiche Versuche, welche verschiedene Autoren zu verschiedenen Zwecke angestellt haben, höchst wahrscheinlich gemacht worden. So hat Külz⁴⁾ beobachtet, dass durch

¹⁾ Walter a. a. o.

²⁾ Virchow's Archiv, Bd. 130, S. 332—360.

³⁾ Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. XV, S. 345—347. Dort sind irrthümlicher Weise abgedruckt: 1,54^o/_o und 1,70^o/_o anstatt 1,54^o/_o und 1,70^o/_o und 1,04^o/_o und 2,4^o/_o anstatt 1,04^o/_o und 2,4^o/_o.

⁴⁾ Zu d. 50jährig. Doctor-Jubelfeier d. Herrn C. Ludwig, 1890, S. 109, und Pflüger's Archiv, Bd. 24, S. 41.

angestrenzte Körperbewegung die Hundeleber glycogenfrei gemacht wird. Colasanti und Moscatelli¹⁾ ist es gelungen, Fleischmilchsäure im Harne von Soldaten nach anstrengenden Märschen nachzuweisen. Die Thatsache, dass bei Strychninvergiftung Milchsäure im Harn ausgeschieden wird und gleichzeitig ein erhebliches Absinken der Alkaleszenz im Blute stattfindet, lassen sich wohl mit den Beobachtungen von Demant²⁾, dass die Strychninvergiftung zu raschem Verschwinden des Muskeln- und Leberglycogens führt, in Einklang bringen. Es unterliegt nun keinem Zweifel, dass das Glycogen als die Muttersubstanz der Milchsäure, wenigstens in unseren Fällen, zu betrachten ist.

Wenn die milchsäurebildende Substanz in Muskeln durch irgend eine Stoffwechselstörung vermindert ist und die entstandene Milchsäure durch das circulirende Blut fortgespült wird, so ist es wohl begreiflich, dass in diesem Falle der Milchsäuregehalt der Muskeln nachher unter die Norm absinken muss. So hat Ranke³⁾ weniger Säure im tetanisirten Muskel gefunden, als im geruhten. Dieser Befund ist durch Astaschewsky⁴⁾ bestätigt worden, welcher den Nachweis führte, dass die Alkoholextractmenge der arbeitenden Muskeln bei fortdauernder Blutcirculation bedeutend geringer ist, als in den ruhenden, und dass die bei Tetanus verminderte Säure Milchsäure ist. In oben angeführten Versuchen habe ich auch stets eine grössere oder geringere Abnahme des Milchsäuregehaltes in Muskeln beobachtet, wenn auch nicht so bedeutend wie Heffter⁵⁾ dies bei den mit CO vergifteten Katzen gesehen hat.

IV. Ueber den Einfluss der CO-Vergiftung auf die Harnstoffbildung.

Am Schlusse seiner Abhandlung über die Folgen der Unterbrechung der Blutzufuhr oder Exstirpation der Leber⁶⁾

¹⁾ Moleschott, Untersuchungen z. Naturlehre etc., Bd. 14, Heft 1, S. 2.

²⁾ Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. 10, S. 44.

³⁾ J. Ranke, Tetanus, S. 150, 1865, Leipzig.

⁴⁾ Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. IV, S. 397.

⁵⁾ Archiv f. experim. Pathol. und Pharmacol., Bd. XXX, S. 254.

⁶⁾ Archiv f. experim. Pathol. und Pharmacol., Bd. XXXI, S. 221.

spricht Minkowski die Vermuthung aus, dass auch bei einfachem Sauerstoffmangel die Leberfunctionen gestört würden und hierdurch die Ausscheidung von Milchsäure zu Stande käme. Ich werde am Ende dieser Mittheilungen diese Frage näher besprechen; die Resultate der folgenden Versuche sind mit dieser Hypothese nicht im Einklang.

Wenn wirklich die Leber bei Sauerstoffmangel ihre synthetische Fähigkeit einbüßte, den Harnstoff zu bilden oder die Harnsäure aus Milchsäure und Ammoniak zu erzeugen, und in Folge dessen die Milchsäure als solche im Harn aufträte, so müsste man erwarten, dass dann auch die Harnstoff- resp. Harnsäureausscheidung unter die Norm herabgesetzt sein müsste. Die zahlreichen Untersuchungen¹⁾, welche hinsichtlich der Einwirkung von Sauerstoffmangel auf den Stoffwechsel bisher von verschiedenen Autoren ausgeführt worden sind, zeigen aber übereinstimmend das Gegentheil: Die Steigerung der Harnstoff- resp. Harnsäureausscheidung.

Um die Harnstoffausscheidung im normalen Zustande mit derjenigen bei der CO-Vergiftung zu vergleichen, wurde Kaninchen eine bestimmte Quantität Milch um bestimmte Zeit durch die Schlundsonde in den Magen gebracht und für 24 Stunden die Harnquantität gesammelt und zwar erst an 1 oder 2 Tagen ohne CO-Vergiftung, dann einen Tag mit derselben. Die Vergiftung wurde erst 2 bis 3 Stunden nach der Milchfütterung ausgeführt, da gewöhnlich durch die auftretende Diarrhöe das Versuchsergebnis getrübt wird, wenn man gleich nach der Milch-injection in den Magen des Thieres die CO-Vergiftung einleitet.

Der Harnstoff wurde in den gesammelten Harnportionen nach der Liebig'schen Methode mit Quecksilbernitrat bestimmt.

1. Versuch. 20. November 1893. Ein starkes Kaninchen, welches 3 Tage lang täglich mit 160 chem. Milch ernährt war, wurde 6 Stunden mit CO vergiftet.

¹⁾ Jeanneret, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol., Bd. III, S. 159—161. A. Fränkel, Virchow's Archiv, Bd. LXVIII, S. 1. Fleischer und Petzoldt, Virchow's Archiv, Bd. LXXXVIII, S. 210.

Tabelle V.

Harnmenge.	Reaction.	Spec. Gew.	Harnstoff.	Bemerkungen.
160 ccm.	sauer	1,019	3,04 gr.	Nicht vergiftet in 24 Stunden.
90 »	»	1,020	1,99 »	Während der Vergiftung.
85 »	»	1,017	1,50 »	Nach der Vergiftung.
175 »	»	—	3,49 »	In 24 Stunden.

Die Quantität des Harns von der Zeit der Vergiftung, welche nicht für die Harnstoffbestimmung diente, wurde zur Darstellung von Milchsäure verwendet und 0,256 gr. Zinklactat erhalten.

2. Versuch. 26. November 1893. Ein Kaninchen von 2032 gr. Körpergewicht, welches täglich 160 ccm. Milch als Nahrung erhielt, wurde 6 Stunden mit CO vergiftet, erhalten:

Tabelle VI.

Datum.	Harnmenge.	Reaction.	Spec. Gew.	Harnstoff.	Bemerkungen.
24. XI. 93.	128 ccm.	sauer	1,012	2,304 gr	Ohne Vergiftung.
25. »	128 »	»	1,010	2,300 »	»
26. »	52 »	»	1,017	0,650 »	Während der Vergiftung.
	186 »	»	1,008	2,046 »	Nach der Vergiftung.
Summa	238 ccm			2,696 gr.	

3. Versuch. 1. December 1893. Ein Kaninchen von 2550 gr. Körpergewicht, das täglich 160 ccm. Milch durch die Schlundsonde drei Tage hintereinander erhielt, wurde am letzten dieser Tage 5 Stunden lang mit CO vergiftet. Die Harnausscheidungen ergaben:

Tabelle VII.

Datum.	Harnmenge.	Reaction.	Spec. Gew.	Harnstoff.	Bemerkungen.
29. XI. 93.	180 ccm.	sauer	1,012	3,060 gr	Ohne Vergiftung.
30. »	154 »	»	1,014	3,020 »	»
1. XII. »	65 »	»	1,017	1,179 »	Während der Vergiftung.
	90 »	»	1,015	2,430 »	Nach der Vergiftung.
Summa	155 ccm.			3,600 gr.	

4. Versuch. 3. December 1893. Einem Kaninchen von 2300 gr. Körpergewicht, das mit gelben Rüben gefüttert war, wurde 24 Stunden die Nahrung entzogen, und die Quantität des ausgeschiedenen Harnstoffs während der Versuchszeit bestimmt.

Nachdem die Menge des ausgeschiedenen Harnstoffs bei 24-stündigem Hunger ermittelt war, wurde das Thier wieder 2 Tage mit dem früheren Futter ernährt, dann 7 Stunden lang mit CO vergiftet und nachher für den ganzen Tag kein Futter gegeben. Da das Thier vom Beginn der Vergiftung bis zum folgenden Tage (24 Stunden) keine Nahrung erhielt, so lässt sich durch Vergleichung dieser 24-stündigen Urin-Ausscheidung mit derjenigen bei Hungerzustand ohne Vergiftung die Einwirkung der Vergiftung sicher schätzen.

Tabelle VIII.

Datum.	Harnmenge.	Reaction.	Spec. Gew.	Harnstoff.	Bemerkungen.
30. XI. 93.	78 chem.	schwach alkalisch	1,020	1,80 gr	Beim 24stünd. Hungern.
3. XII. »	70 »	sauer	1,018	1,03 »	Während der Vergiftung.
	82 »	»	1,016	1,20 »	Nach der Vergiftung.
Summa .	152 chem.			2,23 gr.	

Aus dem Harn, welcher während der Vergiftung aus der Blase ausgedrückt war, von dem nur ein kleiner Theil zur Bestimmung des Harnstoffs diente, wurde im Uebrigen Zinklactat 0,924 gr. (lufttrockenes Salz) dargestellt, 0,180 gr. von dem Zinksalz verloren, bei 115° C 0,028 gr. Wasser = 15,5 % 0,152 gr. getrocknetes Salz gaben 0,049 gr. ZnO = 0,0394 gr. Zn oder 25,92 % Zn.

Wenn man mit v. Schröder¹⁾ die Leber als die Bildungsstätte des Harnstoffs betrachten darf, so sieht man hier auch, dass die harnstoffbildende Thätigkeit der Leber bei der CO Vergiftung durchaus nicht beeinträchtigt ist.

Dass bei Menschen, wahrscheinlich auch bei Säugethieren, die Harnsäure nicht ausschliesslich in der Leber entsteht, und

¹⁾ Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol., Bd. XV, S. 364.

dass die Leberfunction mit der Harnsäurebildung wohl überhaupt nicht zusammenhängt, ist bereits durch Horbaczewski¹⁾ wahrscheinlich gemacht. Er machte in zwei Fällen von hochgradiger Lebercirrhose, die ein letales Ende nahmen, Bestimmungen der Harnsäure und fand dabei die relative Menge der zur Ausscheidung gelangenden Harnsäure nicht vermindert, sondern etwas vermehrt. Von Interesse sind auch Beobachtungen von Nencki und Hahn²⁾, welche an Hunden mit Eck'scher Fistel und unterbundener Leberarterie gemacht sind. Als Hauptergebnisse haben sich ergeben, dass nach der Operation eine Vermehrung der Ammoniakausscheidung im Harn stattfand, während in demselben Harn keine Spur von Milchsäure nachzuweisen war!

Obwohl wir weit davon entfernt sind, die oft bei acuter Leberatrophie und bei sonstigen Leberkrankheiten beobachtete Milchsäureausscheidung im Harn a priori auf Sauerstoffmangel zurückzuführen, dürfen wir doch auf Grund der oben angeführten Thatsachen es wohl als erwiesen ansehen, dass die beim Sauerstoffmangel im Organismus entstandene Milchsäure nicht mit Ernährungsstörung der Leber im directen notwendigen Zusammenhang steht.

V. Ueber das Verhalten der Benzoësäure im Organismus bei CO-Vergiftung.

Aus Versuchen von A. Hoffmann³⁾ geht hervor, dass die Hippursäurebildung aus Benzoësäure und Glycocoll in überlebenden Nieren aufhört, wenn dieselbe mit CO oder Chinin vergiftet werden.

Jaarsveld und Stockvis⁴⁾ haben gezeigt, dass bei der durch subcutane Glycerin-Injection hervorgerufenen Hämoglobinurie und der mit letzterer einhergehenden Nierenaffection die Hippursäureausscheidung nach Benzoësäuregenuss gänzlich stockt oder beträchtlich beschränkt wird.

¹⁾ Monatshefte für Chemie, Bd. X, S. 630, 1889.

²⁾ Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol., Bd. XXXII, S. 186.

³⁾ Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol., Bd. VII, S. 233.

⁴⁾ Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol., Bd. X, S. 282.

Nach Th. Weyl und B. v. Anrep¹⁾ scheint das Fieber einen gewissen Einfluss auf die Hippursäurebildung auszuüben. Aus ihren Versuchsergebnissen ist besonders Folgendes zu beachten:

« Ein normaler Hund scheidet bei Ernährung mit Eiweiss und Fett den grössten Theil eingeführter Benzoësäure als Hippursäure aus. Während des Fiebers wird ein grösserer Theil der eingeführten Benzoësäure in Form von freier Benzoësäure ausgeschieden, als während des normalen Zustandes ».

Da die Richtigkeit der Anschauung von Hoffmann bis jetzt nicht am lebenden Thiere geprüft worden ist, so habe ich mich entschlossen, einige Versuche an Kaninchen anzustellen.

Kaninchen wurde Benzoësäure als Natriumsalz im Wasser aufgelöst in den Magen eingespritzt. Der während der folgenden 24 Stunden ausgeschiedene Harn wurde auf darauf vorhandene Benzoësäure untersucht.

Dann wurde der Versuch bei demselben Thiere wiederholt, aber nach der Injection der Benzoësäure in den Magen die CO-Vergiftung des Thieres eingeleitet und längere Zeit erhalten. Dann wiederum die Benzoësäure in 24stündigem Harne bestimmt.

1. Versuch. 12. November 1892. Einem Kaninchen wurden 1,23 gr. benzoësaures Natron in den Magen eingespritzt. Aus dem dann in 24 Stunden ausgeschiedenen Harn wurden nur 0,018 gr. Benzoësäure erhalten.

Am 20. November 1892 wurden demselben Thiere 1,34 gr. benzoësaures Natron in den Magen eingebracht, darauf das Thier 8 Stunden lang in der CO-Vergiftung erhalten. Aus dem 24stündigem Harne wurden 0,099 gr. Benzoësäure erhalten.

2. Versuch. 20. November 1892. Einem starken Kaninchen wurden 1,08 gr. benzoësaures Natron in den Magen eingespritzt, darauf in 24stündigem Harne 0,017 gr. Benzoësäure gefunden.

Am 27. November 1892 bekam das Thier 1,264 gr. benzoësaures Natron in den Magen eingespritzt. Es wurde sogleich

¹⁾ Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. IV, S. 189.

mit CO vergiftet und die Vergiftung 9 Stunden lang unterhalten. In 24 stündigem Harne fanden sich 0,087 gr. Benzoësäure.

3. Versuch. 2. December 1892. Ein Kaninchen von 1670 gr. Körpergewicht erhielt 1,142 gr. benzoësaures Natron in den Magen eingespritzt. In 24 stündigem Harne wurden gefunden:

0,519 gr. Hippursäure,
0,010 » Benzoësäure.

10. December 1892. Demselben Kaninchen wurden 1,29 gr. benzoësaures Natron in den Magen eingespritzt und dann 10 Stunden lang die CO-Vergiftung eingeleitet und unterhalten.

In 24 Stunden wurden vom Thiere im Harne ausgeschieden:

0,373 gr. Hippursäure,
0,112 » Benzoësäure.

Somit ist also durch diese, freilich beschränkte Anzahl von Versuchen die von A Hoffmann gemachte Beobachtung bestätigt, dass die Vereinigung der Benzoësäure und des Glycocoll zur Hippursäure in der mit CO-haltigem Blut durchgeleiteten Niere sehr unvollständig oder gar nicht stattfindet.

Wie Controle-Versuche übereinstimmend zeigen, habe ich auch beim normalen Kaninchen stets Benzoësäure, wenn auch sehr wenig, im Harne nach Benzoësauregenuss nachweisen können. Dass diese Benzoësaureausscheidung auf die durch Histozym¹⁾ bewirkte Hippursäurespaltung zu beziehen sei, ist deshalb im höchsten Grade unwahrscheinlich, weil Minkowski²⁾ nachgewiesen hatte, dass Kaninchenorgane nicht eine Spur von Hippursäurespaltung zu bewirken vermöchten, so lange sie nicht in deutlich wahrnehmbare Fäulniss übergegangen waren. Da aber bei der Fäulniss Benzoësäure leicht aus Hippursäure entsteht, so könnte man vielleicht mit van de Velde und Stockvis³⁾ annehmen, dass die Umwandlung

¹⁾ Schmiedeberg, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol., Bd. XIV, S. 382.

²⁾ Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol., Bd. XVII, S. 358.

³⁾ Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol., Bd. XVII, S. 214

der im Organismus gebildeten Hippursäure in Benzoësäure schon in der Harnblase durch Fäulnisbakterien hervorgebracht wurde. Es lässt sich jedoch nicht verkennen, dass bei CO-Vergiftung die Hippursäurebildung erheblich verhindert war.

VI. Ueber das Verhalten des milchsauren Natrons im Organismus bei CO-Vergiftung.

Dass milchsaures Salz leicht im Organismus zu kohlen-saurem oxydirt wird, und daher selbst nach dem Genuss grosser Mengen milchsauren Natrons der Harn keine Spur von Milchsäure enthält, hat Liebig¹⁾ zuerst durch sorgfältige Untersuchungen nachgewiesen. Lehmann²⁾ nahm 2 Drächmen milchsauren Natrons und fand schon 2 Stunden nachher den Harn alkalisch. Ferner injicirte er einem Hunde in die V. jugularis eine Drachme milchsaures Kali und fand nach einer Stunde den Harn dieses Hundes bereits alkalisch. Nach Nencki und Sieber³⁾ scheint beim schweren Diabetes der Organismus noch die Fähigkeit zu besitzen, eingeführtes milchsaures Natron vollkommen zum kohlen-sauren zu oxydiren, wie beim Gesunden. Sie geben nämlich an:

«Wir haben trotzdem den Harn von 4 Tagen, nachdem die Kranke (die Diabetikerin) 80 gr. milchsaures Natron erhalten hatte, auf Milchsäure untersucht. Der Harn wurde auf vielen Schalen rasch zu Syrup verdunstet, der Rückstand mit H_2SO_4 angesäuert und mit Aether geschüttelt. Die vereinigten Auszüge hinterlassen nach Abdestilliren des Aethers einen syrupigen Rückstand, der nach Zusatz von etwas Wasser krystallinisch erstarrte. Die Krystalle waren Hippursäure und wogen nach dem Trocknen 2,6 gr. Die von den Krystallen abfiltrirte Mutter-lauge wurde mit kohlen-saurem Blei gekocht, filtrirt und zur Trockne verdunstet. Der jetzt erhaltene Rückstand wurde mit wenig Wasser aufgenommen, mit Schwefelwasserstoff zerlegt und das Filtrat von Schwefelblei mit Zinkhydroxyd gekocht.

1) Annal. d. Chemie u. Pharm., Bd. 62, S. 337, 1847.

2) Bei Nencki und Sieber citirt: Journal für prakt. Chemie, Bd. 26, S. 35.

3) Journal für pract. Chemie, Bd. 26, S. 35.

Die von überschüssigem Zinkhydroxyd filtrirte Flüssigkeit auf dem Wasserbade verdunstet, hinterliess einen minimalen Rückstand, aus dem sich beim Stehen über Schwefelsäure eine Menge glänzender, tafelförmiger Kryställchen abgeschieden hat; allem Anscheine nach hippursaures Zink. Milchsäure war in dem Harne nicht vorhanden und der Diabetiker verbrennt demnach ebenso, wie der Gesunde, pflanzensaure zu kohlen-sauren Alkalien».

Da aber die so leicht oxydirbare Milchsäure beim Sauerstoffmangel und bei CO-Vergiftung constant und zwar in reichlicher Menge im Harne auftritt, so lässt sich wohl erwarten, dass bei CO-Vergiftung das in den Organismus eingeführte milchsaure Natron von der Oxydation verschont bleibt und als solches im Harne ausgeschieden wird. Diese Voraussetzung ist durch nachstehende Versuche vollkommen bestätigt worden.

1. Versuch. 28. November 1892. Ein Kaninchen, dem 3,39 gr. milchsaures Natron in Wasser gelöst unter die Haut gespritzt war, wurde sofort hiernach 6 Stunden lang mit CO vergiftet erhalten. Die während der Vergiftung aufgefangenen Urinportionen reagirten neutral oder sehr sauer und aus denselben wurden 2,99 gr. milchsaures Zink dargestellt.

1. December 1892. Denselben Kaninchen wurden 4,21 gr. milchsaures Natron unter die Haut gespritzt, ohne dass es mit CO vergiftet wurde. Aus dem in 24 Stunden nach der Injection entleerten Harne, der stark alkalisch reagirte, wurden 0,02 gr. milchsaures Zink dargestellt.

2 Versuch. 3. December 1892. Einem starken Kaninchen wurden 4,33 gr. milchsaures Natron unter die Haut gespritzt, dann das Thier sogleich mit CO vergiftet und in der Vergiftung 9 Stunden erhalten.

Aus dem während dieser Vergiftung entleerten Urin, der schwach sauer reagirte, wurden 4,08 gr. milchsaures Zink dargestellt.

5. December 1892 Denselben Kaninchen wurden 4,42 gr. milchsaures Natron unter die Haut eingespritzt. In dem stark alkalischen Harne, den das Thier in 24 Stunden nach der Injection unter die Haut lieferte, war keine Spur von Milchsäure aufzufinden.

3. Versuch. 6. December 1892. Einem Kaninchen wurden 4,45 gr. milchsaures Natron unter die Haut injicirt. Nach der Injection wurde es 9 Stunden lang mit CO vergiftet erhalten. Aus dem während der Vergiftung entleerten Harne, der schwach sauer reagirte, wurden 4,77 gr. milchsaures Zink dargestellt.

9. December 1892. Demselben Kaninchen wurden 4,02 gr. milchsaures Natron unter die Haut injicirt. Im Harne, den das Thier in den nächsten 24 Stunden nach dieser Injection entleerte, liess sich keine Spur von Milchsäure nachweisen.

4. Versuch. 12. December 1892. Ein 8,960 Kilo schwerer Hund wurde zuerst eine Stunde lang mit CO vergiftet, dann wurden ihm 5,14 gr. milchsaures Natron unter die Haut eingespritzt. Nach der Injection blieb er noch 8 Stunden mit CO vergiftet. Die Menge des milchsauren Zinks, welches aus dem während der Vergiftung entleerten Harne dargestellt wurde, betrug 4,93 gr. Die sämtlichen Harnportionen reagirten neutral.

14. December 1892. Derselbe Hund erhielt 5,53 gr. milchsaures Natron unter die Haut injicirt. In den während der nächsten 24 Stunden nach der Injection entleerten, stark alkalisch reagirenden Harnportionen war keine Spur von Milchsäure nachzuweisen.

Tabelle IX.

Datum.	Versuchsdauer.	Menge des eingeführten Natriumlactat.	Menge des aus dem Harne dargestellten Zinklactat.	Reaction des Harns.	Bemerkungen.
28. XI. 92.	6 Stund.	3,39 gr.	2,99 gr.	sauer	Mit CO-Vergiftung
1. XII. »	24 »	4,21 »	0,02 »	stark alkalisch	Ohne »
3. » »	9 »	4,33 »	4,08 »	schwach sauer	Mit »
5. » »	24 »	4,42 »	—	stark alkalisch	Ohne »
6. » »	9 »	4,45 »	4,77 »	schwach sauer	Mit »
9. » »	24 »	4,02 »	—	stark alkalisch	Ohne »
12. » »	9 »	5,14 »	4,93 »	neutral	Mit »
14. » »	24 »	5,53 »	—	stark alkalisch	Ohne »

an Kaninchen

an
Hunden

Wie aus der vorliegenden Tabelle ersichtlich ist, nahm trotz der subcutanen Injection des milchsauren Natrons der

alkalische Kaninchenharn bei CO-Vergiftung stets neutrale oder saure Reaction an und zeigte der Hundeharn unter gleichen Bedingungen nur neutrale Reaction, während ohne CO-Vergiftung der Harn von beiden Thieren, Kaninchen und Hund, nach der Einführung des Natriumlactates in den Organismus ausnahmslos stark alkalisch reagirte.

Die Quantität der Milchsäure, die im Harne ausgeschieden wurde, war immer weniger, als diejenige der unter die Haut injicirten Milchsäure. Dass der Unterschied, der zwischen der injicirten und der im Harne auftretenden Milchsäure besteht, nicht auf die Oxydation, sondern auf die unvollkommene Resorption des eingespritzten Natriumlactates zurückgeführt werden muss, dafür spricht vor allem der Umstand, dass der während der Vergiftung aufgefangene Harn stets sauer oder neutral reagirte. Wenn man solange die Vergiftung fortsetzen kann, bis die vollständige Resorption des unter die Haut eingebrachten Natriumlactats erfolgt, so ist es höchst wahrscheinlich, dass die Menge der im Harne ausgeschiedenen Milchsäure diejenige der injicirten übertrifft, da bei CO-Vergiftung auch Milchsäure im Organismus selbst entsteht und im Harne zum Vorschein kommt. Es ist auch selbstverständlich, dass die CO-Vergiftung nicht soweit getrieben werden darf, dass die Oxydation ganz unterbleibt, weil sonst das Thier schnell stirbt. Es muss noch hervorgehoben werden, dass Stadelmann¹⁾ einmal die Milchsäure im Harne von einem Diabetiker, welcher vorher Milchsäure (täglich etwa 4,5 gr.) als Ordination erhielt, gefunden hat. Da in der Abhandlung von Stadelmann nichts weiter angegeben ist als folgendes: «Da der Patient täglich etwa 4,5 gr. Milchsäure als Ordination innerlich erhielt, so bleibt es fraglich, ob die gefundene Milchsäure nur als Rest der im Organismus des Patienten nicht weiter oxydirten Milchsäure oder als ein abnormes Stoffwechselproduct angesehen werden muss», — so könnte man annehmen, dass der Patient nicht milchsaures Natron, sondern freie Milchsäure bekam. Dass freie Milchsäure²⁾ im Organismus viel schwerer oxydirt

¹⁾ Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol., Bd. XVII, S. 442.

²⁾ Goltz, Centralblatt für med. Wissensch. 1867.

wird, als deren Salze, und dass durch Zufuhr freier Säure¹⁾ in den Organismus die Oxydationsvorgänge im hohen Grade gestört werden, sind unbestreitbare Thatsachen. Aus diesen Thatsachen lässt sich wohl erklären, warum Nencki und Sieber umsonst den Harn, den eine Diabetikerin nach reichlichem Genuss milchsauren Natrons entleerte, auf die Milchsäure untersucht haben, während Stadelmann dieselbe im Harn von einem Diabetiker, dem freie Milchsäure eingegeben war, hat nachweisen können.

VII. Ueber die Bildung von Milchsäure aus Kohlenhydraten durch Einwirkung von Aetzalkali oder Gährung.

Die Bildung von Milchsäure aus Kohlenhydraten ausserhalb des Organismus kann bekanntlich leicht erreicht werden, nicht allein durch Fäulnissbacillen verschiedener Art in nahezu neutralen Lösungen, sondern auch durch Einwirkung von Aetzalkalien. Die erstere Bildungsweise erscheint in so weit als die allgemeinere, als auch aus gewissen Kohlenhydraten, welche durch Aetzalkalien nicht zersetzt werden, Milchsäure durch Bacterien gebildet werden kann.

Wie weit aber die Einwirkung von Aetzalkali auf Zuckerarten zur Entstehung von Milchsäure führt, ist noch nicht genügend abgegrenzt, insbesondere noch nicht ermittelt; ob alle diejenigen Zuckerarten, welche Kupferoxyd in alkalischer Lösung reduciren, durch Einwirkung des Alkalis bei Abwesenheit einer leicht reducirbaren Substanz die Bildung von Milchsäure veranlassen, wie dies bezüglich der Glycose und des Milchzuckers bereits bekannt ist.

Zur Aufklärung dieser Verhältnisse habe ich einige Zuckerarten in dieser Richtung untersucht und zugleich darauf Rücksicht genommen, in wie weit als Nebenproducte der Aetzalkalieinwirkung Aceton, Brenzcatechin, Ameisensäure in grösserer oder geringerer Quantität erscheinen. Es konnten jedoch nur diejenigen Zuckerarten hier in Betracht kommen, welche in genügend reinem Zustande mir erreichbar waren.

¹⁾ Munk, Verhandl. der physiol. Gesellschaft z. Berlin, 17. Aug 1881.

I. Mannose.

Das von Kahlbaum in Berlin bezogene Präparat zeigte in seinem Verhalten gegen basisches Bleiacetat schnelle Abscheidung der krystallinischen Hydrazinverbindung auf Zusatz von essigsaurem Phenylhydrazin zur kalten, wässerigen Lösung, leichte und vollständige Vergärung zu Alkohol und CO_2 mit Presshefe und geringe Rechtsdrehung der wässerigen Lösung, gute Übereinstimmung mit den bekannten Eigenschaften der Mannose.

50 gr. des Syrups wurden mit 50 cbem. einer Natronlauge von 1,27 spec. Gewicht und gleichem Volumen Wasser in einer Retorte gemischt und ungefähr 1 Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die bräunliche Flüssigkeit mit der zur Sättigung der Natronlauge erforderlichen Quantität verdünnter Schwefelsäure versetzt, noch Wasser zugefügt und so lang destillirt, bis das Destillat nicht mehr stark saure Beschaffenheit zeigte. Aus dem Destillate wurde durch Sättigung mit Barytwasser, Einleiten von Kohlensäure, Filtration und Eindampfen des Filtrats ein Barytsalz erhalten, welches durch Reduction von Silbernitrat sowie von Quecksilberchlorid die Übereinstimmung mit dem Verhalten des ameisensauren Salzes zeigte.

Aus dem in der Retorte verbliebenen Rückstande wurde durch Ausschütteln mit grossen Mengen Aether Milchsäure und Brenzcatechin aufgenommen, durch Schütteln mit Wasser und Baryumcarbonat getrennt. Die wässerige Lösung der Milchsäure wurde genau durch verdünnte Schwefelsäure getrennt, durch Ausschütteln mit Aether aufgenommen und durch Kochen mit Zinkcarbonat in das Zinksalz verwandelt. Das erhaltene Zinklactat betrug 7,16 gr., bildete Krusten prismatischer Krystalle von bekannter Form, zeigte etwas geringeren, als den berechneten Gehalt an Krystallwasser.

Berechnet:	Gefunden:
18,19 %.	17,30 % R_2O .

Dagegen bei der Fällung von 0,574 gr. wasserfreien Salzes mittelst Natriumcarbonat und Glühen des basischen Zinkcarbonats erhalten 0,195 gr. ZnO oder 0,156 gr. Zn .

Berechnet:

26,71 %.

Gefunden:

27,00 % Zn.

Beim Erhitzen einer Portion des Zinksalzes im zugeschmolzenen Rohr mit verdünnter Schwefelsäure wurden Aldehyd und Ameisensäure erhalten.

Das aus der Aetherlösung gewonnene Brenzcatechin wurde durch seine bekannten Reactionen mit Sicherheit constatirt.

II. Formose.

Das Gemenge von Kohlehydraten, welches zuerst von Butlerow¹⁾ aus Formaldehyd durch Einwirkung von Kalk dargestellt, von demselben Methylenitan genannt, darauf von Löw²⁾ nach einem verbesserten Verfahren gewonnen als Formose bezeichnet, von E. Fischer³⁾ einer eingehenden Untersuchung unterworfen ist, hat Löw zuerst auf sein Verhalten gegen Aetzbaryt geprüft und hierbei wahrscheinlich Milchsäure erhalten.

Löw⁴⁾ digerirte 8 gr. dickes Formosesyrups mit 50 cbcm. Wasser und 10 gr. Barytkrystalle einige Stunden auf dem Wasserbade und bekam eine Säure, deren Zinksalz genau den Formen des milchsauren Zinks entsprach. Wegen der zur Verfügung stehenden sehr geringen Menge war es ihm kaum möglich, bei der Analyse eine genaue mit dem berechneten Zinkgehalte übereinstimmende Zahl zu finden.

Nach Tollens⁵⁾ gibt das Methylnitan beim Kochen mit Schwefelsäure eine recht geringe Menge Milchsäure.

10 gr. Formosesyrup nach dem Verfahren von Löw gewonnen, wurden von mir mit 10 cbcm. Natronlauge von 1,27 spec. Gew. und 10 cbcm. Wasser in einer Retorte 1 Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Die hierbei in die vorgelegte Flasche übergegangene geringe Menge Flüssigkeit roch deutlich nach Aceton, gab Jodoform bei Lieben'scher Reaction, aber keine deutliche Färbung mit Nitroprussidnatrium und Aetznatron.

¹⁾ Compt. rend. 53, p. 145.

²⁾ Journal f. pract. Chemie, Bd. 33, S. 321.

³⁾ Berichte d. deutschen chemisch. Gesellsch., Bd. 21, S. 989, 1888.

⁴⁾ A. a. O., S. 344.

⁵⁾ Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 16, S. 920.

Nach dem bezüglich der Mannose geschilderten Verfahren wurde Milchsäure, Ameisensäure, Brenzcatechin erhalten.

Die Quantität des gereinigten Zinklactats betrug 1,632 gr. 0,561 gr. vom trockenen Lactate gaben 0,185 gr. $\text{ZnO} = 0,149$ gr. Zn.

Berechnet:	Gefunden:
26,74 %.	26,54 % Zn.

Beim Erhitzen einer Portion des Zinksalzes im zuge-schmolzenen Glasrohre mit verdünnter Schwefelsäure wurden Aldehyd und Ameisensäure erhalten.

III. Fructose.

W. Ssorokin¹⁾ hat nachgewiesen, dass Milchsäure bei der Einwirkung von Actznatron und Barythydrat auf Lävulose unter den verschiedenen Bedingungen hinsichtlich der Con-centration der Lösung und der Temperatur entsteht. Dieser Befund ist durch den nachstehenden Versuch bestätigt worden.

Für die Untersuchung diente ein Präparat in kleinen Krystallen, welches in wässeriger Lösung Linksdrehung die mit der Aenderung der Zimmertemperatur eine bedeutende Aende-rung der Stärke der Ablenkung zeigte, leicht erfolgende Gährung mit Hefe und Bildung von Glycosazon beim Erhitzen der Lösung mit essigsauerm Phenylhydrazin ergeben hatte.

8 gr. des Zuckers in 10 chem. Natronlauge und 10 chem. Wasser gelöst in einer Retorte eine Stunde auf dem Wasser-bade erhitzt. Die während dieser Behandlung in die Vorlage überdestillirte Flüssigkeit gab sehr schöne Lieben'sche Jodoformreaction, färbte sich schwach roth mit Nitroprussid-natrium und Natronlauge.

Aus der braunen Flüssigkeit wurden nach der oben geschilderten Methode 3,03 gr. Zinklactat neben Ameisensäure und Brenzcatechin erhalten.

0,2675 gr. vom lufttrockenen Zinksalz verloren bei 110° C. 0,050 gr. H_2O .

Berechnet:	Gefunden:
18,19 %.	18,69 % H_2O .

¹⁾ Jahresbericht der Chemie 1885, S. 1339.

0,2175 gr. wasserfreies Zinksalz gaben 0,0715 gr. ZnO oder 0,0573 gr. Zn.

Berechnet:	Gefunden:
26,74 %.	26,35 % Zn.

Beim Erhitzen des Zinksalz mit verdünnter Schwefelsäure im zugeschmolzenen Rohre wurden Ameisensäure und Aldehyd erhalten.

IV. Arabinose.

4,422 gr. Arabinose (Präparat von Kahlbaum) in 4,5 cbcm. Natronlauge von 1,27 spec. Gew. und 4,5 cbcm. Wasser gelöst und eine Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Es wurden 0,478 gr. gereinigtes Zinksalz erhalten.

0,197 gr. lufttrockenes Salz gaben bei 110° C. getrocknet 0,161 gr. trockenen Rückstand und dieser 0,054 gr. ZnO oder 0,434 gr. Zn.

Berechnet:	Gefunden:
18,19 %.	18,27 % H ₂ O.
26,74 »	26,95 » Zn.

Beim Erhitzen dieses Zinksalzes mit verdünnter Schwefelsäure im zugeschmolzenen Rohre wurden Ameisensäure und Aldehyd erhalten.

V. Galactose.

Dass bei der Behandlung der Galactose mit Aetzalkali Milchsäure entsteht, scheinen Nencki und Sieber¹⁾ bereits nachgewiesen zu haben. Da aber in ihrer Abhandlung nichts weiteres zu finden ist, als — «die nach Fudakowski's Vorschrift bereitete Galactose, mit Alkali digerirt, lieferte uns ebenfalls Gährungsmilchsäure», — habe ich mich entschlossen, die Einwirkung des Alkali auf die Galactose weiter zu verfolgen.

53 gr. reiner Galactose (Präparat Merck, Darmstadt) wurden mit 53 cbcm. Natronlauge von 1,27 spec. Gew. und 53 cbcm. Wasser gemischt und 1 Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Die während dieser Behandlung in die Vorlage übergegangene Flüssigkeit roch deutlich nach Aceton und gab sehr schöne Jodoformreaction und rothe Färbung mit Nitroprussidnatrium und Natronlauge.

¹⁾ Journal f. pract. Chemie. Bd. 24, S. 503.

Nach dem geschilderten Verfahren wurden Ameisensäure und Brenzcatechin erhalten, aber Milchsäure nur in geringer Menge. Das dargestellte Zinklactat war gar nicht krystallisirt.

Zur Darstellung der Milchsäure wurden nach gleicher Methode wieder 12 gr. und 20 gr. Galactose hintereinander bearbeitet. Die zwei Portionen des nicht krystallisirten Zinksalzes wurden mit der ersten vereinigt, in Wasser aufgelöst und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Nachdem die von Schwefelzink abfiltrirte Flüssigkeit auf dem Wasserbade zum dünnen Syrup eingedampft war, wurde Milchsäure mit Aether ausgeschüttelt und nach dem Abdestilliren des Aethers durch Kochen mit Wasser und Calciumcarbonat in Calciumsalz übergeführt. Das mit Thierkohle gereinigte Calciumlactat betrug 1,462 gr.

0,108 gr. lufttrockenen Salzes verloren bei 110° C. 0,0285 gr. H₂O.

Berechnet:	Gefunden:
29,22 %	26,40 %

0,0795 gr. wasserfreien Salzes im Platintiegel stark geglüht gaben 0,0202 gr. CaO oder 0,0144 gr. Ca.

Berechnet:	Gefunden:
18,32 %	18,11 % Ca.

VIII. Ueber die Verhältnisse der Bildung und Ausscheidung von Glycose und Milchsäure bei Sauerstoffmangel.

Die in der vorstehenden Arbeit geschilderten Versuche sind unternommen, um nicht allein weiterhin Gewissheit darüber zu erlangen, dass bei gesunden und gutgenährten Thieren die beschriebenen Folgen des Sauerstoffmangels in jedem Falle constant eintreten (Ausscheidung von Glycose, Milchsäure, Eiweissstoffe), sondern auch über die Ursachen, Begleiterscheinungen und Folgezustände dieser Ausscheidungen im Harne sichere Aufschlüsse zu erhalten. Wenn nun bei der Herstellung des Sauerstoffmangels durch narkotische (wie Morphinum, Strychnin, Curare, deren directes Eingreifen in die chemischen Prozesse des Organismus noch ganz unbekannt sind) und andere Gifte es von vornherein unsicher erscheinen konnte, ob die Ausscheidung der genannten Stoffe im Harne allein und ganz als durch den Sauerstoffmangel bedingt angesehen werden dürften, konnte ein Zweifel hierüber kaum

bestehen bezüglich der Kohlenoxydvergiftung, weil hier der Sauerstoffmangel durch die Kohlenoxydverbindung des Blutfarbstoffs sicher erwiesen ist; ebensowenig konnte ein Zweifel bezüglich des Amylnitrits bestehen, da dieses Gift den Blutfarbstoff in dem circulirenden Blute zerstört, wie die Spectraluntersuchung längst kennen gelehrt hat. Am allerwenigsten aber konnte ein Zweifel noch bestehen, wenn der Sauerstoffmangel hergestellt wurde durch Athmen des gesunden Thieres in einer Luft, welche nur durch das Athmen des Thieres selbst ärmer und ärmer an Sauerstoff wurde, während diese Luft zugleich möglichst frei von CO_2 erhalten wurde (nämlich durch fortdauerndes Circuliren der Luft durch starke Kalilauge). Alle diese neueren Versuche haben übereinstimmend mit den früheren weiter festgestellt, dass diese Aenderungen der Ausscheidungen im Harn ganz constant eintreten und dass reichliche Quantitäten von Glycose (bis über 4% der Harnmenge) und Milchsäure bis 2% (als Zinksalz berechnet) derselben bei gut genährten Kaninchen im Harn ausgeschieden werden.

Es war nun vornherin anzunehmen, dass die Bildung des Zuckers, welcher im Harn erscheint, aus Glycogen herzuleiten sei und die Bildung der Milchsäure wieder aus einer Spaltung des Zuckers. Die Bildung von Zucker und Milchsäure und die Abnahme von Glycogen im gereizten lebenden Muskel ist bereits früher genügend festgestellt, nur hatte man diesen Process nicht als Folge des Sauerstoffmangels aufgefasst, sondern dem gereizten Muskel diese Spaltung als zugehörige Function auch unter normalen Verhältnissen bei gutem Sauerstoffzutritt zugeschrieben. Dass nach Aufhebung der Circulation im Muskel der freie und am Blutfarbstoff locker gebundene Sauerstoff sehr bald verschwindet, d. h. in feste Verbindung eintritt, ist eine so sicher constatirte und leicht nachweisbare Thatsache, dass wir nicht nöthig haben, bei diesem Gegenstand länger zu verweilen.

In den Versuchen der Abschnitte II und III der vorstehenden Mittheilung ist nun gezeigt, dass bei Sauerstoff-

mangel, mochte derselbe mit Kohlenoxyd, mit Amylnitrit oder mit sauerstoffarmer Luft hergestellt sein, das Glycogen der Leber und der Muskeln in gesunden, gutgenährten Thieren (Kaninchen) abnimmt, während Zucker und Milchsäure gebildet und im Harn ausgeschieden werden. Die Milchsäure kann hierbei nicht im freien Zustande bestehen bleiben, sie entzieht dem Organe, in dem sie sich bildet (Muskeln, Leber), Alkali und tritt im Blute und im Harn als Alkalilactat auf. Es treten zugleich, wie es nicht anders sein kann, die Erscheinungen der Alkalientziehung im Blute und den Organen ein; das Blut mit verdünnter Normaloxalsäure hinsichtlich des Gehaltes an Alkalicarbonat geprüft, verlangt eine geringere Quantität Säure zur Sättigung als im normalen Zustande, wie die oben geschilderten Versuche mit aller Entschiedenheit ergeben haben; es werden also auch die Erscheinungen des erschwerten Abflusses des CO_2 aus den Organen in das Blut und von da in die Lungenluft sich einstellen. Schon bei der Bildung der Milchsäure innerhalb der Organe, z. B. der Muskeln, wird dem Kaliumphosphat ein Theil seines Kaliums entzogen und Monokaliumphosphat gebildet, dabei aber sogleich aus dem das Organ durchströmenden Blute der Alkaliersatz erfolgen. In nächster Verbindung mit diesem Alkaliverluste an die Milchsäure steht die Aenderung der Reaction des Harnes. Ganz constant hat sich in den Versuchen an Kaninchen, deren Harn bei ihrer Pflanzennahrung trübe und mit sehr deutlich alkalischer Reaction abgeschieden wird, so lange sie hinreichend sauerstoffhaltige Luft athmen, ergeben, dass nach wenigen Stunden des Athmens sauerstoffärmerer Luft vollständiges Klarwerden der neuabgeschiedenen Harnportionen, Abnahme der alkalischen Reaction, dann neutrale bald darauf, sowie endlich stärker saure Reaction eintritt. Natürlich ist auch hier im Harn so wenig als in den Muskeln freie Milchsäure, aber reichlich sauer reagirendes Alkaliphosphat zugegen.

Der Sauerstoffmangel führt sonach bei gut genährten Thieren durch die Milchsäurebildung zu einer Selbstvergiftung und es ist dies unzweifelhaft ein wichtiges Moment für die

Beurtheilung der consecutiven Erscheinungen bei Kohlenoxyd-intoxication, starker Kälteeinwirkung auch wohl bei narcotischen Vergiftungen als Ursache des Sauerstoffmangels.

Eine Reihe von Arbeiten, ausgehend von der Frage über die Herkunft der Reize, welche die Athembewegungen anregen, von Geppert und Zuntz, A. Loewy, Curt Lehmann 1888 publicirt in Pflüger's Archiv, Bd. 42, S. 189, S. 281 und S. 284—302, haben zu den Schlüssen geführt, dass diese Anregung geschehe durch unbekannte Stoffe, welche bei der Thätigkeit im Muskel entstehen, in das Blut übergehen, im Blute wie eine Säure wirken und die Tension der CO_2 erhöhen. Aus den von mir geschilderten Untersuchungen ist ersichtlich, dass die Milchsäure, entstehend bei O_2 -Mangel, ganz diesen Verhältnissen entspricht. Die eingehenderen Nachweise bleiben vorbehalten.

Auch bei hochgradigem Sauerstoffmangel tritt ein besonders hoher Gehalt des Blutes an milchsaurem Salz und an Zucker nicht ein, weil durch die Nieren dieselbe stets ausgeschieden werden.

Es ist eine auffallende, sehr interessante aber in ihren Ursachen noch nicht erkannte Erscheinung, dass das Blut normaler Thiere stets sehr geringe Mengen von Glucose und von Milchsäure enthält, die eine Beziehung zu reichlicherer oder geringer Zufuhr bestimmter Stoffe in der Nahrung so wenig gezeigt haben als zur Ausscheidung in den Nieren. Von Glycose enthält der normale Urin allerdings Spuren, aber auch diese scheinen im Wesentlichen, jedenfalls in sehr weiten Grenzen unabhängig von der Ernährung zu sein. Milchsäure ist im normalen Harne überhaupt noch nicht gefunden. Bringt man nun milchsaures Natron in das Unterhautbindegewebe, so geht dies bei normaler Athmung des Thieres nicht in den Harn über, nur das durch seine Oxydation gebildete Natriumcarbonat wird im Harne ausgeschieden; injicirt man aber die wässrige Natriumlactatlösung unter die Haut eines Thieres, welches durch Kohlenoxydeinathmen in starken Sauerstoffmangel versetzt ist, so erscheint das Lactat als solches im Harne und wird in kurzer Zeit ganz entfernt.

Da der Sauerstoffmangel selbst Lactat bildet, kann noch mehr ausgeschieden werden als davon unter die Haut gebracht war. Die oben beschriebenen Versuche (vergl. Seite 455—459) beweisen die Richtigkeit dieser Angabe.

Harnstoff und Harnsäure werden im normalen Zustande durch eine besondere noch unerklärte Befähigung der Epithelzellen der Harnkanälchen in der Niere dem Blute entzogen und in dem secernirten Harne angehäuft. Das Blut enthält von beiden Körpern nur einen minimalen Gehalt, während der von der Niere ausgeschiedene Harn häufig viele Procente von ihnen wegführt. Auch Hippursäure und viele andere normal in den Harn übergehende Stoffe wie Indoxylschwefelsäure werden im Blute oder andere Organe entweder gar nicht oder nur in Spuren angetroffen, während der Harn reich daran sein kann. Im Diabetes mellitus ist der Gehalt des Blutes soweit bekannt, stets nur gering gegen den Gehalt des Harnes, im Blute nur Promille, im Harne mehrere Procente. Mag man nun über den Ort der Entstehung des Harnstoffs so oder so denken, jedenfalls ist nicht bewiesen, dass er allein in der Leber gebildet wird, so wenig als dies bezüglich der Harnsäure feststeht. Dass aber der Niere allein die Fähigkeit eigen ist, unter normalen Verhältnissen den Harnstoff und die Harnsäure dem Blute zu entziehen und im Harne anzuhäufen, kann gar nicht bezweifelt werden. Allerdings haben die secernirenden Zellen der Schweissdrüsen unter gewissen Bedingungen Aehnliches gezeigt, was hier nicht bestritten werden soll, aber es tritt ihre Wirkung unter normalen Verhältnissen nicht allein hinter der der Nieren weit zurück, sondern es scheint auch den Schweissdrüsenzellen die Fähigkeit der Harnstoffansammlung entweder ganz zu fehlen oder nur in ganz geringem Grade eigen zu sein. Von anderen Organen ist bezüglich des Harnstoffs, der Harnsäure, des Zuckers und des milchsauren Salzes etwas Aehnliches gar nicht bekannt. Es ist nun eine besonders merkwürdige Erscheinung, dass diese charakteristische Fähigkeit der Nieren, Stoffe, wie Harnstoff, Glycose etc., aus dem Blute angesammelt im Harne wegzuführen und so das

Blut bis auf Spuren von diesen Stoffen befreit zu erhalten, bei Sauerstoffmangel noch fort besteht, obwohl die Nieren selbst dabei krankhaft afficirt sind.

Den Beweis krankhafter Veränderung ergibt der Gehalt an coagulablen Albuminstoffen (Albumin und Globulin) im Urine, welcher bei genügendem Sauerstoffmangel nie fehlt, während gesunde Nieren mit derselben Entschiedenheit die Eiweissstoffe in den Harn nicht übertreten lassen, wie sie andererseits Harnstoff, Harnsäure, Glycose und viele andere Stoffe im Harne ansammeln und ausscheiden.

Unter normalen Verhältnissen besitzen die Nieren ohne Zweifel ein besonders kräftiges Oxydationsvermögen und im starken arteriellen Blutstrom eine reiche Sauerstoffzufuhr.

Die durch die in vorstehender Arbeit bewiesene Thatsache, dass bei Thieren, welche genügende Mengen von Sauerstoff in der Luft einathmen, der Harn frei ist von milchsaurem Salz, auch wenn dasselbe in reichlicher Quantität in wässriger Lösung in das Unterhautgewebe eingespritzt war, dass aber das Lactat als solches in den Urin übergeht bei Mangel an Sauerstoff im Blute, lässt keine andere Erklärung zu, als dass die Milchsäure bei guter Sauerstoffzufuhr durch Oxydation entfernt wird, bei Sauerstoffmangel dagegen unverändert in den Harn übertritt.

In einer Abhandlung von Minkowski¹⁾ über die Folgen der Leberexstirpation gegenüber der alleinigen Ableitung des Venenblutes der Pfortader von der Leber bei intacter Zufuhr von arteriellem Blut ist am Schlusse darauf hingewiesen, dass das Auftreten von Milchsäure in unseren Versuchen vielleicht durch eine Störung in den Functionen der Leber und die Ausscheidung von Glucose durch Ernährungsstörungen des Pankreas, die Albuminurie durch Einwirkung auf die Niere zu erklären sei. Bezüglich der letzten Erklärung stimmen wir, wie bereits mehrfach ausgesprochen ist, vollständig überein,

¹⁾ Minkowski: Ueber die Ursachen der Milchsäureausscheidung nach der Leberexstirpation. Arch. f. experim. Pathologie u. Pharmacologie, Bd. 31, S. 214.

hinsichtlich der Vermuthungen über die Milchsäureausscheidung wegen Erkrankung der Leber und Glycoseausscheidung wegen Störung der Pankreasthätigkeit müssen wir hervorheben, dass für diese Hypothesen eine Begründung durchaus fehlt, dass aber die von Minkowski gefundene reichliche Ausscheidung von Milchsäure im Harn der Thiere nach Exstirpation der Leber gar nicht anders erklärt werden kann, als (wie es bereits von uns ausgesprochen ist) durch Mangel an Sauerstoff, hervorgerufen durch die Störung der Blutcirculation. Unter den Functionen der gesunden Leber im lebenden Thiere ist abgesehen von der Secretion der Galle, über deren Bildung die Leberexstirpationen bis jetzt noch keinen Aufschluss gegeben haben, wohl am Sichersten festgestellt die Bildung von Glycogen, und Niemand wird noch in Zweifel ziehen, dass dieselbe durch Synthese unter Wasserabtrennung erfolgt. Man könnte nun glauben, dass nach Exstirpation der Leber Kohlehydrat statt in Glycogen in Milchsäure übergeführt werde. Ich möchte hierbei nur hervorheben, dass die Thiere nach diesem gewaltigen operativen Eingriff wohl stets zu sehr erschöpft und krank sein werden, um sich gut zu nähren, vom Darm her Stoffe zu resorbiren, die in Glycogen umgewandelt werden können. Dass übrigens auch andere Organe in geringerem Grade, auch abgesehen von den Muskeln, Glycogen zu bilden vermögen, ist sicher erwiesen. Die Bildung von Zucker und Milchsäure bei Sauerstoffmangel und unverletzter Leber wird vielleicht zum bedeutenden Theile in diesem Organe erfolgen — meine obigen Versuchsergebnisse sprechen hierfür — aber wenn wir dies selbst sicher wüssten, würde damit die Ausscheidung von Zucker und Milchsäure im Harn noch gar nicht erklärt sein.

Nach den Vergleichen, die ich oben geschildert habe (vergl. Seite 438—447), ergab sich, dass die Niere die besprochene Fähigkeit der Ansammlung aus dem Blute und der Ausscheidung in höherem Procentgehalte des Harns nicht allein bezüglich des Harnstoffs und der Harnsäure, sondern ebenso bezüglich der Glucose und der Milchsäure und zwar noch bei

starkem Sauerstoffmangel besitzt. Die von Minkowski im Harn der Thiere nach Leberexstirpation gefundenen hohen Gehalte an Milchsäure können nicht als solche aus dem Blute übernommen, sondern aus durch Ansammlung in den Zellen der Nierentubuli in so hohem Procentgehalte dem Harn zugeführt sein; die im Blute bei diesen Thieren nach Leberexstirpation befindliche Milchsäure würde gar nicht in den Harn übergetreten, sondern oxydirt sein, wenn bei ihnen starker Sauerstoffmangel nicht existirt hätte. Jede Vergleichung des Milchsäuregehaltes im Blute dieser Thiere mit dem ihres Harnes wird die Richtigkeit dieser Folgerung ganz entschieden nachweisen.

Die von anderen Experimentatoren bereits früher, allerdings in sehr anfechtbarer Weise, gefundene, in vorstehender Arbeit bestimmt nachgewiesene, gegen den normalen Zustand vergrösserte Ausscheidung von Harnstoff durch die Nieren bei Sauerstoffmangel kann wohl auch als ein Beweis der ungestörten Leberfunction in obigen Versuchen gelten. Im Uebrigen sind Störungen von irgend welchen Functionen der Leber und des Pankreas bei den Thieren, mit denen die Versuche von mir angestellt wurden, gar nicht aufgefunden, auch keine Andeutung davon. Die Thiere, welche nicht (zur Prüfung auf Glycogengehalt, Milchsäuregehalt etc. ihrer Organe) in den Versuchen getödtet wurden, zeigten sich wenige Stunden nach den Versuchen gesund, nahmen Nahrung ein, verdauten dieselbe gut und ihr Harn war ganz normal.

Wenn sich z. B. in dem Harn einer Ente nach Unterbindung der sämtlichen zuführenden Lebergefässe in 35 ccm. Harn 0,48 gr. Milchsäure findet, wie es in dem ersten der oben beschriebenen neuen Versuche von Minkowski der Fall war¹⁾, wird wohl Niemand der Meinung sein, dass das Blut dieses Thieres 1,33% Milchsäure enthalten habe; ein solcher Gehalt kann sich im Harn, aber nie im Blute finden.

Die von uns beschriebenen Versuche über die Milchsäureausscheidung im Harn und sonstigen Erkrankungen in Folge von Phosphorvergiftung haben mit aller Entschiedenheit ergeben, dass ein Zusammenhang zwischen Milchsäureaus-

¹⁾ A. a. O., S. 215 unten.

scheidung im Harn und Lebererkrankung durchaus nicht wahrzunehmen ist, insofern bei starkem Icterus und Fettinfiltration der Leber Milchsäure im Harn bald ganz fehlte, bald mehr oder weniger ausgeschieden wurde. Nur die wechselnde Schwäche der Herzaction, die keine erkennbare Beziehung zur Lebererkrankung zeigt und mehr oder weniger den Blutdruck hinabsinken lässt, kann als Ursache dieser Schwankungen angesehen werden.

Obwohl wir durchaus nicht beabsichtigen, auf die wahrscheinlichen Ursachen und Processe der Harnsäure oder Harnstoffbildung näher einzugehen, können wir doch nicht umhin, soweit in dies Gebiet einzutreten, als es zur Klarlegung der Milchsäurebildung von Interesse zu sein scheint. Die Thiere, welche für meine hier in Betracht kommenden Versuche fast ausschliesslich dienten (Kaninchen, Hunde, Frösche) scheiden Harnsäure entweder gar nicht, oder höchstens in Spuren aus. Wenn hier also die Leber eine Beziehung zu synthetischer Verarbeitung der Milchsäure, die aus anderen Organen (Muskeln) zuströmen soll, besässe, so müssten die Stoffe erst gefunden werden, welche durch solche Synthese entstehen sollten; es ist unseres Wissens nichts derartiges bekannt. Die ganze Harnsäurebildung hat wohl die nächsten Beziehungen zu den Nucleinbasen, deren grosse Structurähnlichkeit mit der Harnsäure durch die Arbeiten von E. Fischer und die neueren Arbeiten von A. Kossel ausser Frage steht nicht allein bezüglich der 3 verbindenden Kohlenstoffatome, sondern auch in der Bildung von Glycocoll bei der Spaltung mit Salzsäure. Horbaczewski, dem wir mehrere wichtige und glückliche Untersuchungen über die synthetische Bildung der Harnsäure und ihre Entstehung im Organismus verdanken, hat über die Beziehungen derselben zu den Nucleinbasen sich in gleicher Richtung ausgesprochen. Wenn endlich Minkowski die Bildung der Milchsäure aus Eiweissstoffen als wahrscheinlich hinstellt, so lässt sich hierüber nicht wohl streiten, weil ganz entschieden Kohlehydrat und zwar Glucoseanhydride aus Eiweissstoffen im Organismus gebildet werden können; wenn es aber für unwahrscheinlich erklärt wird, dass Milch-

säure im Organismus aus Kohlehydraten entstehe, so widerspricht dies direct den bestimmten Ergebnissen der oben beschriebenen Versuche und Bestimmungen ebenso wie den Resultaten zahlreicher früherer Untersuchungen an lebenden Organismen und der einfachen Einwirkung der Aetzalkalien. Da dieser Spaltungsprocess zwar bezüglich der Glucose mehrfach untersucht und bestätigt ist, aber noch nicht feststeht, in wie weit auch andere Zuckerarten, welche Fehling'sche Lösung reduciren, bei der Behandlung mit Alkali allein Milchsäure bilden und welche Nebenproducte bei dieser Einwirkung entstehen, sind an die obigen Untersuchungen eine Reihe von Versuchen in dieser Richtung angeschlossen. Wir sehen hier von einer eingehenden Besprechung derselben vorläufig ab, weil wir die sich hier bietenden Wege noch weiter zu verfolgen wünschen.

Die beschriebenen Versuche über die Bildung von Milchsäure und von Glycose in Folge starker Blutverluste haben das unerwartete Resultat ergeben, dass wohl eine mässige Steigerung des Milchsäuregehaltes im Blute, aber keine oder nur ganz geringe Ausscheidung dieser Säure im Harn erfolgt. Die Ursache dieser Erscheinung ist noch nicht klar erkennbar, sie wird in den Nieren zu suchen sein und beeinflusst von den veränderten Circulationsverhältnissen. Auch hier sind weitere Untersuchungen erforderlich. In zwei Fällen zunehmender starker Verminderung des Hämoglobingehaltes im Blute von jungen Personen hat Prof. Hoppe-Seyler aus dem Harn milchsaures Zink gewonnen. Das Zinklactat war schwer zu reinigen, wurde aber theilweise schliesslich krystallisirt und nach der Bestimmung des Zinkgehaltes auch rein erhalten.

Wir sind überzeugt, dass die Untersuchung des Harnes und soweit das thunlich ist, des Blutes von Kranken mit Herzfehlern und anderen Störungen der Circulation, ebenso von schweren Arten von Anämien verschiedenen Ursprungs auf Zucker- und Milchsäuregehalt im Harn und Blut, manche interessanten Beziehungen des Sauerstoffmangels zu allerlei Störungen erkennen lassen wird. Die wenigen Fälle, welche Iriawa zunächst hat untersuchen können, genügen noch nicht

zu einer Orientirung, ergeben aber doch einige Anhaltspunkte. Lange andauernde Krankheiten können mit dem Sauerstoffmangel, welcher zur Ausscheidung von Zucker und Milchsäure verläuft, nicht bestehen, weil der Organismus dabei bald so erschöpft sein wird, dass in kurzer Zeit der Tod erfolgt; Zucker und Milchsäure verschwinden auch aus dem Harn, wenn Glycogen nicht mehr vorhanden ist. Leider gibt es kein anderes Mittel, die Anwesenheit der Milchsäure zu erkennen und ihre Quantität zu bestimmen, als die Darstellung des Zink- oder Kalksalzes, die Bestimmung der Sättigungscapazität der Säure und die von uns sehr zuverlässig befundene Spaltung im zugeschmolzenen Glasrohre bei $140-150^{\circ}$ mit verdünnter Schwefelsäure in Aldehyd und Ameisensäure. Die Rotation des polarisirten Lichtes ist entweder gar nicht vorhanden oder so schwach, dass man sie nicht zur sicheren Unterscheidung benutzen kann. Die in alter Zeit viel benützte und neuerdings wieder angewendete mikroskopische Untersuchung der Krystallform des milchsauren Zinks hat einen sehr geringen Werth für die Erkennung, weil diese Krystallform ausserordentlich häufig ist und den verschiedensten andern Stoffen auch zukommt; diese Untersuchung kann für sich allein nicht als genügend zum Nachweis der An- oder Abwesenheit von Milchsäure gelten.

Auf die zum Theil gegen unsere Angaben gerichtete Arbeit von Heffter¹⁾ einzugehen, hat allein insofern Werth, als wir constatiren müssen, dass die wesentlichen Differenzen auf Missverständnissen beruhen, für die wir wohl nicht verantwortlich sind. Die Unrichtigkeit der Angaben von Böhm bezüglich der Unveränderlichkeit des Glycogens bei der Todtenstarre der Muskeln ist sicher festgestellt, die Mängel seiner Methode der Bestimmung der Milchsäure vor langer Zeit klar gelegt, von mir durch Versuche bewiesen²⁾. Mit Recht hat sie Heffter nicht angewendet. Dass zerschnittener und zerriebener Säugethiermuskel bei dieser Behandlung gereizt ist und sich contrahirt hat und, soweit er nicht bereits getödtet

¹⁾ Heffter, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol., Bd. 31, S. 225, 1893.

²⁾ Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 15, S. 336.

ist, bei dieser Behandlung durch Extraction mit Wasser oder Alkohol abstirbt und dann nur die Bestandtheile des todten Muskels liefern kann, darf auch nicht bezweifelt werden, ebensowenig dass bei dieser Behandlung Glycogen zersetzt, Zucker- und Milchsäure gebildet werden. Dass ferner bei der Vergiftung eines gutgenährten Thieres mit Kohlenoxyd Zucker und Milchsäure gebildet werden und zwar unter Zersetzung von Glycogen, entspricht unserer Auffassung und den Ergebnissen der obigen Versuche. Dass nachher aus dem Muskel weniger Milchsäure erhalten wird als ohne die Kohlenoxydvergiftung, ist hiermit in guter Uebereinstimmung. Blut und Harn des Thieres, welche die weggeführten Zucker und Milchsäure enthalten müssen, hat Heffter nicht untersucht. Unsere Angaben sind mit diesem Befunde und im Uebrigen mit den Resultaten von J. Ranke, Astachewsky, Külz, Marcuse, Werther u. A. in guter Uebereinstimmung, und die Differenzen mit Heffter beruhen im Wesentlichen eben auf Missverständnissen. Die von Prof. Hoppe-Seyler ausgesprochenen Folgerungen in Betreff der Nichtbildung von Milchsäure in den Muskeln bei ihrer Thätigkeit, so lange gute, ausreichende Sauerstoffzufuhr stattfindet, sind in seiner eigenen Darlegung vorläufig erörtert, von Heffter in keiner Weise erschüttert. Weitere Untersuchungen von uns in Betreff dieser wichtigsten Frage, sowie einiger anderen angrenzenden Aufgaben sind begonnen, aber noch nicht zu Ende geführt. Ausführliche Mittheilung über dieselben bleibt vorbehalten.
