

Ueber die Bildung von Harnstoff in der Leber der Säugethiere aus Amidosäuren der Fettreihe.

Von

Dr. Sergej Salaskin.

Mit einer Tafel.

(Aus der chemischen Abtheilung des Kaiserl. Instituts für experimentelle Medicin in St. Petersburg.)

(Der Redaction zugegangen am 22. März 1898.)

Schultzen und M. Nencki¹⁾ haben zuerst gezeigt, dass Leucin und Glycocoll an Hunde verfüttert im Organismus in Harnstoff umgewandelt werden. Dieses Resultat wurde später sowohl für Carnivoren wie Herbivoren von Salkowski²⁾ bestätigt. Die Umwandlung von Asparaginsäure und Asparagin in Harnstoff im Hundeorganismus wurde durch die Versuche von W. v. Knieriem³⁾ bewiesen. Wir können also annehmen, dass die Amidosäuren der Fettreihe vom Organismus der Säugethiere als Harnstoff ausgeschieden werden.

Durch die Versuche von W. von Schröder⁴⁾ und die späteren von Nencki, Pawlow und Zaleski⁵⁾ ist es bewiesen,

1) O. Schultzen und M. Nencki, «Ueber die Vorstufen des Harnstoffs im Organismus,» Berichte der deutsch. chem. Gesellschaft. II. Jahrg. 1869, S. 566—571.

2) E. Salkowski, «Weitere Beiträge zur Chemie der Harnstoffbildung. Das Verhalten des Glycocoll etc. im Organismus.» Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. IV, 1880, S. 54—86, 100—133.

3) W. v. Knieriem, «Beiträge zur Kenntniss der Bildung des Harnstoffs im thierischen Organismus.» Inaug.-Dissert., Dorpat 1874, s. auch Zeitschr. f. Biologie, Bd. 10, S. 263, 1874.

4) W. v. Schröder, «Ueber die Bildungsstätte des Harnstoffs.» Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1882, Bd. XV.

5) Nencki, Pawlow u. Zaleski, Ueber den Ammoniakgehalt des Blutes und der Organe und die Harnstoffbildung bei den Säugethieren. Ebenda, 1897, Bd. XXXVII, p. 26—51.

dass in der Leber aus kohlensaurem resp. carbaminsaurem Ammoniak Harnstoff gebildet wird. Ob aber die Leber aus kohlenstoffreicheren Verbindungen direkt Harnstoff zu bilden vermag, war bis jetzt, wie die genannten Autoren in ihrer eben citirten Arbeit (l. c. p. 50) hervorheben, eine offene Frage, da streng genommen für die Leber nur die Fähigkeit, aus Ammoniak Harnstoff zu bilden, nachgewiesen ist. Wenn beim Durchleiten von Blut, dem Ameisensaures Ammoniak zugesetzt worden, durch die Leber in derselben Harnstoff entsteht, so spielt die Ameisensäure dabei keine Rolle. In den alkalisch reagirenden Leberzellen wird sich Ameisensaures Natron und Kohlensaures, resp. carbaminsaures Ammoniak bilden, das dann zu Harnstoff wird». Um zu erfahren, ob in der Leber die unmittelbare Umwandlung kohlenstoffreicherer Verbindungen und zunächst speciell der Amidosäuren stattfindet oder ob sie vorerst in anderen Organen zu kohlensaurem resp. carbaminsaurem Ammoniak oxydirt werden und erst daraus in der Leber Harnstoff entsteht, habe ich auf Vorschlag von Prof. M. Nencki die Methode der Ludwig'schen Schule angewendet und Durchblutungsversuche an frisch herausgeschnittener Leber ausgeführt. Die Versuche wurden mit Glycocoll, Leucin und Asparaginsäure angestellt.

Die Durchblutungsversuche habe ich mit Hilfe des Apparates von Dr. S. Dzierzowski¹⁾ ausgeführt, welcher meiner Meinung nach entschiedene Vorzüge gegenüber allen anderen zu demselben Zwecke construirten besitzt.

Der Apparat besteht, wie aus der beigefügten Zeichnung ersichtlich, aus zwei konischen dickwandigen Glasglocken (**A** und **B**) von ungefähr 3 Liter Inhalt. Es ist zweckmässig, die Glocke **B** etwas grösser zu nehmen. Jede Glocke hat je eine Oeffnung in dem unteren und zwei in dem oberen erweiterten Theil.

Glocke **A**. Die Oeffnung *a* wird durch einen doppelt durchbohrten Kautschukstopfen geschlossen: durch das eine

¹⁾ Dzierzowski et Onufrowicz, Archives des Sciences biologiques de St. Petersburg, 1897, V. VI, p. 41.

Loch wird ein gebogenes (siehe die Zeichnung) Glasrohr d hindurchgeleitet: durch das andere ein Trichter c mit einem Hahn oder ein Glasrohr, das dann durch einen Kautschukschlauch mit einem Trichter verbunden wird: im letzteren Falle wird der Kautschuk mit einer Mohr'schen Klemme versehen. Die Oeffnungen dieser Röhre endigen oben unterhalb des Stopfens. Durch den Kautschukstopfen der Oeffnung b ziehen: ein oben unterhalb des Pfropfens endigendes gebogenes Rohr e, ein Thermometer und ein zweites gebogenes Rohr f. In den Stopfen der unteren Oeffnung wird ein kleines, rechtwinkelig gebogenes Glasröhrchen hineingepasst, dessen oberes, dem Glockenlumen zugekehrtes Ende etwas erweitert sein muss, damit ein Herausgleiten aus dem Stopfen vermieden wird.

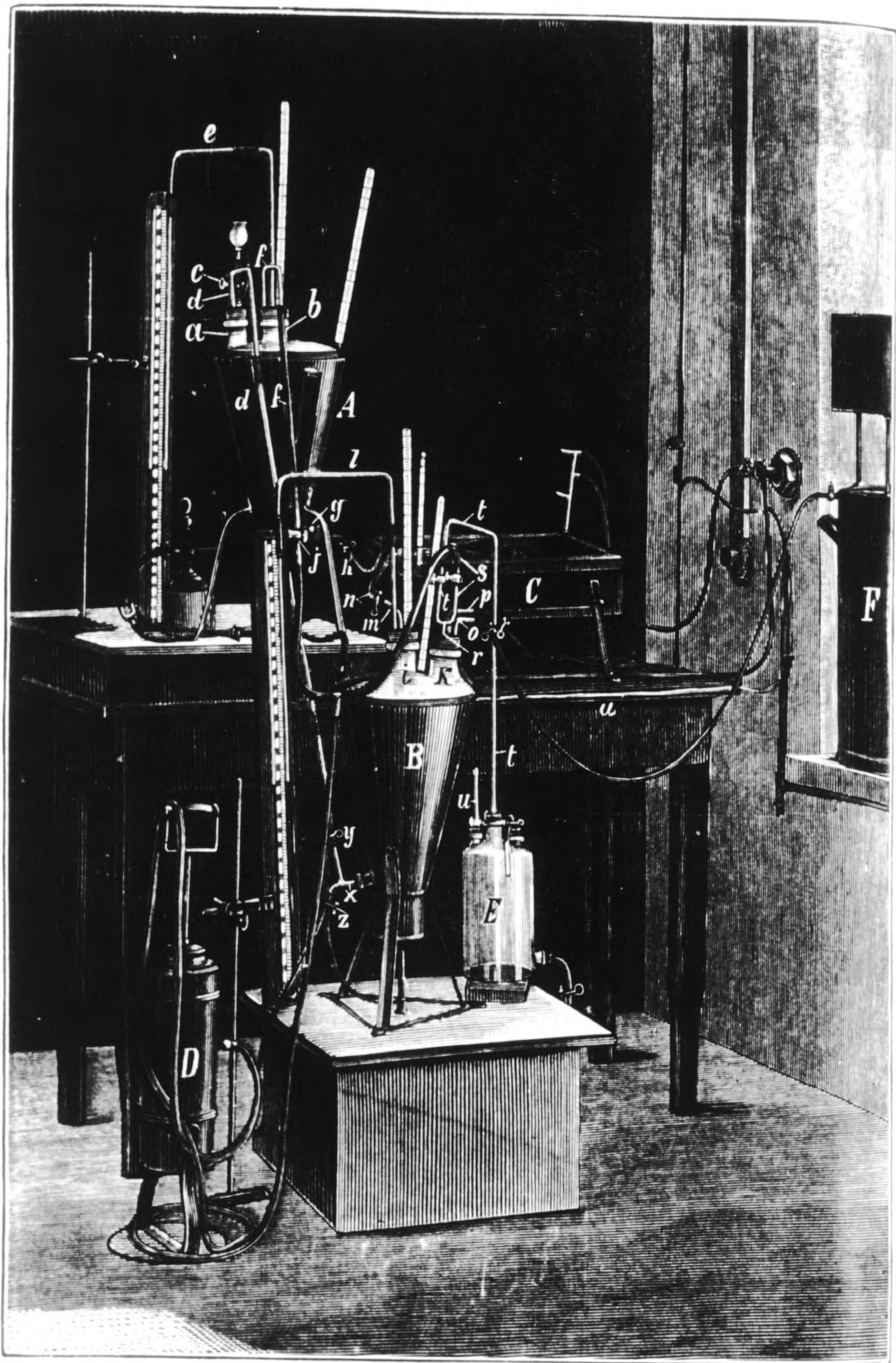
Glocke B. Durch den Stopfen der oberen Oeffnung i ziehen: ein gebogenes Rohr l, das unmittelbar unter dem Stopfen endet, ein Thermometer und ein gebogenes Rohr m, gleichfalls unter dem Stopfen endend. Durch den Stopfen der anderen oberen Oeffnung k ziehen: ein bis zum Boden reichendes, rechtwinkelig gebogenes Rohr o, ein ebenso gebogenes, aber unter dem Stopfen endigendes Rohr p und ein gleichfalls bis unter das Ende des Stopfens reichendes Rohr r: an dieses Rohr, wie aus der Zeichnung ersichtlich, ist eine gläserne Gabel mit zwei Hähnen angelöthet. Die untere Oeffnung der Glocke B wird mit einem ähnlichen Röhrchen wie die entsprechende Oeffnung der Glocke A versehen. Ausser den beschriebenen Glocken ist es nützlich, noch eine Sicherheitsflasche E (eine dreihalsige Wulff'sche Flasche mit einer seitlichen Oeffnung am unteren Rande) zu haben. Die Glocken A und B werden in entsprechende konische Wasserbäder hineingepasst, wobei diese letzteren mit seitlichen Oeffnungen versehen sein müssen: in diese Oeffnungen werden durchlöchernte Kautschukstopfen eingeführt, welche den horizontalen Enden der rechtwinkelig gebogenen, aus den Glocken stammenden Röhrchen h und x den Austritt nach aussen gestatten. Die Verbindung aller hier beschriebenen Theile wird auf folgende Weise hergestellt: das Rohr e der Glocke A und das Rohr l der Glocke B werden durch dickwandige Kautschukschläuche je mit einem Manometer, das Rohr f der Glocke A

und das Rohr s der Glocke B mit einer Handdruckpumpe D (Luftpumpe) verbunden, wobei oberhalb der Verbindung des T-förmigen Rohres mit dem Rohr s, also näher der Glocke A, ein Glashahn j eingeschaltet wird. Das Rohr x, das aus der Seitenöffnung des Wasserbades der Glocke B heraustritt, wird durch Kautschuk mit einem Zweig eines gabelförmigen Rohres verbunden, der andere Zweig dieses letzteren mit dem Rohr d der Glocke A, wobei unterwegs eine Klemme y angebracht wird; auf den dritten Zweig, der frei endet, wird ein Kautschuk mit einer Mohr'schen Klemme befestigt. Das Rohr h, das aus der Seitenöffnung des Wasserbades der Glocke A heraustritt, dient zur Verbindung mit dem dem Organ zuführenden Blutgefässe. Das Rohr o der Glocke B wird mittelst Kautschuk mit einem kurzen Röhrchen, dessen freies Ende in eine Capillare zugespitzt ist, verbunden; der verbindende Kautschukschlauch wird mit einer Art Bunsen'schen oder Hofman'schen Klemme versehen, damit man mit Hilfe einer dort befindlichen Schraube das Lumen des Kautschukschlauhes nach Belieben ändern kann; auf das freie Ende des Rohres p wird ein Kautschuk, das gleichfalls mit einer solchen Klemme versehen ist, angebracht. Das Rohr t wird einerseits mit der Wulff'schen Flasche, anderseits mit einem der Hähne des Rohres r in Verbindung gesetzt. Das Rohr m dient zur Verbindung mit dem aus dem Organ abführenden Blutgefässe. Selbstverständlich müssen alle Stopfen gut schliessen und durch Draht befestigt sein. Die Thermometer reichen bis zum Boden der Gefässe. C stellt eine doppelwandige Wärmekammer vor, deren Zwischenraum mit Wasser gefüllt ist. Die Kammer hat ein Thermometer und dient zur Aufnahme des Organs, welches der künstlichen Durchblutung unterliegt.

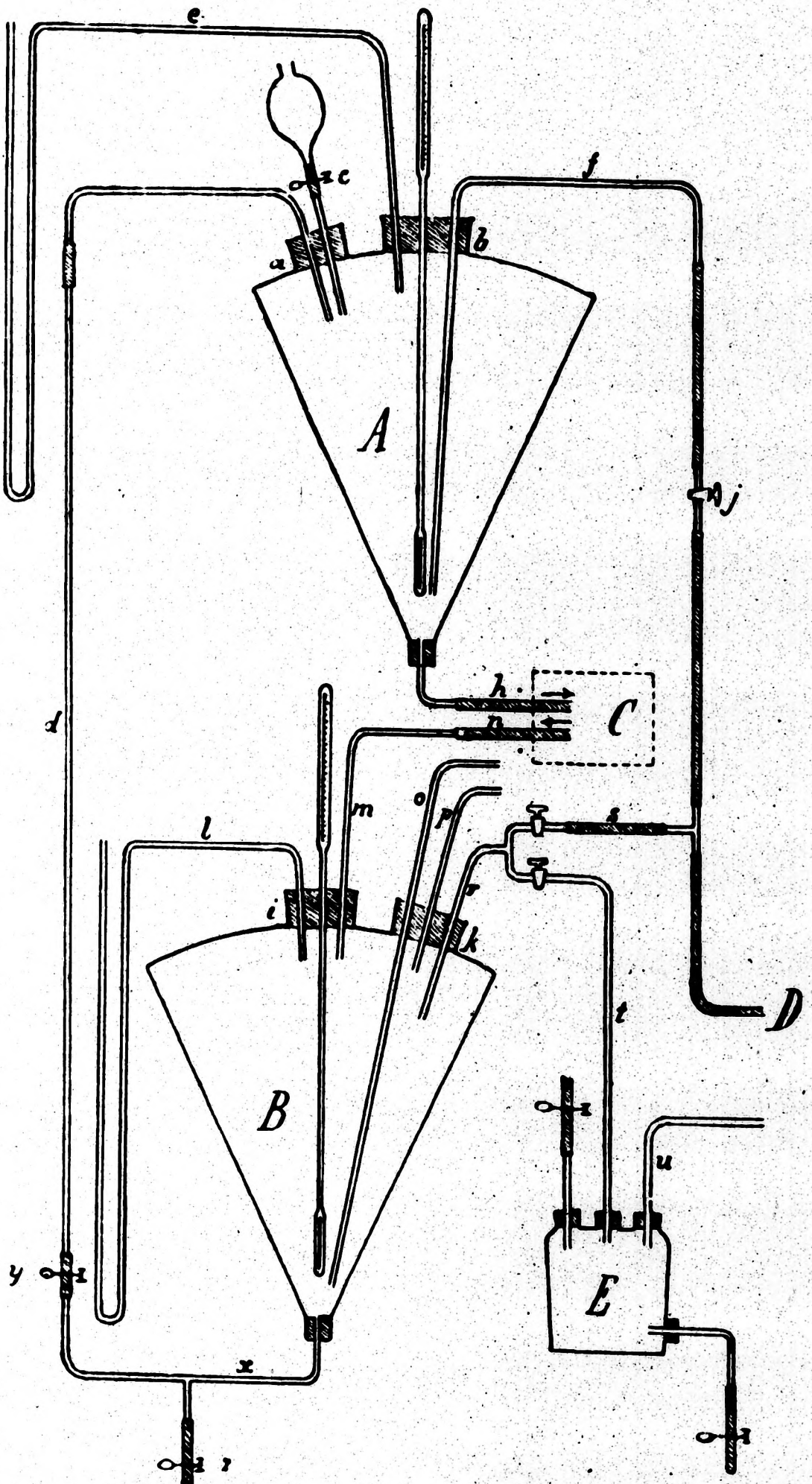
Die Handhabung des Apparates besteht in Folgendem: nachdem auf den Kautschuk h eine Klemme angelegt worden ist, wird der Hahn j und beide Hähne des Rohres r geschlossen; die Klemme y und die des Rohres p abgenommen; durch den Trichter c in die Glocke A defibrinirtes und durch Gase colorirtes Blut hineingegossen. Das Blut fliesst ohne Hinderniss hinein, da die Luft leicht durch die Oeffnung des Rohres p der Glocke B

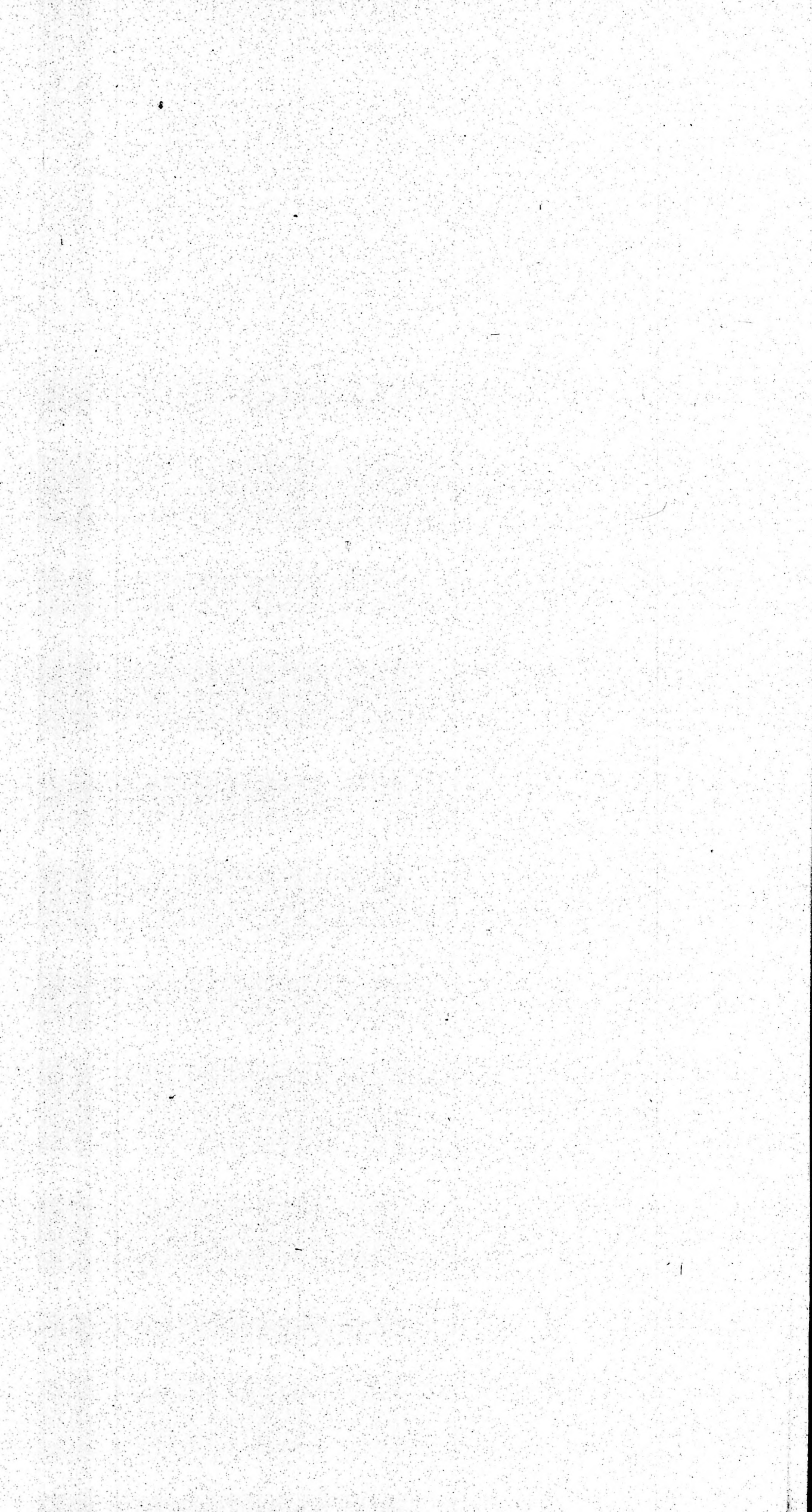
verdrängt wird. Nachher öffnet man vorsichtig die Klemme h, lässt das Blut in das Abführungsrohr und den Kautschuk abfließen und verbindet schnell den letzteren mit einer in das Blutgefäss des Organs eingeführten Kanüle. Die im anderen Blutgefäss des Organs befestigte Kanüle wird mit dem Rohr m mittelst eines Kautschuks n, der eine Mohr'sche Klemme trägt, verbunden. Nachdem dies alles geschehen, werden die Klemmen e und y geschlossen. Das Rohr u des Gefässes E wird mit einer Wasseraugpumpe in Verbindung gesetzt, die übrigen zwei Oeffnungen müssen durch Klemmen abgeschlossen sein. Es wird nun der Hahn j geöffnet und mittelst der Pumpe D Luft in das Gefäss A bis zur gewünschten (nach dem Manometer e) Druckhöhe eingepumpt, dann schliesst man den Hahn j und öffnet die Klemmen h und n: infolgedessen fliesst das Blut unter gewissem Druck aus dem Gefäss A in das betreffende Organ und weiter durch das Rohr m in die Glocke B; Luftzutritt wird mittelst der an den Röhren o und p angebrachten Klemmschrauben so regulirt, dass das Manometer den gewünschten negativen Druck zeigt und das Blut durch das Rohr o von der Luft genügend arterialisirt wird, jedoch nicht schäumt, sonst könnte der Schaum durch das Rohr t in das Gefäss E herübertreten. Um dieser Möglichkeit vorzubeugen, ist es eben rathsam, die Glocke B etwas grösser im Vergleich mit der Glocke A zu nehmen. Sollte aber die Arterialisirung ungenügend vor sich gehen, so kann man das Rohr o mit einem Sauerstoffgasometer verbinden. Von Zeit zu Zeit wird mittelst der Pumpe D Luft in die Glocke A eingepumpt, damit der Druck auf bestimmter Höhe bleibt. Hierbei sei noch bemerkt, dass in den Wänden des metallischen Wasserbades an zwei entgegengesetzten Seiten Fensterscheiben angebracht sind, damit man in jedem Moment über den Stand des Blutniveau in den Gefässen urtheilen kann. Sobald im Gefäss A nur noch wenig Blut vorhanden ist, schliesst man schnell und nacheinander: die Klemmen h, n, den Hahn des Rohres r, der in Verbindung mit der Wasserpumpe steht, die Klemmen auf den Röhren o und p; öffnet: die Klemmen y, e und den Hahn des Rohres r, das in Verbindung mit der Pumpe D sich befindet. Nachdem dies in angezeigter Reihenfolge genügend





Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie, Band XXV.
 Salaskin, Sergej, Ueber die Bildung von Harnstoff in der Leber der Säugethiere
 aus Amidosäuren der Fettreihe.





schnell ausgeführt ist, pumpt man mittelst der Pümpe D Luft in die Glocke B hinein, wobei das Blut in Folge des Druckes durch das Rohr d in die Glocke A übergeführt wird. Wenn dies vollständig erreicht ist, schliesst man die geöffneten und öffnet die geschlossenen Hähne und Klemmen in umgekehrter Reihenfolge und beginnt von Neuem die Durchblutung des ausgeschnittenen und in der Wärmekammer aufbewahrten Organs.

Im Allgemeinen waren die Versuche in folgender Weise angeordnet: für jeden Versuch dienten zwei Hunde, ein grösserer und ein kleinerer; einerseits um ungefähr 1—1½ Liter Blut zu bekommen, andererseits um nicht mit einer zu umfangreichen Leber zu manipuliren. Eine Leber von 150—300 gr. erweist sich für diesen Zweck am meisten passend. Die Hunde waren die ganze Zeit mit Hafergrütze gefüttert. Nicht weniger als 24 Stunden vor dem Versuch wurde ihnen jede Fütterung entzogen, um die Harnstoffanhäufung auf Kosten der Vorstufen, die ja im Blute sowie in den Organen eines im Verdauungsstadium sich befindenden Thieres vorkommen können, zu vermeiden.

Sofort nach der Verblutung des Hundes wurde die Bauch- und Brusthöhle freigelegt, die Gefässe der Leber auspräparirt und hier in situ Kanülen eingeführt: eine in die v. cava superior oberhalb des Zwerchfells, die andere in die v. portae; v. cava inferior, a. hepatica, ductus choledochus und die Bänder fest unterbunden: nachher wurde die Leber sammt dem Zwerchfell ausgeschnitten und auf einem mit Leinwand bedeckten Rahmen aufgelegt, der Rahmen mit der Leber sofort in die Wärmekammer C hineingebracht, die Kanülen mittelst Kautschuk mit den entsprechenden Theilen des Apparates in Verbindung gesetzt und der Durchblutungsversuch eingeleitet. Was das vorher ausgelassene und defibrinirte Blut anbelangt, so wurde es inzwischen, während der Manipulation mit der Leber, durch dünne Leinwand filtrirt und sofort in den schon vorher auf 38° erwärmten Apparat hineingebracht. Die Blutmenge, die zu Versuchszwecken gebraucht wurde, schwankte zwischen 1300 und 1500 ccm. Von dem Moment des Todes des Hundes bis zum Beginn des Versuchs verflossen nie mehr als 15 bis

35 Minuten. Nach der ersten Durchleitung wurde das Blut stets aus dem Apparat herausgelassen und wieder durch Leinwand filtrirt. Dies hatte den Zweck, die aus der Leber ausgewaschenen Fibringerinsel zu entfernen, sonst werden die Lebercapillaren durch die Gerinsel verstopft und bei der darauf folgenden Durchleitung fliesst das Blut nur tropfenweise ab und dies nur bei hohem Druck. Es gelingt nie, eine Blutung der Leber zu vermeiden. Dieses abfliessende Blut habe ich in ein unter dem Rahmen, auf welchem die Leber ruht, aufgestelltes Gefäss gesammelt und wieder in den Apparat hineingebracht. Die Blutung beginnt gewöhnlich erst einige Zeit nach dem Beginn des Versuchs. Der positive Druck, unter welchem das Blut zu fließen hatte, schwankte zwischen 10—50 mm. Hg, der negative zwischen 10—20 mm., wobei das Blut aus der v. cava in ununterbrochenem Strome abfloss. Der Durchblutungsversuch wurde gewöhnlich ca. 4 Stunden fortgesetzt, jede Durchleitung nahm etwa 10 Minuten in Anspruch, so dass die gesammte Blutmasse etwa 25 Mal durch die Leber geleitet wurde. Die ersten 3—5 Durchleitungen geschahen ohne jeden Zusatz, nachher wurde die erste Blutprobe, ca. 150 ccm., entnommen und dann erst allmählich die zu untersuchende Substanz in Lösung beigemischt. Manchmal wurden nach der Entnahme der ersten Blutprobe noch 1—2 Durchleitungen ausgeführt, eine zweite Blutprobe entnommen und dann erst mit dem Zusatz der Substanz begonnen. Die vorläufige Durchleitung hatte den Zweck, dem Blut, dessen Gehalt an Harnstoff als Ausgangspunkt für die Beurtheilung über die Harnstoffanhäufung dienen sollte, eine constante Zusammensetzung in Betreff des letzteren zu verleihen. Im Blute wurde ausserdem noch der trockene Rückstand vor sowie nach der Durchblutung bestimmt. Es wurden im Ganzen 9 Versuche ausgeführt: 4 mit Glycocoll-, 3 mit Leucin-, 1 mit Asparaginsäurezusatz und 1 mit blossen Blute ohne jeden Zusatz. Die Menge des Harnstoffs im Blute wurde nach der Methode von Schöndorff¹⁾ bestimmt. Diese

¹⁾ B. Schöndorff. Eine neue Methode der Harnstoffbestimmung in thierischen Organen und Flüssigkeiten. Pflüger's Archiv. Bd. 62, 1896. S. 1—58.

Methode hat sich für den vorliegenden Fall brauchbar erwiesen, da die von mir zugesetzten Amidosäuren durch die Phosphorwolframsäure nicht gefällt werden, zugleich aber, nach den Angaben des Autors, das Ammoniak bei Erwärmung mit Phosphorsäure auf 150° nicht abspaltet.¹⁾ Davon habe ich mich durch Controlversuche überzeugt. Ich habe in einigen Fällen Parallelbestimmungen durch Erhitzen mit HCl in zugeschmolzenen Röhren bei 180° C eines bekannten bestimmten Volums des neutralisirten Filtrats aus der Phosphorwolframsäure ausgeführt. Auch diese Methode kann bei solchen Bestimmungen gebraucht werden; sie wurde von Hr. Meissel nach dem Vorschlage des Prof. Nencki in seinem Laboratorium geprüft, wobei sich herausstellte, dass der Harnstoff eine völlige Zersetzung erleide, Leucin und Glycocoll aber keinen Stickstoff abspalten. Die Versuche wurden mit reinen Lösungen, somit mit Blut und Harn mit und ohne Zusatz von Glycocoll und Leucin ausgeführt. Ich bin gewöhnlich so verfahren, dass ich zu 20 ccm. des obengenannten Filtrats soviel HCl hinzusetzte, dass letztere ungefähr 5% ausmachte. Die zugeschmolzenen Röhren waren im Laufe von 2 Stunden einer Temperatur von 180° ausgesetzt, worauf das Ammoniak auf übliche Weise überdestillirt wurde.

Die angewandten Präparate von Glycocoll, Leucin und Asparaginsäure waren chemisch rein, aschefrei und ergaben bei der Stickstoffbestimmung genau den theoretischen Stickstoffgehalt, den ich nach der Methode von Kjeldahl-Gunning bestimmte, welche Methode, beiläufig bemerkt, die beste Modification der Kjeldahl'schen darstellt.

Als Indicator gebrauchte ich die von Förster²⁾ vorgeschlagene Mischung von Lakmoid und Malachitgrün. Sie wird bereitet durch Auflösen von 20 gr. Lakmoid und 3 gr. Malachitgrün in 250 ccm. Alkohol. Der Farbenwechsel geschieht wie bei Lakmus. Dieser Indicator wird von Winogradsky³⁾ bei

1) Ibid. S. 15, 18 und 27.

2) Landw. Versuchsst., Bd. 38.

3) Winogradsky, Archives des Sciences biologiques de St. Petersburg, Vol. III, p. 307.

Titrierung des Ammoniaks sehr gelobt, und ich kann ihm nur völlig beistimmen.

Nach diesen allgemeinen Bemerkungen gehe ich zur näheren Beschreibung meiner Versuche über.

I. Versuche mit Zusatz von Glycocoll zu dem durch die ausgeschnittene Leber durchgeleiteten Blut.

Glycocoll wurde in wässriger Lösung hinzugesetzt in der Menge von 1—2 gr. auf 1 Liter Blut. Nach dem Gehalt an Stickstoff entspricht 1 gr. Glycocoll 0,4 gr. Harnstoff.

Versuch 1.

Die Hunde hungerten 24 Stunden vor dem Versuch. In den Apparat sind 1300 ccm. Blut genommen. Die Durchblutung begann 30 Minuten nach dem Tode des Hundes. Gewicht der Leber 480 gr. Der Versuch dauerte 3 Stunden 50 Minuten; das Blut wurde 25 Mal durch die Leber geleitet. Nach der 5. Durchleitung wurde eine Blutprobe von 300 ccm. entnommen. Zu dem Blut wurde 1 gr. Glycocoll, in 15 ccm. Wasser gelöst, allmählich hinzugesetzt.

Blutanalyse.

Vor dem Zusatz

Trockener Rückstand	21,07	} Mittel 21,05 ^o %.
	21,04	

Harnstoff in 100 ccm.:

Nach Schöndorff	0,0472	} Mittel 0,0449 gr.
Mit HCl in zugeschmolzenen Röhren	0,0427	

Nach dem Zusatz von Glycocoll

Trockener Rückstand	20,67	} Mittel 20,68 ^o %.
	20,68	

Harnstoff in 100 ccm.:

Nach Schöndorff	0,0732	} Mittel 0,0744 gr.
Mit HCl in zugeschmolzenen Röhren	0,0756	

In je 100 ccm. Blut ist also die Harnstoffmenge um 0,0295 gr., d. i. 65,70^o %, gestiegen. Es haben sich infolgedessen aus dem beigemengten 1 gr. Glycocoll 0,295 gr. Harnstoff gebildet, oder mit anderen Worten: die Leber hat 73,75^o % des hinzugesetzten Glycocolls in Harnstoff umgewandelt.

Versuch 2.

Die Hunde hungerten 24 Stunden. Für den Versuch sind 1300 ccm. defibrinirten Blutes genommen. Die Durchblutung begann 15 Minuten nach dem Tode des Hundes. Gewicht der Leber 150 gr. Der Versuch dauerte 4 Stunden 40 Minuten, das Blut wurde durch die Leber 25 Mal geführt. Nach der 5. Durchleitung wurde eine Blutprobe von 300 ccm. entnommen. Zu dem Blut wurde 1 gr. Glycocoll, in 20 ccm. Wasser gelöst, allmählich hinzugesetzt. Gewicht der Leber nach dem Versuche 300 gr.

Blutanalyse.

Vor dem Zusatz:

Trockener Rückstand 22,82 %

Harnstoff in 100 ccm.:

Nach Schöndorff 0,0441 } Mittel 0,0443 gr.
» » 0,0454 }

In zugeschmolzenen Röhren mit HCl 0,0405 } Mittel 0,0405 gr.
» » 0,0405 }

Mittel 0,0424 gr.

Nach Zusatz von Glycocoll

Trockener Rückstand 23,49 %

Harnstoff in 100 ccm.:

Nach Schöndorff 0,0774 } Mittel 0,0742 gr.
» » 0,0711 }

Mit HCl in zugeschmolzenen Röhren 0,0720 } Mittel 0,0765 gr.
» » 0,0810 }

Mittel 0,0753 gr.

Es sind also auf je 100 ccm. Blut 0,0327 gr., d. i. 73,81 % Harnstoff hinzugekommen und infolgedessen hat sich aus dem zugesetzten 1 gr. Glycocoll 0,327 gr. Harnstoff gebildet. In anderen Worten: die Leber hat 81,75 % vom Glycocoll in Harnstoff umgearbeitet.

Versuch 3.

Die Hunde hungerten 48 Stunden vor dem Versuch. Es wurde ihnen 1500 ccm. defibrinirten Blutes entzogen und die Durchblutung 25 Minuten nach dem Tode des Hundes begonnen. Gewicht der Leber 305 gr. Der Versuch dauerte 4 Stunden 10 Minuten, das Blut wurde 25 Mal durch die Leber geleitet. Die erste Blutprobe wurde nach der dritten, die zweite nach

der fünften Durchleitung entnommen, jedesmal zu 150 ccm. 2 gr. Glycocoll in 20 ccm. Wasser gelöst wurden allmählich dem Blute hinzugesetzt. Nach der 13. Durchleitung wurde eine dritte Blutprobe von 150 ccm. entnommen. Gewicht der Leber 600 gr.

Blutanalyse.

Vor dem Zusatz

Trockener Rückstand 19,67 }
19,71 } Mittel 19,69 %.

Harnstoff in 100 ccm. Blut:

In der 1. Blutprobe (nach der 3. Durchleitung) 0,0398 gr.
2. () 5. () 0,0422 gr.

Nach Zusatz von Glycocoll

Trockener Rückstand 18,51 }
18,55 } Mittel 18,53 %.

Harnstoff in 100 ccm. Blut (nach Schöndorff):

In der 3. Blutprobe (nach der 13. Durchleitung) 0,0535 gr.
4. () 25. () 0,0738 gr.

Vergleichen wir die Menge des Harnstoffs in der 2. und 4. Blutprobe, so sehen wir, dass sie um 74,88 % gestiegen ist und dass aus 2 gr. Glycocoll 39,5 % in Harnstoff umgewandelt worden sind.

Versuch 4.

Die Hunde hungerten 24 Stunden vor dem Versuch. Für den Versuch sind 1300 ccm. defibrinirten Blutes genommen und die Durchblutung 15 Minuten nach dem Tode des Thieres begonnen. Gewicht der Leber 300 gr. Der Versuch dauerte 3 Stunden 15 Minuten. Das Blut wurde 30 Mal durch die Leber geleitet. Blutproben wurden nach der 3. und 5. Durchleitung jedesmal in der Menge von 150 ccm. entnommen. 2 gr. Glycocoll, in 20 ccm. Wasser gelöst, wurden allmählich hinzugesetzt. Nach der 12. Durchleitung wurde eine 3. Blutprobe von 150 ccm. entnommen. Gewicht der Leber 685 gr.

Blutanalyse.

Vor dem Zusatz:

Trockener Rückstand 20,99 %.

Harnstoff in 100 ccm. Blut (nach Schöndorff):

In der 1. Blutprobe (nach der 3. Durchleitung) 0,0576 gr.
2. () 5. () 0,0594 gr.

Nach Zusatz von Glycocoll

Trockener Rückstand 19.79^o.

Harnstoff in 100 cem. Blut:

In der 3. Blutprobe (nach der 12. Durchleitung) 0,0734 gr.

» » 4. » » 30. » » » 0,1462 gr.

Vergleichen wir jetzt die Menge des Harnstoffs in der 2. und 4. Blutprobe, so sehen wir, dass sie in je 100 cem. Blut um 0,0868 gr., das ist 146,2^oo, gestiegen ist. Das Glycocoll ist also vollständig in Harnstoff umgewandelt worden, wobei die Menge des letzteren etwas grösser ausgefallen ist, als man in Rücksicht auf die zugesetzten 2 gr. Glycocoll erwarten könnte.

Tabelle I.
Versuche mit Glycocoll.

Nr. des Versuchs	Gewicht der Leber	Dauer des Versuchs	Zahl der Kreislaufe	Harnstoffmenge in 100 cem. Blut:				Menge des zugesetzten Glycocolls	% des umgewandelten Glycocolls	% der Harnstoffanhäufung	Trockener Rückstand	
				Vor dem Zusatz		Nach dem Zusatz					Vor	Nach
				Nach der 3. Durchleitung	Nach der 5. Durchleitung	Nach der 13. Durchleitung	Zum Schluss					
		St. Min.										
1	480 gr.	3 50	25	—	0,0449	—	0,0744	1 gr.	73,75	65,70	21,05	20,68
2	150 »	4 40	25	—	0,0424	—	0,0753	1 »	81,75	73,81	22,82	23,49
3	305 »	4 10	25	0,0398	0,0422	0,0535	0,0738	2 »	39,5	74,88	19,69	18,53
4	300 »	3 15	30	0,0576	0,0594	0,0734	0,1462	2 »	alles	146,2	20,99	19,79

W. von Schröder¹⁾ hat in seiner Arbeit über die Bildungsstätte des Harnstoffs an Durchblutungsversuchen der Leber ohne Zusatz von Ammoniak gezeigt, dass, wenn man mit hungernden Thieren experimentirt, keine Neubildung von Harnstoff oder eine nur spärliche (s. Versuche 7 u. 8) stattfindet. Ich habe trotz der existirenden 2 Versuche von Schröder einen ebensolchen angestellt.

¹⁾ W. von Schröder. Ueber die Bildungsstätte des Harnstoffs. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1882. Bd. XV, S. 390, 391.

II. Durchblutungsversuch ohne jeden Zusatz.

Versuch 5.

Die Hunde hungerten 48 Stunden. Gewicht der Leber 260 gr. Die Durchblutung wurde 20 Minuten nach dem Tode des Thieres begonnen und dauerte 4 Stunden 15 Minuten. Das Blut wurde 22 Mal durch die Leber geleitet. Blutproben zur Analyse wurden nach der 4., 6., 13. und letzten Durchleitung entnommen.

Blutanalyse.

Trockener Rückstand:

In der 1. Probe	25,53	} Mittel 25,42 ^o .
	25,32	
In der 4. Probe	24,53	} Mittel 24,53 ^o .
	24,53	

Harnstoff in 100 cem.:

In der 1. Probe	nach der 4. Durchl.)	Nach Schöndorff.	Mit HCl in zugeschmolzenen Röhren.
2.	6.	0,0333 gr.	0,0405 gr.
3.	13.	0,0438	0,0445
4.	22.	0,0430	0,0405
		0,0436	—

Wie aus den Zahlen ersichtlich, findet nach der 6. Durchleitung kein Zuwachs von Harnstoff mehr statt. Die Differenzen zwischen der 6-, 13- und 22maligen Durchleitung liegen innerhalb der Fehlergrenzen der von mir angewandten Bestimmungsmethode.

III. Versuche mit Zusatz von Leucin zu dem durch die ausgeschnittene Leber durchgeleiteten Blut.

Leucin wurde im warmen Wasser gelöst, dann zu der Lösung 50 cem. Blut hinzugesetzt und diese Mischung allmählich dem im Apparat circulirenden Blut beigemischt. Die Menge des Leucins betrug 2 gr. Nach dem Gehalt an Stickstoff entspricht 1 gr. Leucin 0,2288 gr. Harnstoff.

Versuch 6.

Die Hunde hungerten 24 Stunden vor dem Versuch. Für den Versuch wurden 1370 cem. defibrinirten Blutes entnommen

und die Durchblutung 35 Minuten nach dem Tode des Thieres begonnen. Gewicht der Leber 350 gr. Nach der 5. Durchleitung wurde eine Blutprobe von 250 ccm. genommen — 2 gr. Leucin in 25 ccm. warmen Wassers gelöst und dann 50 ccm. Blut dieser Lösung beigemischt. Der Zusatz zu dem durchgeleiteten Blut geschah nur allmählich. Gewicht der Leber 650 gr. Der Versuch dauerte 4 Stunden 40 Minuten. Das Blut wurde 28 Mal durchgelassen.

Blutanalyse.

Vor dem Zusatz:

Trockener Rückstand	22.56	} Mittel 22.56 ⁰ .
	22.57	

Harnstoff in 100 ccm.:

In der Probe nach der 5. Durchleitung	0.0389	} Mittel 0.0386.
» 5. » » »	0.0384	

Nach dem Zusatz von Leucin:

Trockener Rückstand	21.09	} Mittel 21.13 ⁰ .
	21.17	

Harnstoff in 100 ccm.

Am Schluss des Versuchs	0.0487	} Mittel 0.0458.
	0.0430	

Der erhaltene Plus an Harnstoff 0,0072 gr. = 18,65⁰/₁₀₀ ist so unbedeutend, dass man auf Grund dieses Versuchs annehmen könnte, es finde überhaupt keine Umwandlung des Leucins zu Harnstoff statt.

Versuch 7.

Die Hunde hungerten 24 Stunden vor dem Versuch. Es wurde in den Apparat 1300 ccm. defibrinirten Blutes hineingebracht und die Durchblutung 15 Minuten nach dem Tode des Thieres begonnen. Gewicht der Leber 170 gr., Blutproben, jede zu 150 ccm., wurden nach der 3. und 5. Durchleitung entnommen, 2 gr. Leucin in 25 ccm. warmen Wassers gelöst und dann der Lösung 50 ccm. Blut beigemischt. Das Leucin wurde zu dem durchgeleiteten Blut allmählich hinzugesetzt. Nach der 13. Durchleitung wurde eine dritte Blutprobe von 150 ccm. entnommen. Gewicht der Leber am Schluss des Versuchs 335 gr. Der Versuch dauerte 4 Stunden 10 Minuten, wobei das Blut 22 Mal durch die Leber geleitet wurde.

Blutanalyse:

Vor dem Zusatz:

Trockener Rückstand 22,46^o %.

Harnstoff in 100 ccm.:

1. Probe (nach der 3. Durchl.)	0,0558	} Mittel 0,0531.
3. „	0,0504	
2. „	0,0540	} Mittel 0,0558.
5. „	0,0576	

Nach dem Zusatz von Leucin:

Trockener Rückstand 21,68^o %.

Harnstoff in 100 ccm.:

3. Probe (nach der 13. Durchl.)	0,0828	} Mittel 0,0792.
13. „	0,0756	
4. „	0,1044	} Mittel 0,1062.
21. „	0,1080	

Vergleichen wir die Mengen des Harnstoffs in den Proben 2 und 4, so sehen wir, dass dessen Gehalt in je 100 ccm. Blut von 0,0558 gr. auf 0,1062 gr., das ist um 90,32^o %, gestiegen ist. Aus den zugesetzten 2 gr. Leucin in der Gesamtmenge Blut 0,4576 gr., in 100 ccm. also 0,0457 gr. Harnstoff gebildet werden; während wir 0,0504 gr. erhalten haben, d. h. 0,0046 gr. mehr, als man aus der Berechnung erwarten konnte. Von den 90,32^o % neugebildeten Harnstoffs müssen also 8,24^o % irgend welchen anderen Ursprung ausser dem Leucin haben.

Versuch 8.

Die Hunde hungerten 48 Stunden vor dem Versuch. In den Apparat sind 1450 ccm. defibrinirten Blutes hineingebracht und die Durchblutung 20 Minuten nach dem Tode des Thieres begonnen. Gewicht der Leber 145 gr. Nach der 3. Durchleitung wurde eine Probe von 250 ccm. entnommen, 2 gr. Leucin in 20 ccm. warmen Wassers gelöst und dann der Lösung 40 ccm. Blut beigemischt. Nach der 10. Durchleitung wurde eine Blutprobe von 250 ccm. entnommen. Gewicht der Leber 270 gr. Der Versuch dauerte 4 Stunden 40 Minuten. Das Blut wurde 19 Mal durch die Leber geleitet. Hierbei möchte ich auf eine Eigenthümlichkeit dieses Versuches hinweisen. Zu Anfang ging der Versuch wie gewöhnlich, das Blut strömte aus der Vena cava in ununter-

brochenem Strome unter einem Druck von 10—15 mm., die Blutung aus der Leber war unbedeutend: später nach dem zweiten Leucinzusatz begann das Blut bei demselben Druck tropfenweise abzufließen und ich wurde genöthigt, um einen ununterbrochenen Blutstrom zu erhalten, den Druck bis auf 50 mm. zu steigern, wobei die Blutung aus der Leber bedeutender wurde. Dieser Umstand findet seine Erklärung darin, dass das Leucin infolge der Abkühlung der Lösung sich theilweise niederschlägt und so einen Theil der Lebercapillaren verstopft. Es haben sich wahrscheinlich in einzelnen Lebertheilen Stasen gebildet, dort aber, wo der Blutstrom noch möglich war, stellt sich nothwendig eine Drucksteigerung her. Dass diese Annahme der Wirklichkeit entspricht, beweist mir ein misslungener Versuch gleichfalls mit Leucin, wo am Ende jede Blutströmung in der Leber aufhörte und das Blut, ungeachtet eines Druckes von 150 mm., nur tropfenweise abfloss. Der Versuch wurde abgebrochen und auf den Querschnitten der mit Blut überfüllten Leber konnte man in dem abfließenden Blut ungelöstes Leucin wahrnehmen. Dieser Umstand erklärt, wie ich glaube, auch den Unterschied in den Resultaten, die vorliegender Versuch im Vergleich mit dem vorigen aufweist.

Butanalyse:

Vor dem Zusatz:

Trockener Rückstand 23,03%.

Harnstoff in 100 ccm.:

1. Probe (nach der 3. Durchleitung)	0,0576	} Mittel 0,0585.
„ „ „ „	0,0594	

Nach dem Zusatz von Leucin:

Trockener Rückstand 23,06%.

Harnstoff in 100 ccm.:

2. Probe (nach der 10. Durchleitung)	0,0774	} Mittel 0,0810.
„ „ „ „	0,0846	
3. Probe (nach der 19. Durchleitung)	0,0873	} Mittel 0,0910.
„ „ „ „	0,0948	

Ein Vergleich zwischen der 1. und 3. Blutprobe zeigt eine Vermehrung der Harnstoffmenge von 0,0325 gr., d. h. 55,55%^o, in je 100 ccm. Blut. Ziehen wir aber die gesammte

Blutmasse, das ist 1200 ccm., in Betracht, so erweist sich die absolute Harnstoffvermehrung auf 0,3900 gr., das will sagen: 85,22% des zugesetzten Leucins ist in Harnstoff umgewandelt worden.

Tabelle II.
Versuche mit Leucin.

Nr. des Versuchs	Gewicht der Leber	Dauer des Versuchs	Zahl der Kreislaufe	Harnstoffmenge in 100 ccm. Blut				Menge des zugesetzten Leucins	% des umgewandelten Leucins	% der Harnstoff-anhäufung	Trockener Rückstand	
				Vor dem Zusatz		Nach dem Zusatz					Vor	Nach
				Nach der 3. Durchleitung	Nach der 5. Durchleitung	Nach der 13. Durchleitung	Zum Schluss					
				St.	Min.							
6	350 gr.	4 40	28	—	0,0386	—	0,0458	2 gr.	—	18,65	22,56	21,13
7	170	4 10	22	0,0531	0,0585	0,0792	0,1062	2 >	alles	90,32	22,46	21,68
8	145	4 40	19	0,0585	—	0,0810	0,0910	2 >	85,82	55,55	23,03	23,06

IV. Versuch mit Zusatz von Asparaginsäure zu dem durch die ausgeschnittene Leber durchgeleiteten Blut.

Versuch 9.

Die Hunde hungerten 48 Stunden vor dem Versuch. In den Apparat sind 1300 ccm. defibrinirten Blutes hineingebracht und die Durchblutung 25 Minuten nach dem Tode des Thieres begonnen. Gewicht der Leber 210 gr. Nach der 5. Durchleitung wurde die erste Blutprobe von 300 ccm. entnommen, 2,2016 gr. Asparaginsäure in 45 ccm. 1%iger NaOH gelöst, um die Asparaginsäure in leichter lösliches Natronsalz überzuführen, und dann 15 ccm. Blut zugesetzt. Nach dem Gehalt an Stickstoff entspricht das angeführte Quantum von Asparaginsäure 0,4991 gr. Harnstoff. Nach der 16. Durchleitung wurden 150 ccm. Blut entnommen. Der Versuch dauerte 3 Stunden 30 Minuten, wobei das Blut 26 Mal durch die Leber geführt wurde.

Blutanalyse.

Vor dem Zusatz:

Harnstoff in 100 cem.:

Nach der 5. Durchleitung 0,0396)
 „ 5. „ 0,0324) Mittel 0,0360 gr.

Nach dem Zusatz von Asparaginsäure:

Harnstoff in 100 cem.:

Nach der 16. Durchleitung 0,0635)
 „ 16. „ 0,0599) Mittel 0,0617 gr.

Die Analyse des Blutes am Schlusse des Versuchs ist leider verloren gegangen.

Die Harnstoffmenge ist, wie ersichtlich, um 71,39% gestiegen. Von der hinzugesetzten Asparaginsäure sind 51,49% in Harnstoff umgewandelt worden.

Durch die Versuche von Schröder¹⁾ und Salomon²⁾ ist festgestellt worden, dass die Leber die Fähigkeit besitze, das ihr mit dem Blut zugeführte kohlen-saure Ammoniak in Harnstoff umzuwandeln. Meine hier angeführten Versuche haben diese Fähigkeit auch für die Amidosäuren der Fettreihe ergeben. Die nähere Betrachtung einiger Versuche von Schröder und Schöndorff³⁾ macht es wahrscheinlich, dass der Leber eine ebensolche Fähigkeit auch manchen anderen Verbindungen gegenüber zukomme.

Schöndorff⁴⁾ hat, wie aus seiner Arbeit hervorgeht, im Laufe eines und desselben Versuchs Blut abwechselnd bald durch die Hinterbeine bald durch die Leber eines Hundes durchgeleitet. Vor, sowie nach der Durchleitung wurde die Harnstoffmenge im Blute nach der Methode Pflüger-Bleibtreu⁵⁾

1) W. v. Schröder, Ueber die Bildungsstätte des Harnstoffs. Arch. f. exper. Path. und Pharm., Bd. XV, 1882, S. 364—402.

2) Salomon, Ueber die Vertheilung der Ammoniak-salze im thierischen Organismus und über den Ort der Harnstoffbildung. Virchow's Arch., Bd. 97, 1884, S. 149—170.

3) Schöndorff, In welcher Weise beeinflusst die Eiweiss-nahrung den Eiweissstoffwechsel der thierischen Zelle? Pflüger's Archiv, Bd. 54, 1893, S. 420—483.

4) Schöndorff, l. c.

5) Pflüger und Bleibtreu, Die quantitative Analyse des Harnstoffs durch Phosphorsäure, Pflüger's Arch., Bd. 44, S. 78.

bestimmt: hierbei wurde im Filtrat II auch das präformirte Ammoniak nach Schlösing bestimmt. Aus der Differenz zwischen der ganzen Stickstoffmenge im Destillat nach Erhitzen des Filtrats II mit krystallinischer Phosphorsäure und dem N des präformirten Ammoniaks wurde die entsprechende Harnstoffmenge berechnet. Hierüber möchte ich einige Bemerkungen machen. Es erscheint etwas unverständlich, auf welche Weise Schöndorff in dem neutralisirten Filtrat aus der Phosphorwolframsäure so viel präformirtes Ammoniak gefunden hat. Nach den Bestimmungen von Zaleski, Nencki und Pawlow¹ und auch meinen, enthalten 100 gr. Blut eines normalen Hundes durchschnittlich ca. 1 mgr. Ammoniak, mit unbedeutenden Schwankungen nach beiden Seiten. Bei hungernden Hunden sinkt die Menge bis auf 0,4 mgr. in 100 gr. Blut, in dem erwähnten Filtrat muss aber die Ammoniakmenge noch kleiner ausfallen, da der grösste Theil von Ammoniak nach Zusatz von Phosphorwolframsäure zu dem Blut niedergeschlagen wird; auf die Fällbarkeit von NH_3 durch Phosphorwolframsäure weist auch der Autor selbst hin, indem er die Arbeit von Gumlich citirt, aus welcher hervorgeht, dass, wenn zu einer Lösung von bestimmtem Harnstoffgehalt einige Cubiccentimeter Chlorammoniumlösung zugesetzt werden, das Filtrat nach Ausfällung mit Phosphorwolframsäure nur die dem Harnstoff entsprechende Stickstoffmenge enthält.

Ich kann mir nicht erklären, auf welche Weise Schöndorff so grosse Stickstoffmengen des präformirten Ammoniaks wie 0,00108—0,00768^o gefunden hat, das entspräche einem Gehalt von 1,31—9,32 mgr. NH_3 in 100 cem. Blut, wobei die bedeutende Menge, die von der Phosphorwolframsäure gefällt wird, gar nicht berücksichtigt ist. Bei der Harnstoffbestimmung nach Schöndorff, die er im Jahre 1896 vorgeschlagen hat, habe ich in 3 Fällen auch versucht, nach der Methode von Schlösing das präformirte Ammoniak im Filtrat zu be-

¹ Zaleski, Nencki und Pawlow, Ueber den Ammoniakgehalt des Blutes und der Organe und die Harnstoffbildung bei den Säugethieren Arch. f. exper. Pathol. und Pharm., Bd. 37, S. 26—51.

stimmen und jedesmal mit negativem Resultat, während das Wesen der Schöndorff'schen Methode doch dasselbe ist wie das von Pflüger-Bleibtreu, indem der einzige Unterschied in der Temperatur, bei welcher das Erhitzen mit Phosphorwolframsäure vorgenommen wird, besteht. Trotz der hohen Zahlen, die dieser Autor für den N des präformirten Ammoniaks gefunden hat, spricht er in der Publikation, wo er diese Modifikation beschreibt, die im Wesentlichen wie gesagt nur in einer Abänderung der Temperatur besteht, schon kein Wort über die Nothwendigkeit der Bestimmung des präformirten Ammoniaks.

Betrachten wir weiter die Zahlen, die Schöndorff für den Harnstoffgehalt des Blutes angiebt, so sehen wir, dass sie bedeutend höher sind als die meinigen und die von Schröder. Dies kann man, meiner Meinung nach, dadurch erklären, dass beim Erhitzen mit Phosphorsäure auf $230\text{--}260^\circ$ nicht nur der N des Harnstoffs, sondern auch der N anderer stickstoffhaltiger Substanzen, die im Blute enthalten sind und von Phosphorwolframsäure nicht ausgefällt werden, in Form von NH_3 abgespalten wird. Dass diese Erklärung richtig ist, wird durch die spätere von mir schon mehrmals citirte Arbeit desselben Autors¹⁾ bewiesen. Er hat nämlich gefunden, dass beim Erhitzen mit Phosphorsäure auf 230° die Amidosäuren und andere stickstoffhaltige Substanzen entweder den ganzen N oder nur einen Theil desselben abspalten. Die hier angeknüpften Betrachtungen über die Methodik des Autors werden uns bei der Beurtheilung der von ihm erhaltenen Resultate von Nutzen sein. Nebenbei sei noch erwähnt, dass die zu Durchblutungsversuchen bestimmten Organe zuerst mit $0,65\%$ Kochsalzlösung und dann mit Blut durchgewaschen worden sind.

Lassen wir bei Seite die Schlussfolgerungen, die Schöndorff aus seinen Resultaten in Betreff der im Titel seiner Arbeit aufgestellten Frage zieht, und wenden wir uns zur Betrachtung der von ihm ausgesprochenen Ansicht, dass die Leber wahrscheinlich die Fähigkeit besitze, auch noch einige

1) Pflüger's Arch. 1896. Bd. 62.

andere Verbindungen ausser dem Ammoniak und Amidosäuren in Harnstoff umzuwandeln.

W. Schroeder hat in einem Versuche (Versuch Nr. 9) Blut und Leber von gefütterten Hunden genommen und in dem durch die Leber ohne Zusatz von kohlensaurem Ammoniak durchgeleiteten Blut nach 2-stündiger Versuchsdauer eine Harnstoffvermehrung von 0,0499 gr. auf 0,0634 gr. in je 100 cem. Blut constatirt.

Im Versuch 6 desselben Autors mit gefütterten Hunden und mit Zusatz von kohlensaurem Ammoniak zu dem Blut ist die Harnstoffmenge mehr, als man auf Grund des zugesetzten kohlensauren Ammoniaks erwarten konnte, gestiegen: diese Differenz, die keinesfalls auf Kosten des kohlensauren Ammoniaks entstehen konnte, beträgt, wenn man die ganze durchgeleitete Blutmasse in Betracht zieht, 0,21 gr. \bar{U} . Die Leber hatte zum Schluss des Versuchs ein Gewicht von 400 gr., ihr Gewicht vor dem Versuch musste also etwa 200 gr. ausmachen, eine Schlussfolgerung, die ich aus meinen eigenen Beobachtungen ziehe (siehe Gewicht der Leber in meinen Durchblutungsversuchen vor und nach der Durchleitung). Schroeder hat 800 cem. Blut durchgeleitet, in denen höchstens 0,016 gr. NH_3 enthalten war. In der Leber von gefütterten Hunden ist durchschnittlich 0,027 gr. NH_3 auf 100 gr. enthalten, in der Leber hungernder Thiere nur 0,007 gr. Berücksichtigen wir die bekannte Thatsache, dass im Blute eines hungernden Thieres bei Durchblutung der Leber eines gleichfalls hungernden keine Vermehrung des Harnstoffs stattfindet, so haben wir das Recht anzunehmen, dass aus dem ganzen in 200 gr. Leber enthaltenen Ammoniak 0,040 gr. an der Harnstoffbildung theilnehmen konnte, welche Menge zusammen mit der im Blute enthaltenen 0,056 gr. ausmacht, entsprechend 0,098 gr. \bar{U} . Es bleiben aber noch 0,112 gr. \bar{U} , dessen Ursprung für uns unbekannt bleibt. In dem früher citirten Versuch 9 bleibt bei ähnlicher Berechnung der Ursprung von 0,0253 gr. Harnstoff unbekannt.

Kehren wir zu den Versuchen von Schöndorff zurück, so sehen wir, dass in den Fällen, wo für die Durchblutung

Organe eines gefütterten Thieres dienten, jedesmal eine Vermehrung des Harnstoffgehalts, manchmal eine sehr bedeutende, zu constatiren war: sie war auch zu constatiren da, wo die Leber von einem hungernden Thiere stammte, wenn nur die Hinterbeine einem gefütterten angehörten. Ueber den Ursprung dieses Harnstoffs spricht sich Schöndorff folgendermassen aus: Der Harnstoff wird in der Leber aus den bei der Zersetzung des Eiweisses in den Organen entstandenen stickstoffhaltigen Zersetzungsprodukten, wahrscheinlich Ammoniaksalzen, gebildet,¹⁾ er nimmt also an, dass auch in seinen Versuchen die Harnstoffmenge sich auf Kosten der bei der Zersetzung des Zelleneiweisses entstandenen Stickstoffkörper vermehrt hat. Aus allen Versuchen von Schöndorff wollen wir den Versuch 16 als einen am meisten lehrreichen der näheren Betrachtung unterziehen. Die Versuchsanordnung war die übliche. Das Blut war auf seinen Harnstoffgehalt nicht nur vor und nach der Durchblutung, sondern auch zu verschiedenen Momenten derselben untersucht. Die Hinterbeine waren mit 800 ccm. physiologischer Kochsalzlösung und dann mit 600 ccm. Blut ausgespritzt, das Waschblut verloren gegeben. Das zur Durchleitung dienende Blut enthielt 0.0600% Harnstoff, welche Menge zu verschiedenen Momenten der Durchblutung folgendermassen wechselte:

Nach	malig. Durchleit. durch die	Beine	Harnstoff
			0.07864 %
1		Leber	0.08572
2		Beine	0.09000
2		Leber	0.09643
3		Beine	0.09643
3		Leber	0.10290
5		Beine	0.10290
7		Leber	0.10500
9		Beine	0.10500
11		Leber	0.11570
16		Beine	0.11330
20		Leber	0.13310

Aus den angeführten Zahlen geht hervor, dass in der ersten Zeit die Harnstoffmenge im Blut nicht nur nach der

¹⁾ L. c. S. 483.

Durchleitung durch die Leber, sondern auch nach der Durchleitung durch die Muskeln anwachse: dann findet eine Harnstoffvermehrung nur bei Durchleitung durch die Leber statt, bei Durchleitung aber durch die Beine bleibt die Menge des Harnstoffs vollständig unverändert, indem sie sich von der vorigen Durchleitung auch nicht in Centimiligrammen unterscheidet. Die Harnstoffanhäufung im Blute in der ersten Durchleitungszeit durch die Muskeln erklärt der Autor durch die Harnstoffdiffusion aus den Muskeln in das Blut, eine Erklärung, der man schwerlich beistimmen kann. Aus älteren zuverlässigen Analysen) sowie aus der neuerdings erschienenen Untersuchung von Neneki und Kowarski¹⁾ geht hervor, dass die Muskeln der Säugethiere keinen Harnstoff enthalten. Im Widerspruch damit steht allerdings die Behauptung von Schöndorff²⁾, er habe in den Muskeln reichlich mit Fleisch gefütterter Hunde Harnstoff gefunden: diese Behauptung wurde vor ungefähr 2 Jahren in einer kurzen vorläufigen Mittheilung aufgestellt und, da bis jetzt eine ausführlichere Darstellung noch nicht erschienen ist, können wir auf Grund der bestehenden Thatsachen annehmen, dass die Muskeln der Säugethiere doch keinen Harnstoff enthalten: er könnte also in minimaler Quantität nur in den Blutgefäßen der Muskeln zurückgeblieben sein, aber auch von dort wurde er durch Ausspritzen mit NaCl verdrängt, und das Blut, das nachher zum weiteren Ausspritzen bestimmt war, enthielt nur 0,0600 % Harnstoff, das ist bedeutend weniger als nachher aufgefunden worden ist. Deshalb bin ich mehr geneigt, diese Vermehrung durch Diffusion anderer stickstoffhaltiger Körper, die durch Phosphorwolframsäure nicht gefällt werden und bei Erhitzung mit krystallinischer Phosphorsäure auf 230—260° Stickstoff abspalten, zu erklären. Diese Vermehrung ist also eine nur scheinbare, weil aller bei Erhitzung abgespaltene N als dem Harnstoff angehörig angesehen

1) Neneki u. Kowarski. Ueber das Vorkommen von Harnstoff im Muskel der Säugethiere, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. XXXVI. Bd. 1895. S. 395.

2) Schöndorff, Die Harnstoffvertheilung im thierischen Organismus, Pflüger's Arch. 62. Bd. 1895. S. 332.

worden ist, was in der That nicht der Fall ist. Die von mir bei Durchblutung der Leber eines hungernden Thieres im Blute constatirte Harnstoffvermehrung ist aber eine solche: denn erstens wissen wir, dass bei Durchleitung von Blut eines hungernden Thieres durch die Leber eines gleichfalls hungernden keine Harnstoffanhäufung stattfindet, wenn auch zu Harnstoffbestimmungen die Methode Pflüger-Bleibtreu angewendet wurde: zweitens kann man aus den angeführten Zahlen ersehen, dass die Harnstoffanhäufung bei Durchblutung der Muskeln schnell ihr Ende erreicht, bei Durchblutung aber der Leber bis zu Ende des Versuchs immer weiter fortschreitet.

Der eben von uns betrachtete Versuch von Schöndorff, sowie die früher erwähnten Versuche 6 und 9 von Schröder zeigen, dass in der Leber Harnstoff sich nicht nur auf Kosten des Ammoniaks, sondern auch auf Kosten anderer stickstoffhaltiger Körper bilden kann: dass dies in Betreff der Amidosäuren der Fettreihe richtig ist, das beweisen die Ergebnisse meiner Durchblutungsversuche der ausgeschnittenen Leber mit Zusatz von Amidosäuren. Es ist wohl möglich, dass in der Leber auch andere Körper ausser dem Ammoniak und Amidosäuren eine Umwandlung im Harnstoff erleiden können: bis jetzt aber sind dafür noch keine experimentelle Beweise geliefert. Weitere Versuche, namentlich mit den Verdauungsprodukten des Eiweisses, so den verschiedenen Albumosen, dem Pepton, der Fleischsäure u. s. w. werden für unsere Kenntnisse nicht allein der Leberfunktion, sondern überhaupt des ganzen Stoffwechsels eine grosse Bedeutung haben.