

Ueber das Ammoniak in physiologischer und pathologischer Hinsicht und die Rolle der Leber im Stoffwechsel stickstoffhaltiger Substanzen.

Von
Dr. med. Sergej Salaskin.

Mit einer Abbildung.

(Aus den chemischen und physiologischen Abtheilungen des Kaiserl. Instituts für experimentelle Medicin in St. Petersburg.)

(Der Redaction zugegangen am 16. Juni 1898.)

Es wird jetzt kaum Jemand daran zweifeln, dass in der Leber der Säugethiere Harnstoff gebildet wird; aber ebenso wenig wird, wie es scheint, bestritten, dass sie nicht der einzige Ort der Harnstoffbildung ist. Unentschieden bleiben die Fragen, welcher Theil des ganzen im Organismus gebildeten Harnstoffs auf den Antheil der Leber gerechnet werden soll? welche Verbindungen es sind, die in der letzteren unmittelbar in Harnstoff umgewandelt werden? Findet eine Umwandlung des kohlsauren resp. carbaminsauren Ammoniaks in Harnstoff lediglich in der Leber, oder auch in anderen Organen statt, welcher Natur ist dieser Process? muss der ganze in Form von Harnstoff ausgeschiedene Stickstoff vorerst die Form von kohlsaurem resp. carbaminsaurem Ammoniak annehmen, oder kann ein Theil des Harnstoffs durch einen anderen chemischen Vorgang entstehen? — Dies alles sind Fragen, die zur Zeit mehr oder weniger offen dastehen. Bis vor Kurzem wurde in allen hierauf bezüglichen Untersuchungen

hauptsächlich die Bedeutung der Leber für den Umwandlungsprocess des kohlen sauren resp. carbaminsauren Ammoniaks berücksichtigt. Ebenso waren die Schwankungen des Ammoniakgehaltes im Blute und den Organen unter verschiedenen Bedingungen, wie seine Entstehung und seine Topographie, vollständig unbekannt. Der Grund hiervon war, dass es bis jetzt an einer passenden Methode für die quantitative Ammoniakbestimmung in eiweiss haltigen Flüssigkeiten fehlte. Professor M. Nencki, in voller Würdigung der Wichtigkeit genauer Daten für das Verständniss der Stickstoffmetamorphose, hat sich die Aufgabe gestellt, eine passende Methode der Ammoniakbestimmung zu finden, und es gelang ihm in der That, in Gemeinschaft mit J. Zaleski, eine solche Methode auszuarbeiten.¹⁾ Diese Methode ist leicht ausführbar; sie erfordert nur sorgfältige Befolgung der von den Autoren gegebenen Vorschriften, um richtige Resultate zu liefern.

Mit Hilfe dieser Methode wurden die ersten zuverlässigen Ammoniakbestimmungen im Blute und verschiedenen Organen normaler Thiere, sowie operirter Hunde mit Eck'scher Fistel, seitens Nencki, Pawlow und Zaleski,²⁾ ausgeführt. Später im Jahre 1897 erschien eine neue Arbeit von Nencki und Pawlow,³⁾ wo die Daten namentlich in Betreff Eck'scher Hunde vervollständigt wurden. In letzter Zeit habe auch ich solche Bestimmungen ausgeführt, deren Resultate ich im Vorliegenden mittheile.

Was nun die chemische Methodik anbelangt, so habe ich die Bestimmungen des Gesamtstickstoffs nach Kjeldahl-Gunning, des Harnstoffs nach Schöndorff, des Ammoniaks im Harn nach Schlösing und im Blute und Organen nach Zaleski und Nencki ausgeführt. Die von mir angeführten Zahlen für den Harn stellen den mittleren Werth aus zwei Parallelbestimmungen dar.

1) Ueber die Bestimmung des Ammoniaks in thierischen Flüssigkeiten u. Geweben. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XXXVII, S. 385.

2) Ueber den Ammoniakgehalt des Blutes u. der Organe u. die Harnstoffbildung bei den Säugethieren. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XXXVII, S. 26.

3) Ibid., Bd. XXXVIII, S. 215.

Versuch 1.

15. XI. 96. Ein männlicher Hund, 21,7 kg. schwer, wurde längere Zeit mit Hafergrütze gefüttert. 7 Stunden nach der letzten Fütterung wurden ihm aus der A.femoralis 140 ccm. Blut entnommen. Erst gegen Abend lieferte der Hund 60 ccm. Harn. Im Blut wurde auf je 100 gr. 0,9 mgr. Ammoniak (Mittelwerth aus zwei Parallelbestimmungen) gefunden:

In 100 ccm. Harn	Gesamtstickstoff	1,4498 gr.	
» » » »	Harnstoffstickstoff	1,1818 »	81,52 ^o / _o
» » » »	Ammoniakstickstoff	0,0767 »	5,31 »
» » » »	N der übrigen Verbindungen	—	13,17 »

Versuch 2.

14. XII. 96. Ein männlicher Hund, 26,21 kg. schwer, wurde lange Zeit mit Hafergrütze ernährt. Aus der A. femoralis wurden 140 ccm. Blut zur Analyse entnommen.

In 100 gr. Blut	1,17 mgr. NH ₃	} Mittel 1,2 mgr.
» » » »	1,23 » »	

Der unmittelbar vor der Blutentziehung gewonnene Harn zeigte eine alkalische Reaction.

In 100 ccm. Harn	Gesamtstickstoff	0,6151 gr.
» » » »	Harnstoffstickstoff	0,5093 » 82,82 ^o / _o
» » » »	Ammoniakstickstoff	0,0124 » 2,01 »
» » » »	N der übr. Verbind.	— 15,17 »

10. II. 97. Derselbe Hund. Gewicht 30,33 kg. Dieselbe Fütterung mit Hafergrütze. Vom 3. bis 6. II. täglich 800 gr. Fleisch und dann wieder Hafergrütze. Aus der A.femoralis 120 ccm. Blut entnommen.

In 100 gr. Blut	1,54 mgr. NH ₃	} Mittel 1,53 mgr.
» » » »	1,53 » »	

Der unmittelbar vor dem Blutentziehen gewonnene Harn war schwach alkalisch.

In 100 ccm.	Gesamtstickstoff	0,5068 gr.
» » »	Ammoniakstickstoff	0,0235 » 4,63 ^o / _o

Versuch 3.

27. II. 97. Ein männlicher Hund, 25,7 kg. schwer, mit Hafergrütze ernährt, bekam die letzte Fütterung um 12 Uhr.

Das Blut in einer Menge von 180 ccm. wurde ihm um 12¹/₂ Uhr entzogen.

In 100 gr. Blut	1,20 mgr. NH ₃	} Mittel 1,08 mgr.
» » » »	0,96 » »	

Versuch 4.

28. IV. 97. Ein männlicher Hund, 15,4 kg. schwer, mit Hafergrütze ernährt, bekommt 1 kg. Fleisch. 29. IV. um 7 Uhr früh 1 kg. Fleisch. Um 11¹/₂ Uhr wurden aus der A. femoralis 120 ccm. Blut entnommen.

In 100 gr. Blut	1,19 mgr. NH ₃	} Mittel 1,11 mgr.
» » » »	1,03 » »	

Der Harn wurde unmittelbar vor der Blutentnahme gewonnen; Reaction schwach sauer.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	3,8654 gr.	
» » » Harnstoffstickstoff	3,3586 »	86,90 %
» » » Ammoniakstickstoff	0,1624 »	4,19 »
» » » N der übr. Verbind.	—	8,91 »

30. IV. 97. Das am 29. Abends und am 30. Morgens dargereichte Fleisch wurde vom Hunde fast gar nicht genommen. Um 11 Uhr schwach saurer Harn entlassen.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	4,3470 gr.	
» » » Harnstoffstickstoff	3,0646 »	70,49 %
» » » Ammoniakstickstoff	0,1890 »	4,34 »
» » » N der übrigen Verbindungen	—	25,17 »

Versuch 5.

2. V. 97. Ein männlicher Hund, 18,6 kg. schwer, mit Hafergrütze längere Zeit ernährt. 20 Stunden nach der letzten Fütterung 120 ccm. Blut aus der A. femoralis entnommen.

In 100 gr. Blut	1,19 mgr. NH ₃	} Mittel 1,19 mgr.
» » » »	1,19 » »	

Der Harn wurde vor der Blutentnahme gewonnen. Reaction alkalisch.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	0,5012 gr.	
» » » Harnstoffstickstoff	0,4112 »	82,04 %
» » » Ammoniakstickstoff	0,0224 »	4,46 »
» » » N der übr. Verbind.	—	13,50 »

3. V. Der 20 Stunden nach der letzten Fütterung gewonnene Harn zeigte neutrale Reaction.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	1,7696 gr.	
» » » Harnstoffstickstoff	1,4308 »	80,85 %
» » » Ammoniakstickstoff	0,1140 »	6,47 »
» » » N der übr. Verbind.	—	12,68 »

Versuch 6.

22. X. Ein männlicher Hund, 22 kg. schwer, wird vom 14. X. täglich mit 800 ccm. Milch und 300 gr. Brod ernährt. Aus der A. femoralis werden 120 ccm. Blut zur Analyse entnommen.

In 100 gr. Blut 0,84 mgr. NH ₃	} Mittel 0,82 mgr.
» » » » 0,81 » »	

Der um 7 Uhr früh in einer Menge von 340 ccm. gelassene Harn reagirte alkalisch.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	0,9404 gr.	
» » » Harnstoffstickstoff	0,7760 »	82,51 %
» » » Ammoniakstickstoff	0,0667 »	7,09 »
» » » N der übr. Verbind.	—	10,40 »

27. X. Gewicht des Hundes 21,5 kg. Um 7 Uhr früh wird Harn von alkalischer Reaction gewonnen.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	1,0300 gr.	
» » » Ammoniakstickstoff	0,0825 »	8,00 %

Versuch 7.

25. X. Ein männlicher Hund, 27,4 kg. schwer, längere Zeit mit Hafergrütze gefüttert, wird durch Verblutung aus der A. femoralis getödtet. Zum letzten Mal 20 Stunden vor der Operation gefüttert. Die Ammoniakbestimmung wurde im Blut, Rückenmark und Gehirn vorgenommen und sofort nach der Section ausgeführt.

		Gewicht der zur Bestimmung genommenen Substanz in gr.
In 100 gr. Blut	0,85 mgr. NH ₃	64 gr.
» » » Gehirn	10,0 » »	60 »
» » » Rückenmark	5,57 » »	18 »

Versuch 8.

Um zu erfahren, ob nicht das der Leber durch die V. portae zugeführte Ammoniak zum Theil mit der Galle wieder ausgeschieden werde, habe ich letztere auf ihren Ammoniakgehalt untersucht. Die Galle wurde mir aus dem Laboratorium von Prof. Pawlow von einem Hunde mit Gallenfistel geliefert. Zur Bestimmung wurden 68 gr. Galle genommen und auf je 100 gr. 0,43 mgr. Ammoniak erhalten.

Versuch 9.

Ein männlicher Hund wird seit dem 27. X. täglich mit 800 gr. ungekochtem Fleisch und 1 Liter Hafergrütze ernährt. Letzte Fütterung 2 Stunden vor der Operation. Gewicht am Tage des Versuchs 32,8 kg. Am 1. November durch Verbluten aus der A. carotis communis getödtet. Der Analyse wurden Blut, Lungen, Leber, Gehirn, Rückenmark, Nieren, Kopf- und Herzmuskeln unterworfen. Bei der Section wurde der Magen mit Futter überfüllt gefunden.

Es wurde Ammoniak gefunden in 100 gr.:

		Gewicht der zur Bestimmung genommenen Substanz.
Blut	1,12 mgr.	83 gr.
Gehirn	8,0 »	87 »
Rückenmark	6,59 »	24 »
Lungen	11,36 »	64 »
Leber	27,13 »	59 »
Nieren	18,45 »	60 »
Kopfmuskeln	18,51 »	49 »
Herzmuskeln	18,10 »	57 »

Fügen wir zu den obenerwähnten Ammoniakbestimmungen noch die nach der Methode Zaleski-Nencki ausgeführten von Winterberg¹⁾ im Blute gesunder und kranker Individuen und im Hundeblut sowie die von Dr. N. W. Krainsky²⁾ im Blute

1) Winterberg, Ueber den Ammoniakgehalt des menschlichen Blutes unter physiol. u. pathol. Verhältnissen. Vorläuf. Mittheil. Wien. Klin. Wochenschr. 1897. S. 330.

2) N. W. Krainsky, Zur Lehre von der Pathologie der Epilepsie. Lief. II. Charkow, 1896, S. 48 (Russisch), siehe auch Maly's Jahresbericht über das Jahr 1896, S. 771.

von Epileptikern während der freien Zwischenräume und der Anfälle hinzu, so sind hiermit alle zuverlässigen Bestimmungen über die Topographie des Ammoniaks im thierischen Organismus erschöpft.

In der beigefügten Tabelle (siehe Tabelle 1, S. 456, 457) habe ich alle Daten über die topographische Vertheilung des Ammoniaks von Zaleski, Nencki, Pawlow und auch die meinigen zusammengestellt.

Was nun die Bestimmungen von Winterberg anbetrifft, so hat dieser Autor in 12 Fällen bei normalen Individuen im Mittel 0,96 mgr. NH_3 auf 100 ccm. Blut gefunden; dabei bemerkt er, dass die Schwankungen in Betreff des Ammoniakgehaltes nach beiden Seiten sehr unbedeutend waren. Seine Zahlen stimmen vollständig mit denen im Hundeblood überein. Ganz anders ist es mit den Bestimmungen von Dr. Krainsky. Er fand nämlich bei einem Epileptiker Tsch. (Fall 1) «während eines freien Zwischenraums — es war kein Anfall 5 Tage vor, sowie 4 Tage nach der Analyse» — 4,3 mgr. (!) NH_3 in 100 ccm. Blut. Bei anderen Epileptikern fand er während des Anfalles in 100 ccm. Blut 5,61 mgr., 7,086 mgr. und 8,5 mgr. NH_3 . Diese Zahlen von Krainsky sind so hoch, dass es sehr wünschenswerth wäre, in Anbetracht der Wichtigkeit dieser Frage solche Bestimmungen zu wiederholen und fortzusetzen.

Eine genauere Betrachtung der in der Tabelle angeführten Zahlen zeigt folgendes:

1) Unter allen untersuchten thierischen Organen und Flüssigkeiten weist das arterielle Blut eine grosse Constanz in Betreff des Ammoniakgehaltes auf. Dasselbe muss auch für Menschenblut auf Grund der Bestimmungen von Winterberg angenommen werden. Als Mittelwerth für den Ammoniakgehalt in 100 gr. Hundeblood bei mässiger Fleischkost kann man 1,44 rechnen, bei Fütterung mit Milch und Brot 1,12; bei Menschen 0,96 mgr. in 100 ccm. Bei reichlicher langdauernder Fütterung von Hunden mit Fleisch kann die Ammoniakmenge im arteriellen Blut bedeutend anwachsen; in 3 solchen Fällen, wie aus der Tabelle ersichtlich, ist sie auf 2,4 mgr. in 100 gr. Blut gestiegen.

Tabelle 1.

Tabelle 1.

Ammoniakgehalt in Flüssigkeiten, Geweben und Organen des normalen thierischen Organismus.

Thiergattung, Fütterungsart	Gewicht	Fütterungszeit vor d. Operation	Ammoniakgehalt in mg r.										auf 100 gr. Substanz.										Autor.					
			Arteriell Blut	Blut aus der V. cava inferior	Blut aus der V. portae	Blut aus der V. hepatica	Blut aus der V. pancreatic	Blut aus der V. mesenterica	Blut aus der V. gastrica	Blut aus der V. haemorrhoid.	Lymph	Leber	Milz	Muskeln	Gehirn	Rückenmark	Nieren	Lungen	Magenschleimhaut	Mageninhalt	Darmschleimhaut	Darminhalt		Magensaft	Harn			
Hunde.	19	3 St.	1,65	—	—	—	—	—	—	—	—	—	25,7	13,0	23,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Vers. 1)	
Wurden zuerst auf Fleischkost gehalten.	17	4 1/2	1,4	—	8,4	—	—	—	—	—	—	—	33,4	—	34,7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	» 2)	
Zu gewisser, hier angegebener Zeit vor d. Operation bekamen sie 800 bis 1000 gr. Fleisch, manchmal noch Milch dazu.	18	7	1,3	1,1	5,6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	» 3)	
	35	7	1,5	1,9	—	—	12,0	8,7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	» 4)	
	27,6	9	1,7	3,3	—	—	13,3	4,8	—	5,8	—	—	29,0	16,7	10,7	10,7	—	20,3	—	—	—	—	—	—	—	—	» 5)	
	20,1	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	22,8	—	9,2	—	—	—	—	37,1?	16,4	23,0	42,6	—	—	—	» 6)	
	22,3	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	21,2	—	—	—	—	—	—	52,8	24,3	41,7	40,2	5,4	—	—	» 7)	
	15,5	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	19,4	—	—	—	—	—	—	43,2	9,9	28,9	22,4	—	—	—	» 8)	
	19,5	6	—	—	4,0	1,8	8,2	—	6,7	—	0,57	—	12,2	—	—	—	—	—	—	44,9	—	—	—	—	—	—	» 9)	
	54	5	—	—	3,7	1,95	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	144,4	—	—	» 10)	
	34,2	5	—	—	3,8	0,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	» 11)	
	17,2	5	—	—	3,5	1,5	—	—	—	—	—	—	13,7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	» 12)	
	32,8	2	1,12	—	—	—	—	—	—	—	—	—	27,1	—	—	—	—	—	—	31,8	22,4	—	—	—	—	—	—	1)
Reichliche vorangehende Fleischfütterung.	38,4	4	2,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	18,51* 18,10*	8,0	6,59	18,45	11,36	—	—	—	—	—	—	—	—	—	» 9)
Fütterung mit Hafergrütze auf Knochen- und Fleischbrühe aufgekocht.	25,1	2	2,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	67,7	2)	
	36	—	2,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	152,3	3)	
Fütterung mit Milch und Brod.	21,7	7	0,9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4)
Oesophagotomie bei Scheinfütterung Schaf	26,2	4	1,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Vers. 1)
	25,7	2 1/2	1,08	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2)
	15,4	4 1/2	1,11	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3)
	18,6	20	1,19	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4)
	27,4	20	0,82	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5)
	30,6	2	1,53	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6)
	22	15	0,82	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	7)
	—	—	2,7?	—	—	—	—	—	—	—	—	—	7,0	9,1	11,3	5,5	—	12,3	6,5	16,0	3,4	9,4	29,0	—	—	—	—	8)
	33	20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	21,3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	9)
	23	—	0,7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	13,9	—	—	—	—	—	—	42,2	—	24,6	—	4,0	—	—	—	M. Nencki und J. Pawlow (Lundberg)
	21,2	—	1,1	2,9	3,3	—	—	—	—	—	—	—	10,4	—	5,9	—	—	—	—	10,9	6,0	7,2	15,5	—	—	—	—	J. Zaleski, M. Nencki und J. Pawlow
Kaninchen .	—	—	1,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4,3	—	5,1	—	—	—	—	11,4	7,0	—	—	—	—	—	—	—
Pferd	—	—	2,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4,3	—	5,3	—	—	—	—	—	8,5	3,2	—	—	—	—	—	—
	—	—	2,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	21,6	—	7,7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

1) Ein wohlgenährter Hund, hungerte 6 Tage vor dem Versuch, bekam 900 g Fleisch vor dem Versuch.
 2) N (NH₃) 2,31 % Gesamtstickstoff.
 3) 5,1 %.
 4) 5,31 %.
 5) 2,01 %.

4,19 %.
 4,46 %.
 4,63 %.
 7,09 %.
 Kopfmuskeln.
 Herzmuskel.

2) Das Pfortaderblut zur Zeit der Verdauung enthält bedeutende Mengen von NH_3 , nämlich 3,5—8,4 mgr. auf 100 gr. Die Pfortaderäste, die aus den Verdauungsdrüsen stammen, sind in dieser Hinsicht noch reicher. In der *V. haemorrhoidalis* ist weniger NH_3 als in den obenerwähnten Venen enthalten. Das Blut der *V. hepatica* gleicht in Bezug auf die Ammoniakmenge dem arteriellen.

3) Die Magen- und Darmschleimhaut ist zur Verdauungszeit nach Fleischkost bedeutend reicher an Ammoniak als bei hungernden oder mit Brot und Milch gefütterten Thieren. Bei Scheinfütterung oesophagotomirter Hunde enthält die Magen- und Darmschleimhaut ebensoviel NH_3 wie bei Hunden zur Zeit der Verdauung nach Fleischkost.

4) Die Lymphe enthält auch zur Verdauungszeit weniger NH_3 als das arterielle Blut.

5) Was nun die Ammoniakmenge in anderen Organen und Geweben anbelangt, so erscheint sie sehr schwankend; es fehlt noch an Beobachtungen in dieser Richtung unter verschiedenen Bedingungen, vorläufig aber können wir das vorhandene Material für verschiedene Schlussfolgerungen, z. B. über die Bedeutung der Leber für die Ammoniakumsetzung, nur unter Berücksichtigung der gefundenen Schwankungsgrenzen benutzen. Wie wir später sehen werden, erlaubt das vorhandene Material, schon jetzt einige nicht uninteressante Schlüsse zu ziehen.

Die angestellten und oben angeführten Untersuchungen über die topographische Vertheilung des Ammoniaks im thierischen Organismus haben etwas Licht in das bis auf die letzte Zeit dunkel gebliebene Gebiet der Ammoniakphysiologie gebracht. Wir wissen jetzt, dass die in den Zellen der Verdauungsdrüsen (des Magens und des Pancreas) und der Darmschleimhaut zur Zeit der Verdauung sich abspielende Metamorphose von einer Ammoniakabspaltung begleitet wird, und dieses Ammoniak wird dann durch das aus dem Verdauungstractus abfließende Blut der *V. portae* zugeleitet und weiter in der Leber in Harnstoff umgearbeitet. Dass in der That der bedeutende Theil des in dem Pfortadersystem vorhandenen Ammoniaks den in den

Drüsenzellen sich abspielenden Processen zu verdanken ist, geht aus der von mir schon öfters citirten Arbeit von Nencki, Pawlow und Zaleski hervor.

Analog können wir mit vollem Recht erwarten, dass auch in den Speicheldrüsen bei ihrer Thätigkeit eine Ammoniakbildung stattfindet, und dieses Ammoniak müssen wir in den Drüsen selbst während dieser Thätigkeit und in dem aus ihnen abfliessenden Blut suchen. In dem Speichel selbst dürfte wohl keine grosse Ammoniakmenge vorhanden sein; zu diesem Schluss berechtigt uns die unbedeutende Ammoniakmenge im Magensaft; ausserdem wird diese Annahme durch die direkte Bestimmung im Speichel eines Eck'schen Hundes nach Erbrechen bestätigt. In einem solchen Fall fand ich 2,56 mgr. NH_3 auf 100 ccm. Speichel. Infolge dessen erscheint die Angabe Wurster's,¹⁾ der in 100 gr. Speichel 13,6 mgr. NH_3 gefunden hat, etwas zweifelhaft.

Die Drüsenhätigkeit ist natürlich nicht die ausschliessliche Quelle für das Ammoniak im thierischen Organismus. Wir finden das Ammoniak in allen Organen der durch Verblutung getödteten Thiere und zwar in bedeutend grösserer Menge als im Blute desselben Thieres; so z. B. enthalten 100 gr. arteriellen Blutes bei Hunden, die mit Fleisch gefüttert waren, im Mittel 1,44 mgr. NH_3 , während 100 gr. Muskeln derselben Hunde im Mittel 19,1 mgr. enthalten. Hierbei ist es interessant, zu bemerken, dass trotz der grossen Schwankungen der Ammoniakmenge in verschiedenen Organen die Menge desselben im Blut unter normalen Verhältnissen fast unverändert bleibt; die Gewebe und Organe also halten es gewissermassen fest und scheiden es nur allmählich in das Blut aus; das Gehirn dagegen, wie wir später sehen werden, besitzt die Fähigkeit, das Ammoniak aus dem zirculirenden Blut sogar anzuziehen. Diese Thatsache enthält an sich nichts Aussergewöhnliches und Neues. Die Fähigkeit der Nervensubstanz, gewisse dem Organismus einverleibte Arzneistoffe anzuziehen und festzuhalten, ist ja längst bekannt.

1) Wurster. Maly's Jahresbericht 1889, S. 229.

Es fragt sich nun, welcher Theil des im Organismus gebildeten Ammoniaks aus dem Magendarmkanal seinen Ursprung hat und welcher aus anderen im Organismus sich abspielenden Processen stammt? Was geschieht nun weiter mit diesem Ammoniak?

Um wenigstens annähernd auf die erste Frage antworten zu können, muss man die Menge des durch die Leber eines Thieres während der Verdauung strömenden Blutes wissen; man muss dazu die Geschwindigkeit des Blutstromes in der V. portae und A. hepatica bestimmen. Die Stromgeschwindigkeit in der V. portae wurde von A. Beck,¹⁾ im Laboratorium des Prof. Zybalski in Krakau an 3 curarisirten resp. chloroformirten Hunden mittelst des Photohämatometers von Zybalski ausgeführt. Die Blutquantität, die durch die Pfortader pro die durchfließt, war wie folgt:

Gewicht des Hundes in kg.	Gewicht der Leber in gr.	in 24 Stunden durchfließende Blutmenge in Liter	durch 1 gr. Leber- substanz in 24 Stunden durchfließende Blut- menge in Liter
7,5	220	170	0,77
9,5	263	200	0,78
16	420	250	0,66

Von den oben erwähnten Zahlen betrachtet der Verfasser die Ergebnisse der zwei ersteren Versuche, die an hungernden Thieren ausgeführt wurden, als die zuverlässigsten. Für die A. hepatica blieb leider die Menge unbekannt. Nehmen wir, natürlich ganz hypothetisch, an, dass jede Stunde eine ebensolche Menge auch durch die A. hepatica durchfließt, und geben wir zu, dass das Gewicht der Leber d. h. ihre Blutfüllung unverändert bleibt, dass also die Menge des in einer Stunde abfließenden Blutes der Summe des durch die V. portae und A. hepatica zufließenden Blutes gleich bleibt, so können wir z. B. für den 9,5 kg. schweren Hund folgende Berechnung anstellen: im Laufe einer Stunde führt die V. portae der Leber $83,3 \times 5,1$ mgr. (Mittelwerth in 100 ccm Pfortaderblut) = 0,4248 gr. NH_3 zu; in derselben Zeit die A. hepatica $83,3 \times 1,5$ (Mittelwerth des

1) Vgl. Malys Jahresber. für 1895, S. 176.

Ammoniaks im arteriellen Blut)=0,1249 gr.; in Summa also wird der Leber im Laufe einer Stunde 0,5497 gr. NH_3 zugeführt; in der ganzen Verdauungszeit, die wir von einer 10 stündigen Dauer annehmen — 5,497 gr. In derselben Zeit fließt aus der Leber durch die V. hepatica 16660 ccm. Blut (8330×2) ab, das in je 100 ccm. im Mittel 1,4 mgr. NH_3 , im Ganzen also 2,3324 gr. NH_3 enthält; infolge dessen sind 5,4970—2,3324 =3,1646 gr. NH_3 in der Leber in Harnstoff umgewandelt worden und haben 5,58 gr. geliefert. Diese Rechnung ist natürlich hypothetisch, sie deutet nur an, wie die von uns berührte Frage gelöst werden kann. Jedenfalls kann man sagen, dass der Verdauungstractus einen ziemlich ansehnlichen Theil des im Organismus aus dem Darminhalt wie aus den Verdauungsdrüsen gebildeten Ammoniaks liefert. Wir erachten es als bewiesen, dass das Ammoniak, welches aus dem Verdauungstractus stammt, vollständig durch die Leber in Harnstoff umgebildet werde: denn, obwohl das mit der V. hepatica abfließende Blut doch NH_3 enthält, bleibt die Menge des letzteren dieselbe, wie in dem dem Verdauungstractus zugeführten arteriellen Blut. Infolge dessen verschwindet in der Leber der ganze Ueberschuss an Ammoniak, der dem aus dem Verdauungstractus zufließenden Blute beigemischt ist. Was geschieht aber mit dem Ammoniak, welches einen anderen Ursprung hat? Dass es in Harnstoff umgewandelt wird, wissen wir aus den vielen zu dem Zweck angestellten Untersuchungen. Aber wo? das ist eine offene Frage.

Schröder's¹⁾ Durchblutungsversuche mit Zusatz von kohlen-saurem Ammoniak an den ausgeschnittenen, aber überlebenden Muskeln und Nieren lehren, dass in diesen Organen anscheinend eine Umwandlung des Ammoniaks in Harnstoff nicht stattfindet: dieser Umstand sowie die weiter unten mitgetheilten Ergebnisse lassen vermuthen, dass wir nicht zu weit gehen, wenn wir annehmen, dass, wenn nicht die Gesamtmenge, so doch der Haupttheil des Ammoniaks eben in der Leber eine Umwandlung in Harnstoff erleide.

1) Schröder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XV.

So gestalten sich die Verhältnisse unter normalen Bedingungen bei ungehinderter Leberfunction.

Um die Bedeutung der letzteren für die Harnstoffbildung überhaupt und die Ammoniakmetamorphose im Speciellen zu erforschen, wurden Versuche mit totaler oder partieller Leberverödung angestellt, wobei man, wie oben gesagt, aus dem Verhältniss zwischen dem Ammoniakstickstoff des Harns und dem Gesamt- oder Harnstoffstickstoff oder beiden zusammen einen Einblick in die hierauf bezügliche Function der Leber zu erlangen hoffte.

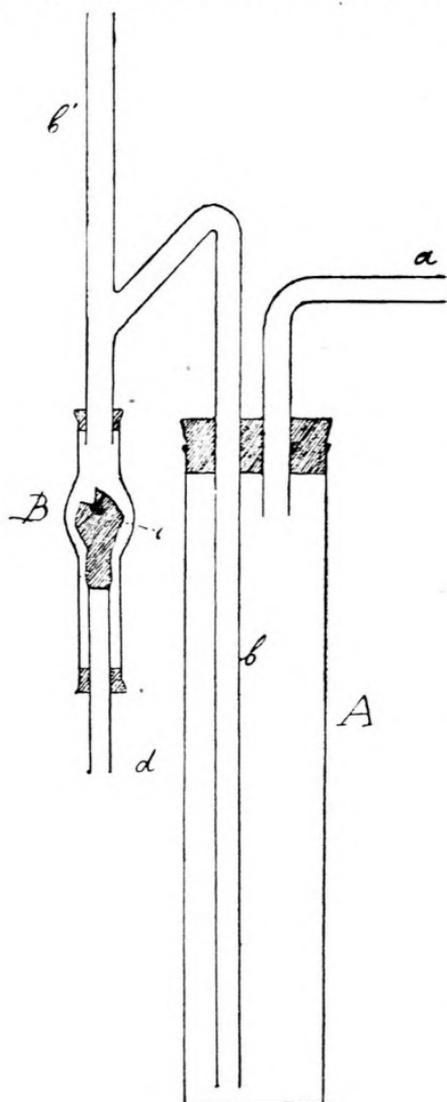
Zum Zweck der Verödung der Leberzellen bediente man sich folgender Methoden: partielle Exstirpation (v. Meister), Exstirpation der Leber mit Abfuhr des Pfortaderblutes durch Nahtvereinigung der V. portae mit der V. renalis sin. (Schröder), Unterbindung der A. coeliaca und der AA. mesaraicae (Slosse), Injection von Säurelösungen durch den Gallengang (Lieblein), Eck'sche Fistel, einfache oder mit nachheriger Unterbindung der A. hepatica, oder Leberexstirpation (Pawlow, Nencki), Unterbindung der V. portae unmittelbar vor dem Eintritt in die Leber mit nachfolgender Unterbindung des peripheren Endes der V. cava inf. und Vereinigung der V. portae mit der V. cava durch einen Glasring (Queirolo). Unter allen diesen Methoden muss die von Prof. Pawlow als die beste gelten; sie wurde zu Ehren des Autors, der zuerst die Idee zu dieser Methode angegeben und sie zu verwirklichen suchte, die Eck'sche Fistel genannt. Von verschiedener Seite werden die Methoden Queirolo's und Prof. Pawlow's miteinander verwechselt; sie müssen vielmehr streng auseinander gehalten werden, deshalb wäre es rathsam, die letzte als Eck-Pawlow'sche Fistel zu bezeichnen, da das gewünschte Resultat nur durch genaues Einhalten aller von Pawlow und Massen angegebenen Vorschriften erzielt werden kann.

Sämmtliche Hunde, die mir zu Versuchen dienten, wurden von Prof. Pawlow nach seiner Methode operirt, wofür ich ihm meinen herzlichsten Dank ausspreche.

Ausser der Erforschung der Veränderungen in der Bildung und Ausscheidung des Ammoniaks und des Harnstoffs

nach Ausschaltung der Leber aus dem Pfortaderkreislaufe suchte ich auch zu ermitteln, ob die Eck'schen Hunde im Vergiftungsstadium nicht NH_3 mit der ausgeathmeten Luft ausscheiden. Aus den Untersuchungen der Autoren, welche NH_3 in der ausgeathmeten Luft normaler sowie solcher Thiere, denen kohlen-

saures Ammoniak subcutan injicirt war, suchten, kann man als bewiesen annehmen, dass die ausgeathmete Luft kein NH_3 enthält.¹⁾ Daraus folgt aber durchaus nicht, dass es auch bei den Eck'schen Hunden im Vergiftungsstadium fehlt, denn wir wissen ja, dass zu dieser Zeit eben die Ammoniakmenge im Organismus anwächst. Um die ausgeathmete Luft zu untersuchen, habe ich zuerst eine Maske für den Kopf des Hundes mit einer hinten angebrachten Kautschukkapuze zur Befestigung am Halse verwendet. Eine gläserne Abführöhre wurde mit einem Müller'schen Ventil verbunden, dessen erstes für den Durchtritt der ausgeathmeten Luft bestimmtes Gefäss mit titrirter Schwefelsäure, das andere mit Wasser gefüllt war. Aus der Beschreibung des Versuchs I ist ersichtlich, dass diese



1) S. Voit. Physiologie des Stoffwechsels.

Knierim l. c. — Münzer u. Neustadt, Maly's Jahresber. XXVI. Bd. 1897. S. 764. Die Angaben einiger Autoren, die in der ausgeathmeten Luft NH_3 gefunden haben wollen, beruhen auf unrichtigen Methoden.

Methode sich unbrauchbar erwiesen hat, deshalb war die Versuchsanordnung im Versuch II eine andere.

Um ausschliesslich Luft aus den Lungen zu bekommen, wurden die Hunde tracheotomirt und eine gewöhnliche Lüer-sche Canüle eingeführt; während des Versuches wurde letztere durch eine Trendelenburg'sche Canüle ersetzt und deren äusseres Ende mit einem Apparat, welcher eine bestimmte Quantität titrirter H_2SO_4 enthielt, in Verbindung gesetzt. Die Construction des Apparates ist aus der Zeichnung leicht verständlich. Hierbei sei nur bemerkt, dass *c* ein Kautschukventil darstellt, welches die eingeathmete Luft leicht durchlässt, den Austritt aber der ausgeathmeten hindert. Das Ende der Röhre *b'* wird mit der Tracheal-Canüle verbunden. Dieser Apparat ist sehr bequem und hindert in keiner Weise das freie Athmen der Thiere.

Versuch I.¹⁾

Einem Hund, der schon früher zu Versuchszwecken diente (s. Versuch I, Seite 451), wurde am 20. October von Prof. Pawlow eine Eck'sche Fistel angelegt. Die Operation verlief glatt. Gewicht des Hundes 21,4 kg. Nachoperationsperiode normal.

Einige Zeit nach der Operation begann die Fütterung des Hundes mit 450 gr. Brod und 900 ccm. Milch täglich. Die Nahrung wurde in drei Abschnitten gereicht.

4. XII. Aus der A. femoralis 120 ccm. Blut entnommen. Bald nach der Blutentnahme zeigten sich die ersten Vergiftungserscheinungen, wie sie bei den Eck'schen Hunden hervortreten. Der sich selbst überlassene Hund befindet sich in steter Bewegung, hört auf das Rufen nur wenig, der Gang ist ataktisch. Das Blut und der gleich nach der Blutentnahme gelassene Harn wurden analysirt und ergaben folgende Resultate:

Blut:

- 1) 50 gr. enthalten 0,55 mgr. NH_3 ; 100—1,1 mgr.
- 2) 69 » » 0,81 » » ; 100—1,1 »

1) Sämmtliche Daten stellen Mittelwerthe aus 2 Parallelbestimmungen dar.

Harn stark alkalisch.

In 100 ccm. Harngesamtstickstoff	1,5400	gr.	
» » » Harnstoffstickstoff . .	1,1791	»	76,56 %
» » » Ammoniakstickstoff . .	0,0813	»	5,28 »
» » » N. der übr. Verbind. . .	—		18,16 »

5. XII. Der Hund ist normal. Analyse einer Frühharnportion:

In 100 ccm. Gesamtstickstoff . .	2,8562	gr.	
» » » Harnstoffstickstoff . .	2,2229	»	77,77 %
» » » Ammoniakstickstoff . .	0,1751	»	6,13 »
» » » N. der übr. Verbind. . .	—		16,10 »

Seit dem 6. XII. bekommt der Hund täglich 1200 ccm. Milch. Gewicht 18,12 kg.

7. XII. — 18,22 kg.; 8. XII. — 18,22; 9. XII. — 18,17 kg.; 10. XII. — 18,22.

Der Hund bleibt die ganze Zeit normal.

16. XII. Um 1 Uhr 30 Min. zum ersten Mal 200 gr. und um 5 Uhr 30 Min. wieder 200 gr. Fleisch dargereicht.

17. XII. Um 7 Uhr früh 200 gr. Fleisch; um 12 Uhr 200 gr.; Abends 200 gr.

18. XII. Am Morgen zeigen sich beim Hunde leichte Vergiftungserscheinungen, er weigert sich, jede Fleischnahrung anzunehmen. Um 10 Uhr 30 Min. wurden mittelst einer Schlundsonde 100 gr. Fleischpulver und 600 ccm. Milch in den Magen eingeführt. Das Vergiftungsbild wird immer klarer. Der Gang des in steter Bewegung sich befindenden Thieres wird mehr schwankend, Ataxie ist deutlich ausgesprochen.

Der Hund, der zuerst auf das Rufen nur schwach reagirt, wird apathisch. Er schleicht umher, sich immer an die Wand drückend, und scheint mit Vorliebe die engsten Passagen aufzusuchen; manchmal verbirgt er sich in einer Ecke, den gebeugten Kopf gegen die Wand gestemmt, und steht eine Zeit lang mit gespreizten Beinen da, indem er sich mit dem ganzen Körper hin und her wiegt. Dann beginnt von Neuem ein Umherschweifen, wobei das Sehvermögen immer schwächer wird, der Hund stösst fortwährend auf verschiedene im Wege stehende Gegenstände, die Sensibilität ist herabgesetzt

und verschwindet am Ende vollständig. In dieser Zeit, um 12 Uhr Mittags, wird der Hund zur Untersuchung am Gestell aufgehängt und die ausgeathmete Luft auf ihren Ammoniakgehalt geprüft. Das Thier hängt wie ein Sack; es wird nun die auf Seite 463 beschriebene Maske angebracht und ihre Röhre mit dem Müller'schen Ventile in Verbindung gesetzt. Die Respiration ist normal, ca. 20 in 1 Minute. Um 1 Uhr 15 Min. stellen sich Brechbewegungen ein, die Maske wird entfernt; die Respiration ist plötzlich unregelmässig geworden. Da dem Thier ein schnelles Ende droht, wird nun beschlossen, ihm das Blut zu entziehen, aber während der Vorbereitungen stirbt das Thier. Die sofort ausgeführte Section zeigte die Anwesenheit von Speisebrei in den Bronchienverzweigungen. Der Versuch ist also misslungen, weil die Maske für Respirationsuntersuchungen solcher Hunde im Vergiftungsstadium sich unbrauchbar erwiesen hat; die Untersuchung der ausgeathmeten Luft dauerte nur 1 Stunde 15 Min., wobei die Vergiftung ihren Höhepunkt noch nicht erreicht hat. Wie die Autopsie zeigte, war die Communication zwischen den Venen genügend gross ausgefallen, ein collateraler Kreislauf hat sich nicht gebildet; Leber und Nieren waren stellenweise fettig degenerirt. Während der Section wurde Blut aus dem Herzen und Harn aus der Blase entnommen.

In 100 gr. Blut 3,28 mgr. NH_3 .

Harn reagirt alkalisch

In 100 ccm. Gesamtstickstoff . 4,1470 gr.

» » » Ammoniakstickstoff 0,2858 » 6,89%

Die Harnstoffbestimmung ist verloren gegangen.

Die Untersuchung der im Laufe von 1 Stunde 15 Min. ausgeathmeten Luft auf Ammoniak ergab ein negatives Resultat.

Versuch II.

15. V. 97. Dem im Versuch IV (S. 452) erwähnten Hund wurde von Prof. Pawlow die Eck'sche Fistel angelegt. Die Operation gelang gut. Gewicht des Hundes 13,35 kg.

Seit dem 18. V. bekommt der Hund täglich 800 ccm. Milch und 200 gr. Brod. Die Fütterung erfolgt in 4 Abschnitten.

21. V. Um 9 Uhr früh wurde der direkt vom Hund gelassene Harn einer Analyse unterworfen. Reaction stark alkalisch.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	2,2204 gr.	
» » » Harnstoffstickstoff	1,5820 »	71,20%
» » » Ammoniakstickstoff	0,1316 »	5,92 »
» » » N der übr. Verbind.	—	22,88 »

23. V. Harn 10 Min. nach der letzten und 4 Stunden nach der vorletzten Fütterung, Reaction stark alkalisch.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	1,2922 gr.	
» » » Harnstoffstickstoff	0,8792 »	68,40%
» » » Ammoniakstickstoff	0,0950 »	7,36 »
» » » N der übr. Verbind.	—	24,24 »

24. V. Frühharn, vor der Fütterung, Reaction stark alkalisch.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	1,0780 gr.	
» » » Harnstoffstickstoff	0,6524 »	60,50%
» „ » Ammoniakstickstoff	0,1302 »	12,07 »
» » » N der übr. Verbind.	—	27,43 »

27. V. Frühharn, vor der Fütterung, Reaction stark alkalisch. Wegen der spärlichen Quantität konnte eine Untersuchung auf Harnstoff nicht ausgeführt werden.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	1,3944 gr.	
» » » Ammoniakstickstoff	0,0532 »	3,8%

28. V. Auftreten der ersten Vergiftungssymptome, wie sie bei Eck'schen Hunden beobachtet werden. Ataxie sehr schwach ausgesprochen, der Hund frisst wenig, im Laufe des ganzen Tages wurde nur eine kleine Portion verzehrt. Der in einer Menge von 40 ccm. gelassene Harn ist klar; in der Kälte und beim Ansäuern bildet sich kein Harnsäuresediment.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	1,2488 gr.	
» » » Harnstoffstickstoff	0,9397 »	75,89%
» » » Ammoniakstickstoff	0,1456 »	11,65 »
» » » N der übr. Verbind.	—	12,46 »

29. V. Die Vergiftungssymptome sind fast verschwunden, es bleibt nur eine kaum merkbare Ataxie zurück. Der Hund frisst nichts ausser etwas Brod mit Milch benetzt. Analysirt wurden 2 Harnportionen, eine um 7 Uhr früh und eine um 11 Uhr Vormittags gelassene. 1. Portion. Reaction alkalisch,

fast kein Niederschlag von Tripelphosphat. Der mit HCl angesäuerte und 12 Stunden stehen gebliebene Harn zeigte keine Ausscheidung von Harnsäure.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	1,0080 gr.	
» » » Harnstoffstickstoff	0,6972 »	69,16%
» » » Ammoniakstickstoff	0,0560 »	5,50 »
» » » N der übr. Verbind.	—	25,34 »

2. Portion. Reaction stärker alkalisch als in der 1. Portion, nach dem Lackmuspapier zu urtheilen, auch der Tripelphosphatniederschlag ist in dieser Harnportion reichlicher als in der ersten. Nach zwölfstündigem Stehen und Ansäuern mit HCl bildet sich ein kleiner Niederschlag von Harnsäure.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	1,3944 gr.	
» » » Harnstoffstickstoff	1,1060 »	79,31%
» » » Ammoniakstickstoff	0,0420 »	3,01 »
» » » N der übr. Verbind.	—	17,68 »

30. V. Frisst nur etwas mit Milch benetztes Brod, Milch allein wird verweigert.

31. V. Idem. Es wird Harn gelassen von alkalischer Reaction. Beim Ansäuern bildet sich kein Harnsäureniederschlag.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	0,5404 gr.	
» » » Harnstoffstickstoff	0,3584 »	66,3%
» » » Ammoniakstickstoff	0,0630 »	11,6 »
» » » N der übr. Verbind.	—	22,1 »

1., 2., 3. VI. Der Hund frisst sehr wenig. Der Harn bleibt die ganze Zeit alkalisch und zeigt einen reichlichen Niederschlag von harnsaurem Ammoniak und Tripelphosphat.

4. VI. Gewicht des Hundes 12,2 kg. Temperatur Morgens 38,4°; Abends 38°. Der Hund frisst nichts. Der um 12 Uhr Mittags erhaltene Harn zeigt alkalische Reaction und einen reichlichen Niederschlag von harnsaurem Ammoniak und Tripelphosphat.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	2,9092 gr.	
» » » Harnstoffstickstoff	2,1905 »	75,29%
» » » Ammoniakstickstoff	0,3080 »	10,60 »
» » » N der übr. Verbind.	—	14,11 »

5. VI. Gewicht 11,9 kg. Temperatur Morgens 38,4°. Der Hund nimmt weder Milch noch Brod. Um 1 Uhr Nach-

mittags wird 1 hartes Ei und 1 kleines Brödchen dargereicht, um 3 Uhr 1 Ei, um 5 Uhr 1 Ei und um 6 Uhr 2 Eier, im Ganzen also 5 Eier von 210 gr. Gewicht. Der Hund frass die Eier mit grosser Gier.

6. VI. Gewicht 11,9 kg. Temperatur Morgens 38,7°. Um 9 Uhr früh hat der Hund 2 Eier, um 1 Uhr noch 2 Eier, um 5 Uhr 3 Eier, im Ganzen also 7 Eier von 287 gr. Gewicht aufgefressen. Respiration beschleunigt. Der Frühharn ist klar, der um 12 Uhr gelassene mit Harngries.

Analyse des Frühharns:

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	1,6436 gr.	
» » » Harnstoffstickstoff	1,2320 »	74,95 %
» » » Ammoniakstickstoff	0,1582 »	9,62 »
» » » N der übr. Verbind.	—	15,43 »

7. VI. Gewicht 12,05 kg. Temperatur Morgens 38,6°, Abends 38,2°. An diesem Tage hat der Hund 8 Eier von 340 gr. Gewicht aufgefressen. Abends hatte er ein wenig erbrochen. Die ganze an diesem Tage gewonnene Harnmenge betrug 160 ccm. Spec. Gew. 1,020. Reaction alkalisch.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	1,8956 gr.	
» » » Harnstoffstickstoff	1,3524 »	71,35 %
» » » Ammoniakstickstoff	0,2072 »	10,91 »
» » » N der übr. Verbind.	—	17,74 »

8. VI. Gewicht 12,05 kg. Temperatur Morgens 39,5°, Abends 38,6°. Der Hund bekam im Laufe des Tages 11 Eier von 450 gr. Gewicht. Harn von alkalischer Reaction mit spärlichem Niederschlag.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	1,2824 gr.	
» » » Harnstoffstickstoff	0,9352 »	72,69 %
» » » Ammoniakstickstoff	0,1400 »	10,91 »
» » » N der übr. Verbind.	—	16,40 »

9. VI. In der Nacht Erbrechen. Gewicht des Hundes 11,7 kg. Temperatur Morgens 39,1°, Abends 38,6°. Frisst wieder nichts. Harn 190 ccm., spec. Gew. 1,027. Reaction alkalisch, fast kein Niederschlag.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	1,8480 gr.	
» » » Harnstoffstickstoff	1,5036 »	81,36 %
» » » Ammoniakstickstoff	0,0742 »	4,01 »
» » » N der übr. Verbind.	—	14,63 »

10. VI. Gewicht 11,7 kg. Temperatur Morgens 39,7°, Abends 38,5°. Der Hund frisst nichts. Aus der A. femoralis wurden 100 ccm. Blut entnommen, ohne Narkose die Tracheotomie vorgenommen und eine gewöhnliche Lüer'sche Silberkanüle eingeführt.

In 100 gr. Blut wurde als Mittel aus zwei Parallelbestimmungen 1,1 mgr. NH₃ (1. Bestimmung 1,0, 2. Bestimmung 1,2) gefunden.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	2,6740 gr.	
» » » Harnstoffstickstoff	2,3156 »	86,59%
» » » Ammoniakstickstoff	0,1848 »	6,8 »
» » » N der übr. Verbind.	—	6,61 »

11. VI. Gewicht des Hundes 11,7 kg. Temperatur Morgens 38,4°, Abends 38,6°.

Um 12 Uhr Mittags bekam der Hund 400 gr. Fleisch, um 4 Uhr 270 gr. Wurst, um 1 Uhr Nachts 130 gr. Wurst. Das Aussehen des Hundes bleibt normal. Starker Durst. Wasser wird ad libitum dargereicht. Um 1 Uhr Nachts wird trüber Harn von 1,013 spec. Gew. gewonnen.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	0,8008 gr.	
» » » Ammoniakstickstoff	0,0308 »	3,84%

12. VI. Gewicht des Hundes 12,88 kg. Temperatur Morgens 38,7°, Abends 38,9°. In drei Abschnitten (7 Uhr Morgens, 12 Uhr Mittags und 7 Uhr Abends) wurden 1200 gr. Fleisch dargereicht.

Um 12 Uhr Mittags 320 ccm. Harn gewonnen. Reaction alkalisch. Spec. Gew. 1017.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	1,1032 gr.	
» » » Ammoniakstickstoff	0,0784 »	7,10%

13. VI. Gewicht 12,55 kg. Temperatur Morgens 38,7°, Abends 39,1°. Im Laufe des Tages hat der Hund ca. 800 gr. Fleisch aufgefressen. Harn 750 ccm., Reaction alkalisch.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	2,1420 gr.	
» » » Ammoniakstickstoff	0,2072 »	9,67%

14. VI. Gewicht 12,28 kg. Temperatur Morgens 39,5°, Abends 39,5°. Der Hund frisst nichts. Um 11½ Uhr wurden per Schlundsonde 100 gr. Fleischpulver und 500 ccm. Milch in den Magen eingeführt. Um 12½ Uhr Erbrechen. In den

Brechmassen befanden sich ausser dem Fleischpulver noch ca. 300 gr. Fleisch in ganzen Stücken; um 2 Uhr wiederum Erbrechen, in den Brechmassen wieder ca. 300 gr. Fleisch in ganzen Stücken.

Um 12 Uhr Mittags wurde Harn von alkalischer Reaction mit einem Harnsäure- und Tripelphosphatniederschlag gelassen.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	4,1800 gr.	
» » » Ammoniakstickstoff	0,1148 »	2,74%

Gegen Abend macht sich bei dem Hunde schwach ausgesprochene Ataxie bemerkbar.

15. VI. Temperatur Morgens 37,8°, Abends 38,2°. Gewicht des Hundes 12,2 kg. Durch die Sonde 500 ccm. Milch und 100 gr. Fleischpulver eingeführt. Nach einiger Zeit trat Erbrechen ein.

16. VI. Gewicht des Hundes 12,3 kg. Temperatur Morgens 38,1°, Abends 38,7°. In einzelnen Abschnitten wurden dem Hunde in den Magen per Sonde 200 gr. Fleischpulver und 1000 ccm. Milch eingeführt. Dreimaliges Erbrechen. Um 12 Uhr Mittags wurde alkalischer Harn gelassen.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff	2,2064 gr.	
» » » Ammoniakstickstoff	0,1624 »	7,36%

17. VI. Gewicht 11,3 kg. Temperatur Morgens 38,3°, Abends 39,2°. In 2 Abschnitten wurden per Sonde 100 gr. Fleischpulver und 1000 ccm. Milch in den Magen eingeführt. Einmaliges Erbrechen.

18. VI. Gewicht 11,16 kg. Temperatur Morgens 38,1°, Abends 38,9°. Sehr schwache Vergiftungserscheinungen, die sich nur in leichter Ataxie äussern. Von 11¹/₂ bis 1¹/₂ Uhr wurde eine Untersuchung der ausgeathmeten Luft vorgenommen. Um 3 Uhr Nachmittags wurden 50 gr Fleischpulver und 200 ccm. Milch per Sonde in den Magen eingeführt und von 4 bis 5¹/₂ Uhr die Respirationsuntersuchung wieder fortgesetzt.

19. VI. Gewicht 11,2 kg. Temperatur Morgens 38,1°, Abends 39,6°. Um 11 Uhr per Sonde 100 gr. Fleischpulver und 500 ccm. Milch in den Magen eingeführt. Bald nachher Erbrechen. Abends gegen 5 Uhr zeigten sich beim Hunde Vergiftungserscheinungen, er wird aufgeregt, befindet sich in steter

Bewegung, der Gang ist ataktisch; dann trat Amaurose, Sensibilitätsverlust, Respirationsbeschleunigung bis zu 60 Athemzügen in einer Minute auf. In solchem Zustande wurde um 5³/₄ Uhr Abends beim Hunde die Respirationsuntersuchung auf Ammoniak eingeleitet, die Untersuchung dauerte bis 9¹/₄ Abends. Während der Untersuchung wird der Hund manchmal unruhig.

Der Puls ist sehr frequent und hart, 200—120, Respiration beschleunigt, 72—60 in einer Minute. Die Pupillenerweiterung scheint mit der Puls- und Respirationsbeschleunigung, die Pupillenverengerung mit der Puls- und Respirationsverlangsamung gleichen Schritt zu halten. Die schon vor dem Versuch eingetretene Salivation wurde während des Versuches stärker; der Speichel wurde aufgesammelt. Erbrechen; die Brechmassen, gleichfalls gesammelt, zeigten eine stark saure Reaction. Zu Ende des Versuchs, als der Hund freigelassen und auf den Fussboden gestellt wurde, ging er schwankend, sich an die Wand haltend und öfters stehend bleibend, um das Gleichgewicht nicht zu verlieren, was ihm aber nicht immer gelingt. Allmählich nur besserte sich der Zustand des Hundes.

Die Analyse des Speichels und des Erbrochenen auf NH_3 ergab folgende Resultate:

In 100 gr. Speichel	2,56 mgr. NH_3
» 100 » Brechmassen	12,18 » NH_3 .

Beim Respirationsversuch vom 18. und 19. Juni passirte die ausgethmete Luft durch eine und dieselbe Quantität Schwefelsäure, so dass letztere im Laufe von 2 Tagen 7 Stunden hindurch mit der Respirationsluft in Berührung kam. In den Apparat wurden 30 ccm. $\frac{1}{10}$ normale H_2SO_4 , mit Wasser bis auf 50 ccm. verdünnt, hineingebracht, bei Rücktitrirung wurden 29,7 ccm. $\frac{1}{10}$ KOH verbraucht, so dass man sagen kann, die ausgeathmete Luft enthalte kein NH_3 .

20. VI. Der Hund sieht schwächlich aus, die Vergiftungserscheinungen sind zurückgetreten. Um 4 Uhr Nachmittags bekam er per Schlundsonde 100 gr. Fleischpulver und 300 ccm. Milch. Gegen 7 Uhr Erbrechen. Temperatur um 8 Uhr Abends 39,6°; um 10 Uhr 40,6°. Um 11 Uhr Abends

wurden wieder 100 gr. Fleischpulver und 300 ccm. Milch eingeführt. Der Hund wird bald aufgeregt, er wandelt umher; Gehör-, Gesichtssinn und Sensibilität sind erhalten; er bleibt aber theilnahmlos und befindet sich in einer Art Betäubung. Anfangs reagirt er einen Moment auf den Ruf, kehrt aber schnell wieder in den früheren Zustand zurück. Das Aussehen des Hundes ist erbärmlich; die Ruthe ist stark eingeknickt, der Rücken gebogen, der Gang stolpernd. Gehör-, Gesichtssinn und Sensibilität nehmen allmählich ab, schwinden aber nicht vollständig. Um 12³/₄ Uhr Nachts beginnt die Respirationsuntersuchung. Respiration und Puls etwas langsamer als den Tag vorher. Die erste Zeit ist der Hund am Gestell etwas unruhig, später wird er ganz ruhig, die Sensibilität verschwindet; der Hund hängt im Gestell auf Leintüchern wie eine Leiche. Während des Versuchs Erbrechen; der gelassene Harn wird in ein Becherglas gesammelt. Um 2¹/₂ Uhr Nachts lässt der Zustand des Hundes den baldigen Tod vermuthen, er wird losgebunden und auf den Tisch gelegt. Aus der A. cruralis wird das Blut entnommen, wobei der Hund ganz bewegungslos bleibt, trotzdem er nicht angebunden ist, worauf bald exitus erfolgt. Die Section zeigt, dass die Leber mit allen benachbarten Organen: rechter Niere, Därmen, Magen durch zarte Membranen verwachsen ist; in diesen Membranen ziehen zur Leber kleine venöse Gefässe. Um zur Venennaht zu gelangen, musste man zuerst die gebildeten Verwachsungen auseinanderreißen. Die Venenfistel ist klein, ca. 5 mm. Die Leber ist stellenweise fettig degenerirt. Zur Untersuchung auf Ammoniak wurden ausser dem Blut die Nieren, Pancreas, Leber, Lunge, Muskeln, Gehirn, Magen- und Darmschleimhaut und deren Inhalt genommen. Das Blut, die Leber, der Magen- und Darminhalt wurden sofort analysirt, das Uebrige auf Eis gestellt und mit Salicylsäure bestreut. Nach Vollendung der ersten Serienanalyse, d. i. nach 5 Stunden, wurden Pancreas, Lungen, Magen- und Darmschleimhaut der Analyse unterworfen. 6 Stunden später, als die zweite Serienanalyse vollendet war, ging ich zur dritten und letzten: Gehirn, Muskeln, Blut und Nieren über. Sämmtliche Analysen wurden also von 3¹/₂ Uhr

früh bis 10 Uhr Abends desselben Tages ausgeführt und damit der Fäulnisseintritt vermieden. Bei dieser Arbeit leistete mir der Assistent der chemischen Abtheilung Dr. J. A. Zaleski wesentliche Hülfe; ohne diese wäre es mir nicht möglich gewesen, in einer so kurzen Zeit 12 Ammoniakbestimmungen auszuführen. Ich kann nicht unterlassen, ihm meinen verbindlichsten Dank für diese wahrlich freundschaftliche Hülfe auszusprechen.

Der Harn wurde auf seinen Gesamtstickstoff und Ammoniak untersucht, wobei der Harn aus der Versuchszeit und der post mortem aus der Harnblase gewonnene einer besonderen Bestimmung unterworfen waren.

1. Portion, während der Versuchszeit gesammelt:

In 100 ccm. Gesamtstickstoff 2,1532 gr.
 » 100 » Ammoniakstickstoff 0,0224 » = 1,04 %.

2. Portion, post mortem entnommen:

In 100 ccm. Gesamtstickstoff 2,4164 gr.
 » 100 » Ammoniakstickstoff 0,0624 » = 2,58 %.

In der ausgeathmeten Luft fand sich kein NH_3 .

Die Analyse der Organe ergab folgende Resultate (NH_3 in mgr. auf 100 gr. Substanz):

1) Blut	$\left. \begin{array}{l} 1,15 \\ 1,00 \end{array} \right\}$	Mittel	1,07 mgr.
2) Lungen		10,79 »
3) Magenschleimhaut		17,89 »
4) Mageninhalt		54,06 »
5) Darmschleimhaut		17,62 »
6) Darminhalt		123,60 »
7) Pancreas		27,13 »
8) Leber		17,51 »
9) Muskeln		33,12 »
10) Nieren		25,71 »
11) Gehirn		21,09 »

Versuch 3.

Der Hund wurde am 13. Oktober 1897 von Professor Pawlow operirt. Gewicht vor der Operation 16,1 kg. Die Nachoperationsperiode verlief normal. Die Operation scheint in Betreff der Grösse der Fistel gut gelungen, da beim Hunde schon nach verhältnissmässig kleinen Fleischstücken Vergif-

tungserscheinungen, die für Eck'sche Hunde so charakteristisch sind, hervorgerufen werden. Dieser Hund diente zuerst Herrn Dr. Popelski zu seinen Versuchszwecken und wurde mit Zucker gefüttert; nach Beendigung seiner Versuche wurde der Hund mir freundlichst überlassen. Die letzte Zuckerfütterung fand am 12. Oktober statt, mir wurde der Hund am 14. Oktober überliefert. Der Hund sieht sehr abgemagert und schwach aus, weist jede Nahrung zurück; am 29. Oktober wurden ihm per Schlundsonde 200 ccm. Milch eingeführt. Gewicht des Hundes 11,1 kg. Der zur Analyse gewonnene Harn ist sehr trübe und concentrirt, mit einer grossen Quantität suspendirter Urate; Reaction alkalisch.

In 100 ccm. Gesamtstickstoff 2,5176 gr.

» 100 » Ammoniakstickstoff 0,1678 » = 6,66 %.

Da ich befürchtete, dass der Hund bald an Erschöpfung zu Grunde gehen würde, wurde beschlossen, am 15. Oktober den Versuch zu beginnen. An diesem Hunde sollte untersucht werden, ob das verfütterte Glycocoll unverändert in den Harn übergehe, ferner sollte, falls eine starke Vergiftung aufträte, die ausgeathmete Luft auf ihren Ammoniakgehalt untersucht werden. Auch war die Ammoniakbestimmung im Blute und einigen Organen dieses Hundes in Aussicht genommen.

Am 15. Oktober betrug das Gewicht des Hundes 11 kg., Temperatur 38,4°. Es sollten 10 gr. Glycocoll in 2 Abschnitten dargereicht werden. Diese Menge wurde deshalb gewählt, weil, wie die Versuche von M. Nencki und O. Schultzen¹⁾ gelehrt haben, eine Darreichung von je 15 gr. Glycocoll bei einem normalen Hunde von 7—9 kg. Gewicht zwei Tage nacheinander keine Vergiftungserscheinungen bewirkt und das ganze Glycocoll im Harn in Form von Harnstoff wieder ausgeschieden wird. Um 10 Uhr 20 Min. wurden dem Hunde 100 ccm. Milch mit 5 gr. darin gelöstem Glycocoll durch die Sonde eingeführt. Um 11 Uhr lieferte der

1) O. Schultzen u. M. Nencki, Ueber die Vorstufen des Harnstoffs im Organismus. Bericht d. deutsch. chem. Gesellschaft. II. Jahrg. 1889, S. 566—571.

Hund eine kleine Quantität von verhältnissmässig klarem Harn. Um 11 Uhr 30 Min. wird der Hund unruhig, beim Anbinden wechselt er immer seine Lage. Gegen 12 Uhr 15 Min. wird sein Zustand immer aufgeregter. Sobald er losgebunden wird, fängt das Wandeln durch das Laboratorium an, denn anders als «Wandeln» kann dieses ziellose Herumstolpern nicht bezeichnet werden. Das dargereichte Wasser wird mit grosser Gier getrunken. 1 Uhr 45 Min. Das Gehör ist erhalten, wie aus den Ohrenbewegungen, mit welchen der Hund auf das Anrufen oder Pfeifen reagirt, hervorgeht. Das Sehvermögen ist gleichfalls erhalten, aber bedeutend herabgesetzt; wenn man während des Trinkens den Wassernapf etwas senkt oder bei Seite schiebt, so fängt der Hund an, mit der Schnauze in der Luft herumzufahren, ohne den Napf zu finden. Auch die Sensibilität ist erhalten. Der Gang ist ataktisch, unsicher. Der Zustand des Hundes ist jämmerlich, die Ruthe stark eingezogen, der Rücken gebogen; der Hund verliert zuweilen das Gleichgewicht und fällt nieder; der Versuch, sich aufzurichten, gelingt selten zum ersten Mal, gewöhnlich sinkt er einige Male wieder zu Boden. Endlich aufgerichtet und wieder im Gleichgewicht, fängt er von Neuem an, herumzuwandeln. Gehör-, Gesichtssinn, Sensibilität werden stumpfer und schwinden endlich vollständig. Um 4 Uhr starker epileptischer Anfall; nach dem Anfall bleibt der Hund in einem comatösen Zustand ganz bewegungslos liegen. Bis 7 Uhr Abends waren noch zwei epileptische Anfälle eingetreten und um 8 Uhr starb der Hund, ohne das Bewusstsein wieder zu gewinnen. Auch hier, wie in allen Todesfällen Eck'scher Hunde, konnte man bemerken, dass die Herzthätigkeit sich noch verhältnissmässig lange nach dem Respirationsstillstande fortsetzte. Die Section wurde gleich nach dem Tode des Hundes vorgenommen. Die Leber ist fast gar nicht verkleinert, stellenweise fettig degenerirt; der scharfe Rand eines Leberlappens ist etwas mit dem Netz verwachsen; von einer Bildung eines collateralen Kreislaufs ist nichts zu bemerken. Die Venenfistel ist genügend gross, ca. 1 cm. im Querschnitt. Die Nieren sind hyperämisch, stellenweise fettig degenerirt. Die Venen der Bauchhöhle sind stark

überfüllt, der Magen leer, der Dünndarm gleichfalls leer und von Gasen mässig aufgetrieben, der Dickdarm mit Fäcalmassen vollgestopft. Zur Analyse wurden genommen: Blut aus dem Herzen, Leber, Gehirn und Harn aus der Harnblase. In der letzteren waren 70 ccm. verhältnissmässig klaren Harns von alkalischer Reaction. Das Blut, die Leber und das Gehirn wurden sofort analysirt und lieferten folgende Resultate:

In 100 gr. Blut	5,6 mgr. NH ₃		
» » » Leber	18,21	»	»
» » » Gehirn	44,56	»	»

Der aus der Harnblase gewonnene Harn wird mit dem um 11 Uhr gelassenen zusammengemischt, im Ganzen waren es 100 ccm. Die Untersuchung auf Glycocoll fiel negativ aus. Mein Verfahren bestand im Folgenden. Der Harn wurde zuerst mit einer Lösung von Phosphorwolframsäure, die ich gewöhnlich bei solchen Analysen anwende, gefällt, das Filtrat mit *calcaria hydrica pulverata sicca* neutralisirt, der Niederschlag abfiltrirt und durch das Filtrat ein CO₂-Strom zur Entfernung des Calcium hindurchgeleitet. Dieses Filtrat wurde nach Sättigung mit CO₂ zur Trockne verdampft, mit absolutem Alkohol extrahirt, der Rückstand nach der Alkoholextraction in Wasser gelöst und abfiltrirt. Dieses Filtrat, auf dem Wasserbad eingedampft, stellt also eine wässrige Lösung der von Phosphorwolframsäure nicht fällbaren und in absolutem Alkohol nicht lösbaren Harnsubstanzen vor (1. Lösung). Der Alkohol-extract wurde zur Trockne verdampft, der Rückstand in Wasser gelöst und auf dem Wasserbade concentrirt (2. Lösung).

Die 1. sowie die 2. Lösung wurden mit Kupfercarbonat gemischt und nachher aufgeköcht. Weder die erste, noch die zweite Lösung zeigten irgend welche Spur von Blaufärbung, was auf die Abwesenheit von Glycocoll hinweist.

Dass auf diesem Wege das Glycocoll, falls es im Harn vorhanden ist, sich leicht auffinden lässt, beweist die Kontrollprobe, die ich vorher mit normalem Harn angestellt habe. Zu 200 ccm. normalem Hundeharn wurden 4,2897 gr. Glycocoll zugesetzt und der Harn zur Syrupdicke eingedampft, der Syrup noch warm mit 97^o/oigem Alkohol extrahirt, der Alkohol-extract

zur Trockne verdampft und der Rückstand in 100 ccm. Wasser gelöst. Der Rückstand des eingedampften Harns nach der Alkoholextraction wurde in 75 ccm. Wasser gelöst. Die wässerige Lösung der mittelst Alkohols extrahirten Substanzen wurde mit Phosphorwolframsäure gefällt. Zur völligen Ausfällung von 100 ccm. waren 300 ccm. Phosphorwolframsäure nöthig.

Die wässerige Lösung der mittelst Alkohols nicht extrahirter Harnsubstanzen wurde gleichfalls mit Phosphorwolframsäure gefällt. Zur völligen Ausfällung von 75 ccm. waren nur 75 ccm. Säure nöthig. Die weitere Bearbeitung geschah in gleicher Weise für beide Lösungen: die Flüssigkeiten wurden von den Niederschlägen abfiltrirt, die Filtrate durch Neutralisation mit $\text{Ca}(\text{OH})_2$ von dem Phosphorwolframsäureüberschuss befreit, nach der Entfernung des gebildeten Niederschlages ein CO_2 -Strom durch die Flüssigkeit hindurchgeleitet, die Flüssigkeit nach Sättigung mit CO_2 zur Trockne eingedampft, die Rückstände mit Wasser extrahirt, die Lösungen abfiltrirt, die Filtrate eingedampft und dann durch Kochen mit kohlen saurem Kupfer auf Anwesenheit von Glycocoll geprüft. In dem Alkoholextract war kein Glycocoll vorhanden. Die wässerige Lösung des in Alkohol unlöslichen Rückstandes hat dagegen nach dem Aufkochen mit kohlen saurem Kupfer eine intensiv blaue Farbe angenommen; nach dem Abkühlen der Lösung schied sich das Glycocollkupfersalz in charakteristischer Krystallform aus. Man sieht also, dass das Auffinden von Glycocoll im Harn keine Schwierigkeiten bietet. Was nun die Methode der vorangehenden Bearbeitung des Harns anbelangt, so erscheint die Alkoholextraction des stark eingedampften Harns sehr zweckmässig; das Glycocoll geht in diesen Alkoholextract nicht über, es bleibt ungelöst im Rückstande zurück und kann dann leicht mit Wasser in Gemisch mit einer Spur anderer Harnsubstanzen extrahirt werden; von dieser Beimischung anderer Harnsubstanzen wird es nachher durch Fällung mit Phosphorwolframsäure, die ja das Glycocoll nicht ausfällt, befreit.

Die beigefügte Tabelle stellt den Ammoniakgehalt in Flüssigkeiten, Geweben und Organen Eck'scher Hunde dar (s. Tabelle 2, S. 480, 481).

Bei Durchsicht dieser Tabelle fällt besonders der hohe Ammoniakgehalt des Gehirns ins Auge, eine Vermehrung, die in dem Versuche mit Glycocoll das Vierfache der höchsten unter normalen Verhältnissen beobachteten Zahl ausmacht. Dann ist fast immer eine Ammoniakvermehrung im Blut, manchmal eine recht bedeutende, zu constatiren und endlich öfters, wenn auch nicht immer, eine Vermehrung des Procentgehaltes des Ammoniakstickstoffs im Harn. Es fragt sich nun, ob diese Resultate erlauben, die Ammoniakanhäufung im Organismus als eine constante Folge der Eck'schen Fistel zu betrachten, respective ob diese Anhäufung damit in direktem Zusammenhange steht?

Gehen wir aus von den Resultaten, die uns in dieser Beziehung der Harn und das Blut liefern, so begegnen wir öfters scheinbaren Ausnahmen, und diese Ausnahmen sind häufiger, wenn wir nur den Ammoniakgehalt des Harns und nicht den des Blutes berücksichtigen. Ganz anders gestaltet sich die Sache, wenn wir bei einem vergifteten Eck'schen Hunde die Ammoniakbestimmung nicht nur im Harn und im Blut, sondern auch in den Organen vergleichen. Unter letzteren finden wir immer eine Ammoniakvermehrung im Gehirn; diese Vermehrung findet auch in anderen Organen statt, sie ist nur wegen der schon normaler Weise bestehenden Schwankungen schwer zu constatiren.

Die bei den Eck'schen Hunden im Vergiftungsstadium beobachteten Veränderungen im Ammoniakgehalte können also auf verschiedene Weise gedeutet werden, und zwar:

a) Der Ammoniakgehalt im Blut, im Gehirn und wahrscheinlich in anderen Organen ist im Verhältniss zur Norm erhöht. Der Procentgehalt des Ammoniakstickstoffs im Harn ist gleichfalls gesteigert, der des Harnstoffs aber erniedrigt.

b) Bei erhöhtem Ammoniakgehalt im Blut, Gehirn und in den Organen bleibt das Verhältniss der Stickstoffsubstanzen im Harn untereinander unverändert.

c) Der Ammoniakgehalt im Gehirn und wahrscheinlich in den Organen ist erhöht, im Blut und im Harn stellt seine Menge keine besonderen Abweichungen von der Norm dar.

Auf Grund des Dargelegten besteht das Wesen der Vergiftung bei den Eck'schen Hunden im Folgenden: Der Hund bleibt eine Zeit lang normal, er bekommt stickstoffreiches Futter, seine Verdauungsdrüsen entfalten ihre Thätigkeit und das von der Arbeit der Verdauungsdrüsen herrührende Ammoniak gelangt in das Pfortadersystem; hierzu werden auch die Verdauungsprodukte aus dem Magendarmtractus, d. i. die Albumosen, Peptone, Amidosäuren und NH_3 , zugeführt. Das alles, ohne mit der Leber in Berührung zu kommen, gelangt in den allgemeinen Kreislauf. Die Amidosäuren werden im Organismus oxydirt und liefern gleichfalls Ammoniak. Der ganze Organismus wird in Folge dessen mit Ammoniak überschwemmt: ein Theil von ihm wird durch die Nieren ausgeschieden, ein Theil, welcher mit der *A. hepatica* der Leber zugeführt wird, wird daselbst in Harnstoff umgewandelt, ein Theil sammelt sich im Centralnervensystem und wahrscheinlich in anderen Organen an. Weder im Blut noch im Harn ist zu dieser Zeit ein Ueberschuss an Ammoniak vorhanden, der Hund aber befindet sich nicht mehr in normalen Verhältnissen, denn eine Ammoniakanhäufung in den Organen und speciell im Gehirn kann für den Organismus nicht ohne Folgen bleiben und ruft das Vergiftungsbild hervor. Endlich beginnt die Ammoniakanhäufung auch im Blute, später seine Vermehrung im Harn. Im Falle dass das Thier von den Folgen dieser Vergiftung sich erholt, geben die Gewebe ihren Ammoniak allmählich durch die *A. hepatica* an die Leber ab, welche ihn in Harnstoff verwandelt, wodurch der Organismus von dem Ammoniaküberschuss befreit wird; tritt aber der Tod ein, so erhalten wir verschiedene Resultate in dem Ammoniakgehalt des Harns, des Blutes und der Organe, je nach dem Moment, in welchem der Tod eingetreten ist. Diese Deutung steht keineswegs im Widerspruch mit den vorhandenen Beobachtungen; im Gegentheil, sie steht mit ihnen im Einklang und erklärt die scheinbaren Widersprüche in den gefundenen Harnstoff-

und Ammoniakstickstoffmengen des Harns. So hat z. B. Lieblein¹⁾ in seinen Versuchen mit der Leberverödung keine Veränderungen im Ammoniakgehalt des Harns seiner Hunde gefunden. Winterberg²⁾ hat bei einem nach Lieblein operirten Hunde in 100 ccm. Blut 5 mgr. NH_3 gefunden, welche Menge auf eine Ammoniakanhäufung im Organismus hinweist. Diese Anhäufung kann, wie wir gesehen haben, bis zu einer gewissen Zeit im Harn sich gar nicht kundgeben und somit einen irrthümlichen Schluss veranlassen. Dieser Umstand erklärt vielleicht auch die von Fawitzki bei einem Cirrhotiker im letzten Krankheitsstadium gefundene Ansammlung im Organismus von 4,014 gr. des eingeführten Stickstoffs, ein Umstand, der Münzer so sonderbar vorkommt. Es wäre dies allerdings sonderbar, wenn wir zugeben wollten, dass dieser N in Form von Eiweiss im Organismus sich abgelagert hätte; er wird aber nicht auffällig, wenn wir annehmen, dass der Stickstoff in Form von NH_3 im Organismus zurückbleibt. Andeutungen von dieser Stickstoffablagerung im Organismus der Cirrhotiker finden wir auch bei anderen Autoren. Die Bedingungen, unter welchen eine mehr oder weniger schnelle Ammoniakausscheidung durch die Nieren stattfindet, sind, wie mir scheint, nicht so einfach und klar. Auf Grund des grossen Diffusionsvermögens des kohlen-sauren Ammoniaks dürfen wir nicht ohne Weiteres behaupten, dass dieses Salz nicht im Blute oder in den Organen zurückgehalten werden kann. Während z. B. die Ammoniakmenge im Blut der Fleisch- und Pflanzenfresser die gleiche ist, enthält der Harn der letzteren fast gar kein Ammoniak. Das lässt sich nicht aus dem Diffusionsvermögen erklären, einer Eigenschaft, die allein für die Erklärung solcher Erscheinungen nicht genügt. Der Zucker ist auch ein leicht diffusibler Körper, aber so lange sein Gehalt im Blute nicht einen gewissen Procentsatz erreicht, findet kein Uebergang desselben in den Harn statt. Wenn die Meinung Rumpf's³⁾, welche Vieles für sich hat, dass

1) Die Stickstoffausscheidung nach Leberverödung beim Säugeth. Ar. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. XXXIII, S. 319.

2) Wiener klin. Wochenschr. 1897. S. 330.

3) Rumpf u. Kleine, Zeitschr. f. Biologie. N. F. Bd. XVI, S. 65.

das Ammoniak im Blut sich in Verbindung mit Eiweiss befindet, eine experimentelle Bestätigung erfährt, dann wird vielleicht Klarheit in die hier angedeuteten Erscheinungen gebracht werden. Abgesehen davon, dass ein Theil des Ammoniaks in Form von Salzen einfach zusammengesetzter Säuren in den Geweben enthalten sein kann, ist es sehr wahrscheinlich, dass auch complexe, schwer diffundirbare und in bestimmten Organen enthaltene Proteinstoffe von saurem Charakter das Ammoniak binden. Es können dies solche Stoffe sein, die unter normalen Bedingungen der regressiven Metamorphose anheimfallen und nur in Folge des durch die Eck'sche Fistel veränderten Stoffwechsels in den Organen zurückbleiben. Möglicher Weise sind die beobachteten Vergiftungserscheinungen das Resultat nicht allein der Ammoniakwirkung, sondern auch dieser zurückgehaltenen Substanzen von saurem Charakter. Das Vergiftungsbild bei der Eck'schen Fistel im letzten Stadium hat die grösste Aehnlichkeit mit der Ammoniakvergiftung nach intravenöser Injection; auch enthalten nicht allein das Blut und die Gewebe, sondern auch der Harn, der meistens alkalisch reagirt, einen Ueberschuss von Ammoniak. Gelegentlich der Versuche, die in unserem Institut über die Folgen der totalen Leberexstirpation an Hunden gemacht wurden und die später publicirt werden sollen, haben wir gesehen, dass nach der Entfernung der Leber, selbst trotz einer grossen Menge subcutan injicirter Sodalösung, der Harn mit Eintritt der Krämpfe sauer reagirte, so dass viel wahrscheinlicher hier die Intoxication die Folge der angehäuften complexen Stoffwechselprodukte von saurem Charakter und nicht allein eine Ammoniakvergiftung ist. Auch ist das Vergiftungsbild bei Hunden mit totaler Leberexstirpation (Coma mit terminalen Krämpfen) ein etwas anderes als bei den Hunden mit der Eck'schen Fistel.

Münzer¹⁾ nimmt an, dass die Menge des Ammoniaks im Harn ein Zeichen der «Säuerung des Körpers» sei, während Hallervorden²⁾ denkt, dass das Ammoniak im Organismus die

1) Prager med. Wochenschr. XXII. Nr. 15—19. 1897.

2) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1879. Bd. X, S. 125.

Bestimmung habe, die sich im letzteren bildenden Säuren zu neutralisiren. Rumpf¹⁾ gelangt auf Grund seiner zahlreichen Untersuchungen zu dem Schluss, dass das Verhältniss zwischen der Säure- und Alkaliendarreichung einerseits und der Ammoniakausscheidung andererseits nicht so einfach ist, wie es Hallervorden annimmt. Selbst wenn die Ansichten von Münzer und Hallervorden richtig wären, so sind sie doch für die bei den Eck'schen Hunden beobachteten Erscheinungen nicht zutreffend, da der Harn dieser Hunde fast immer stark alkalisch reagirt. Es ist leicht möglich, dass die Wirkung der Säuren auf die Ammoniakausscheidung eine nur indirekte ist; es ist leicht möglich, dass sie die Oxydationskraft des Organismus herabsetzen und der Uebergang des Ammoniaks in Harnstoff in der Leber beschränkt wird.

Jedenfalls ist der Zusammenhang zwischen der Venenfistel und der Ammoniakanhäufung im Blut ein direkter; in dieser Beziehung ist der Versuch mit Glycocollfütterung der Eck'schen Hunde sehr lehrreich. Das Glycocoll, das für normale Hunde sogar in grossen Dosen ein indifferentes Körper ist, hat bei den Eck'schen Hunden schon in einer Dosis von 5 gr. eine tödtliche Vergiftung hervorgerufen. Im Harn war kein Glycocoll vorhanden, die Ammoniakmenge im Blut und im Gehirn war auffallend vermehrt. Die Quelle dieses Ammoniaks konnte nichts Anderes als das Glycocoll, das im Organismus oxydirt wurde, sein. Von diesem Gesichtspunkte aus wäre es interessant, Fütterungsversuche der Eck'schen Hunde mit verschiedenen Verdauungsprodukten, wie Amidosäuren, Fleischsäure, Hemipecton u. s. w. anzustellen.

Schon in der ersten Mittheilung²⁾ über die bei den Eck'schen Hunden zu Tage tretenden Erscheinungen, die den scharf ausgeprägten urämischen Anfällen sehr ähnlich sind, haben die Autoren die Vermuthung ausgesprochen, ob nicht die Urämie auf einer Vergiftung mit carbaminsaurem Ammoniak beruhe. Winterberg hat, um dieser Frage näher zu treten,

1) l. c.

2) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1893.

in einem Fall von urämischem Coma Ammoniakbestimmungen im Blut nach der Methode Nencki-Zaleski vorgenommen und hat 2 mgr. NH_3 auf 100 ccm. Blut, d. i. doppelt soviel als in der Norm, gefunden. Wahrscheinlich war das Ammoniak auch im Gehirn vermehrt. Winterberg wollte die Urämie auf experimentellem Wege hervorrufen und hat zu diesem Zweck bei Hunden die Nephrotomie ausgeführt; nach 18—36 Stunden hat er den Ammoniakgehalt im Blut bestimmt und ihn ganz normal gefunden.

Ich habe diesen Versuch wiederholt und zu diesem Zweck bei einem 11 kg. schweren Hund die Harnleiter vor dem Eintritt in die Harnblase unterbunden. Die Operation wurde am 6. XI. um 4 Uhr Nachmittags mit allen antiseptischen Cautelen in der Chloroformnarkose ausgeführt. — 7. XI. Temperatur $37,6^\circ$, Puls 84. Der Hund bewegt sich nur mit Mühe; einzelne Muskelzuckungen, unregelmässiger Puls. Die Temperatur sinkt allmählich. — 8. XI. Parese der Hinterbeine, Temperatur $36,5^\circ$. Krampfartige Zuckungen. — 9. XI. Paralyse der Hinterbeine. Temperatur $33,8^\circ$. Puls unregelmässig, 48 in einer Minute. Zeitweise Krämpfe in den Extremitäten, Bewusstsein die ganze Zeit vorhanden. Erbrechen zum ersten Male nach der Operation. Um 5 Uhr wurde der Hund wegen des drohenden Todeseintritts durch Verblutung getötet. Die vorgenommene Section zeigte keine Peritonitis; die Harnleiter sind gut unterbunden, die Lungen hyperämisch, das Herz schlaff, im Pericard ist seröse Flüssigkeit vorhanden. Die Leber ist stellenweise gelb, die Nieren anämisch, die Nierenbecken und Harnleiter erweitert.

Die Ammoniakbestimmung im Blut, Gehirn, Leber und Muskeln hat folgende Resultate ergeben;

Blut	0,6	mgr.	auf	100	gr.
Leber	20,35	»	»	»	»
Gehirn	9,27	»	»	»	»
Muskeln	9,82	»	»	»	»

Eine Ammoniakvermehrung ist also nirgends gefunden worden.

Es wäre aber unrichtig, wollte man daraus die Bedeutung des Ammoniaks in der Urämiepathogenese leugnen, denn

die Urämie ist doch ein bestimmter klinischer Symptomen-complex, freilich ein sehr dehnbarer. Ihre Aetiologie ist nicht immer dieselbe und es ist höchst wahrscheinlich, dass für eine bestimmte Gruppe der sogenannten urämischen Anfälle die Ammoniakanhäufung als nächste Ursache sich herausstellen wird. Um dieser Frage näher zutreten, wäre es wünschenswerth, das Blut urämischer Kranken intra vitam während des Coma und in nachfolgenden Perioden, ebenso das Gehirn nach dem Tode auf ihren Ammoniakgehalt zu prüfen. Dank der Zuvorkommenheit des Oberarztes des Peter-Paul-Hospitals, Dr. Metzler's, und des Prosectors Dr. Delacroix ist es mir durch Vermittlung des Dr. Gerschuny gelungen, 2 Gehirne von Kranken, die an urämischen Anfällen gestorben sind, zu erhalten, wofür ich ihnen hier meinen besten Dank ausspreche.

Fall 1. Mädchen, 5 Jahre alt. Am 11. I. 98 in's Hospital mit einer Nephritis nach überstandem Scharlach überliefert. Status: allgemeiner Hydrops, freie Flüssigkeit in der Bauchhöhle, unbedeutende Herzhypertrophie, im Harn 12^{0/00} Eiweiss, granulirte Cylinder, weisse und rothe Blutkörperchen. — 16. I. urämischer Anfall. Amaurosis. 24stündige Harnmenge 200 ccm. — 19. I. Wiederholung der urämischen Anfälle. Um 1 Uhr 45 Min. Nachts exitus letalis. Das Gehirn wurde am 20. I. um 1 Uhr Nachmittags herausgenommen (die Temperatur im Leichenhause ist etwa 5⁰). Autopsie: Nephritis acuta parenchymatosa post scarlatinam. Oedema pulmonum et cerebri. Pneumonia catarrhalis acuta duplex. Hepar cirrhoticum. Colitis acuta. Anasarca. Ascites. Hyperämia cerebri.

Das Gehirn wurde dem Laboratorium des Instituts für experimentelle Medicin um 4 Uhr Nachmittags desselben Tages überliefert. Gewicht des Gehirns 1187 gr. Die Analyse auf NH₃ hat folgende Resultate ergeben:

in der grauen Substanz 17,03 mgr. pro 100 gr.
» » weissen » 12,85 » » » »

In einer Hirnhemisphäre, die ganz im Mörser verrieben war, d. i. in der weissen und grauen Substanz zusammen, 12,29 mgr.

Fall 2 betrifft einen chirurgischen Kranken, bei welchem die Grundkrankheit (Empyema necessitatis) mit einer acuten Nephritis sich complicirte. 29. I. 98 Thoracotomia. In der Nacht von 8/9. II. tritt plötzlich ein Krampfanfall mit Bewusstlosigkeit ein. Tonische und klonische Krämpfe der Gesichtsmuskulatur, Augenverdrehung, Krämpfe der oberen und unteren Extremitäten. Die Pupillen etwas verengt, Puls gespannt, 104. Reichlicher Schweiß. Die Krämpfe kehren alle 5—10 Min. anfallsweise zurück, dann tritt Delirium ein; um 3 Uhr Nachts ist der Kranke eingeschlafen. 9. II. Reichlicher Schweiß. Das Bewusstsein ist nicht vollständig hergestellt. Puls 104, nicht gespannt, ziemlich voll und regelmässig. Gesicht blass, Pupillen mittelweit, reagiren gut. Zunge feucht, nicht belegt, auf der Zungenspitze Bissspuren. In der rechten Lunge feuchte Rasselgeräusche, in der linken abgeschwächtes Athmen. 10. II. Die Anfälle haben sich nicht wiederholt. Der allgemeine Zustand hat sich gebessert. Harn 200 ccm., saure Reaction, spec. Gew. 1025, reichliches Sediment, viel Eiweiss. 11. II. Puls 102, regelmässig, etwas gespannt. Leichtes Oedem an den Beinen. Harn 40 ccm., viel Eiweiss und Cylinder (hyaline, granulirte, wenig epitheliale). 12. II. Puls 100, regelmässig. Zunge trocken. Oefteres Aufstossen. Volle Anurie. Die Nierenregion ist sehr schmerzhaft beim Druck. Abdomen weich. Husten und ein wenig schleimig-eiteriger Auswurf. 13. II. Exitus letalis um 8 Uhr 30 Min.

Autopsie: Empyema necessitatis pleurae sin. post osteomyelitidem costae XI. sin. Pleuritis duplex et Peripleuritis chronica adhaesiva. Pneumonia catarrhalis dextra inferior. Hepar cirrhoticum et hypertrophicum. Glomerulonephritis acuta duplex maxima. Dilatatio ventriculi. Pneumonia crouposa dextra superior. Sclerosis et Asymmetria cranii. Oedema cerebri et pulmonum. - Urämia.

Die Section wurde am 14. II. ausgeführt und das Gehirn dem Laboratorium an demselben Tage überliefert.

In der grauen Substanz NH_3 11,59 mgr. pro 100 gr.

» » weissen » » 11,95 » » » »

In einer Hirnhemisphäre, die ganz im Mörser verrieben

war, d. i. in der weissen und grauen Substanz zusammen, NH_3 10,48 mgr.

Urtheilen wir nach dem Ammoniakgehalt des Gehirns normaler Hunde, so müssen wir zu dem Schluss gelangen, dass diese beiden Fälle keine Vermehrung der Ammoniakmenge im Gehirn darbieten. Um zu irgend welchen Schlüssen berechtigt zu sein, müsste man Ammoniakbestimmungen im Gehirn normaler Menschen, sowie in einer grösseren Anzahl solcher, die an Urämie gestorben sind, ausführen. Deshalb haben meine Resultate nur eine Bedeutung als Rohmaterial, und ich sehe mich nicht berechtigt, aus ihnen irgend welche Schlüsse zu ziehen.

Aus dem Vorgehenden ist ersichtlich, dass meine Arbeit eine Fortsetzung der Untersuchungen von Nencki und Pawlow und ihrer Schüler bildet, und dass meine Resultate in vollem Einklang mit den von ihnen gezogenen Schlüssen stehen.

In Betreff der im Titel dieser Arbeit aufgestellten Fragen kann man auf Grund der von der Schule Nencki-Pawlow erhaltenen Resultate folgendermassen sich äussern:

Nicht allein die Ammoniaksalze, wie dies zuerst Schröder bewiesen, sondern auch die Amidosäuren der Fettreihe werden in der Leber in Harnstoff übergeführt.

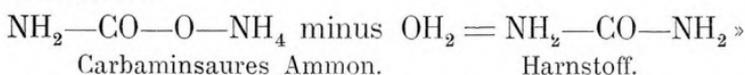
Auf Grund der bisherigen Arbeiten ist es sicher, dass der Harnstoff nicht allein in der Leber, sondern auch in anderen Organen des Thierkörpers entsteht.

Wird das kohlen saure resp. carbaminsaure Ammoniak ausschliesslich in der Leber in Harnstoff umgebildet, oder findet diese Umsetzung an anderen Stellen statt? muss der ganze in Form von Harnstoff ausgeschiedene N vorerst die Form von Ammoniak annehmen, oder kann ein Theil von ihm Harnstoff auf einem anderen Wege liefern? welcher Theil des im Organismus sich bildenden Ammoniaks ist der Drüsen thätigkeit zuzuschreiben, welcher ist eines anderen Ursprungs, und welches sind diese letzten Quellen? Das alles sind Fragen, über die man vorläufig noch nichts Bestimmtes sagen kann. Von dem im Organismus sich bildenden Ammoniak rührt ein ziemlich grosser Theil von der Thätigkeit der Verdauungsdrüsen her; es ist aber unmöglich, genau diesen Theil zu bestimmen; der andere Theil

wird wahrscheinlich in allen Organen und Geweben gebildet, aber Näheres über diese Prozesse wissen wir nicht.

Was den Harnstoffbildungsprocess selbst anbelangt, so hat Nencki schon im Jahre 1872 in der Arbeit «Die Wasserentziehung im Thierkörper»¹⁾ Folgendes ausgesprochen: «Am häufigsten begegnen wir der Wasserentziehung im thierischen Stoffwechsel bei den letzten Gliedern der sogenannten regressiven Metamorphose»

In Bezug auf die Entstehung des Harnstoffs im Thierkörper hat die letzthin publicirte Arbeit von Schultzen helles Licht verbreitet.



Diese rein theoretische Vorstellung von Schultzen-Nencki hat eine factische Bestätigung in der Arbeit von Drechsel gefunden, der zuerst im Blut die Carbaminsäure entdeckte und ihren Uebergang in Harnstoff unter dem Einfluss von Wechselströmen gezeigt hat. Daraus folgt, dass die sogenannte Anhydridtheorie von Schmiedeberg²⁾ nichts als eine schon 6 Jahre vorher aufgestellte Theorie von Schultzen-Nencki ist. Die letztere entspricht mehr dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse. Die Cyantheorie von Salkowski, da sie jeder factischen Grundlage entbehrt, kommt wohl nicht mehr in Betracht.

Für die Aufklärung über die Prozesse, die bei der Harnstoffbildung stattfinden, sind die Versuche von Richet³⁾ und Gottlieb⁴⁾ über die Harnstoffvermehrung in der ausgeschnittenen Leber sowie in den Leberinfusen von Bedeutung. Sie sind in der letzten Zeit von Schwarz⁵⁾ bestätigt worden. Ich habe auch in dieser Richtung Versuche angestellt und eine unbedeutende Harnstoffvermehrung gefunden. In der letzten Zeit wurden verschiedene Untersuchungen über Oxydationsfermente im Thier-

1) Ber. d. deutsch. chem. Gesellschaft, V. Jahrg., 1872.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. VIII, 1878, S. 1.

3) Comp.-Rend., Bd. CXVIII, 1884, S. 1125.

4) Münch. med. Wochenschr., 1896, S. 547.

5) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1898, Bd. XLI, S. 60.

körper publicirt. Am reichlichsten wurde das Oxydationsferment in der Leber gefunden. Es gelang nun Hofmeister,¹⁾ durch vorsichtige Oxydation verschiedene Körper der Fettreihe in ammoniakalischer Lösung mittelst Kaliumpermanganat in Harnstoff überzuführen.

Diese Thatsachen deuten uns die Wege der zukünftigen Forschung an. Leider ist die Bedeutung des Oxydationsferments für die Oxydationsprocesse im thierischen Organismus noch wenig bekannt, sein Oxydationsvermögen wurde nur in vitro an Körpern, die einen normalen Bestandtheil des thierischen Organismus nicht ausmachen, bewiesen, da für Oxydationszwecke gewöhnlich Salicylaldehyd, Methylalkohol und Ameisenaldehyd gebraucht wurden.

Ausser der Oxydation wurde von Drechsel²⁾ Harnstoff durch Hydrolyse des Lysatins erhalten. Der 9. Theil des Harnstoffs im Harn könnte nach Drechsel auf diesem Wege entstehen.

Dem hochgeehrten Herrn Prof. M. v. Nencki spreche ich hiermit meinen herzlichsten Dank für die Leitung dieser meiner Arbeit und für die werthvolle Hülfe an meiner physiologisch-chemischen Ausbildung aus.

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1896.

2) Arch. f. Physiol., 1891, S. 261.