

# Ueber die Vertheilung des Ammoniaks im Blute und den Organen normaler und hungernder Hunde.

Von

W. Horodyński, S. Salaskin und J. Zaleski.

(Aus der chemischen Abtheilung des Institutes für experimentelle Medicin in St. Petersburg.)  
(Der Redaction zugegangen am 25. März 1902.)

Im Jahre 1895 beschrieben Nencki und Zaleski<sup>1)</sup> die von ihnen ausgearbeitete neue Methode zur Bestimmung des Ammoniakgehaltes in den Organen und Flüssigkeiten des thierischen Organismus.

Dank dieser Methode konnten Nencki, Pawlow und ihre Schüler<sup>2)</sup> die Ammoniakvertheilung im Blute und den Organen sowohl normaler, als auch mit Eck'scher Venenfistel versehener Hunde genauer studiren. Die Hauptergebnisse, zu denen Nencki und Pawlow kamen und die dann von ihren Schülern bestätigt wurden, lassen sich im Wesentlichen, wie folgt, zusammenfassen:

1. Das Blut des Pfortadersystems enthält 3—4 Mal mehr Ammoniak als das Arterienblut.

2. Das Arterienblut von Hunden mit Eck'scher Fistel nähert sich in der acuten Vergiftungsperiode seinem Ammoniakgehalte nach dem Pfortaderblute.

1) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 35, S. 385—394.

2) Nencki, Pawlow u. Zaleski, Ebenda, Bd. 37, S. 26—51. — Nencki u. Pawlow, Ebenda, Bd. 38, S. 215. — Salaskin, Diese Zeitschr., Bd. XXV, S. 449—491. — Lundberg, Inaug.-Diss., St. Petersburg, 1897 (russisch). — Salaskin u. Zaleski, Diese Zeitschr., Bd. XXIX, S. 516—552.

3. Die Magen- und Darmschleimhaut, sowie die Bauchspeicheldrüse enthalten auf der Höhe des Verdauungsprocesses bedeutend mehr Ammoniak als in der Ruhe.

4. Der Ammoniakgehalt im Gehirn von Hunden mit Eck'scher Fistel wächst während der Vergiftungsperiode bedeutend an.

5. Alle daraufhin untersuchten Flüssigkeiten, Gewebe und Organe des thierischen Organismus enthalten Ammoniak; jedoch genügen die über diesen Gegenstand gemachten Angaben noch nicht, um aus ihnen bestimmte Schlüsse zu ziehen.

Die erwähnten Ergebnisse gehen nicht über genau festgestellte Thatsachen hinaus, sondern bilden nur eine Verallgemeinerung derselben.

Im Frühjahr 1900 theilte Biedl Herrn Prof. Nencki brieflich mit, dass er sich bei seinen, in Gemeinschaft mit Winterberg und nach der oben erwähnten Methode ausgeführten Bestimmungen nicht von dem nach Nencki, Pawlow und ihren Schülern bestehenden Unterschiede im Ammoniakgehalt des arteriellen und des Pfortaderblutes überzeugen konnte, und dass die Zahlen, die er bei seinen Bestimmungen erhalten habe, niedrigere seien.<sup>1)</sup> Dieselben Ergebnisse veröffentlichten die beiden Verfasser dann in einer vorläufigen Mittheilung.<sup>2)</sup>

Sobald Nencki und Zaleski bei der Prüfung ihrer Methode sich von der Richtigkeit der Befunde Biedl's, dass nämlich die gefundenen  $\text{NH}_3$ -Werthe von dem Verhältniss der zur Bestimmung verwandten Blut- und Kalkwasservolumina abhängen, überzeugt hatten, unterzogen sie ihre Methode einer genauen Untersuchung und modificirten dieselbe, indem sie das Kalkwasser durch Magnesia ersetzten. Wie aus ihrer Beschreibung<sup>3)</sup> hervorgeht, erhält man, dank dieser Modification, Ammoniakwerthe, aus denen man sich nicht nur über den relativen, sondern auch über den absoluten Ammoniakgehalt

1) Nencki u. Zaleski, Diese Zeitschr. (1901). Bd. XXXIII, S. 194.

2) Wiener klin. Wochenschr., 1901, Nr. 8.

3) l. c., S. 193—209.

ein Urtheil verschaffen kann. Sobald die Methode **ausgearbeitet** war und sich in zahlreichen Versuchen als **genau** erwiesen hatte, sah man sich genöthigt, sämtliche Bestimmungen zu wiederholen, um die obenerwähnten Ergebnisse, und vor Allem den Befund Biedl's, dass nämlich der Ammoniakgehalt des Arterien- und Pfortaderblutes nicht jenes constante Verhältniss bietet, auf welches Nencki und Pawlow hingewiesen haben und welches in der ganzen Lehre der Petersburger Schule von der Rolle der Leber in der Ammoniakumwandlung den Grundpfeiler bildet, nachzuprüfen.

Vorliegende Arbeit, welche in ihrem ganzen Umfange noch zu Lebzeiten Nencki's ausgeführt worden ist und an der er selbst beständig und unmittelbar Theil genommen hat, verfolgte diesen eben erwähnten Zweck. In seinem, in Gemeinschaft mit Zaleski veröffentlichten Aufsatz hat Nencki die Hauptergébnisse dieser Untersuchungen bereits angeführt.

Bei unseren Bestimmungen folgten wir auf das Strengste und Genaueste sämtlichen Vorschriften, welche Nencki und Zaleski in ihrer letzten Arbeit geben, und verweisen also, um Wiederholungen zu vermeiden, auf diese, da in ihr alle diesbezüglichen Angaben zu finden sind. Ebenso wenig wollen wir uns damit befassen, die Genauigkeit der Methode nachzuweisen, da diese durch die in der erwähnten Publication angeführten analytischen Daten zur Genüge bekräftigt wird; deshalb gehen wir direkt zur Beschreibung unserer Versuche über.

Die erste Serie von Versuchen wurde an Hunden, welche sich in der Verdauungsperiode befanden, angestellt. Da wir uns durch Kontrollversuche überzeugt hatten, dass die Morphinumarkose den  $\text{NH}_3$ -Gehalt des Blutes nicht beeinflusst, so anästhesirten wir die Thiere vor der Blutentnahme mit Morphinum. In der Tabelle I haben wir die erhaltenen Werthe zusammengestellt.

### Tabelle I.

$\text{NH}_3$ -Gehalt (in Milligrammen ausgedrückt) in 100 g Blut resp. Organe bei in der Verdauungsperiode befindlichen Hunden.

Bezeichnung der Blutsorte und der Organe	I	II	III	IV	V	VI	VII	Mittelwerte bei normalen Hunden	Anmerkungen
Art. cruralis, 1. Portion . . . . .	0,65	0,36	0,21	0,43	0,60	—	0,30	0,41	In Versuch II, III und VII wurde die 1. Portion aus d. A. cruralis vor der Narbengegend die 2. Portion aber gegen Ende der ganzen Operation entnommen.
2. „ . . . . .	—	0,51	0,35	—	—	—	0,28		
V. portae, 1. Portion . . . . .	1,34	2,28	—	1,57	2,44	1,98	1,01	1,85	In Versuch II, V und VII wurde das Blut der V. portae in nach einander entnommenen Portionen analysirt.
2. „ . . . . .	—	2,14	—	—	2,28	—	1,07		
3. „ . . . . .	—	1,89	—	—	2,43	—	—		
V. pancreatico-duodenalis . . . . .	0,83	—	1,08	—	—	2,57	—	0,70	Für Leber und Muskeln wurden in einigen Fällen Parallelbestimmungen ausgeführt. Die Nahrung bestand aus Fleisch und Haferuppe.
V. iliaca communis . . . . .	—	—	—	0,70	—	—	—		
Leber, 1. Portion . . . . .	18,38	21,10	26,42	24,34	20,87	28,79	—	23,27	
2. „ . . . . .	18,15	18,13	28,97	24,44	—	—	—		
3. „ . . . . .	19,70	—	30,00	—	—	—	—		
Muskeln, 1. Portion . . . . .	12,31	13,88	10,46	10,68	—	—	—	12,94	Für Leber und Muskeln wurden in einigen Fällen Parallelbestimmungen ausgeführt. Die Nahrung bestand aus Fleisch und Haferuppe.
2. „ . . . . .	11,54	—	—	8,80	—	—	—		
Pancreas . . . . .	—	—	15,51	27,75	—	15,10	30,02	22,09	Für Leber und Muskeln wurden in einigen Fällen Parallelbestimmungen ausgeführt. Die Nahrung bestand aus Fleisch und Haferuppe.
Gehirn . . . . .	—	10,55	14,39	13,52	9,27	12,04	—	11,95	
Milz . . . . .	—	—	—	14,17	14,78	16,01	13,36	14,58	Für Leber und Muskeln wurden in einigen Fällen Parallelbestimmungen ausgeführt. Die Nahrung bestand aus Fleisch und Haferuppe.
Nieren . . . . .	—	—	—	—	—	16,44	13,15	14,79	
Magenschleimhaut . . . . .	28,61	50,83	41,28	37,27	39,08	40,04	28,35	36,49	Für Leber und Muskeln wurden in einigen Fällen Parallelbestimmungen ausgeführt. Die Nahrung bestand aus Fleisch und Haferuppe.
Darmschleimhaut . . . . .	—	—	—	—	34,46	30,39	—	32,42	
Mageninhalt . . . . .	—	—	—	—	—	19,58	19,95	19,76	Für Leber und Muskeln wurden in einigen Fällen Parallelbestimmungen ausgeführt. Die Nahrung bestand aus Fleisch und Haferuppe.
Darminhalt . . . . .	—	—	—	—	—	26,44	—	26,44	
Gewicht der Hunde . . . . .	20,1 kg	10,4 kg	38,5 kg	13,7 kg	16,0 kg	45,8 kg	22,0 kg	—	Für Leber und Muskeln wurden in einigen Fällen Parallelbestimmungen ausgeführt. Die Nahrung bestand aus Fleisch und Haferuppe.
Zeitpunkt der Operation nach der Nahrungsaufnahme . . . . .	7 St.	6 1/2 St.	5 1/2 St.	5 St.	4 1/2 St.	5 St.	5 St.	—	

Der  $\text{NH}_3$ -Gehalt im Arterienblut beträgt also, wie aus der Tabelle ersichtlich, im Mittel 0,41 mg. Die beobachteten Schwankungen können, in Anbetracht der äusserst geringen absoluten Werthe, als unbedeutend gelten und man kann also mit vollem Recht den Ammoniakgehalt im Arterienblute als ziemlich constant betrachten. Das Pfortaderblut enthält im Mittel 1,85 mg Ammoniak, d. h. 4,5 Mal mehr, als das Arterienblut. Es bleibt also die oben sub 1 erwähnte Thatsache vollkommen in Kraft und die Behauptung von Nencki, Pawlow und ihren Schülern, dass nämlich das Blut der Pfortader und ihrer Verzweigungen an Ammoniak bedeutend reicher ist als das Arterienblut, ist als sicher festgestellt zu betrachten.

Die Ursache dieses verschiedenen Ammoniakgehaltes ist einleuchtend: dem Blute der Pfortader wird aus dem Magendarmkanal das Ammoniak zugeführt (Ammoniak der functionirenden Drüsen und des Inhalts des Verdauungskanals), dieses Ammoniak wird von der Leber in Harnstoff umgesetzt und der Organismus in dieser Weise vor einer Anhäufung des Ammoniaks im Blute geschützt.

Was den Ammoniakgehalt in den Organen anbetrifft, so entspricht er den früher erhobenen Befunden<sup>1)</sup> und weicht für Muskeln, Gehirn, Milz und Nieren in jedem einzelnen Falle nur unbedeutend von den Mittelwerthen ab, während für Leber, Pankreas und Magenschleimhaut sich die Verhältnisse ganz anders gestalten.

Dieser Umstand kann in folgender Weise erklärt werden. Der Eiweissumsatz in den Verdauungsdrüsen wird hauptsächlich durch den Bedarf an den von ihnen producirtten Säften im Verdauungskanal bedingt, da dieser Bedarf jedoch in weiten Grenzen schwankt, so ist auch der  $\text{NH}_3$ -Gehalt der Drüsen ein äusserst wechselnder. Bei der Leber tritt noch die harnstoffbildende Function hinzu. In den übrigen Geweben und Organen aber bildet der Eiweissumsatz, auf die Gewichtseinheit

1) l. c.

bezogen, unter normalen Verhältnissen anscheinend eine ziemlich constante Grösse.

Eine zweite Serie von Versuchen wurde an hungernden Hunden angestellt. Die erhaltenen Werthe sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle II.

NH<sub>3</sub>-Gehalt (in Milligrammen ausgedrückt) in 100 g Blut resp. Organe bei hungernden Hunden.

Bezeichnung der Blutsorte und der Organe	VIII.	IX.	X.	XI.	Mittelwerth bei hungernden Hunden	Mittelwerth bei normalen Hunden
	5 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	8	10	8		
	H u n g e r t a g					
Art. cruralis . . . . .	0,24	0,46	0,41	0,57	0,42	0,41
V. portae . . . . .	1,41	1,38	0,75	1,61	1,29	1,85
V. mesent. sup. . . . .	0,87	1,79	—	1,35	0,95	—
V. iliaca comm. . . . .	0,52	0,77	1,05	0,86	0,80	0,70
Leber . . . . .	7,01	10,63	23,59	28,81	17,51	23,27
Muskeln . . . . .	14,54	—	12,13	16,42	14,36	12,94
Pancreas . . . . .	14,55	16,99	26,64	28,61	21,20	22,09
Gehirn . . . . .	7,86	14,18	9,95	12,76	11,19	11,95
Milz . . . . .	13,90	18,49	21,06	23,94	19,45	14,58
Nieren . . . . .	12,71	17,86	16,29	13,42	15,07	14,79
Magenschleimhaut . . . .	21,65	27,83	37,78	29,09	29,09	36,49
Darmschleimhaut . . . . .	16,78	19,12	20,51	18,45	18,72	32,42
Gewicht der Hunde am Tage des Versuches . . . .	18,6 kg	31,2 kg	15,5 kg	20,5 kg		

Anmerkung. In Versuch VIII, IX und X absolute Inanition, in Versuch XI wurde während der Hungerperiode Wasser gegeben.

Der NH<sub>3</sub>-Gehalt im Arterienblut von hungernden Hunden beträgt also, wie aus der Tabelle ersichtlich, im Mittel (0,42 mg) ebensoviel, wie bei normalen Hunden (0,41 mg). Dieses bestätigt nochmals, dass das Arterienblut bestrebt ist, seinen chemischen Bestand constant zu erhalten. Im Pfortaderblut ist bei hungernden Hunden der NH<sub>3</sub>-Gehalt niedriger, als bei normalen Thieren, doch ist er bedeutend höher, als im arteriellen Blut: das Verhältniss beträgt im Mittel 1 : 3 (bei normalen Hunden 1 : 4,5). Das Blut peri-

pherischer Venen enthält mehr Ammoniak, als das Arterienblut, jedoch weniger, als wie das Pfortaderblut. Das Verhältniss des  $\text{NH}_3$ -Gehaltes im Arterienblut zu demjenigen des Blutes peripherischer Venen beträgt im Mittel 1:2.

Was den Ammoniakgehalt in Organen und Geweben anbetrifft, so ergibt sich aus dem Vergleich der Mittelwerte bei hungernden Hunden mit denjenigen bei normalen Hunden folgendes: mehr  $\text{NH}_3$ -Gehalt enthalten bei hungernden Hunden: Muskeln (10,9<sup>o</sup> o), Milz (33,4<sup>o</sup> o); weniger: Leber (24,7<sup>o</sup> o), Magenschleimhaut (20,3<sup>o</sup> o), Darmschleimhaut (42,2<sup>o</sup> o), Pfortaderblut (30,3<sup>o</sup> o); fast ebensoviel: Pancreas, Nieren und Gehirn: in Betreff des letzteren verdient noch erwähnt zu werden, dass sein  $\text{NH}_3$ -Gehalt nicht mit der Dauer der Hungerperiode anwächst, wie das in anderen Organen der Fall ist.

Der Vergleich der erhaltenen Werte erweist, dass in den Geweben der  $\text{NH}_3$ -Gehalt mit der Dauer des Versuches anwächst.

	$\text{NH}_3$ -Menge in	5 <sup>1</sup> g	8	10. Hungertag
Leber . . . . .	100 g	7.01	10.63	23.59
Pancreas . . . . .	100	14.55	16.99	26.64
Milz . . . . .	100	13.90	18.49	21.06
Magenschleimhaut	100	21.65	27.83	37.78
Darmschleimhaut	100	16.78	19.12	20.51

Wie lässt sich diese Thatsache erklären? Wie bekannt, geht das Thier im Beginn der Hungerperiode mit seinem Eiweissbestande äusserst sparsam um und deckt den Calorienbedarf hauptsächlich durch Verbrennung von Glykogen und Fett: sobald dieser Vorrath sich zu erschöpfen beginnt, wird auch das Eiweiss der Gewebe von dem Organismus in grösserem Maasse zerstört. Versuche, in denen während der Inanition der Gewichtsverlust verschiedener Organe und Gewebe bestimmt wurde, haben erwiesen, dass dieselben alle, mit Ausnahme des Herzens und des Nervensystems, bedeutend an Gewicht abnehmen, dass also letztere Organe auf Kosten der übrigen Gewebe, welche zum Zwecke der Lebensrettung des Organismus ihre Bestandtheile zum Opfer bringen, fortbestehen. Von diesem Gesichtspunkte aus können die von uns ermittelten Resultate betrachtet und erklärt werden. Dass der Ammoniak-

gehalt der Muskeln nicht bedeutend grösser geworden ist, ist dadurch zu erklären, dass in Anbetracht ihrer grossen Masse der Zerfall in der einzelnen Gewichtseinheit nur um ein Unbedeutendes anwächst.

In der dritten und letzten Serie von Versuchen handelt es sich um Hunde, denen wir vor der Operation Ammoniaksalze in den Magen einführten. Die Salze wurden entweder in fester Gestalt, in Fleisch eingerollt (Chlorammonium, Versuch XIV, XV) oder gelöst durch die Magensonde (citronensaures Ammonium, Versuch XII, XIII) eingeführt. Wir erwarteten, dass hierbei der  $\text{NH}_3$ -Gehalt im Pfortaderblute anwachsen, im Arterienblute aber ohne Veränderung bleiben würde. Es müsste dieses wenigstens für das Ammoniumcitrat eintreffen; letzteres wählten wir als Repräsentanten der pflanzensauren Ammoniaksalze, welche bekanntlich von der Leber in Harnstoff umgesetzt werden; für das Chlorammonium aber war zu erwarten, dass es von der Leber entweder gar nicht, oder nur in sehr unbedeutendem Maasse in Harnstoff umgewandelt werde, und in Folge dessen sollte es sich im Arterienblute anhäufen.

Wie nachfolgende Tabelle III beweist, sind unsere Erwartungen nicht eingetroffen, obzwar ein grosser Theil des eingegebenen Ammoniaks resorbirt worden ist; hiervon zeugt jedenfalls Versuch XV, wo die betreffenden Werthe möglichst genau bestimmt wurden. In diesem Versuche wurden 6,35 g Ammoniak, in Form von Chlorammonium, eingegeben; im Mageninhalt fanden wir 1,25 g, im Dünndarminhalt nur 0,054 g desselben wieder; es sind also 5 g resorbirt worden, im Pfortaderblut aber war verhältnissmässig nur sehr wenig Ammoniak, 1,22 mg, enthalten; entweder also geht die Resorption nur langsam vor sich, um der Leber die Umsetzung des Ammoniaks zu ermöglichen und zu verhüten, dass das Ammoniak in den Körperkreislauf gelangt, oder aber das Blut wurde zu spät (13 Stunden) nach der Ammoniakeingabe chemisch untersucht. Dass letztere Voraussetzung wohl kaum zutreffend ist, geht aus Versuch XII, XIII und XIV hervor, in denen das Pfortaderblut zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Ammoniak-

Tabelle III.

NH<sub>3</sub>-Gehalt (in Milligrammen ausgedrückt) in 100 g Blut oder Organe nach Eingabe von Ammoniaksalzen.

Benennung der Blutsorte und der Organe	XII	XIII	XIV	XV	Mittelwerth	Mittelwerth bei normalen Hunden
Menge des eingegebenen Ammoniaks in Grammen	4,37	4,37	4,76	6,33	—	—
Zeitpunkt der Operation nach der NH <sub>3</sub> -Eingabe	2 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> St.	6 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> St.	6 St.	13 St.	—	—
Art. cruralis . . . . .	0,46	0,31	0,36	0,56	0,42	<b>0,41</b>
V. portae . . . . .	1,78	0,90	0,3	1,22	1,13	<b>1,85</b>
V. gastro-epipl. . . . .	0,77	0,67	0,42	0,82	0,67	—
V. mesenter. sup. . . . .	0,83	0,85	0,23	1,11	0,76	—
Leber . . . . .	9,29	22,19	15,50	31,20	19,55	<b>23,27</b>
Muskeln . . . . .	16,69	12,82	9,70	13,75	13,24	<b>12,94</b>
Gehirn . . . . .	15,34	13,94	11,94	16,83	14,51	<b>11,95</b>
Milz . . . . .	19,67	17,23	—	—	18,45	<b>14,58</b>
Magenschleimhaut . . . .	46,35	33,98	30,26	29,97	35,14	<b>36,49</b>
Darmschleimhaut . . . .	23,75	—	26,31	16,88	22,31	<b>22,42</b>
Mageninhalt . . . . .	41,01	11,65	108,5	131,4	—	<b>19,76</b>
	concentr.		concentr.			
Darminhalt . . . . .	27,98	45,77	23,26	54,51	37,88	<b>26,44</b>
Gewicht der Hunde . . .	22 kg	20 kg	26 kg	33 kg		

Anmerkung. Das Ammoniak in Versuch XII, XIII als citronensaures, in Versuch XIV, XV als Ammoniumchlorat eingegeben. Ausserdem erhielten die Hunde noch Fleisch und Hafersuppe. In Versuch XIV kam in dem nach der Operation aus der Harnblase entleerten Harn von dem gesammten Stickstoff auf das Ammoniak 10%, in Versuch XV 18,97%. In Versuch XII und XIV erwies sich die im Recipienten enthaltene Schwefelsäure als nicht genügend, um sämtliches NH<sub>3</sub> des Mageninhalt zu binden.

In Versuch XIV enthielt der Magen 850 g, die Därme 100 g, in Versuch XV der Magen 950 g, der Dünndarm 130 g.

eingabe, nach 2<sup>3</sup>/<sub>4</sub>, 6<sup>1</sup>/<sub>4</sub> und 6 Stunden, untersucht wurde und wo es wiederum verhältnissmässig nur wenig Ammoniak enthielt — 1,78, 0,90, 0,63 mg in 100 g. Es bleibt also nur übrig, anzunehmen, dass die Resorption langsam von Statten

geht; da jedoch im Darminhalt immer nur geringe Ammoniakmengen zu finden waren und der Darminhalt überhaupt nur sehr spärlich war, so lässt sich denken, dass der Uebergang des Ammoniaks aus dem Magen in den Darm ganz allmählich stattfindet und dass auf diese Weise einer Ueberfluthung des Pfortaderblutes mit Ammoniak vorgebeugt wird. Von Interesse ist der Befund, dass auch hier, ebenso wie bei gefütterten und hungernden Hunden, der mittlere  $\text{NH}_3$ -Gehalt des Arterienblutes unverändert geblieben ist. In den Organen ist, was den Ammoniakgehalt anbetrifft, keine Abweichung von der Norm nachzuweisen, nur im Gehirn ist derselbe ein wenig erhöht (um 21,5%).

Das citronensaure  $\text{NH}_3$  und Chlorammonium in gleichen, auf den Ammoniakgehalt bezogenen Quantitäten eingegeben, übten eine verschiedene Einwirkung auf die Magen- und Darmschleimhaut aus: während das citronensaure Ammonium indifferent war, rief das Chlorammonium Entzündung und Erosion hervor. Ausserdem fanden wir nach Chlorammonium in Uebereinstimmung mit anderen Autoren eine procentuale Erhöhung des Ammoniakstickstoffes im Harne: in Versuch XIV war  $\frac{\text{N}(\text{NH}_3)}{\text{N}} = 10\%$ , in Versuch XV aber = 18,87%; unter normalen Verhältnissen beträgt diese Grösse etwa 5%; im Zusammenhange hiermit stand wahrscheinlich die Nierenhyperämie, welche wir in beiden Versuchen beobachteten. Bei der Beurtheilung dieser Versuche ist jedoch nicht zu vergessen, dass die Salze in grossen Quantitäten und vor Allem in concentrirter Lösung eingegeben wurden.

Die Hauptergebnisse, welche aus unserer Arbeit hervorgehen, lassen sich in Folgendem zusammenfassen:

1. Der  $\text{NH}_3$ -Gehalt des arteriellen Blutes ist ein sehr constanter, von den Versuchsbedingungen ganz unabhängiger; so betrug er bei Hunden nach der Fütterung im Mittel 0,41 mg, bei hungernden Hunden 0,42 mg, nach der Eingabe von Ammoniaksalzen 0,42 mg. Im Pfortaderblute war der Ammoniakgehalt stets 3—5 Mal grösser als im Arterienblute. Es ist also die Behauptung von Nencki,

Pawlow und Zaleski, dass das Pfortaderblut mehr Ammoniak enthält als das Arterienblut, eine zu Recht bestehende. Die von ihnen früher, bei Anwendung von Kalkwasser, gefundenen absoluten Werthe übersteigen die Norm, jedoch ihr relatives Verhältniss — und dieses spielt ja die Hauptrolle — ist ein durchaus zutreffendes. Da die relative Bedeutung ihrer Zahlenwerthe unumstösslich ist und da sie ihre Blutbestimmungen an Hunden mit Eck'scher Fistel unter den nämlichen Bedingungen ausgeführt haben, so muss man annehmen, dass auch die von ihnen gefundene Vermehrung des Ammoniaks im Arterienblute während der Periode der acuten Intoxication bei Hunden mit Eck'scher Fistel dem wirklichen Thatbestande entspricht: nur ist auch in diesem Falle zu erwarten, dass die wahren Werthe unter den von ihnen gefundenen liegen.

2. Auch die Behauptung von Salaskin und Zaleski,<sup>1)</sup> dass die Ursache der Autointoxication bei Hunden, an denen ausser der Venenfistel noch die Leberexstirpation ausgeführt worden ist, nicht in dem Ammoniak, wie bei der einfachen Venenfistel, sondern in einer Anhäufung von sauren Produkten, welche ihrerseits eine Vermehrung des Ammoniaks bedingen (letzteres ist jedoch eine secundäre Erscheinung), zu suchen ist, bleibt zu Recht bestehen.

3. Der Umstand, dass bei Anwendung von Kalkwasser anstatt Magnesia im Blute grössere Ammoniakwerthe gefunden werden, spricht für das Vorhandensein von Körpern, welche leicht  $\text{NH}_3$  abgeben.<sup>2)</sup> Solcher Körper enthält unter normalen Verhältnissen, nach den Analysen mit Kalkwasser zu urtheilen, das Pfortaderblut mehr als das Arterienblut. Hier verdient noch erwähnt zu werden, dass das Arterienblut von Venenfistelhunden in der Intoxicationsperiode in dieser Beziehung sich dem Pfortaderblut nähert.

4. Der Ammoniakgehalt in den Organen, namentlich im

1) Diese Zeitschr., Bd. XXIX, S. 516—532.

2) Nencki u. Zaleski, Diese Zeitschr., 1901, Bd. XXXIII, S. 209.

Gehirn, ist ein ziemlich constanter: eine Ausnahme bilden die Drüsen, deren Thätigkeit von dem Stande der Verdauung abhängt und in denen in Folge dessen der Ammoniakgehalt ein wechselnder ist.

5. Zieht man den eben erwähnten, constanten  $\text{NH}_3$ -Gehalt im Gehirn, welcher im Mittel 11,95 mg pro 100 g beträgt, in Betracht, so erweist sich, dass er im Gehirn von Hunden mit Eck'scher Fistel erhöht ist: so fanden Nencki, Pawlow und Zaleski<sup>1)</sup> im Gehirn von Venenfistelhunden, die in der Intoxicationsperiode zu Grunde gegangen waren, 20,9 mg pro 100 g, Lundberg<sup>2)</sup> 31,0 mg, Salaskin<sup>3)</sup> 31,0, 21,09, 44,56 mg.

6. Im Hunger steigt der  $\text{NH}_3$ -Gehalt der Gewebe und Organe, das Gehirn ausgenommen, an, wobei der Grad der  $\text{NH}_3$ -Bereicherung von der Dauer des Hungerzustandes direkt abhängt: der Zerfall des Organeiwisses, welches im Hunger verbraucht wird, geht also mit Ammoniakabspaltung Hand in Hand.

Unsere Arbeit war bereits abgeschlossen, als die Veröffentlichung von Biedl und Winterberg<sup>4)</sup> erschien; wir haben dieselbe mit grossem Interesse gelesen, da in ihr die ganze neueste Litteratur über die Betheiligung der Leber beim Process der Ammoniakumwandlung kritisch zusammengestellt ist und auch zahlreiche Versuche angeführt werden, durch welche die Verfasser diejenigen Theile dieser höchst schwierigen Frage, die ihnen nicht genügend begründet schienen, zu klären suchen.

Die Ergebnisse der genannten Autoren stehen in vielen Punkten mit denjenigen der Petersburger Schule im Widerspruch. Da die Verfasser die Frage in ihrem vollen Umfange betrachten, so beschränken wir uns hier nur auf eine möglichst kurzgefasste Wiedergabe ihrer Ergebnisse und auf ebenso

1) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., Bd. 37, S. 44.

2) l. c.

3) Diese Zeitschr., Bd. XXV, S. 481.

4) Pfl. Arch., 1901, 88, S. 140—200.

kurze Erwiderungen und hoffen, in Bälde mit neuen Thatsachen in der Hand eine ausführlichere Antwort zu geben.

Die Ergebnisse Biedl's und Winterberg's, auf welche wir zunächst eingehen wollen, sind folgende:

1. Injicirt man Hunden Lösungen von Ammoniaksalzen intravenös, so erfährt man, dass die im Blute je nach der Intensität der Vergiftung vorhandenen Ammoniakmengen ihrer Quantität nach ziemlich genau den Angaben entsprechen, die über den Ammoniakgehalt des Blutes von Venenfistelhunden vorliegen (S. 177). Die Verfasser wundert nur, dass die Intoxication bei normalen Hunden rasch vergeht, während sie bei Hunden mit Eck'scher Fistel sehr nachhaltend ist.

2. Indem die Verfasser parallele  $\text{NH}_3$ -Bestimmungen im Arterienblute nach intravenöser Injection von Ammoniaksalzen in die V. lienalis einerseits und in peripherische Venen andererseits anstellten, schliessen sie aus den hierbei erhaltenen Befunden, dass «die Function der Leber, den Organismus vor Carbaminsäure- resp. Ammoniakvergiftung zu schützen, schon unter physiologischen Verhältnissen bis nahe zur Grenze ihrer Leistungsfähigkeit ausgenützt wird» (S. 181).

3. Nachdem die Verfasser Versuche an Hunden, denen eine Porta-Cava-Fistel und eine Ligatur der Art. hepatica angelegt worden war, angeführt haben, äussern sie: «Trotzdem diese Umstände dafür sprechen, dass die Leber an der Entfernung pathologischer Ammoniakmengen aus dem Blute direkten Antheil nimmt, so können wir doch mit Sicherheit behaupten, dass sie nicht das einzige Organ ist, welches das Blut von einem Ueberschuss an Ammoniak zu befreien vermag» (S. 185).

4. Aus Versuchen mit Leberverödung, welche die Verfasser nach Pick und Lieblein ausführten, folgt ihrer Meinung nach, «dass dem Ammoniak in der ganzen Entwicklung des durch acute Leberverödung hervorgerufenen Krankheitsbildes weder im Beginn, noch zu Ende desselben eine causale Bedeutung zuzuschreiben ist» (S. 189).

5. Darauf fussend, dass bei gleichzeitigen Bestimmungen des  $\text{NH}_3$ -Gehaltes im Arterien- und Pfortaderblute die Ammoniakmenge des ersteren häufig der des letzteren gleich war

oder sie sogar übertraf, äussern die Verfasser: «Die grossen Differenzen zwischen unseren und den Analysen Nencki's und seiner Mitarbeiter blieben aber auch in dieser Versuchsreihe völlig unaufgeklärt» (S. 195).

6. Die Ammoniak-Autointoxication nach Leberexstirpation könne in Anbetracht der Versuche der Autoren nicht zugegeben werden (S. 199).

Alle aufgezählten Ergebnisse Biedl's und Winterberg's fussen auf den von ihnen unter verschiedenen Bedingungen im Blute gefundenen Ammoniakwerthen. Bei ihren Analysen bedienten sie sich jedoch des Kalkwassers, so dass ihre Zahlenwerthe nur eine relative Bedeutung besitzen, was übrigens die Verfasser auch selbst eingestehen. Sowohl in ihrem an Prof. Nencki gerichteten Briefe, als auch in ihrer vorläufigen Mittheilung und ihrer letzten Veröffentlichung drücken sie ihr Befremden darüber aus, dass die relativen Zahlenwerthe für den  $\text{NH}_3$ -Gehalt im Arterien- und Pfortaderblute bei ihnen andere sind, als wie bei Nencki und seinen Mitarbeitern, obzwar die Bestimmungen augenscheinlich nach der nämlichen Methode ausgeführt wurden. Wir sind nicht im Stande, kategorisch auf irgend ein bestimmtes Moment hinzuweisen, welches diese Differenz erklären könnte, da dieselbe von verschiedenen Ursachen abhängen kann. Setzen wir z. B. voraus, dass bei den Analysen von Nencki und seinen Mitarbeitern die Flüssigkeit in Recipienten bei der Destillation zu einem geringeren Volumen eingeeengt wurde, als das vielleicht bei den Analysen von Biedl und Winterberg der Fall war, so könnte dieses allein genügen, um die für die Verfasser unbegreifliche Differenz der Ergebnisse zu erklären. Da jedoch die Beurtheilung der Frage von diesem Gesichtspunkte aus uns über vage Voraussetzungen nicht hinaushilft, so können wir nur auf die Resultate vorliegender Arbeit hinweisen, welche eine Differenz im  $\text{NH}_3$ -Gehalte des Arterien- und Pfortaderblutes über alle Zweifel erhebt und dafür zeugt, dass die Lehre der Petersburger Schule auf festem Fundamente steht.

Da wir jetzt über absolute Zahlenwerthe für den  $\text{NH}_3$ -Gehalt des Blutes verfügen, so müssen diese bei Vergleichen

als Norm dienen; deshalb müssen also die Zahlenwerthe Biedl's und Winterberg's, welche ihren Betrachtungen zu Grunde liegen und nur eine relative Bedeutung besitzen, in entsprechender Weise verändert werden; hierzu müssen aber Bestimmungen nach der modificirten Methode ausgeführt werden: solange dieses nicht geschehen ist, lässt sich dieser Gegenstand nur schwer beurtheilen. Da wir solche Bestimmungen auszuführen gedenken, wollen wir nur bei denjenigen Fragen verweilen, zu deren Betrachtung wir uns des vorhandenen feststehenden Thatsachenmaterials bedienen können.

Bei Hunden enthält also das Pfortaderblut stets mehr Ammoniak als das Arterienblut: das Verhältniss der  $\text{NH}_3$ -Gehalte beträgt im Mittel 1 : 4,5. Unter normalen Verhältnissen beträgt der  $\text{NH}_3$ -Gehalt des Arterienblutes 0,42 mg: wie hoch er anwachsen kann, ohne Vergiftungserscheinungen auszulösen, ist gegenwärtig nicht bekannt, hierüber geben weder die früheren Zahlenwerthe der Petersburger Schule, noch diejenigen von Biedl und Winterberg Aufschluss; deshalb erscheint auch ihre, auf den von ihnen erhobenen Zahlenwerthen fussende Schlussfolgerung (oben sub 2), dass die Function der Leber, Ammoniak umzusetzen, schon unter normalen Verhältnissen bis nahe zur Grenze ihrer Leistungsfähigkeit ausgenützt wird, verfrüht. Ausserdem muss in Betreff ihrer Versuche bemerkt werden, dass sie den Bedingungen, welche im Organismus zu beobachten sind, nicht entsprachen: Erstens bildet das schwefelsaure Ammonium keinen normalen Bestandtheil des Organismus und erscheint im Gegensatz zu den pflanzensauren Ammoniaksalzen zum grössten Theil in unveränderter Form im Harn wieder und zweitens wurden die übrigen Salze, das milchsaure Ammonium ausgenommen, in verhältnissmässig zu kurzer Zeit und zu grossen Dosen eingeführt: nehmen wir, um dieses darzulegen, einen beliebigen Versuch, z. B. Versuch I a und b mit kohlen-saurem Ammoniak:<sup>1)</sup> einem 17,2 kg wiegenden Hunde wurden 0,52 g  $\text{NH}_3$  einge-

<sup>1)</sup> Siehe in der cit. Veröffentlichung der Verfasser die Parallelversuche mit Injection von Ammoniaksalzen u. s. w., S. 178.

führt: seine gesammte Blutmenge muss, wenn wir sie  $\frac{1}{13}$  des Körpergewichts gleich setzen, 1300 ccm. betragen: auf 100 ccm. Blut kämen also 46 mg  $\text{NH}_3$ .

Wenn aber die Pfortader stets mehr Ammoniak enthält — dieses ist aber nunmehr eine unumstössliche Thatsache —, so muss begreiflicher Weise die Anlegung einer Venenlistel in Fällen von kurzdauernder und einmaliger Ammoniak-aufspeicherung im Pfortadersystem eine Ueberfluthung des Organismus mit  $\text{NH}_3$ -reichem Blut zur Folge haben. Die Verfasser drücken ihre Verwunderung darüber aus, dass bei intravenöser  $\text{NH}_3$ -Injection normale Thiere dasselbe rasch eliminiren, während bei Thieren mit Eck'scher Venenlistel langdauerndere Vergiftungserscheinungen zu beobachten sind. Für uns ist diese Thatsache ganz begreiflich: Das Blut normaler Thiere passirt durch Vermittelung der A. hepatica und der Pfortader die Leber, bei Hunden mit Eck'scher Venenlistel aber nur durch Vermittelung der A. hepatica, während das Pfortaderblut sich wiederum in den allgemeinen Blutkreislauf ergiesst. Ausserdem wäre es leicht möglich, dass die Nieren von Venenlistelhunden mangelhafter functioniren, als wie diejenigen von normalen Hunden. Bei Versuchen mit Venenlistelhunden bieten sich folgende Verhältnisse: Die Anlegung der Venenlistel, welche die Leber aus dem Pfortaderkreislauf ausschliesst, hat natürlich eine Reihe von uns unbekanntem Störungen zur Folge und bringt den Organismus in ein labiles Gleichgewicht: besonders empfindlich wird der Organismus nun gegen Ammoniak- resp. Carbaminsäure und hierdurch tritt derjenige Theil der Leberfunction, welcher mit diesen Verbindungen in Beziehung steht, ins rechte Licht. Von sämmtlichen heutzutage bekannten Methoden ist die Eck'sche Venenlistel die in dieser Beziehung brauchbarste.

Biedl und Winterberg geben zu, dass die Leber an der Eliminirung eines Ueberschusses von  $\text{NH}_3$  Theil nimmt (S. 185), dass die Vergiftungserscheinungen nach intravenöser Ammoniakinjection vollständig denjenigen bei Venenlistelhunden entsprechen; weshalb weisen sie denn eine Ammoniak-Auto-intoxication bei Hunden mit Eck'scher Venenlistel zurück?

Zur Anerkennung einer solchen Autointoxication zwingen uns alle bekannt gewordenen Facta. Einem Hunde mit Eck'scher Fistel, welcher durchaus keine Abweichungen von der Norm zeigt, wird carbaminsaures Natron<sup>1)</sup> oder citronensaures Ammonium<sup>2)</sup> per os eingegeben: normale Hunde verhalten sich hierzu ganz indifferent; bei Venenfistelhunden aber entwickelt sich eine charakteristische Intoxication. Dasselbe gilt auch von dem Versuche Salaskin's<sup>3)</sup> mit Glycocolleingabe. Es kann doch diese Uebereinstimmung nicht das Spiel eines Zufalls sein! Das zur Autointoxication bei Venenfistelhunden Anlass gebende Ammoniak ist einerseits das Ergebniss des Gewebstoffwechsels, andererseits aber stammt es aus dem Magendarmkanal; kommt von diesem letzteren aus mehr  $\text{NH}_3$  in den Blutkreislauf, so ergibt sich hieraus ein Ammoniaküberschuss im Organismus, welcher zur Vergiftung Anlass gibt. Einen wie grossen Theil des aus dem Magendarmkanal stammenden Ammoniaks das aus den Verdauungshöhlen resorbirte bildet und einen wie grossen die Zellen der Verdauungsdrüsen abgeben, ist schwer zu entscheiden. Dass die Arbeit dieser letzteren mit Ammoniakabspaltung Hand in Hand geht, unterliegt keinem Zweifel. Analysen der Magen- und Dünndarmschleimhaut und des Pankreas ergeben eine bedeutende Differenz im  $\text{NH}_3$ -Gehalt bei der Verdauungsthätigkeit und in der Ruhe. Dieser Befund wurde schon früher erhoben und wird durch unsere Arbeit vollständig bestätigt. Weiter wiesen Rjasantzew<sup>4)</sup> und Schepsky<sup>5)</sup> auf den Zusammenhang zwischen Stickstoffausscheidung im Harn und der Thätigkeit der Verdauungsdrüsen hin; nach Schepsky ist nach Darreichung gleicher Mengen Stickstoff in Form von Milch, Brod oder Fleisch das Stickstoffplus im Harn nicht gleich, sondern verhält sich so, wie es der secretorischen Arbeit der Magendrüsen und des Pankreas bei der betreffenden Nahrung entspricht. Auf eine

1) Arch. des sciences biol. St. Pétersb., Bd. I, S. 431 u. ff.

2) Nencki, Pawlow u. Zaleski, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 37, S. 44.

3) Diese Zeitschr., Bd. XXV, S. 475.

4) Maly's Jahresbericht, 26, S. 349.

5) Ebenda, 30, S. 712.

Stoffwechseleerhöhung in den Magendrüssen während ihrer Thätigkeit weist auch Schirbeck<sup>1)</sup> hin.

Was die Angabe der Verfasser, dass nicht die Leber allein die Umwandlung des Ammoniaks besorgt, anbelangt, so hat sich in diesem Punkte die Petersburger Schule nie kategorisch geäußert,<sup>2)</sup> und wir halten diese Frage bis jetzt noch nicht für abgeschlossen.

Die Ergebnisse von Versuchen mit Leberverödung müssen mit denjenigen nach Leberexstirpation, nicht aber mit denjenigen nach Anlegung einer Eck'schen Fistel verglichen werden; ausserdem sind die Ergebnisse der Versuche mit Leberverödung mit Vorsicht zum Vergleich heranzuziehen, denn hier spielen neue Factoren mit, zu denen wir acuten Gewebszerfall und Einwirkung von Säure, einem durchaus nicht indifferenten Agens, auf den Organismus rechnen.

Biedl und Winterberg bemerkten bald nach Injection von Ammoniaksalzen, dass das Ammoniak rasch aus dem Blute eliminirt wurde, bestimmten jedoch weder den  $\text{NH}_3$ -Gehalt des Harns, noch denjenigen der Organe; deshalb bleibt die Frage, ob das Ammoniak eine Umwandlung erfahren hat, oder mit dem Harn ausgeschieden worden ist, oder sich endlich in den Organen abgelagert hat, unentschieden.

Zum Schluss möchten wir noch Folgendes bemerken: Indem wir die Ausdrücke Ammoniak, Ammoniakvergiftung gebrauchen, wollen wir weder in dieser, noch in den vorhergehenden Arbeiten hiermit ausdrücken, dass das von uns bestimmte Ammoniak in dem Organismus in Form von Ammoniaksalzen circulirt; es erscheint sehr wahrscheinlich, dass es aus Carbaminsäureverbindungen entstammt; da wir jedoch über keine Methode zur quantitativen Bestimmung der Carbaminsäure verfügen und da wir uns in diesem Punkte nicht kategorisch ausdrücken wollten, so beschränken wir uns der Kürze halber auf die Ausdrücke Ammoniak, Ammoniakvergiftung, ohne jedesmal resp. Carbaminsäurevergiftung hinzuzufügen.

1) Skandinavisches Archiv für Physiologie, Bd. 3 u. 5.

2) Vergl. Salaskin, Diese Zeitschr., Bd. XXV, S. 449, und Salaskin u. Zaleski, Ebenda, Bd. XXIX, S. 552.