X.

Aus der med. Klinik des Herrn Prof. Dr. R. v. Jaksch.

Die harnstoffbildende Function der Leber.

Eine kritische Uebersicht, nebst eigenen, zum Theil in Gemeinschaft mit

Dr. H. Winterberg

angestellten Untersuchungen über den

Stickstoffstoffwechsel bei Lebererkrankungen.

Von

Privatdocent Dr. E. Münzer,

Assistent der Klinik.

In den letzten 2 Jahren fast ausschliesslich mit dem Stoffwechsel bei den verschiedenen Erkrankungen der Leber beschäftigt, war ich gezwungen, einmal die ältere Literatur genauer durchzuarbeiten, andererseits auch die neu erscheinende Literatur aufmerksamer zu verfolgen, als dies sonst der Fall gewesen wäre. Da fand ich denn die schon so oft constatirte Beobachtung bestätigt, wie leicht unter gewissen Voraussetzungen gezogene Schlüsse im Laufe der Zeit — ohne weitere Begründung — an Sicherheit gewinnen und bald als erwiesene Wahrheiten ohne allen Vorbehalt Eingang und Verbreitung in der Wissenschaft finden.

Dies gilt auch für die Lehre von der Harnstoffbildung in der Leber.

Da nun meine Zeit für längere Dauer durch Untersuchungen auf anderen Gebieten in Anspruch genommen ist, ich also kaum so bald dazu kommen dürfte, jene Untersuchungen anzustellen, die zur Entscheidung der — wie die folgende Darstellung zeigt — offenen Fragen nothwendig sind, habe ich mir erlaubt, im Folgenden mit einer kritischen Sichtung der bisher vorliegenden Arbeiten über die Harnstoffbildung hervortreten, mich gleichzeitig zum Theile auf eine Reihe eigener Beobachtungen über die N-Ausscheidung bei Leberkrankheiten stützend.

Der Erste, welcher eine Beziehung zwischen Lebererkrankung und Harnstoffbildung resp. -ausscheidung aussprach, war Frerichs¹⁾; in seiner berühmten Klinik der Leberkrankheiten sagt er bei Besprechung des Wesens der acuten gelben Leberatrophie Folgendes:

1) Klinik der Leberkrankheiten. Bd. I. 1858. S. 240.

„Die Anomalien der Nerventhätigkeit, über welche das Verhalten des Hirns und seiner Hüllen keine Auskunft giebt, glaube ich auf Veränderungen der Blutmischung zurückführen zu müssen. Ich beschuldige hier nicht die Gallenbestandtheile, von deren Unschädlichkeit eine lange Reihe von Injectionsversuchen mich überzeugt hat, sondern suche die Ursache der Blutintoxication in der durch das Zerfallen der Drüsenzellen gesetzten vollständigen Aufhebung der Leberthätigkeit und in der alienirten Nierensecretion. Die erstere betrifft nicht blos die Gallenabsonderung, es bleiben nicht blos die für die Bildung dieses Secretes bestimmten Stoffe im Blute zurück, sondern jede Einwirkung, welche das mächtige Organ auf die Vorgänge der Stoffmetamorphose äussert, wird aufgehoben, während gleichzeitig die Producte der zerfallenen Drüsensubstanz ins Blut übergehen. Wir kennen den Einfluss der Leber auf den Stoffumsatz noch nicht in seiner ganzen Ausdehnung; bis jetzt wissen wir nur, dass die hier erfolgende Bildung von Zucker aus Albuminaten ein nothwendiges Glied der functionellen Vorgänge in dieser Drüse sei, und schliessen aus dem unter theils normalen, theils pathologischen Verhältnissen beobachteten Auftreten zahlreicher anderer Substanzen, wie Xanthin, Harnsäure, Inosit, Leucin, Tyrosin, Cystin u. s. w., auf vielfache Beziehungen zur Stoffmetamorphose. Dass dieselben gewichtiger Art sind, beweisen die merkwürdigen Veränderungen, welche der Harn, der Sammelplatz der hauptsächlichsten Endproducte dieses Umsatzes, bei der acuten Atrophie der Leber erleidet. Es verschwand aus diesem, wie wir sahen, der Harnstoff, das normale Endziel der zerfallenen Albuminate nach und nach vollständig; dafür traten massenhafte Producte auf, welche dem gesunden Harn fremd sind. . . .

Es bleibt fraglich, weshalb der Harnstoff fehlte; wurde derselbe zwar gebildet, aber nicht von den Nieren ausgeschieden, oder war der Stoffwandel so weit alterirt, dass zuletzt kein Harnstoff als Endproduct mehr entstand?“

Und in einer Anmerkung findet sich hier der Passus:

„Es liegt nahe, der Vermuthung Raum zu geben, dass der Fermentstoff, welchen die Leber erfahrungsgemäss enthält, für diese weitere Metamorphose (der N-haltigen amorphen Materie zu Harnstoff — A. d. A.) unerlässlich sei; allein darüber können nur neue Erfahrungen und directe Versuche Aufschluss geben.“

Kurze Zeit danach zeigten dann Heynsius¹⁾ und Stokvis²⁾, dass in der Leber der Säugethiere aus Harnsäure Harnstoff entstehe, und dass die normale Leber Harnstoff in ansehnlicher Menge enthalte. —

1) Heynsius, Archiv f. holländ. Beiträge zur Natur- und Heilkunde. Bd. I. 1859. S. 303 (citirt nach Schmidt's Jahrbüchern).

2) Stokvis, Ebenda. Bd. II. 1860. S. 260—269 (citirt nach Schmidt's Jahrbüchern. Bd. CIX. 1861. Nr. 1).

Zehn Jahre später geht Meissner¹⁾ die vorliegende Frage an und darf wohl als derjenige bezeichnet werden, der zuerst auf Grund eingehender Arbeiten der Leber eine harnstoffbildende Function zuspricht, da er nachweist, dass in der Leber der Vögel viel Harnsäure, in der der Säugethiere sehr viel Harnstoff gefunden wird, und daher den Schluss zieht, dass, wenn vielleicht auch in einigen anderen Organen etwas Harnstoff gebildet würde, „die Leber die Hauptquelle des Harnstoffs bleiben wird“ (S. 243). Dabei nimmt er an, dass der Harnstoff aus dem Zerfalle der Blutkörper entstehe, und bringt beide eben ausgesprochenen Facta dadurch in Einklang, dass er sagt: „So ist dagegen der Untergang von Blutkörperchen in der Leber nicht zu bezweifeln, und dazu kommt, dass die Leber auch das einzige Organ, der einzige Ort im Körper ist, wo ein reichlicher Untergang von Blutkörperchen so sicher nachweisbar ist.“

Zu einem ähnlichen Schlusse kam E. Cyon²⁾, da er nachgewiesen zu haben glaubte, „dass das Blut, indem es die Leber durchströmt, wieder reichhaltiger an Harnstoff wird.“

Der Meissner'schen Lehre von der Harnstoffbildung in der Leber erstand der erste Gegner in Gscheidlen. Dieser hat die Resultate seiner Arbeit³⁾ in einem von ihm selbst erstatteten, die vorliegende Frage betreffenden Referate in den Schmidt'schen Jahrbüchern⁴⁾ folgendermaassen formulirt:

1. „Die Leber enthält Harnstoff, aber procentisch nicht mehr als das Blut, das im Körper rinnt.“

2. „Das Blut, welches aus der Leber kommt, enthält nicht mehr Harnstoff, als das Blut, welches dieselbe noch zu durchströmen hat.“

3. „Der ausgeschnittenen Leber kommt in keiner Weise das Vermögen zu, Harnstoff zu bilden, denn es nimmt weder der Harnstoffgehalt der ausgeschnittenen Leber zu, wenn man dieselbe sich selbst überlässt, noch lässt sich zeigen, dass in der künstlich durchbluteten Leber eine Neubildung von Harnstoff stattfindet.“

An Gscheidlen schliesst sich in der Gegnerschaft J. Munk⁵⁾ an, welcher in Hoppe-Seyler's Laboratorium die angeblich harn-

1) Meissner, Der Ursprung des Harnstoffs im Harn der Säugethiere. Zeitschrift f. rat. Medicin. Bd. XXXI. 1868.

2) E. Cyon, Ueber Harnstoffbildung in der Leber. Vorläufige Mittheilung. Centralblatt für med. Wissenschaft. 1870. S. 580.

3) Gscheidlen, Studien über den Ursprung des Harnstoffs im Thierkörper. Leipzig 1871.

4) Gscheidlen, Schmidt's Jahrbücher. Bd. CLII. 1871. S. 1.

5) J. Munk, Ueber die Harnstoffbildung in der Leber, ein experimenteller Beitrag zur Frage der Harnstoffuntersuchung in Blut und Parenchym. Pflüger's Archiv. Bd. XI. 1875. S. 100.

stoffbildende Function der Leber einer nochmaligen Untersuchung unterzieht, sich zur Harnstoffbestimmung der Bunsen'schen Methode bedient und zu dem Schlusse kommt (S. 110):

„Wir müssen Gscheidlen darin beipflichten, dass bisher wenigstens absolut kein Grund vorliegt, die Leber als Hauptbildungsstätte des Harnstoffs im Säugethierkörper anzusehen.“¹⁾

Und wiewohl Pekelharing¹⁾ die Resultate Munk's insofern beanstandet, als er darauf aufmerksam macht, dass die Anwendung der Bunsen'schen Methode zur Harnstoffbestimmung im Blute nicht vollkommen sichere und einwandsfreie Resultate gäbe, steht doch Hoppe-Seyler auch noch später, zum Theil auf Grund eigener Untersuchungen, auf diesem Standpunkte Munk's und bringt denselben zum Ausdruck, indem er zeigt²⁾: „dass in der Leber eben getödteter Hunde Harnstoff entweder ganz fehlt oder nur in nicht sicher nachweisbaren Spuren vorhanden ist“. Es hat sich ferner bei diesen Untersuchungen Hoppe-Seyler's ergeben, dass Leucin und Tyrosin im normalen Blute, wie in der normalen Leber fehlen. „Man hat sonach kein Recht, Leucin und Tyrosin als Vorstufen der Harnstoffbildung im Organismus anzusehen.“

Hiermit haben wir eine Reihe von Arbeiten erledigt, welche, von einem gleichen Gesichtspunkte ausgehend, die gestellte Frage dadurch zu beantworten suchten, dass sie entweder den Harnstoffgehalt der Leber im Vergleiche zu dem der anderen Organe des Körpers feststellten, oder auch den Harnstoffgehalt des der Leber zufließenden und von derselben abfließenden Blutes bestimmten und mit einander verglichen.

Nun wäre zunächst zu betonen, dass die Resultate dieser Arbeiten schon deswegen wesentlich differiren, weil die einzelnen Autoren mit verschiedenen Methoden arbeiteten, Methoden, welche zudem, wie dies Treskin³⁾ und v. Schröder⁴⁾ betonten, als für den vorliegenden Zweck ungenügend genau bezeichnet werden müssen.

Es lässt sich aber zeigen, dass wir selbst, wenn die Ergebnisse dieser Arbeiten gleichsinnig nach der einen oder der anderen Richtung

1) Pekelharing, Ueber die Harnstoffbestimmung. Archiv f. Phys. Bd. XI. 1875. S. 602.

2) Hoppe-Seyler, Ueber Harnstoff in der Leber. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. V. 1881.

3) Treskin, Ueber die Anwendbarkeit der Methode von Bunsen zur Harnstoffbestimmung für das Blut. Virchow's Archiv. Bd. LV. 1872. S. 488.

4) W. v. Schröder, Ueber die Bildung des Harnstoffs. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XV. 1882. S. 364.

ausgefallen wären, diese Resultate doch nur unter gewisser Reserve zu sicheren Schlüssen hätten verwenden können.

Denn wenn alle eben citirten Arbeiten das Vorhandensein von Harnstoff in der Leber oder von mehr Harnstoff als in den anderen Körpergeweben erwiesen hätten, so wäre das noch immer kein zwingender Beweis dafür, dass die Leber die einzige Bildungsstätte des Harnstoffes. In der Leber, als der grössten Drüse des Körpers, könnte sehr wohl mehr Harnstoff entstehen, als in irgend einem anderen Organe, infolge dessen der Nachweis von Harnstoff in diesem Organe leichter und sicherer gelingen, ohne dass dieser Befund reichlicher Mengen von Harnstoff zum Schlusse berechtigen würde, dass die Leber diesen Harnstoff erst aus ihr zugeführten Zerfallsstoffen der anderen Körpergewebe gebildet habe. Und andererseits spricht auch der negative Ausfall dieser Untersuchungen — das Fehlen nachweisbarer Mengen Harnstoffes in der Leber — nicht gegen die harnstoffbildende Function derselben; die Anhänger der harnstoffbildenden Thätigkeit dieses Organs könnten einfach annehmen, dass der Harnstoff ebenso rasch abgeführt, als gebildet würde, und dieser negative Befund wäre erklärt.

Die Frage also, ob die Zerfallsproducte der Eiweissbestandtheile der einzelnen Körperorgane erst der Leber zugeführt und in dieser zu Harnstoff verarbeitet würden, diese Frage nach der harnstoffbildenden Function der Leber musste durch eine Reihe anderer Untersuchungen zu lösen versucht werden, die auch nicht lange auf sich warten liessen.

Im Jahre 1874 hatte Knieriem ¹⁾ nachgewiesen, dass in den Körper eingeführtes Ammoniak denselben als Harnstoff verlasse; einzelne hierbei unklare Details wurden später von Schmiedeberg und seinen Schülern ²⁾ aufgeklärt, nachdem ersterer bereits in einer Arbeit aus dem Jahre 1878 es wahrscheinlich findet ³⁾: „dass die stickstoffhaltigen Verbindungen, in denen sich der Stickstoff in der Gruppe $\text{NH}_2 - \text{CH}_2 -$ findet, im Organismus unter Bildung von Ammoniak zerfallen und das Carbonat des letzteren alsbald durch Syn-

1) W. v. Knieriem, Beiträge zur Kenntniss der Bildung des Harnstoffs im thierischen Organismus. Zeitschr. f. Biologie. Bd. X. 1874. S. 263.

2) Fr. Walter, Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den thierischen Organismus. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. VII. 1877. S. 148. — E. Hallervorden: Ueber das Verhalten des Ammoniaks im Organismus und seine Beziehung zur Harnstoffbildung. Ebenda. Bd. X. 1879. S. 124.

3) O. Schmiedeberg, Ueber das Verhältniss des Ammoniaks und der primären Monaminbasen zur Harnstoffbildung im Thierkörper. Ebenda. Bd. VIII. 1878. S. 14.

these in Harnstoff übergeht.“¹⁾ Schmiedeberg spricht es auch an dieser Stelle bereits aus, dass der Ort und die Bedingungen dieser Harnstoffsynthese mit Hülfe der Ludwig'schen Durchströmungsmethode an überlebenden Organen festgestellt werden müssen.

Dieser Aufgabe unterzog sich v. Schröder²⁾; nachdem derselbe zunächst die Methode der Harnstoffbestimmung in ausserordentlich exacter Weise ausgearbeitet und sich von der Sicherheit derselben überzeugt hatte, hat er also die Frage zu beantworten gesucht: Wo geht die Synthese von kohlenisaurem Ammoniak zu Harnstoff vor sich? Aus den hierüber angestellten Untersuchungen, die durch Salomon³⁾ in jeder Beziehung bestätigt wurden, ergibt sich mit voller Sicherheit, dass nur in der Leber diese Synthese stattfindet. Doch lässt es v. Schröder dahingestellt (S. 397), ob die Leber die einzige Bildungsstätte des Harnstoffes, und sagt diesbezüglich: „Ist die Leber in der That der einzige Ort, an welchem die Harnstoffbildung stattfindet, so müssen nach Ausschaltung der Leber in den Kreislauf injicirte Ammoniaksalze den Harnstoffgehalt des Blutes nicht mehr zu steigern im Stande sein. Hier müssen weitere Versuche Klarheit bringen.“

An dieser Stelle wollen wir für einen Augenblick halten. Es ergibt sich aus der eben citirten Ausserung, dass v. Schröder von der Voraussetzung ausgeht, dass aller oder die grösste Menge des Harnstoffes sich auf synthetischem Wege aus Ammoniaksalzen bilde, was zunächst zu beweisen wäre; er hat also damit die Frage anders gestellt, als dieselbe hätte gestellt werden müssen, und beweist, wie dies auch Bunge⁴⁾ hervorhebt, nur, dass die Leber das Organ ist, „in welchem die Synthese des kohlenisauren Ammons zu Harnstoff statthat“.

Auch die späterhin angestellten Versuche v. Schröder's⁵⁾, in denen er zeigt, dass nach Ausschaltung der Leber aus dem Kreislaufe in den Körper eingeführtes kohlenisaures Ammon dasselbe unverändert passirt, stützen nur noch weiter den eben ausgesprochenen Satz.

1) Bekanntlich war zuerst durch Schultzen und Nencki (Zeitschrift für Biologie. Bd. VIII. 1872. S. 124) die synthetische Bildung des Harnstoffes behauptet worden.

2) W. v. Schröder, Ueber die Bildung des Harnstoffes. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XV. 1882. S. 364.

3) Salomon, Ueber die Vertheilung der Ammoniaksalze im thierischen Organismus und über den Ort der Harnstoffbildung. Virch. Archiv. Bd. XC VII. 1884. S. 149.

4) Bunge, Lehrbuch der physiol. und path. Chemie. 2. Aufl. 1889. S. 289.

5) W. v. Schröder, Die Bildung des Harnstoffes in der Leber. Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. XIX. 1885. S. 373.

In dieser zweiten Mittheilung sagt v. Schröder auch: „Aller Harnstoff, welcher die Vorstufe des kohlensauren Ammons durchläuft, wird von der Leber gebildet“ —; dies ist ohne Weiteres, als durch seine Versuche höchst wahrscheinlich gemacht, zuzugeben; der Nachsatz aber, der sich nun findet: „und dies ist vermuthlich die Hauptmasse desselben“, bedarf, wie auch schon der Satz selbst sagt, erst eingehenden Beweises.

Bevor wir nun weiter gehen, wollen wir einmal die Frage erledigen, wie die Verhältnisse im Harne normaler Weise gefunden werden sollten, falls das kohlensaure Ammoniak oder ein anderes Ammoniaksalz die Vorstufe des Harnstoffes wäre.

Wir müssten also annehmen, dass bei der Zersetzung der Eiweiss-substanzen in den verschiedenen Körpertheilen als Endproduct ein Ammonsalz entstände; dieses würde durch die die Zerfallsstoffe abführenden Gefässe — die Venen — aufgenommen, käme in das rechte Herz, passire den kleinen Kreislauf und gelange nun durch die Arteria hepatica in die Leber, wo aus dem eingeführten Ammonsalz Harnstoff gebildet würde.

Aber dieses mit Ammonsalzen geschwängerte arterielle Blut passirt doch auch die Nieren, und wir müssten also einen Theil dieser Ammonsalze auch stets im Harne finden? Nun, wir finden ja auch Ammoniak im Harne! Ist das aber jenes Ammoniak, welches der Synthese zu Harnstoff entging, weil es die Leber nicht passirte? Nach Allem, was hieüber bekannt, scheint dies nicht der Fall zu sein; es scheint dieses Ammoniak im Harne der Fleischfresser nur durch die Reaktionsverhältnisse des Körpers bedingt zu sein, es ist säureneutralisirendes Ammoniak. Dies wird sehr wahrscheinlich durch die Verminderung in der Ausscheidung desselben bei längerer Darreichung kohlensauren Natrons.¹⁾

Noch mehr spricht aber für diese Annahme der Befund bei den Pflanzenfressern! Bei diesen finden wir ja so viel wie gar kein Ammoniak im Harne, trotzdem sie ja auch den Stickstoff als Harnstoff ausscheiden und denselben ebenfalls aus Ammonsalzen bilden sollen!

So sehr nun auch diese einfache Ueberlegung gegen eine Bildung des Harnstoffes aus, der Leber zugeführten, Ammonsalzen spricht, das theoretische Raisonement soll und darf nicht in experimentell und klinisch zu lösenden Fragen die Entscheidung bringen.

1) E. Salkowski und J. Munk, Ueber die Beziehungen der Reaction des Harns zu seinem Gehalt an Ammoniaksalzen. Virchow's Archiv. Bd. LXXI. 1877. S. 500. — E. Hallervorden, l. c.

In welcher Richtung mussten sich nun diese experimentellen und klinischen Untersuchungen bewegen?

Die Antwort lautet:

1. musste gezeigt werden, dass bei einer experimentellen Zerstörung der Leber oder Ausschaltung derselben aus dem Kreislaufe der Ausfall ihrer Function sich am Stoffwechsel der Thiere zu erkennen giebt, insofern als für den Fall, dass die Leber den Harnstoff aus ihr zugeführten Vorstufen bildet, jetzt kein Harnstoff mehr gebildet werden konnte, daher

a) in den Geweben kein Harnstoff mehr nachgewiesen werden durfte, falls nur die Thiere genügend lange lebten, um den vor der Leberzerstörung in den Geweben vorhandenen Harnstoff ausscheiden zu können;

b) die Vorstufen, aus denen sich der Harnstoff bilden sollte, in den Geweben und im Harne erscheinen mussten. —

2. mussten Untersuchungen am Krankenbette zeigen, welche Veränderungen am Stoffwechsel eintreten in jenen Fällen, in welchen die Leber infolge einer Erkrankung ganz oder zum grössten Theile zu Grunde gegangen war, und näheren Aufschluss geben über diese fragliche — harnstoffbildende — Function der Leber.

Ad. 1 a: Wenn wir von einer Reihe älterer Untersuchungen absehen, so z. B. der Angabe Moleschott's¹⁾, der bei entlebten Fröschen Harnstoff in den Muskeln gefunden zu haben glaubte, so liegen nur sehr wenige diesbezügliche Untersuchungen vor. Verlässlich sind nur die Angaben v. Schröder's²⁾ bezüglich des Harnstoffgehaltes der Gewebe von Rochen und Haifischen. Nachdem Städeler und Frerichs³⁾ in den verschiedenen Geweben von Rochen und Haifischen Harnstoff in reichlicher Menge gefunden zu haben angaben, hat v. Schröder zunächst diesen auffallenden Befund mit seiner vorzüglichen Methode controlirt und bestätigt und weiterhin den Ort der Harnstoffbildung bei diesen Thieren durch die Zerstörung der Leber festzustellen versucht.

Er kam hierbei zum Schlusse: „Die Exstirpation der Leber hat auf den Harnstoffgehalt des Muskels bei *Scyllium catulus* keinen Einfluss.“

Dennoch, glaubt v. Schröder, könne dieses Resultat weder für noch gegen die harnstoffbildende Function der Leber sprechen; die

1) Moleschott, Archiv f. physiol. Heilkunde. Bd. XI. 1852. S. 492.

2) W. v. Schröder, Ueber die Harnstoffbildung der Haifische. Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. XIV. 1890. S. 576.

3) Städeler u. Frerichs, Journ. f. prakt. Chem. Bd. LXXIII. 1858. S. 48.

Ursache, dass noch 70 Stunden nach der Exstirpation der Leber — länger lebten die Thiere nach dieser Operation nicht — so viel Harnstoff in den Muskeln der Thiere gefunden wurde, könnte sich vielleicht erklären aus der „Trägheit, mit welcher die Niere denselben ausscheidet“.

Es wären also diese Untersuchungen vielleicht noch zu ergänzen durch neuerliche Harnstoffbestimmungen der Gewebe entleerter Frösche — bei Anwendung der v. Schröder'schen Bestimmungsmethode — und könnten hier gleichzeitige Untersuchungen des Harns resp. der gesamten Excrete stattfinden; dies wäre vielleicht um so interessanter, als es doch vor nicht zu langer Zeit Poulsson¹⁾ gelang, Harnstoff aus den Excreten der Frösche nach Injection von Ammonsalzen in die Lymphsäcke in schönen, fast reinen Krystallen darzustellen, wobei dieser Autor auch nachwies, dass die Frösche das eingeführte Ammoniak zu Harnstoff verarbeiten, ferner aber noch mehr Harnstoff ausschieden, als dem eingeführten Ammoniak entsprach.

Die Befunde, die also bisher in dieser Richtung vorliegen, lassen eine Entscheidung nicht zu, sprechen aber keinesfalls zu Gunsten der Harnstoffbildung in der Leber.

Ad 1 b: Bildet sich der Harnstoff aus Ammonsalzen oder anderen Vorstufen in der Leber, dann müssen nach einer Zerstörung der Leber oder nach ihrer Ausschaltung aus dem Kreislaufe diese Vorstufen an Stelle des Harnstoffes im Harne erscheinen.

Von diesem Gesichtspunkte gehen zwei Arbeiten aus: die vorzügliche Untersuchung Minkowski's²⁾, betreffend den Stoffwechsel der Gänse nach Exstirpation der, Leber und eine vor Kurzem erschienene Arbeit von Hahn und Nencki.³⁾

In der ersterwähnten Arbeit zeigt Minkowski, dass bei Gänsen nach der Exstirpation der Leber die Harnsäure fast ganz aus dem Harne schwindet und an deren Stelle 50—60 Proc. des Gesamtstickstoffes als Ammonsalz vorhanden sind; dass eingeführter Harnstoff als solcher ausgeschieden wird, und eingeführte Amidosäuren eine Vermehrung der Ammoniakausscheidung zur Folge haben, was für eine Abspaltung des Ammoniaks aus jenen spräche, wogegen eine Harnsäurebildung hier nicht zu Stande komme, weil diese Synthese eben „nur bei erhaltener Leberfunction möglich ist“.

1) Poulsson, Ueber Harnstoffbildung bei Fröschen. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. XXIX. 1892. S. 245.

2) Minkowski, Ueber den Einfluss der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel. Ebenda. Bd. XXI. 1886. S. 41.

3) Hahn, Massen, Nencki et Pawlow, La fistule d'Eck de la veine cave inférieure et de la veine porte et ses conséquences pour l'organisme. II. Partie chimique. Arch. des sciences biologiques. St. Pétersbourg I (4). 1892. p. 447.

Das ist ein Resultat, welches ganz den nach Schmiedeberg und v. Schröder gemachten Voraussetzungen entspricht, die mächtigste Stütze ihrer Theorie.

Aber diese Resultate sind an Gänsen gefunden, wir können sie nur mit Reserve verallgemeinern und müssen nun vor Allem sehen, ob die Zerstörung oder Ausschaltung der Leber auch beim Säugthiere das gleiche Resultat ergibt.

In den Laboratorien Nencki's und Pawlow's haben nun Hahn und Nencki die Veränderungen des Stoffwechsels bei Hunden untersucht, bei denen Massen und Pawlow die Vena portae knapp am Leberhilus unterbunden und in die Vena cava inferior eingenaht hatten (Eck'sche Operation) und hierauf noch in einigen Fällen den grössten Theil der Leber exstirpirten, oder die Arteria hepatica, sei es dauernd, sei es vorübergehend, ligirten.

Im Folgenden erlaube ich mir die Resultate mehrerer derartiger Versuche — ins Deutsche übersetzt¹⁾ — mitzutheilen, bemerke aber zunächst, dass ich die Beobachtungen danach ordnete, ob blos die Eck'sche Operation ausgeführt wurde, oder die Arteria hepatica gleichzeitig, sei es vorübergehend oder dauernd, ligirt wurde.

a) Beobachtungen an Hunden mit blosser Venenfistel (Eck'sche Operation):

Hund Nr. X. (S. 453). Gewicht 20 k 4 g. Hat die Operation überlebt 14 Stunden.

a) Vor der Operation 2,845 Proc. Harnstoff (die in 24 Stunden secernirte Menge ist unbekannt).

b) Gleich nach der Operation 2,225 Proc. Harnstoff oder 6,007 g in 14 Stunden.

Hund Nr. XV.

1. Analyse des Harns während einer Periode gemischter und ungenügender Nahrung:

Ammoniak 0,1948 g

Verhältniss $\text{NH}_3 : \overset{+}{\text{U}}$ 1 : 18,9

2. Analyse des Harns während Fleischkost:

Ammoniak 0,3264 g

Verhältniss $\text{NH}_3 : \overset{+}{\text{U}}$ 1 : 24,5

Hund Nr. XIX. (Beobachtung in zwei Perioden, in der ersten hat das Thier noch etwas Fleisch, allerdings wenig, zu sich genommen.) — (S. 465). Harnstoff bestimmt nach Huefner und Knopp.

1. Periode: 12. Februar. Ammoniak 0,85 g

Verhältniss $\text{NH}_3 : \overset{+}{\text{U}}$ 1 : 24,5

1) Inzwischen ist die Arbeit von Hahn, Massen, Nencki und Pawlow in diesem Archiv, Bd. XXXII, Heft 3 u. 4, 1893, deutsch erschienen.

13. Februar. Ammoniak 0,785 g

Verhältniss $\text{NH}_3 : \overset{+}{\text{U}}$. . . 1 : 21,5

14. = Ammoniak 0,195 g

Verhältniss $\text{NH}_3 : \overset{+}{\text{U}}$. . . 1 : 33,0

2. Periode: Der Hund verweigert vollkommen den Genuss von Fleisch, die Symptome der Intoxication werden stärker.

26. Februar. Ammoniak 0,5131 g

Verhältniss $\text{NH}_3 : \overset{+}{\text{U}}$. . . 1 : 16,1

das Ammoniak macht 9,8 Proc. des Gesamtstickstoffs.

27. Februar. Ammoniak 0,5967 g

Verhältniss $\text{NH}_3 : \overset{+}{\text{U}}$. . . 1 : 7,6

das Ammoniak macht 20 Proc. des Gesamtstickstoffs.

28. Februar. Ammoniak 0,5248 g

das Verhältniss $\text{NH}_3 : \overset{+}{\text{U}}$. . 1 : 9,9

das Ammoniak macht 15,8 Proc. des Gesamtstickstoffs.

b) Ein ähnliches Resultat ergaben jene Versuche, bei denen neben der Eck'schen Operation die Ligatur der Arteria hepatica für kurze Zeit (2 Stunden) ausgeführt wurde:

Hund Nr. XX. (Operation von Eck, Ligatur der Arteria hepatica durch 2 Stunden.) Hat noch 26 Stunden die Operation überlebt. Harnstoff bestimmt nach Pflüger und Bleibtreu. (Tabelle aus zwei Einzeltabellen S. 453 und 463 zusammengesetzt.) Gewicht 19 k 22 g.

a) Vor der Operation.

	Ammoniak	Harnstoff	$\text{NH}_3 : \overset{+}{\text{U}}$	NH_3 in Proc. des Ges. N
1. Tag	0,4972	21,648	1 : 40	4 Proc.
			(richtig 1 : 43,5)	
2. =	0,2761	16,342	1 : 60	3 =
			(richtig 1 : 59,1)	

b) Nach der Operation.

in 26 Std.	0,4279	14,548	1 : 30	4,8 =
			(richtig 1 : 33,9)	

Hund Nr. XXII (gleiche Operation wie Nr. XX); hat noch 20 Stunden die Operation überlebt. (Harnstoff bestimmt nach Pflüger und Bleibtreu.) Gewicht 16 k 3 g.

a) Vor der Operation.

	Ammoniak	Harnstoff	$\overset{+}{\text{U}}$ in Proc. des Ges. N	$\text{NH}_3 : \overset{+}{\text{U}}$	NH_3 in Proc. des Ges. N
1. Tag	—	16,133	88 Proc.	—	—
2. =	0,2261	16,68	89 =	1 : 73	2,1 Proc.
				(richtig 1 : 73,7)	

b) Nach der Operation.

in 20 Std.	0,1355	5,35	77,2 Proc.	1 : 33	3,3 =
				(richtig 1 : 39,4)	

c) Schliesslich wollen wir noch die Resultate jener Versuche anführen, in welchen die Eck'sche Operation ausgeführt und ausserdem die Leber in möglichst grossem Umfange zerstört oder die Arteria hepatica dauernd ligirt wurde.

Hund Nr. I (Operation von Eck, Exstirpation von $\frac{7}{8}$ der Leber), hat noch 6 Stunden die Operation überlebt.

Der Hund hat nach der Operation keinen Harn mehr gelassen. Nach dem Tode bekam man aus der Blase 238 cem Harn, vom spec. Gewicht 1018, alkalischer Reaction. Man erhielt hieraus 0,8211 g Harnstoff für 6 Stunden, ist gleich 0,345 Proc. — (S. 451); dazu S. 461: gefundenes Ammoniak 0,268 Proc.¹⁾ Verhältniss $\text{NH}_3 : \overset{+}{\text{U}} \dots 1:13$.

Hund Nr. II (Operation von Eck, Ligatur der Arteria hepatica), hat nach 24 Stunden die Operation überlebt (S. 463).

Ammoniak $\dots\dots\dots 0,0985$ Proc.

Verhältniss $\text{NH}_3 : \overset{+}{\text{U}} \dots 1:10$.

In den nun folgenden zwei Versuchen konnte ich die Ammoniakzahlen nicht finden:

Hund Nr. VII (wie in Nr. II) (S. 451). Gewicht 20 k 45 g, hat noch $13\frac{1}{4}$ Stunden die Operation überlebt:

a) Harnstoff vor der Operation 4,51 Proc. (die Tagesmenge ist unbekannt)

b) = nach = = 0,816 = (oder 2,57 g in $13\frac{1}{4}$ Stunden).

Der Hund ging unter clonischen und tetanischen Krämpfen zu Grunde.

Hund Nr. XI (Operation wie in Nr. II) (S. 451). Gewicht 21 k 26 g. Hat noch 14 Stunden die Operation überlebt.

a) Harnstoff vor d. Operation	$\left\{ \begin{array}{l} 1. \text{ Tag } 5,57 \text{ Proc. oder } 15,596 \text{ g in } 24 \text{ Std.} \\ 2. \quad \quad \quad 4,45 \quad \quad \quad 29,948 \text{ g} = = = \end{array} \right.$
b) = nach d. = in 14 Std.	
	1,25 = = 3,13 g = 14 =

Hahn und Nencki ziehen selbst aus ihren Beobachtungen bezüglich der Ammoniakausscheidung folgenden Schluss:

1. „Die Operation von Eck, vereinigt mit der Ligatur der Arteria hepatica, ruft bei Hunden eine Vermehrung der Ammoniakausscheidung hervor. In einigen Fällen ist diese Vermehrung nur eine relative im Verhältniss zum Harnstoff- und Gesamtstickstoff, während sie in anderen Fällen eine absolute ist; diese letztere Thatsache tritt ein, wenn die Thiere mindestens 20 Stunden die Operation überleben.“

2. „Die Ausscheidung von Ammoniak steigt rapid bei Hunden mit der Venenfistel (Eck'sche Operation), sobald sich die ersten Krankheitserscheinungen bemerkbar machen.“

Ich habe mir im Vorstehenden gestattet, die Resultate der Arbeit Hahn's und Nencki's ausführlicher mitzutheilen, weil einmal die Arbeit etwas schwerer zugänglich ist und andererseits dieselbe die

1) Soll wahrscheinlich heissen 0,0268 Proc., da sonst die Rechnung unrichtig.

ersten eingehenderen Angaben über den Stickstoffstoffwechsel nach Leberexstirpation und Ausschaltung bei Säugethieren, welche diese Eingriffe durch mehrere Stunden, resp. durch viele Tage überstanden haben, enthielt.

Wir müssen nun allerdings betonen, dass diese Arbeit der musterhaften Untersuchung Minkowski's nicht gleichwerthig erscheint, insbesondere, was die vorliegende Frage betrifft. Während letzterer durch von allen Seiten einander stützende Versuche den Einfluss der Leber auf den N-Umsatz, insbesondere auf die Bildung der Harnsäure, klar legte, haben sich Hahn und Nencki vorzüglich darauf beschränkt, die Veränderungen im Harne nach Ausschaltung oder Zerstörung der Leber festzustellen, und selbst das vielleicht nicht immer genügend genau, falls man als die zu lösende Frage mehr die Frage nach der harnstoffbildenden Function der Leber betont; die beiden Autoren haben sich jedoch mehr mit der Frage beschäftigt in welcher Form das mehr ausgeschiedene Ammoniak den Organismus verlässt, nehmen nach ihren Resultaten an, dass dies in der Form des carbaminsauren Ammoniaks geschieht, schreiben der Carbaminsäure eine bedeutende Rolle in der Symptomatologie der Lebererkrankungen zu und lassen die Frage nach der Harnstoffbildung in der Leber offen.

Dennoch können diese Mittheilungen wohl benutzt werden und geben ein auffallendes, ja überraschendes Resultat!

Die Thiere haben ebenso lange, ja noch länger gelebt, als die Gänse Minkowski's, die Folgen einer Zerstörung der Leber resp. ihrer Ausschaltung aus dem Kreisläufe hätten sich hier also ebenso deutlich am Stoffwechsel ausprägen können, als dort; das mitgetheilte Ergebniss steht daher in gar keinem Einklange mit dem erwarteten. Es wurde zwar in jenen Fällen, in denen die Unterbindung der Arteria hepatica neben der Eck'schen Operation ausgeführt wurde, viel weniger Harnstoff ausgeschieden, als zuvor, aber die gleichzeitige Bestimmung des NH_3 zeigt doch nur (Hund I und II) ein procentisches Verhältniss von 7 Proc. resp. 10 Proc. des Harnstoffes!

Und in jenen Fällen, in denen die Arteria hepatica überhaupt nicht oder nur vorübergehend ligirt wurde, war mitunter kaum eine Vermehrung des Ammoniaks zu constatiren, mitunter dagegen eine Steigerung der Ammoniakausscheidung bis zu 20 Proc. des im Harne ausgeschiedenen Stickstoffes!

Diese Resultate sind gewiss sehr auffallend; sie stehen durchaus nicht in Uebereinstimmung mit den Beobachtungen Minkowski's an Gänsen, bei denen ja nach der Leberexstirpation die Harnsäure

fast ganz aus dem Harn schwand und 50—60 Proc. des im Harn befindlichen Stickstoffes als Ammoniak vorhanden waren.

Es wird also die nächste Aufgabe sein müssen, diese Untersuchungen nochmals aufzunehmen und in ähnlicher Weise durchzuführen, wie dies von Minkowski bei seinen Versuchen geschehen ist; dann, aber erst dann, dürften dieselben die Entscheidung in der vorliegenden Frage bringen. Die Bedeutung der Hahn-Nencki'schen Untersuchungen aber liegt vor Allem darin, dass sie den Weg gezeigt haben, auf welchem die Ausschaltung der Leber aus dem Kreislaufe auch beim Säugethiere möglich ist.

An dieser Stelle müssen wir noch die Folgen einer partiellen Zerstörung der Leber auf den Stoffwechsel kurz berühren.

Nachdem Ponfick¹⁾ auf die lebhafte Regeneration der Leber nach weitgehender Zerstörung derselben aufmerksam gemacht hatte, hat v. Meister²⁾ diese Angaben controlirt und gleichzeitig den Einfluss dieser mehr oder minder bedeutenden Zerstörung der Leber auf den Stickstoffumsatz studirt. Die Resultate liegen nur in einer vorläufigen Mittheilung vor, deren Schlussätze lauten:

4. „Nach Entfernung der Leber sinkt die Gesamtmenge des Stickstoffs, aber nicht gleichmässig mit der Stickstoffmenge des Harnstoffs, so dass das Verhältniss der letzteren zum Gesamtstickstoff abnimmt.“

5. „Die Menge der Extractivstoffe nimmt zu, so dass das Verhältniss des in demselben enthaltenen Stickstoffs zum Gesamtstickstoff im Gegentheile wächst.“

6. „Je grösser das entfernte Leberstück, um so stärker ist auch das Sinken der Harnstoffmenge, und es ist bei vollständiger Leberexstirpation diese Abnahme eine sehr auffallende.“

7. „In den späteren Perioden nach der Operation beginnt ein Ansteigen der Harnstoffmenge, die ihre normalen Grenzen zu erreichen vermag.“

In der vorliegenden Mittheilung findet man keine Angabe über das Verhalten der Ammoniakausscheidung, und da auch jede Angabe über die Bestimmungen selbst, aus welchen obige Schlüsse gefolgert wurden, fehlt, kommt diese Mittheilung nicht weiter in Betracht bei der Entscheidung der vorliegenden Frage.

Die in diesem Abschnitte (1 b) besprochenen zwei Arbeiten stehen aber, wie wir sahen, in einem entschiedenen Gegensatze und müssen

1) Ponfick, Experimentelle Beiträge zur Pathologie der Leber. Virchow's Archiv. Bd. CXVIII u. CXIX. 1889 u. 1890.

2) v. Meister, Ueber die Regeneration der Leberdrüse nach Entfernung ganzer Lappen und über die Betheiligung der Leber an der Harnstoffbildung. Vorl. Mittheilung. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. II. 1891. S. 23.

also auch hier erst weitere Untersuchungen Aufklärung und Entscheidung bringen.

Ad 2. Wie verhält es sich nun mit den Beobachtungen am Krankenbette?

Wie bereits Eingangs erwähnt, hat zunächst Frerichs (l. c.) aus dem Resultate der Harnuntersuchung bei acuter gelber Leberatrophie auf einen gewissen Zusammenhang zwischen Leberfunction und Harnstoffausscheidung geschlossen. Ein Beweis für die Bildung des Harnstoffes in der Leber lag jedoch durchaus nicht vor, denn einmal handelte es sich nicht um wirklich quantitative, sondern um mehr qualitative Bestimmungen, ferner waren die angewandten Methoden zur genauen Harnstoffbestimmung ungeeignet, endlich aber konnte man sogar in dem einen Falle (von dreien!) im Blute reichlich Harnstoff nachweisen. Die nun folgenden Untersucher (Murchison, Brouardel, Parker, Charcot u. s. w.¹⁾) beschränkten sich alle mehr minder darauf, zu zeigen, dass bei den verschiedenen Lebererkrankungen die absolute Menge des im Harne ausgeschiedenen Harnstoffes sehr gering sei, und wollten hieraus einen Schluss auf die Harnstoffbildung in der Leber ziehen. Dieser Schluss ist jedoch unstatthaft; es ist hier einzig und allein das Verhältniss der einzelnen N-Componenten entscheidend und auch das nur unter gewisser Reserve, wie ich an anderer Stelle²⁾ bereits auseinandersetzte.

So erscheint denn bis zum Jahre 1880 keine für die vorliegende Frage irgend belangreiche Arbeit. In diesem Jahre jedoch wies zunächst Coranda³⁾ nach, dass in den Körper des Menschen eingeführtes Ammoniak im Harne als Harnstoff erscheine, und kurze Zeit später findet Hallervorden⁴⁾ gelegentlich der Ammoniakbestimmungen im Harne bei verschiedenen Krankheiten in einem Falle von interstitieller Hepatitis eine Tagesmenge von über 2,5 g Ammoniak, ohne jedoch diesen Befund hier weiter zu verwerthen.

1) Murchison, *Functional Derangements of the Liver*. 1874. — Brouardel, *L'urée et le foie. Variations de la quantité de l'urée éliminée dans les maladies du foie*. Arch. de phys. et path. Ser. II. 3. 1876. — Parker, *The Lancet*. 1871. — Charcot, *Congrès médical*. 1876.

2) E. Münzer, *Die Erkrankungen der Leber in ihrer Beziehung zum Gesamtorganismus des Menschen*. Prager med. Wochenschr. 1892. Nr. 34 und 35, und „Stoffwechsel des Menschen bei acuter Phosphorvergiftung“. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1893—1894.

3) Coranda, *Ueber das Verhalten des Ammoniaks im menschlichen Organismus*. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XII. 1880. S. 76.

4) Hallervorden, *Ueber Ausscheidung von Ammoniak im Urin bei pathologischen Zuständen*. Ebenda. Bd. XII. 1880. S. 237.

Diese Bestimmungen fanden neuen Anstoss, als v. Schröder (l. c.) zeigte, dass die Synthese des kohlen sauren Ammon zu Harnstoff in der Leber stattfindet, das kohlen saure Ammon entsprechend einer Annahme Schmiedeberg's als die Vorstufe des Harnstoffs bezeichnete und der Ammoniakvermehrung im Harn unter pathologischen Verhältnissen eine doppelte Bedeutung beilegte, insofern als dieselbe bedingt sein sollte entweder durch vermehrte Säurebildung des Organismus oder durch verminderte Harnstoffsynthese in der Leber.

Von diesem Gesichtspunkte ausgehend untersuchte zunächst Stadelmann¹⁾ die Ammoniak- und Harnstoffausscheidung bei 14 Kranken, von denen 8 an interstitieller Hepatitis, 3 an Lebertumoren, 1 an leukämischer, 1 an amyloider Leberschwellung und der letzte schliesslich an tuberculöser Bauchfellentzündung litt, und fand in allen Fällen interstitieller Hepatitis eine ausgesprochene relative, in manchen Fällen auch absolute Vermehrung des Ammoniaks im Harn. Für diese Veränderungen suchte Stadelmann entsprechend der bereits erschienenen Arbeit v. Schröder's die Erklärung in der durch die Erkrankung der Leber herbeigeführten mangelhaften Bildung von Harnstoff aus kohlen saurem Ammon. Mit Unrecht! Die ausgeschiedene Harnstoffmenge betrug in den einzelnen Beobachtungen recht hohe Werthe, so z. B. im Falle 5 bei 1,45 g NH₃, 20,3 g $\overset{+}{U}$, mitunter auch noch mehr Harnstoff. Da nun das Ammoniak auch die Bedeutung der Neutralisation abnorm reichlich gebildeter saurer Producte haben kann, hätte zunächst entschieden werden müssen, ob diese Ammoniakvermehrung nicht durch die Säuerung des Körpers herbeigeführt wurde.

Dementsprechend zieht auch Fawitzsky²⁾, mit der gleichen Berechtigung wie Stadelmann, aus seinen Bestimmungen, welche das gleiche Resultat ergaben, also mässige Steigerung des Ammoniakgehaltes des Harnes, gerade den entgegengesetzten Schluss und sagt:

„Doch scheint mir die Menge des Ammoniaks nicht so gross und die des Harnstoffs nicht so gering zu sein, dass man mit Sicherheit behaupten könnte, dass die Vermehrung des ersteren und die Verminderung des letzteren ausschliesslich auf gegenseitige Kosten vor sich gehen. . . .“

„Wahrscheinlich erscheint mir die Annahme, dass sowohl der Harnstoff als auch das Ammoniak nicht nur in der Leber, sondern

1) Stadelmann, Ueber Stoffwechselanomalien bei einzelnen Lebererkrankungen. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. XXXIII. 1883. S. 526.

2) Fawitzsky, Ueber den Stickstoffumsatz bei Lebercirrhose, sowie über den Ammoniakgehalt und den Aciditätsgrad des Harns bei derselben Krankheit. Ebenda. Bd. XLV. 1889. S. 429.

auch in allen übrigen Organen gebildet werde, wobei die unmittelbaren Quellen ihrer Entstehung noch unbekannt sind.“

Beide eben besprochenen Arbeiten stehen also, wiewohl die Untersuchungen das gleiche Resultat ergaben, bezüglich der Erklärung in diametralem Gegensatz.

Ich selbst habe, zum grössten Theil im Vereine mit Dr. Winterberg, eine Reihe derartiger Bestimmungen der einzelnen N-Componenten des Harnes bei verschiedenen Lebererkrankungen ausgeführt, hauptsächlich von dem Gesichtspunkte geleitet, ob nicht die Intensität der Erkrankung des Lebergewebes hier maassgebend sei, ein Gedanke, dem ich auch schon anderwärts (l. c. Nr. 31) Ausdruck verlieh, indem ich betonte, dass die fragliche synthetische Wirksamkeit der Leberzellen vielleicht erst kurz vor dem Tode erlösche; übrigens hat auch Weintraud¹⁾ unlängst eine ähnliche Vermuthung geäussert, worauf ich noch zurückkomme.

Ich gehe nun zur Mittheilung unserer Untersuchungen über:

A. Chronische Erkrankungen der Leber.

a) Atrophische Lebercirrhose.

1. Anna B., 60 Jahre alt, aufgenommen zur Klinik am 18. Sept. 1892.
Klinische Diagnose: Cirrhosis hepatis atrophica.

Datum	Harn	Gesammt N ²⁾		Harnstoff-N		Ammoniak-N		N(U) in % des N	N(NH ₃) in % des Ges. N
		%	Menge	%	Menge	%	Menge		
18. Septbr. 1892	100 ccm sauer eiweissfrei	1,890	—	1,550	—	0,1733	—	82,2 %	9,2 %

Die Kranke stirbt wenige Stunden nach ihrer Aufnahme zur Klinik; die Obduction bestätigt die klinische Diagnose. Die mikroskopische Untersuchung der sehr kleinen und derben Leber zeigt eine hochgradige interstitielle Bindegewebswucherung mit starker Verfettung der noch erhaltenen Leberzellen (Untersuchung nach Marchi).

2. Ignaz H., 43 Jahre alt, aufgenommen zur Klinik am 30. December 1892.

Klinische Diagnose: Cirrhosis hepatis atrophica; Diabetes mellitus.³⁾

1) Untersuchungen über den Stickstoffumsatz bei Lebercirrhose. Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXI. 1892. S. 30.

2) Der Gesamtstickstoff wurde stets nach Kjeldahl, Harnstoff nach Mörner-Sjöquist, Ammoniak nach Schlösing, Chlornatrium nach Volhard, P₂O₅ durch Titration mit Urannitrat und Schwefelsäure nach Baumann bestimmt.

3) Die Krankengeschichte dieses Falles ist ausführlich mitgeteilt in der casuistischen Publication von Dr. P. Palma: Zwei Fälle von Diabetes mellitus und Lebercirrhose. Berliner klin. Wochenschr. 1893. Nr. 34.

Im Harn war kein Eiweiss, circa 2 Proc. Traubenzucker; deutlich Gallenfarbstoff; kein Aceton; keine Acetessigsäure.

Seit dem 18. Januar 1893 Somnolenz; Tod am 28. Januar 1893.

Datum	Harn- menge in cem	Spec. Gew.	Zucker- gehalt in Proc.	Gesamt N		N(NH ₃)		P ₂ O ₅		N(NH ₃) in % des Ges. N		P ₂ O ₅ in % des Ges. N
				%	Menge in g	%	Menge in g	%	Menge in g			
19.—20. Januar	500	1022	1,8	1,845	9,225	0,196	0,980	0,372	1,86	10,6		20,1

Im Harn war kein Tyrosin nachweisbar; auch enthielt derselbe keine Diamine (Benzoylirung). Die Autopsie ergibt neben der typischen atrophischen Lebereirrhose noch eine Meningitis cerebri suppurativa.

3. Wladimir Z., 40 Jahre alt, aufgenommen am 1. Oct. 1892.

Klinische Diagnose: Cirrhosis hepatis atrophica. Im Harn kein Eiweiss, kein Zucker.

Am 23. Dec. 1892 Somnolenz; am 24. December 1892 Tod.

Die Autopsie ergibt: Lues inveterata (Hepatitis gummosa).

Datum	Ges. N der Nahrung ¹⁾ in g	Harn												Bemerkungen	
		Harn- menge spec. Gew.	Ges. N		N(NH ₃)			(A + B) H ₂ SO ₄			P ₂ O ₅		ClNa		
			%	Menge in g	%	Menge in g	in % des N	%	Menge in g	% des N	%	Menge in g	%		Menge in g
4.—5. October	20,82	750 cem 1024 Reaction: sauer	1,622	12,21	0,142	1,06	8,7	0,2617	1,963	16	0,245	1,837	0,855	6,42	Im Harn qualitativ: Spur Fettsäuren, u. zw. Ameisensäure nachweisbar. Stuhl = 200 g.
5.—6. October	23,34	740 cem 1025 Reaction: sauer	1,886	13,96	0,121	0,89	6,4	0,283	2,09	15	0,188	1,39	0,816	6,04	Stuhl = 600 g.
6.—7. October	20,74	750 cem 1019 Reaction: schwach alkalisch	1,197	8,98	0,105	0,79	8,77	0,189	1,402	15,6	0,128	0,95	0,459	3,449	D. Kranke erhielt fr. 10 g Ammoncarbonat = 1,365 g N(NH ₃) Stuhl diarrhoisch 400 g

1) Der Stickstoffgehalt der Nahrung wurde theils nach König's Tabellen berechnet, theils — für Milch und Schinken — eigens bestimmt:

Die Milch hatte einen N-Gehalt von 0,572 Proc. N

Der Schinken hatte einen N-Gehalt von 4,352 Proc. N.

Datum	Ges. N der Nahrung in g	H a r n												Bemerkungen	
		Harn- menge spec. Gew.	Ges. N		N(NH ₃)			(A + B) H ₂ SO ₅			P ₂ O ₅		ClNa		
			%	Menge in g	%	Menge in g	in % des N	%	Menge in g	% des N	%	Menge in g	%		Menge in g
7.—8. October	19,74	990 1023 R. = sauer	1,228	12,16	0,077	0,77	6,2	0,230	2,27	18,6	0,147	1,46	0,787	7,79	Stuhl = 500 g
8.—9. October	24,56	750 1021 R. = sauer	1,543	11,57	0,125	0,937	8,1								Stuhl = 500 g
9.—10. October	Punction; es werden 9 Liter einer leicht getrübbten alkalisch reagirenden Flüssigkeit vom spec. Gewicht 1006 entleert.														
10.—11. October	6,42	550 1027	1,746	9,6	0,168	0,927	9,6								Stuhl = 350 g
11.—12. October	17,63	500 1027 R. = sauer	2,086	10,43	0,245	1,229	11,7	Der Kranke erhielt gleich früh am 11. October 6 g Ammoncarbonat = 0,819 g N(NH ₃) in Lösung.							

Ueberblicken wir die vorliegenden Bestimmungen, so fällt zunächst auf, dass die Gesammtstickstoffausscheidung in Fall 2 und 3 entschieden gering ist, was in Fall 3 um so mehr überrascht, als hier die Stickstoffaufnahme in der Nahrung bestimmt wurde und, wie sich zeigt, die Stickstoffausscheidung im Harn weit übertrifft.

Der Kranke Z. nahm, alle Tage zusammengerechnet,

133,25 g N in der Nahrung zu sich, dazu

2,18 g N(NH₃), macht

Summa 135,43 g N.

Im Harn wurden ausgeschieden — ebenfalls alle Tage addirt — 78,91 g N, das sind 58,2 Proc. des eingeführten Stickstoffs, eine, wie man sieht, sehr geringe procentische Ausscheidung. Es erscheint also die Resorption der eingeführten Nahrung, wenigstens in gewissen Stadien dieser Erkrankung, wesentlich beeinträchtigt, und wenn diese Thatsache auch für die Frage der harnstoffbildenden Function der Leber nicht in Betracht kommt, ist sie andererseits um so wichtiger zur Erklärung der bei dieser Krankheit eintretenden allgemeinen Ernährungsstörung.

Ich hätte mir nicht gestattet, diese eine Beobachtung zu verallgemeinern, wenn ich nicht in der Literatur auf ähnliche Angaben gestossen wäre: es ist Fawitzsky (l. c.), der ähnliche Bestimmungen mittheilt, ohne allerdings den oben gezogenen Schluss zu machen; ja er behauptet sogar das Gegentheil, indem er sagt (S. 438):

2. „Die Assimilation des N der Nahrung war vollkommen befriedigend, trotz der Stauung in den Capillaren des Darmtractus, im

Durchschnitt betrug sie 84—94 Proc. des eingeführten Stickstoffs der Nahrung.“

Sehen wir nun seine Zahlen! Wir finden z. B. im Falle 1 „Cirrhosis hepatis atrophica“ (letztes Stadium) in der dritten, sieben Tage umfassenden Beobachtungsreihe Folgendes ¹⁾:

Mittel des N in der Nahrung	des Gesamt N im Harn	des N der Faeces
16,100 g	9,833 g	2,253 g

d. h. von den eingeführten 16,1 g N erscheinen nur 9,8 g, also nur 61,0 Proc. im Harne — gewiss nicht ganz normale Verhältnisse.

Fawitzsky kommt aber, da er anders rechnet — und auch sein Vorgehen lässt sich vertheidigen —, zu einem anderen Resultate: Von den eingeführten 16,1 g N sind nur 2,253 g N unausgenutzt durch die Faeces abgegangen, also wurde der Rest d. h. 13,847 g = 85,9 Proc. assimiliert; — es fehlen allerdings in diesem Falle 4,014 g N, von denen man annehmen müsste, dass der Körper dieses Kranken (letztes Stadium der Lebercirrhose!) sie zurückbehalten hätte.

Es mag sich diesbezüglich wie immer verhalten, es erscheint zweifellos, dass normale Resorptionsverhältnisse in den vorliegenden Fällen nicht vorhanden waren, denn unter normalen Verhältnissen wird vom Erwachsenen der grösste Theil des in der Nahrung eingeführten Stickstoffs durch den Harn ausgeschieden.

Nach dieser gewiss nicht unberechtigten Abschweifung kehren wir zur Besprechung der Bedeutung der vorliegenden Beobachtungen für die Harnstoffbildung in der Leber zurück.

Von dem durch den Harn ausgeschiedenen Stickstoffe war in den zwei daraufhin untersuchten Fällen 1 und 2 — 82 Proc., resp. 91 Proc. als Harnstoff vorhanden! Die Angaben Stadelmann's und Fawitzsky's bezüglich einer Vermehrung der relativen Ammoniakausscheidung können wir ebenfalls bestätigen, sie ist aber sehr gering und berechtigt an und für sich nicht zu der Annahme einer verminderten Harnstoffsynthese seitens der Leber. Sollen die Bestimmungen in dieser Richtung verworfen werden, dann müsste, wie ich bereits früher erwähnte, gezeigt werden, dass durch die Darreichung von Alkalien (Natriumcarbonat oder Natrium citri-

1) Der angeführte Fall ist durchaus nicht der prägnanteste; im Fall 6 (Cirrhosis hepatis et Cor lassum) steht der N-Aufnahme von 18,805 g eine Ausscheidung von $\begin{cases} 7,635 \text{ g N im Harn und} \\ 0,870 \text{ g N in den Faeces} \end{cases}$ Summa 8,505 g N gegenüber.

cum) diese Ammoniakvermehrung nicht beeinflusst werde, also nicht durch vermehrte Acidität bedingt sei; es müssten ferner für den Fall, dass diese Ammoniakvermehrung nur die Bedeutung erhöhter Säuerung des Organismus besässe, diese die Säuerung herbeiführenden Körper nachgewiesen werden. — In letzterer Beziehung kämen vielleicht, wie ich an anderer Stelle¹⁾ betonte, die von v. Jaksch²⁾ bei Lebererkrankungen im Harn nachgewiesenen Fettsäuren in Betracht; auch wir haben im Falle Z. im Harn vom 4.—5. October. Fettsäuren, und zwar Ameisensäure, allerdings in nur qualitativ nachweisbarer Menge, gefunden.

Die Versuche, das Vermögen der Leber resp. des Organismus, aus kohlen saurem Ammoniak Harnstoff zu bilden, bei leberkranken Menschen durch Verfütterung von Ammoniak zu prüfen, ergaben hier kein genügendes Resultat; inzwischen hat unabhängig von uns Weintraud (l. c.) die gleichen Versuche angestellt und sehr schön zeigen können, dass selbst grosse Dosen von Ammoniak (er verfütterte das citronensaure Salz) von Menschen, die an atrophischer Lebereirrhose leiden, weiter verarbeitet werden. So constatirte er z. B. in dem einen Falle (Tabelle I, R. A.) nach Darreichung von 9 g NH_3 eine Steigerung der N-Ausscheidung im Harn von circa 10 g auf 21 g, während die NH_3 -Ausscheidung gar keine Vermehrung aufweist, im procentischen Verhältnisse also sinkt, und zwar von 4—6 Proc. auf 2,9: 100 N.

Aus diesen Versuchen zieht Weintraud folgenden Schluss:

„Man muss somit, da man daran festhalten muss, dass die Leber die hauptsächliche Bildungsstätte des Harnstoffs sei, annehmen, dass diese harnstoffbildende Function der Leber eine für den Organismus derart bedeutsame ist, dass wahrnehmbare Störungen derselben sich mit dem Fortbestehen des Lebens nicht vereinbaren lassen.“

Nach dem früher Gesagten wäre aber nur der Schluss berechtigt, dass das Vermögen der Leber, aus kohlen saurem resp. citronensaurem Ammon Harnstoff zu bilden, bei der atrophischen Lebereirrhose nicht vermindert erscheint. —

An dieser Stelle möchte ich insbesondere darauf aufmerksam machen, dass es von besonderem Interesse und Werth sein wird, zu untersuchen, in welcher Weise Ammoniak, das auf anderem Wege als per os in den Körper eingeführt wird, zur Ausscheidung gelangt; es dürfte dieser Versuch in gewisser Beziehung principielle Bedeutung gewinnen.

1) Centralbl. f. klin. Med. 1892.

2) Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. III. 1882. S. 34.

Wir haben auch diesbezüglich einen vorläufigen Versuch unternommen, der zu unserer Orientirung dienen sollte, und der, da wir bisher nicht dazu kamen, diese Versuche eingehender zu wiederholen, hier Platz finden möge.

Ein kräftiger gesunder Mann, Wenzel K., bekommt vom 14. Juni 1892 an eine gleiche aus:

3 Semmeln = 190 g	} bestehende Kost, also
4 Eiern = 170 g	
Schinken ca. 100—115 g	

etwa gleich 10 g N oder 62,5 g Eiweiss.

Derselbe schied aus:

Datum	Harnmenge in cem	Spec. Gew.	I m H a r n				Bemerkungen
			N(NH ₃)		P ₂ O ₅		
			o/o	Menge in g	o/o	Menge in g	
14.—15./6.	2400	1012	0,0371	0,8904	0,116	2,78	kein Stuhl $\left\{ \frac{P_2O_5}{N(NH_3)} = 3,13 \right.$
15.—16./6.	2200	1014	0,0409	0,9009	0,154	3,38	186 g = $\left\{ \frac{P_2O_5}{N(NH_3)} = 3,76 \right.$
16.—17./6.	1750	1020	0,0546	0,9555	0,217	3,79	284 g = $\left\{ \frac{P_2O_5}{N(NH_3)} = 3,97 \right.$
17.—18./6.	2110	1017	0,0502	1,0675	0,1215	2,586	kein = $\left\{ \frac{P_2O_5}{N(NH_3)} = 2,4 \right.$ Subcutane Injection von Ammoncarbonat = 0,256 g N(NH ₃).
18.—19./6.	1350	1021	—	—	0,249	3,36	—

Wie man sieht, ist die Menge des am 17.—18. Juni ausgeschiedenen Ammoniaks grösser als an allen vorhergehenden Tagen, während die Stickstoffzersetzung — soweit man der P₂O₅-Bestimmung als Index des Eiweisszerfalls vertrauen darf — an diesem Tage zum mindesten nicht gesteigert gewesen sein dürfte. Beim Mangel genauerer Untersuchungen enthalte ich mich jedoch aller weiteren Schlüsse und Vermuthungen.

b) Hypertrophische Lebercirrhose.

4. Marie Z., 52 Jahre alt, aufgenommen zur Klinik am 10. April 1892.

Diagnose: Cirrhosis hepatis hypertrophica.

Symptome: Seit 4 Jahren starker Icterus; Leber- und Milzschwellung; hie und da etwas Fieber. — Schmerzhaftigkeit der Leber im Epigastrium.

Datum	Körper- gewicht	N-Gehalt der Nahrung	Harn										Bemerkungen	Stuhl
			Menge spec. Gew.		Gesamt N		N(NH ₃)		P ₂ O ₅		ClNa			
			%	Menge in g	%	Menge in g	% des Ges. N	%	Menge in g	% des Ges. N	%	Menge in g		
1892 14.—15./4.	—	10,55 { 1150 ccm 1018	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	{ Acolisch = 147 g	
15.—16./4.	47,3	14,01 { 1000 ccm 1017	1,008	10,08	0,0805	0,805	7,98	1,33	13,1	0,914	9,14	—	{ Stuhl = 384 g N(NH ₃)	
16.—17./4.	47,5	12,75 { 1050 ccm 1017	1,008	10,58	0,0857	0,9003	8,5	1,61	15,1	0,874	9,177	—	{ % Menge 0,1317 0,496 g	
17.—18./4.	46,5	12,18 { 620 ccm 1021	—	—	0,1375	0,8523	—	—	—	—	—	—	{ 10 g Ammon. citric. in zwei Portionen, die erste zum grossen Theile erbrochen Stuhl = 212 g N(NH ₃)	
18.—19./4.	46,6	12,42 { 750 ccm 1023	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	{ % Menge 0,215 0,455 g	
Mittel	12,38	—	10,33	—	0,8525	8,2								

83,4 Proc. des N der Nahrung erscheinen also im Harn wieder.

5. Emilie T., 18 Jahre alt, zur Klinik aufgenommen am 7. März 1893.

Diagnose: Hypertrophische Lebercirrhose.

Symptome: Icterus seit mehreren Monaten, Leber- und Milztumor, kein Hydrops Ascites.

Datum	Körper- gewicht	Gesamt N der Nahrung	Harn					Stuhl	Bemerkungen	
			Menge spec. Gew.	Gesamt N		N(NH ₃)				
				%	Menge in g	%	Menge in g			% des Ges. N
21.—22./3.	34,7	15,95 g	910	1,359	12,37	0,1005	0,914	7,3	acholisch; fest	Im Harn: kein Eiweiss, viel Gallenfarbstoff. Qualitativ: Fettsäuren nach- weisbar.
22.—23./3.	—	16,12	1080	1,216	13,13	0,0884	0,954	7,26	550 g Faeces N <u> </u> <u>o/o</u> <u>Menge</u> <u> </u> 0,637 3,53 g	Früh zwei Löffel Carbovegetab. zur Abgrenzung des Stuhles.
23.—24./3.	—	15,88	<u>1040</u> <u>1022</u>	1,365	14,19	0,1243	1,29	9,1		In 980 cem Harn Fleischmilch- säurebestimmung = negativ.
24.—25./3.	—	15,93	1010 1021 R.: alkal.	1,360	13,73	0,095	0,961	6,98	423 g Faeces N <u> </u> <u>o/o</u> <u>Menge</u> <u> </u> 0,684 2,89 g	Die Kranke bekommt gleich um 8 Uhr früh: 10 g Natrii citrici, und zwei Löffel Carbo veget.
25.—26./3.	35,19	16,12	1070 1023	1,179	12,60	0,089	0,919	7,5		Früh 12 g Natrii citrici inner- lich. Die Kranke bekommt einen diarrhoischen Stuhl.
26.—27./3.	34,5	16,02	<u>1260</u> <u>1023</u> R.: neutral	0,9947	12,53	0,0617	0,778	6,2	—	15 g Natrii citrici innerlich mit 8 g Tet. opii simpl., zwei Löffel Carbo vegetab.
Mittel		16,00	—	—	13,09	—	—	—	1,606	

81,8 Proc. des durch die Nahrung eingeführten Stickstoffs erscheinen im Harn wieder.

Die Ammoniakausscheidung beträgt in den ersten drei Tagen im Durchschnitte 7,89 Proc.; in den letzten drei Tagen nach der Aufnahme von Natrium citricum nur 6,89 Proc.; dabei ist zu bemerken, dass am 2. Versuchstage Unterleibsschmerzen und eine diarrhoische Stuhlentleerung eintrat, welche das Versuchsergebnis für diesen Tag beeinträchtigen; am letzten Tage sahen wir eine deutliche relative und absolute Verminderung der NH_3 -Ausscheidung.

6. Karl R., 37 Jahre alter Schmied; aufgenommen am 3. Januar 1892.

Diagnose: Hypertrophische Lebereirrhose.

Symptome: Seit 2 Jahren Druckgefühl in der Magengegend; seit mehreren Monaten starke Gelbfärbung der Haut; Leber- und Milzschwellung; kein Hydrops Ascites.

Im Harn kein Eiweiss, kein Zucker, viel Gallenfarbstoff.

Datum	Körpergewicht	N-Gehalt der Nahrung	Harn				
				Ges. N	N(U) ⁺	N(NH ₃)	N(U)
9.—10./2.	79,0 kg	circa ¹⁾ 25 g N	%	1,2075	1,050	0,0525	0,0166
			Menge	19,98 g	17,37 g	0,8688 g	0,2758
			in % des Ges. N	= 100 %	86,9 %	4,3 %	1,3 %
10.—11./2.	79,1 kg	circa 25 g N	%	1,3499	—	—	0,0223
			Menge	19,37	—	—	0,3200
			in % des Ges. N	100 %	—	—	1,6 %

Ich gehe nun in aller Kürze zur Besprechung der hier mitgetheilten Bestimmungen über.

Es ergibt sich aus denselben, wie wir sehen, ohne Weiteres die Thatsache, dass die Resorption der eingeführten Nahrung im Gegensatze zu den früher besprochenen Fällen atrophischer Lebereirrhose eine sehr gute und, wie wir gleich hinzufügen dürfen, eine vollkommen normale ist. Mindestens 80 Proc.

1) Nicht genau; die aufgenommene N-Menge könnte auch 1 g mehr oder weniger betragen, da das Rindfleisch nach dem Kochen mit der Brühe gewogen worden war.

des durch die Nahrung eingeführten Stickstoffs erscheinen im Harne wieder, und auch die gefundenen Mengen von ClNa , H_2SO_4 und P_2O_5 bewegen sich in absolut und relativ normalen Verhältnissen. —

Von dem im Harne ausgeschiedenen Stickstoff sind nun, wie wir im Falle 6 sehen, fast 87 Proc. als $\text{N}(\text{U})^+$ ausgeschieden worden; die Ammoniakausscheidung hält sich dabei in vollkommen normalem Verhältnisse (4,3 Proc.), so dass für diesen Fall wohl der Schluss berechtigt ist, dass, falls die Leber den Harnstoff bildet, diese harnstoffbildende Thätigkeit bisher wenigstens bei diesem Kranken nicht im mindesten gelitten hatte. Was nun die Ammoniakausscheidung in den beiden anderen Fällen (4 und 5) betrifft, so erscheint dieselbe relativ gewiss etwas gesteigert, während die absoluten Mengen jedenfalls nicht wesentlich die Norm übersteigen. In diesen beiden Fällen konnten wir ferner zeigen, dass einmal — Fall 4 — in den

Harn					Harnmenge spec. Gewicht	Bemerkungen
P_2O_5	(A + B) BaSO_4	B. BaSO_4	A : B	ClNa		
0,2311	0,5803	0,0291	—	0,70	—	Im Harn etwas Fettsäure nachweisbar.
3,825	9,6	0,4816	18,9	11,58	1655 ccm 1021 spec. Gew.	—
19,1	für H_2SO_4 berechnet 20,1	—	—	—	—	—
0,260	0,6659	0,0304	—	—	—	—
3,731	9,55	0,436	20,9	—	1435 ccm	—
19,2 %	für H_2SO_4 berechnet 20,7	—	—	—	—	—

Körperperos eingeführtes Ammoniak im Körper offenbar weiter verarbeitet wurde; denn wir führten über 5 g Ammonium citricum ein, ohne dass eine Vermehrung des Ammoniaks im Harne stattfand; und da auch die durch die Faeces ausgeschiedene NH_5 -Menge gar keine Zunahme zeigt, erscheint obiger Schluss wohl berechtigt; und andererseits konnten wir — Fall 5 — nachweisen, dass durch die Aufnahme von Natrium citricum die Ausscheidung von Ammoniak durch den Harn vermindert wurde, also jedenfalls ein Theil desselben als durch Säuerung bedingt betrachtet werden kann.

Von dem durch die Nahrung eingeführten Stickstoff erscheinen im Durchschnitt 86,5 Proc. im Harn.

9. H. N., 56 Jahre alt, aufgenommen zur Klinik am 9. Oct. 1891.

Diagnose: Leukaemia lienalis; Diabetes mellitus, Nephritis chronica.¹⁾ Im Harn waren circa 1,4 Proc. Traubenzucker.

Am 17. October 1891 tritt plötzlich Dyspnoe und Cyanose ein.

Zahl der rothen Blutzellen = 1,510,000
weissen = = 598,000

Tod am 17. October Vormittags.

Eine Portion des am 17. October gelassenen Harns benutzte ich zur Analyse. — Diese ergab:

	Gesamt-Stickstoff	N($\bar{U}$) ⁺	N(NH ₃)	N($\bar{U}$)	Zucker- gehalt
In 100 cem Harn	0,399 g	0,343 g	0,0196	0,0082 g	2,37 g
In % des Gesamt N	= 100 %	85,9	4,9	2,07	—

Beurtheilen wir die eben mitgetheilten Bestimmungen, so sehen wir, dass auch beim Carcinom der Leber (Fall 7) die N-Ausscheidung eine ausserordentlich geringe, an den Hungerzustand erinnernde ist, aber sie entspricht hier der sehr geringen N-Aufnahme, und es zeigt sich, dass sowohl in diesem Falle als auch bei dem an Leukämie Leidenden an 80 Proc., resp. 86 Proc. des durch die Nahrung eingeführten Stickstoffs durch den Harn zur Ausscheidung gelangen. Die in allen drei Fällen gefundenen Ammoniakzahlen halten sich, ebenso wie die P₂O₅- und H₂SO₄-Werthe, in normalen Verhältnissen.

C. Acute Erkrankungen der Leber.

Ich wende mich hier zunächst zur Besprechung des Morbus Weili (Icterus infectiosus), einer Krankheit, welche erst in den letzten Jahren genauer studirt wurde, und von der französische Autoren (Chauffard²⁾ und Kelsch³⁾) behaupteten, dass man bei derselben den Einfluss der Lebererkrankung aus einer verminderten Harnstoffausscheidung erschliessen könne.

Ich habe an anderer Stelle⁴⁾ auf die vollkommene Unzulänglichkeit dieser Angaben hingewiesen und die sich mir bietende Gelegen-

1) D. A. Rebitzer, Ein Fall von Leukämie und Diabetes. Prager med. Wochenschr. 1892. Nr. 31.

2) Chauffard, Contribution à l'étude de l'ictère catarrhal. Revue de med. V. 1885.

3) Kelsch, De la nature de l'ictère catarrhal. Revue de méd. VI. 1886. p. 657.

4) Münzer, Ueber Icterus infectiosus (Wassilieff) sive Icterus febrilis (Weil). Zeitschr. f. Heilkunde 1892.

heit dazu benützt, den Stickstoffstoffwechsel bei dieser Krankheit zu studiren. Das Ergebniss dieser Untersuchungen lautete (l. c. Satz 2):

„Der Stoffwechsel dieser Krankheit ist ein rein febriler.“

Die Berechtigung zu diesem Schlusse ergibt sich wohl zweifellos aus folgender Tabelle, die ich zum Theil jener Arbeit entlehne.

10. J. St., 27 Jahre alt, aufgenommen zur Klinik am 18. Juli 1891.
Diagnose: Icterus infectiosus (Weil-Wassilieff).

Datum	N-Aufnahme durch die Nahrung	Harn								Harnmenge spec. Gewicht	Temperatur
		Gesammt N		N(U ⁺)			N(NH ₃)				
		o/o	Menge in g	o/o	Menge in g	in o/o des Ges. N	o/o	Menge in g	in o/o des Ges. N		
18.—19./7.	12,155	1,522	18,26	1,290	15,48	—	—	—	—	1200/1016	über 39°
19.—20./7.	7,053	<1,435	<22,673	1,322	20,89	88,02	0,1232	1,9465	8,2	1580/1016	über 38°
20.—21./7.	7,053	1,204	15,35	1,068	13,618	88,71	0,064	0,821	5,34	1275/1015	normal
21.—22./7.	8,253	1,109	16,64	0,988	14,83	89,12	0,0518	0,777	4,66	1500/1014	normal
kurzes Recidiv vom 25. Juli bis 31. August. Fieber											
2.—3./8.	11,507	0,4235	10,672	0,3763	9,483	88,08	0,0168	0,423	3,96	2520/1008,5	normal

Ich habe hier nicht viel beizufügen. Zur Zeit des Fiebers über die Nahrungsaufnahme gesteigerter Eiweisszerfall, bei Abfall des Fiebers Verminderung der Stickstoffausscheidung. Von diesem Stickstoff entfällt, wie wir sehen, der entsprechende Theil auf den Harnstoffstickstoff. Die Ammoniakausfuhr ist kaum wesentlich gesteigert, und kann die zur Zeit des Fiebers beobachtete Steigerung zweifelsohne wohl auf Rechnung der Säuerung des Organismus gesetzt werden.

In dem Bestreben nun, Fälle von weitgehender Erkrankung der Leber behufs Feststellung der eventuell gestörten Harnstoffbildung und ihrer Folgen zu untersuchen, wandte ich mich dem Studium des Stoffwechsels bei Phosphorvergiftung¹⁾ zu, von der es ja festgestellt ist, dass sie eine schwere, allgemeine Erkrankung der Leber herbeiführt. Die hier angestellten Untersuchungen^{1 u. 2)} ergaben,

1) Münzer, Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel des Menschen bei acuter Phosphorvergiftung. Vorläufige Mittheilung. Centralblatt f. klin. Med. 1892. Nr. 24. — Acute Phosphorvergiftung. Encyklopädische Jahrbücher (Real-Encyklopädie). III. Bd. 1893. S. 587. — Deutsch. Archiv f. klin. Medicin. 1893.

2) Engeliën, Ueber das Verhalten der Ammoniakausscheidung bei Phosphorvergiftung. Inaug.-Diss. Königsberg 1887. — Badt, Kritische und klinische Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel bei Phosphorvergiftung. Inaug.-Diss. Berlin 1891.

dass wohl eine ausserordentliche Vermehrung der NH_3 -Ausscheidung und eine dem entsprechende relative Verminderung des $\overset{+}{\text{U}}$ vorhanden ist, dass aber die absolut ausgeschiedenen Mengen von Harnstoff sehr hohe sein können, und dass ferner die erhöhte NH_3 -Ausscheidung nur bedingt war durch vermehrte Säuerung des Körpers, wie ich dies schlagend durch die Verfütterung von Natrium bicarbonicum (Verminderung der NH_3 -Ausscheidung von 16,56 Proc. auf 6,2 Proc.), sowie durch die Versuche am Kaninchen beweisen konnte.

Also war auch bei dieser Krankheit, trotz der nachgewiesenen schweren Erkrankung der Leberzellen, eine Verminderung der fraglichen harnstoffbildenden Function nicht nachzuweisen, und man musste zur Ansicht kommen, ob nicht — falls die Leber wirklich den Harnstoff bildet — diese Function eine für den Organismus so wichtige ist, dass sie erst mit der völligen Destruction der Leberzellen erlischt. Mit einem Worte, wir mussten unsere Hoffnung auf das Studium der Veränderungen des Harns in den Endstadien der acuten gelben Leberatrophie setzen.

Ich lasse nun die Resultate folgen.

11. Stanislaus K., 19 Jahre alter Tagelöhner; gest. 31. Mai 1892.
Diagnose: Atrophia hepatis acuta flava.

Autopsie bestätigt vollkommen die Diagnose.

Das Sectionsprotokoll (Herr Prof. Chiari) sagt: „Die Leber sehr klein, ihr Breitendurchmesser 28 cm, ihr grösster Höhendurchmesser 16 cm, ihre grösste Dicke nur 4 cm; die Ränder der Leber sehr scharf. Das Parenchym weich, schlaff, auf dem Durchschnitte von theils braunrothgelber, theils braunrother Farbe. Die Läppchenzeichnung sehr undeutlich.“

„Mikroskopisch in der Leber nekrotischer und fettiger Zerfall der Parenchymzellen, ebenso auch in den Nieren. Im Herzfleische hochgradige Fettdegeneration.“ Es standen mir 160 cem des knapp ante mortem entleerten Harns zur Verfügung.

	Ges. N	$\text{N}(\overset{+}{\text{U}})$	$\text{N}(\text{NH}_3)$		Bemerkungen
In 100 cem Harn	0,431 g	0,2275 g	0,1596		
In % des Gesamt-N	= 100 %	52,4	36,7	Im Harn etwas Tyrosin	Bei Ausführung der NH_3 -Bestimmung reagirte der Harn bereits alkalisch.

$$\text{N}(\text{NH}_3) : \text{N}(\overset{+}{\text{U}}) = 70,0 : 100$$

12. Anton K., 48 Jahre alt, aufgenommen zur Klinik am 19. Aug. 1892.

Diagnose: Icterus gravis, Cholämie.

Symptome: Seit 14 Tagen ikterisch, Magenschmerzen, hie und da Hitzegefühl, seit dem 17. August schlafstüchtig. — Tod nach 17 Stunden.

Die pathologisch-anatomische Diagnose (Prof. Chiari): Atrophia hepatis acuta lutea. Icterus gravis. Ecchymoses multipl. pericardii. Tuberc. obsol. apic. pulm. et gland. lymph.

„Die Leber kleiner als normal, sehr schlaff, die Oberfläche leicht runzlig und theils consistentere, theils weichere Partien zeigend. Auch die Färbung der Oberfläche schwankt zwischen mehr dunkelroth und gelbroth gesprenkelten Partien. Auf dem Durchschnitte erweist sich das Parenchym von gelbrother Farbe, sehr weich und schlaff, mit dem Finger leicht zerdrückbar, die Gallengänge intensiv grünlich-gelb gefärbt. In der Gallenblase dunkle, etwas eingedickte Galle. Die Milz nicht vergrößert, schlaff und weich, deutlich ikterisch.“

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Leber (Marchi) fand ich in diesem Falle allerdings noch ziemlich viele gut erhaltene Leberläppchen.

Mir standen circa 100 ccm Harn zur Verfügung:

	Gesammt N	N(U) ⁺	N(NH ₃)	Bemerkungen
In 100 ccm Harn	1,676 g	1,540 g	0,116 g	Im Harn kein Eiweiss; kein Zucker; viel Gallenfarbstoff. Im Sedimente Epithelzellen und Bilirubinkrystalle, kein Tyrosin.
In % des Ges. N	= 100 %	91,8	6,9	
N(NH ₃) : N(U) ⁺ = 7,5 : 100				

13. Anna M., 21 Jahre alt, aufgenommen zur Klinik am 5. Jan. 1893.

Diagnose: Icterus gravis; Intoxic. phosph. aut Atrophia hepatis acuta flava. Graviditas mens. V; Abortus incipiens.

Anamnese: Die Kranke giebt an, dass ihr Leiden vor 7 Tagen mit Schüttelfrost und Fieber begonnen hätte; dann traten starke Magenschmerzen und Appetitverlust hinzu, sowie leichte Gelbfärbung.

Status vom 6. Januar: Bewusstsein erhalten; mässiger Icterus; starke Schmerzhaftigkeit der Lebergegend; Leber nicht zu tasten, percussorisch den Rippenbogen nicht überschreitend, ihre Dämpfung eher etwas klein; sonst normaler Befund.

Abends: Häufiges, zum Theil blutiges Erbrechen. Benommenheit. Morgens 3 Uhr Tod.

Harn vom 6.—7. Januar.

Menge 420 ccm; stark sauer; enthält Eiweiss; kein Pepton (Devoto);

	Gesammt N		N($\bar{U}$) ⁺		N(NH ₃)		P ₂ O ₅		Bemerkungen
	%	Menge in g	%	Menge in g	%	Menge in g	%	Menge in g	
In 100 ccm des Ges. N	0,8067	3,38	0,427	1,79	0,1396	0,586	0,1925	0,8085	Im Harn Tyrosin
	= 100		52,9		17,3		23,86		

$$N(\bar{U}) : N(NH_3) = 100 : 32,6.$$

Die Verarbeitung von 140 ccm dieses Harns auf Diamine mittelst der Benzoylirung ergab im destillirten Wasser einen wolkigen Niederschlag, der abfiltrirt wurde. Da derselbe keinen Stickstoff enthielt, handelte es sich nicht um Diamine; der Körper löste sich beim Kochen in Natronlauge, und die Flüssigkeit färbte sich hierbei braun; vielleicht handelte es sich um thierisches Gummi?

Der vom Benzoylniederschlag abfiltrirte Harn (140 ccm) wurde auf Tyrosin verarbeitet und erhielt man sehr schöne Tyrosinkrystalle.

Die Autopsie († Prof. Paltauf, Vorstand des Instituts für gerichtliche Medicin) ergiebt:

„Leber klein, Kapsel glatt, Gewebe von blassgraugelber Farbe, stellenweise hervorquellend, citronengelb gefleckt, dabei jedoch fest. Die Acini an den gelblichen Stellen gross, sonst sehr klein.“

Mikroskopisch: „Leberzellen an den gelblichen Partien hochgradigste Fettdegeneration zeigend, an den braungelblichen Partien (der allergrösste Theil der Leber A. d. A.) von normalem Leberparenchym überhaupt nichts mehr zu sehen, und findet sich daselbst nur das Bindegewebe, Blutgefässe und Gallengänge, zum Theil gewuchert; dazwischen körniger Detritus, stellenweise kleinzellige Infiltration.“

Bevor ich zur Besprechung der gewonnenen Resultate übergehe, möchte ich zunächst darauf hinweisen, dass Minkowski schon früher in zwei Fällen von acuter gelber Leberatrophie Harnstoff und Ammoniak im Harn bestimmte und Folgendes fand ¹⁾²⁾:

I. Fall.

$$\begin{array}{ll} 0,153 \text{ Proc. NH}_3 & \text{NH}_3 : \overset{+}{\text{U}} = 6 : 100 \text{ oder auf N umgerechnet} \\ 2,4 = \overset{+}{\text{U}} & \text{N(NH}_3) : \text{N}(\overset{+}{\text{U}}) = 11,2 : 100 \end{array}$$

II. Fall.

$$\begin{array}{ll} 0,102 \text{ Proc. NH}_3 & \text{NH}_3 : \overset{+}{\text{U}} = 6 : 100 \text{ oder auf N umgerechnet} \\ 1,7 = \overset{+}{\text{U}} & \text{N(NH}_3) : \text{N}(\overset{+}{\text{U}}) = 10,6 : 100 \end{array}$$

Wir sehen also in beiden Fällen Minkowski's, wie auch in unserem Falle 12 zwar eine relative Vermehrung der Ammoniakausscheidung, diese ist aber sehr gering und entspricht durchaus nicht den Verhältnissen, welche wir bei einer so schweren Erkrankung der Leber erwarten sollten; dabei beträgt in unserem Falle 12 die Harnstoffausscheidung 91 Proc. des Gesamtstickstoffs, so dass hier von einer behinderten Harnstoffbildung nicht die Rede sein kann.

Ganz anders verhält sich die Sache in den beiden Fällen 11 und 13: in diesen erscheint die Ammoniakausscheidung beträchtlich

1) Mitgetheilt durch Engelien (l. c.).

2) Siehe übrigens auch diesbezüglich: C. v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 1893. S. 292 u. 293.

gesteigert, und zwar im ersteren auf 36,7 Proc. des Gesamtstickstoffs, resp. des $N(\overset{+}{U})$. Und wenn wir von dieser Bestimmung selbst absehen wollten¹⁾, da der Harn zur Zeit der Ammoniakbestimmung bereits alkalisch reagirte, so constatiren wir auch im Fall 13 eine Vermehrung auf 17,3 Proc. des Gesamt-N, resp. 32,6 Proc. des $N(\overset{+}{U})$.

Es verhält sich also die Harnausscheidung in den zuerst besprochenen drei Fällen (2 Fälle Minkowski's und Fall 12 eigener Beobachtung) wesentlich anders als in den beiden letzteren Fällen. — Fragen wir nach der Ursache dieser Differenz, so erscheint der mikroskopische Befund der Leberzellen unstreitig von grösster Bedeutung. Wir constatiren in den beiden Fällen 11 und 13 eine hochgradige, fast totale Zerstörung der Leberzellen, während in dem Falle 12 (in den Fällen Minkowski's fehlt leider eine nähere Angabe über den mikroskopischen Befund) noch sehr viele Leberzellen, je ganze Läppchen [wohlerhalten] waren. Es könnten also diese Verhältnisse so erklärt werden, dass eben erst mit einer völligen Destruction der Leberzellen die harnstoffbildende Function derselben erlösche, und würden die Befunde im Fall 11 und 13 eine weitere Stütze und Begründung dieser Annahme bieten.

Eine vorurtheilslose Prüfung muss aber auch hier zum Schlusse gelangen, dass die Befunde im Falle 11 und 13 keinen sicheren Beweis für diese fragliche Function der Leber erbringen.

Im Harn war allerdings relativ viel Ammoniak, jedoch nicht mehr, als wir auch bei anderen mit Säuerung des Körpers einhergehenden Processen finden, z. B. bei der acuten Phosphorvergiftung. Von letzterer aber, wird und kann man einwenden, differiren diese Befunde sehr wesentlich durch die stärker verminderte procentische Harnstoffausscheidung, welche in beiden Fällen 11 und 13 nur circa 52 Proc. des Gesamtstickstoffs betrug; doch kommt hier in Betracht, dass der Harnstoff noch immer über die Hälfte des im Harn erscheinenden Stickstoffs ausmachte, und ferner, dass bei der acuten gelben Leberatrophie noch andere N-haltige Körper, Tyrosin u. s. w., sich im Harn vorfinden, welche es erklären, dass der Harnstoff procentisch so stark gesunken erscheint. Das Vorkommen aber dieser Körper, z. B. des Tyrosin, in diesen Fällen ist noch durchaus kein Beweis für das harnstoffbildende Vermögen der Leber; denn da das Gewebe der Leber bei der acuten

1) Dieser Fall ist bereits mitgetheilt in dem früher citirten Vortrage: Die Erkrankungen der Leber u. s. w. Prager med. Wochenschr. 1892. Nr. 34 u. 35.

Leberatrophie selbst rasch zerfällt, und zwar zum Theil wenigstens unter Bildung von Tyrosin, kann man leicht verstehen, wie diese Zerfallsproducte in das Blut eingeschwemmt werden und im Harn erscheinen.

Schritt für Schritt haben wir nun die Veränderungen in der Harnausscheidung bei den verschiedenen Lebererkrankungen durchgearbeitet und haben nirgends — auch nicht bei der Untersuchung des Harns in Fällen acuter gelber Leberatrophie — einen sicheren Beweis gewonnen für die harnstoffbildende Function der Leber; wir haben ferner gesehen, dass auch die bisherigen experimentellen Untersuchungen einander widersprechen und keine sichere Entscheidung zulassen.

Da scheint es denn geboten zu sein, dieses besonders zu betonen und die Frage nach dem Orte der Harnstoffbildung im Säugethier-organismus als eine offene zu bezeichnen.

Und so glauben wir nicht zu viel zu sagen, wenn wir schliessen: „Die Annahme, dass die Leber den ganzen oder die Hauptmasse des im Harn erscheinenden Harnstoffs auf dem Wege einer Synthese aus gewissen, in den anderen Organen entstandenen und durch das Blut ihr zugeführten Vorstufen erzeuge, diese Annahme der harnstoffbildenden Function der Leber ist bisher nicht genügend bewiesen.“

„Es wäre ebensowohl möglich, dass in jedem einzelnen Organe je nach der Grösse seines Stoffwandels diese Bildung von Harnstoff in mehr minder hohem Grade vor sich ginge.“

Wir fühlen uns schliesslich angenehm verpflichtet, Herrn Prof. Dr. R. v. Jaksch für die freundliche Ueberlassung des zu diesen Untersuchungen nöthigen klinischen Materials unseren besten Dank auszusprechen.

Prag, am 9. September 1893.