VI.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Ueber die Undurchgängigkeit der Lunge für Ammoniak.

Von

R. Magnus.

Bei intravenöser Injection bewirken schon geringe Mengen von Ammoniak lebhafteste Erregung der Athmung, Krämpfe und Circulationsänderungen durch Reizung des Centralnervensystems (Funke u. Deahna¹⁾, Böhm u. Lange²⁾). Um so mehr musste eine Beobachtung Knoll's³⁾ auffallen, dass bei tracheotomirten und vagotomirten Thieren, bei denen also Reflexe durch sensible Reizung der Luftwege ausgeschlossen waren, auch durch länger dauernde Einathmung concentrirter Ammoniakdämpfe keine Symptome, besonders keine Respirationsänderungen erzeugt wurden. Knoll, der hauptsächlich über die Reflexe von den Luftwegen auf die Athmung experimentirte, scheint aus diesen Versuchen damals geschlossen zu haben, dass die Ammoniakwirkung im Wesentlichen durch sensible Erregungen reflectorisch bedingt sei. Wir wissen heute, dass das nicht richtig ist. Es bleibt deshalb nur die Erklärung übrig, dass das Ammoniak in den Knoll'schen Versuchen gar nicht oder nur in geringer Menge aus der Athmungsluft ins Blut aufgenommen worden ist. Ich habe zur Aufklärung dieser Verhältnisse eine Reihe von Versuchen ausgeführt, und diese haben ergeben, dass in der That die Lunge für gasförmiges NH_3 undurchgängig ist.

Es ist bekannt, wie ausserordentlich schnell die Aufnahme und Abgabe gasförmiger Substanzen in der Lunge erfolgt. Das lehrt ausser den Vorgängen bei dem normalen respiratorischen Gaswechsel besonders das blitzartige Einsetzen der Symptome nach Inhalation von Blausäure, und das Gleiche ergibt sich für die Ausscheidung

1) Funke u. Deahna, Pflüger's Arch. 9. 416. 1874.

2) Böhm u. Lange, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 2. 364. 1874.

3) Knoll, Sitzungsber. d. Wien. Akademie III. 68. 245. 1873.

von Gasen in dem bekannten Vorlesungsversuch, bei welchem nach Injection von H_2S -Wasser in die Jugularis die Schwärzung eines vor die Trachealcantile gehaltenen Bleipapiers momentan auftritt. Um so deutlicher sind die Unterschiede, wenn man hiermit das Verhalten des Ammoniaks vergleicht.

Es wurde zunächst der Knoll'sche Versuch wiederholt:

Einem Kaninchen wurde eine tiefe Trachealfistel angelegt und beide Vagi am Halse durchschnitten. Das Thier athmete darauf durch Müller'sche Ventile. Das Inspirationsventil war mit starker Ammoniaklösung (70 g NH_3 im Liter), das Expirationsventil mit H_2SO_4 beschickt. Trotzdem nun das Thier 3 Minuten lang diese starken NH_3 -Dämpfe einathmete, traten weder Krämpfe noch Aenderungen der Athmung ein. Nur vermehrte Secretion der Schleimhäute machte sich durch das Auftreten von Trachealrasseln bemerkbar. Darauf wurde das Inspirationsventil gewechselt und statt mit NH_3 mit Schwefelwasserstoff gefüllt. Der Erfolg war, dass bereits 5 Secunden nach Beginn der H_2S -Inhalation heftigste Krämpfe, und nach weiteren 15 Secunden der Exitus eintrat.

Hieraus ergibt sich, dass bei der Inhalation von NH_3 -Dämpfen entweder gar nichts oder nur ganz geringe Mengen des giftigen Gases von den Lungen ins Blut aufgenommen werden.

Um aber zu erkennen, ob wirklich gar kein NH_3 durch die Alveolarwände hindurchtreten kann, war es nöthig, den umgekehrten Weg einzuschlagen und das Auftreten, resp. Nichtauftreten von NH_3 in der Expirationsluft bei Anwesenheit freien Ammoniaks im Lungenblute zu untersuchen.

Dass die normale Expirationsluft frei von NH_3 ist, wurde durch vielfältige Untersuchungen festgestellt. Noch in jüngster Zeit konnte Formánek¹⁾ zeigen, dass, wenn man Zersetzungsvorgänge an den Schleimhäuten durch sorgfältige Reinigung ausschliesst, die Ausathmungsluft keine Spur von NH_3 enthält. Weiter geben Schiffer²⁾, sowie Böhm u. Lange³⁾ an, dass nach intravenöser Einfuhr von Ammoniaksalzen kein NH_3 exhalirt wird. Salaskin⁴⁾ sah bei Hunden mit Eck'scher Fristel zu Zeiten, wo der Ammoniakgehalt des Blutes erhöht war, kein NH_3 in der Athmungsluft erscheinen, und Biedl u. Winterberg⁵⁾ vermissten es ebenso in der Expirationsluft eines Hundes, dem caustisches Ammoniak in kleiner Menge intravenös eingeführt war. Aus diesem Nichtauftreten des Gases schlossen Böhm und Lange, sowie Biedl und Winterberg, dass das NH_3

1) Formánek, Arch. f. Hygiene. 38. 1. 1900.

2) Schiffer, Berl. klin. Wochenschr. 1872. Nr. 42.

3) a. a. O.

4) Salaskin, Z. f. physiolog. Chem. 25. 463. 1898.

5) Biedl u. Winterberg, Pfüger's Arch. 88. 140. 1901.

im kreisenden Blut fest gebunden sei, da es ja sonst nothwendig exhalirt werden müsse, und erstere konnten in der That zeigen, dass nach Einfuhr von kohlessaurem Ammoniak erst bei Erwärmung auf 80° das NH_3 aus dem Blute frei wurde.

Da demnach die normale Expirationsluft ammoniakfrei ist, so musste sich ein etwaiger Durchtritt dieses Gases durch die Lunge mit Leichtigkeit nachweisen lassen. Man musste nur dafür sorgen, dass wirklich freies NH_3 in dem Blute vorhanden ist, welches durch die Lungencapillaren kreist, und dann die Ausathmungsluft untersuchen.

Letztere Bedingung glaube ich in den nachfolgend geschilderten Versuchen erfüllt zu haben:

Kaninchen 1000 g athmet mittels einer Trachealcanüle durch Müller'sche Ventile, von denen das Expirationsventil mit Nessler's Reagens beschickt wird. Unter Vermeidung von Ammoniakverdunstung wird eine Spritze an die Jugularis angeschlossen, welche 5 ccm 0,35 Proc. kaustisches Ammoniak in Kochsalzlösung enthält.

3 h 58 m. Injection von 5 ccm. — Nessler's Reagens bleibt ungetrübt.

4 h. Zweite Injection von 5 ccm derselben Lösung, zuerst langsam, dann sehr schnell. Erregung und beschleunigte Athmung. Reagens ungetrübt.

4 h. 5 m. Injection von 1 ccm starker NH_3 -Lösung (7 Proc.). Darauf noch 4 Respirationen, dann Exitus. Das Reagens im Ventil bleibt vollständig ungetrübt.

Bei der Section findet sich die Lunge scharlachroth verfärbt. Beim Anschneiden der grossen Gefässe zeigt das Blut starken NH_3 -Geruch. Darüber gehaltenes Lakmuspapier färbt sich blau.

Wenn auch dieser mehrfach mit gleichem Resultat wiederholte Versuch schon beweist, dass bei der Anwesenheit von freiem NH_3 im Blute trotzdem die Ausathmungsluft davon frei bleibt, so suchte ich doch noch nach einer Anordnung, bei welcher der Zutritt freien Ammoniaks zu den Lungencapillaren noch sicherer und überzeugender garantirt wird. Zu diesem Zwecke wurde nach verschiedenen anderen Versuchen der Weg eingeschlagen, dass die NH_3 -Lösung direct in die Pulmonalarterie eingespritzt wurde.

Zu diesem Zwecke wurde dem chloralisirten Thier das Sternum in der Mitte gespalten und mit Haken auseinander gehalten, sodass das Herz offen dalag. Die künstliche Athmung erfolgte durch einen Blasebalg, und die Luft strich zuerst durch mehrere Waschflaschen mit H_2SO_4 , um sie von NH_3 zu befreien. Dann gelangte sie in die Lunge des Thieres. Die seitliche Oeffnung an der Trachealcanüle, aus der die Expirationsluft entwich, war durch einen weiten Gummischlauch mit einem Ventil verbunden, welches mit Nessler's Reagens gefüllt war.

Um die Empfindlichkeit der Anordnung zu prüfen, wurde zunächst das Ventil mit einer Lösung von neutralem essigsäurem Blei beschickt und etwas H_2S -Wasser einem Kaninchen intravenös injicirt. Die Schwärzung der Vorlage trat momentan ein. Ebenso entstand in einem mit Nessler's Reagens gefüllten Ventil sofort ein dichter Niederschlag, als nur eine Spur NH_3 -haltiger Luft in die Schlauchleitung eingeführt wurde.

Zur Illustration der mehrfach angestellten Versuche mag folgendes Beispiel dienen:

Kaninchen 1810 g, mit 0,6 pro kg Chloralhydrat narkotisirt. Künstliche Athmung. Spaltung des Thorax.

Mit einer Pincette wird die Wurzel der Art. pulmonalis vorsichtig in die Höhe gehoben und die Hohnadel einer 20 ccm haltenden Spritze schräg in die Arterie eingestochen, um möglichst Blutung zu vermeiden.

5 h. 47 m. Injection von 5 ccm NH_3 (0,35 Proc.) in die Arteria pulmonalis. Heftigste Krämpfe und enorme Athembewegungen. Nessler's Reagens absolut klar.

5 h. 49 m. Injection von 5 ccm NH_3 -Lösung. Vorlage bleibt klar.

5 h. 50 m. Injection von 10 ccm. Vorlage bleibt klar.

Danach Exitus. 3 Minuten nach dem Tode trübt sich die Lösung bei andauernder künstlicher Athmung, zuerst langsam, dann immer schneller bis zum dicken Niederschlag. Die Section ergibt, dass die Lunge normales Aussehen besitzt und nach dem Herausnehmen stark nach NH_3 riecht.

Dieser Versuch wurde mehrfach mit dem gleichen Erfolg wiederholt. Er demonstirt in deutlicher Weise, dass auch bei direkter Zufuhr freien Ammoniaks in die Lungengefäße kein NH_3 in die Athmungsluft übergeht, er zeigt aber weiter, dass der Widerstand, den die Alveolarwände diesem Gas entgegensetzen, nur solange dauert, als die Circulation durch die Lungengefäße stattfindet, und dass er einige Zeit nach dem Tode erlischt. Und da nun nach dem Tode ein Abdunsten von NH_3 bei künstlicher Respiration nachweisbar war, ergibt sich, dass auch während des Lebens das NH_3 sicher in freiem verdunstungsfähigen Zustand im Lungenblute vorhanden war. Trotzdem trat während des Lebens keine Spur von Ammoniak durch die Alveolarwand hindurch.

Die Angaben, welche sich in der Literatur über das Verschwinden des Ammoniaks aus der Athmungsluft finden, widersprechen diesem Befunde nicht. So untersuchte K. B. Lehmann¹⁾ die Expirationsluft von Menschen, welche Luft mit 0,3 ‰ NH_3 einathmeten. Er fand, dass 80—90 Proc. des NH_3 nicht wieder aus-

1) K. B. Lehmann, Arch. f. Hygiene. 17. 324. 1893.

geathmet wurden. Das beruht aber nach Lehmann's Untersuchungen auf der Absorption des Gases an den Schleimhäuten der obersten Luftwege, da bei nasaler Athmung Reizsymptome von Seiten des Kehlkopfs gering waren, solche von der Trachealschleimbaut vollständig fehlten. Hier ist also das Gas gar nicht in die Lungen gelangt. — Weiter konnte Gast¹⁾ in Lehmann's Laboratorium feststellen, dass aus einer NH_3 -haltigen Atmosphäre durch Hunde beträchtliche Mengen des Gases zum Verschwinden gebracht werden. Dasselbe geschah aber auch durch todte Hunde und durch Wolle, sodass dem Haarpelz der Thiere die Hauptrolle bei der Erscheinung zugeschrieben werden musste. Gast berechnet die Menge Ammoniak, welche überhaupt durch die Athmung höchstens absorbirt sein könnte, auf 10—20 Proc. der thatsächlich verschwundenen, nach meinen Versuchen ist sie, was wenigstens die Aufnahme durch die Lunge selbst betrifft, auf Null zu bewerthen. Aus Gast's Schilderung ergibt sich ausserdem, dass seine Hunde trotz mehrstündigen Aufenthalts in der NH_3 -Atmosphäre nur Reizungssymptome von den Schleimhäuten, keine Zeichen von Ammoniakvergiftung aufwiesen.

Man muss daher nach dem vorliegenden experimentellen Material:

1. dem Fehlen des NH_3 in der Expirationsluft von normalen und ammoniämischen Individuen,
 2. dem Fehlen von Symptomen der allgemeinen Ammoniakvergiftung nach Einathmen von NH_3 -Dämpfen,
 3. dem Nichterscheinen von NH_3 in der Athmungsluft bei Anwesenheit freien Ammoniaks in den Lungencapillaren
- die Undurchgängigkeit der Alveolarwand für Ammoniak als erwiesen betrachten.

Lassar²⁾ hat bereits vor längerer Zeit angegeben, dass die Lunge für eingeathmete Säure- und Joddämpfe undurchgängig sei. Er konnte nach Einathmung von HCl , H_2SO_4 , HNO_3 , HJ weder Allgemeinerscheinungen seiner Versuchsthiere, noch Aenderungen der Harnacidität feststellen. Ausserdem trat nach HNO_3 , HJ und J weder HNO_3 noch J im Harn auf. Diese Versuche sind für die Salpetersäure von Spiegel³⁾ nachgeprüft worden, wobei sich ergab, dass Einathmung von Salpetersäuredämpfen entgegen den Angaben von Lassar Allgemeinerscheinungen bewirkt, dass also eine Aufnahme der Dämpfe statthat, dass aber keine Nitate im Harn auftreten, vermuthlich weil eine Umwandlung zu NH_3 oder andren

1) Gast, Dissertation. Würzburg. 1899.

2) Lassar, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 1. 165. 1877.

3) Spiegel, Dissertation. Würzburg 1894 (Kunkel).

Verbindungen erfolgt. Für Jod liegen bis jetzt keine weiteren Untersuchungen vor.

Die oben geschilderten Experimente lehren, dass die Lunge durchaus nicht wahllos allen Gasen den Durchtritt gestattet. Ebenso wie wir am Darm und der Niere feststellen können, dass ihre Wände für bestimmte Körper entweder gar nicht oder schwer oder leicht permeabel sind, müssen wir auch der Alveolarwand die Eigenschaft zuschreiben, bestimmten Gasen den Durchtritt zu verwehren. Es ist daher nicht gestattet, die Aufnahme eines beliebigen Gases durch die Athmung als a priori sicher anzunehmen oder aus dem Nichtauftreten in der Expirationsluft auf seine Abwesenheit im circulirenden Blute zu schliessen.

Anmerkung bei der Correctur: Ich habe inzwischen in der zoologischen Station in Neapel bei einigen Knochenfischen geprüft, ob ihre Kiemenmembran für NH_3 durchgängig sei. Zu diesem Zwecke wurden die Fische, denen der Oesophagus durch einen eingeschobenen Korkstopfen abgeschlossen war, in eine dem Meerwasser isotonische Lösung von NH_4Cl gesetzt. Darin gingen die Thiere in 10—15 Minuten zu Grunde. Dieses spricht dafür, dass NH_3 -Salze durch die Kiemen aufgenommen wurden. Da es jedoch sehr schwer zu entscheiden ist, ob der Stopfen den sehr dehnbaren Oesophagus wirklich wasserdicht verschlossen hat, möchte ich diese Versuche noch nicht als abschliessend ansehen.