XLI.

Aus der Grazer medicinischen Klinik.

Zur Lehre von der Säurevergiftung.

II. Mittheilung.¹⁾

Von

Dr. Hans Eppinger,

klin. Assistent.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Litteratur in Böhmen.)

I.

Der Abbau der verschiedenen, dem Organismus zugeführten Nahrungsstoffe ist nicht bloss ein reiner Verbrennungsprocess, sondern der Uebergang in die Endproducte erfolgt auf dem Wege mannigfacher Oxydations- und Spaltungsprocesse über zahlreiche Zwischenstufen, die vielfach Verbindungen saurer Natur sind. Nur dem Umstande, dass die unserem Körper verfügbaren Kräfte an diese Verbindungen rasch Hand anlegen und so zu unwirksamen oder leicht zu beseitigenden Gruppen umgestalten, ist es zuzuschreiben, dass uns der thierische Stoffwandel nicht so markant als „Säurestoffwechsel“ entgegentritt, wie er es in Wirklichkeit ist. Denn die Art dieser Verbrennungsprocesse der einzelnen intermediären Nahrungsstoffe scheint so zweckmässig gestaltet zu sein, dass sich stets der letztgebildete Körper am geeignetsten für den weiteren Abbau verhält, wodurch eben ein allzu langes Verweilen der sauren Körper in den Gewebssäften unmöglich wird, und deshalb der Organismus nicht auf weitere, ihm allerdings zur Verfügung stehende Schutzvorkehrungen zurückzugreifen braucht. Zu dieser Form von intermediären sauren Gebilden gesellt sich noch eine zweite Art, welche ebenfalls erst im Organismus selbst entsteht, nämlich Phosphor- und Schwefelsäure, welche als Oxydationsproducte der im Eiweissmoleküle vorhandenen Phosphor- und Schwefelatome aufzufassen sind. Bei dem peinlichen Bestreben des Organismus, die normale „neutrale“ Reaction des Blutes möglichst aufrecht zu erhalten, wird eine Intervention der Gewebe durch Abgabe von fixen Alkalien sich um so ausgiebiger zu vollziehen haben,

1) Zur Lehre von der Säurevergiftung. I. Mittheilung. Wiener klin. Wochenschrift. 1906. No. 5.

je saurer — im Allgemeinen gesprochen — die einzelnen Körper, welche als Producte der Oxydationen entstehen, sich darbieten. Nachdem nun die höher constituirten Säuren in weit geringerem Maasse der fixen Alkalien zur Neutralisation bedürfen, so werden wir wohl auch annehmen müssen, dass die niederen Fettsäuren, ganz abgesehen von den erwähnten beiden unverbrennbaren Mineralsäuren, den Organismus weit mehr gefährden müssen, als die hochmoleculären. Zur Beseitigung des einen äussersten Endproductes im Stoffwechsel, nämlich der Kohlensäure, verfügt der Organismus über ein eigenes Organ, welches — nach Kraus (1) — gleichsam wie ein Ueberstandsrohr den Ueberschuss an zufließendem Wasser ablaufen lässt; nicht so günstig stehen die Verhältnisse, um die unverbrennbaren Säuren für den Organismus unschädlich zu machen.

Nun giebt es aber zahlreiche Störungen, welche diesen glatten und höchst ökonomischen Betrieb des normalen Stoffwechsels beeinträchtigen können; sind es Verhältnisse, welche die Oxydationskraft des Körpers im Allgemeinen herabsetzen, oder können pathologische Verhältnisse unzweckmässige Spaltungen bewirken, immerhin kann es zur Anhäufung von Fettsäuren im Gewebe kommen, die einem regulären Abbau widerstehen und durch ihre Anwesenheit einen Theil des im Blute vorrätigen Alkali dauernd in Beschlag nehmen können. Gerade aber die Auffassung, dass eine grosse Reihe von Erkrankungen ihre Ursache in einer Ueberschwemmung der Gewebe mit Säuren finden soll, hat es mit sich gebracht, dass man sowohl dem experimentell erzeugten Krankheitsbild, als auch den wenigen sicheren klinischen Säurevergiftungen grösstes Interesse entgegenbrachte. Während man aber bei vielen anderen pathologischen Zuständen sich, in Ermangelung sicher gestellter Thatsachen aus der menschlichen Pathologie, gezwungen sah, gesicherte Verhältnisse vom Thier auf den Menschen herüberzunehmen, finden wir schon bei der experimentellen Säurevergiftung so manche scheinbaren Widersprüche, die noch immer einer Klärung harren, die aber umso bedeutungsvoller erscheinen, als man gerade durch sie so manches Unklare in der einschlägigen menschlichen Pathologie richtig stellen wollte. Ich habe daher versucht, zuerst auf experimentellem Wege der Lehre von der Säurevergiftung eine gesicherte Basis zu gewinnen, um von dieser ausgehend neue Wege in das schwierige Gebiet von der Säureintoxication beim Menschen zu finden.

Als die ersten Versuche, mittelst welcher man sich bemühte, den Einfluss von Säuren und Alkalien auf den thierischen Organismus zu studiren, müssen jene von Forster (2) und Bunge (3) bezeichnet werden. Beide versuchten, Thiere durch möglichst alkalifreie Kost am Leben zu erhalten. Während sich bereits die Folgen alkaliarmer Nahrung durch zahlreiche krankhafte Veränderungen, besonders von Seiten des Nervensystems, zu erkennen geben, gelingt es mit möglichst salzfreier Kost, also im Salz hunger, überhaupt nicht, Thiere länger am Leben zu erhalten. Ganz besonders klargestellt wurde die Bedeutung der Alkalien für den Organismus durch einige Versuche von Bunge, die nämlich zeigten, dass Mäuse, die mit salzfreiem Eiweiss gefüttert wurden, früher zu Grunde gingen, als Thiere, die vollkommen hungerten. Bunge stellte sich vor, dass bei der oxydativen Umwandlung des salzfreien Eiweisses

zwar Schwefelsäure, wie unter normalen Verhältnissen, gebildet wird, dass aber zur Neutralisation die basischen Salze der Nährstoffe fehlen, weswegen die gebildete Säure den Geweben Alkalien entziehen muss. Dass durch künstliche Zufuhr von Alkalien der Tod der Thiere verzögert wird, scheint zum Theil zu Gunsten der Annahme einer Säurevergiftung zu sprechen; warum aber der Tod überhaupt nicht hintangehalten wird, und sich nicht normale Verhältnisse ergeben, das bleibt trotzdem noch ungeklärt, und glaubt man Zuflucht zu einer eigenthümlichen Bindung zwischen Alkali und Eiweisskörpern nehmen zu müssen.

Viel durchsichtigere Erscheinungen von dem Einfluss von Säuren auf den Organismus erzielt man durch Zufuhr von schwer verbrennbaren Säuren. Doch zeigen sich hinsichtlich der Wirkung verschiedene Verhältnisse je nach der zum Experimente gewählten Thierart. Walter (4) fand nämlich, dass, wenn man einem Kaninchen im Laufe von 24 Stunden verdünnte Salzsäure in der Menge von 0,9 g HCl (pro Kilogramm Thier) in den Magen einflösst, das Thier unter typischen Vergiftungssymptomen zu Grunde geht. Reicht man dagegen entsprechend gleich grosse Mengen von Säuren einem Hunde, so zeigen sich nicht die geringsten pathologischen Veränderungen, selbst auch dann nicht, wenn man das beim Kaninchen tödtliche Maass um das Dreifache überschreitet. Als wichtigste Veränderung beim Kaninchen findet Walter, dass der Kohlensäuregehalt des Blutes unmittelbar vor dem Vergiftungstod des Thieres von einer durchschnittlichen normalen Höhe von 32 Vol.-Procenten auf 2 Vol.-Procent herabsinkt. Als eigentliche Todesursache sieht er eine sogen. innere Erstickung an. In dem Maasse, als nämlich die Basen des Blutes durch die reichlichen Säuremengen gebunden werden, ist der Säftestrom nicht mehr in der Lage, die gleichsam in den Zellen producirte Kohlensäure mitzunehmen, wodurch die Zelle in sich selbst ersticken muss. Wie wichtig gerade freies Alkali für den Weitertransport von Kohlensäure sein muss, zeigt ein weiterer Versuch Walter's: es gelingt nämlich schon auf der Höhe der Vergiftung befindliche Thiere noch zu retten, wenn ihnen Sodalösung intravenös verabreicht wird. Auch der Nachweis, dass sich beim Kaninchen der Alkaligehalt des Harns durch Säurezufuhr mächtig steigern lässt, spricht für die richtige Annahme Walter's. Beim Hunde verläuft, wie bereits kurz erwähnt, die Vergiftung in ganz anderer Weise. Ganz abgesehen davon, dass das Wohlbefinden des Thieres nicht im mindesten gestört wird, zeigen sich weder beträchtliche Veränderungen im Blut, noch im Harn in Bezug auf Verlust fixen Alkalis. Als principiellen Unterschied gegenüber den Herbivoren hebt Walter die enorme Ammoniakausscheidung mit dem Harn hervor. In ihr sieht er das den Fleischfressern specifisch zukommende Schutzmittel gegenüber jeglicher Säureintoxication, nachdem Ammoniak als Product einer in fast unbegrenzten Mengen möglichen Eiweisszersetzung zur Neutralisation aller saurer Körper verwendet werden kann. Nur in dieser, scheinbar bloss den Fleischfressern specifisch zukommenden Eigenthümlichkeit ist ein Unterschied zwischen dem Verhalten des Kaninchens und des Hundes gegen Säureintoxication geschaffen. Als nun durch die Versuche von Hallervorden (5) und Coranda (6) gezeigt wurde, dass auch beim

Menschen durch Zufuhr nicht verbrennbarer Säuren ebenfalls Steigerung des Harnammoniak herbeigeführt werden kann, da glaubte man alle vom Thier gewonnenen Erfahrungen auf den Menschen übertragen zu können. Man glaubte nämlich unter der Annahme, dass jede gesteigerte Ammoniakausscheidung durch den Harn auf eine vermehrte Säureproduction hindeute, in der Harnammoniakmenge gleichsam einen Indicator für eine mehr oder weniger gesteigerte Säureüberschwemmung des Organismus erblicken zu sollen. Indem schon das rein klinische Krankheitsbild einer experimentellen Säurevergiftung, das sich nämlich durch jene langsame und dabei vertiefte Athmung mit folgender Ataxie und schliesslichem tiefen Coma zu erkennen giebt, an das von Kussmaul zuerst genauer beschriebene Coma diabeticorum erinnert, so war man umsomehr berechtigt, hierbei an dergleichen Zustände zu denken, als Hallervorden nachweisen konnte, dass beim Diabetes mellitus stets die Ammoniakwerthe erhöht sind und im Coma selbst noch mehr steigen. Als dann Minkowski (7) den Nachweis erbringen konnte, dass β -Oxybuttersäure in grossen Mengen sich im Harn von schweren Diabeteskranken finden lässt, und andererseits (8) im Coma der Kohlensäuregehalt des Blutes in ähnlicher Weise herabsinkt, wie bei der künstlichen Säurevergiftung, da schien der Beweis für die Auffassung des Coma diabeticorum als des Endeffectes einer Säurevergiftung erbracht zu sein. Damit war aber auch ein Wink gegeben für eine rationelle Therapie des Coma diabeticorum. Denn so gut Thiere, die sich in schwerer Säurevergiftung befinden, noch durch intravenöse Natriumcarbonatinjectionen gerettet werden können, ebenso hoffte man durch Alkalizufuhr ein menschliches Coma beheben zu können. Die wenigen, wirklich auf diese Weise geheilten Fälle von diabetischem Coma treten gegenüber der grossen Menge, wo eine Alkalitherapie fruchtlos blieb, so in den Hintergrund, dass dieser letztere Umstand, wenn nicht viele andere Gründe für die Auffassung des Comas als Säurevergiftung sprechen würden, uns fast veranlassen könnte, an der Richtigkeit der Lehre Minkowski's zu zweifeln.

Durch neuere Untersuchungen, besonders Limbeck (9) hat sich um diese Frage verdient gemacht, konnte gezeigt werden, dass die von Walter und Hallervorden aus Experimenten am Thiere gewonnene Anschauung sich nicht so einfach auf den Menschen übertragen lässt. Giebt man nämlich gesunden menschlichen Individuen geringe Mengen unverbrennbarer Säure, so tritt allerdings eine Vermehrung von Harnammoniak auf, aber die gefundenen Werthe genügen noch lange nicht, die eingeführten Säuren zu neutralisiren, weswegen auch der Kaliexport gesteigert ist und zwar procentual mehr, als der betreffende Ammoniakwerth.

Wenn wir noch erwähnen, dass es Winterberg (10) gelungen ist, durch vorsichtige, aber längere Zeit hindurch wiederholte Verabfolgung von Säuren einerseits über die tödtliche Säuredosis hinauszugehen, andererseits vermehrte Ammoniakausscheidung sicher zu constatiren, so müssen wir schliesslich, Alles zusammenfassend, sagen, dass im Princip eigentlich gar kein so grosser Unterschied zwischen dem Stoffwechsel der Herbivoren und Carnivoren in Bezug auf die Darreichung von Säure besteht, und dass nur die einzelnen Thiere nicht in gleich rascher Weise

ihr Ammoniak, welches wohl als das sicherste Schutzmittel der Carnivoren gegenüber einer Säureintoxication anzusehen ist, zur Verfügung stellen können. Wir müssen uns daher vor Allem fragen, welches sind überhaupt die Quellen des Ammoniaks und auf welche Weise könnten wir solche für den Kaninchenorganismus erschliessen.

Während beim Fleischfresser und auch beim Menschen der Ammoniakgehalt des Harns im Verhältniss zum Gesamt-N procentual zwischen 4—6 pCt. schwankt, erreichen die Ammoniakwerthe beim Kaninchen bloss $\frac{1}{2}$ pCt. Bei dieser so geringen N-Menge des Kaninchenharns erscheint es kaum wundersam, dass der Ammoniakgehalt des Harns bei letzteren Thieren, von mancher Seite das Ammoniak ganz geleugnet wurde. Während nun über den Einfluss der Nahrung auf den Ammoniakstoffwechsel des Kaninchens aus der Literatur fast gar nichts bekannt ist, sind dergleichen Untersuchungen am Fleischfresser und auch beim Menschen reichlich angestellt worden. Im Allgemeinen kann man sagen, dass beim gesunden Menschen die Grösse der Ammoniakausfuhr nur durch die Ernährung beeinflusst wird, und zwar ganz besonders durch Eiweisszufuhr. Sie ist niedriger bei vegetabilischer Kost, höher bei animalischer. Auf die vielen Möglichkeiten einer gesteigerten Ammoniakausscheidung unter pathologischen Verhältnissen, wie bei Fieber, Leberinsuffizienz, wird erst später eingegangen werden.

Kehren wir nun wieder zur Frage der Säurevergiftung zurück, so haben wir gesehen, dass sie bei Thieren, die reichlich Eiweiss geniessen, keinen Schaden ausüben kann, im Gegensatz zum Kaninchen, das unter gewöhnlichen Verhältnissen nur sehr wenig Eiweiss als Nahrung bekommt. Es war daher naheliegend, zu prüfen, ob nicht auch der Kaninchenorganismus bei Zufuhr von Eiweiss geschützt wird gegen eine für ihn sonst tödtliche Säuredosis, und umgekehrt ob nicht ein Fleischfresser durch Entziehung der Eiweisskost seiner Schutzmittel gegen Mineralsäuren beraubt wird.

Ich habe nun in einer früheren Mittheilung (11) berichten können, dass ein Kaninchen, dem man bei Grünfütterkost Glycocol¹⁾, Alanin

1) Im Centralblatt für Physiologie (Bd. XX, No. 7) haben Pohl und Münzer unter dem Titel: „Ueber Entgiftung von Mineralsäuren durch Aminosäuren und Harnstoff“, eine kurze Notiz veröffentlicht, in der die beiden Autoren die Ergebnisse meiner ersten Arbeit „Ueber Säurevergiftung“ als nicht zutreffend hinstellen. Ganz abgesehen von meinen zahlreichen und stets übereinstimmenden Resultaten, habe ich mich, als obige Notiz veröffentlicht wurde und vorliegende Mittheilung druckfertig gestellt war, der Mühe unterzogen, neuerdings meine Versuche aufzunehmen, wobei ich zu denselben Resultaten kam, wie früher. Wenn ich mir dagegen erlauben darf, die Versuchstabellen von Pohl und Münzer zu überblicken, so möchte ich zunächst bemerken, dass die von ihnen nominirten Versuche I und II nicht unter Einhaltung meiner Versuchsbedingungen gemacht wurden. Ich habe nie davon gesprochen, dass Harnstoff per os zu geben sei, denn dass das nicht wirkt, weiss ich auch. Auch Versuch III deckt sich nicht mit meinen Vorschriften. Ich spreche stets von 0,9 g HCl als tödtlicher Dosis. Warum aber die Herren 1,2 g HCl gewählt haben, weiss ich nicht. Die Versuche IV und V wurden nicht breit genug ausgeführt, weswegen mir eine Kritik dieser Versuche offen bleibt.

oder Asparaginsäure, also Aminosäuren subcutan verabreicht, die sonst tödtliche Säuredosis stets leicht verträgt, und dass man auf Grund des stark gesteigerten Ammoniakexportes schliessen darf, dass aus den eingeführten Körpern in irgend einer Weise Ammoniak frei und dadurch zur Neutralisation verfügbar wird. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass den Aminosäuren ähnlich gebaute Körper, wie Säureamide (Formamid, Acetamid), allerdings Substanzen, die im Thierkörper keine Rolle zu spielen scheinen, wenn sie subcutan beigebracht werden, nicht im Stande sind, die Säurevergiftung zu beheben, so dass die Thiere doch, und zwar zeitlich gerade so rasch zu Grunde gehen wie ohne Zufuhr. Von nicht geringem Interesse war der Befund, dass Harnstoff, subcutan eingeführt, ebenso günstig wirkte, wie die oben erwähnten Aminosäuren. Während nun die einfachsten Bausteine der Eiweisskörper eine bereits eingeleitete Säurevergiftung aufzuheben vermögen, gelingt es nicht, durch subcutane Zufuhr höherer Spaltungsproducte ein Kaninchen vor einer Säurevergiftung zu retten. Desgleichen erliegt ein Thier dem Säuretod, wenn es irgend einen Eiweisskörper selbst subcutan eingeführt bekommt. Auch ist es mir weiter gelungen, festzustellen, dass es möglich ist, ein Kaninchen gegen eine Säurevergiftung vollkommen widerstandsfähig zu machen, wenn man es mit Eiweiss füttert. Auf Grund aller dieser Versuche bin ich zu der Ansicht gekommen, dass die Ursache der Möglichkeit einer Säurevergiftung beim Pflanzenfresser in der Trägheit des Eiweissstoffwechsels gelegen ist, die jedoch durch Eiweisskost behoben werden kann, und dass daher der Stoffwechsel eines Pflanzenfressers gegenüber dem eines sog. Fleischfressers principiell nichts Verschiedenes darzubieten scheint. Die Versuche, die ergaben, dass Aminosäuren oder Harnstoff, wenn sie jenseits des Darmcanals verabreicht werden, eine Vergiftung mit Säuren hemmen können, scheinen die soeben geäusserte Ansicht nur zu stützen. Denn damit ausserhalb des Darms eingeführte Körper mit Erfolg gegen eine Säurevergiftung subcutan verabfolgt werden können, müssen sie so beschaffen sein, dass sie nicht erst von Darmfermenten in kleinere Bruchstücke zerlegt zu werden brauchen, sondern gleich einem oxydativen Abbau anheimfallen können. Dass aber ein derartiger Process doch nicht so ganz unwillkürlich im Haushalt des Organismus erfolgt, das zeigen eben die Versuche mit Säureamiden, Körper, zu deren Aufschliessung dem Organismus die nöthigen Mittel zu fehlen scheinen.

II.

Ich habe bereits in meiner ersten Arbeit über Säurevergiftung an Hand eines Versuchsbeispieles (Versuch No. V) berichten können, dass man mit gutem Recht annehmen kann, dass aus dem mit der Säure gleichzeitig zugeführten Glycocoll Ammoniak abgespalten, und so der Organismus des Kaninchens vor einer Alkaliverarmung geschützt wird. Ich konnte dann weiter feststellen, dass dieser Schutz gegen eine Säurevergiftung durchaus nicht als ein vollkommener angesehen werden darf, nachdem nur ein Drittel der zugeführten Säure sein Alkali im Ammoniak findet, also demgemäss der grössere Theil der sauren Bestandtheile von

den fixen Basen der Gewebszellen neutralisirt werden muss. Wie bedeutungsvoll ein solcher Verlust an Alkalien für eine folgende Säurevergiftung sich gestalten kann, zeigte ein anderer Versuch. Während unter den geschilderten Bedingungen — subcutane Zufuhr von Glycocoll — die sonst tödtliche Säurevergiftung ohne irgend welche Krankheitserscheinungen vertragen wird, gelingt es durch neue Darreichung von Glycocoll nicht, über die einfach letale Dosis weiter hinauszugehen. Wenn wir uns dagegen ins Gedächtniss rufen, dass es nach Walter beim Hunde leicht gelingt, die für das Kaninchen tödtliche Dosis zu überschreiten, so war es naheliegend, zu versuchen, ob Pflanzenfresser bei Eiweisskost eine grössere Widerstandsfähigkeit gegen Säurezufuhr zeigen, als bei blosser subcutaner Verabfolgung von Glycocoll. Dabei ergab sich jedoch eine bei dieser Art von Pflanzenfressern nicht zu überwindende Schwierigkeit. Während sich nämlich das Kaninchen zur Prüfung, ob die tödtliche Dosis wirksam ist oder nicht, als ausserordentlich empfindliches Versuchsthier eignet, so dass fast stets eindeutige Resultate erzielt werden können, ist es dagegen sehr schwierig, Säureversuche bei einem und demselben Thiere durch längere Zeit hindurch fortzusetzen und zu wiederholen. Wenn man auch noch so sehr die zu verabreichende Säure verdünnt (meist auf $\frac{1}{8}$ normal), so ergeben sich fast stets mehr oder weniger ausgedehnte Magenblutungen. Versucht man dann mehrmals über die tödtliche Säuredosis hinauszugehen, so geht das Thier meist an den Folgen einer Magenblutung zu Grunde, was sich alsbald durch die diarrhoischen, häufig blutig gefärbten Stühle zu erkennen giebt, wodurch die sonst klaren Versuche erheblich getrübt werden können. Auch der Weg, die Säuredosis subcutan zu verabfolgen, zeigte sich als höchst ungeeignet, nachdem die nie zu vermeidenden Hautnekrosen ebenfalls einen früher als erwünscht eintretenden Tod dieser Thiere bewirkten.

Unter den vielen Versuchen, die sich nun mit dem Verhältniss der Säurevergiftung beim Kaninchen bei gleichzeitiger Eiweisskost beschäftigten, verfüge ich nur über zwei reine Fälle, wo es gelang, Kaninchen, bei gleichzeitiger Eiweissernährung, beinahe vor der doppelten tödtlichen Säuredosis zu schützen. Alle anderen Thiere gingen an intercurrenten Darmblutungen zu Grunde. Da ich nicht zu Versuchen mit anderen Pflanzenfressern übergehen wollte, musste ich einen anderen Weg einschlagen, um zu prüfen, bei welcher Art der Zufuhr stickstoffhaltiger Substanzen die besten Möglichkeiten geschaffen werden, um eine event. hinzutretende Säurevergiftung unschädlich zu machen. Am einfachsten schien es mir, bei den einzelnen Versuchen zu ermitteln, wie viel Procent von der eingeführten einfach tödtlichen Säuredosis durch Ammoniak gedeckt werden. Denn je mehr Ammoniak von der eingeführten Stickstoffsubstanz gebildet werden kann, desto mehr wird durch ein solches Experiment der Stoffwechsel des Kaninchens dem Stoffwechsel beim Fleischfresser, bei dem man bis jetzt eine gewisse Immunität gegenüber jeglichen Säuremengen anzunehmen geneigt war, genähert.

Zu diesem Zwecke wurde an Kaninchen, nachdem zuvor kurze Zeit hindurch bei ihnen die Stickstoff- und Ammoniakausfuhr bei gewöhnlicher Kost studirt worden war, die einfach tödtliche Dosis (0,9 g HCl

pro kg Kaninchen = 100 ccm $\frac{1}{4}$ HCl) gereicht¹⁾. Meist wurde die $\frac{1}{4}$ Normalsäure auf nicht ganz die Hälfte mit destillirtem Wasser verdünnt und so in drei Fractionen innerhalb 24 Stunden mit der Schlundsonde verabfolgt. Desgleichen wurde die betreffende stickstoffhaltige Substanz, die stets mehr als das Doppelte an Gewicht betrug, als theoretisch zum Abbau zu Ammoniak erforderlich wäre, auf drei Portionen vertheilt; — meist wurden 5 g Glycocoll in 30 ccm warmem destillirtem Wasser gelöst und noch körperwarm injicirt. Gleichzeitig ausgeführte Bestimmungen der Chlormengen orientirten uns über den zeitlichen Verlauf der Säurewanderung im Organismus. Aus den zahlreichen Versuchen, in denen die Wirkung subcutan eingeführten Glycocolls gegen eine Säurevergiftung studirt werden sollte, greife ich folgende heraus.

Kaninchen X (Zuckerrübenkost und Heu).

Datum	Harn- menge	Ges. N	NH ₃	$\frac{N}{NH_3}$	NaCl	Zugeführt
2. 12.	Die Tagesmenge wurde stets auf 400 ccm aufgefüllt	1,432	0,0109	131	0,381	80 ccm $\frac{1}{4}$ HCl + 5 g Glycocoll 80 ccm $\frac{1}{4}$ HCl + 5 g Glycocoll 80 ccm $\frac{1}{4}$ HCl + 5 g Glycocoll
3. 12.		0,931	0,0078	119	0,280	
4. 12.		0,930	0,0140	145	0,420	
5. 12.		1,193	0,139	8,6	0,683	
6. 12.		2,178	0,1389	16	1,203	2,25 g HCl, da das Körpergewicht 2480 g betrug.
7. 12.		1,202	0,0600	20	1,46	
8. 12.		2,438	0,040	60	0,82	
9. 12.		1,76	0,031	57	1,07	
10. 12.		1,38	0,023	60	1,038	
11. 12.		1,582	0,9097	163	0,380	
12. 12.		1,097	0,0093	117	0,500	

Wenn wir vor Allem die Ammoniak- und Chlorwerthe in Berücksichtigung ziehen, so finden wir einen täglichen Durchschnittswerth für Ammoniak: 0,0103 g und einen solchen für NaCl: 0,392 g. Summiren wir die Ammoniakwerthe der pathologischen Tage (5. bis 10. December), so finden wir nach Abzug der normalen täglichen Durchschnittswerthe 0,3701 g Ammoniak. Um aber die eingeführte Salzsäure mit Ammoniak zu neutralisiren, wäre eine Ammoniakmenge von 1,06 g nothwendig gewesen. Durch einfache Rechnung ergibt sich, dass der gefundene Werth bloss 34,8 pCt. des geforderten Werthes beträgt, also 65,2 pCt. der eingeführten Salzsäure ungedeckt bleiben und wohl von fixen Alkalien neutralisirt werden dürften. Ergänzend sei noch bemerkt, dass das Thier während des ganzen Versuches niemals — ausser durch 2 Tage hindurch fehlender Fresslust — irgend welche Zeichen einer Säureintoxication zeigte.

Bevor ich diesen Glycocollversuch näher besprechen möchte, sei noch folgende Versuchstabelle angereiht. Ich habe bereits in meiner ersten Arbeit dessen Erwähnung gethan, dass es auch bei Fütterung mit Eiweiss gelingt, Pflanzenfresser gegenüber einer Säurevergiftung widerstandsfähig zu machen, habe es aber unterlassen, über die dabei ge-

1) Ich habe mich natürlich mit den Angaben Walter's, dass 0,9 g HCl ein Kilogramm Kaninchen tödtet, nicht begnügt, sondern mehrmals Gelegenheit gehabt, mich von der vollen Richtigkeit seiner Zahlen zu überzeugen; dies sei um so mehr hervorgehoben, nachdem Löwy (Centralbl. f. Physiol. XX. No. 10) bei der Beurtheilung des Werthes 0,9 g HCl als tödtliche Säuredosis zur Vorsicht mahnt.

wonnenen Harnanalysen zu berichten. Ein mittelgrosses Kaninchen steht durch mehrere Tage hindurch unter Grünfutterkost (weisse Rüben). Ausserdem bekommt das Thier mittelst Schlundsonde Hühnereiweiss. An den Tagen, wo auch Säure zugeführt wird, wird an Stelle des zur Verdünnung nöthigen Wassers Hühnereiweiss genommen.

Kaninchen XX.

Datum	Harn- menge	Ges. N	NH ₃	$\frac{N}{NH^3}$	NaCl	Zugeführt
30. 4.	Die Tagesmenge wurde stets auf 500 ccm aufgefüllt.	1,421	0,0092	156	0,403	
1. 5.		1,205	0,0063	190	0,563	
2. 5.		0,9849	0,0068	145	0,400	
3. 5.		0,8815	0,0051	172	0,210	200 ccm Hühnereiweiss = 2 g N
4. 5.		0,9875	0,0065	152	0,083	200 ccm Hühnereiweiss = 2 g N
5. 5.		1,38	0,0124	110	0,053	200 ccm Hühnereiweiss = 2 g N
6. 5.		1,79	0,0147	121	0,963	200 ccm Hühnereiweiss = 2 g N
7. 5.		2,478	0,2004	12	1,703	+ 2,43 g HCl, weil das
8. 5.		2,378	0,2338	10	1,437	Körpergewicht 2690 g
9. 5.		2,031	0,206	10	1,210	
10. 5.		1,731	0,176	9,8	0,932	
11. 5.		0,957	0,071	13	0,830	
12. 5.		0,910	0,009	100	0,432	
13. 5.		0,800	0,008	100	0,380	

Wenn ich nun eine ganz gleichartige Betrachtung bezw. Berechnung vornehme, wie nach Zusammenstellung vorangehender erster Tabelle, so ergibt sich für diesen Fall als normaler Durchschnittswerth für Ammoniak 0,007 g. Die Summe der Ammoniakwerthe an den pathologischen Tagen beträgt: 0,8522 g. Wenn wir dagegen berücksichtigen, dass zur Neutralisation 2,43 g HCl—1,14 g NH₃ nothwendig wäre, so finden wir, dass noch lange nicht der gewünschte Werth erreicht wird, dass aber, nachdem 74,7 pCt. der eingeführten Salzsäure durch Ammoniak gedeckt werden können, nur mehr 25,3 pCt. durch fixe Alkalien neutralisirt zu werden brauchen. Nun ist aber einerseits wohl zu bedenken, dass es sich hier um Mindestzahlen handelt, da, obwohl dieses Thier fast drei Tage hindurch fast nichts gefressen hat, wir trotzdem noch die durchschnittliche Ammoniakmenge der normalen Tage abgezogen haben; und da wir anderseits wissen, dass durch die Eiweisszufuhr auch etwas Alkali beigebracht wurde, so glauben wir wohl mit Recht annehmen zu müssen, dass in diesem Fall das Thier das zur Säurebildung nöthige Ammoniak bloss aus dem eingeführten Hühnereiweiss genommen haben dürfte. Der eventuelle Einwand, dass die dem Eiweiss beigemengten, sicher nur geringen Alkalien schon für sich allein im Stande sein könnten, die Säurevergiftung zu beheben, wird durch die Bewerthung der grossen Ammoniakmengen auf vorliegender Tabelle entkräftet. So ersehen wir denn aus beiderlei Versuchsanordnungen, als deren Repräsentanten die Versuche X und XX gelten mögen, dass sich bei Pflanzenfressern bei entsprechender Kost nach Säurevergiftung ähnliche Verhältnisse beobachten lassen können, wie bei Fleischfressern. Gleich wie es bei diesen — wir sehen es aus den Tabellen Walter's — nach Säurezufuhr zu enormer Ammoniakausscheidung durch den Harn kommt, so kann Gleiches bei Pflanzenfressern er-

zielt werden, wenn sich nur das betreffende Thier zur Zeit der Säurezufuhr bei Eiweisskost befindet. Dadurch scheint auch der beste Beweis geliefert, dass die eingeführte Säuremenge bei Eiweissfütterung auch vom Pflanzenfresser durch Ammoniak gebunden werden kann, und dass somit die vermeintliche Kluft, die in Bezug auf den Stoffwechsel zwischen Pflanzen- und Fleischfressern gelegentlich einer Säurevergiftung bestehen soll, ausgeglichen erscheint. Wollte ich nun weiter versuchen, die verschiedenen bis jetzt als principielle Gegensätze aufgeführten Unterschiede zwischen beiderlei Thierklassen zu beheben, so müsste es mir, analog den Versuchen Walter's an Hunden, gelingen, bei Kaninchen unter zweckmässiger Eiweisskost weit über die einfach tödtliche Säuredosis hinauszukommen, ohne dabei das Thier in seinem Salzhaushalte zu schädigen. Nun habe ich aber bereits darauf hingewiesen, wie schwierig es ist, einem Kaninchen durch längere Zeit hindurch Säure beizubringen.

Wenn man bedenkt, dass man mindestens täglich 200 ccm Serum zuführen müsste, und noch dazu die tödtliche Säuredosis — im Durchschnitt 300—400 ccm —, so ist es klar, dass das Thier, das ohnehin am Tage zuvor schwer geschädigt wurde, schon durch die grossen Flüssigkeitsmengen genug gefährdet erscheint. Rechnen wir nun noch die nie zu vermeidenden Magenblutungen in Folge der Säureverätzungen hinzu, die in Folge der Häufigkeit der Versuche und wegen der grossen Flüssigkeitsmengen an Ausdehnung nur gewinnen können, so wird man schon deswegen von länger währenden Versuchen, wie sie bei widerstandsfähigeren Thieren (Hunden) möglich sind, absehen müssen, zum mindesten nicht verlangen können, dass sämmtliche so angestellte Versuche gelingen sollen. Allerdings bei zwei Thieren ist es mir gelungen, langsam auf die doppelte tödtliche Säuredosis zu steigen, doch nur auf die Weise, dass neben je 100 ccm Serum der dritte Theil, einmal auch die Hälfte der letalen Säuremenge gereicht wurde. Beide Thiere gingen schliesslich kachektisch zu Grunde, ohne jedoch irgend welche Zeichen einer Säureintoxication dargeboten zu haben. Jedenfalls stehen Versuche, um diese an Kaninchen gewonnenen Erfahrungen auf andere widerstandsfähigere Pflanzenfresser zu übertragen, noch aus, wobei insbesondere an eine zweckmässigere Form der Eiweisszufuhr zu denken wäre. Trotzdem scheinen mir aber schon die mitgetheilten Erfahrungen und That-sachen zu genügen, um aus den Harnanalysen die These aufstellen zu können, dass sich beim Kaninchen durch Eiweisskost ein ähnlicher, gegen Säure toleranter Stoffwechsel erzielen lässt, wie er bis jetzt beim Hunde, als dem Typus der Fleischfresser, festgestellt wurde.

Wenn nun wirklich kein so scharfer Gegensatz zwischen dem Stoffwechsel eines Fleischfressers und dem eines Kaninchens bestehen soll, und vielmehr der einzige Unterschied nur aus der verschiedenen Beschaffenheit der Nahrung sich ergibt, so muss es natürlich umgekehrt beim Hunde bei geeigneter Wahl der Kost gelingen, durch Säurezufuhr ihm die fixen Alkalien der Gewebssäfte zu entziehen und dadurch eine wirksame Säurevergiftung zu erzielen. Ich glaube, dass es nur der allzusehr eingebürgerten Vorstellung, dass der Stoffwechsel des Hundes

schon als solcher bereits im Stande ist, gegen jegliche Säurevergiftung anzukämpfen, zuzuschreiben ist, dass man es nie versucht hat, unter den verschiedenen Nahrungsbedingungen den Einfluss von Säuren auf die Ammoniakausscheidung beim Hunde zu studiren. Am ehesten hat Limbeck diese Frage gestreift. Er war wenigstens auf Grund seiner Versuche beim Menschen, die unter gemischter Nahrung gehalten wurden, geneigt, ihnen betreffs ihres Stoffwechsels eine Mittelstellung zwischen Fleisch- und Pflanzenfressern einzuräumen. Er konnte nämlich bei seinen Säureversuchen allerdings eine grössere Ammoniakausscheidung nachweisen, die sich aber mit den Mengen beim Hunde, die nur mit Fleisch gefüttert wurden, noch lange nicht vergleichen liess.

Um diese Frage in der einen oder anderen Richtung beantworten zu können, untersuchte ich vor Allem, ob der Hund bei verschiedenen Ernährungsverhältnissen, wobei besonderes Gewicht auf die stickstoffhaltige Nahrung gelegt wurde, bei Zufuhr von Säuren auch verschieden mit der Ammoniakausscheidung antwortet. Der Versuch wurde an einem ca. 5 kg schweren Hunde gemacht. Die Zahlen lasse ich tabellarisch folgen:

A.

Datum	Harn- menge	Ges. N	NH ₃	$\frac{N}{NH_3}$	NaCl	Futter	Zugeführt
2. 5.	Der katheterisirte Harn wurde stets auf 500 ccm ergänzt.	9,780	0,469	20,8	0,834	350 g Fleisch	Körpergewicht 4890 g per os 3 g HCl subcutan 1,4 g HCl
3. 5.		10,310	0,503	20,4	0,947	do.	
4. 5.		9,910	0,468	21,2	1,021	do.	
5. 5.		9,78	1,208	8,09	4,067	do.	
6. 5.		10,13	1,230	8,23	4,27	do.	
7. 5.		10,38	0,680	15,3	1,306	do.	
8. 5.		10,51	0,493	27,16	0,437	do.	
9. 5.		9,71	0,488	19,9	0,934	do.	

Zugeführt wurden 4,4 g HCl. Zur Deckung mit Ammoniak wären nothwendig: 2,07 g NH₃; gefunden wurden nur 1,678 g NH₃, das ist nur 81,06 pCt.

B.

Datum	Harn- menge	Ges. N	NH ₃	$\frac{N}{NH_3}$	NaCl	Futter	Zugeführt
16. 5.	Der katheterisirte Harn wurde auf 500 ccm aufgefüllt.	3,210	0,143	22,4	0,521	90 g Fleisch + 40 g Speck	Körpergewicht 4700 g per os 3 g HCl subcutan 1,2 g HCl
17. 5.		3,410	0,165	20,7	0,543	do.	
18. 5.		2,987	0,137	21,8	0,397	do.	
19. 5.		3,478	0,573	6,07	3,478	do.	
20. 5.		3,67	0,608	6,03	3,50	do.	
21. 5.		3,161	0,230	13,7	1,207	do.	
22. 5.		2,871	0,138	20,8	0,63	do.	
23. 5.		3,018	0,158	19,1	0,42	do.	

Zugeführt wurden 3,2 g HCl. Zur Deckung mit Ammoniak wären nothwendig: 1983 g NH₃; gefunden wurden nur 0,966 g NH₃, das ist nur 48,72 pCt.

C.

Datum	Harn- menge	Ges. N.	NH ₃	$\frac{N}{NH_3}$	NaCl	Futter	Zugeführt
27. 5.	Der katherisierte Harn wurde auf 300 ccm stets auf- gefüllt	0,532	0,031	17,09	0,047	Hungert seit dem 23. 5.	Körpergewicht 4,07 kg subcutan 3,2 g HCl
28. 5.		0,861	0,048	17,9	0,062		
29. 5.		0,476	0,022	21,5	0,042		
30. 5.		0,347	0,0195	17,8	0,043		
31. 5.		0,257	0,0146	17,6	0,035		

3 Stunden nach der Injection Exitus im Säurecoma.

Leider war mir eine Blutgasanalyse nicht möglich; es wurde daher nur die Alkalescentz des Blutes nach der Titrimethode von Kraus bestimmt. Während das Thier schon im schweren Coma lag, wurde aus der Carotis die nothwendige Blutmenge genommen. Zur Titration von 20 ccm Blut sind 34 ccm $\frac{n}{10}$ Säure nothwendig (titrirt gegen Spiro-Förster), also zu 100 ccm—17,0 ccm = 0,068 g NaOH.

Zur Erklärung vorstehender Versuche möchte ich noch hinzufügen, dass ich bei allen drei Hunderversuchen einen Theil der Säure subcutan zugeführt habe. Der Grund dafür ist die Schwierigkeit, grössere Flüssigkeitsmengen einem Hunde per os beizubringen, da sie nur zu leicht erbrochen werden, so dass ein quantitatives Arbeiten ausgeschlossen erscheint. Ich habe daher meist ein Drittel der zu verabreichenden Säuremenge, etwas erwärmt, subcutan injicirt und den Rest, auf 3—4 Portionen vertheilt, mit der Schlundsonde eingeführt.

Dadurch, dass wir gesehen haben, dass das Vermögen des Hundes, bei Säurezufuhr verschiedene Mengen von Ammoniak abzuscheiden, allein von der Nahrungsbeschaffenheit abhängig erscheint, wurden unsere Voraussetzungen bestätigt. Der Hund, der bei reiner Fleischkost gehalten wird, kann, wenn man ihm 0,9 g Salzsäure pro Kilogramm Thier verabreicht, 81,06 pCt. der dargereichten Säure mit Ammoniak neutralisiren. Walter hat in Bezug auf das Körpergewicht noch viel mehr Säure verabfolgt und ein ganz ähnliches Resultat gefunden, wobei das betreffende Thier nur mit Fleisch gefüttert wurde. Vermindert man die Eiweisszufuhr um ungefähr ein Drittel und ersetzt die fehlenden Calorien durch Fett, so ist die Ammoniakausscheidung bei einer gleichgewählten Säurevergiftung bereits viel ungünstiger, indem, wie sich aus meinem Versuche erkennen lässt, nur mehr 48,72 pCt. der eingeführten Säure in Ammoniak ihre Deckung finden. Wählt man das Extrem des ersten Versuches, indem man einen Hund vollkommen hungern lässt und jetzt Säure zuführt, so ist bereits eine verhältnissmässig geringe Menge von Säure ausreichend, um einen Fleischfresser durch ein Säurecoma zu tödten.

Unsere Voraussetzungen sehen wir nun durch unsere Versuche vollkommen bestätigt, indem sich zeigen liess, dass das Vermögen, Ammoniak bei Säurezufuhr abzuscheiden, auch beim Hunde bloss von der Nahrungsbeschaffenheit abhängig erscheint, so

dass bei Mangel an stickstoffhaltiger Nahrung auch dem Hunde dasselbe Los zustoßen kann, wie es bis jetzt beim Kaninchen beschrieben wurde. Ein Kaninchen kann nicht, falls man es bei seiner gewöhnlichen Pflanzennahrung belässt, mehr Ammoniak abgeben, weil es nur sehr wenig Eiweisssubstanzen genießt. Daher vermag auch ein solches Thier unmöglich aus seinem geringen Stickstoffumsatz soviel Ammoniak aufzubieten, um gelegentlich einer Säurezufuhr von 0,9 g pro Kilogramm Thier dem Säuretode zu entgehen. Dass aber die geringen Eiweissmengen, welche doch noch ein Kaninchen zu sich nimmt, bereits genügen, geringe Säuremengen mit Ammoniak zu neutralisieren, das zeigen die schönen Versuche Winterberg's, der eigentlich als Erster auf einen nahen Zusammenhang zwischen dem Stoffwechsel eines Fleisch- und Pflanzenfressers hinweisen konnte.

Ich glaube auch jetzt, den in meiner ersten Mittheilung beschriebenen Versuch (No. XVII u. XVIII) bei dem pankreasextirpirten Hunde anders deuten zu müssen. Sowohl — wie ich nachträglich erwähnen will — die mangelnde Zufuhr von Eiweisssubstanzen, als auch die Unmöglichkeit, das wenige genossene Eiweiss resorbirbar zu machen, erscheinen mir, auf Grund meiner jetzigen Versuche, genügend, das Einsetzen einer Säurevergiftung zu erklären, ohne erst auf andere Hilfsypothesen zurück zu greifen, wie ich es anfänglich thun zu müssen geglaubt habe. Jedenfalls lehren alle diese meine Versuche, dass die einzelnen Thiere unter normalen Verhältnissen durchaus nicht im Stande sind, ihre fixen Eiweissbestände anzugreifen, um auf diese Weise Ammoniak gelegentlich einer Säurevergiftung flüssig zu machen. Zum Mindesten scheinen mir alle diese Versuche geeignet, an die Möglichkeit verschiedener Eiweissdepots zu denken, die sich in Form von fixem und labilem Stickstoff documentiren.

Bevor ich mich aber in einige allgemein physiologische Betrachtungen ergehen möchte, erscheint es mir nothwendig, noch einiger wichtiger Versuche zu gedenken. Ich habe sowohl in meiner ersten Mittheilung wie auch jetzt erwähnt, dass man durch subcutane Zufuhr von Glycocoll beim Kaninchen bewirken kann, dass selbst die tödtliche Säuredosis unwirksam bleibt, und dass man auf Grund der Ammoniakbestimmungen der Ansicht zuneigen muss, dass aus dem Glycocoll in irgend einer Weise Ammoniak abgespalten wird und so den Säuren entgegen gebracht werden kann. Ich habe dann rechnerisch zeigen können, dass bloss 34,8 pCt. der dargereichten Säure ihr Alkali in einem Plus von Ammoniak finden, und eine neuerliche Zufuhr von Säure tödtlich verläuft. Es war nun naheliegend, durch grössere Mengen von subcutan zugeführtem Glycocoll günstigere Verhältnisse zu schaffen, und so die Möglichkeit einer Säureimmunität zu erzielen. —

Ich bin nun mit den subcutan zugeführten Glycocollmengen gestiegen, selbst auf die doppelte Menge, ohne aber bessere Bedingungen zu erreichen, indem es nie gelang, mit der Säuredosis zu steigen, wobei auch Bestimmungen des Ammoniakquotienten kaum vortheilhaftere Procente zeitigten. Welcher Vorstellung man sich auch hingiebt, auf welchem Wege der Transport des Stickstoffs vom Darm bis zu den

Zellen erfolgt, jedenfalls steht das Vermögen des Organismus, einer Säurevergiftung zu begegnen, sicherlich mit der Verdauung von Eiweisskörpern in innigstem Zusammenhang. Dass die verschiedenen im Darm in kleinere Bausteine zerfallenen Proteine, neuerdings zu einem Eiweisskörper zusammengeschweisst, mit den Orgazellen in Föhlung treten, ist die allgemein geltende Vorstellung. Nachdem nun Versuche an Kaninchen mit subcutaner Zufuhr von Eiweisskörpern, von Peptonen und selbst Polypeptiden, nicht im Stande waren, einer Säurevergiftung wirksam zu begegnen, wohl dagegen die mit den niedersten Trümmern des Eiweissmoleküls, mit Aminosäuren, so ist es naheliegend, diesen ganz besonderes Interesse entgegen zu bringen. Ohne nun die Frage nach dem Schicksal der Eiweisskörper während der Assimilation weiter zu verfolgen, müssen wir vor Allem mit der Thatsache, dass Aminosäure, subcutan dargereicht, unter Abspaltung von Ammoniak eine Säurevergiftung beheben kann, rechnen. Dass nun dem Organismus eine solche Eigenschaft der Abspaltung von Aminogruppen zu Gebote stehen dürfte, dafür sprechen die Versuche von Lang (12), die, nach Analogie der vielen anderen autolytischen Versuche, allerdings nur in einem geringen Grade die Macht vitaler Kräfte ahnen lassen, so doch auf den lebenden Organismus übertragbar erscheinen. Ich habe nun, in Fortführung der Versuche Lang's, die desamidirende Eigenschaft der Zellen auf Gemenge von Aminosäuren geprüft und gefunden, dass die erhaltenen Ammoniakwerthe höher waren, wenn man bei gleich bleibendem Stickstoffgehalt mehrere Aminosäuren wählte, als wenn man nur einen einheitlichen Körper mit dem Leberbrei digerirte. Einen solchen, im Sinne Lang's gehaltenen Versuch lasse ich nun folgen: Zu je 20 g zerkleinerter Leber werden 50 ccm defibrinirtes Blut und die betreffenden Aminosäuren gesetzt. Die Proteine werden auf der Schüttelmaschine gemengt und nach 24 Stunden nach der Vorschrift Lang's weiter behandelt:

1. 20 g Leber + 50 ccm Blut = 3,7 ccm $\frac{n}{10}$ HCl.
2. 20 g Leber + 0,5 g Glycocoll + 50 ccm Blut = 15,0 ccm $\frac{n}{10}$ HCl.
 20 g Leber + 0,5 g Alanin + 50 ccm Blut = 14,1 ccm $\frac{n}{10}$ HCl.
 20 g Leber + 0,5 g Asparaginsäure + 50 ccm Blut = 10,4 ccm $\frac{n}{10}$ HCl.
3. 20 g Leber + 0,25 g Glycocoll + 0,25 g Alanin + 50 ccm Blut = 23,1 ccm $\frac{n}{10}$ HCl.
 20 g Leber + 0,17 g Glycocoll + 0,17 g Alanin + 0,17 g Asparaginsäure + 50 ccm Blut = 27,9 ccm $\frac{n}{10}$ HCl.

Einmal bekam ich bei einem Versuch, wo ebenfalls 3 Aminosäuren vertreten waren, etwas kleinere Werthe, die aber trotzdem grösser waren, als bei Anwesenheit nur einer Säure.

Es war nun naheliegend, diese in vitro erhobenen Befunde auf den lebenden thierischen Organismus zu übertragen, d. h. zu sehen, ob bei subcutaner Zufuhr von einem Gemenge von Aminosäuren günstigere Bedingungen für eine Abspaltung von Ammoniak geschaffen werden, als wenn nur ein einheitlicher Körper injicirt wird. Ich habe nun ein Kaninchen in ähnlicher Weise, wie ich es beim ersten Glycocollversuch

beschrieben habe, bei gleichzeitiger Darreichung der sicheren tödtlichen Säuredosis, mit einem Gemenge von Glycocoll und Alanin, das ungefähr denselben Stickstoffgehalt besass wie 15 g Glycocoll, gespritzt und die sich dabei ergebenden Ammoniakwerthe studirt. Ich möchte diesen Versuch nun hier anreihen.

Kaninchen II. (Zuckerrübenkost.)

Datum	Harn- menge	Ges. N.	NH ₃	$\frac{N}{NH_3}$	NaCl	Zugeführt
5. 3.	Die Tagesmenge wurde auf 400 cem ergänzt.	0,5975	0,0039	150	1,17	Körpergewicht 2650 g; tödt- liche Dosis 2,43 g HCl, ausser- dem 15 g Glycocoll Alanin(aa).
6. 3.		0,8033	0,0073	110	1,096	
7. 3.		0,718	0,0060	118	1,863	
8. 3.		1,378	0,0153	90	1,83	
9. 3.		2,46	0,176	14	2,63	
10. 3.		1,932	0,159	12	2,67	
11. 3.		1,55	0,068	24	2,106	
12. 3.		1,78	0,042	42	1,67	
13. 3.		1,08	0,009	120	0,98	
14. 3.		0,934	0,0078	107	1,26	

Wenn wir nun wieder die von Ammoniak gedeckten Procente bestimmen, so finden wir, dass zur Neutralisation von 2,43 g Salzsäure 1,147 g Ammoniak nothwendig wären. Nachdem nun in Wirklichkeit bloss ein Plus von 0,4418 g Ammoniak ausgeschieden wurde, so sind nur 38,52 pCt. der eingeführten Säure durch Ammoniak gedeckt, und muss somit der Rest die fixen Alkalibestände angreifen.

Wenn auch das Mehr von Ammoniak im Vergleich zu dem einfachen Glycocollversuch nur 4 pCt. beträgt, so sei nur erwähnt, dass ich früher einen günstigen Glycocollversuch ausgewählt habe, denn in den anderen gleichartig angestellten Glycocollversuchen ergab sich stets ein Schwanken zwischen 31 bis 33 pCt. Man kann daher mit sicherer Berechtigung annehmen, dass auch im thierischen Organismus, ähnlich wie wir es bei den Desamidierungsversuchen in vitro zeigen konnten, günstigere Bedingungen zur Abspaltung von Ammoniak geschaffen werden, wenn man bei sonst gleichbleibendem Stickstoffgehalt mehrere Aminosäuren subcutan verabreicht, als nur Glycocoll allein. Die Versuche insofern weiter auszudehnen, als man versuchen könnte, durch mannigfaltigere Gemenge von Aminosäuren noch günstigere Bedingungen zu schaffen und schliesslich in idealster Weise zu ähnlichen Verhältnissen zu kommen, wie wir sie bei der Eiweissfütterung erzielt haben, war natürlich die weitere Absicht, und glaubte ich am ehesten dieses Endziel erreichen zu können, wenn ich hydrolysirendes Eiweiss beibringen würde. Ich habe mir daher nach der Emil Fischer'schen (13) Estermethode aus Gelatine ein Gemenge von Aminosäuren, das also auch procentisch eine ähnliche Vermengung an Bausteinen wie das Eiweiss, welches verfüttert eine Säurevergiftung fast vollkommen unschädlich machen kann, dargestellt und dasselbe subcutan eingeführt. Eigenthümlicher Weise ist nun dieses Gemenge giftig, indem Kaninchen, auch ohne Zufuhr von Salzsäure, an tetanischen Erscheinungen zu Grunde gehen. Vorläufig habe ich noch keine Anhaltspunkte für die

Toxicität einer einzelnen Aminosäure; doch will ich diese Sache noch weiter verfolgen.

Ich habe bereits erwähnt, dass der thierische Organismus scheinbar nicht im Stande ist jede N-haltige Substanz sich so nutzbar zu machen, dass dessen stickstoffhaltige Componente die eingeführten Säuren zu neutralisiren vermag.

In physiologischer Beziehung schien es mir wichtig, dass gerade nur niedere Spaltungsproducte des Eiweissmoleküls die Fähigkeit zu besitzen scheinen, einer sonst tödtlichen Säurevergiftung wirksam zu begegnen, während ähnlich gebaute Körper, wie zum Beispiel das Formamid oder das Acetamid, nicht im Stande sind, von den Zellen desamidirt zu werden.

Diese Verhältnisse sind um so interessanter, als sie eine Bestätigung in den Versuchen „in vitro“ von Lang finden.

Für Untersuchungen, welche Körper durch Aufschliessung zu Ammoniak eine Säurevergiftung beheben können, steht noch ein weites Feld offen. Insbesondere, glaube ich, dürfte es von grossem Interesse sein, zu prüfen, ob sich Unterschiede zeigen zwischen den verschiedenen activen Aminosäuren. Ueberhaupt glaube ich auf diese Weise der Frage nach intermediären Stoffwechselproducten von Eiweisskörpern näher rücken zu können. Man könnte schliesslich auch daran denken, in der Säurevergiftung direct ein verlässliches Criterium zu besitzen, ob der eine oder der andere Körper ein Glied vom intermediären Eiweissstoffwechsel ist. Als ich daran ging, indifferente stickstoffhaltige Körper auszuwählen, von denen ich erhoffte, dass sie nicht geeignet wären vom Organismus zu Ammoniak abgebaut zu werden, notirte ich neben den Säureamiden auch den Harnstoff, und ich war nicht wenig erstaunt, als ich gerade in diesem Körper ein höchst wirksames Gegenmittel gegen Säuren erkannte, weswegen ich einen solchen Versuch hier anschliessen möchte:

Kaninchen XXVI. (Grünfütterkost.)

Datum	Harn- menge	Ges. N.	NH ₃	$\frac{N}{NH_3}$	NaCl	Z u g e f ü h r t
1. 6.	Die Harnmenge wurde stets auf 500 cem ergänzt	1,151	0,0106	109	0,783	Körpergewicht 2430 g, bekommt in 3 Dosen 2,25 g HCl ausserdem 3×3 g Harnstoff
2. 6.		1,176	0,0102	105	0,620	
3. 6.		0,9275	0,0071	130	0,480	
4. 6.		0,819	0,0054	147	0,548	
5. 6.		1,674	0,023	73	1,067	
6. 6.		3,689	0,233	16	2,016	
7. 6.		2,797	0,200	13,9	1,978	
8. 6.		1,506	0,0563	27	1,126	
9. 6.		1,136	0,0097	127	0,967	
10. 6.		0,983	0,0091	108	0,837	

Vergleicht man die eingeführte Salzsäure mit dem ausgeschiedenen Ammoniak, so lässt sich berechnen, dass zur Neutralisation der verabreichten Säure 1,06 g Ammoniak erforderlich gewesen wäre. Nachdem nun in Wirklichkeit bloss 0,4602 g ausgeschieden wurden, so erscheinen 43,5 pCt. der Säure durch Ammoniak gedeckt. Bringt man sich die

Ammoniakzahlen bei den erwähnten Versuchen in Erinnerung, so muss man sagen, dass bei Harnstoffinjectionen eigentlich die günstigsten Bedingungen geschaffen würden, um einer Säurevergiftung wirksam zu begegnen. Ganz besonders soll noch hervorgehoben werden, dass ich bei Harnstoffinjectionen, im Gegensatz zu den Versuchen mit Aminosäuren, bei denen es mir niemals gelungen ist nach subcutanen Injectionen dieser Körper über die einfach tödtliche Dosis hinaus zu kommen, mehrmals bis fast auf die doppelte Säuremenge steigen konnte, was sich sonst nur noch bei Eiweisskost beobachten liess.

Dass der überlebenden Leber die Fähigkeit zukommen kann, Harnstoff in Ammoniak zu spalten, das hat zuerst Jakoby (14) in seiner bekannten Autolysenarbeit erwähnt; dass aber ein ähnlicher Process auch im lebenden Organismus eine Rolle spielen soll, dass ist bis jetzt nicht bekannt, ja im Gegentheil, auf Grund der Versuche Minkowski's (15) an entlebten Gänsen höchst unwahrscheinlich geblieben. Wenn man sich vergegenwärtigt, wie es immer schwierig ist, sich über die physiologischen Bedingungen der Harnstoffbildung im lebenden Organismus zu orientiren, zumal man das Ammoniak als die sichere Vorstufe des Harnstoffes anzunehmen geneigt ist, so glaube ich, diesem Versuche ein gewisses Interesse zusprechen zu müssen, da er in vieler Hinsicht geeignet sein könnte, manche Anschauungen über die Theorie der Harnstoffbildung überhaupt über Bord zu werfen. Ich glaube nämlich, dass dieser Versuch als eine weitere Stütze für die Annahme gelten könnte, dass der Harnstoff sich nach Art der Uramidosäuren leicht bildet, nachdem gerade diese Theorie am wenigsten auf die Anwesenheit von freiem Ammoniak angewiesen ist.

Ich habe schliesslich in weiteren Versuchen geprüft, ob die Bedingungen für die möglichst günstige Ausnützung von Glycocoll zu Ammoniak sich besser gestalten würden, wenn man diese Aminosäuren ohne Umgehung der Leber beibringt. Als ein hierzu geeigneter Weg schien mir zuerst die intraperitoneale Injection. Im Verlaufe der weiteren Versuche zeigte sich nun, dass man zu ganz gleichen Resultaten kommt, wenn man die betreffenden Körper einem Kaninchen per rectum einführt. Einen solchen Versuch tabellarisch vorzuführen, möchte ich nicht unterlassen.

Kaninchen XXXVII.

Datum	Harn- menge	Ges. N.	NH ₃	$\frac{N}{NH_3}$	NaCl	Zugeführt
3. 4.	Die Harnmenge wurde stets auf 500 cem er- gänzt	1,1375	0,0102	111	0,278	{ Körpergewicht 2490 g tödtliche Dosis 2,25 g HCl 15 g Glycocoll per rectum
4. 4.		1,1605	0,0097	120	0,440	
5. 4.		1,1225	0,0099	125	0,528	
6. 4.		2,067	0,2011	10,2	2,076	
7. 4.		2,478	0,2395	10,4	2,367	
8. 4.		1,838	0,0536	34,2	1,738	
9. 4.		1,72	0,0217	78	1,478	
10. 4.		1,378	0,0100	137	0,937	
11. 4.		1,283	0,0120	100,8	0,565	

Auf Grund der üblichen Berechnungen ergibt sich, dass 75 pCt. der eingeführten Säuremenge durch Ammoniak neutralisirt wurden, und dass sich bei dieser Darreichung der Aminosäuren bedeutend günstigere Verhältnisse zeigen, als bei subcutaner Injection, wo wir höchstens 34 pCt. nachweisen konnten.

Wenn ich nun die in vorliegender Mittheilung erwähnten Versuche mit jenen, welche ich bereits in meiner ersten Arbeit dargelegt habe, in Kürze zusammenfasse, so weit sie mir geeignet erscheinen Licht in das Dunkel der Physiologie des Eiweissstoffwechsels zu werfen, so glaube ich vor allem noch einmal hervorheben zu müssen, dass der vermeintliche Unterschied im Stoffwechsel der Fleisch- und Pflanzenfresser nur ein scheinbarer ist, nachdem er nur von den Nahrungsverhältnissen abhängig zu sein scheint und somit auch am besten durch den Namen dieser Thiere — Pflanzen- und Fleischfresser — gekennzeichnet ist. Denn wenn man einem Kaninchen Eiweissnahrung beibringt, so sind eigentlich gleiche Bedingungen geschaffen, wie beim Hunde, der eingeführte Säure in hohem Maasse durch Ammoniak zu neutralisiren vermag; und umgekehrt finden wir, dass, wenn man einem Hunde seine Fleischkost entzieht, sein Stoffwechsel gegen eine Säureintoxication sich ähnlich insufficient erweist, wie das bis jetzt beim Kaninchen als Regel galt. Es verfügt scheinbar der Organismus, und zwar dürfte dies für Hund und Kaninchen gelten, nicht über Kräfte, sein eigenes Körpereiwiss rasch anzugreifen, sondern es stehen ihm, um Säuren zu neutralisiren, nur jene Stickstoffdepots zur Verfügung, welche mit der Nahrung in innigstem Zusammenhang zu bringen und wohl mit den Stoffwechselschlacken eins sein dürften. Wenn wir uns nun weiter vergegenwärtigen, dass nur in einem geregelten Eiweissstoffwechsel die Möglichkeit einer physiologischen Behebung der Säurevergiftung gelegen ist, so ist uns damit indirect Gelegenheit gegeben, einen Einblick in den intermediären Eiweissstoffwechsel zu gewinnen. Mit den gegenwärtigen Vorstellungen, dass die im Darne zerfallenen Eiweisstrümmern jenseits desselben sich wieder zusammenballen und jene Complexe wieder bilden, welche wir als Körpereiwiss anzusprechen gewohnt sind, scheinen unsere Versuche, denen zu Folge nur die Aminosäuren, nicht aber höhere Molecüle, wie Polypeptide, Peptone oder gar Eiweisskörper eine Säurevergiftung beheben können, in einem gewissen Widerspruch zu stehen. Aber auf diese doch nur wenigen Versuche hin schon weit ausgreifende Theorien aufzubauen, halte ich derzeit noch für verfrüht. Auch die weiteren Versuche, dass nämlich Glycocoll vom Darm aus verabreicht besser ausgewerthet wird, als bei subcutaner Zufuhr, sind geeignet, weitere Fragestellungen aufzurollen; zum mindestens scheinen die Resorptionsbedingungen von dieser Seite aus sich günstiger zu gestalten als von der Haut aus. Auch dürfte bei dieser Auffassung eine nicht zu unterschätzende Bedeutung der Leber zuzumessen sein, nachdem, wie ich bereits erwähnt habe, die Ammoniakwerthe bei rectaler Zufuhr und bei Injection in die Bauchhöhle dieselben waren. Der Befund, dass Harnstoff wieder zu Ammoniak zurückverwandelt werden kann, entspricht nicht den gegenwärtigen Vorstellungen und verdient deswegen besonders Interesse.

Sicher könnte man, wenn bei der Harnstoffzufuhr dieselben Bedingungen bestehen würden, wie bei der Eiweissfütterung, wo die meisten Procente von eingeführter Säure durch Ammoniak gedeckt werden können, sich vorstellen, dass das Wesentliche bei dem günstigen Einfluss der Eiweissfütterung die Harnstoffbildung selbst ist. Ich glaube deswegen, dass man von nun an mit der Möglichkeit einer Ammoniakbildung aus Harnstoff auch unter physiologischen Verhältnissen wird rechnen müssen. Ich beabsichtige, alle diese bis jetzt beschriebenen Versuche an grösseren pflanzenfressenden Thieren (Schafen) zu wiederholen, um meine Schlüsse, die in vielfacher Richtung aussichtsvoll erscheinen, zu noch bindenderen umgestalten zu können.

III.

Es hat bis jetzt gezeigt werden können, dass die sogen. „Säureimmunität“ des thierischen Organismus mit der Eiweissernährung in innigem Zusammenhang zu stehen scheint. Nun ist aber mit der blossen Zufuhr von Substanzen noch lange nicht ein zweckmässiges Weiterbestehen des Zellstoffwechsels verbunden, sondern zu diesem Ziele muss die zugeführte Nahrung so beschaffen sein, dass sie von den Zellen auch aufgenommen und verarbeitet werden kann. Dieses sich zu Eigenmachen nennen wir Assimilation. Ganz abgesehen von der schon längst bekannten Thatsache, dass Eiweiss, subcutan verabreicht, giftig ist, betrachtet man die Durchwanderung des genossenen Eiweisspräparates durch den Magendarmkanal nicht nur als eine Zerkleinerungsvorrichtung, damit das Eiweiss diffundirbar gemacht wird, sondern man glaubt annehmen zu müssen, dass jenseits des Darmlumens die niederen N-haltigen Bruchstücke neuerdings zusammengeschweisst werden, und zwar in so einer Form, dass sie, frei von toxischen Eigenschaften, assimiliert werden können. Man vindicirt daher dem gesammten Magendarmepithel nicht nur die wichtige Eigenschaft, das Eiweiss zu zerkleinern, sondern vor Allem auch es assimilirbar zu machen. Die Voraussetzung, dass nur bereits art-eigenes Eiweiss von den verschiedenen Zellen assimiliert werden kann, scheint in meinen Versuchen, denen zufolge parenterale Zufuhr irgend eines Eiweisskörpers nicht geeignet ist, eine solche Säureimmunität herbeizuführen, wie sie bei Eiweisskost besteht, eine weitere Bestätigung zu finden. Eine solche einseitige Einschränkung der Function der Zellen erscheint aber für die Oekonomie des Organismus doch recht unzweckmässig, und sind auch bereits genügend Anhaltspunkte vorhanden, diese scharfe Trennung zu beseitigen, so dass nicht nur den Darmzellen, sondern wahrscheinlich auch vielen anderen Zellen das Vermögen zukommen kann, körperfremdes Eiweiss assimilirbar zu machen. Die Frage, ob die verschiedenen Zellen eine solche Function, welche sonst nur den Darmepithelien zukommt, doch erlangen können, wurde in einer interessanten Arbeit aus der Kraus'schen Klinik von Friedemann und Isaac (16) besprochen; hierbei wurde besonders an einen gewissen Parallelismus zwischen Eiweissassimilation und Eiweissimmunität gedacht, und zwar so, dass in dem Maasse, als das betreffende Thier sich gegen eingeführtes Eiweiss immun zeigt, seine Organe auch die Fähigkeit erlangen

können, parenteral eingeführtes Eiweiss zu zerlegen. Auffälliger Weise zeigt sich nun ein gewisser Unterschied zwischen Fleisch- und Pflanzenfressern. Während nämlich der Hund, bei dem es übrigens nicht gelingt, durch Eiweissinjectionen Antikörperbildung zu erzeugen, im Stande ist, parenteral eingeführtes Eiweiss rasch abzubauen, was sich in Vermehrung des incoagulablen Stickstoffs zu erkennen giebt, gelingt es bei der Ziege nicht, selbst nach Injection grösserer Mengen artfremden Eiweisses den Stickstoffumsatz zu steigern. Ist dagegen ein solches Thier durch kleinere Injectionen derselben Eiweissart, soweit man aus der Präcipitinreaction zu schliessen vermag, immunisirt, so vermag es das subcutan einverleibte Eiweiss prompt zu zerlegen. Die Frage war nun, ist wirklich das Eiweiss, welches einerseits beim Hunde, anderseits bei der immunisirten Ziege gereicht wurde, ebenfalls so abgebaut worden, als wäre es verfüttert worden. Wenn es auch auf Grund der Erwägungen der beiden Autoren einleuchtete, dieser Annahme beizupflichten, so glaube ich auf Grund eigener Versuche für dieselbe Beweise vorbringen zu können.

Ich habe zwar bis jetzt nicht mit Ziegen gearbeitet, trotzdem glaube ich meine Versuche schon jetzt anführen zu müssen, weil sie mir nur zu eindeutig erscheinen. Ich ging von folgender Voraussetzung aus: Wird das Eiweiss bei einem immunisirten Thier in gleich günstiger Weise abgebaut, wie bei Verfütterung desselben, so muss eine tödtliche Säurevergiftung ebenso erfolglos verlaufen, wie ich es stets bei Eiweisskost zeigen konnte. Ein solches Thier (Kaninchen), das 5 mal mit Hühner-eiweiss in der Menge von 5—10 ccm in 6 tägigen Intervallen injicirt wurde, kam am dritten Tage nach der letzten Injection in den Stoffwechselkäfig. Nachdem durch 3 Tage die Ammoniakausscheidung verfolgt wurde, bekam es 120 ccm Hühnereiweiss subcutan und ausserdem die für das Thier tödtliche Säuredosis. Ich lasse die gewonnenen Zahlen folgen.

Kaninchen XXXVII.

Datum	Harn- menge	Ges. N.	NH ₃	$\frac{N}{NH_3}$	NaCl	Zugeführt	
13. 5.	Die Harnmenge wurde stets auf 400 cem er- gänzt.	0,987	0,0096	102	0,66	{ Körpergewicht 2380 g tödtliche HCl-Dosis 2,16 g HCl 120cem Hühnereiweiss = ca. 2gN	
14. 5.		0,876	0,0091	99	0,487		
15. 5.		1,038	0,0094	110	0,677		
16. 5.		1,54	0,1510	10	1,48		
17. 5.		2,13	0,2905	7,5	2,08		
18. 6.		1,93	0,185	10,4	1,54		
19. 5.		1,018	0,075	13,7	0,986		
20. 5.		0,983	0,0136	72,0	0,78		
21. 5.							
Exitus							

Ganz abgesehen von den absoluten Ammoniakwerthen finden wir, dass von der eingeführten Salzsäure, die zur vollkommenen Neutralisation 1,02 g Ammoniak nothwendig gehabt hätte, 64,1 pCt. gedeckt erscheinen, dass sich also Verhältnisse finden, wie sie gleich günstig nur noch bei der Eiweissernährung selbst gefunden wurden. Denn dass dieses Thier nicht an der Säurevergiftung zu Grunde gegangen sein kann, das lehren

die Zahlen der Tabelle, und nimmt uns auch schon deshalb nicht Wunder, weil nur zu häufig bei hoch immunen Thieren plötzliche Todesfälle beobachtet werden können, deren Aetiologie noch vollkommen ungeklärt erscheint. Die drei Controlthiere, die sonst in gleicher Weise injicirt wurden und die gleichen Säuren- und Eiweissmengen bekamen, überstanden die tödtliche Dosis ebenso leicht, wie das Thier, welches eben im Stoffwechsel untersucht wurde. Zwei weitere Thiere, die ebenfalls gegen Hühnereiweiss immunisirt wurden, bekamen 6 Tage nach der letzten (5.) Injection statt Hühnereiweiss Gelatine neben der tödtlichen Säuredosis. Beide Thiere zeigten bereits $\frac{3}{4}$ Stunden nach der Darreichung der Säure Erscheinungen von Vergiftung und gingen ziemlich gleichzeitig $\frac{1}{2}$ Stunde später im typischen Säurecoma zu Grunde.

Noch zweier weiterer Versuche will ich Erwähnung thun; ich habe nämlich ausserdem noch geprüft, ob bei gegen Hühnereiweiss immunisirten Thieren nicht doch höhere Abbauproducte des Eiweisses schützend gegen eine Säurevergiftung aufkommen könnten. Als solche Abbauproducte wählte ich Glyleyleglycin und Witte-Pepton. In beiden Fällen erfolgte eine typische Säurevergiftung. Versuche, ob bei Hunden im Hungerstoffwechsel und ohne vorherige Immunisirung subcutane Eiweisszufuhr auch schon im Stande ist, eine Säurevergiftung zu beheben, stehen noch aus, sollen jedoch demnächst in Angriff genommen werden.

Friedemann und Isaac haben in ihren Schlussätzen noch die Frage berührt, ob wirklich der Hundeorganismus bezw. die immune Ziege das eingeführte artfremde Eiweiss energetisch verwerthet, d. h. ob es vollen Ersatz des bei den Lebensprocessen zu Grunde gehenden Eiweisses bietet. Die Beantwortung dieser Frage soll in einer weiteren Mittheilung erfolgen. Ich glaube nur, dass meine Versuche, so weit sie sich auf immunisirte Pflanzenfresser erstrecken, vollkommen geeignet erscheinen, diese Frage in positivem Sinne zu beantworten. Sowohl bei der Eiweissernährung des Hundes, als auch des Kaninchens werden Bedingungen im intermediären Stoffwechsel geschaffen, die eine Schädigung des Organismus gelegentlich einer Säurevergiftung nicht zulassen. Wenn sich nun bei unseren immunisirten Thieren in gleicher Weise günstige Verhältnisse gestalten, wie wir sie bei Thieren mit Eiweissernährung kennen gelernt haben, so glaube ich dies als einen sicheren Beweis für eine regelrechte Assimilation des parenteral eingeführten, körperfremden Eiweisses auffassen zu müssen.

IV.

Wenn man ein Individuum mit Eiweiss ernährt, so scheidet es ungefähr so viel Stickstoff aus, als es mit der Nahrung eingeführt bekam. Schränkt man ein solches Individuum in seiner Eiweisskost ein, so kann es, sobald man die anderen Nahrungsstoffe erhöht, noch immer bei seinem Körpergewichte bleiben. Wenn man nun ein solches Individuum hungern lässt, so wird der Stickstoffumsatz immer geringer, weil es angeblich nur jenes Eiweiss zur Bestreitung seiner Bedürfnisse anzugreifen in der Lage ist, welches leicht zersetzt werden kann. Mit diesem leicht zersetzlichen Eiweiss meint man aber meist nur jene Eiweissform, welche

dem Organismus mit der Nahrung zugeführt wird. Während nun in einem Hungerzustande der Glycogengehalt sehr rasch aufgebraucht wird, und der Zellvorrath auch allmählich schwindet, entzieht sich die Hauptmasse des Körpereiwisses einer raschen Verbrennung. Man theilt auf Grund dieser den Thatsachen entsprechenden Ueberlegungen den gesammten Stickstoffvorrath des Organismus in zwei Eiweissklassen. Voit (17) hat das schwer zersetzliche Körpereiwiss als Organeiwiss, den leichter zersetzlichen Antheil als circulirendes Eiweiss bezeichnet. Das Organeiwiss, welches, gleichsam auf einer höheren Stufe stehend, nur für die höheren vitalen Functionen, wie vor Allem für die Erhaltung der Zellart, zu sorgen hat, wird wohl von dem alltäglichen Getriebe im Stoffwechsel kaum berührt. Seine Menge scheint stets auf einer gewissen gleichen Höhe zu bleiben, und dürfte es, ausser durch Functionserhöhung, kaum gelingen, dieses gleichsam lebende Eiweiss zu vermehren. Im gleichen Sinne müssen wir auch das ablehnende Verhalten des Organismus gegen jegliche Eiweissmast deuten, indem alles überschüssige Eiweiss, nachdem es zu Gunsten des Kraftstoffwechsels, zur Entwicklung von Wärme- und Bewegungseffecten, gedient hatte, zu Harnstoff herunter oxydirt und ausgeschieden wird. Bloss nach gewissen Schädigungen, wie solche namentlich in der menschlichen Pathologie viele Infectionskrankheiten vorstellen, können auch die fixen Eiweissbestände Schaden leiden, und glaube ich, dass die Reduction von Stickstoff nach solchen krankhaften Zuständen (zum mindesten muss man die Versuche Albu's (18) an Typhus- und Pneumonie - Reconvalescenten so auslegen) auf eine Rehabilitirung des Organeiwisses zu beziehen sein dürfte. Meine Versuche, dass der thierische Organismus zur Unschädlichmachung eventuell eingeführter Säuren nur so lange mit Ammoniakneutralisation antworten kann, als ein solches Thier sich bei Eiweisskost befindet, dass dagegen jene Thiere, welche nur über geringe Stickstoffmengen in Form des circulirenden Eiweisses verfügen, und selbst auf die Gefahr, zu Grunde zu gehen, zu ihren fixen Alkalien greifen müssen, obwohl noch genügend Eiweiss in den Organen aufgestapelt ist, beweisen neuerdings die Annahme einer Trennung der Eiweissdepots im Sinne Voit's. Man findet nun beim Hunde, dass er bei körperlicher Anstrengung grössere Mengen von Stickstoff ausscheidet, als im Zustande der Ruhe; folglich muss er auch mehr Eiweiss verbrennen. Wenn man sich nun veranlasst sehen sollte, diese Thatsache zu verallgemeinern, indem man sich sagen würde, Eiweiss ist beim Kraftstoffwechsel unbedingt nothwendig, so müsste man sich wieder fragen, ob ein Pflanzenfresser in dieser Hinsicht gegenüber einem Fleischfresser zurücksteht, nachdem er nur so wenig Eiweisskost zugeführt bekommt, oder ob er doch gelegentlich sein Organeiwiss angreifen muss. Durch die Versuche von Speck (19) konnte nun gezeigt werden, dass zwar der Eiweisszerfall wirklich die Quelle aller mechanischer Effecte sein kann, dass aber ebensogut Fett und Kohlehydrate Kraft und Wärme entwickeln können, und dass nur dann dem Eiweiss diese Aufgabe zufällt, wenn es in reichlichem Maasse dargeboten wird, wie z. B. beim Fleischfresser; jedenfalls aber wird bei der Kraftentwicklung Organeiwiss nicht angegriffen.

Nun giebt es aber eine grosse Reihe von pathologischen Zuständen, die sich zum Theil gleichsinnig experimentell nachahmen lassen, und bei denen wir gezwungen sind, anzunehmen, dass mehr Eiweiss zerfällt, als unter normalen Bedingungen unter den gleichen Ernährungsverhältnissen, vor Allem mehr, als bei gleich geringer Nahrungszufuhr. Das bekannteste Beispiel aus der menschlichen Pathologie, welches Anlass bot, an einen gesteigerten Gewebszerfall und daran zu denken, dass das organisirte, lebende Eiweiss Einbusse erleiden sollte, ist das Fieber. Während über eine eventuelle Steigerung des Kraft- und Wärmestoffwechsels noch getheilte Meinungen bestehen, herrscht über die vermehrte Harnstoffausscheidung im Fieber wohl kein Zweifel, besonders nachdem Huppert (20) zeigen konnte, dass der Eiweisszerfall bedeutend grösser ist, als der eines hungernden Menschen von ungefähr gleicher Grösse und Körperbeschaffenheit. Wiewohl über einige Details bezüglich der Stickstoffausscheidung im Anfang des Fiebers noch unsichere Angaben bestehen, müssen wir die Befunde, dass mit Nachlassen und Aufhören des Fiebers die höchsten Stickstoffausscheidungen erfolgen, als gesicherte Thatsachen hinnehmen. Es scheint beim Fieber eine mächtige Gewebszerstörung zu erfolgen; nur dass sich die Harnstoffausfuhr etwas verspätet. Naunyn (21), der zuerst darauf aufmerksam machte, deutet dies nicht so sehr als ein Zurückhalten von Stickstoff in den Geweben, meint aber, dass die durch das Fiebergift zerstörten Organtheile in den Gewebssäften liegen bleiben — gleichsam erst autolytisch zerfallen müssen — und, nachdem sie abgebaut worden sind, ausgeschieden werden können; seine andere, weniger gut fundirte Vorstellung geht dahin, dass die Ursache des verzögerten Ueberganges des zerstörten Eiweisses in seine Endproducte ein abnormer, eben nur dem Fieber eigenthümlicher Eiweissabbau sei.

Wenn man auch die Vorstellung haben muss, dass das eigentlich Ursächliche des gesteigerten Eiweisszerfalles beim Fieber nicht so sehr die Temperaturerhöhung ist, sondern der das Fieber auslösende Infection, so giebt es noch zwei weitere, dem Fieber verwandte Zustände, welche ebenfalls mit Zerstörung des Organeiwisses einhergehen, nämlich die Ueberhitzung und der Wärmestich. Wie der Fieberprocess zerstörend auf das lebende Eiweiss wirkt, ebenso wirken auch eine ganze Reihe von Giften, wie z. B. Phosphor und Arsenik. Der Vollständigkeit wegen sei noch erwähnt, dass ähnliche Beobachtungen auch beim Sauerstoffmangel und bei Wasserentziehung gemacht wurden, die sich aber betreffs des hohen Grades des Eiweisszerfalles durchaus nicht messen können mit jenen bei den genannten Vergiftungen und im Fieberprocess.

Ich habe mir nun die Frage vorgelegt, ob jenes unter pathologischen Zuständen im Organismus geopferte Organeiweiss betreffs seines Abbaues sich ebenso verhält, wie das als Nahrung eingeführte Eiweiss, und ob es beim Kaninchen in gleicher Weise einer Säurevergiftung wirksam begegnen kann. Es wurde nämlich, wie bereits erwähnt, von verschiedener Seite die Vermuthung laut, dass die Zerlegung des Organeiwisses im Fieber qualitativ in anderen Bahnen verläuft als die des genossenen. Insbesondere glaubte Krehl (22) in dem Auftreten von Albumosen im Harn fiebernder Thiere und Menschen Anhaltspunkte für diese Anschauung

gefunden zu haben; jedenfalls war der Gedanke naheliegend, die Säurevergiftung als Kriterium zu verwenden, ob preisgegebenes Organeiwiss ebenso abgebaut wird, wie mit der Nahrung zugeführtes. Nebenbei verfolgte ich noch eine andere Absicht. Bekanntlich wurde durch das Auffinden von Acetonkörpern im Harn Fiebernder der Gedanke wach, dass beim Fieber eine Säuerung des Organismus erfolgt. Dafür spräche allerdings der Umstand, dass diese Körper sich vorwiegend bei Infecten, die sich auf den Magendarmcanal localisiren, finden lassen, und dass bei dergleichen Zuständen die Nahrungszufuhr eine ungenügende ist. Ganz besonders aber sprechen die vermehrten Ammoniakwerthe und Kohlensäurebestimmungen des Blutes während des Fiebers zu Gunsten einer leichten Säurevergiftung im Verlaufe desselben. So könnte man glauben, dass, wenn der Organismus beim Fieber wirklich mit pathologischen Säuren überschwemmt wird, eine künstliche Säurevergiftung schlechter vertragen werden müsste.

Es ist nun aber eine ziemlich schwierige Sache, beim Kaninchen, denn vorläufig beschäftige ich mich bloss mit dieser Art von Pflanzenfressern, auf experimentellem Wege ein typisches Infectionsfieber zu erzeugen. Ich habe daher zuerst die hierhergehörigen Säureversuche an Thieren, die sich bei erhöhter Aussentemperatur befanden, und andererseits bei Fieberstichthieren unternommen. Zu diesem Zweck wurde ein kräftiges Kaninchen in einem auf $36,5^{\circ}$ geheizten, gut ventilirbaren Thermostaten gehalten und nach Ueberstehung der Säurevergiftung wieder herausgenommen, und der Stoffwechsel in einem gewöhnlichen Käfig zu Ende geführt.

Kaninchen XIII. (Rübenkost.)

Datum	Harnmenge	Ges. N.	NH ₃	$\frac{N}{NH}$	NaCl	Zugeführt
15. 5.	Wird stets auf 400 cem ergänzt.	0,5975	0,0048	123	0,384	Körpergewicht 2680 g; tödtliche Dosis 2,412 g HCl. Das Thier befindet sich am 17. 5., 8 Uhr früh im Thermostat. Am 18. 5., 8 Uhr früh, bekommt das Thier die erste Säuredosis, am 19. früh die letzte. 3 Stunden nachher kommt das Thier aus dem Thermostaten.
16. 5.		0,8033	0,0076	106	0,597	
17. 5.		0,778	0,0094	82	0,847	
18. 5.		0,9442	0,134	7,3	1,83	
19. 5.		1,598	0,238	6,8	2,032	
20. 5.		1,323	0,047	9,0	1,538	
21. 5.		0,9846	0,0547	18,0	0,930	
22. 5.		0,422	0,0034	124	0,48	

Bei Gegenüberstellung der Ammoniakwerthe zeigt sich, dass von der erforderlich gewesenenen Ammoniakmenge (1,138 g NH₃) nach Abzug der für 4 Tage berechneten Normalwerthe nur 0,4495 g NH₃ ausgeschieden wurden, somit nur 39,4 pCt. Wir sehen vor Allem, dass es bei 48stündigem Verweilen eines Kaninchens in einem auf $36,5^{\circ}$ erhitzten Thermostaten zu ganz beträchtlicher Zerstörung des Organeiwisses kommen kann. Ferner sehen wir, dass dieses im Zerfall begriffene Organeiwiss zu Ammoniak abgebaut werden und weiter einer Säurevergiftung wirksam begegnen kann. Wenn auch nur 39,4 pCt. von der eingeführten Säure

neutralisirt wurden, so ist dieser Umstand dem verhältnissmässig geringen Eiweissabbau zuzuschreiben. Es ist sonach möglich, und das lehren mir zahlreiche Controlbestimmungen, die tödtlich wirksame Säuredosis unschädlich zu machen, wenn man das Thier zur Zeit der Vergiftung bei erhöhter Aussentemperatur belässt. Ursache ist sicherlich die Zerstörung von Organeiweiss, welches in seinem Abbau ebenso Ammoniak abspalten kann, wie genossenes Eiweiss.

Nicht so einfach gestalten sich die Verhältnisse beim künstlichen Fieber durch Einstich in das Corpus striatum nach Aronsohn und Sachs. Bei fast allen Kaninchen ist es mir gelungen, das Gehirn wirksam zu verletzen, und konnte ich in einem Falle nach einem solchen Einstich selbst mehrtägiges Fieber constatiren; doch gelang es mir nur ein einziges Mal, den Eiweissabbau so zu beeinflussen, dass ich das betreffende Thier durch eine Säurevergiftung durchbrachte.

Ebenso schlechte Erfahrungen machte ich, als ich versuchte, beim Kaninchen ein echtes Infectionsfieber zu erzeugen; ich habe sowohl mit Schweinerothlaufbacillen, ähnlich wie es in den Versuchen von May (23) geschehen ist, als auch mit Naganatrypanosomen versucht, Kaninchen in einen fieberhaften Zustand zu versetzen, doch sind die Temperaturausschläge stets so gering gewesen, dass ich die Ansicht von Kraus (24), es sei vielfach unmöglich, bei Thieren ein Fieber zu erzeugen, welches dem echten Fieber beim Menschen nur halbwegs gleichkommt, als eine richtige erkannte. Trotzdem glaube ich aber, dass das Organeiweiss, wenn es überhaupt zum Abbau gebracht werden kann, zu gleichen Endproducten umgewandelt wird, wie das genossene Eiweiss, und daher ebenso einer Säurevergiftung zu Hülfe kommen kann, wie die Trümmer der Eiweisskost.

Durch Gifte die fixen Eiweissdepots aufzurütteln und gleichsam den Organismus zu einem regeren Eiweissstoffwechsel zu zwingen, ist mir ebenfalls nicht gelungen. Weder durch Injectionen von Phosphor oder von Arsen kam ich zu eindeutigen Resultaten, indem es eigentlich nie gelang, den entsprechenden Mittelweg zu finden; denn wurde zu wenig Phosphor gereicht, so ging das Thier an Säurevergiftung zu Grunde, wurde mehr des Giftes injicirt, so trat wieder die Phosphorintoxication in den Vordergrund.

Wir sehen also, dass es ausser durch künstliche Ueberhitzung, in viel geringerem Grade durch den Fieberstich, durch andere Maassnahmen nicht gelingt, beim Kaninchen Organeiweiss zum Schwunde zu bringen. Wenn es auch nicht gelungen ist, mittelst der Säurevergiftung eventuelle Unterschiede im Eiweissabbau bei den einzelnen Fieberarten nachzuweisen, so glaubte ich doch auf diesen Weg aufmerksam machen zu sollen. Diese Frage in irgend einem Sinne entscheidend zu lösen, scheitert aber derzeit nur an der Unmöglichkeit, beim Kaninchen ein typisches Infectionsfieber zu erzeugen.

Wiewohl auf Grund der Ueberhitzungsversuche festgestellt wurde, dass mobilisirtes fixes Organeiweiss gleichfalls so abgebaut werden kann, dass eine sonst tödtliche Säuredosis unwirksam bleibt, möchte ich doch eine früher aufgestellte Behauptung etwas einschränken. Ich habe näm-

lich gefunden, dass bei mit Eiweiss immunisirten Thieren nach einer parenteralen Eiweissinjection ebenfalls so günstige Bedingungen geschaffen wurden, dass eine tödtliche Säurevergiftung ohne Wirkung blieb, dass man also geneigt sein musste anzunehmen, dass das eingeführte Eiweiss vom Organismus so rasch abgebaut wurde und dessen Trümmer der Säure entgegengestellt werden konnten. Nun haben aber Friedemann und Isaac nachgewiesen, dass nach einer Eiweissinjection verhältnissmässig mehr Stickstoff zur Ausscheidung gelangt, als dem eingeführten Eiweiss entsprechen würde. Man muss daher annehmen, dass subcutane Eiweissinjection bei Eiweissimmunthieren sicher auch die fixen Eiweissdepots zu schädigen in der Lage sein müsse. Von welcher Eiweisscomponente nun jene Ammoniakmengen abstammen, die sich mit der eingeführten Säure paarten, erscheint schwierig zu entscheiden, und soll vor der Hand dahingestellt bleiben.

V.

Sämmtliche hier dargelegten Untersuchungen wurden in der Absicht vorgenommen, das Wesen der Säurevergiftung nach Möglichkeit zu klären. Insbesondere war es mein Bestreben, den Unterschied zwischen Fleisch- und Pflanzenfresser in Bezug auf eine Säurevergiftung klarzulegen, um auf diesem Umwege zu versuchen, einiges Licht in das Dunkel der Pathologie des menschlichen Coma diabeticum bringen zu können. Ich glaube an Hand zahlreicher Beispiele gezeigt zu haben, dass das Wesentliche im vermeintlichen Unterschiede zwischen den beiden Thierklassen in der Art der Nahrung gelegen ist. Der Hund gilt bis jetzt immun gegen die Säurevergiftung, weil man sich vorstellte, dass er zu jeder Zeit aus seinem Organismus Ammoniak abzuspalten vermag, das die eingeführte Säure neutralisirt, dass dagegen das Kaninchen dieses Vermögen nur in sehr geringem Grade besitzt und daher bei einer Ueberschwemmung mit Säuren, um sie ad hoc unschädlich zu machen, zu den fixen Alkalien, besonders zu denen des Blutes greifen muss, so dass es, der Uebermittler der in den Zellen angehäuften Kohlensäure verlustig, an innerer Erstickung zu Grunde gehen muss. Ich habe nun zeigen können, dass Eiweissabbauprodukte (Aminosäuren), die einem Kaninchen subcutan beigebracht werden, eine Säurevergiftung mildern können, und dass Eiweisskost eine Säurevergiftung sogar vollkommen beheben kann. So ergeben sich also gleiche Bedingungen wie beim Hunde, der vorausgesetztmaassen Eiweisskost bekommt. Nachdem nun die Eiweisskost als das eigentlich Ursächliche der Immunität gegen Säureintoxication erkannt wurde, gelang es, einerseits bei Einschränkung der Eiweisskost die Säureimmunität herabzusetzen und schliesslich bei Ausschluss der Zufuhr stickstoffhaltiger Substanzen die Säureimmunität überhaupt zu beheben, so dass unter diesen Umständen ein Hund gerade so im Coma zu Grunde geht, wie ein bei Pflanzenkost gehaltenes Kaninchen. Es wird daher der Hundeorganismus, wenn er nicht die entsprechende Nahrung bekommt, auch insufficient gegen Säureintoxication; und er kann dann durchaus nicht zu jeder Zeit in beliebiger Menge Ammoniak abspalten, als er gerade zufällig braucht. Kurzum er verhält sich dann

ebenso wie ein Pflanzenfresser, der ebenfalls nicht das fixe Eiweiss anzugreifen vermag und Ammoniak zur Deckung der im Organismus cirkulirenden Säuren nur von den letzten, momentan von der Nahrung abhängigen Stickstoffvorräthen hergeben kann. Die Säurevergiftung giebt uns somit eine ausgezeichnete Handhabe zur Entscheidung der Frage betreffs des fixen Organeiwisses und des labilen Eiweisses, nämlich des momentan aus der Nahrung stammenden Stickstoffdepots. Während nur aus Letzterem Ammoniak rasch verfügbar gemacht werden kann, erscheint das Organeiwiss für den Lebensprocess viel zu wichtig, so dass der Organismus, selbst auf die Gefahr seiner weiteren Existenz, lieber zu den Alkalibeständen greift, als zu den fixen Stickstofflagern. Wenn wir anderseits noch bedenken, dass auch im Hunger der Bestand des Organeiwisses nach Möglichkeit geschont wird, so erscheint uns jeder fiebrhafte Process, bei welchem diese scheinbar so äusserst wichtigen Eiweisslager in grösserer Menge angegriffen werden, um so gefährlicher.

Schliesslich gestatte ich mir die Frage, was für einen Nutzen kann man aus diesen meinen Untersuchungen einerseits für das Verständniss der Pathologie des Coma diabeticum, anderseits vielleicht sogar für die Therapie desselben ziehen. Bevor ich auf einige mir wichtig erscheinende Ausblicke aufmerksam mache, möchte ich in Kürze einige Punkte berühren, welche Magnus-Levy (25) in seiner ausgezeichneten Arbeit über „die Oxybuttersäure und ihre Beziehungen zum Coma diabeticum“ erörterte. Er bringt vor Allem auf Grund der Harnanalyse den Beweis, dass es zur Zeit des Coma diabeticum wirklich zu einer Säurevergiftung kommen kann, nachdem sich Oxybuttersäure in ausreichender Menge vorfindet. Bis dahin wurde dieser Körper als vorkommender Stoff beschrieben, ohne jedoch über dessen quantitative Bedeutung im Klaren zu sein. Erst als Magnus-Levy nachweisen konnte, dass bei einem 32 kg schweren 13jährigen Knaben 157 g Oxybuttersäure ausgeschieden wurden, d. h. 5 g dieser Säure pro Kilogramm des Individuums, war es überhaupt erst möglich, die Oxybuttersäure ursächlich mit einer Säurevergiftung in Zusammenhang zu bringen; denn 5 g davon entsprechen acidimetrisch ungefähr 1,75 g Salzsäure, also der für das Kaninchen doppelt tödtlichen Säuremenge. Gleich nach dieser Berechnung wirft Magnus-Levy die Frage auf, warum der Diabetiker, der sich ja sonst des Ammoniaks zur Abwehr der schädlichen Säurewirkung zu bedienen pflegt, auf der Höhe des Comas durch Aufbietung der entsprechenden Ammoniakmengen sich machtlos zeigt. Indem er sich nun weiter vorstellt, dass vielleicht die Stätten der Harnstoffbildung und Säurebildung nicht zusammenfallen, und nur ein Theil des Ammoniaks rechtzeitig an die Stellen hingelangt, an denen es an die Säuren gebunden werden soll, steht er auf dem Standpunkt, dass der Mensch über die Fähigkeit verfügt, unberechenbare Eiweissmengen abzuspalten. Nachdem nun gleichsam ein feinerer Mechanismus im intermediären Stickstoffabbau gestört erscheint, muss der Organismus, da zur Zeit des Coma die Säurebildung eher im Wachsen begriffen ist, seine Alkalidepots gefährden. Einfache Berechnungen, welche uns über die Alkalibestände orientiren, lehren uns, dass der Körper nicht viel fixes

Alkali auf die Dauer abgeben kann. Trotzdem besteht aber die Säureproduction, wie uns die zahlreichen Stoffwechseluntersuchungen an schweren Diabeteskranken zeigen, durch viele Monate hindurch fort. Dass der Körper, ohne fixe Alkalien zur Absättigung der Säuren aus seiner Oekonomie herzugeben, so lange noch frei von Säurevergiftungserscheinungen bestehen kann, das zwingt uns, an die Fähigkeit des Organismus, Ammoniak stets abspalten zu können, zu appelliren. Wenn es auch nicht für alle Fälle gestattet ist, Verhältnisse vom Experimentalthier auf den Menschen zu übertragen, so glaube ich doch, dass unsere Versuche in hohem Maasse geeignet sind, einige noch nicht ganz geklärte Vorstellungen über das Wesen des Coma diabeticum aufzudecken. Es ist eine Erfahrungsthatsache bei der Behandlung von Diabeteskranken, dass zu den gefährlichsten Complicationen im Verlaufe der Zuckerkrankheit Inappetenz, sowie damit einhergehende Verdauungsstörungen gehören, die nur zu häufig einem Coma vorauszuweichen pflegen. Wenn wir uns nun erinnern, dass sich experimentell zeigen liess, dass jener Stickstoff, der bei einer Säurevergiftung als Ammoniak verwendet werden kann, unter normalen Umständen nur aus der Eiweissnahrung stammen kann, so glaube ich bei Uebertragung dieser Versuche auf die menschliche Pathologie des Diabetes sagen zu können, dass der grösste Theil des zur Neutralisation der Oxybuttersäure erforderlichen Ammoniaks aus der Eiweissnahrung stammen muss. Wenn daher durch irgend welche Complicationen die Zufuhr und Ausnützung von Nahrungseiweiss gestört ist, so ist auch die Möglichkeit einer reichlichen Ammoniakabspaltung unterbunden, nachdem ich mit meinen Versuchen zeigen konnte, dass unter normalen Umständen aus dem fixen Organeiweiss kein Ammoniak zur Absättigung von Säuren disponibel gemacht wird. Dass aber das Ammoniak doch vielleicht das einzige physiologisch wirksame Alkali sein dürfte, dafür scheinen die Erfahrungen zu sprechen, dass ein Coma nur so lange ausbleibt, als Ammoniak verfügbar ist, und dass anderseits der Werth der Zufuhr von fixen Alkalien doch nur als sehr gering anzuschlagen ist. Diese Vorstellungen lassen sich vor der Hand allerdings nur in den Rahmen einer Hypothese einfügen, doch ist sie immerhin des Versuches werth, aus ihr therapeutische Consequenzen zu ziehen. Vor subcutaner Zufuhr von Aminosäuren möchte ich warnen, nachdem sich dieselben, experimentell in grösserer Menge beigebracht, einerseits als giftig erweisen und schliesslich zu kaum grösseren Ammoniakausscheidungen Anlass geben, als Harnstoff. In ihm sehe ich die ungünstigste Ammoniakverbindung, die aber trotzdem im Organismus (wenigstens beim Kaninchen) zu Ammoniak zurückverwandelt werden kann. Ich möchte daher vorschlagen, bei einem vorhandenem Coma, ganz abgesehen von einer möglichst geregelten Eiweisszufuhr, subcutan Harnstoff zu geben und daneben per os oder per rectum Aminosäuren. Derzeit kann ich nur von einem Vorschlage sprechen, nachdem mir der Zufall schon seit langem keine Gelegenheit bot, ein Coma zu beobachten.

Trotzdem glaube ich aber, dass wir unsere Erwartungen nicht zu hoch spannen dürfen, denn gerade die in letzter Zeit sich häufenden Notizen (z. B. Mohr [26]) über das Vorkommen von Aminosäuren im Harn

vor und während des Coma's lassen uns fürchten, dass die Zuckerkrankheit im Sinne Ebstein's (27) als eine Erkrankung des gesamten Protoplasmas aufzufassen wäre, bei welcher der Organismus auch die Fähigkeit verliert, Aminosäuren weiter abzubauen; dann wäre natürlich die Zufuhr dieser Körper fruchtlos. Immerhin glaube ich, dass diese meine vorläufigen Notizen der Kenntnissnahme werth erscheinen, zumal unser therapeutisches Handeln beim Coma diabeticum noch fast vollkommen ohnmächtig erscheint — ; und deswegen müssen alle möglichen Bemühungen, diesem Mangel unserer Kenntnisse zu begegnen, fortgesetzt werden.

Literatur.

1. Kraus, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 26. S. 186.
 2. Forster, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 9. S. 297.
 3. Bunge, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 10. S. 130.
 4. Walter, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 7. S. 148.
 5. Hallervorden, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 12. S. 237.
 6. Coranda, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 12. S. 76.
 7. Minkowski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 18. S. 35.
 8. Minkowski, Mittheilungen aus der Königsberger med. Klinik. 1888. S. 174.
 9. Limbeck, Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 34. S. 419.
 10. Winterberg, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 25. S. 152.
 11. Eppinger, Wiener klin. Wochenschr. 1906. No. 5.
 12. Lang, Hofmeister's Beiträge. Bd. 5. S. 312.
 13. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 35. S. 70.
 14. Jakoby, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 30. S. 167.
 15. Minkowski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 21. S. 41.
 16. Isaac u. Friedemann, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie. 1. Bd. S. 513.
 17. Voit, Physiologie des Stoffwechsels. 1881. S. 300.
 18. Albu, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38. S. 250.
 19. Speck, Ergebnisse der Physiologie. II. Jahrg. 1. Abth.
 20. Huppert, Archiv der Heilkunde. Bd. 7. S. 10.
 21. Naunyn, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 18. S. 49.
 22. Krehl, Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 36, S. 437 u. Bd. 40, S. 430.
 23. May, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 30. S. 1.
 24. Kraus, in Noorden's Pathol. des Stoffwechsels. 1. Bd. S. 591.
 25. Magnus-Levy, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 42. S. 149.
 26. Mohr, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie. Bd. 2. S. 665.
 27. Ebstein, Handbuch der prakt. Med. 3. Bd. II. Theil. S. 658. 1901.
-