(Aus dem Institut für allgem. und exper. Pathologie der Wiener Universität.)

Beiträge zur Lehre von der Ammoniak-entgiftenden Function der Leber.

Von

Prof. Dr. **Arthur Biedl**, Assistent am Institute
und
Dr. **Heinrich Winterberg**.

Nach den gegenwärtig herrschenden Anschauungen ist das Ammoniak im thierischen Stoffwechsel nach zwei Richtungen von Bedeutung.

Erstens kommt demselben, ebenso wie den fixen Alkalien, die Aufgabe zu, im Organismus entstandene oder in denselben eingeführte Säuren und complexe saure Verbindungen zu neutralisiren. Diese Function des Ammoniaks ist namentlich durch die Untersuchungen von Hallervorden (1) klargelegt worden. Sie bildet insbesondere für die Fleischfresser eine wesentliche Schutzvorrichtung, um den Bestand des Blutes an fixen Alkalien zu sichern, sie fehlt aber auch bei den Pflanzenfressern nicht vollständig, so dass der Chemismus beider Thiergruppen in dieser Beziehung entgegen der ursprünglichen Annahme von Hallervorden im Principe wenigstens nicht verschieden ist.

Zweitens wird das Ammoniak als intermediäres Product des Stickstoffumsatzes und als directe Vorstufe des Harnstoffes im Organismus betrachtet. Bekanntlich ist es nur ein sehr geringer Theil des Stickstoffes, welcher als einfaches Ammonsalz zur Ausscheidung gelangt, während die weitaus grösste Menge des Stickstoffes bei Säugethieren in Form von Harnstoff durch die Nieren eliminiert wird. Nachdem nun einerseits die synthetische Darstellung des Harnstoffes ausserhalb des Organismus gelungen war, andererseits schon sehr frühzeitig der Nachweis geführt werden konnte, dass der Harnstoff den Nieren zum grössten Theile bereits präformirt mit dem Blute zugeführt wird, wurde alsbald die Lehre aufgestellt, dass der Harnstoff auch innerhalb des Säugethierkörpers auf dem Wege der

Synthese in den Geweben entstehe. Das als Zerfallsproduct des Eiweisses entstandene Ammoniak sei das Material, aus welchem die Bildung des Harnstoffes erfolge, die Leber die Stätte dieser Synthese. Die wichtigste Stütze für diese Anschauung lieferte v. Schröder (2) (1882), indem er zeigen konnte, dass in der künstlich durchbluteten, sogen. überlebenden Leber durch Hinzufügung von Ammonsalzen zum Blute Harnstoff gebildet werde. Die Untersuchungen von Schröder wurden bis in die neueste Zeit wiederholt unter Anwendung nach allen Richtungen vervollkommneter Methoden nachgeprüft und bestätigt, so noch vor Kurzem von Lenzner (3) unter Mislawski's Leitung. Doch darf nicht übersehen werden, dass bisher wenigstens der Nachweis einer quantitativen Relation zwischen zugeführtem Ammoniak und gebildeter Harnstoff-Menge nicht einwandfrei geliefert werden konnte. Immerhin führte die so aufgebaute Lehre von der Harnstoff-Synthese aus Ammonsalzen in der Leber in der Folgezeit dahin, dass die Studien über die Physiologie und Pathologie des Ammoniaks im Thierkörper auf das Engste mit der Frage nach der harnstoffbildenden Function der Leber verknüpft worden sind.

Minkowski (4) hat im Jahre 1886 gezeigt, dass bei Gänsen nach Exstirpation der Leber die Harnsäure nahezu vollständig aus dem Harn verschwindet und an deren Stelle 50–60 % des Gesamtstickstoffes als Ammonsalze erscheinen.

Die Analogie, in welcher die Harnsäure als hauptsächliches Endproduct des Eiweissumsatzes bei Vögeln zum Harnstoff bei den Säugethieren zu stehen scheint, war die Grundlage für die fast vorbehaltlose Verwerthung dieses Befundes zu Gunsten der Anschauung, dass auch bei den Säugern der Leber die Rolle zufalle, die Ammoniak-salze in Harnstoff umzuprägen.

Einen directen Beweis für diese Hypothese zu führen, scheiterte vorerst an der Unmöglichkeit, die Leber auch bei Säugern vollständig zerstören oder ausschalten zu können, ohne durch Unterbrechung des Portal-Kreislaufes das Leben der Versuchsthiere in der kürzesten Zeit zu vernichten.

Ein neuer aussichtsvoller Weg wurde nun im Jahre 1893 im Institute für experimentelle Medicin zu St. Petersburg durch Heranziehung der sogen. Eck'schen Operation betreten.

Von dem russischen Arzte v. Eck wurde zuerst zu wesentlich anderem Zwecke ein ebenso kühnes als technisch schwieriges Operationsverfahren an Thieren angegeben, um die Vena portae in

die Vena cava inferior einzunähen und so das Portalblut mit Umgehung der Leber direct in den Körper-Kreislauf zu leiten.

Im Petersburger Laboratorium sind nun, nachdem zunächst die Operationsmethode technisch verbessert und ausgebaut wurde, ausgedehnte Untersuchungen von Nencki und Pawlow (5) und ihren Schülern an Hunden mit dieser sogen. Eck'schen Fistel durchgeführt und Ergebnisse zu Tage gefördert worden, welche in den Fragen der Leberfunction und des Ammoniak-Stoffwechsels als fundamentale gelten konnten.

Maassen und Pawlow beobachteten zunächst bei so operirten Hunden frühestens zehn Tage nach Ausführung des Eingriffes charakteristische Anfälle: Excitation mit clonischen und tetanischen Krämpfen, denen häufig ein comatöser Zustand und allgemeine Schwäche vorausgeht. Schon während des Depressions-, noch deutlicher im Excitationsstadium werden die Bewegungen ataktisch, das Thier wird blind, verliert die Schmerzempfindung, während das Bewusstsein erhalten bleibt. Dann folgen Convulsionen, Koma und Zuckungen, die entweder unter allmähigem Nachlassen zur Norm oder unter den Erscheinungen der Respirationslähmung zum Tode führen. Die Temperatur ist nach der Operation durch etwa 15 Tage erhöht, das Körpergewicht zeigt zumeist progressive Abnahme, kann aber auch gleich bleiben und selbst zunehmen. Es besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Anfälle und der Art der Ernährung, so dass Hunde mit Eck'scher Fistel kein Fleisch vertragen, ohne ernste Störungen in den Functionen des Nervensystems zu erleiden.

Die im Harn der Fistelhunde vermehrt auftretende Carbaminsäure erklären Maassen und Pawlow für das wirksame toxische Agens, weil durch Injection von carbaminsaurem Na oder Ca dieselben Erscheinungen wie bei Fistelhunden nach Fleischgenuss auftreten, weil ferner bei solchen Thieren vom Magen aus schon solche Dosen wirksam sind, die bei gesunden Hunden nur intravenös beigebracht Intoxication bedingen.

Dass es sich um die Wirkung der Carbaminsäure selbst und nicht um die des durch Zersetzung entstandenen Ammoniaks handle, folgern Maassen und Pawlow aus pharmakologischen Differenzen zwischen dem Intoxicationsbilde der Carbaminsäure und der Ammoniak-salze. Insbesondere weisen sie darauf hin, dass das Ammoniak zu einer Erhöhung der Reflexerregbarkeit führe, die sofort eintrete

und bis zum Ende der Einwirkung fort dauere, während für die Vergiftung mit Carbaminsäure das comatöse Stadium, Katalepsie, Anästhesie und Amaurose besonders charakteristisch seien.

Dagegen bestehe eine schlagende Aehnlichkeit zwischen dem klinischen Bilde, das die Fistelhunde darböten, und den Erscheinungen der menschlichen Urämie.

Die von Hahn und Nencki ausgeführten Stoffwechsel-Untersuchungen ergaben, dass bei Hunden mit Eck'scher Fistel die Menge des im Harne ausgeschiedenen Harnstoffes vermindert erscheine, während die Harnsäure einen Anstieg erfahre. Die Eck'sche Operation bewirke ferner eine vermehrte Ammoniakausscheidung, wenn sie mit Ligatur der Leberarterie verbunden würde. Diese sei in einigen Fällen nur relativ, bei einer Lebensdauer von 20 Stunden aber auch absolut. Die Ammoniakausscheidung steige rapid bei Hunden mit Venenfistel, sobald die Thiere die ersten Vergiftungssymptome zeigen. Endlich enthalte der Harn operirter Thiere mehr Carbaminsäure als der normaler Hunde.

Die Untersuchungen von Maassen und Pawlow, Hahn und Nencki lenkten gleich nach ihrer Publication die Aufmerksamkeit in hohem Grade auf sich, da ihre Bedeutung für die auf der Tagesordnung stehende Frage nach der harnstoffbildenden Leberfunction klar in die Augen sprang.

Zunächst wies Münzer (6) darauf hin, dass die Mittheilungen der russischen Forscher hinsichtlich der Harnstoff-Bildung in der Leber ein auffallendes, ja überraschendes Resultat ergäben und durchaus nicht in Uebereinstimmung mit den Beobachtungen Minkowski's an Gänsen stünden, bei denen nach Leberexstirpation die Harnsäure fast ganz aus dem Harne schwand und 50—60 % des im Harne befindlichen Stickstoffs als Ammoniak vorhanden waren.

Münzer sieht die Bedeutung der Hahn-Nencki'schen Untersuchungen vor Allem darin, dass sie den Weg gezeigt hätten, auf welchem die Ausschaltung der Leber aus dem Kreislaufe auch beim Säugethiere möglich sei.

Er gibt gleichzeitig eine kritisch ausgezeichnet gesichtete Zusammenfassung der bis dahin aufgelaufenen, auf die Harnstoff-Bildung bezüglichen Literatur. Wir nehmen desshalb hier nur auf die späteren Arbeiten Rücksicht.

Eine sehr eingehende Besprechung erfahren die Angaben von

Hahn, Maassen, Nencki und Pawlow sehr kurz darauf aus dem Laboratorium von Hofmeister durch Lieblein (7).

Um die Stickstoffausscheidung beim Säugethier nach Ausschaltung der Leber zu studiren, benutzte Lieblein das von Denys und Stubbe (8) einerseits, von E. Pick (9) auf Hofmeister's Veranlassung andererseits ausgeführte Verfahren der Leberverödung durch Säure-Injection in den Ductus choledochus.

Gegen die Methode der Anlegung der Eck'schen Fistel wendet Lieblein ein, dass sie bei dem theilweisen Fortbestand der Leber-circulation, bei der öfteren Bildung eines Collateral-Kreislaufes, dem sehr unregelmässigen Auftreten der Ausfallserscheinungen und wegen der technischen Schwierigkeit ihrer Ausführung sich nur wenig zu planmässigen Untersuchungen eigne. Bei der Verbindung der Eck'schen Operation mit der Unterbindung der Leberarterie komme es, abgesehen von der zu kurzen Lebensdauer, zu schweren anderweitigen Störungen (Albuminurie und Hämoglobinurie), so dass Stoffwechsel-Untersuchungen nicht gut möglich seien. Noch viel weniger aber wären solche ausführbar, wenn mit der Anlegung der Venenfistel eine Leberexstirpation in grösserem Umfange ausgeführt werde.

Ebenso wie Nencki und Hahn findet auch Lieblein nach Verödung der Leber eine absolut und relativ vermehrte Harnsäure-Ausfuhr. Dies sei aber die einzige constante Veränderung, welche die Stickstoff-Ausscheidung erleide, und wäre wahrscheinlich auf den ausgedehnten Kernschwund in der Leber zu beziehen.

Als ein unerwartetes Ergebnis bezeichnet Lieblein, ganz wie dies Münzer gegenüber den Petersburger Untersuchungen bemerkt hatte, das von ihm beobachtete Verhalten der Harnstoff- und Ammoniakausfuhr. Nur in den letzten Lebensstunden während der terminalen Symptome und im zunehmenden Koma — und auch dann nur in einzelnen Fällen — konnte eine Erhöhung der relativen Ammoniak- und eine Verminderung der relativen Harnstoff-Ausscheidung gefunden werden. Der relativen Vermehrung des Ammoniaks im Verhältnis zum Harnstoff bei Eck'scher Fistel und gleichzeitiger Unterbindung der Leberarterie oder bei einfacher Venenfistel zur Zeit der Intoxication nach Fleischzufuhr stellt Lieblein die beachtenswerthe Thatsache gegenüber, dass auch bei nicht operirten Thieren, wenn dieselben sich nicht im Stickstoffgleichgewicht befinden, grosse Schwankungen in der Relation Harnstoff: NH_3 ein-

treten und auch Zahlen erhalten werden, die sich den bei operirten Thieren gefundenen und auf NH_3 -Vermehrung bezogenen auffallend nähern. Die Ursache für die terminal nachweisbare Insufficienz der Harnstoff-Synthese sieht Lieblein weder in einer zunehmenden Erkrankung des durch die Säure angeätzten Lebergewebes, noch auch in dem Umstande, dass in den ersten 24 Stunden im Wesentlichen nur vor der Operation gebildeter Harnstoff zur Ausscheidung gelange, sondern vielmehr in einer schliesslichen tiefgreifenden Abnahme aller vitalen Functionen, welche in letzter Reihe auch die elementarsten chemischen Leistungen des Organismus, darunter die Harnstoff-Bildung, treffe. Nach seiner Auffassung stehe der Gang des Processes: Leberausfall — Intoxication — eventuelle Störung der Harnstoff-Ausscheidung ganz im Gegensatze zu der von Nencki und Hahn besonders scharf vertretenen Anschauung, wonach der ursächliche Zusammenhang dem Schema folge: Leberausfall — Störung der Harnstoff-Bildung — Intoxication. Das bestechende Ineinandergreifen der von Nencki, Pawlow und ihren Mitarbeitern gefundenen Thatsachen, der charakteristischen Anfälle, ihrer Abhängigkeit von der Nahrung, ihrer Aehnlichkeit mit dem Vergiftungsbilde der Carbaminsäure, der hohen Immunität gesunder Thiere gegenüber der stomachalen Einführung dieses Giftes im Gegensatz zu der grossen Empfindlichkeit von Venenfistel-Hunden unter den gleichen Umständen und dem vermehrten Auftreten von Carbaminsäure im Harn, könne, wenn es überhaupt einen zwingenden Schluss zulasse, nur für die beschriebenen Anfälle verwerthet werden, nicht aber für den acuten Leberausfall, sei dieser nun durch Säure-Infusion in den Choledochus oder durch Venenfistel, combinirt mit Arterienligatur, oder endlich durch Leberexstirpation hervorgerufen. Trotzdem Lieblein auch nach Leberverödung eine Vermehrung der Carbaminsäure im Harne nachweisen kann, hält er die von Nencki und Hahn in den Vordergrund gestellte Theorie der Carbaminsäure-Intoxication selbst für die chronische Vergiftung bei einfacher Eck-scher Fistel für durchaus nicht sichergestellt. In dieser Frage entscheide vor Allem das quantitative Moment, während thatsächlich nicht einmal der qualitative Nachweis der Carbaminsäure im Blute vollkommen einwandfrei erbracht werden konnte. Die im Harne ausgeschiedenen Mengen von Carbaminsäure erwiesen sich aber völlig unzureichend, falls man die von Hahn und Nencki angegebenen

zur Vergiftung nöthigen Mengen zur Grundlage einer entsprechenden Berechnung wähle.

Die von den russischen Forschern vertretene Hypothese, dass der Leber unter Anderem die Function obliege, unter normalen Verhältnissen die im Blute angesammelte Carbaminsäure in Harnstoff umzuwandeln, und dass die Pathogenese der Erscheinungen nach Ausschaltung der Leber bei Säugethieren vor Allem von einer Beeinträchtigung dieser Function und der Ansammlung von Carbaminsäure im Blute herrühre, drängte zwingend dazu, eine Methode zu finden, welche durch Bestimmung der im Blute jeweilig kreisenden Carbaminsäure-Menge einen zahlenmässigen Beweis für ihre Anschauung ermöglichte.

In der That haben bald darauf Nencki und Zaleski eine neue Methode zur Bestimmung des Ammoniaks in thierischen Flüssigkeiten und Geweben ausgearbeitet. Ihr Verfahren besteht im Wesentlichen darin, dass Blut bzw. fein zerhacktes thierisches Gewebe in frischem Zustande im Vacuum mit der doppelten Menge von Kalkwasser versetzt und bei einer 35 ° nicht übersteigenden Temperatur abdestillirt wird. Das mit den Wasserdämpfen entweichende Ammoniak wird in vorgelegter $\frac{1}{10}$ -Normal-Schwefelsäure aufgefangen.

Die auf dieser Methode fussenden Untersuchungen „über den Ammoniakgehalt des Blutes und der Organe und die Harnstoff-Bildung bei den Säugethieren“ bezeichnen die Autoren Nencki, Pawlow und Zaleski (11) selbst als Vervollständigung und vorläufigen Abschluss der früheren Untersuchung über Eck'sche Fistel und ihre Folgen für den Organismus. Sie gelangten aber überdies zu einer Reihe für die Physiologie der Stickstoffmetamorphose ganz ausserordentlich bedeutungsvoller Resultate, die geeignet waren, ihre Arbeit zu einer der werthvollsten auf diesem Gebiete zu stempeln. Aus ihren Bestimmungen ging unter Anderem hervor, dass der Ammoniakgehalt des arteriellen Blutes bei mit Fleisch genährten Hunden ziemlich constant 1,5 mg für 100 g betrage, dass das Pfortaderblut in seinem Ammoniakgehalte viel schwankender sei, dabei aber 3—4 Mal mehr Ammoniak enthalte als das arterielle, im Mittel 5,1 mg für 100 g. Noch höheren Ammoniakgehalt wiesen die Aeste der Pfortader bei Fleischnahrung auf, namentlich die Vena pancreatica, mesenterica und gastrica. Bei hungernden Hunden war der Ammoniakgehalt des Blutes und der Gewebe bedeutend herabgesetzt. Die Magen-Schleimhaut enthielt stets bedeutend mehr Ammoniak als der

Mageninhalt, so dass das vom Verdauungscanal der Leber zuströmende Ammoniak nur zum Theil vom Ammoniakgehalte der Nahrungsstoffe, zum anderen Theil aber von den chemischen Umsetzungen in den Schleimhäuten während der Saftsecretion herrührt. Nicht nur in der Magen- und Darm-Schleimhaut finde diese energische und bis zur Ammoniakbildung führende Zersetzung der Proteinstoffe statt, sondern auch die Verdauungsdrüsen besonders das Pankreas seien während ihrer Thätigkeit Stätten ebenso intensiver chemischer Processe. Die Muskeln, die Leber, Nieren, die Milz und das Gehirn weisen einen bei Weitem höheren Gehalt an Ammoniak auf als das arterielle Blut. Auch der Gehalt des Venenblutes an Ammoniak ist höher als der des arteriellen, so dass schon im fließenden Blute, vielleicht in den Lungen, eine Umwandlung des carbaminsauren Ammoniaks in Harnstoff vor sich zu gehen scheint.

Diesen für die Physiologie so wichtigen Ergebnissen schliessen Nencki, Pawlow und Zaleski eine Beobachtung an einem Hunde mit Venenfistel und Vergiftung mit Ammoniak an, welche die in der ersten Publication über die Folgen der Eck'schen Fistel aufgestellte Hypothese in schlagendster Weise zu rechtfertigen scheint.

Bei diesem Thiere war der Ammoniakgehalt des Blutes nach erfolgter Wundheilung normal (1,4 mgr) und stieg mit dem Uebergange zu stickstoffreicher Nahrung auf das Doppelte (2,4 mgr). Dabei war im Harn die Relation von Ammoniak-Stickstoff zum Gesamtstickstoff nur wenig erhöht, selbst dann, als nach Fütterung mit Fleischpulver leichte Vergiftungserscheinungen auftraten. Trotz fortschreitender Erkrankung der Leber änderte sich zunächst in diesem Verhalten nichts, weil der Hund durch fast tägliches Erbrechen sich des überschüssigen Stickstoffes entledigte. Als er dann eines Tages nichts erbrach, traten am folgenden Tage Vergiftungssymptome auf, welche durch die Eingabe von citronensaurem Ammoniak bedeutend gesteigert wurden. Auf dem Höhepunkte derselben wurde der Hund durch Verbluten getödtet, und es zeigte sich, dass das arterielle Blut 5,4 mg NH_3 in 100 g enthielt, also ebenso viel wie das Pfortaderblut bei Fleischnahrung der Leber zuführt. Von den übrigen Organen zeigte nur das Gehirn einen doppelt so grossen Gehalt an Ammoniak als unter normalen Verhältnissen.

Aus diesem Befunde folgern nun Nencki, Pawlow und Zaleski, dass ihre ursprüngliche Annahme richtig sei. Die Ableitung des Portalblutes in die V. cava bei der Eck'schen Operation

führe zu Ammoniakanhäufung im Blute und dadurch zur Vergiftung. Es sei demnach die Leber jenes Organ, welches schon unter physiologischen Verhältnissen den Körper fortwährend vor Ammoniak- resp. Carbaminsäure-Vergiftung schützt.

Die grossen technischen Schwierigkeiten bei der Anlegung einer Eck'schen Fistel, die wohl nur von einem so ausgezeichnet eingerichteten und so reich dotirten Institute wie dem Petersburger unter Mitwirkung seiner hervorragenden Fachkräfte überwunden werden konnten, hatten inzwischen dazu geführt, dass von Queirollo(12) eine neue Methode angegeben worden war, um das Blut der V. portae in die V. cava inferior einzuleiten. Diese einfachere Methode, deren auch wir uns später bedienen, besteht darin, dass ein isolirtes Stück der V. portae nach Unterbindung derselben am Leberhilus durch ein kurzes Glasrohr geführt, über dessen Rand zurückgeschlagen und darauf festgebunden wird. Die so von der Vene ausgekleidete Glasröhre führt man in die 3—4 cm unterhalb der Nierenvenen ligirte und central von der Ligatur durchschnittene V. cava inferior ein, die so dann ebenfalls auf dem Glasrohr festgebunden wird.

Queirollo bemerkt, dass 2 von 16 so operirten Thieren sechs Monate am Leben blieben und sich vollkommen wohl befanden. Genauere auf unseren Gegenstand bezügliche Untersuchungen hat Queirollo nicht ausgeführt. Dagegen liegen solche von einem anderen italienischen Forscher vor.

Magnanimi (13) hat Hunde nach Queirollo's Verfahren operirt, den Harn vor und nach der Operation durch einige Tage analysirt.

Magnanimi constatirt vor Allem einen beträchtlichen absoluten und relativen Anstieg des Ammoniaks nach der Operation. Hingegen ist die Harnstoff-Menge vermindert, doch ist diese Verminderung im Verhältniss zum Gesamtstickstoff eine sehr geringe und beträgt höchstens 3%. Sie geht der Ammoniakvermehrung nicht parallel, sondern letztere erfolgt auf Kosten des „Nicht-Harnstoff-Stickstoffs“, welcher dann vermindert ist, wenn das Ammoniak vermehrt auftritt. Magnanimi hebt auf Grund dieses Befundes die Analogie zwischen seinen Untersuchungen und den von Minkowski an entlebten Gänsen erhaltenen Resultaten besonders hervor.

Die Vermehrung der Harnsäure, die Nencki und Lieblein gesehen hätten, sei nur eine mittelbare, dadurch entstanden, dass sowohl durch die Ligatur der Hepatica, als auch durch die Säure-

Infusion reichlich Nuclein in die Circulation gebracht werde, und dass bei Unterbindung der Leberarterie eine reichlichere Durchströmung der Nieren stattfinde. Bei einfacher Eck'scher Fistel sei es die alkalische Reaction des Harnes, welche zur Vermehrung der Harnsäure führe, eine Annahme, die übrigens Nencki und Hahn in ihrer ersten Publication selbst gemacht haben.

Endlich constatirt Magnanimi, dass die Kost, welche vor der Operation zur Erhaltung des Körpergewichtes ausreichte, nach der Operation nicht mehr genügt, um einen Gewichtsverlust zu vermeiden.

Nencki und Pawlow (14) hatten inzwischen ihre Untersuchungen fortgesetzt, wobei sie die Frage nach dem Orte der Harnstoff-Bildung bei den Säugethieren stärker betonten. Bei zwei Hunden wurde nach Anlegung der Venenfistel die Leber möglichst vollständig exstirpirt, und im Blute und Harne vor und nach der Operation Gesamtstickstoff, Harnstoff und Ammoniak bestimmt. Bei einem dritten Hunde wurde die Leber nicht entfernt, sondern durch Ligatur der Arteria hepatica völlig ausgeschaltet. Es ergab sich Zunahme des Ammoniaks im Blute und im Harne mit Ausnahme des dritten Versuches, wo der Ammoniakwerth im Blute unverändert blieb. Doch war auch in den zwei ersten Experimenten die Vermehrung des Ammoniaks eine so geringe, dass Nencki und Pawlow in derselben nicht die Ursache der Intoxication resp. des Todes erblickten. Der Harnstoff-Gehalt des Blutes erfuhr keine wesentliche Veränderung, woraus Nencki und Pawlow folgern, dass ausser der Leber auch andere Organe an der Harnstoff-Bildung betheiligt sind, der Uebergang des Harnstoffs aus den Organen in's Blut vom Gehalte der Organe abhängig ist und nach bestimmten Verhältnissen regulirt wird.

Im Harne dagegen ist der Harnstoff in seinem Verhältnisse zum Gesamtstickstoff bedeutend vermindert, während die übrigen stickstoffhaltigen Harnbestandtheile zunehmen.

Gegenüber den abweichenden Befunden Magnanimi's bemerken die Autoren, dass vor Allem bei dem Verfahren von Queirolo die Pfortader mit der Vena cava nicht dicht am Leberhilus, sondern tiefer, unter der Einmündung der V. pankreatico-duodenalis, verbunden werde. Dadurch gelange das Blut dieses besonders wichtigen Pfortaderastes doch in die Leber, und die Intoxicationerscheinungen könnten ausbleiben. Das Einzige, was die Bestimmungen Magnanimi's ergaben, sei, dass die nach Queirolo operirten Hunde

ausser Eiweiss noch Ammoniak in abnorm grossen Mengen ausscheiden.

Nencki und Pawlow führen weiter aus, dass das Krankheitsbild nach der acuten Leberausschaltung, wie das schon Lieblein behauptet hat, thatsächlich verschieden sei von dem nach Anlegung der Venenfistel beobachteten. Im letzteren Falle sei die Anhäufung des carbaminsauren Ammoniaks im Blute und den Organen die Ursache der Intoxicationsercheinungen. Zum Beweise, dass nicht nur nach Einführung von Ammoniak in den Magen, sondern auch nach spontaner Vergiftung durch Fleischgenuss die im Blute kreisende Ammoniakmenge pathologische Werthe erreiche, führen die Autoren einen mit ihrer Unterstützung von Lundberg ausgeführten Versuch an, dessen Resultate sie folgendermaassen zusammenfassen. Nach Anlegung der Venenfistel blieb der Hund noch 48 Tage am Leben, und die Vergiftungssymptome traten mit jeder erneuten Zufuhr stickstoffhaltiger Nahrung mehr oder weniger stark auf. Je mehr Fleisch der Hund erhielt, um so höher war auch der Ammoniakgehalt im Harne und im Blute. In der Nacht vor dem Tode hatte der Hund 9,4 mg NH_3 in 100 g Blut. Auch die Organe, besonders Gehirn und Lunge, zeichnen sich durch hohen Ammoniakgehalt aus, so dass vielleicht ein Theil des N als NH_3 gasförmig mit der Expirationsluft entweicht.

Die Möglichkeit, die im Blute vorhandene Ammoniakmenge bestimmen zu können, veranlasste den einen von uns (Winterberg) (15), die Methode von Nencki und Zaleski zu verwerthen, um durch Untersuchungen über den Ammoniakgehalt des menschlichen Blutes einschlägige Fragen der Pathologie klären zu können.

Winterberg fasst seine Untersuchungen in folgende Punkte zusammen:

1. Das normale menschliche Venenblut enthält präformirtes Ammoniak in einer Menge von 0,9 mg in 100 cm.

2. Im Fieber ist der Ammoniakgehalt des Blutes Schwankungen in grösserer Breite unterworfen. Ein sicherer Zusammenhang zwischen Fieberhöhe und Ammoniakwerth des Blutes ist nicht nachweisbar.

3. Der komatöse Zustand bei der acuten gelben Leberatrophie kann ohne Vermehrung des Ammoniakgehaltes im Blute voll ausgebildet sein.

4. Die Urämie ist nicht als Carbaminsäure-Vergiftung zu betrachten.

5. Die Ammoniämie ist als Krankheitsbegriff fallen zu lassen.

6. Im Coma diabeticum kann der Gehalt des Blutes an NH_3 bedeutend erhöht sein.

Auch an Thieren hat Winterberg einige Versuche gemacht.

So bestimmte er im Blute eines durch Säure-Injection in den ductus choledochus nach 48 Stunden verendeten Hundes kurze Zeit nach dem Eintritte des Todes den Gehalt an NH_3 und fand in 100 cm 4,91 mg, ebensoviel, wie sonst nur die Pfortader oder das Blut von Fistelhunden während eines Vergiftungsanfalles führt. Diesen Befund bezeichnet jedoch Winterberg selbst als nicht einwandfrei wegen der geringen zur Untersuchung verwendeten Blutmenge.

Klare Ergebnisse lieferte hingegen die Untersuchung des Blutes bei zwei Hunden, die durch Nierenexstirpation urämisch gemacht worden waren. In beiden Fällen war der Gehalt des Blutes an Ammoniak vollkommen normal.

Die Versuche von Winterberg bezüglich der Urämie wurden später von Salaskin (16) wiederholt. Obwohl Salaskin weder experimentell noch klinisch, weder im Blute noch im Gehirn eine Ammoniakvermehrung bei Urämie nachweisen konnte, steht er dennoch so sehr unter der suggestiven Kraft der Beobachtung von Maassen und Pawlow, dass zwischen dem klinischen Bilde des Fistelhundes im Vergiftungsstadium und der Urämie beim Menschen eine schlagende Aehnlichkeit bestehe, dass er ganz im Gegensatz zu seinen eigenen thatsächlichen Befunden folgenden Schluss zieht: Es wäre unrichtig, wollte man die Bedeutung des Ammoniaks in der Urämiepathogenese leugnen. Denn die Urämie ist doch ein bestimmter klinischer Symptomen-Complex, freilich ein sehr dehnbarer. Ihre Aetiologie ist nicht immer dieselbe, und es ist höchst wahrscheinlich, dass für eine bestimmte Gruppe der sogen. urämischen Anfälle die NH_3 -Anhäufung als nächste Ursache sich herausstellen wird.

Ausser der Urämiefrage behandelte Salaskin aber auch in sehr gründlicher Weise die anderen Probleme des Ammoniakstoffwechsels.

Er theilte zunächst eine Reihe von Bestimmungen des Blut-Ammoniaks bei gleichzeitiger Analyse der Stickstoffcomponenten im Harn unter wechselnden Ernährungsbedingungen mit. Aus einer tabellarischen Zusammenstellung seiner Resultate mit denen von Zaleski, Nencki und Pawlow, sowie von Nencki und Pawlow zieht Salaskin eine Reihe von Schlüssen, die sich fast vollständig mit den von Nencki und Pawlow vertretenen Anschauungen decken.

Die Annahme, dass das Ammoniak gasförmig mit der Expirationsluft entweiche, die schon früher einmal in der Pathologie der Urämie eine Rolle gespielt und durch Nencki und Pawlow neuerdings in Erwägung gezogen wurde, um zu erklären, wieso das arterielle Blut weniger NH_3 führe als das venöse, und warum es bei den von Fawitzky und Münzer beobachteten Fällen von Lebercirrhose zur scheinbaren Retention von Stickstoff komme, veranlasste Salaskin, bei Hunden mit Venenfistel die ausgeathmete Luft auf ihren Gehalt an Ammoniak zu prüfen.

Das Ergebnis dieser Versuche war vollkommen negativ.

Durch wiederholte Untersuchungen des Blutes seiner Fistelhunde, sowie durch genaue Analysen der Stickstoffcomponenten im Harn bereichert Salaskin die diesbezüglich immer noch spärlichen Angaben. Obwohl auch Salaskin im Blute und im Harn pathologische Werthe für das Ammoniak erhebt, sobald Vergiftungserscheinungen auftreten, so ist es doch auch nicht selten, dass trotz bestehender Intoxication sowohl im Blute als auch im Harn das Ammoniak sein normales Niveau nicht übersteigt, ja sogar unterhalb desselben zurückbleibt.

Einem Fistelhunde, bei dem schon durch verhältnissmässig kleine Fleischmengen Vergiftungserscheinungen hervorgerufen werden konnten, wurde eine für einen normalen Hund nicht giftige Dosis von Glykokoll beigebracht. Zwei Stunden später begann die Intoxication, die unter epileptischen Anfällen und Koma in zehn Stunden zum Tode führte. Aus dem Herzen entnommenes Blut enthielt in 100 g 5,6 mg NH_3 , im Gehirn betrug der Ammoniakwerth 44,56 mg in 100 g. Daraus folgert Salaskin, dass Glykokoll ebenso wie Ammoniak unter physiologischen Bedingungen in der Leber entgiftet würde.

Das Verhältniss der von ihm selbst, von Zaleski, Nencki und Pawlow, sowie von Nencki und Pawlow erhaltenen Ammoniakwerthe im Blute, im Harn und in der Hirnsubstanz Eck-scher Hunde stellte Salaskin in folgende Gruppen zusammen:

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

b) Bei erhöhtem Ammoniakgehalt im Gehirn und wahrscheinlich in den Organen bleibt das Verhältniss der Stickstoffsubstanzen im Harn unter einander unverändert.

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

Da es diesen Befunden gegenüber nicht mehr möglich war, die Intoxicationserscheinungen bei Eck'schen Hunden ausschliesslich auf eine Ansammlung von Carbaminsäure im Blute zu beziehen, stellt Salaskin eine neue Hypothese auf, die in sehr geistreicher Weise die einander scheinbar widersprechenden Ergebnisse einheitlich verbindet. Das Wesen der Vergiftung bei Eck'schen Hunden bestehe im Folgenden: Der Hund bleibe nach der Operation eine Zeit lang normal, er bekomme stickstoffreiches Futter, und nun würde der ganze Organismus mit Ammoniak überschwemmt. Ein Theil, welcher mit der A. hepatica der Leber zugeführt wurde, würde daselbst in Harnstoff umgewandelt, ein Theil sammle sich im Centralnervensystem und wahrscheinlich in anderen Organen an. Weder im Blut noch im Harn sei zu dieser Zeit ein Ueberschuss an Ammoniak vorhanden, der Hund aber befinde sich nicht mehr in normalen Verhältnissen. Endlich beginne die Ammoniakanhäufung auch im Blute, später seine Vermehrung im Harn. Erhole sich das Thier, so gäben die Gewebe ihr Ammoniak allmählig durch die Hepatica an die Leber ab, welche es in Harnstoff verwandle, wodurch der Organismus von seinem Ammoniaküberschuss befreit werde. Trete aber der Tod ein, so erhalte man verschiedene Resultate in dem Ammoniakgehalte des Harns, des Blutes und der Organe je nach dem Moment, in welchem der Tod erfolgt sei.

Salaskin erörtert aber auch die Möglichkeit, dass die Vergiftungserscheinungen nicht allein das Resultat der Ammoniakwirkung seien, sondern dass es sich dabei auch um zurückgehaltene schwer diffundirbare Substanzen von saurem Charakter handle, die ihrerseits das Ammoniak festhielten. Das Vergiftungsbild bei der Eck'schen Fistel im letzten Stadium habe die grösste Aehnlichkeit mit der Ammoniakvergiftung nach intravenöser Injection. War schon in den letzten Arbeiten aus dem Petersburger Institute bei der Erklärung der Vergiftungserscheinungen nicht mehr so scharf wie ursprünglich zwischen Intoxication durch Carbaminsäure und Ammoniak differenzirt worden, so stellt Salaskin das Ammoniak als toxisches Agens bei den Fistelhunden, namentlich in seiner späteren Arbeit mit Zaleski, geradezu in den Vordergrund.

Eine sehr bemerkenswerthe Nachprüfung der Erscheinungen

nach einfacher Venenfistel rührt von Filippi (17) her, der seine Operationen nach Eck ausführte und nur diejenigen Versuche zu seinen Schlussfolgerungen verwertete, bei denen durch die Autopsie ein tadelloses Gelingen der Operation und das Fehlen collateral Verbindungen constatirt werden konnte. Filippi's Untersuchungen beziehen sich auf den Stoffwechsel der Venenfistel-Hunde sowohl bei Hunger als auch bei verschiedener Ernährung während der normalen und während der Vergiftungsperioden. Er fasst seine Beobachtungen in folgenden Punkten zusammen:

1. Hunde mit Eck'scher Fistel können bei gemischter vorzüglich aus Kohlehydraten bestehender Diät durch Monate ohne jede Störung leben und sogar bei reichlicher Ernährung an Gewicht zunehmen.

2. Besteht die Nahrung vorzugsweise oder ausschliesslich aus rohem Fleische, so beginnen die Hunde am zweiten oder dritten Tage zu erbrechen und verweigern weitere Fleischnahrung. Wird diese dennoch beigebracht, so treten nach 3—4 Tagen andere Vergiftungserscheinungen auf, wie: häufigeres Erbrechen, Aenderung des Charakters, Rigidität der hinteren Extremitäten, Manègebewegungen, Ataxie, Blindheit, Bewusstlosigkeit, Tetanie, allgemeine Krämpfe, kurz das von den russischen Autoren beschriebene Intoxicationsbild.

3. Diese Abhängigkeit der Vergiftung von der vorzugsweisen Ernährung durch rohes Fleisch gilt nicht für alle Fälle. Bei manchen Hunden kam es während gemischter Diät zur Intoxication, bei einem nach fast ausschliesslicher Ernährung mit Kohlehydraten, ja ein Hund verendete unter charakteristischen Erscheinungen schon einen Tag nach der Operation, nachdem er schon 48 Stunden vor dieser keinerlei Futter erhalten hatte. Dem gegenüber zeigen manche Hunde selbst nach langdauernder Darreichung rohen Fleisches entweder nur vorübergehende Intoxication oder diese ist überhaupt nicht auszulösen. Die zur Vergiftung führende Fleischquantität ist je nach den Individuen sehr variabel, ebenso der Zeitpunkt des Eintrittes der Vergiftung; bei manchen Hunden dauert es bis zur Intoxication zwei Wochen und darüber.

4. Die Krankheits-Phänomene entsprechen nicht immer der klassischen Schilderung der russischen Autoren. Neben sehr rapid in 10—20 Stunden unter schweren Krämpfen verlaufenden Fällen gibt es solche, bei denen als einziges Symptom eine allgemeine unaufhaltbare Abmagerung auftritt, die trotz Brot- und Milchdiät in wenigen Wochen

den Tod herbeiführt, dem bisweilen noch eine sehr kurze Krampfperiode vorausgeht.

5. Das Auftreten der Intoxication ist von der Jahreszeit insofern abhängig, als der Winter dasselbe begünstigt.

6. Die durch rohes Fleisch erzeugte Vergiftung ist unabhängig von dem Reichthum dieser Nahrung an Stickstoff, da dieselben Thiere bei sehr stickstoffreichem vegetabilischem Futter keinerlei Störung erleiden, ja selbst an Gewicht zunehmen.

7. Niemals konnte eine Vergiftung bei Hunden erzeugt werden, die selbst mit grossen Mengen ausgewässerten Fleisches durch lange Zeit hindurch gefüttert worden waren. Das Fleisch wurde entweder wiederholt (drei Mal) mit jedes Mal erneutem Wasser aufgekocht, oder um den Einfluss der hohen Temperatur zu vermeiden, entweder in einer grösseren Menge kalten Wassers, das in 24 Stunden drei Mal gewechselt wurde, oder in fliessendem Wasser durch einige Stunden ausgelaugt. Das gekochte Fleisch frassen die Hunde mit Gier, das kalt bereitete musste ihnen jedoch mit Gewalt beigebracht werden. Die wässerigen Auszüge wurden entweder durch längeres Kochen concentrirt und von Eiweiss befreit, oder im Vacuum bei 40—50° eingeeengt, wenn sie von dem kalt zubereitetem Fleische stammten. Diese Auszüge tranken die Thiere die ersten Tage gern, wiesen sie aber später zurück, so dass die Fütterung mit der Sonde fortgesetzt werden musste. Nach 4—5 Tagen traten die charakteristischen Vergiftungserscheinungen auf, die gewöhnlich in kurzer Zeit zum Tode führten.

Die Stoffwechseluntersuchungen, über die Filippi berichtet, beziehen sich zunächst auf normale Hunde bei gemischter Nahrung (Brot, Milch und Fleisch), bei Fleischnahrung, bei Hunger, bei Fütterung mit ausgewässertem Fleisch und mit auf dem Sandbade concentrirten wässerigen Fleischextracten.

Der Harnstoffstickstoff war am höchsten während der Fleischdiät (83 %), während gleichzeitig der NH_3 -Stickstoff nur 3 % des Gesamtstickstoffs betrug. Der Residualstickstoff zeigte keine directe Beziehung zum NH_3 , erreichte seinen grössten Werth während des Hungers (14 %), den geringsten bei Ernährung mit ausgewässertem Fleisch (10 %).

Während der Fütterung mit den wässerigen Extracten wurde mehr N ausgeschieden als eingenommen; der Residualstickstoff steigt auf 24 %, der Ammoniakstickstoff sinkt auf 2,9 % des Gesamtstick-

stoffs. Der grösste Theil des in den wässerigen Auszügen enthaltenen Stickstoffs, der fast gänzlich den Extractivstoffen angehört, geht dabei in Harnstoff über. Die Harnsäure-Ausscheidung war grösser bei gemischter als bei Fleischiät, und sie war während des Hungers weniger vermindert als die anderen Stickstoff-Componenten des Harns. Eine beträchtliche Steigerung erfuhr die Harnsäure-Ausfuhr während der Verfütterung der wässerigen Fleischextracte.

Alle diese Werthe wurden durch die Untersuchung des Harnes eines und desselben Hundes gewonnen. Dagegen wurden die Stoffwechsel-Untersuchungen an Hunden mit Eck'scher Fistel an verschiedenen Thieren ausgeführt. Sie ergaben mit Berücksichtigung der sehr grossen individuellen Verschiedenheiten folgende Resultate:

1. Störungen von Seiten des Digestionsapparates wurden nicht beobachtet.

2. Der Urin war häufiger alkalisch als bei normalen Hunden, aber auch oft sauer oder amphoter ohne Bezug zur Diät oder zur Vergiftung. Der dunkle, wenig reichliche Harn war durch Phosphate getrübt, dunkelte nach, und hatte besonders während der Vergiftung Mercaptangeruch. Er enthielt reichlich Urobilin, kein Blut, keinen Zucker, und trotz schwerer Veränderungen des Nierenparenchyms fast niemals Eiweiss. In der letzten Periode bestand zuweilen complete Anurie. Milchsäure, Pepton konnte ebensowenig nachgewiesen werden wie Krystalle von Leucin, Tyrosin oder Hippursäure.

3. Die Ausscheidung der Phosphate, der Chloride und der Schwefelsäure blieb in normalen Grenzen.

4. Bei jeder Diät und unabhängig von den Erscheinungen der Intoxication findet eine Retention von Stickstoff statt. Eine Ausnahme bilden nur die Fütterungsperioden mit den wässerigen Fleischauszügen. Durch die Lungen findet keine Ausscheidung von N statt, ebensowenig deckt die von den russischen Autoren gefundene Anhäufung von Ammoniak im Blute und in den Organen das Deficit an eliminirtem Stickstoff. Dieses Deficit tritt auch bei Ernährung mit Kohlehydraten so deutlich in Erscheinung, dass es nicht einzusehen wäre, warum die Vergiftung unter diesen Bedingungen nicht zu Stande kommen sollte, wenn man dasselbe nur auf eine Ammoniakretention beziehen wollte.

5. Mit diesem Deficit an ausgeschiedenem Stickstoff correspondirt eine Verminderung der Harnstoff-Excretion und eine Vermehrung der Ammoniakausscheidung.

6. Die Schwankungen in der Stickstoffelimination sind bei operirten Hunden viel grösser als bei normalen. Sie sind grösser für die Ammoniakkomponente als für den Residualstickstoff. Eine relative Vermehrung des Ammoniaks im Verhältniss zum Harnstoff lässt sich indessen meist constatiren. In der Vergiftungsperiode erreichte die ausgeschiedene Ammoniakmenge gewöhnlich ihr Minimum.

7. Der Extractivstickstoff bleibt bei operirten Hunden innerhalb normaler Grenzen und steigt erst bei Fütterung mit den wässerigen Auszügen rohen Fleisches an, dann aber zu solcher Höhe, dass man annehmen muss, dass seine Umwandlung in Harnstoff unterblieben ist.

8. Die Harnsäure ist auf das 2—3fache des Normalen vermehrt.

9. Die operirten Hunde sind viel weniger resistent als gesunde Thiere.

10. Alimentäre Glykosurie ist bei ihnen leicht hervorzurufen.

Auf Grund dieser Ergebnisse seiner Untersuchungen übt Filippi Kritik an der von den verschiedenen russischen Autoren vertretenen Anschauung über das Entstehen der Vergiftungserscheinungen bei Eck'scher Fistel.

Er hebt insbesondere hervor, dass eine systematische Stoffwechsel-Bilanz bei den operirten Hunden fehle, und dass es kein pathognomonisches Symptom gebe, auf welches die Vergiftung bezogen werden könnte. Es sei nicht anzunehmen, dass sich die Secrete des Verdauungsapparates nach verschiedener Diät änderten. Noch weniger könne man eine quantitativ verschiedene Ammoniakproduction bei ösophagotomirten Hunden annehmen, die zum Schein mit Fleisch oder mit Brot und Milch gefüttert würden.

Nach Filippi's Befunden wären als constante Erscheinungen nur die alimentäre Glykosurie und eine weniger vollkommene Transformation des Extractiv-Stickstoffs in Harnstoff zu finden. Eine beträchtliche Vermehrung des Ammoniaks sei sehr selten, die Ammoniakausscheidung im Allgemeinen so variabel, dass sie keine Schlüsse zulasse.

Dagegen finde sich ausnahmslos eine schwere Veränderung des Nierenparenchyms, und es sei wahrscheinlich die Nephritis die Todesursache bei Eck'schen Hunden. Diese Annahme erkläre alle Erscheinungen, den schädlichen Einfluss der Extractivstoffe, die grössere Widerstandskraft der Thiere im Sommer, den wechselnden Ablauf der Erscheinungen je nach der mehr oder weniger intensiven Erkrankung der Nieren.

Die Nephritis komme dadurch zu Stande, dass das Nierenparenchym durch die kreisenden toxischen Substanzen, welche sonst in der Leber entgiftet würden, in grösserem Maassstabe in Anspruch genommen und geschädigt würde. Endlich komme es zur Insufficienz der Nierenarbeit und zur Vergiftung. Mit dieser Auffassung stehe auch die Abhängigkeit der Vergiftungserscheinungen von der Diät und namentlich der schädliche Einfluss des rohen Fleisches in bestem Einklang.

Wir haben diese interessante Arbeit Filippi's besonders aus dem Grunde ausführlicher besprochen, weil sie in der Folge ziemlich unbeachtet geblieben ist, und weil durch Filippi zuerst das Auftreten des von den Petersburger Forschern beschriebenen, charakteristischen Vergiftungsbildes nach Anlegung einer Eck'schen Fistel Bestätigung erfahren hat.

Salaskin und Zaleski (18), die im Jahre 1900 eine neue Arbeit über den Einfluss der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel bei Hunden veröffentlichten, formuliren noch einmal in scharfer Weise ihre Auffassung über die Pathogenese der Intoxication bei Venenfistel-Hunden, ohne jedoch neues Thatfachenmaterial beizubringen.

Ohne Kenntnissnahme von der Publication Filippi's wiederholen sie, dass bei Hunden mit uncomplicirter Venenfistel die Erscheinungen einer Ammoniakvergiftung auftreten, sobald im Organismus die Bedingungen für die schnelle Production grosser Ammoniakmengen eintreten. Der Zusammenhang zwischen der relativen Unthätigkeit der Leber und der Anhäufung von Ammoniak sei hier ein directer. Die einfache Berechnung der Ammoniakmengen, die sich bei der Thätigkeit der Verdauungsdrüsen bilden, erkläre in befriedigender Weise diese Anhäufung von NH_3 und folglich auch das Auftreten der durch dieselbe bedingten Vergiftung.

Einen wesentlich anderen Einfluss schreiben Salaskin und Zaleski der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel bei Hunden zu. Von der Voraussetzung ausgehend, dass der Tod nach Leberexstirpation nicht die Folge des grossen Eingriffes, sondern das Resultat einer Störung der normalen chemischen Umsetzungen sei, suchten sie durch Hunger den Stoffwechsel der zu operirenden Thiere herabzusetzen, um so ihr Leben zu verlängern. Salaskin und Zaleski berichten über zehn Thiere, die nach der Operation 3 bis 13 Stunden lebten.

Die Analyse der Stickstoff-Componenten im Harn ergab, dass nach der Operation der Procentgehalt des Harnstoff-Stickstoffs sinkt, während der des Ammoniaks steigt. Ein vollkommener Parallelismus fand jedoch zwischen beiden Erscheinungen nicht statt. Während der Ammoniakstickstoff eine unaufhaltsame Tendenz zur Steigerung aufweist, wird das Sinken des Harnstoff-Stickstoffs erst in den letzten Lebensstunden deutlich.

Die Bestimmung des Ammoniaks im Blut und in den Organen ergab nur in wenigen Fällen eine erhebliche Vermehrung.

Salaskin und Zaleski ziehen aus ihren Tabellen den Schluss, dass der Tod der Hunde nach Leberexstirpation unter Entwicklung sämtlicher charakteristischen Erscheinungen eintreten kann, ohne Vergrößerung des Ammoniakgehaltes im Blut und im Gehirn.

Da nach der Operation der Harn der Hunde stets saure Reaction annahm, welche sogar durch Einführung grosser Gaben von Soda nicht abgeändert werden konnte, da ferner einmal mit Sicherheit die Anwesenheit von Milchsäure nachgewiesen wurde, so nehmen die Autoren als Ursache für die toxischen Erscheinungen eine Säurevergiftung des seiner Leber beraubten Organismus an. Durch diese Hypothese glauben Salaskin und Zaleski alle beobachteten Erscheinungen genügend zu erklären.

Endlich hat noch v. Bielka (19) über drei nach Queirol's Methode operirte Hunde berichtet, bei denen das ursprünglich von Queirol angegebene Verfahren in einer zuerst von Biedl versuchten Weise derart modificirt wurde, dass die Vena pankreatico-duodenalis mit grösserer Sicherheit ihr Blut durch die Venenfistel abgeben konnte.

Die Schlüsse, die v. Bielka aus seinen Untersuchungen zieht, gehen dahin, dass das Anlegen der Eck'schen Fistel allein nicht genüge, um die Leber aus dem Kreislaufe auszuschalten. Es sei nicht die Leber, welche die giftigen Stoffe des Darmblutes aufnehme und zerstöre.

Wenn wir nunmehr die citirten Arbeiten überblicken, so sehen wir, dass durch dieselben die Frage nach der Ammoniak-entgiftenden Function der Leber nach keiner Richtung in völlig befriedigender und erschöpfender Weise gelöst wurde.

Insbesondere hat die acute Ausschaltung der Leber, die für die

Harnsäure-Bildung aus Ammonsalzen bei den Vögeln so rasch entscheidende Resultate zu Tage förderte, völlig im Stiche gelassen, als man sie in den verschiedensten Modificationen anwandte, um den Zusammenhang von Harnstoff-Synthese und Ammoniakverarbeitung bei den Säugethieren zu erforschen.

Nach einer Reihe planvoller und technisch äusserst schwieriger Untersuchungen hat die Petersburger Schule schliesslich den ursprünglichen Einwänden Liebleins im Wesentlichen Rechnung tragen müssen. Es musste zugegeben werden, dass in dem nach acuter Ausschaltung der Leber sich entwickelnden typischen Krankheitsbilde das Ammoniak keine bestimmende Rolle spiele. Dagegen haben Nencki, Pawlow und ihre Schüler nach einfacher uncomplicirter Venenfistel einen bis dahin unbekannten charakteristischen Symptomencomplex beschrieben, den sie auf Anhäufung von Carbinsäure resp. Ammoniak im Blute zurückführen.

Dass thatsächlich die von den russischen Forschern beschriebenen Anfälle unter bestimmten Bedingungen nach Anlegung einer Eck'schen Fistel auftreten können, unterliegt wohl keinem Zweifel, nachdem diese nicht nur von ihren Schülern, sondern auch von Filippi, einem gewiss unbefangenen Beobachter, gesehen wurden.

Queirolo und Magnanimiti, die von diesen Anfällen nichts berichten, haben möglicher Weise einen im Sinne von Nencki wichtigen, weil reichlich Ammoniak führenden Pfortaderast, die Vena pancreatico-duodenalis, unterbunden. Doch erscheint uns das keineswegs sicher, da Queirolo nur von einer kleinen seitlich einmündenden Vene spricht, die er ligirte, und damit doch nicht gut die ziemlich mächtige Vena pancreatico-duodenalis gemeint haben kann. In der von Queirolo beigegebenen, sein Verfahren illustrierenden schematischen Abbildung scheint wirklich das genannte Gefäss knapp unterhalb der Ligaturstelle frei einzumünden.

v. Bielka sah bei den drei Hunden, über die er berichtet, nach Anlegen der Venenfistel zwar keine typischen Vergiftungserscheinungen auftreten, doch bestand bei allen seinen Thieren eine progrediente Abmagerung. Ob diese nun allein auf die schweren Erkrankungen der Lungen seiner Hunde zurückzuführen ist oder ob sie nicht auch auf die Giftwirkung des in den allgemeinen Kreislauf übergeführten Darmblutes zu beziehen sei, lässt sich wohl kaum mit voller Sicherheit entscheiden. Nicht nur von den russischen Forschern,

sondern insbesondere von Filippi wird der constante zum Tode führende Gewichtsverlust in directen Zusammenhang mit der toxischen Wirkung des Portalblutes gebracht.

Die directe Abhängigkeit des Auftretens der Intoxicationsphänomene von dem Genusse an Stickstoff reicher Nahrung, insbesondere von Fleisch, wird von Filippi zurückgewiesen.

Die wichtige Untersuchung des Harnes nach seinen Stickstoffcomponenten wurde bei Fistelhunden ausser von Nencki, Pawlow und ihren Schülern auch von Magnanimi und Filippi ausgeführt¹⁾. Eine entscheidende Aufklärung haben dieselben jedoch nicht geliefert. Obwohl von den meisten Autoren eine Vermehrung der Ammoniak- und eine Verminderung der ausgeschiedenen Harnstoffmenge gefunden wurde, so weichen selbst diese im Allgemeinen übereinstimmenden Angaben in wichtigen Details von einander ab. Während Nencki und dessen Mitarbeiter eine procentische Vermehrung des Ammoniaks gegenüber dem Harnstoff bzw. Gesamtstickstoff fast immer nur bei bestehender Intoxication finden, behauptet Filippi gerade umgekehrt, dass die ausgeschiedene Ammoniakmenge in der Vergiftungsperiode gewöhnlich auf ihr Minimum herabsinke.

Sowohl Filippi, als auch Magnanimi constatiren hingegen erhöhte Ammoniakwerthe bei Fistelhunden auch im Stadium relativen Wohlbefindens.

Auch hinsichtlich der Abhängigkeit der Vermehrung der Ammoniakelimination von einer Verminderung der Harnstoffbildung bestehen Widersprüche. Ein Beweis für eine Störung dieses hypothetischen Causalnexus nach Aulegung der Eck'schen Fistel konnte durch keine der erwähnten Harnanalysen so erbracht werden, dass er auch nur annähernd den schlagenden Befunden an Minkowski's Gänsen zur Seite gestellt werden könnte.

Indem nun die Petersburger Schule dennoch nach wie vor an dem unmittelbaren Zusammenhange von Ammoniakanhäufung im Organismus und dem Auftreten der Intoxicationsphänomene bei Venenfistelhunden festhält, stützt sie sich im Wesentlichen auf andere und, wie es scheint, bessere Argumente. Die wichtigsten derselben sind folgende:

1) v. Bielka's Angaben über die Befunde im Harne stehen in so directem Widerspruche mit denen aller anderen Autoren und sind dabei so allgemein gehalten, dass dieselben weiter nicht berücksichtigt werden können.

Das Pfortaderblut führt schon unter physiologischen Verhältnissen bedeutend mehr Ammoniak als das Blut des übrigen Kreislaufes. Dieser Ueberschuss an Ammoniak wird in der Leber zurückgehalten und ist rechnungsmässig so gross, dass er zur Bildung eines sehr beträchtlichen Theiles der täglich ausgeführten Harnstoffmenge hinreicht. Das bei Venenfistelhunden spontan auftretende Vergiftungsbild ist dem durch Carbaminsäure bzw. Ammoniak (Salaskin) künstlich hervorgerufenen äusserst ähnlich. Der Ammonikgehalt des Blutes während der Vergiftungsanfälle ist erhöht und kann solche Werthe erreichen, wie sie sonst nur in den an Ammoniak reichsten Aesten der Pfortader angetroffen werden.

Thiere mit Venenfistel werden bei stomachaler Verabreichung von Ammonsalzen oder Glykokoll schon durch solche Dosen vergiftet, welche für normale Hunde bei der gleichen Applicationsart völlig unschädlich sind.

Als später in einzelnen Fällen auch bei bestehender Vergiftung der Gehalt des Blutes und der Organe an Ammoniak sich als normal erwies, gab Salaskin eine etwas modificirte Erklärung für den Zusammenhang der Intoxication mit den wechselnden Befunden im Blut, in den Organen und im Harn. Diese Erklärung baut sich jedoch im Wesentlichen auf causaler Zusammenfassung bei verschiedenen Experimenten gewonnener, möglicher Weise ganz disparater Befunde auf. Auch durch die bestechendste Reflexion können aber eine Reihe von Bedenken nicht verdeckt werden, die sich der unbefangenen Beurtheilung selbst dann aufdrängen, wenn man sich auf den Boden der von der Petersburger Schule vertretenen Anschauung stellt. Wenn es z. B. auch nicht undenkbar ist, dass Ammoniak aus dem kreisenden Blute zunächst an das Gehirn abgegeben wird, ohne zu einer bemerkbaren Steigerung der Ammonikausfuhr im Harne zu führen, so müsste eine solche Hypothese doch durch eine grössere Anzahl von Einzelbeobachtungen gestützt sein, wenn ihr schon nicht die sicherere experimentelle Basis gegeben wird.

Auch die Angabe, dass Thiere mit Venenfistel vom Magen aus durch Dosen von Carbaminsäure, citronensaurem Ammoniak oder Glykokoll, die für gesunde Hunde unschädlich seien, vergiftet würden, lässt, wie uns scheinen will, bei genauerer Prüfung der diesbezüglichen Mittheilungen Einwände zu. Insbesondere gilt dies für die von Nencki, Pawlow und Zaleski (l. c. S. 44) sowie von Salaskin (l. c. S. 475) mitgetheilten Experimente.

Nencki, Pawlow und Zaleski verfütterten in dem citirten Experimente an einen schon durch viele Tage vorher kranken Hund 15 g neutrales citronensaures Ammoniak. Fünf Stunden vorher zeigte das Thier grosse Schwäche, Zittern und unsicheren Gang. Wenn uns schon in diesem Falle der Vergleich mit einem gesunden Thiere von demselben Gewicht nicht ganz zutreffend und beweiskräftig erscheint, so ist das noch weit mehr zu berücksichtigen, wenn Salaskin seinen Glykokollversuch an einem sehr abgemagerten, schwachen Thiere desshalb vornimmt, weil er befürchtet, dass „der Hund bald an Erschöpfung zu Grunde gehen würde“.

Das Protokoll des von Maassen und Pawlow (l. c. S. 179) mitgetheilten Versuches von Einführung carbaminsauren Natriums in den Magen eines Eck'schen Hundes gibt leider keinen Aufschluss darüber, wie sich das genannte Experiment in den spontanen Verlauf der Erscheinungen nach der Operation einfügte.

Nur wenn diese Versuche in völlig einwandfreier Weise während einer Periode ungestörten Wohlbefindens bei nach Eck operirten Thieren wiederholt und ihre Resultate durch entsprechende Blut- bzw. Organuntersuchungen verificirt würden, käme ihnen in der Frage nach der Ammoniak-entgiftenden Leberfunction jenes entscheidende Gewicht zu, das wir ihnen aus den angeführten Gründen vorläufig ohne Reserve nicht beimessen können.

Die Aehnlichkeit des durch Carbaminsäure-Injection erzeugten Vergiftungsbildes mit den Intoxicationerscheinungen der Fistelhunde gehört ebenfalls zu den von den russischen Forschern in's Feld geführten Argumenten. Schon E. Pick hat indessen hervorgehoben, dass die Erscheinungen nach Carbaminsäurevergiftung sich in kleinen Zügen von dem Vergiftungsbilde bei den Thieren mit Eck'scher Fistel unterscheiden. Auch hat, wie schon früher erwähnt, die Petersburger Schule in der Folge nicht mit derselben Entschiedenheit, wie anfangs an der Differenzirung gegenüber einer möglichen Intoxication durch Ammoniak festgehalten. Ein Beispiel, wie weit eine auf blosser Aehnlichkeit der Symptomencomplexe basirte Schlussfolgerung führt, liefert der Umstand, dass die Carbaminsäure auch für die Urämie als toxisches Agens desshalb in Anspruch genommen wurde, weil fast alle Erscheinungen der Urämie sich bei den Fistelhunden wiederfinden.

Dieser Parallelismus in den Krankheitssymptomen wird dadurch

noch bemerkenswerther, dass Filippi die bei den Venenfistelhunden auftretende Intoxication im Wesentlichen auf Urämie zurückführt. Es ist auffallend genug, dass sich Filippi diesen Umstand zur Unterstützung seiner Beweisführung entgehen liess.

Ganz unangefochten bleibt daher aus der ganzen Kette der zu Gunsten einer in der Leber stattfindenden Ammoniakentgiftung sprechenden Beobachtungen nur bestehen, dass das Pfortaderblut 3—4 Mal mehr Ammoniak führt als das Lebervenenblut, und dass während der bei Venenfistelhunden auftretenden Intoxicationserscheinungen der Gehalt des Blutes an Ammoniak wenigstens in vielen Fällen erhöht ist und Werthe erreicht, welche unter physiologischen Bedingungen nur in der Pfortader bzw. in ihren Aesten gefunden werden.

Eigene Untersuchungen.

Als wir mit Rücksicht auf die grosse Bedeutung des in Frage stehenden Problems „der Ammoniak-entgiftenden Function der Leber“ demselben unsere Aufmerksamkeit zuwandten, da schien uns der erste Punkt vollkommen feststehend. Wir konnten an der Richtigkeit der Thatsache, dass die Porta und ihre Wurzeln reiche Ammoniakmengen der Leber zuführten, nach den vorliegenden Untersuchungen aus Petersburg nicht zweifeln, wenn auch keine Nachprüfungen von anderer Seite vorlagen.

Es war also zunächst der zweite Punkt — die Abhängigkeit der Vergiftungserscheinungen von den im Blute vorhandenen Ammoniakmengen — zu prüfen. Diesbezüglich lagen gar keine Untersuchungen vor.

Um nun klarzulegen, ob nach Vergiftung mit Ammonsalzen das Blut nachweisbare pathologische Ammoniakmengen führe und ob dieselben mit den im Vergiftungsstadium Eck'scher Thiere im Blute kreisenden Quantitäten verglichen werden könnten, injicirten wir gesunden Hunden intravenös Lösungen von Ammoniaksalzen und bestimmten in einem gegebenen Zeitpunkte bei verschiedener Entwicklung der Intoxicationsphänomene die im arteriellen Blute vorhandene Ammoniakmenge.

Die Einspritzung erfolgte gewöhnlich auf dem Wege der Vena femoralis, die Blutentnahme aus der correspondirenden Arterie.

Die Lösungen der verschiedenen Ammonsalze enthielten unge-

fähr 7 mg NH_3 in einem ccm. Eventuelle Aenderungen der Concentration wurden durch häufige Titre-Bestimmungen festgestellt.

Die Analyse des Blutes geschah nach der von Nencki und Zaleski angegebenen Methode mit den von Winterberg (l. c.) beschriebenen geringen Modificationen.

In jedem einzelnen Versuche betrug die zur Bestimmung verwendete Blutmenge 100 ccm, welche mit dem doppelten Volumen Kalkwasser versetzt wurde. Wir heben diesen Umstand ausdrücklich hervor, da, wie später gezeigt werden soll, nur auf diese Weise commensurable Zahlen erhalten werden.

Die Injectionsflüssigkeit wurde in diesen, wie auch in allen übrigen Experimenten ganz gleichmässig einfließen gelassen, indem in jeder halben Minute dasselbe Volumen aus einer graduirten Burette abströmte.

Versuche mit Injection von Ammoniumcarbonat.

Versuch I.

Einem Hunde von 7000 g Körpergewicht wurden innerhalb 8 Minuten 0,52 g NH_3 in Form von Ammoniumcarbonat in die V. femoralis eingespritzt.

Kurze Zeit nach Beginn der Injection werden die Reflexe lebhafter, das Thier geräth in Unruhe, es treten in einzelnen Muskelgruppen zuerst leichte, dann immer stärkere Zuckungen auf, plötzlich heult der Hund laut auf und entleert unter heftiger Action der Bauchpresse Blase und Darm. Inzwischen ist auch sehr reichlicher Speichelfluss eingetreten, und die Muskelzuckungen sind in heftige allgemeine klonische Krämpfe übergegangen. Die Cornea ist reactionslos. In diesem Stadium werden aus der Karotis 120 ccm Blut entnommen, dasselbe durch Schlagen defibrinirt und davon 100 ccm auf NH_3 verarbeitet. Hier wie in allen übrigen Experimenten, wo nicht ausdrücklich das Gegentheil notirt ist, wurde mit der Destillation des Blutes sofort nach der Entleerung und Defibrinirung desselben begonnen. Nach der Blutentnahme dauerten die Krämpfe allmählig an Heftigkeit abnehmend noch durch ungefähr 5 Minuten fort, während der Cornealreflex wieder deutlich wurde. Dann folgte ein etwa $\frac{1}{2}$ Stunde währendes Stadium von Koma und Sopor, worauf langsame Erholung des Thieres eintrat.

In 100 ccm Blut wurden 5,55 mg NH_3 gefunden.

Versuch II.

Ein Hund von 9000 g erhält in 11 Minuten 0,36 g NH_3 als kohlen-saures Salz durch die V. femoralis. Das Vergiftungsbild entwickelte sich in der Weise, dass in rascher Aufeinanderfolge zuerst gesteigerte Reflexerregbarkeit auftrat, die lange anhielt, dann unter allgemeiner Unruhe und Aufheulen, Harnlassen,

Kothabgang, Speichelfluss, schliesslich Erlöschen der Reflexe und geringe Zuckungen in einzelnen Muskelgruppen. In diesem Stadium wurden aus der A. femoralis 170 ccm Blut entnommen, welche in 100 ccm 2,29 mg NH_3 enthielten. $\frac{1}{4}$ Stunde nach der Blutentnahme war der Hund ziemlich erholt.

Versuch III.

Hund von 21,000 g Körpergewicht erhält in 37,5 Minuten 1,125 g NH_3 als Carbonat durch die Vena femoralis. Die anfangs normalen Reflexe wurden im Verlaufe des Versuches zuerst etwas schwächer und waren später gegen Ende der Injection leicht erhöht. Sonst wurden keine Vergiftungserscheinungen beobachtet. Das in gewöhnlicher Weise entnommene Blut enthielt in 100 ccm 1,74 mg NH_3 .

In derselben Weise wurde noch eine ganze Reihe von Experimenten ausgeführt, die wir in Tabelle I zusammen mit den drei ersten übersichtlich darstellen.

Tabelle I.

Nr.	Körpergewicht in g	Injectirtes Salz	Menge in Gramm NH_3	Dauer der Injection	Injectirte Menge für 1 kg Thier in 1 Minute in g	Milligramm NH_3 in 100 ccm Blut	Anmerkungen
I	7000	NH_3CO_2	0,52	8'	0,0090	5,55	Heftige Vergiftung. Allgemeine Krämpfe. Koma.
II	9000	"	0,36	11'	0,0036	2,29	Mittelschwere Vergiftungserscheinungen.
III	21000	"	1,13	37,5'	0,0014	1,74	Steigerung der Reflexe.
IV	17200	"	0,52	26'	0,0012	2,53	Einzelne Muskelzuckungen.
V	8300	"	0,31	13'	0,0029	3,23	Ausgedehnte heftige Zuckungen. Koth- und Harnentleerung.
VI	6000	"	0,17	10'	0,0028	3,04	Erscheinungen wie in V.
VII	8300	"	0,24	15'	0,0019	4,76	Schwere Intoxicationserscheinungen. Anhaltende allgemeine Krämpfe. Koma.
VIII	8000	"	0,36	25'	0,0018	1,47	Keine Symptome.
IX	9700	"	0,36	20'	0,0018	2,10	Einzelne Zuckungen.
X	7500	"	0,75	45'	0,0022	3,01	Allgemeine Krämpfe rasch vorübergehend.

Wir sehen also, dass das Blut thatsächlich mit Ammoniak überladen ist, sobald nach Injection von Ammoncarbonat deutliche Vergiftungserscheinungen auftreten. Die Erhöhung des Ammoniakwerthes bewegt sich dabei innerhalb der Grenzen, wie sie bei physiologischen Verhältnissen nur für das Blut der Pfortader, unter pathologischen auch für das arterielle Blut, und zwar ausschliesslich bei nach Eck operirten Hunden im Vergiftungsstadium gefunden wurden.

Die Intensität der Vergiftungserscheinungen steht in directer Proportion zum Gehalte des Blutes an Ammoniak. Die ersten wahrnehmbaren Vergiftungserscheinungen treten im Allgemeinen bei einem

2 mg in 100 ccm sich nähernden Ammoniakwerthe des Blutes auf und bestehen in einer leichten Steigerung der Reflexe.

Bei mittleren Vergiftungsgraden, die durch starke Steigerung der Reflexe, Zuckungen in einzelnen Muskelgruppen, durch allgemeine Unruhe, Erbrechen, Koth- und Harnentleerung charakterisirt sind, enthält das Blut 2 bis 3 mg NH_3 in 100 ccm. Sind mehr als 4 mg NH_3 in 100 ccm Blutes vorhanden, dann besteht sehr schwere Intoxication mit allgemeinen heftigen klonischen Krämpfen und Störungen des Bewusstseins.

Wie zwischen Intensität der Vergiftung und dem Ammoniakgehalte des Blutes, so besteht auch im Grossen und Ganzen ein Parallelismus zwischen diesem und der nach Körpergewicht und Zeit beibrachten Giftdosis. Dieses Verhältniss ist in unserer Tabelle Columnne VI derart dargestellt, dass die für 1 kg Körpergewicht in 1 Minute verbrauchten Giftmengen als NH_3 in g angesetzt erscheinen. Doch bestehen hier schon ziemlich häufige und nicht unerhebliche Abweichungen. Am auffallendsten treten diesbezüglich Versuch VII und VIII unserer Tabelle aus der Reihe der übrigen hervor. Dass es sich nicht in beiden Fällen um Fehler in der Analyse des Blutes, sondern vielmehr um individuelle Abweichungen handelt, derart, dass im Experiment VII eine grössere, im Experiment VIII aber eine geringere Menge von NH_3 im Blute nachweisbar ist, als gewöhnlich, geht klar daraus hervor, dass auch die beobachteten Vergiftungserscheinungen im ersteren Falle sehr heftige waren, während im letzteren nicht einmal eine Steigerung der Reflexe wahrgenommen werden konnte. Im Versuche VII entwickelte sich in rascher Aufeinanderfolge eine starke Steigerung der Reflexe, Zuckungen, klonische Krämpfe mit Urin- und Kothentleerung. Die Krämpfe, die schliesslich sehr heftig geworden waren, hielten auch nach der Blutentnahme noch etwa 5' an und waren von einem 15' währenden komatösen Stadium gefolgt. Die Reflexe waren gegen Ende der Einspritzungen lebhafter geworden, blieben aber immer deutlich auslösbar. Die Muskulatur der Extremitäten war durch längere Zeit spastisch contrahirt, wobei jedoch der Spasmus durch mehr oder weniger häufige Zuckungen unterbrochen wurde. Im Versuche VIII wurde ein sehr junger Hund einer grossen Rasse verwendet. Bei demselben traten weder während, noch nach der Injection irgend welche deutliche Vergiftungssymptome auf. Dasselbe Thier erwies sich später auch gegen die Injection von Chlorammonium besonders resistent.

Da in einer grösseren Anzahl von Versuchen das gleichmässige Abfließen der Injectionsflüssigkeit im Stadium des heftigen Pressens nicht nur verhindert wurde, sondern da in Folge des enorm gesteigerten Venendruckes bisweilen auch Blut in die Canüle und die Schlauchverbindung eindrang und dort gerann, so beschlossen wir, zu untersuchen, ob sich durch Morphin- oder Chloroformnarkose dieser Uebelstand nicht beheben lasse, und ob der Ammoniakgehalt des Blutes durch die Narkose keine von dieser abhängige Veränderung erleide.

Es ergab sich, dass eine Chloroformnarkose von mittlerer Tiefe oder eine Morphininjection von 0,005 g pro Kilogramm Körpergewicht völlig ausreichten, um eine ungestörte Durchführung unserer Experimente zu sichern.

Um von individuellen Abweichungen unabhängig zu sein, wurden die Vergleichsversuche an einem und demselben Hunde in der Weise angestellt, dass zuerst der Gehalt des Blutes an Ammoniak nach Einfluss einer bestimmten Menge von Ammoniak in einer bestimmten Zeit ermittelt wurde. Zwei bis drei Wochen später, nachdem sich der Hund von dem Eingriffe völlig erholt hatte, wurde der Versuch genau in derselben Weise wiederholt, nur dass in diesem Falle Morphin, Chloroform oder eine gemischte Morphin- und Chloroformnarkose angewendet wurde. Es zeigte sich nun, dass die so erhaltenen Zahlen Schwankungen aufwiesen, die nach beiden Richtungen höchstens 0,7 mg NH_3 betrug. Da die Abweichungen der gefundenen Werthe auch dann nicht geringer waren, wenn bei derselben vergleichenden Versuchsanordnung keinerlei narkotische Mittel gebraucht wurden, so halten wir uns zu dem Schlusse berechtigt, dass eine mittlere Morphin- oder Chloroformnarkose ohne jeden Einfluss auf den Ammoniakgehalt des Blutes ist.

Diesem Befunde analog hat Lieblein in seiner früher besprochenen Arbeit festgestellt, dass im Harne das Verhältniss von Ammoniak zum Gesamtstickstoff durch eine selbst halbstündige Chloroformnarkose nicht geändert wird. Anders verhält es sich dagegen, wenn in der Narkose schwere Störungen der Circulation oder Respiration auftreten. So enthielt das Blut eines während der Chloroformnarkose asphyktisch gewordenen Hundes 6,4 mg in 100 ccm gegenüber 2,3 mg, die 14 Tage vorher gefunden worden waren, nachdem dieselbe Menge von Ammoniumcarbonat (0,36 g) in derselben Zeit (20 Min.) ohne störenden Zwischenfall einfließen gelassen worden war.

Versuche mit Liquor ammonii caustici.

Die folgende Tabelle zeigt die Befunde, welche sich nach Injection von Ammonium causticum ergaben. Die verwendete Lösung enthielt 7,5 mg NH_3 in 1 ccm.

Tabelle II.

Nr.	Körpergewicht in g	Injectirtes Salz	Menge in Gramm NH_3	Dauer der Injection	Injectirte Menge für 1 kg Thier in 1 Minute in g	Milligramm NH_3 in 100 ccm Blut	Anmerkungen
I	21700	NH_3	0,85	25'	0,0015	2,45	Reflexsteigerung, Koth- u. Harnentleerung.
II	16000	"	0,38	10'	0,0022	3,62	Allgemeine Unruhe. Zuckungen.
III	23200	"	0,68	15'	0,0019	3,55	Koth- und Harnentleerung. Zuckungen. [gen.]
IV	21000	"	0,38	9'	0,0020	4,37	Anhaltende ausgedehnte Zuckungen.
V	12500	"	0,39	10'	0,0030	7,34	Allgemeine Krämpfe. Opisthotonus. Koma.
VI	24200	"	0,50	11'	0,0018	4,05	Heftige allgemeine Zuckungen. Krampfanfall.
VII	8950	"	0,24	23,5'	0,0011	2,66	Reflexsteigerung. Urin- u. Harnentleerung.
VIII	18500	"	1,05	40'	0,0014	5,82	Heftige lange anhaltende allgemeine Krämpfe.
IX	16300	"	0,56	15'	0,0023	2,81	Ausgedehnte Zuckungen.
X	23500	"	0,86	17,5'	0,0021	2,19	Reflexsteigerung. Einzelne Zuckungen.
XI	26500	"	0,86	12,5'	0,0026	3,55	Heftige Zuckungen und Krampfanfall.
XII	8700	"	0,16	7'	0,0026	2,63	Reflexsteigerung. Urin- u. Kothentleerung.

Aus der voranstehenden tabellarischen Zusammenstellung ergeben sich für den Zusammenhang von Ammoniakgehalt des Blutes und Intensität der Vergiftungserscheinungen nach Injection von Ammonium causticum dieselben Folgerungen, wie aus unserer ersten Versuchsreihe. In dem Verhältniss der auf 1 kg Thier in einer Minute entfallenden Giftmenge zu der Giftwirkung oder zu dem ihr parallelen Gehalte des Blutes an Ammoniak zeigen sich auch hier bei einzelnen Thieren (Versuch IV, VI, VIII) Abweichungen, die jedoch alle in einer Richtung erfolgen, und zwar so, dass abnorm grosse Mengen von Ammoniak im Blute zurückbleiben. Die erhaltenen Zahlen sprechen überhaupt dafür, dass die Injection von reinem Ammoniak in die Blutbahn giftiger wirkt als die einer gleichen Menge in Carbonatform, und dass dementsprechend das Ammoniak weniger vollständig oder weniger schnell von den betreffenden Zellcomplexen aufgenommen oder umgewandelt wird.

Dies ist um so auffallender, als ja das Ammoniak gewiss nicht

als solches im Blute kreist, sondern wahrscheinlich zum grössten Theil zunächst in kohlensaure Verbindungen überführt werden dürfte.

Versuche mit Ammonium sulfuricum.

Unsere dritte Versuchsreihe, bei welcher schwefelsaures Ammon zur Verwendung gelangte, ist in Tabelle III dargestellt.

Tabelle III.

Nr.	Körpergewicht in g	Injectirtes Salz	Menge in Gramm NH_3	Dauer der Injection	Injectirte Menge für 1 kg Thier in 1 Minute in g	Milligramm NH_3 in 100 ccm Blut	Anmerkungen
I	9540	Sulfat	0,7	40'	0,0018	1,60	Keine Symptome. Junges Thier.
II	19300	"	1,05	40'	0,0014	4,97	Morphin. Zuckungen. Vgl. Tabelle II Vers. VIII.
III	15000	"	0,56	15'	0,0025	4,40	Allgemeine Krämpfe.
IV	11000	"	0,63	70'	0,0008	5,61	Chloroformnarkose. Zuckungen.
V	9500	"	0,16	9'	0,0019	3,20	Steigerung der Reflexe. Zuckungen.
VI	8750	"	0,27	30'	0,0010	2,91	Chloroformnarkose. Keine Symptome.
VII	7700	"	0,45	50'	0,0010	2,02	Chloroformnarkose.
VIII	8000	"	0,18	20'	0,0011	2,34	Reflexsteigerung. Einzelne Zuckungen.
IX	11800	"	0,34	19'	0,0015	4,05	Allgemeine Zuckungen u. Krampfanfall.
X	9500	"	0,27	30'	0,0009	2,98	Chloroformnarkose.
XI	7500	"	0,32	45'	0,0010	2,34	Morphin. Reflexsteigerung.
XII	12700	"	0,34	9,5'	0,0028	3,66	Zuckungen. Krampfanfall.

Aus der angeführten Zahlenreihe scheint hervorzugehen, dass das schwefelsaure Ammoniak nach Injection in die Blutbahn noch um etwas giftiger ist als das Ammonium causticum. Wenn wir aus allen unseren Versuchen die durchschnittlichen Werthe einerseits für die auf 1 kg Thier in 1 Minute entfallende Giftdosis und andererseits für die nach Abschluss des Experimentes in 100 ccm Blut gefundene Menge von Menge von NH_3 berechnen, so entsprechen

0,0029 g kohlensaurem Ammoniak 2,97 mg NH_3

0,0020 „ Ammonium causticum 3,75 „ „

0,0014 „ „ sulfuricum 3,34 „ „

Reduciren wir nun alle diese Zahlen auf eine in der Minute zugeführte Giftmenge von 0,001 g, so erhalten wir in 100 ccm Blut

1,02 mg NH_3 beim Ammoncarbonat

1,87 „ „ „ reinen Ammoniak

2,38 „ „ „ Ammonsulfat

Im Versuch I, wo keine Vergiftungserscheinungen und dementsprechend nur eine geringe Vermehrung des Blutammoniaks gefunden wurde, handelte es sich um einen jungen, in raschem Wachsthum begriffenen Hund. Relativ starke Giftwirkung und dementsprechende Anhäufung von Ammoniak im Blute zeigen Versuch II, IV und IX. Eine Gegenüberstellung von I und IV illustriert besonders deutlich, wie sehr individuelle Verschiedenheiten in die Waage fallen. Das schwerere Thier in Versuch IV wird durch eine kleinere Gabe von Ammonsulfat, die beinahe mit dem doppelten Zeitaufwande beigebracht wird, vergiftet, während der leichtere Hund im Experiment I, trotzdem er mehr Gift in kürzerer Zeit erhält, ganz frei von Intoxications-symptomen bleibt. In Versuch II handelt es sich um dasselbe Thier, das drei Wochen früher zu Versuch VIII in Tabelle II benutzt worden war und inzwischen um 800 g an Körpergewicht zugenommen hatte.

Versuche mit Ammonium chloratum.

Die folgende Tabelle IV bringt eine Uebersicht über die mit Chlorammonium angestellten Experimente.

Tabelle IV.

Nr.	Körpergewicht in g	Injectirtes Salz	Menge in Gramm NH_3	Dauer der Injection	Injectirte Menge für 1 kg Thier in 1 Minute in g	Milligramm NH_3 in 100 ccm Blut	Anmerkungen
I	7800	Chlorat	0,36	25'	0,0018	1,58	Keine Vergiftungserscheinungen. Siehe Tabelle I Nr. VIII.
II	6500	"	0,13	9'	0,0022	3,82	Reflexsteigerung. Ausgedehnte Zuckungen.
III	9920	"	0,36	20'	0,0017	4,73	Morphin. Urinentleerung. Allgemeine Krämpfe.
IV	22000	"	0,64	15'	0,0019	2,95	Morphin. Allgemeine Zuckungen.
V	10500	"	0,27	9,5'	0,0027	3,91	Morphin. Krampfanfall.
VI	25500	"	0,48	13'	0,0015	2,09	Reflexsteigerung. Einzelne Zuckungen.
VII	12250	"	0,22	8'	0,0022	5,01	Morphin. Krämpfe und Convulsionen.
VIII	8700	"	0,15	8'	0,0022	2,38	Reflexsteigerung. Urin- u. Kothentleerung. Zuckungen.
IX	18900	"	1,05	40'	0,0014	3,26	Morphin. Zuckungen.
X	12500	"	0,71	25'	0,0023	5,61	Morphin. Heftiger Krampfanfall.

Aus Tabelle IV können im Wesentlichen dieselben Ableitungen gemacht werden wie aus den früheren Versuchsprotokollen. Wenn wir das Verhältnis von dem Gehalte des Blutes an Ammoniak zu der einem Kilo Thier in einer Minute eingeflossenen Menge von

Ammonsalz als Maass für die Giftigkeit dieses Salzes ansehen, so ergibt sich, dass das Chlorammonium der Wirkung des reinen Ammoniaks am nächsten steht. Denn auf 0,002 g durchschnittlich für 1 kg in einer Minute verbrauchtes Chlorammonium entfallen 3,53 mg Ammoniak im Blute oder auf 0,001 g 1,77 mg, während 0,001 g Ammonium causticum 1,87 mg Blutammoniak entsprachen.

Die in den angeführten Versuchen verwendete Lösung von Salmiak enthielt in 1 ccm 7,1 mg Ammoniak.

Vergleichsversuche mit Ammonium lacticum.

Da die grossen individuellen Verschiedenheiten, die ebenso in dieser letzten, wie in jeder der vorangegangenen Versuchsreihen zum Ausdruck kommen, eine grössere Anzahl von Einzelbeobachtungen erforderten und vielleicht auch dann noch das Endresultat gefährdeten, haben wir in den folgenden Experimenten, um den Einfluss des milchsauren Ammoniaks zu zeigen, stets Paralleluntersuchungen derart ausgeführt, dass wir einem und demselben Versuchsthier abwechselnd milchsaures Ammoniak und eine andere schon geprüfte Ammoniakverbindung intravenös beibrachten. Die betreffenden Hunde wurden zum zweiten Male immer erst dann verwendet, wenn nach einem Intervall von wenigstens einer, gewöhnlich aber von zwei bis drei Wochen die erste Wunde gut verheilt und das ursprüngliche Körpergewicht wenigstens annähernd wieder erreicht oder auch überschritten worden war. In letzterem Falle wurde bei der zweiten Dosirung die Zunahme an Körpergewicht entsprechend berücksichtigt. Jedes Mal wurde dieselbe Gewichtsmenge der einzelnen Salze, als NH_3 berechnet, nicht nur in derselben Zeit, sondern auch in denselben Zeittheilen ($\frac{1}{2}$ Minute) eingeführt.

Dass vorhandene individuelle Abweichungen nach der einen oder nach der anderen Richtung sich nicht etwa ausschliesslich auf ein und dieselbe Ammoniakverbindung erstrecken, schien uns zur Genüge aus den Parallelversuchen in Tab. I Versuch VIII und Tab. IV Versuch I, ferner aus Tab. II Versuch VIII und Tab. III Versuch II hervorzugehen. (Tabelle V auf S. 173.)

Das milchsaure Ammoniak verschwindet leichter und vollständiger aus dem Blute als eine in derselben Zeit eingeführte, gleich grosse Menge von reinem Ammoniak oder gar von Ammoniumsulfat.

Tabelle V.

Nr.	Körpergewicht in g	Injicirtes Salz	Menge in Gramm NH_3	Dauer der Injection	Injic. Menge für 1 kg Thier in 1 Min. in g	Milligramm NH_3 in 100 ccm Blut	Anmerkungen
I {a	9500	A. lacticum.	0,24	15'	0,0017	1,96	10 Tage nach dem 1. Versuch.
I {b	9450	A. carbon.	0,24	15'	0,0017	2,01	
II {a	12500	A. carbon.	0,70	25'	0,0022	2,50	18 Tage nach Versuch a.
II {b	12600	A. lacticum.	0,70	25'	0,0022	3,70	
III {a	24200	A. causticum.	0,50	11'	0,0018	4,05	Vgl. Tabelle II Versuch VI.
III {b	23800	A. lacticum.	0,49	11'	0,0018	3,02	14 Tage nach Versuch a.
IV {a	23500	A. causticum.	0,86	17,5'	0,0021	2,81	Siehe Tabelle II Versuch X. 3 Wochen nach Versuch a.
IV {b	23600	A. lacticum.	0,86	17,5'	0,0021	1,72	
V {a	8700	A. sulfuric.	0,40	45'	0,0010	3,20	20 Tage nach Versuch a.
V {b	9300	A. lacticum.	0,43	45'	0,0010	2,96	
VI {a	10500	A. sulfuric.	0,45	50'	0,0009	2,70	24 Tage nach Versuch a.
VI {b	10300	A. lacticum.	0,45	50'	0,0009	1,42	
VII {a	10750	A. sulfuric.	0,215	12'	0,0017	5,36	3 Wochen nach Versuch a. 3 Wochen nach Versuch b.
VII {b	11500	A. lacticum.	0,230	12'	0,0017	2,34	
VII {c	13600	A. sulfuric.	0,274	12'	0,0017	4,64	

Zwei Vergleichsversuche mit kohlen-saurem Ammoniak hatten ein wechselndes Ergebnis. Im Versuch I zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Experimenten, im Versuch II dagegen bestand eine merkliche Differenz zu Ungunsten der milch-sauren Verbindung.

Die auf 0,001 g milch-sauren Ammoniaks im Durchschnitt aus den angeführten sieben Versuchen entfallende Menge von Blut-ammoniak beträgt 1,51 mg. Auch nach diesem Index erweist sich das milch-saure Ammoniak als eines der weniger giftigen Salze, wird aber immer noch schlechter oder doch sicher nicht besser vertragen, als das kohlen-saure Ammoniak.

Dieser Befund steht im Widerspruche zu dem Ergebnisse der Untersuchungen von Marfori (20), aus denen Marfori den Schluss zieht, dass Hunde milch- und weins-aures Ammon in mehr als doppelter Dosis vertragen als kohlen-saures. Marfori experimentirte an Kaninchen und Hunden, denen er ebenso wie wir die Ammoniaklösung gleichmässig und ziemlich continuirlich in eine Vene einfließen liess. Seine bei Hunden gewonnenen Resultate scheinen uns aber hauptsächlich desshalb nicht beweiskräftig zu sein, weil die Anzahl der ausgeführten Versuche eine viel zu geringe ist, und weil die Möglichkeit individueller Abweichungen unberücksichtigt

blieb. Insbesondere bezieht sich dieser Einwand auf die Experimente mit Ammoncarbonat, zu denen stets dasselbe Thier verwendet wurde. Als äusserste, noch vertragene Dosis erwies sich für diesen Hund auf 1 kg Körpergewicht für eine Minute berechnet eine Menge von etwa 0,0005 g NH_3 in Carbonatform, während 0,0011 g kohlensaures Ammoniak bereits heftige Vergiftungserscheinungen (allgemeine Krämpfe) hervorrief. Dieser Hund, welcher für die folgenden Experimente als Vergleichsobject diente, scheint nun gegen Ammoniak besonders empfindlich gewesen zu sein, ein Verhalten, das wir ja wiederholt und zwar auch bei anderen Ammonverbindungen constatiren konnten. Für diese Auffassung scheint uns auch ein von Marfori citirter Versuch Hallervorden's zu sprechen, in welchem ein 11 kg schwerer Hund in 24 Stunden 8,676 g NH_3 in Form des Carbonats erhielt, also pro Kilogramm Körpergewicht und Minute 0,00055, ohne dass eine Störung seines Befindens eintrat, während die gleiche Dosis bei Marfori's Hund schon in viel kürzerer Zeit giftig wirkt.

Mit unseren Versuchen in sehr guter Uebereinstimmung befinden sich dagegen die an drei verschiedenen Thieren mit Ammonium lacticum ausgeführten Experimente Marfori's. In Versuch IX und XI wird eine auf das Kilogramm Körpergewicht und eine Minute reducirte Dosis von 0,0009 bzw. 0,001 g NH_3 in Form des Lactats gut vertragen (vgl. unsere Tab. V Nr. VI), während durch eine Gabe von 0,0017 in Versuch X deutliche Vergiftungserscheinungen ausgelöst wurden.

Viel weniger scharf, als bei Hunden tritt der Unterschied zwischen kohlensaurem Ammoniak einerseits und milch- oder weinsaurem andererseits bei Kaninchen hervor. Wir haben bei der Verwendung von Kaninchen zum Studium des Einflusses von Ammonsalzen auf den Kreislauf¹⁾ die Erfahrung gemacht, dass diese Thiere ein für vergleichende Dosirung der Ammoniakverbindungen nur mit der grössten Vorsicht brauchbares Material darstellen, da individuelle Abweichungen in noch viel weiteren Grenzen als bei Hunden und noch häufiger als bei diesen beobachtet wurden.

Den Grund für die stärkere Giftigkeit des Ammoniumcarbonats sieht Marfori darin, dass sich dasselbe im Blute leichter dissociirt als milch- oder weinsaures, so dass sich im Blute unter sonst gleichen

1) Diese Untersuchungen werden später ausführlich mitgetheilt.

Bedingungen eine grössere Quantität Ammoniak im freien Zustande findet.

Unsere Experimente haben allerdings gelehrt, dass die Intensität der Vergiftungserscheinungen direct von der im Blute kreisenden Ammoniakmenge abhängig ist. Sie sagen jedoch nichts darüber aus, in welcher Form das im Blute während der Intoxication nachweisbare Plus an Ammoniak vorhanden ist. Wenn es nun schon an und für sich unwahrscheinlich ist, dass im Blute freies Ammoniak bestehen könnte, so verliert diese Annahme durch den Umstand noch mehr an Boden, dass sich eine so schwer zerschlagbare Ammoniakverbindung wie das Sulfat gerade als eines der giftigsten Ammonsalze erweist.

Wir glauben desshalb die Giftwirkung der Ammonsalze mit viel mehr Berechtigung auf die im Blute kreisenden, der Umwandlung in ungiftige Verbindungen entgangenen, daher unzersetzten Salzreste beziehen zu müssen und sehen einen entscheidenden Beweis für diese Auffassung in der Thatsache gegeben, dass sich in der Expirationsluft mit Ammoniak oder mit Ammonsalzen vergifteter Thiere keine Spur von Ammoniak nachweisen lässt, was wohl der Fall sein müsste, wenn dieses in freiem Zustande im Blute circulirte. Dass unter physiologischen Verhältnissen durch die Lunge kein Ammoniak exhalirt wird, ist genügend sichergestellt. Ebenso wenig gelang es bei Urämischen eine Ausscheidung von Ammoniak durch die Lunge bei Anwendung einwandfreier Methoden nachzuweisen. Von besonderem Interesse für uns sind aber diejenigen Untersuchungen, bei denen nach Vergiftung mit Ammoniaksalzen die Expirationsluft auf Ammoniak untersucht wurde. Solche Experimente wurden unter Anderem von Rosenstein (21), Schiffer (22) und Lange (23) angestellt. Obwohl diese an Kaninchen und Katzen ausgeführten Bestimmungen, von denen namentlich die der beiden zuletzt genannten Autoren sich durch grosse Exactheit auszeichnen, sämmtlich ein negatives Resultat ergaben, und obwohl auch Salaskin bei Eck'schen Hunden im Vergiftungsstadium die ausgeathmete Luft frei von Ammoniak fand, so haben wir doch mit Rücksicht auf die theoretische Wichtigkeit dieser Frage einige einschlägige Versuche ausgeführt. An tracheotomirten Hunden wurden durch Vorlage von entsprechenden Ventilen In- und Expirationsluft getrennt. Zur Einathmung diente von NH_3 befreite Luft, während die Ausathmungsluft zur Aufnahme des etwa expirirten Ammoniaks durch eine bestimmte Menge von $\frac{1}{10} \text{ n H}_2 \text{ SO}_4$

geleitet wurde. Zwei Hunden wurde kohlensaures, einem reines Ammoniak intravenös injicirt, und die Einlaufsgeschwindigkeit so geregelt, dass bis zum Ende des Versuches heftige Intoxicationsphänomene unterhalten wurden.

Der erste Hund von 14 kg Körpergewicht erhielt in einer Stunde und 10 Minuten 3,5 g NH_3 als Carbonat. Schon 11 Minuten nach Beginn der Injection traten Krämpfe auf, die in immer wachsender Intensität schliesslich zu Anfällen von Convulsionen, Opisthotonus und längerem Stillstand der Respiration führten. In einem solchen Anfälle ging das Thier zu Grunde, nachdem vorher noch aus der Karotis 92 ccm Blut gewonnen worden waren. Für dieses Blut ergab sich auf 100 ccm berechnet ein Ammoniakgehalt von 5,67 mg. Die Expirationsluft hatte an die vorgelegte Schwefelsäure kein Ammoniak abgegeben.

Dasselbe Ergebniss hatten auch die beiden noch folgenden Versuche, welche durch 2 bzw. $1\frac{1}{2}$ Stunden fortgeführt wurden. In dem ersteren Falle erhielt das 8,200 kg schwere Thier in 120' 2,9 g Ammoncarbonat und hatte am Ende des Versuches 3,74 mg NH_3 in 100 ccm Blut, im letzteren Falle wurden dem 19 kg schweren Hunde in 90' 3,5 g Ammon. caustic. eingeflösst, und der Ammongehalt des Blutes betrug 4,33 mg in 100 ccm, als das Experiment abgebrochen wurde.

Beide Hunde zeigten andauernde und ausgedehnte Muskelzuckungen, die sich bisweilen zu allgemeinen Krämpfen steigerten. Nachdem also auch dann durch die Lungen keine Spur von Ammoniak ausgeschieden wird, wenn das Blut durch längere Zeit mit Ammoniak überladen ist, und heftige Vergiftungserscheinungen vorhanden sind, so können wir wohl mit aller Sicherheit ausschliessen, dass diese Intoxication durch Ammoniak in freiem Zustande ausgelöst werde.

Um zu erfahren, innerhalb welcher Zeit das durch vermehrten Zufluss pathologisch erhöhte Ammoniakniveau des Blutes wieder auf seinen normalen Stand absinke, haben wir bei einigen der mit Ammoniak vergifteten Thiere $\frac{1}{4}$ bis 1 Stunde nach der ersten Blutentnahme neuerdings Blutproben entnommen und analysirt.

Eine Uebersicht der so erhaltenen Resultate gibt Tabelle VI auf S. 177.

Wir sehen, dass sobald der zur Vergiftung führende Zufluss grösserer Ammoniakmengen aufgehört hat, der gesteigerte Gehalt des Blutes an Ammoniak ziemlich rasch absinkt und spätestens im Verlaufe von einer Stunde die Norm erreicht. Auch die Vergiftungs-

erscheinungen gehen innerhalb dieser Zeit gewöhnlich vollständig zurück.

Tabelle VI.

Nr.	Injectirtes Salz	Dauer der Injection	Menge des injic. Salzes in g für 1 kg in 1 Minute	Ammoniak-gehalt in mg auf der Höhe d. Vergiftung	Zeit der 2. Blutentnahme nach	Ammoniak-gehalt der 2. Probe in mg	Anmerkungen
I	Carbonat	8'	0,009	5,55	15'	2,45	Vgl. Tab. I Vers. I.
II	"	45'	0,0022	3,01	15'	1,87	Vgl. Tab. I Vers. X.
III	A. purum.	25'	0,0015	2,45	30'	1,46	Vgl. Tab. II Vers. I.
IV	"	10'	0,003	7,34	60'	1,03	Vgl. Tab. II Vers. V.
V	"	17,5'	0,0021	2,19	30'	0,99	Vgl. Tab. II Vers. X.
VI	"	12,5'	0,0026	3,55	15'	1,82	Vgl. Tab. II Vers. XI.
VII	Sulfat	70'	0,0008	5,61	30'	1,72	Vgl. Tab. III Vers. VI.
VIII	"	40'	0,0014	4,97	60'	1,53	Vgl. Tab. III Vers. II.
IX	Chlorat	13'	0,0015	2,09	60'	1,17	Vgl. Tab. IV Vers. VI.
X	"	40'	0,0014	3,26	30'	1,01	Vgl. Tab. IV Vers. IX.

Wenn wir nun das Verhalten mit Ammoniak durch intravenöse Injection vergifteter Thiere mit dem der Eck'schen Hunde im Stadium der Intoxication vergleichen, so zeigt sich, wie schon früher erwähnt, dass die im Blute je nach der Intensität der Vergiftung vorhandenen Ammoniakmengen ihrer Quantität nach ziemlich genau den Angaben entsprechen, die über den Ammoniakgehalt des Blutes von Venen-fistel-Hunden vorliegen

Sehr auffallend dagegen und durch unsere Befunde nicht ohne Weiteres zu erklären ist das mitunter ausserordentlich lange Anhalten der Intoxicationerscheinungen bei mit Fleisch gefütterten Eck'schen Hunden. Wenn auch der aus den chemischen Umsetzungen in den Schleimhäuten und in den Verdauungsdrüsen sowie der aus der Zersetzung des Speisebreies stammende Ammoniak-zufluss viel länger dauern dürfte als bei unseren Experimenten, so dehnen sich die Vergiftungserscheinungen doch häufig weit über eine Verdauungsperiode aus und halten mitunter selbst Tage lang an, wobei der Ammoniakgehalt des Blutes ebensolange erhöht bleiben kann. Leider fehlen über den zeitlichen Ablauf der Ammoniakproduction in der Magen-Darmschleimhaut und den Verdauungsdrüsen normaler Hunde genauere Untersuchungen. Uebrigens unterscheiden sich die Eck'schen Hunde von unseren Versuchsthieren vielleicht wesentlich dadurch, dass bei diesen die oft fettig degenerirte und atrophische

Leber weniger reichlich durchblutet wird, Umstände, welche bis zu einem gewissen Grade wenigstens das längere Anhalten der Vergiftungssymptome erklären könnten.

Parallelversuche mit Injection von Ammonsalzen in eine Körpervene und in einen Pfortaderast.

Um über den Umfang der Ammoniak-entgiftenden Function der Leber klarere Vorstellungen zu gewinnen, haben wir eine Reihe von Parallelversuchen so ausgeführt, dass eine gemessene Menge eines bestimmten Ammonsalzes in derselben Zeit ein Mal durch eine periphere Vene, das andere Mal demselben Hunde (nach einem Intervall von mehreren Wochen) durch einen Pfortaderast (*Vena lienalis*) eingeführt wurde. In beiden Fällen sollte der Gehalt des Blutes an Ammoniak als Maassstab dienen. Diese objective Beurtheilung der Stärke der Intoxication erschien um so gebotener, als es zur Sicherung des ungestörten, regelmässigen Einströmens der Injectionsflüssigkeit nöthig war, bei Injection in das Gebiet der Pfortader die Versuchsthiere zu narkotisiren, wodurch die Erscheinungen der Ammoniakvergiftung mehr oder weniger unterdrückt werden konnten.

Aehnliche Versuche, allerdings ohne an demselben Thiere zu vergleichen, und ohne dass der Gehalt des Blutes an Ammoniak als Maass der Giftwirkung gedient hätte, wurden unter Anderen von Roger (24) ausgeführt, welcher auf Grund derselben die Behauptung aufstellt, dass man bei Injection verschiedener Salze durch eine periphere Vene oder durch einen Portalast constatiren könne, dass bei manchen dieser Salze im letzteren Falle die doppelte Dosis nothwendig sei, um den Tod herbeizuführen. Dies gelte namentlich für das Ammon-Carbonat und Lactat. Von ersterem gibt Roger 0,24, von letzterem 0,63 g als letale Dosis für 1 kg Thier bei Injection durch eine periphere Vene an gegenüber 0,4 und 1,13 g bei Injection durch die Pfortader. Den Grund, warum andere Beobachter zu anderen Resultaten gelangt sind, sieht Roger darin gelegen, dass sie die Vorsichtsmaassregel unterliessen, die toxische Substanz bei Einbringung in die Pfortader zu verdünnen und sehr langsam zu injiciren. So berechtigt nun dieser Einwand Roger's bis zu einem gewissen Grade sein mag, so ist doch von vornherein klar, dass eine solche einseitige Aenderung wesentlicher Versuchsbedingungen nothwendig zu einem falschen Resultate führen müsse. Dass die Einfluss-

geschwindigkeit von Ammoniaklösungen innerhalb gewisser Grenzen für ihre Giftwirkung von ausschlaggebender Bedeutung ist, geht ganz unzweideutig schon aus den von uns angeführten Versuchen hervor und wird durch die beiden folgenden Beobachtungen nur noch mehr erhärtet.

Ein Hund von 21,5 kg erhielt in 15' 0,71 g NH_3 als A. citricum. Es traten nacheinander starke Steigerungen der Reflexe, Speichelfluss, Harn- und Kothentleerung, Zuckungen und Krämpfe auf. Das Blut enthielt in diesem Stadium 3,13 mg NH_3 . 10 Tage später wurde der Versuch wiederholt und dieselbe Giftmenge in 30' injicirt. Ausser lebhafter Steigerung der Reflexe wurden keine Vergiftungssymptome beobachtet, und das Blut enthielt nur 1,8 mg NH_3 .

Ein zweiter 19 kg schwerer Hund bekam in 9' 0,38 g NH_3 als A. citricum und zeigte erhöhte Reflexerregbarkeit und heftige ausgedehnte Zuckungen, wobei im Blute 2,91 mg NH_3 gefunden wurden. Als 14 Tage später dieselbe Giftmenge in 27' einströmte, traten gar keine Vergiftungserscheinungen auf. Der Ammoniakgehalt des Blutes blieb normal und betrug 1,3 mg in 100 ccm.

In Tabelle VII stellen wir die Resultate zusammen, welche wir unter Beobachtung dieses Umstandes bei vergleichsweiser Injection von Ammoniak in eine periphere Vene und in einen Pfortaderast (Vena lienalis) erhalten haben.

Tabelle VII.

Nr.	Körpergewicht in g	Injicirtes Salz	Menge in Gramm NH_3	Dauer der Injection	Injic. Menge für 1 kg in 1 Minute in g	mg NH_3 in 100 ccm Blut	Anmerkungen
I	a 17200	Carbonat	0,52	26	0,0012	2,53	Vgl. Tab. I Nr. IV.
	b 16900	"	0,52	26'	0,0012	3,61	Injection in die V. lienalis 14 Tage nach Vers. a. Asphyxie im Ver-
II	a 6000	"	0,165	10'	0,0028	3,04	Vgl. Tab. I Nr. VI. [such.]
	b 6000	"	0,165	10'	0,0028	4,80	Injection in die V. lienalis nach 10 Tagen.
III	a 8700	A. purum.	0,158	7'	0,0025	2,63	Vgl. Tab. II Nr. XII.
	b 8500	"	0,158	7'	0,0026	3,83	Injection in die V. lienalis 28 Tage nach Vers. a.
IV	a 14500	Sulfat	0,313	7'	0,003	8,80	Injection in die V. lienalis 17 Tage nach Vers. a.
	b 13000	"	0,281	7'	0,003	8,66	
V	a 11000	"	0,627	70'	0,0008	5,61	Vgl. Tab. III Nr. IV.
	b 10500	"	0,627	70'	0,0008	3,06	Injection in die V. lienalis 30 Tage nach Vers. a.
VI	a 8750	"	0,268	30'	0,001	2,91	Vgl. Tab. III Nr. VI.
	b 8600	"	0,268	30'	0,001	3,41	Injection in die V. lienalis 6 Wochen nach Vers. a.
VII	a 7700	"	0,448	61'	0,0009	2,02	Bei Eintritt deutlicher Steigerung der Reflexe abgebrochen.
	b 9000	"	0,519	61'	0,0009	2,02	Injection in die V. lienalis 6 Wochen nach Vers. a.

Tabelle VII (Fortsetzung).

Nr.	Körpergewicht in g	Injectirtes Salz	Menge in Gramm NH_3	Dauer der Injection	Injic. Menge für 1 kg in 1 Minute in g	mg NH_3 in 100 ccm Blut	Anmerkungen
VIII {a	10500	Lactat	0,624	60'	0,001	1,53	Geringe Reflexsteigerung.
{b	9100	"	0,548	60'	0,001	1,42	Injection in die V. lienalis 14 Tage nach Vers. a.
IX {a	10300	"	0,445	50'	0,0009	1,42	Vgl. Tab. V Vers. VI b.
{b	11700	"	0,505	50'	0,0009	1,33	Injection in die V. lienalis 3 Wochen nach Vers. a.
X {a	17700	"	0,390	25'	0,0009	2,51	Reflexsteigerung.
{b	19000	"	0,419	25'	0,0009	1,90	Injection in die V. lienalis 3 Wochen nach Vers. a.

Ueberblicken wir nun die Ergebnisse dieser Versuche, so müssen wir zugeben, dass dieselben unseren Erwartungen nur wenig entsprechen. Während wir voraussetzten, dass bei Injection durch die Pfortader der Gehalt des Blutes an Ammoniak wesentlich niedriger sein werde, als wenn dieselbe Giftmenge in gleicher Zeit durch eine periphere Vene in den Körper gelange, indem dann jener Theil des Ammoniaks, welcher die Leber nicht passire, der Harnstoffsynthese entgehe, sehen wir in der Mehrzahl unserer Experimente trotz dieser verschiedenen Application der Ammoniaklösungen im Gehalte des Blutes an Ammoniak keinen wesentlichen Unterschied. Dem Einwande, dass bei Verwendung von zu stark concentrirten Lösungen die Leber den Ueberschuss passiren lasse, weil ihre Leistungsfähigkeit begrenzt sei oder durch dieselben sogar herabgesetzt werden könne, suchten wir dadurch zu begegnen, dass wir in einigen Experimenten kleinere Giftmengen nur so lange durch eine periphere Vene einflössten, bis die ersten Symptome der Intoxication — leichte Steigerung der Reflexe — eben wahrnehmbar wurden. Diesen Experimenten, bei denen erst im Momente des Abbruches des Versuches die ersten Erscheinungen von Ammoniakanhäufung im Blute eingetreten waren, stellten wir dann die Parallelbeobachtungen gegenüber, wo alles Ammoniak zunächst die Leber durchfloss.

In der That zeigte das Blutammoniak in diesen Fällen (Vers. VII—X) ein etwas niedrigeres Niveau, doch war auch hier der Unterschied ein recht geringer. Im Versuche VII aber konnte auch unter diesen Umständen keine Differenz gefunden werden, obwohl die pro Kilogramm Thier in einer Minute einströmende Ammoniakmenge nicht grösser war als die, welche schon unter physiologischen Verhältnissen in der Verdauungsperiode der Leber zufließt.

Salaskin berechnet, dass ein Hund von 9,5 kg Gewicht in einer Stunde zusammen durch die V. portae und die A. hepatica 0,5497 g NH_3 erhalte. Es entfielen dann für 1 kg in einer Minute ca. 0,001 g NH_3 , also ungefähr ebensoviel, als in unseren Experimenten intravenös beigebracht wurde. Salaskin legt seiner Berechnung Bestimmungen der Stromgeschwindigkeit in der Pfortader zu Grunde, die von Beck im Laboratorium von Zybalski ausgeführt wurden und welche ergaben, dass bei einem 9,5 kg schweren Hund 200 Liter Blut die Pfortader innerhalb 24 Stunden passirten. Als Mittelwerth für den Ammoniakgehalt des Pfortaderblutes nimmt Salaskin 5,1 mg, für den des arteriellen Blutes 1,5 mg NH_3 in 100 ccm an. Ueberdies wird vorausgesetzt, dass durch das Rinnsal der A. hepatica ungefähr die gleiche Menge Blutes geliefert werde, wie durch die Pfortader.

Wenn nun diese Zahlen zutreffend sind, so würde aus denselben hervorgehen, dass schon eine Steigerung Ammoniakzufuhr auf das Doppelte der normalen zur Intoxication führe, und dass daran selbst durch Zwischenschaltung der Leber nicht viel geändert würde. Dabei befanden sich unsere zum Versuche verwendeten Thiere nie im Zustande voller Verdauungsthätigkeit, da die letzte Fütterung 18—24 Stunden vorher stattgefunden hatte. Wir können desshalb wohl annehmen, dass die Leber von Seiten des Verdauungscanals wenig oder gar nicht in Anspruch genommen war. Die Function der Leber, den Organismus vor Carbaminsäure resp. Ammoniakvergiftung zu schützen, würde also schon unter physiologischen Verhältnissen bis nahe zur Grenze ihrer Leistungsfähigkeit ausgenützt.

Diese immerhin auffallende Erscheinung bewog uns dazu, Nachuntersuchungen betreffend den Ammoniakgehalt des Pfortader- und des arteriellen Blutes anzustellen, eine Aufgabe, die um so dankbarer erschien, als die von Nencki, Pawlow und Zaleski ausgeführten Bestimmungen von anderer Seite nicht nachgeprüft worden waren. Es soll nun schon hier hervorgehoben werden, dass nach unseren späterhin ausführlich mitgetheilten eigenen Untersuchungsergebnissen die Berechnung von Salaskin, somit auch die auf dieselbe basirten Schlussfolgerungen an Wahrscheinlichkeit viel eingebüsst haben. Indem wir im normalen Blute der Pfortader bei gefütterten Thieren eine bei Weitem niedrigere Zahl für den NH_3 -Gehalt gefunden haben, überschreitet die von uns injicirte Ammoniakmenge viel wesentlicher die physiologische Grenze, und es ist somit die unter diesen Verhält-

nissen vielleicht in Erscheinung tretende Insufficienz der Ammoniak-entgiftenden Function der Leber leichter verständlich.

Vergleichsversuche mit intravenös injicirten Ammonsalzen von normalen Thieren und solchen mit Porta-Cava-Fistel.

Dem thatsächlichen Gange unserer Untersuchungen folgend wollen wir zunächst die Ergebnisse darstellen, die wir bei vergleichenden Bestimmungen des Ammoniakgehaltes des Blutes erhielten, wenn wir eine Ammonlösung ein Mal dem sonst intacten Thiere, das andere Mal nach mehr oder weniger vollständiger Ausschaltung der Leber aus dem Kreislaufe intravenös injicirten.

Um die Blutzufuhr zur Leber einzuschränken, wurde die Eck'sche Fistel angelegt; um sie gänzlich aufzuheben, unterbanden wir nach Herstellung der Verbindung zwischen unterer Hohlvene und Pfortader die Arteria hepatica oder ligirten sämtliche Darmarterien am Tripus Halleri, während gleichzeitig die V. portae am Leberhilus abgeklemmt wurde.

Bei der Anlegung der Eck'schen Fistel benutzten wir das von Queirolo angegebene Verfahren in einer zuerst von Biedl ausgeführten und später von v. Bielka befolgten Modification, darin bestehend, dass zunächst die untere Hohlvene unterhalb der Einmündung der Nierenvenen freipräparirt und nach peripherer Durchtrennung und centraler Abklemmung durch einen Metallring durchgeführt und über dessen Rand zurückgebunden wird. Dieses so allenthalben mit Venenwandung ausgekleidete Ringelchen wird sodann nach Art einer Canüle in die knapp am Leberhilus abgesetzte Porta eingeführt, die nun gleichfalls über demselben durch eine Ligatur fixirt wird. Bei correcter Ausführung dieser immerhin viel einfacheren Operation findet auch das Blut der V. pankreatico-duodenalis leichten Abfluss. Durch Wahl eines möglichst grossen Ringes wird eine störende Einengung des Strombettes sicher vermieden. Die im Ligamentum hepato-duodenale mitunter verlaufenden feinen Venenstämmchen wurden nicht weiter beachtet, da die Ausbildung eines collateralen Kreislaufes längere Zeit in Anspruch nimmt, während wir, sobald die verlangte Versuchsbedingung gegeben war — also sofort im Anschlusse an die Operation —, zur Ausführung unserer Experimente schritten. Da wir unsere Thiere nicht überleben liessen, kamen alle aseptischen Cautelen in Wegfall, ein

Umstand, der die Ausführung des Eingriffes sehr wesentlich erleichterte.

Tab. VIII enthält die Versuche, bei denen die Leber nur theilweise durch Herstellung einer Fistel zwischen Porta und Cava aus dem Kreisläufe ausgeschaltet war. Die angeführten Vergleichsversuche sind zum Theil in den vorangehenden Tabellen enthalten.

Tabelle VIII.

Nr.	Körpergewicht in g	Injectirtes Salz	Menge in Gramm NH_3	Dauer der Injection	Inject. Menge für 1 kg in 1 Minute in g	mg NH_3 in 100 ccm Blut	Anmerkungen
I	a 21000	A. purum.	0,375	9'	0,002	4,37	Vgl. Tab. II Vers. IV.
	b 19000	A. citric.	0,339	9'	0,002	3,91	14 Tage nach Vers. a.
	c 18950	A. purum.	0,339	9'	0,002	5,75	Eck'sche Fistel. 8 Tage nach Vers. b.
II	a 23200	A. purum.	0,675	15'	0,0019	3,55	Vgl. Tab. II Vers. III.
	b 21500	A. citric.	0,625	15'	0,0019	2,86	7 Tage nach Versuch a.
	c 24000	"	0,70	15'	0,0019	7,31	Eck'sche Fistel. 21 Tage nach Vers. b.
III	a 9540	Sulfat	0,7	40'	0,0018	2,60	
	b 11700	"	0,62	33'	0,0016	16,05	Eck'sche Fistel. 24 Tage nach Versuch a. Tod während des Versuches.
IV	a 10500	Chlorat	0,27	9,5'	0,0027	3,91	
	b 10200	"	0,27	9,5'	0,0027	7,31	Eck'sche Fistel. 4 Wochen nach Vers. a.
V	a 12250	Sulfat	0,215	8'	0,0022	5,01	
	b 11500	"	0,20	8'	0,0022	5,04	Eck'sche Fistel. 4 Wochen nach Vers. a.
VI	a 11700	"	0,228	8,5'	0,0023	6,04	
	b 11800	"	0,228	8,5'	0,0023	7,97	Eck'sche Fistel. 27 Tage nach Vers. a.
VII	a 9500	"	0,161	9'	0,0019	3,20	
	b 10300	"	0,174	9'	0,0019	5,08	Eck'sche Fistel. 20 Tage nach Vers. a.
VIII	a 9500	"	0,269	30'	0,0009	2,98	
	b 9800	"	0,27	30'	0,0009	2,95	Eck'sche Fistel. 4 Wochen nach Vers. a.
						1,42	15' nach der ersten Blutentnahme.

Unter diesen acht Parallelversuchen zeigen sechs nach Anlegung der Venenfistel einen bedeutend höheren Ammoniakgehalt des Blutes als vorher unter sonst gleichen Bedingungen. Die enorme Steigerung des Ammoniakwerthes in Versuch IIIb ist wohl eine agonale Erscheinung. Während der Injection der Sulfatlösung, von der 1 ccm 7 mg NH_3 enthielt, begann das betreffende Thier immer langsamer und seltener zu athmen und ging in der 33. Minute nach Beginn der Injection zu Grunde.

Die Verbindung der unteren Hohlvene mit der Pfortader war in diesem Falle sehr leicht gelungen und hatte nur 15' in Anspruch genommen. In den Versuchen V und VIII liegen die gefundenen

Differenzen innerhalb der Fehlergrenze der Methode. In beiden ist eine Steigerung des Ammoniakgehaltes des Blutes nicht zu verzeichnen, trotzdem die Leber theilweise aus dem Kreislaufe ausgeschaltet wurde.

Porta-Cava-Fistel und Ligatur der Arteria hepatica.

Wie sich die Verhältnisse gestalten, wenn die Leber von jeder Blutzufuhr abgeschnitten wird, zeigt die folgende Tabelle. Sie enthält vier Versuche, bei welchen die Eck'sche Fistel mit Ligatur der A. hepatica combinirt ist, und vier andere Experimente, bei denen nach Unterbindung der Hepatica und sämtlicher Darmarterien am Tripus Halleri die Porta am Leberhilus abgeklemmt wurde. Durch letztere Versuchsanordnung wird ausser der Leber auch der Magen und Darm aus dem Kreislaufe ausgeschaltet. Dass es aber auch auf diese Weise nicht gelingt, die Blutzufuhr zur Leber absolut zu verhindern, geht aus Injectionsversuchen hervor, die Herr Docent Dr. Tandler an zweien unserer Versuchsthiere ausführte. In beiden Fällen wurden sowohl von der Pfortader, als auch von der Aorta aus kleine Gefässe gefüllt, die sowohl durch die Ligamente der Leber, als auch von der Zwerchfellskuppe aus in dieselbe eintraten. Doch wurden auf diese Weise immer nur kleine Bezirke der Leber injicirt, während in die Hauptmasse des Organes auch unter hohem Druck nichts von der gefärbten Masse eingetrieben werden konnte.

Tabelle IX.

Nr.	Körpergewicht in g	Injicirtes Salz	Menge in Gramm NH_3	Dauer der Injection	Injic. Menge für 1 kg in 1 Minute in g	mg NH_3 in 100 cem Blut	Anmerkungen
I	a 12000	Sulfat	0,188	7'	0,0022	5,22	28 Tage nach Vers. a. Eck'sche Fistel u. Ligatur der Hepatica. 30' nach der ersten Blutentnahme.
	b 10600	"	0,166	7'	0,0022	8,09	
II	a 7500	"	0,322	45'	0,001	1,63	Vgl. Tab. III Vers. XI.
	b 9400	"	0,403	45'	0,001	2,34	
III	a 12500	Lactat	0,468	60'	0,0006	8,24	27 Tage nach Vers. a. Eck'sche Fistel u. Ligatur der Hepatica. 10' nach der ersten Blutentnahme.
	b 11200	"	0,419	60'	0,0006	5,29	
IV	a 15100	Carbonat	1,62	50'	0,0021	0,78	Eck'sche Fistel u. Ligatur der Hepatica. 30' nach der ersten Blutentnahme.
	b 14800	"	1,59	50'	0,0021	4,17	
						1,08	Eck'sche Fistel u. Ligatur der Hepatica und der Nierengefässe am Hilus renis. 30' nach der ersten Blutentnahme.
						4,33	
						6,71	
						1,69	

Tabelle IX (Fortsetzung).

Nr.	Körpergewicht in g	Injicirtes Salz	Menge in Gramm NH_3	Dauer der Injection	Injic. Menge für 1 kg in 1 Minute in g	mg NH_3 in 100 ccm Blut	Anmerkungen
V {a	7000	Lactat	0,242	18,5'	0,0019	3,76	Ligatur des Tripus Halleri etc. Asphyxie durch Chloroformnarkose.
V {b	7500	"	0,259	18,5'	0,0019	9,75	
VI {a	11500	"	0,219	10'	0,0019	5,26	Ligatur des Tripus Halleri etc.
VI {b	11300	"	0,218	10'	0,0019	4,88	
VII {a	10750	Sulfat	0,215	12'	0,0017	5,86	} Vgl. Tab. V Vers. VIII.
	b	Lactat	0,23	12'	0,0017	2,34	
	c	Sulfat	0,274	12'	0,0017	4,64	
	d	Lactat	0,255	12'	0,0017	7,90	
VIII {a	8700	Sulfat	0,403	45'	0,001	3,20	Ligatur des Tripus Halleri etc. 14 Tage nach Vers. c.
	b	Lactat	0,431	45'	0,001	2,96	
	c	"	0,407	45'	0,001	4,17	Ligatur des Tripus etc. 8 Tage nach Vers. c.

Es wurde also nach vollständiger Ausschaltung der Leber aus dem Kreisläufe in acht Fällen sieben Mal eine mitunter sehr bedeutende Steigerung des Ammoniakgehaltes im Blute gegenüber den Versuchen mit Erhaltung des Leberkreislaufes wahrgenommen. Nur ein Mal in Versuch VI blieb nach Ligatur des Tripus Halleri und Abklemmung der Porta am Hilus hepatis der Ammoniakwerth des Blutes sogar hinter dem des Parallelversuches zurück, wobei allerdings die Differenz die Fehlergrenzen der Methode nicht überschreitet.

Die Frage, ob durch unsere Versuche mit partieller oder vollständiger Aufhebung des Kreislaufes in der Leber ein entscheidender Beweis für die Ammoniak-entgiftende Function der Leber gewonnen sei, lässt sich nicht ohne Weiteres positiv beantworten.

Schliesslich tritt in den meisten Fällen nach Ableitung des Portalblutes in die Cava allein oder in Combination mit Ligatur der Leberarterie, sowie nach Unterbindung des Tripus Halleri eine stärkere Anhäufung von Ammoniak im Blute auf als nach Injection derselben Ammoniakmenge bei demselben normalen Thiere. Gewiss ist diese Steigerung des Ammoniakwerthes in manchen Fällen auch so bedeutend, dass sie nicht allein darauf zurückgeführt werden kann, dass die Injection des Giftes nach Ausschaltung der Leber gleichsam in einen kleineren Thierkörper hinein erfolgt, so dass die auf 1 kg in einer Minute entfallende Giftmenge grösser wird.

Trotzdem diese Umstände dafür sprechen, dass die Leber an der Entfernung pathologischer Ammoniakmengen aus dem Blute

directen Antheil nimmt, so können wir doch mit Sicherheit behaupten, dass sie nicht das einzige Organ ist, welche das Blut von einem Ueberschuss an Ammoniak zu befreien vermag. Denn nicht nur bei Einschränkung, sondern auch bei völliger Aufhebung des Kreislaufes der Leber (Vers. VI) zeigt das Blut mitunter denselben Ammoniakgehalt, wie bei ungestörter Lebercirculation. Diesen, wenn auch selteneren Beobachtungen wohnt aber deshalb um so mehr Beweiskraft inne, als alle durch den operativen Eingriff verursachten Störungen einen Ausschlag in entgegengesetzter Richtung geben müssten. Dass aber neben der Leber auch andere Organe an der Beseitigung pathologischer Ammoniakmengen aus dem Blute betheiligt sein müssen, wird schlagend dadurch bewiesen, dass bei fortdauernder Leberausschaltung und sogar nach Ligatur der Nierengefässe (Vers. IV b) der durch den vermehrten Zufluss gesteigerte Gehalt des Blutes an Ammoniak ziemlich rasch bis auf das normale Niveau absinkt. Ob das überschüssige Ammoniak in diesen Organen im Sinne von Salaskin bis zu einem gewissen Grade gebunden und aufgespeichert wird, um später nach und nach an die Leber oder die Nieren abgegeben zu werden, oder ob eine Entgiftung desselben durch eine chemische Umformung stattfindet, könnte vielleicht durch vergleichende Bestimmungen der in den verschiedenen Geweben und Organen nach Vergiftung mit Ammoniak und unter normalen Verhältnissen vorhandenen Ammoniakmengen entschieden werden.

Leberverödung.

Wir haben endlich auch die Methode der Leberverödung durch Säureinfusion benutzt, ein Mal um zu untersuchen, ob hierbei eine terminale Anhäufung von Ammoniak im Blute stattfindet, das andere Mal, um zu bestimmen, ob im Verlaufe des durch die Säureinfusion hervorgerufenen Krankheitsbildes eine grössere Empfindlichkeit des Organismus gegenüber Ammonsalzen nachweisbar sei.

Winterberg hatte bereits in einer früheren Arbeit darauf hingewiesen, dass die negativen Befunde Lieblein's im Harne durch Blutuntersuchungen in den letzten Stadien ergänzt werden müssten, da es möglich sei, dass eine schliessliche Ueberschwemmung des Blutes mit Carbaminsäure rasch zum Tode führe, ohne im Harne zum Ausdruck gelangen zu können.

Thatsächlich fand Winterberg kurze Zeit nach dem Tode eines Hundes, dem 3 Tage vorher Schwefelsäure in den Ductus chole-

dochus injicirt worden war, in dem aus dem Herzen entnommenen Blute 4,87 mg NH_3 in 100 ccm. Doch bezeichnet Winterberg selbst diesen Befund — wie wir später sehen werden mit gutem Rechte — als nicht einwandfrei, weil die zur Untersuchung verwendete Blutmenge zu gering war.

Unsere Versuchstechnik war dieselbe, wie sie ursprünglich von E. Pick angegeben wurde. Doch banden wir die Gallenblase unmittelbar am Uebergange in den Ductus cysticus ab, weil es wiederholt durch die injicirte Säure zu rascher nekrotischer Zerstörung derselben mit consecutiver acuter allgemeiner Perforationsperitonitis gekommen war. Auch aus dem Grunde erwies sich die Abbindung der Gallenblase als vortheilhaft, weil dadurch das Einströmen uncontrolirbarer Mengen der Infusionsflüssigkeit in dieselbe vermieden wurde. Denn mitunter, wenn sich dem Abflusse der Säure in den Gallengängen grössere Widerstände entgegenstellten, gelangte die Hauptmenge derselben gar nicht in die Leber, sondern füllte die Gallenblase und dehnte dieselbe bis zur prallen Spannung ihrer Wände.

Wir lassen zunächst die Versuche folgen, bei denen es gelang, durch Säureinfusion die Leber in grosser Ausdehnung zu zerstören, und knapp vor dem Tode eine zur Untersuchung ausreichende Blutmenge zu gewinnen.

Versuch I.

Hund 14,700 g schwer, erhält 290 ccm $\frac{n}{30}$ H_2SO_4 in den D. choledochus injicirt. 24 Stunden nach der Operation ist der Hund munter, nimmt Wasser und Milch. Am Abend desselben Tages treten jedoch schon Zeichen von Depression auf, und am nächsten Morgen liegt das Thier in tiefem Koma und zeigt periodisch auftretende heftige Zuckungen. Sofort nach Ablauf eines solchen Anfalles, indem das Leben zu erlöschen drohte, wurde der Hund aufgebunden und aus der Carotis 250 ccm Blut entnommen. In 100 ccm desselben wurden 0,97 mg NH_3 gefunden. $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Blutentnahme verendete der Hund, 44 Stunden post operationem. Die mikroskopische Untersuchung der Leber ergab ausgedehnte Nekrose der Leberzellen, die zum Theil völlig in Detritus aufgelöst waren, und nur an der Peripherie der Läppchen fanden sich normal contourirte Zellen, deren Kern jedoch nur hier und da Farbstoff annahm.

Versuch II.

Hund von 8,200 g Gewicht erhält 160 ccm $\frac{n}{30}$ H_2SO_4 . 30 Stunden nach der Operation liegt der Hund in tiefem Coma, ohne dass Krämpfe oder Muskelzuckungen aufgetreten wären. Da der Tod im Verlaufe der nächsten Stunden zu erwarten war, wurden aus der Carotis 125 ccm Blut entnommen und auf Eis gestellt. In 100 ccm, die am nächsten Morgen verarbeitet wurden, fanden

sich 1,32 mg NH_3 . Kurz nach der Blutentnahme machte der Hund noch einige schnappende Athemzüge und ging zu Grunde. Auch hier ergab die mikroskopische Untersuchung ausgedehnte Zell- und Kernnekrose.

Versuch III.

Hund, 11,5 kg schwer, erhielt 230 ccm $\frac{n}{30}$ H_2SO_4 in den D. choledochus injicirt. In den nächsten 20 Stunden erholte sich das Thier, nahm flüssige Nahrung, die jedoch wieder erbrochen wurde. Dann aber beobachtete man rasch zunehmende Mattigkeit, die in tiefes, durch immer häufigere Krämpfe unterbrochenes Koma überging. Unmittelbar nach einem solchen Krampfanfall wurden aus der Carotis 150 ccm Blut entnommen, die in 100 ccm 0,69 mg NH_3 enthielten. Normales Lebergewebe wurde nur in einem kleineren Leberlappen gefunden; sonst bestand überall ausgedehnte Nekrose der Leberzellen.

Wenn diese Versuche zeigen, dass weder das Koma, noch auch die Krämpfe, welche als Folge der Säure-Infusion in die Leber beobachtet werden, auf einer Intoxication mit Ammoniak oder Carbaminsäure beruhen, so beweisen die beiden folgenden, dass Hunde mit verödeter Leber selbst in dem dem Tode vorangehenden soporösen Stadium intravenös injicirte leicht giftige Dosen von Ammonsalzen nicht schlechter vertragen als unter normalen Verhältnissen, wenn wir den Gehalt des Blutes an Ammoniak zum Maassstab wählen.

Versuch IV.

Zu diesem Experimente wurde derselbe Hund verwendet, bei welchem vergleichsweise eine Injection von Ammonium lacticum in eine periphere Vene und in die V. lienalis ausgeführt worden war (s. Tab. VII Vers. X). Folgende Zusammenstellung gibt eine Uebersicht über das Verhalten des Blutammoniaks unter den verschiedenen gewählten Bedingungen.

Nr.	Körpergewicht in g	Injicirtes Salz	Menge in Gramm NH_3	Dauer der Injection	Injic. Menge für 1 kg in 1 Minute in g	mg NH_3 in 100 ccm Blut	Anmerkungen
a)	17700	A. lactic.	6,390	25'	0,0009	2,51	Tab. VII Vers. X Injection in eine periph. Vene.
b)	19000	"	0,419	25'	0,0009	1,90	Injection in V. lienalis.
c)	23./VII. 18000	—	—	—	—	—	Injection von 250 ccm $\frac{n}{30}$ H_2SO_4 in d. Duct. choledoch. 2 Wochen nach Vers. b.
	24./VII. 17700	"	0,390	25'	0,0009	2,24	24 St. nach der Operation. Hund gut erholt, scheinbar normal.
d)	25./VII. 17600	"	0,390	25'	0,0009	2,47	39 St. nach der Säure-Infusion bei bestehendem tiefen Sopor. 2 St. später Exitus letalis.

Versuch V.

Hund, 10,000 g schwer, erhielt in 30' 0,3 g kohlensaures Ammon. Im Blute wurden 2,8 mg NH_3 für 100 ccm gefunden. 3 Wochen später erhielt dasselbe Thier 150 ccm $\frac{n}{30}$ H_2SO_4 in den D. choledochus injicirt. 32 Stunden später, bei bestehendem Koma und während zeitweilig auftretender Muskelzuckungen wurden abermals in 30' 0,3 g Carbonat in die Vene eingespritzt. Das Blut enthielt 3,1 mg NH_3 in je 100 ccm. 3^h später wurde der Hund todt aufgefunden.

In beiden zuletzt beschriebenen Versuchen ergab die mikroskopische Untersuchung eine weit vorgeschrittene Nekrose der Leberzellen. Nur in der Peripherie der Läppchen fanden sich Reste erhaltener Leberzellen.

Aus diesem Verhalten können wir wohl mit Bestimmtheit den Schluss ziehen, dass dem Ammoniak in der ganzen Entwicklung des durch acute Leberverödung hervorgerufenen Krankheitsbildes weder im Beginne noch zu Ende desselben eine causale Bedeutung zuzuschreiben ist.

Vergleichende Untersuchungen über den Ammoniakgehalt des Pfortader- und Körperblutes.

Bei der Ausführung der bis jetzt besprochenen Versuche bedienten wir uns, wie schon einmal erwähnt, zur Bestimmung des Ammoniaks im Blute, der von Nencki und Zaleski angegebenen Methode mit geringen, in der Zusammenstellung des Apparates von Winterberg angebrachten Modificationen. Sonst hielten wir uns genau an die von Nencki und Zaleski aufgestellten Versuchsbedingungen. Insbesondere waren wir bestrebt, zu jeder einzelnen Bestimmung wo möglich das gleiche Quantum Blutes, und zwar 100 ccm, zu verwenden, mit Rücksicht auf die von Nencki und Zaleski gemachte Angabe, dass die erhaltenen Resultate bei Verarbeitung kleinerer Blutmengen grössere positive Differenzen erkennen liessen.

Genau in gleicher Weise verfahren wir, als wir zunächst einige Bestimmungen des Ammoniaks im Blute der Porta und dann vergleichende Analysen bezüglich des Blutammoniaks in der Pfortader, der Vena pankreatico-duodenalis und der Carotis ausführten.

Wir geben dieselben in folgender Tabelle wieder:

Nr.	Körpergewicht in g	Blut entnommen aus	Verarbeitete Menge in ccm	mg HN ₃ in 100 ccm	Anmerkungen
I	23500	Porta central von der V. pankr.-duod.	100	0,99	Gemischte Nahrung, letzte Fütterung vor 24 St.
II	28000	Porta central von der V. pankr.-duod.	100	1,03	Gemischte Nahrung, letzte Fütterung vor 18 St.
III	22000	Porta peripher v. d. V. pankr.-duod.	100	0,82	4½ St. vor der Blutentnahme 1 kg gekochtes Pferdefleisch.
IV	9000	Porta peripher v. d. V. pankr.-duod.	100	0,96	Seit 3 Tagen reichlich mit Fleisch u. Milch gefüttert. 4½ St. vor der Blutentnahme ½ kg Pferdefleisch, ½ kg Wurst, 1 Liter Milch.
V {a)	17500	V. pankr.-duodenalis	100	0,60	4½ St. vor der Blutentnahme ½ Liter Milch, 450 g Wurst. Portalblut 24 St. später verarbeitet.
		Porta	100	1,14	
VI {a)	14750	Porta peripher v. d. V. pankr.-duod.	100	1,28	4½ St. vor der Blutentnahme 430 g Fleisch, ½ Liter Milch. (Das Carotis Blut 24 St. später verarbeitet.) Seit 3 Tagen reichlich mit Fleisch gefüttert.
		Carotis	100	2,20	
VII {a)	15500	V. Pankr.-duodenalis	100	0,64	7 St. vor der Blutentnahme 1120 g Fleisch und Wurst, 1 Liter Milch. Das Blut aus der Porta 24 St. später verarbeitet.
		Porta	100	2,20	
VIII {a)	14000	Carotis	100	0,89	5 St. vor der Blutentnahme 1 Liter Milch, 1,1 kg Fleisch. Beide Blut-sorten gleichzeitig entnommen und verarbeitet.
		Porta peripher v. d. V. pankr.-duod.	100	1,02	
IX {a)	9750	Porta central von der V. pankr.-duod.	100	1,10	4½ St. vor der Blutentnahme ¼ Liter Milch, 350 g Fleisch. Beide Blut-sorten gleichzeitig entnommen und verarbeitet.
		Carotis	100	0,64	
X {a)	20000	Porta central von der V. pankr.-duod.	100	0,68	5 St. vor der Blutentnahme ½ Liter Milch, 500 g Fleisch. Beide Blut-sorten gleichzeitig entnommen und verarbeitet.
		Carotis	100	0,50	
XI {a)	40500	Porta central von der V. pankr.-duod.	100	0,64	5 St. vor der Blutentnahme 1150 g Fleisch, 250 g Wurst, 1 Liter Milch. Aus Carotis u. Porta je 250 ccm Blut. Aus der Porta wird das Blut durch Punction central von d. Einmündung der V. pankr.-duod. gewonnen. Die Portionen b) und d) werden 24 St. später verarbeitet.
		Porta central von der V. pankr.-duod.	100	0,68	
		Carotis	100	0,68	
		Carotis	100	0,48	
XII {a)	19000	Porta peripher v. d. V. pankr.-duod.	100	0,75	5 St. vor der Blutentnahme 1500 g Fleisch, 1 Liter Milch.
		Carotis	100	0,51	

Schon unsere ersten Befunde im Pfortaderblute, das central von der Einmündung der Vena pankreatico-duodenalis gewonnen worden war, zeigten auffallend niedrige Werthe. Da den betreffenden Hunden (Nr. I und II), die ein aus Küchenabfällen bestehendes gemischtes Futter erhalten hatten, das Blut innerhalb der Verdauungsperiode entnommen worden war, gingen wir nunmehr zu reichlicher Fleischfütterung über und nahmen die Blutentziehung zu wechselnden Zeiten nach der letzten Fütterung dann vor, wenn wir annehmen

konnten, dass die Verdauungsthätigkeit in vollem Gange war. Das Blut aus der Porta bzw. aus der Vena pankreatico-duodenalis wurde nur in Versuch XI durch Punction gewonnen, dagegen in allen übrigen Versuchen durch Einführung einer Canüle in das periphere Ende des central ligirten Gefässes. Trotzdem nun in den Versuchen III—XII die intensive Arbeit der Verdauungsorgane durch die lebhaftete Röthung der Därme und durch die strotzende Füllung der Chylusgefässe klar documentirt wurde, blieben dennoch die gefundenen Werthe auch jetzt weit hinter den von Nencki und Zaleski angegebenen zurück. Aber nicht nur die absoluten Zahlen, die wir für das arterielle und das aus dem Magen-Darm-Tractus abfliessende venöse Blut erhielten, sondern auch das Verhältniss, in dem der gefundene Ammoniakgehalt des Blutes der Pfortader und der Pankreasvene zu dem der Carotis stand, entsprachen durchaus nicht den für Physiologie und Pathologie des Stickstoff-Umsatzes gleich wichtigen Befunden der Petersburger Autoren. Zur deutlichen Veranschaulichung unserer so weit auseinandergehender Analysen

Protokoll-Nr. u. -Seite	Name des Organes	Zur Bestimmung verwendete Menge in g	In 100 g Substanz NH ₃ in mg	Anmerkungen
II S. 28	Carotis	112	1,4	17000 g schwerer, mit Fleisch u. Milch ernährter Hund. 4½ St. früher 800 g Fleisch und 600 g Milch.
	Pfortader	145	8,4	
III S. 28 u. 29	V. cava inf.	119	1,1	18000 g schwer, ernährt wie der vorige 7 St. früher 800 g Fleisch.
	V. portae	135	5,6	
	Carotis	160	1,3	
IV S. 29	V. pankr.-duod.	50	12,0	35600 g schwer, mit Fleisch gefüttert, 7 St. früher 1 kg Fleisch.
	Carotis	55	1,5	
V S. 29 u. 30	V. haemorrhoidalis	48	5,8	27600 g schwer, mit Fleisch und Hafersuppe gefüttert. Letzte Mahlzeit 9 St. vor der Operation.
	V. mesenterica	52	4,8	
	V. pankr.	36	13,3	
	V. cava inf.	53	3,3	
	Carotis	46	1,7	
IX S. 32	V. gastrica media	39	6,7	19500 g schwer, 6 St. vorher mit 800 g Fleisch gefüttert.
	V. pankr.	50	8,2	
	V. portae	50	4,0	
	V. hepatica	98	1,8	
X S. 32	V. portae	54	3,5	54000 g schwer, 5 St. früher mit fetter Wurst gefüttert.
	V. hepatica	51	2,0	
XIII S. 34	V. pankr.	62	0,25	45000 g schwer, 4 Tage Hunger.
	V. mesenterica	51	1,2	
	V. cava inf.	69	2,8	
	Carotis	58	0,38	

fügen wir einige diesbezügliche Zahlen aus den Versuchsprotokollen von Nencki, Pawlow und Zaleski bei. (Arch. für allg. und exp. Pathologie Bd. 37). (S. 191.)

Zunächst dachten wir daran, dass die Ursache für die von uns gefundenen geringen Ammoniakwerthe in der Verwendung von zu wenig concentrirtem Kalkwasser gelegen sei. Dieser Verdacht erwies sich jedoch als unbegründet, indem schon die Hälfte des gewöhnlichen Zusatzes von Kalkwasser, nämlich 100 ccm zu 100 ccm Blut, ausreichte, um dem Blute beigefügtes Ammonsulfat völlig aus demselben zu vertreiben.

100 ccm Blut + 1 ccm A. sulfuric. (7,3 mg)
+ 200 ccm Kalkwasser

ergaben 8 mg NH_3 , in einer zweiten Probe

von 100 ccm Blut + 7,3 mg A. sulfuric.
+ 100 ccm Kalkwasser

wurden 8,2 mg NH_3 nachgewiesen.

Wir theilten nun, ausser Stande diese bedeutenden Differenzen zu erklären, unsere Ergebnisse Prof. Nencki mit, wobei wir auch der Vermuthung Ausdruck gaben, dass die hohen Ammoniakzahlen in seinen Befunden vielleicht mit der häufigeren Verwendung kleinerer Blutmengen im Zusammenhang stünden. Nencki erhob seinerseits eine Reihe von Einwänden gegen unsere Versuchsanordnung und hob besonders hervor, dass in unserem Apparate kleine, aber immerhin in Betracht kommende Ammoniakmengen zusammen mit den Wasserdampf-Beschlägen an den Wandungen der Destillationsgefässe und namentlich des Kühlapparates retinirt werden könnten. Ferner wies Nencki darauf hin, dass bei dem Ausströmen grösserer Blutmengen aus der Porta oder der Vena pankr.-duodenalis durch eine eingebundene Canüle in Folge des verminderten Widerstandes die Ausflussgeschwindigkeit so gesteigert werden könnte, dass das den Darmtractus durchfliessende Blut sich nicht mehr genügend mit den Stoffwechsel-Producten sättigen könne und sich dadurch in seiner chemischen Zusammensetzung dem des arteriellen nähern müsse. Gleichzeitig hatte Prof. Nencki die besondere Freundlichkeit, uns im Interesse weiterer methodischer Untersuchungen seinen completeen Destillationsapparat, wie er von ihm verwendet wurde, zur Verfügung zu stellen. Wir prüften nun in sorgfältiger Weise jeden einzelnen der erhobenen Einwände, wobei sich Folgendes ergab:

Die verwendete Blutmenge kann in ziemlich weiten Grenzen variiert werden, ohne dass dadurch allein das erhaltene Resultat beeinträchtigt würde. So ergaben beispielsweise 100 ccm Carotisblut + 200 ccm Kalkwasser 0,97 mg NH_3 und 50 ccm desselben Blutes + 150 ccm Aqua destillata + 100 ccm Kalkwasser 1,12 mg NH_3 für je 100 ccm Blut. Ein entsprechender Zusatz von Wasser, das natürlich vollkommen frei von Ammoniak sein muss, erwies sich namentlich bei Verarbeitung kleinerer Mengen Blutes als nothwendig, um ein zu starkes Eindampfen der Flüssigkeit im Vacuum zu verhindern. Insbesondere gilt dies bei Einschaltung eines Wasserkühlers, viel weniger schon für die Versuchsanordnung von Nencki. Experimentirt man mit noch weniger als 50 ccm Blut, so werden die Resultate im Allgemeinen schon ziemlich unsicher. Als eine, namentlich bei vergleichender Analyse ungleicher Quantitäten verschiedener Blutsorten, sehr wichtige Fehlerquelle ergab sich, dass das in gewöhnlicher Weise hergestellte Kalkwasser mitunter in 100 ccm 0,1—0,3 mg NH_3 enthielt. Es ist ohne Weiteres klar, dass in diesem Falle die gefundenen Ammoniakzahlen um so mehr anwachsen müssen, je weniger Blut zur Bestimmung verwendet wird. Wir haben desshalb von nun an das Kalkwasser stets so lange ausgekocht, bis keine Spuren von NH_3 mehr aus demselben abgegeben wurden.

Von gar keiner Bedeutung für das Endresultat sind die schliesslich in den Beschlägen von Wasserdampf an den Wandungen des Apparates enthaltenen minimalen Spuren von Ammoniak. Es handelte sich dabei stets nur um unmessbare Quantitäten.

Besondere Aufmerksamkeit wandten wir dem Einwande Nencki's zu, dass unsere kleinen NH_3 -Werthe für die Pfortader die Folge einer zu raschen Durchblutung der Verdauungsorgane sein könnten. Der absolute Werth unserer Zahlen erfuhr aber auch dann keine Erhöhung, wenn wir das Blut aus der Pfortader oder der Vena pankreatico-duodenalis erst nach längerer Stauung oder während der ganzen Zeit der Blutentnahme nur tropfenweise ausfliessen liessen. Ebenso wenig näherten sich die Ammoniakwerthe dann den in den Tabellen von Nencki, Pawlow und Zaleski vorkommenden, wenn wir das Blut durch ein Steigrohr ausfliessen liessen, dessen Höhe so gewählt war, dass der zu überwindende Widerstand dem Drucke in der Pfortader annähernd gleich war.

Endlich benutzten wir auch Nencki's uns überlassenen Originalapparat, um mit demselben Vergleichsversuche auszuführen. Es

stellte sich bald heraus, dass Nencki's Apparat eher kleinere Werthe lieferte als die von Winterberg beschriebene Versuchsanordnung, was wohl darauf zurückzuführen ist, dass durch Einschaltung des Kühlapparates bei der letzteren eine raschere Abdampfung von Wasser und Ammoniak möglich ist, und dass die Verdampfungsoberfläche in dem nach unten stark kegelförmig zulaufenden Destillationskolben von Nencki eine viel geringere ist. Da aber die Differenzen keine bedeutenden sind, so verwendet man vielleicht vortheilhafter den Apparat von Nencki, dessen luftdichte Zusammenfügung und Reinigung bei Weitem einfacher ist. In der folgenden Tabelle findet sich für die besprochenen Verhältnisse eine Anzahl von Beispielen. Die mit *W* bezeichneten Analysen sind mit dem Apparate von Winterberg, die mit *N* markirten mit dem von Nencki ausgeführt.

Nr.	Blut entnommen aus	Verarbeitete Menge in ccm	mg NH ₃ in 100 ccm	Anmerkungen
I	Carotis <i>W</i>	50	0,56	Hund von 8000 g, vor 10 Stunden 500 g Fleisch, 100 g Wurst. Portalblut gestaut. In allen drei Analysen zu 50 ccm Blut 100 ccm Aq. dest. + 100 ccm Kalkwasser zugesetzt.
	Porta <i>W</i>	50	1,68	
	Porta <i>N</i>	50	0,91	
II	Carotis <i>W</i>	50	0,50	Hund von 18000 g, vor 5 1/2 St. 710 g rohes Pferdefleisch, 180 g Wurst. Portalblut durch ein Steigrohr ca. 80 cm Länge entleert. In beiden Analysen 50 ccm Blut + 100 ccm Aq. dest. + 100 ccm Kalkwasser.
	Porta <i>W</i>	50	0,78	
III	Carotis <i>W</i>	89	0,48	Hund von 18000 g, vor 5 Stunden 1000 g rohes Fleisch und Wurst. Das Blut aus der V. pankr.-duod. tropfenweise entleert. In beiden Analysen zu je 89 ccm Blut 178 ccm Kalkwasser.
	Pankr.-duod. <i>W</i>	89	0,96	
IV	Carotis <i>W</i>	100	0,53	Hund von 19200 g, vor 5 St. 500 g rohes Fleisch, 1000 g Wurst. Blut aus der V. pankr.-duod. tropfenweise entleert.
	Carotis <i>N</i>	50	0,43	
	Pankr.-duod. <i>W</i>	100	1,10	
V	Carotis <i>N</i>	40	0,53	Hund von 15000 g, vor 7 St. 500 g Fleisch, 500 g Wurst. Blut aus der Porta sehr langsam abfließen gelassen. In beiden Analysen wurde die doppelte Menge Kalkwasser dem Blute zugesetzt.
	Porta <i>W</i>	76	1,49	
VI	Carotis <i>W</i>	100	0,57	Hund von 14000 g, vor 10 St. 500 g Fleisch, 500 g Wurst. Blut aus der Porta sehr langsam entleert.
	Porta <i>W</i>	100	1,10	
	Porta <i>N</i>	50	0,64	
VII	Carotis <i>W</i>	100	0,80	Hund von 17000 g, vor 8 St. 700 g Fleisch, 500 g Wurst. Blut aus der V. portae und pankr.-duod. tropfenweise entleert.
	Porta <i>W</i>	50	1,43	
	Pankr.-duod. <i>N</i>	50	1,01	
VIII	Jugularis <i>W</i>	100	0,76	Hund von 12500 g, vor 6 St. 500 g Fleisch, 500 g Wurst. Blut aus der V. portae sehr langsam entnommen. Porta <i>W</i> = 60 ccm Blut + 140 Aq. dest. + 120 ccm Kalkwasser, Porta <i>N</i> = 60 ccm Blut + 120 ccm Kalkwasser.
	Porta <i>W</i>	60	1,32	
	Porta <i>N</i>	60	0,97	

Auch in dieser Versuchsreihe, in welcher den Bedenken Nencki's hinsichtlich der Methode der Blutanalyse, sowie hinsichtlich der Art

und Weise der Blutentnahme Rechnung getragen wurde, bleiben nicht nur die absoluten Zahlen für das Ammoniak des arteriellen und namentlich des Pfortader-Blutes weit hinter den von Nencki, Pawlow und Zaleski gefundenen zurück, sondern auch die Relation, in welcher der Ammoniakgehalt der Pfortader zu dem des arteriellen Blutes steht, ist viel niedriger. Nur ausnahmsweise wird im Blute der Porta oder in dem der Pankr.-duodenalis 2 oder 3 Mal mehr Ammoniak gefunden als in dem des übrigen Kreislaufes, wenn auch das Ammoniakniveau in dem in die Leber einströmenden Blut constant höher befunden wird als im arteriellen. Die grossen Differenzen zwischen unseren und den Analysen Nencki's und seiner Mitarbeiter blieben aber auch in dieser Versuchsreihe völlig unaufgeklärt.

Die Fehler der Methode der Ammoniakbestimmung im Blute¹⁾.

Die Vermuthung, dass die gefundene Ammoniakmenge von der Concentration bzw. von der Quantität des Zusatzes von Kalkwasser abhängig sei, schien uns durch einen Versuch Nencki's und Zaleski's widerlegt, in welchem trotz Verdoppelung der zu demselben Quantum Blut zugesetzten Kalkwasser-Menge gut übereinstimmende Resultate erhalten wurden. Trotzdem beschlossen wir, diese Möglichkeit noch einmal zu prüfen. Die Ergebnisse, welche wir durch Variation dieser Versuchsbedingung erzielten, zeigt die folgende Tabelle:

Nr.	Blut entnommen aus	Verhältniss von Blutmenge zum Kalkwasser in ccm	NH ₃ gefunden in mg	mg NH ₃ für 100 ccm Blut	Bemerkungen
I	Carotis	{ a) 100 Blut + 200 Kalkwasser b) 25 Blut + 200 Kalkwasser	1,42 1,63	1,42 6,52	
II	A. Femor.	{ a) 100 Blut + 200 Kalkwasser b) 25 Blut + 200 Kalkwasser	0,64 1,66	0,64 6,64	
III	A. Femor.	{ a) 100 Blut + 200 Kalkwasser b) 100 Blut + 200 Kalkwasser c) 25 Blut + 200 Kalkwasser	0,88 0,92 1,22	0,88 0,92 4,88	a) Nencki's Apparat.
IV	V. Jugul.	{ a) 100 Blut + 200 Kalkwasser b) 25 Blut + 200 Kalkwasser	0,54 1,055	0,54 4,22	b) Nencki's Apparat.
V	A. Femor.	{ a) 100 Blut + 200 Kalkwasser b) 25 Blut + 300 Kalkwasser	0,31 1,91	0,31 7,46	

1) Siehe hierüber unsere Vorläufige Mittheilung (25).

Nr.	Blut entnommen aus	Verhältniss von Blutmenge zum Kalkwasser in ccm	NH ₃ gefunden in mg	mg NH ₃ für 100 ccm Blut	Anmerkungen
VI	A. Femor. {	a) 100 Blut + 200 Kalkwasser b) 100 Blut + 200 Kalkwasser c) 50 Blut + 50 aq. + 200 Kalkw.	0,38 0,48 0,92	0,38 0,48 1,84	a) Nencki's Apparat.
VII	V. Jugul. {	a) 100 Blut + 200 Kalkwasser b) 25 Blut + 50 aq. + 50 Kalkw. c) 25 Blut + 50 Kalkwasser	0,37 0,11 0,135	0,37 0,44 0,54	b) Nencki's Apparat.
VIII	A. Femor. {	a) 25 Blut + 50 aq. + 50 Kalkw. b) 25 Blut + 100 Kalkw. + 175 aq. c) 25 Blut + 200 Kalkw. + 75 aq.	0,34 0,78 1,425	1,36 3,12 5,70	a) Nencki's Apparat.
IX	A. Femor. {	a) 50 Blut + 100 Kalkwasser b) 50 Blut + 200 Kalkwasser c) 50 Blut + 400 Kalkwasser	0,51 1,625 2,88	1,02 3,25 5,76	a) Nencki's Apparat.
X	Carotis {	a) 100 Blut + 200 Kalkwasser b) 50 Blut + 100 Kalkw. + 150 aq. c) 50 Blut + 200 Kalkw. + 50 aq.	0,84 0,47 0,73	0,84 0,94 1,46	a) Nencki's Apparat.

Aus diesen Beispielen folgt ohne Weiteres, dass der erhaltene Ammoniakwerth innerhalb gewisser Grenzen direct abhängig ist von dem Verhältnisse der zur Bestimmung verwendeten Blut- und Kalkwasser-Menge. Die Kalkwasser-Methode liefert demnach keine absoluten Werthe. Mit einander vergleichbare Zahlen können jedoch mittelst dieser Methode gewonnen werden, wenn in allen Experimenten dasselbe Mengenverhältniss von untersuchtem Blut und verwendetem Kalkwasser eingehalten wird. Da dieser Bedingung in den von uns ausgeführten Untersuchungen überall entsprochen wurde, so haben wir keinen Anstand genommen, dieselben ausführlicher mitzutheilen, um so mehr, als es sich bei denselben fast immer um den Vergleich des in Form einfacher Salze im Blute kreisenden Ammoniaks handelt. Dieses Ammoniak wird durch das Kalkwasser quantitativ ausgetrieben.

Die hier dargelegten Fehlerquellen der Methode der Ammoniakbestimmung im Blute drängen naturgemäss dazu, alle bisher vorliegenden mit Hülfe derselben ausgeführten Untersuchungen über den Ammoniakgehalt des Blutes und der Gewebe nach den gewonnenen Gesichtspunkten neu zu sichten.

Da die Methode der Ammoniakbestimmung nach Nencki und Zaleski niemals zu niedrige Werthe gibt, wenn es sich um die Austreibung von NH₃ aus einfachen Salzen handelt, so bleiben zunächst alle jene Resultate zu Recht bestehen, welche auf Grund

dieser Methode die Anhäufung abnormer Mengen von Ammoniak im Blute bei gewissen pathologischen Zuständen, wie namentlich der Urämie und der sogen. Ammonämie, negiren.

Hingegen bedürfen alle Befunde einer Nachprüfung, bei denen pathologisch hohe Ammoniakwerthe im Blute, wie in den Geweben gefunden wurden, wenn nicht die von uns aufgestellten Cautelen volle Berücksichtigung gefunden haben. Aber auch dann, wenn stets gleiche Blut- und Kalkwasser-Mengen zur Analyse verwendet werden, sind die erhaltenen Zahlen keine absoluten. Bezüglich der Standardzahl des Ammoniaks im Blute muss berücksichtigt werden, dass es weder durch eine der früheren, noch durch die von Nencki und Zaleski angegebene Methode möglich ist, zu entscheiden, wie viel von dem gefundenen Ammoniak vorgebildet und wie viel durch Zersetzung entstanden ist, oder mit anderen Worten, ob das thierische Blut überhaupt präformirtes Ammoniak, d. h. Ammoniak in Form einfacher Salze, führe. Wir erhielten für die in 100 ccm Blut enthaltene Menge von Ammoniak 0,3—1 mg, also eine bedeutend niedrigere Zahl als die ursprünglich von Nencki und Zaleski für Hundeblood gefundene.

Was nun die für die Ammoniak-entgiftende Function der Leber so wichtige Frage nach dem Gehalte des Pfortaderblutes an NH_3 im Vergleiche zu dem des arteriellen Blutes betrifft, so ergaben auch unsere, die aufgestellten Bedingungen erfüllenden Versuche, dass das Pfortaderblut mehr Ammoniak führe als das des allgemeinen Kreislaufes. Doch sinkt die Bedeutung dieser Thatsache für die Ammoniak-entgiftende Function der Leber sehr herab, wenn wir die von uns gewonnenen Zahlenwerthe und ihre Relation zu einander näher in's Auge fassen. Aus unseren Versuchen, in denen das Blut des allgemeinen mit dem des Pfortader-Kreislaufes hinsichtlich seines Ammoniakwerthes verglichen wurde, berechnen wir einen durchschnittlichen Werth von 0,62 mg NH_3 in 100 ccm für das erstere, von 0,89 mg NH_3 für das Blut der Porta und ihrer Aeste. Nur ganz vereinzelt betrug der Gehalt des Pfortaderblutes an NH_3 das 2- oder 3fache des in der Carotis gefundenen Werthes. Es muss demnach besonders hervorgehoben werden, dass der NH_3 -Gehalt des Pfortaderblutes niemals so hoch war, wie wir ihn im arteriellen Blute bei der Zufuhr von Ammonsalzen in eine Körpervene und bei Eintritt der ersten Intoxicationssymptome gefunden haben, so dass die Annahme des Zustandekommens einer Ammoniakvergiftung bei ausgeschalteter Leber

durch den physiologischen Zufluss von Ammoniak von der Porta schon auf Grund dieses Vergleiches unwahrscheinlich geworden ist. Den geringen Mehrgehalt des Portablutes an Ammoniak glauben wir einfach darauf zurückführen zu können, dass innerhalb der Verdauungsperiode in der Nahrung schon vorhandenes oder durch Zersetzung im Magen-Darm-Canale neu gebildetes Ammoniak auf dem Wege der Blutbahn zur Resorption gelangt. Die Angabe von Nencki und Zaleski, dass der Ammoniakgehalt der Lymphe ein geringer sei, können wir insoweit bestätigen, als wir in zwei Versuchen im Carotisblute und in der aus dem Ductus thoracicus während der Verdauung aufgefangenen Lymphe ungefähr gleiche, 0,5 mg für je 100 ccm Blut oder Lymphe nicht übersteigende Mengen von Ammoniak nachwiesen.

Einen Anhaltspunkt für eine weitgehende und für die Ammoniakproduction bedeutsame Zersetzung der Proteinstoffe innerhalb der thätigen Magen-Schleimhaut oder der functionirenden Bauch-Speicheldrüse konnten wir nicht gewinnen. Insbesondere führte das Blut der Vena pankreatico-duodenalis, so oft wir es auch unter wechselnden Bedingungen analysirten, niemals solche Ammoniakmengen, die uns zu der Annahme berechtigen würden, im Pankreas eine besondere Stätte der Ammoniakbildung zu sehen.

Unsere Experimente zeigen im Wesentlichen, dass die Leber an der Entfernung pathologischer Ammoniakmengen aus dem Blute directen Antheil nimmt, sie liefern aber keinen Beweis dafür, dass der Ausfall der Ammoniak-entgiftenden Leberfunction direct und für sich allein zur Autointoxication des Säugethierorganismus mit Ammoniak führt.

Nachtrag. Während der Drucklegung dieser Publication erschien in der Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. 33 Heft 1 u. 2 S. 193 eine Mittheilung von Nencki und Zaleski: „Ueber die Bestimmung des Ammoniaks in thierischen Flüssigkeiten und Geweben.“ In dieser Arbeit erklären die Autoren, dass sie sich von der Richtigkeit der von uns gegen die Kalkwasser-Methode erhobenen Einwände überzeugt haben. Mit Rücksicht auf die Unverlässlichkeit dieser Methode haben sie ein neues Verfahren ausgearbeitet, bei welchem der Kalk durch Magnesia ersetzt wird. Auf Grund ihrer Untersuchungen geben sie an, dass durch Magnesiumoxyd selbst bei grossem Ueberschusse desselben der wahre Ammoniakgehalt im Blute und in den Geweben ermittelt werden könne. Nebenbei

sei bemerkt, dass sie nunmehr selbst die Anwendung eines Kühlers empfehlen.

Nach diesem verbesserten Verfahren hat nun Zaleski gemeinschaftlich mit Horodynski eine Anzahl von NH_3 -Bestimmungen im Blute der verschiedenen Gefässbezirke bei Hunden ausgeführt, die er ausführlich erst später mittheilen will. Vorläufig wird als Mittel aus 15 Bestimmungen für das arterielle Blut 0,35 mg und für das Pfortaderblut 1,45 mg Ammoniak in 100 g Blut angegeben. Das Pfortaderblut enthalte daher 2,8—4 Mal mehr NH_3 als das arterielle. Für die einzelnen Organe wurden ziemlich die gleichen Werthe wie früher mit Kalk erhalten, so dass auch jetzt die Magenschleimhaut, dann die Darmschleimhaut, die Leber und das Pankreas die höchsten Ammoniakwerthe zeigten. Nach der Ansicht der Autoren sei die Ursache für den 3—4 Mal höheren NH_3 -Gehalt der Pfortader im Stoffwechsel der Gewebe und ganz besonders in den in der Magen- und Darmschleimhaut ablaufenden chemischen Processen zu suchen.

Die Gegenüberstellung dieser nunmehr angegebenen und der von uns gefundenen Ammoniakwerthe zeigt nun, dass die absoluten Zahlen einander sehr nahe stehen. Von den ursprünglich in der Pfortader und ihren Aesten erhobenen grossen NH_3 -Mengen ist keine Rede mehr. Die Grenze für den Ammoniakgehalt des Pfortaderblutes liegt so hoch, wie das früher für das arterielle Blut angenommene Niveau. Dieses ist noch immer um ca. 0,5 mg höher als unser Mittelwerth, während die neuen Zahlen für das arterielle Blut um ca. 0,3 mg hinter unseren zurückbleiben. So kommt es, dass neuerdings von Zaleski und Horodynski im Pfortaderblute 3—4 Mal mehr Ammoniak gefunden wird als im arteriellen Blute, eine Relation, die wir nur ganz vereinzelt angetroffen haben. Ob dieser Mehrgehalt auf den Stoffwechsel der Gewebe oder nicht vielmehr auf einfache Resorption des Ammoniaks aus dem Darmcanale zurückzuführen sei, bleibe dahingestellt.

Nochmals sei aber darauf hingewiesen, dass selbst unter Zugrundelegung der höheren Relation bei den nunmehr geltenden, um so viel niedrigeren absoluten Zahlen (1,45 mg NH_3 in 100 g Pfortaderblut) mit Berücksichtigung der Ergebnisse unserer Vergiftungsversuche eine Autointoxication mit Ammoniak durch Ausschaltung der Leber nicht angenommen werden kann.

L i t e r a t u r.

- 1) Hallervorden, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 10 S. 125. 1879.
 - 2) v. Schroeder, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 15 u. 19. 1882 u. 1885.
 - 3) E. Lenzner, Zur Frage der harnstoffbildenden Function der Leber. Kasan 1899 (russisch).
 - 4) Minkowski, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 21 S. 41. 1886.
 - 5) Hahn, Maassen, Nencki und Pawlow, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 32 S. 161. 1893.
 - 6) Münzer und Winterberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 33 S. 164. 1894.
 - 7) Lieblein, ebenda S. 318. 1894.
 - 8) Denys und Stubbe, Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1893. Nr. 3.
 - 9) E. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 32 S. 382. 1893.
 - 10) Nencki und Zaleski, ebenda Bd. 36 S. 386. 1896.
 - 11) Nencki, Pawlow und Zaleski, ebenda Bd. 37 S. 26. 1896.
 - 12) Queirola, Moleschott's Untersuchungen Bd. 15 S. 228. 1895.
 - 13) Magnanimiti, Il Policlinico vol. 3 p. 11. 1896.
 - 14) Nencki und Pawlow, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 38 S. 215. 1897.
 - 15) Winterberg, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 35. 1898.
 - 16) Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 25 S. 449. 1896.
 - 17) de Filippi, Arch. ital. de biolog. vol. 31 p. 211. 1899.
 - 18) Salaskin und Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 29 S. 517. 1900.
 - 19) v. Bielka, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 45 S. 56. 1901. — Wiener klin. Wochenschr. 1899 Nr. 8.
 - 20) Marfori, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 33 S. 71. 1894.
 - 21) Rosenstein, Virchow's Arch. Bd. 56 S. 389.
 - 22) Schiffer, Berl. klin. Wochenschr. 1872 Nr. 42.
 - 23) Lange, Inaug.-Diss. Dorpat 1874.
 - 24) Roger, Traité de path. générale p. Bouchard vol. 1 p. 880.
 - 25) Biedl und Winterberg, Wiener klin. Wochenschr. 1901 Nr. 8.
-