XVII.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen
Universität in Prag.

39. Die Stickstoffausscheidung nach Leberverödung beim Säugethier.

Von

Dr. Victor Lieblein.

I.

Von den neuerer Zeit angegebenen Methoden, welche zur gänzlichen oder partiellen Ausschaltung der Leberfunction beim Warmblüter dienen sollen, ist keine so bequem und rasch ausführbar, als die von Denys und Stubbe¹⁾ einerseits, von E. Pick²⁾ auf Hofmeister's Veranlassung andererseits ausgeführte Leberverödung durch Säureinjection in den Choledochus. Sie bietet den grossen Vortheil, blos die Leber zu schädigen, andere Organe aber, sowie auch die Circulation intact zu lassen und bei einer bestimmten Versuchsanordnung einen annähernd regelmässigen, nicht zu raschen Verlauf der Ausfallserscheinungen zu sichern. Diese Vorzüge für experimentelle Studien treten bei Vergleich mit den sonst benutzten Verfahren noch deutlicher hervor. So ist bei der Leberausschaltung nach Slosse³⁾ (schon früher ähnlich von Senff⁴⁾ benutzt) infolge der Unterbindung der grossen Darmarterien die grosse Masse der Unterleibsorgane neben der Leber ausgeschaltet, und der Tod der Thiere tritt so bald — in wenigen Stunden — ein, dass dadurch weitere irgend Zeit in Anspruch nehmende Versuche ausgeschlossen werden. Das von Eck herrührende, von Pawlow, Nencki und ihren Schülern⁵⁾ mit so schönem Erfolge benutzte Verfahren — Einheilung der Pfortader in die untere Hohlvene — ermöglicht den Thieren zwar das Weiterleben auf unbestimmte Zeit. Aber bei dem Fortbestand der Lebercirculation von der Arteria hepatica aus, der öfteren Wiederherstellung des Portalkreislaufes durch

1) Centralbl. f. allg. u. pathol. Anatomie 1893. Nr. 3. Vorl. Mittheilung.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXII. S. 382.

3) Du Bois Reymond, Archiv f. Physiologie. 1890. S. 482.

4) Dissertation. Dorpat 1869. S. 46.

5) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXII. S. 161.

peritoneale Adhäsionen, dem höchst unregelmässigen Auftreten, ja oftmaligen Fehlen der Ausfallerscheinungen eignet es sich, ganz abgesehen von seiner Schwierigkeit, wenig für planmässige Untersuchungen. Günstiger stellt sich in dieser Richtung die Verbindung der Eck'schen Operation mit der Unterbindung der Leberarterie. Hier ist die Ausschaltung der Leber gesichert. Aber es treten anderweitige erhebliche Störungen ein, die in Albuminurie und Hämoglobinurie zum Ausdruck kommen und abgesehen von der zu kurzen Lebensdauer derart operirter Thiere die Verwendung des Verfahrens zu Stoffwechseluntersuchungen nicht räthlich erscheinen lassen. Der frühzeitige, in 4—6 Stunden erfolgende Tod der Versuchsthiere spricht in noch entschiedenerer Weise gegen die Benutzung einer weiteren von den russischen Forschern benutzten Combination: Anlegung der Venenfistel neben ausgedehnter Entfernung von Lebergewebe.

Ob die Methode der Leberexstirpation nach Ponfick zur Untersuchung der einschlägigen Vorgänge geeignet ist, lässt sich auf Grund der einzigen nach diesem Verfahren ausgeführten, aber nur in ihren Schlüssätzen bekannt gewordenen Arbeit von Meister¹⁾ nicht beurtheilen.

Wenn auch das Verfahren der Säureverödung nach E. Pick grosse technische Vorzüge bietet, so unterliegt es doch dem Bedenken, dass es wegen der Nothwendigkeit, den Gallengang zu unterbinden, eine vollständige Gallenretention und damit schweren Icterus bedingt. Bei der Beurtheilung der Versuchsergebnisse muss mit diesem Umstande gerechnet werden. Doch kommt ihm eine wesentliche Bedeutung nicht zu, da die Gallengangunterbindung bei Hunden ausser dem Icterus keine erkennbaren Störungen nach sich zieht. Uebrigens hat auch die Eck'sche Operation Icterus im Gefolge. Da ferner Icterus bei schweren Lebererkrankungen des Menschen nur selten fehlt, so unterliegt namentlich ein Vergleich des beim Hunde experimentell erzeugten Leberausfalls mit dem beim Menschen durch Erkrankung bedingten von dieser Seite keinem Bedenken. Gerade mit Rücksicht auf diesen Vergleich ist aber die vorliegende Versuchsreihe ausgeführt. Sie sollte die Art der Stickstoffausscheidung bei ausgedehnter Leberverödung beleuchten, da die am kranken Menschen und die am Thiere nach Ausfall der Leberfunction gemachten Wahrnehmungen mit einander nicht ganz in Einklang zu bringen waren. Sie sollte ferner zeigen, ob die Aenderung eines bestimmten intermediären Stoffwechselvorgangs — der Harnstoffbildung — als Ursache der schweren Krankheitssymptome und des Todes anzusehen ist.

1) Centralbl. f. allgem. Pathologie. Bd. II. S. 23. Jahresbericht f. Anatomie u. Physiologie. 1891. II. Abtheilung. S. 391.

Die einschlägigen bisher vorliegenden Angaben über die Stickstoffausfuhr nach Ausfall der Leberfunction betreffen die Ausscheidung von Harnstoff, Ammoniak, Harnsäure, Carbaminsäure und das relative Verhältniss des Gesamtstickstoffs zu Harnstoff und Ammoniak.

Die Harnstoffausscheidung. Slosse sah bei seinen Versuchsthieren die stündliche Harnstoffausscheidung stark sinken. Ebenso fanden Nencki und Hahn nach der einfachen Eck'schen Operation eine geringe, nach der Combination derselben mit der Exstirpation von $\frac{7}{8}$ des Lebergewebes oder mit der Ligatur der Leberarterie eine starke absolute Harnstoffverminderung.

In den von Weintraud¹⁾ genau untersuchten Fällen von vorgeschrittener Lebercirrhose beim Menschen blieb die Harnstoffbildung anscheinend bis auf die letzten Lebensstunden unverändert.

Da die Grösse der Harnstoff- wie der gesamten Stickstoffausscheidung wesentlich von der Menge des eingeführten Stickstoffs abhängt, so können die absoluten Harnstoff- und Stickstoffwerthe nur, wenn sie bei im Stickstoffgleichgewicht befindlichen Thieren erhalten werden, beweiskräftig erscheinen.

Der tiefe operative Eingriff, die dabei nothwendige tiefe Narkose, der Widerwille der operirten Thiere gegen Wasser- und Nahrungszufuhr, öfter auch eintretendes Erbrechen machen den Vergleich der vor und nach der Leberverödung ausgeschiedenen Stickstoffmengen werthlos. Am ehesten wären vergleichbare Werthe bei Hungerthieren zu erzielen, da die hier zu beobachtenden Schwankungen in der täglichen Minderausfuhr nicht über enge Grenzen hinausgehen. Ich habe, von diesem Gesichtspunkte geleitet, einen Theil der Versuche an Thieren nach 48stündigem Hungern begonnen.

Die Harnsäureausscheidung wurde von Nencki und Hahn nach Anlegung der Eck'schen Fistel regelmässig erhöht gefunden. Da die Menge der austretenden Harnsäure weniger von der Menge als von der Qualität des im Körper zerfallenden Stickstoffmaterials abhängt, so hat der Befund auch bei mangelndem Stickstoffgleichgewicht eine gewisse Bedeutung.

Die Ammoniakausscheidung fand Slosse vermindert, Nencki und Hahn nach der Eck'schen Operation in Verbindung mit der Unterbindung der Leberarterie absolut gesteigert, wenn die Thiere über 20 Stunden nach der Operation lebten. Bei Thieren mit einfacher Venenfistel trat Steigerung der Ammoniakausscheidung mit Auftreten der Vergiftungssymptome ein. Für den Werth absoluter

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXI. S. 30.

Zahlen gilt hier, betreffend die Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr, das beim Harnstoff Gesagte.

Bedeutungsvoller, weil von der Nahrungszufuhr im Ganzen unabhängig; ist das Verhältniss der Gesamtstickstoffausscheidung zu den wichtigsten Componenten, der Harnstoff- und Ammoniakausscheidung. Slosse fand das Verhältniss von Harnstoff zu Ammoniak nach der Operation im Sinne einer Abnahme des Ammoniaks geändert. Nencki und Hahn sahen bei Thieren mit Eck'scher Fistel und Unterbindung der Leberarterie stets eine relative Zunahme des Ammoniak im Verhältniss zum Harnstoff, z. B. von 1:60 auf 1:30. In anderen Versuchen der Art und nach gleichzeitiger Leberexstirpation stieg das Verhältniss bis 1:13.¹⁾ Bei Thieren mit einfacher Venenfistel beobachteten sie, sobald nach Fleischzufuhr Intoxicationerscheinungen auftraten, eine noch bedeutendere Steigerung der relativen Ammoniakausfuhr bis zu 20 Proc. des Gesamtstickstoffes. Nach Versuchen derselben Untersucher schwankt bei einem Hunde im Stickstoffgleichgewicht das Verhältniss von Ammoniak zu Harnstoff von 1:40—44 und stellt der Ammoniakstickstoff im Mittel 3,8 Proc. des Gesamtstickstoffes dar. Beachtenswerth ist, dass bei nicht im Stickstoffgleichgewicht befindlichen Thieren viel grössere Schwankungen, z. B. von 1:30—1:70, eintreten, und auch Zahlen erhalten werden, die sich den bei operirten Thieren gefundenen und auf Ammoniakvermehrung bezogenen auffallend nähern.

Bei Menschen mit atrophischer Lebercirrhose wurde von Hallervorden²⁾, Stadelmann³⁾ und Favitzky⁴⁾ zumeist eine geringe relative Steigerung des Ammoniaks bemerkt. Weintraud fand beim Gesunden das Verhältniss des Ammoniakstickstoffes zum Gesamtstickstoff zu 3,5—5,0, im Mittel zu 4,1 Proc. In leichteren Fällen von Lebercirrhose wurden ganz ähnliche Werthe erhalten. In 2 Fällen, bei welchen die Untersuchung in den letzten Lebenstagen vorgenommen wurde, erhielt er etwas grössere Zahlen, 6,3—9,7 Proc. und 6,9—11,9 Proc. Darreichung von Ammon in Form des Citrats in grossen Dosen änderte dieses Verhältniss nicht. Der in den letzten Lebensstunden entleerte Harn zeigte in einem Falle ohne vorherge-

1) Nencki und Hahn bestimmten nur in einem Theil der Versuche den Harnstoff nach Pflüger und Bohland, zumeist nach Knop-Hüfner. Im letzteren Fall fallen die Harnstoffzahlen bei Anwesenheit von Ammoniak entsprechend grösser aus.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XII. S. 274.

3) Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. XXXIII. S. 526.

4) Ebenda. Bd. XLV. S. 429.

gangene Ammoniakfütterung eine relative Ammoniakzunahme, ebenso in einem anderen Fall, anschliessend an Zufuhr von Ammoncitrat, und zwar bis zu 15,6 Proc. des Gesamtstickstoffs.

Das Auftreten oder die vermehrte Ausscheidung von Carbaminsäure im Harn wurde von Nencki und Hahn nach Anlegung der Eck'schen Fistel regelmässig beobachtet. Weintraud konnte sich bei Lebereirrhose nicht von ihrer Anwesenheit im Harn überzeugen.

II. Versuchsanordnung.

Die Versuche, über welche nachstehend kurz berichtet werden soll, sollten einen Vergleich der Menge und Art der Ausscheidung des Stickstoffs vor und nach gesetzter Leberverödung ermöglichen. In Betracht kamen in einer Versuchsreihe nur Gesamtstickstoff, Harnstoff, Ammoniak und Harnsäure, in anderen Versuchen wurde der Harn vor und nach der Operation auf Carbaminsäure verarbeitet.

In Betreff der Ausführung der Säureinfusion in die Leber verweise ich auf die von Ernst Pick (a. a. O.) und von Friedel Pick ¹⁾ gegebene Darstellung. Die von mir gewählte Versuchsanordnung war durchaus dieselbe wie bei den letztgenannten Untersuchern. Zur Narkose diente Chloroform. Bemerkt sei nur, dass sich bei der Einflössung der Säure bei Hungerthieren häufig Schwierigkeiten ergaben, die bei gut gefütterten Thieren fehlten. Die Säure floss selbst unter erheblichem Ueberdrucke nur äusserst langsam in die Gallengänge ab, ja in einzelnen Fällen musste, wegen der Unmöglichkeit, die nöthige Säuremenge einzuführen, von der Durchführung des Versuches Abstand genommen werden. Betreffs des Verhaltens der operirten Thiere habe ich der Darstellung von Ernst Pick kaum etwas hinzuzufügen. Die Thiere waren die ersten 24 Stunden anscheinend normal, nur frassen sie nicht oder erbrachen sehr bald das Genossene; dann trat ein rasch sich steigender comatöser Zustand ein, in welchem die Thiere nach Eintritt von Tetanus um die 30.—40. Stunde nach der Operation verendeten. Die Section ergab die von Ernst Pick beschriebenen Leberveränderungen: centrale Nekrose der Leberacini, zumeist gleichmässig über die ganze Leber verbreitet. Ausnahmsweise waren einzelne Leberlappen sehr intensiv, andere scheinbar gar nicht betroffen. Noch seltener war — abgesehen von ganz circumscripter Reaction an der Operationsstelle — peritoneale Reizung vorhanden. Die nachstehend mitgetheilten Versuchstabellen beziehen sich sämmtlich auf Versuche, in denen Peritonitis fehlte und der tödtliche

1) Siehe die vorhergehende Arbeit.

Ausgang ausschliesslich auf Rechnung der erzielten weitverbreiteten Leberveränderung gesetzt werden musste.

Um den Harn möglichst frei von Verunreinigung zu erhalten, wurde auf die Reinhaltung der Käfige besonderes Augenmerk verwendet. Die letzte untersuchte und zugleich wichtigste Harnportion wurde regelmässig direct aus der Blase des bereits verendeten Thieres gewonnen. Der aufgefangene Harn wurde thymolisirt und aufs Eis gestellt. Das Auffangen des Harns im Käfig ist erfahrungsgemäss oft mit einem kleinen Verlust verbunden. Auch gelang es nicht immer, den gesammten in einem Tage gelassenen Harn zu gewinnen. Da im vorliegenden Fall nicht im Stickstoffgleichgewicht operirt wurde, so hat dieser Fehler keine wesentliche Bedeutung, da nicht die absoluten Werthe, sondern das relative Verhältniss der stickstoffhaltigen Bestandtheile zu einander für die Deutung maassgebend ist.

Das zur Bestimmung des Gesamtstickstoffes benutzte Verfahren war das von Kjeldahl angegebene. Waren die Harne eiweisshaltig, so wurden sie vor der Bestimmung durch Coagulation von Eiweiss befreit. Der Harnstoff wurde nach Mörner und Sjöquist¹⁾ bestimmt. Dieses Verfahren geht von der Thatsache aus, dass Harn nach Ausfällen mit Chlorbaryum und Barythydrat nur Harnstoff und Ammonsalze an Aetheralkohol abgiebt, so dass eine Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl im Aetheralkoholauszug nach Entfernung des Ammons zur Ermittlung der Harnstoffmenge genügt. Vergleichende Versuche, welche ich mit reinen Harnstofflösungen von bekanntem Gehalte ausführte, ergaben mir sehr befriedigende Werthe. Das von Pflüger und Bohland²⁾ zur Bestimmung des Harnstoffes angegebene Verfahren empfahl sich, abgesehen von Anderem, schon darum nicht für meine Zwecke, weil die Phosphorwolframsäure Zwischenstufen des Eiweisszerfalls, also z. B. Leucin und Tyrosin, nicht fällt, deren Stickstoff somit bei diesem Verfahren als Harnstoff berechnet würde. Die Anwesenheit solcher Zwischenstufen war aber im Hinblick auf deren Auftreten bei acuter gelber Leberatrophie und anderen mit tiefer Störung der Leberfunction verbundenen Krankheitsprocessen von vornherein nicht auszuschliessen. Da die in Frage kommenden Stoffe — Leucin, Tyrosin und andere Amidosäuren — in Alkoholäther unlöslich sind, so können sie die Harnstoffziffer beim Mörner-Sjöquist'schen Verfahren nicht beeinflussen. Auch seitens der Hippursäure und anderen etwa vorhandenen stickstoffhaltigen Säuren war keine Störung zu befürchten, da sie bei Fällung der durch Baryt alkalisch gemachten Flüssigkeit mit Aetheralkohol als Barytsalze in den Niederschlag übergehen.

Die Ammoniakbestimmung führte ich nach Schlösing aus.

Zur Harnsäurebestimmung bediente ich mich zunächst des von Hopkin's³⁾ jüngster Zeit empfohlenen Verfahrens, das nach Vorversuchen

1) Scandinv. Archiv f. Physiologie. Bd. II. S. 438.

2) Pflüger's Archiv. Bd. XXXVIII. S. 575 und Bd. XLIII. S. 30.

3) Chemisches Centralblatt 1892. II. S. 269.

mit normalem Harn bei viel bequemerer Ausführbarkeit gleich gute Zahlen wie das Salkowski-Ludwig'sche lieferte. Dasselbe beruht auf der völligen Unlöslichkeit des sauren harnsauren Ammons in gesättigter Chlorammoniumlösung. Durch Sättigen mit Chlorammonium wird das Ammoniumdiurat gefällt, mit Chlorammoniumlösung ausgewaschen und die daraus durch Salzsäure freigemachte Harnsäure zur Wägung gebracht. Bei stärker ikterischen Harnen der Versuchsthiere ergab sich jedoch eine so bedeutende Verunreinigung mit Farbstoff, dass ich später nur das Salkowski-Ludwig'sche Verfahren benutzte, welches, obgleich in dieser Beziehung auch nicht tadellos, doch eine mindergefärbte Harnsäure lieferte.

Wo die Harnmenge reichte, habe ich stets zwei Einzelbestimmungen ausgeführt. Die mitgetheilten Zahlen stellen die Mittel dieser unter einander zumeist sehr gut übereinstimmenden Analysen dar.

III. Versuche.

Zunächst lasse ich Versuche folgen, bei welchen sich der Hund vor der Operation im Hungerzustand befand.

Versuch I. Hund, 7800 g schweres Hungerthier. Injection von 78 ccm $\frac{n}{40}$ H₂SO₄. Tod 40 Stunden nach der Operation.

Tag	Harnmenge in ccm	Reaction des Harnes	Stickstoffausscheidung in Grammen als				Gesamt-N = 100 ‰		
			Ge- samt-N in 100 ccm	Ammoniak in 100 ccm	Harnsäure in 100 ccm	Harnstoff in 100 ccm	Ammoniak in Proc.	Harnsäure in Proc.	Harnstoff in Proc.
1. u. 2.	200	sauer	2,6319	0,0399	0,0026	2,5855	1,51	0,09	98,23
Operation.									
3.	120	sauer	1,3517	0,0532	0,0072	1,1165	3,93	0,53	82,6
4.	200	sauer	1,9264	0,1015	0,0042	1,5775	5,21	0,21	81,88

Versuch II. Hund, 7,7 kg schweres Hungerthier. Injection von 77 ccm $\frac{n}{40}$ H₂SO₄. Tod 38 Stunden nach der Operation.

Tag	Harnmenge in ccm	Reaction des Harnes	Stickstoffausscheidung in Grammen als				Gesamt-N = 100 ‰		
			Ge- samt-N in 100 ccm	Ammoniak in 100 ccm	Harnsäure in 100 ccm	Harnstoff in 100 ccm	Ammoniak in Proc.	Harnsäure in Proc.	Harnstoff in Proc.
1. u. 2.	200	sauer	1,7612	0,0383	0,0192	1,3314	2,17	1,08	75,42
Operation.									
3.	100	sauer	2,147	0,0777	0,0357	1,8069	3,62	1,66	84,12

Die Ergebnisse der Harnuntersuchung vom 4. Tage theile ich, da sie mir nicht einwurfsfrei scheinen, nicht mit.

Bei Hunden, die bis zur Operation gemischte Kost erhielten, fanden sich dieselben Verhältnisse.

Versuch III. Hund, 11 kg schwer. Vor der Operation gemischte Kost. Injection von $110 \text{ ccm } \frac{n}{40} \text{ H}_2\text{SO}_4$. Tod 36 Stunden nach der Operation.

Tag	Harnmenge in ccm	Reaction des Harnes	Stickstoffausscheidung in Grammen in				Gesamt-N = 100 %		
			Ge- samt-N in 100 ccm	Ammoniak in 100 ccm	Harnsäure in 100 ccm	Harnstoff in 100 ccm	Ammoniak in Proc.	Harnsäure in Proc.	Harnstoff in Proc.
1. u. 2.	500	sauer	1,088	0,0546	0,0009	0,8369	5,01	0,08	76,91
3.	750	sauer	0,8071	0,0371	0,00065	0,6538	4,59	0,08	81
Operation.									
4.	280	sauer	1,1128	0,0602	0,0052	0,8520	5,4	0,46	76,65
5.	30	sauer	1,3966	0,1309	nicht be- stimmt	0,8420	9,37	nicht best.	60,29

Versuch IV. Hund, $4\frac{1}{2}$ kg schwer. Vor der Operation gemischte Kost. Injection von $45 \text{ ccm } \frac{n}{40} \text{ H}_2\text{SO}_4$. Tod 32 Stunden nach der Operation.

Tag	Harnmenge in ccm	Reaction	Stickstoffausscheidung in Grammen in		
			NH ₃ in 100 ccm	Harnsäure in 100 ccm	Harnstoff in 100 ccm
1. Tag	230	sauer	0,0418	0,0013	0,7154
2. "	270	sauer	0,0276	0,0009	0,4530
3. "	200	sauer	0,0831	0,0023	0,7214
Operation.					
4. Tag	80	sauer	0,0392	0,0902	0,908
5. Tag (Harn aus der Blase der Leiche)	15	sauer	0,0252	nicht be- stimmt	nicht be- stimmt

Im Hinblick auf das in vorstehenden Versuchen beobachtete unerwartete Verhalten der Ammoniakausscheidung wurden zwei weitere Versuche an bis zur Operation gefütterten Thieren ausgeführt, bei denen jedoch nur der Vergleich von Gesamtstickstoff und Ammoniak durchgeführt wurde. Um die Säurewirkung, welche die Einfuhr der verdünnten Säure, trotz ihrer kleinen Menge, auf die Ammoniakausfuhr haben könnte, auszugleichen, wurde in dem einen Falle die äquivalente Menge Alkali in die Leber, in dem anderen ins Blut injicirt.

Versuch V. Hund, Gewicht 7800 g. Injection von $78 \text{ ccm } \frac{n}{40} \text{ H}_2\text{SO}_4$, dann der entsprechenden Menge Alkali in die Leber. Tod nach 30 Stunden

Datum	Harnmenge in cem	Reaction des Harnes	Stickstoffausscheidung in 100 cem als		NH ₃ in Proc. Gesammt-N = 100 %
			Gesammt-N	Ammoniak	
1. Tag	850	sauer	0,3587	0,0201	5,6
Operation.					
2. Tag	500	alkalisch	0,5028	0,0169	3,36
3. Tag (Harn aus der Blase der Leiche)	30	sauer	1,8214	0,0382	2,09

Versuch VI. Hund, 7100 g schwer. Injection von 71 cem $\frac{n}{40}$ H₂SO₄ in die Leber und der entsprechenden Menge Natriumbicarbonat ins Blut. Tod nach 30 Stunden.

Datum	Harnmenge in cem	Reaction des Harnes	Stickstoffausscheidung in 100 cem als		NH ₃ in Proc. Gesammt-N = 100 %
			Gesammt-N	Ammoniak	
1. Tag	90 ¹⁾	sauer	0,4483	0,1327	2,95
Operation.					
2. Tag	250	sauer	1,2173	0 01845	1,51
3. Tag (Harn aus der Blase der Leiche)	40	sauer	2,0692	0,0391	1,88

Einen weiteren Versuch, bei welchem genau so wie bei VI verfahren wurde, führe ich nicht an, weil das Versuchsthier nach der Operation keine hochgradigen Vergiftungserscheinungen darbot und sich wieder erholte. Vermuthlich war ein zu grosser Theil der Leber der Verödung entgangen. Bemerkt sei nur, dass auch hier die Ammoniakausscheidung keine Veränderung, namentlich keine Steigerung erkennen liess.

Ferner sei bemerkt, dass die bei der Operation nicht zu umgehende Chloroformnarkose das Verhältniss von Ammoniak zu Gesammtstickstoff nicht ändert.

Versuch VII. Hund, Gewicht 8500 g. Halbstündige Narkose.

	Harnmenge in cem	Reaction des Harnes	Stickstoffausscheidung in 100 cem als		NH ₃ in Proc. Gesammt-N = 100 %
			Gesammt-N	Ammoniak	
24 Std. vor der Narkose	350	sauer	2,009	0,0257	1,25
Narkose.					
24 Std. nach der Narkose	200	sauer	2,3712	0,0216	0,91

1) Es wurde nicht die Tagesmenge verarbeitet.

Die Frage, ob der Harn nach der Operation Carbaminsäure enthält, wurde in drei Versuchen (Vers. VIII—X) zu beantworten versucht. Jedesmal wurde einerseits eine Tagesmenge Harn vor der Leberverödung, andererseits der gesammte Harn, der nach der Operation bis zum Eintritt des Todes, eventuell auch aus der Blase gewonnen wurde, in der von Drechsel ¹⁾ angegebenen Weise verarbeitet. Das Ergebniss war übereinstimmend das folgende. Der Harn vor der Operation lieferte stets eine geringere Menge Kalkniederschlag, welcher den carbaminsauren Kalk enthalten musste, als der Harn nach der Operation. Beim Zusammenbringen mit Wasser ging vom ersteren weniger in Lösung, als vom letzteren; die wässrige Lösung des ersteren trübte sich beim Erwärmen zum Sieden nur sehr wenig, während die gleichbehandelte Probe aus dem Harn nach der Operation sich unter Entwicklung von Ammoniakgeruch deutlich milchig trübte und bald einen mässig reichlichen Niederschlag absetzte. Hiermit dürfte der Nachweis der Carbaminsäure in dem Harn nach der Operation geliefert sein, soweit qualitative Proben derzeit einen solchen gestatten. Zu dem einzig ausschlaggebenden Mittel, der Analyse des vermeintlichen Kalkcarbamats, fehlte es im einzelnen Versuche an Material. Uebrigens haben Nencki und Hahn bei ihren Analysen des Kalkniederschlages in der Regel nur eine entfernte Annäherung an die verlangten Zahlen erzielt, ein Ergebniss, dessen Beweiskraft jenem der qualitativen Proben nicht überlegen ist, mit dem mir daher nicht gedient gewesen wäre.

Im Anschluss an das Gesagte sei erwähnt, dass ich in einem Versuche den Harn auch auf Milchsäure genau untersuchte, jedoch weder vor noch nach der Operation milchsaures Zink erhielt.

IV. Versuchsergebnisse.

Die Durchsicht der mitgetheilten Versuche lässt nur eine durch die Operation constant gesetzte, zumeist sehr deutliche Veränderung der Stickstoffausscheidung erkennen — eine absolut und relativ vermehrte Harnsäureausfuhr. Eine solche Vermehrung haben auch Nencki und Hahn nach der Eck'schen Operation gesehen. Sie weisen darauf hin, dass nach Salkowski's Erfahrungen die Secretion alkalischen Harnes regelmässig eine Mehrausscheidung von Harnsäure nach sich zieht, und halten es für möglich, dass die in ihren Versuchen beobachtete Ausscheidung alkalischen Harns Ursache der Harnsäurevermehrung gewesen sei.

1) Archiv f. Physiologie von Du Bois-Reymond 1891. S. 236. Vgl. auch Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXI. S. 15.

Für meine Versuche passt diese Erklärung nicht, da der Harn der Versuchsthiere stets sauer gefunden wurde. Selbst bei Einführung einer zur Neutralisation der eingeflossenen Säure nöthigen Menge Bicarbonat ins Blut blieb der Harn sauer. (Nur in Versuch V, wo der Säureinfusion eine entsprechende Laugeeinflossung in die Leber folgte, trat darnach für kurze Zeit alkalische Harnsecretion ein.) Der Grund der vermehrten Harnsäureausfuhr muss somit anderswo gesucht werden, und es liegt nahe, ihn in dem von E. Pick nachgewiesenen ausge dehnten Kernschwund der Leber zu suchen, durch welchen Nucleinstoffe zum Zerfall und somit Nucleinbasen, die Vorstufen der Harnsäure, in den allgemeinen Kreislauf gebracht werden.

Als ein unerwartetes Ergebniss muss das beobachtete Verhalten der Harnstoff- und Ammoniakausfuhr bezeichnet werden. Mit Rücksicht auf die Bedeutung, welche die Leber für die Bildung des Harnstoffs besitzt, hatte man sich bei den operirten Thieren einer sehr erheblichen Abnahme des Harnstoffs, einer entsprechenden Zunahme des Ammoniaks zu versehen. Diese Voraussetzung erwies sich aber nur in sehr beschränktem Maasse als richtig. In dieser Beziehung ist es zweckmässig, zwei Stadien in dem Verhalten der operirten Thiere zu unterscheiden, ein Stadium relativen Wohlbefindens und ein zweites der terminalen Symptome, des zunehmenden Comas. Im ersten Stadium, in meinen Versuchen zumindest die ersten 24 Stunden nach der Operation umfassend, trat in Harnstoff- und Ammoniakausscheidung und in ihrem Verhältnisse zur Gesamtstickstoffausscheidung nie eine sicher erkennbare Veränderung gegen die Norm ein. Im zweiten Stadium, den letzten Lebensstunden, war, wenn auch nur in einzelnen Fällen, eine Erhöhung der relativen Ammoniak-, eine Verminderung der relativen Harnstoffausscheidung erkennbar.

Dieses Verhalten steht übrigens nicht vereinzelt da. Es findet sich auch in einzelnen von Nencki und Hahn mitgetheilten Versuchen.¹⁾ Dort nämlich, wo die Thiere nach der Leberausschaltung (Eck'sche Operation und Unterbindung der Arteria hepatica) längere Zeit, etwa 20 Stunden lebten, trat unter drei angeführten Versuchen die relative Ammoniakvermehrung nur einmal deutlich in Erscheinung. So betrug der in Form von Ammoniak ausgeschiedene Stickstoff in dem einen angeführten Fall vor der Operation 4 und 3 Proc., nach der Operation 4,8 Proc. des Gesamtstickstoffs, im anderen Fall vor der Operation 2,1 Proc., nach der Operation 3,3 Proc. Da Nencki und Hahn bei einem normalen Hund dieses Verhältniss zu 3,3—4,3 Proc.

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXII. S. 193.

bestimmt haben, nach ihren Erfahrungen aber bei Hungerthieren noch grössere Schwankungen vorkommen können, so kann in den zwei angeführten Versuchen kaum von einer deutlichen Ammoniakvermehrung die Rede sein.

Die Erfahrungen Weintraud's am leberkranken Menschen lehren ein Gleiches. Das Verhältniss von Ammoniakstickstoff zum Gesamtstickstoff wich in den untersuchten schweren Fällen nicht oder doch nicht auffällig von der Norm ab — auch nach Einfuhr von Ammonsalz —, solange cholämische Symptome fehlten.

Anders gestaltet sich das Verhältniss von Ammoniak und Harnstoff zu Gesamtstickstoff im zweiten Stadium, jenem der Vergiftungssymptome. Die Versuche Slosse's gehören ganz hierher, ebenso jene Versuche von Nencki und Hahn, die in wenigen Stunden zum Tode führten. Wie bereits erwähnt, fand Slosse, wie auch Nencki und Hahn, in den betreffenden Versuchen eine Abnahme der Harnstoffbildung. Slosse sah dabei keine Zunahme der Ammoniakausscheidung, die dagegen in den Versuchen Nencki's und Hahn's deutlich hervortrat. So stieg bei einem Hund (Nr. 1) nach Leberexstirpation das Verhältniss des Stickstoffs im Ammoniak zu jenem im Harnstoff auf 1:13. Weintraud sah bei seinen Patienten in den dem Tode vorangehenden Tagen, zumeist zusammenfallend mit dem Auftreten cholämischer Symptome, eine Steigerung der relativen Ammoniakausscheidung von der Norm auf das Doppelte, in einem Fall auf Ammonsalzzufuhr bis auf 15 Proc. des Gesamtstickstoffs.

Zur Erklärung des von mir beobachteten Verhaltens, wonach die Ammoniakvermehrung im ersten Stadium ganz fehlte und nur im zweiten, wenn auch nicht constant, kenntlich wurde, könnte man zwei Momente geltend machen. Einmal könnte man annehmen, dass der durch die Säureinfusion gesetzte Leberausfall allmählich und namentlich in den letzten Lebensstunden an Umfang gewinnt, dass daher die qualitative Aenderung der Stickstoffausscheidung erst in den letzten Lebensstunden deutlich werden kann. Dies ist aber wenig wahrscheinlich. Ungezwungen ist nur die Vorstellung, dass die später der Nekrose verfallenden Lebergebiere von vornherein infolge der Säureätzung functionsunfähig sind, wenn auch die mikroskopische Untersuchung in der ersten Zeit keine Nekrose nachweist. Erfahrungsgemäss hinkt ja die Kern- und Zellnekrose dem Zelltode um viele Stunden nach. Ein Weitergreifen der Functionsläsion von den durch die Säure betroffenen Centren der Leberacini auf die Umgebung ist — wenn auch nicht ganz sicher auszuschliessen — doch unbewiesen.

Auch für Weintraud's Kranke, bei denen ähnliche Verhältnisse

vorlagen, ist eine rasche Zunahme der cirrhotischen Leberveränderung in den letzten Lebenstagen schon wegen des chronischen Charakters der Gewebserkrankung nicht anzunehmen.

Eine zweite Annahme zur Erklärung des in Frage stehenden Verhaltens wäre die, dass die in der ersten Zeit nach der Operation sich vollziehenden Veränderungen der Harnstoffbildung nicht sofort, sondern erst später in der Harnveränderung zum Ausdruck kämen. Das biesse auf meine Versuche angewandt: der Harn am ersten Tage nach der Operation bringt im Wesentlichen nur bereits vor der Operation gebildeten Harnstoff zur Ausscheidung; der frühzeitige Tod der Thiere, — am zweiten Tage — verhindert, dass die inzwischen eingetretene Veränderung des Stoffwechsels im Harn zum Ausdruck kommt. Eine solche Vorstellung scheint Nencki und Hahn vorzuschweben, wenn sie zur Erklärung der öfter nach der Leberausschaltung ausgeschiedenen grossen Harnstoffquantität auf die noch aus der Zeit vor der Operation im Blut befindliche Harnstoffmenge verweisen. Dies widerspricht nun ganz der sonst beim Hund geltenden Regel, wonach Aenderungen des Stoffwechsels, welche stickstoffhaltige Körperbestandtheile betreffen, sicher vor Ablauf von 24 Stunden in der Aenderung der Stickstoffausfuhr wahrnehmbar werden. Wäre der nach der Operation ausgeschiedene Harnstoff nicht frisch entstanden, sondern nur aus den Geweben ausgeschwemmt, und gälte das Gleiche für das Ammoniak, dann könnte allerdings das Verhältniss der beiden zu einander unverändert bleiben, allein ihre Gesamtmenge müsste sehr rasch abnehmen, was im gegebenen Falle nicht zutrifft. Die Abnahme der Stickstoffausscheidung nach der Operation hält sich, wenn auch vorhanden, doch in bescheidenen, dem Hungerzustand der Thiere entsprechenden Grenzen. Und da das Verhältniss von Ammoniak zu Harnstoff sich kaum ändert, so muss die Fähigkeit der Leber, aus Ammoniak Harnstoff zu bilden, noch in genügendem Umfang erhalten sein — oder es müsste unsere derzeitige Auffassung der Harnstoffbildung in irgend einem Punkte nicht zureichen.

Ich glaube, dass sich das ganze Verhalten ungezwungen mit der naheliegenden Annahme erklären lässt, dass sich in der letzten Lebenszeit, wo sich die cholämischen Symptome entwickeln, dem zweiten Stadium meiner Versuche, eine tiefgreifende Abnahme aller vitalen Functionen — die allerdings in den nervösen Symptomen, dem Coma, am ehesten zum Ausdruck kommt — vollzieht, welche in letzter Reihe auch die elementarsten chemischen Leistungen des Organismus, darunter die Harnstoffbildung, trifft. Nach dieser Auffassung steht der Gang des Processes: Leberausfall, Intoxication, eventuell

Störung der Harnstoffausscheidung, ganz im Gegensatz zu der von Nencki und Hahn besonders scharf vertretenen Anschauung, wonach der ursächliche Zusammenhang dem Schema folgt: Leberausfall, Störung der Harnstoffbildung, Intoxication. Nach Nencki wäre die Cholämie eine Art Urämie, nach obiger Auffassung aber eine Intoxication eigener Art.

Beide Vorstellungsweisen können sich auf Thatsachen stützen. Was mir aber entschieden gegen Nencki's Vorstellungsweise zu sprechen scheint, ist die mir selbst überraschende und nun einmal nicht wegzuleugnende Beobachtung, dass Hunde unter Umständen nach Leberverödung typische schwere Vergiftungssymptome zeigen und unter solchen zu Grunde gehen, ohne dass auch der letzte im Leben gebildete Harn eine Abweichung im Verhältnisse von Ammoniak zum Gesamtstickstoff erkennen lässt. Die Störung der Harnstoffbildung ist sonach nicht zur Entwicklung des Vergiftungsbildes nothwendig, sie braucht derselben daher auch nicht zeitlich voranzugehen. Damit stehen nicht blos meine, sondern auch Slosse's, Weintraud's und zum Theil auch Nencki's und Hahn's Erfahrungen im besten Einklang. Weintraud gelangt zu der Ansicht, dass die harnstoffbildende Function der Leber eine für den Organismus derart bedeutsame ist, dass wahrnehmbare Störungen derselben sich mit dem Fortbestehen des Lebens nicht vereinbaren lassen. Bei unserer geringen Kenntniss der Leberfunctionen und der intermediären Stoffwechselvorgänge ist jedoch durchaus die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass die Leber neben dem Vermögen der Harnstoffbildung irgend eine andere nicht minder lebenswichtige Function besitzt, deren Ausfall zur Vergiftung und zum Tode führt, bevor noch die Harnstoffbildung einschneidend geschädigt worden ist. Diese Auffassung scheint mir sogar die näherliegende zu sein.

Was anscheinend am meisten dieser Auffassung widerspricht, ist das von Nencki, Pawlow und ihren Mitarbeitern beobachtete Verhalten der Hunde mit einfacher Eck'scher Fistel. Diese Thiere boten in vielen (nicht in allen) Fällen das Bild einer Intoxication dar, bestehend in dem Auftreten von Anfällen, als deren wichtigste Symptome Ataxie, Excitation mit Convulsionen, Anästhesie und Amaurose hervorzuheben sind. Diese Anfälle traten mitunter schon am 10. Tage nach der Operation, zumeist später, namentlich nach Fleischezufuhr, ein, sie führten manchmal schon beim ersten Auftreten zum Tode, in anderen Fällen bei ihrer Wiederholung, manche Thiere erholten sich, nachdem sie eine Anzahl schwacher Anfälle durchgemacht hatten, völlig. Sobald sich die ersten Vergiftungssymptome zeigten, erwies

sich die Ausscheidung des Ammoniaks als gesteigert. Das Verhältniss von Ammoniak zu Gesamtstickstoff erreichte 20 Proc. Der Harn solcher Thiere zeigte ferner einen gesteigerten Gehalt an Carbaminsäure. Da nun Einführung von carbaminsaurem Natrium oder Calcium in die Blutbahn Vergiftungssymptome auslöste, die in vieler Beziehung mit den erwähnten Ausfallserscheinungen zusammenfielen, da ferner die stomachale Einführung dieser Salze bei normalen Thieren keinerlei Wirkung hatte, wohl aber bei Thieren mit Eck'scher Fistel die typischen Anfälle hervorrief, so gelangen Nencki und seine Mitarbeiter dazu in der Carbaminsäure, als der nächststehenden Vorstufe des Harnstoffs, das toxische Princip dieser Anfälle zu sehen und die Wirkung der Leberausschaltung auf den Ausfall der Harnstoffsynthese zurückzuführen. Niemand wird sich dem bestechenden Eindruck dieser Kette von Thatsachen und Ueberlegungen entziehen können. Bei nüchterner Betrachtung kann man aber nicht übersehen, dass diese ganze Schlussweise, wenn überhaupt, dann nur für die beschriebenen Anfälle, nicht aber für die acute Leberausschaltung Geltung haben kann. Wie schon E. Pick hervorgehoben hat, fällt das Vergiftungsbild, das sich nach Säureinfusion in die Leber entwickelt, im Wesentlichen mit dem von Slosse beschriebenen und auch mit dem von Nencki, Pawlow und Genossen nach Leberextirpation oder Combination von Eck'scher Fistel mit Arterienligatur beobachteten zusammen. Es fehlt ihm das charakteristische Excitationsstadium, das Coma überwiegt, die Krämpfe treten nur ganz gegen das Ende des Lebens ein. Durch das Ueberwiegen des Comas stehen auch die Symptome der Cholämie am Menschen diesem Symptomenbild nahe. Die Anfälle nach der Eck'schen Operation aber sind hervorragend durch Reizungssymptome characterisirt. Schon dieser Unterschied muss gegen eine Identificirung der in den beiden Fällen wirksamen Momente einnehmen.

In der That macht das beschriebene Verhalten der Hunde nach Anlegung der Eck'schen Fistel, das späte und wiederholte Auftreten von Krankheitsanfällen, den Eindruck einer chronischen Vergiftung etwa analog der Cachexia strumipriva¹⁾ der Hunde, und bei solchen chronischen Processen sind die auftauchenden Symptome viel weniger

1) Die Aehnlichkeit der von den russischen Forschern beschriebenen Anfälle mit jenen, die nach Schilddrüsenausschaltung beobachtet werden, ist bis auf den Abgang einer psychischen Excitation eine geradezu auffällige. Sie erstreckt sich namentlich auch auf das Eintreten der Anfälle in Anschluss an die Fütterung oder eine starke psychische Erregung. Im Uebrigen vergleiche man die Darstellungen über Schilddrüsenkachexie von Schiff und seinen zahlreichen Nachfolgern.

der Ausdruck immer neuer acut auftretender toxischer Insulte, als vielmehr bereits Folge einer krankhaften Veränderung wichtiger, namentlich nervöser Apparate. Wer würde sich getrauen, aus dem Bilde des chronischen Phosphorismus, Morphinismus, Cocainismus den Symptomencomplex der acuten Phosphor-, Morphin-, Cocainvergiftung zu construiren? Die im vorliegenden Fall vorhandene Verschiedenheit acuter Ausfallssymptome und der „Anfälle“ kann daher im chronischen Charakter der durch die Eck'sche Fistel gesetzten Erkrankung, wo nicht in einer totalen Verschiedenheit des giftigen Principes gelegen sein. Wie dem auch sei, so viel ist klar, dass zur Erklärung der nach acutem Ausfall der Leberfunction eintretenden Symptome nur die in diesem Fall gefundenen Stoffwechselveränderungen ohne Weiteres herangezogen werden können, nicht aber die bei chronischem Verlauf nachweisbaren.

Diese Bemerkungen dürften mit Nutzen auch auf die von den russischen Forschern in den Vordergrund gestellte Theorie der Carbaminsäureintoxication Anwendung finden. Wie bereits oben erwähnt, haben meine Versuche das Thatsächliche ihrer Angaben bestätigt. Obgleich die Ammoniakausscheidung sich in meinen Versuchen nach der Operation nicht constant als gesteigert erwies, waren doch die Reactionen auf Carbaminsäure viel deutlicher als vordem. Dieser Befund scheint zunächst der Auffassung von Pawlow, Nencki und Genossen günstig. Dennoch halte ich dieselbe vorläufig, wenn auch für beachtenswerth, doch durchaus nicht für sichergestellt.

Hier entscheidet vor Allem das quantitative Moment. Wenn es auch an guten Methoden zur Bestimmung der Carbaminsäure fehlt, so geben doch die Ammoniakzahlen Anhaltspunkte zur Beurtheilung ihrer Menge. Die zur Ammoniakbestimmung benutzten Verfahren von Schlösing und Schmiedeberg ergeben nämlich neben dem Ammon der Ammonsalze auch das aus der Carbaminsäure durch Zersetzung entstehende.

Versetzt man, wie ich mich durch eigene Versuche überzeugt habe, carbaminsaures Ammon mit Kalkhydrat, so ist nach 3 Tagen die Carbaminsäure völlig unter Bildung von CO_2 und NH_3 zersetzt.¹⁾

Versetzt man, um nach Schmiedeberg das Ammon als Platinsalmiak zu fällen, den Harn mit Platinchlorwasserstoffsäure und lässt

1) Soweit dem Schlösing'schen Verfahren in seiner Anwendung auf Hundeharn eine Ungenauigkeit anhaftet, besteht sie in der allmählichen Einwirkung des Kalkhydrats auch auf andere stickstoffhaltige Substanzen, als Ammoniak und Carbaminsäure, wodurch etwas zu hohe Zahlen bedingt werden. Für die nachfolgende Discussion ist dieser Umstand gleichgültig.

24 Stunden stehen, so muss die etwa vorhandene Carbaminsäure gänzlich zersetzt werden und das daraus abgespaltene Ammon in den Niederschlag übergehen. Die nach diesen beiden Methoden erhaltenen Ammonzahlen zeigen somit, wie hoch sich der Gehalt an Carbaminsäure besten Falls, den Gehalt an anderen Ammonverbindungen gleich Null gesetzt, belaufen kann.

Rechnet man die in meinen Tabellen verzeichneten NH_3 -Stickstoffwerthe entsprechend der Auffassung, dass das carbaminsaure Ammon die nächste Vorstufe des Harnstoffs ist, auf dieses Salz um (2 Moleküle $\text{NH}_3 = 34$ entsprechen 1 Molekül $\text{CONH}_2(\text{ONH}_2) = 78$), so ergibt sich ein durchschnittlicher Procentgehalt des Harns von 0,125, der höchste im Versuch III von 0,3. Die grösste in der Tagesmenge vorgefundene Quantität von carbaminsaurem Ammon stellte sich dann (Versuch I) zu 0,46 g, in der Regel betrüge die Tagesmenge, von den Fällen, wo nicht der Harn von 24 Stunden zur Verfügung stand, ganz abgesehen, nur 0,1—0,3 g. Bedenkt man, dass die carbaminsauren Salze ihrer Löslichkeit und Diffusibilität nach sehr leicht ihren Weg in die Nieren finden müssen, dass das von Drechsel und seinen Schülern nachgewiesene, dann neuerdings von Abel und Muirhead, Nencki und seinen Mitarbeitern und auch von mir bestätigte Auftreten von Carbaminsäure im Harne die Harnfähigkeit desselben ausser Zweifel setzt, so muss diese Ausscheidungsgrösse als sehr klein bezeichnet werden. Jedenfalls berechtigt sie nicht zu einem Rückschluss auf Anhäufung von carbaminsaurem Salz im Thierkörper. Nur im Falle, dass das carbaminsaure Salz eine selten starke Giftwirkung besässe, könnte trotz der geringen im Harn erscheinenden Mengen daran gedacht werden, dass in meinen Versuchen Carbaminsäure-Anhäufung die Todesursache war. Allein in dem Maasse toxisch ist carbaminsaures Salz, wie aus Pawlow's und Massen's Versuchen hervorgeht, durchaus nicht. Eine intravenös beigebrachte Dosis von 0,6 g pro Kilo ruft leichte Convulsionen hervor; um schwere Vergiftung, unter Umständen vom Tode gefolgt, zu veranlassen, bedarf es noch grösserer Dosen. Thiere, wie ich sie zumeist benutzt habe, von etwa 7 kg Gewicht, müssten zur Hervorbringung der ersten Krampfsymptome zumindest 3—4 g carbaminsaures Natron in ihren Körperflüssigkeiten haben. Der Gehalt des Blutes an carbaminsaurem Natron müsste im Moment der Intoxication (die Blutmenge zu rund 7 Proc. des Körpergewichtes angenommen) 8,6 Proc., der Gehalt der Körperflüssigkeiten überhaupt (Blut, Lymphe, das Wasser des Protoplasmas eingerechnet und zu 60 Proc. des Körpergewichtes angenommen) 1 Proc. betragen. Und unter solchen Umständen sollen im Harn

keine höheren als die angeführten Mengen von Carbatat zur Ausscheidung gelangen? Dies wäre ganz ohne Analogie. Der Procentgehalt des Harnes an harnfähigen Stoffen ist bekanntlich ein höherer als jener des die Niere durchströmenden Blutes. Hier sollte das Gegentheil gegeben sein? Bringt man sonst ein wasserlösliches Salz bei functionirenden Nieren nach und nach in kleinen Mengen in den Kreislauf — ähnlich wie dies nach der Vorstellung Nencki's bei der Bildung der Carbaminsäure durch den Stoffwechsel geschieht —, so tritt eine Anhäufung desselben im Körper nicht ein, und man findet es sehr bald und in grösster Menge im Harn wieder. Die Versuche, die C. Ludwig's Schüler v. Brasol¹⁾, Klikowitsch²⁾ und andere betreffend die Beibringung grosser Mengen indifferenten Stoffe ausgeführt haben, zeigen, dass es geradezu einer Ueberschwemmung des Organismus mit concentrirter Salzlösung bedarf, um die Fähigkeit der Nieren, das eingebrachte Salz sofort zu beseitigen, zu übercompensiren. An eine einfache Anhäufung von Carbatat im Thierkörper könnte daher nur gedacht werden, wenn es im Harn in grossen Mengen, mindestens zu einigen Grammen im Tag ausgeschieden würde. Da das auch nicht entfernt der Fall ist, so kann ich der Carbaminsäure als toxischem Agens wenigstens für meine Versuchsanordnung und für die acute sich an den Leberausfall anschliessende Vergiftung überhaupt keine Bedeutung beimessen. Inwiefern aber Nencki und Pawlow im Rechte sind, die Carbaminsäure für die Symptome der nach der Eck'schen Operation sich entwickelnden chronischen Intoxication verantwortlich zu machen, entzieht sich an dieser Stelle noch der Betheilung.

Das Ergebniss meiner Versuche lässt sich sonach dahin zusammenfassen, dass die ausgedehnte Leberverödung durch Säureinfusion beim Hund eine merkliche Vermehrung der Harnsäureausfuhr und das Auftreten von Carbaminsäure zur Folge hat, dass sie jedoch das Verhältniss des Ammoniaks zum Gesamtstickstoff und Harnstoff entweder gar nicht oder nur in den letzten Lebensstunden im Sinne einer geringen Mehrausscheidung von Ammoniak ändert, dass sie endlich den Tod nach sich zieht, ohne dass mit Sicherheit oder auch nur Wahrscheinlichkeit eine Störung der Harnstoffbildung und eine daran sich anschliessende Anhäufung von Ammoniak oder Carbaminsäure im Organismus als Todesursache angesehen werden kann.

Prag, im November 1893.

1) Archiy f. Physiologie von Du Bois-Reymond 1884. S. 211.

2) Ebenda. 1886. S. 518 ff.