XIX.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie
zu Strassburg.

56. Die Bildung des Harnstoffes in der Leber.

Von

W. v. Schroeder.

In einer früheren Arbeit¹⁾ habe ich den Nachweis geliefert, dass bei künstlicher Durchblutung weder der Muskel, noch die Niere im Stande ist, eine Umwandlung von kohlensaurem Ammon in Harnstoff zu bewirken, während diese Synthese unter den gleichen Verhältnissen in der überlebenden Leber sehr leicht von Statten geht.²⁾ Diese Beobachtungen sind mittlerweile von Salomon³⁾ nachgeprüft und in allen Beziehungen bestätigt worden. Wenn aus obigen Versuchen mit gewisser Wahrscheinlichkeit sich schliessen liess, dass auch im lebenden Organismus die Leber allein das Organ ist, welchem ausser der Glykogen- und Gallenbildung noch die wichtige Function obliegt, das stetig im Kreislauf sich bildende Ammoniak in Harnstoff überzuführen und so ein heftiges Gift in einen indifferenten Körper zu verwandeln, so war es doch nothwendig, den umgekehrten Versuch anzustellen und zu zeigen, dass im lebenden Thier nach Anschluss der Leber aus der Circulation eine Umwandlung des kohlen-sauren Ammons in Harnstoff nicht mehr stattfindet.

1) Dieses Archiv. Bd. XV. S. 364.

2) E. v. Cyon hat im Centralbl. f. med. Wissensch. 1883. S. 544 Prioritätsrechte in Bezug auf die Entdeckung der harnstoffbildenden Function der Leber, welche er bereits 1870 (Centralbl. f. med. Wissensch. Nr. 37) gemacht haben will, geltend gemacht. Ich habe es nicht für nothwendig gehalten, darauf speciell zu antworten. Jeder, der mit der Literatur der physiologischen Chemie bekannt ist, weiss, dass die Leberdurchleitungen Cyon's, bei denen nur die Liebig'sche Titrationsmethode angewandt wurde, zu gar keinem Schluss in Bezug auf den Harnstoff berechtigten, wie denn auch Niemand ausser dem Autor dieselben als Beweis der erwähnten Function angesehen hat.

3) Virchow's Archiv. XCVII. Bd. S. 149.

Bevor ich über dieser Frage gewidmete Versuche berichte, sei hier noch eine Durchblutung der Leber angeführt, die, nach Abschluss meiner früheren Arbeit gemacht, hier zweckmässig ihren Platz finden kann.

Die Versuchsanstellung sowie die Methode der Harnstoffbestimmung waren dieselben, wie sie in der eingangs genannten Arbeit ausführlich angegeben sind. Es wurde nur in dem folgenden Versuch ausser der von mir gewöhnlich benutzten Harnstoffbestimmungsmethode noch eine Parallelbestimmung ausgeführt, bei welcher das Eiweiss nicht durch Alkohol, sondern durch Erhitzen des Blutes mit etwas Essigsäure und dem mehrfachen Volum Wasser coagulirt wurde, um die Grösse des in letzterem Falle vermuthlich eintretenden Verlustes beurtheilen zu können.

Versuch 1.

Durchblutung einer Hundeleber.

Von einem grossen Hunde wurden 1100 ccm Blut entnommen. Ein kleiner Hund wird durch Verbluten getödtet und dessen Leber zum Versuche benutzt. Die vereinigte Blutmasse von 1600 ccm floss einmal durch die Leber, um Gleichmässigkeit der Mischung zu erzielen. Dann wurden 300 ccm zur Analyse I entnommen. Die Menge wurde grösser gewählt, da in diesem Fall auch eine Zuckerbestimmung ausgeführt wurde.

Anfang des Ammoniakzusatzes $\frac{3}{4}$ 2 Uhr. Anzahl der nach Ammoniakzusatz durchgeflossenen Liter Blut = 25. Dauer der Durchleitung 5 Stunden. Die Leber blieb in den ersten 4 Stunden weich und normal gefärbt, in der letzten wurde sie dunkler und härter.

Zugesetzt wurden 40 ccm einer Lösung von ameisensaurem Ammon = 0,8 g NH_3 . Die Leber wog am Schluss des Versuches 290 g.

I. Zusammensetzung des Blutes bei Beginn der Durchströmung.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 3,4256 g Blut gaben 0,8100 g Trockensubstanz = 23,64 Proc.

b) 5,0010 g = = 1,1812 g = = 23,61 =

Mittel = 23,62 Proc.

Harnstoffbestimmung.

100 ccm Blut entsprachen 25 ccm der wässrigen Harnstofflösung.

a) 12,25 ccm derselben gaben 6,63 ccm CO_2

b) 10,0 = = = 5,41 = CO_2

25 ccm entsprechen demnach nach

a) = 14,52 ccm CO_2 ,

b) = 14,52 = CO_2

im Mittel = 14,52 ccm CO_2 = 0,0512 $\overset{+}{\text{U}}$

Das Blut enthielt also 23,62 Proc. Trockensubstanz und 0,0512 Proc. $\overset{+}{\text{U}}$.

II. Zusammensetzung des Blutes am Schluss des Versuches.

Trockensubstanzbestimmung.

a)	4,4487 g Blut gaben	1,0412 g Trockensubstanz	=	23,40 Proc.
b)	6,4392 g	=	1,5170 g	= 23,55
				<hr/>
				Mittel = 23,47 Proc.

Harnstoffbestimmung.

A. Gewöhnliche Methode.

100 ccm Blut entsprechen 25 ccm wässriger $\overset{+}{U}$ -Lösung.

a) 12,8 ccm derselben gaben 13,71 ccm CO_2

b) 7,7 = = = 8,50 = CO_2

25 ccm entsprechen nach a)	=	26,79 ccm CO_2	=	0,0946 $\overset{+}{U}$
= b)	=	27,62 = CO_2	=	0,0975 $\overset{+}{U}$
				<hr/>
				im Mittel = 0,0966 $\overset{+}{U}$

B. Coagulation des Blutes mit Essigsäurezusatz. Das Blut wird in das 5fache Volum heissen Wassers gegossen und durch Essigsäure das Eiweiss zur Coagulation gebracht. Das Filtrat wird nach Erkalten mit Bleiessig versetzt, der Niederschlag abfiltrirt und das überschüssige Blei durch Schwefelwasserstoff entfernt. Dann wird der Harnstoff mit salpetersaurem Quecksilberoxyd gefällt und wie sonst bestimmt.

a)	100 ccm Blut =	25 ccm wässriger $\overset{+}{U}$ -Lösung
	8,0 =	derselben gaben 8,0 ccm CO ₂
	25,0 =	entsprechen 25,0 ccm CO ₂ = 0,0883 g $\overset{+}{U}$
b)	100 ccm Blut =	50 ccm wässriger $\overset{+}{U}$ -Lösung
	15,5 =	derselben gaben 7,66 ccm CO ₂
	50,0 =	entsprechen 24,74 ccm CO ₂ = 0,0873 g $\overset{+}{U}$
Es waren mithin gefunden worden nach B. a)		= 0,0883 Proc. $\overset{+}{U}$
B. b)		= 0,0873 = $\overset{+}{U}$
		<hr/>
		im Mittel = 0,0878 Proc. $\overset{+}{U}$

Da die gewöhnliche Bestimmungsmethode einen Gehalt von 0,0961 Proc. $\overset{+}{U}$ ergeben hatte, so ist durch das Erhitzen ein Verlust von 0,0961 — 0,0878 Proc. = 0,0083 Proc. verursacht worden. Auf die vorhandene Harnstoffmenge berechnet, ergibt dies einen Fehler von 8,26 Proc.

Es hatte demnach das Blut enthalten

bei Beginn der Durchblutung	=	0,0512 Proc.	$\overset{+}{U}$
am Schluss des Versuches	=	0,0961 Proc.	$\overset{+}{U}$
<hr/>			

Der Harnstoffgehalt hat um 87,69 Proc. des ursprünglich vorhandenen zugenommen. — Die absolute im Versuch entstandene Harnstoffmenge beträgt = 0,584 g.

Von den Resultaten, zu denen Salomon in seiner Arbeit gelangt ist, sind es zwei, welche hier unser Interesse in Anspruch nehmen müssen. Erstlich die Beobachtung, dass selbst 7 Stunden nach dem Tode des Thieres in dessen Leber beim Durchblutungsversuch Bildung von Harnstoff aus kohlensaurem Ammon stattfand, wie dies an einer Hammelleber festgestellt wurde. Bunge und Schmiedeberg¹⁾ haben in ihrer bekannten Arbeit über die Bildung der Hippursäure gezeigt, dass in einer Hundeniere, die zweimal 24 Stunden auf Eis gelegen hatte, beim Durchleitungsversuch noch Hippursäure aus Benzoesäure und Glykokoll entstand. In meinen Leberdurchströmungsversuchen wurde immer möglichst rasch nach dem Tode des Thieres die Durchleitung begonnen. Es zeigte sich in der That, dass die Bildung der bei Weitem grössten Menge von Harnstoff in den zwei ersten Stunden erfolgte, während die nächsten nur eine relativ geringe Vermehrung lieferten. Da in diesen Fällen das Organ in stetem Contact mit Blut war und dennoch seine Fähigkeit der Harnstoffbildung so stark sank, stand ein völliges Schwinden derselben zu vermuthen, falls die Blutzufuhr erst mehrere Stunden nach dem Tode des Thieres begonnen wurde. In dieser Beziehung ist nun der erwähnte Versuch Salomon's interessant, denn er zeigt, dass eine Leber, die 7 Stunden ohne Blutzufuhr gewesen, dennoch ihre harnstoffbildende Function noch besass. Ferner hat Salomon den Satz von der harnstoffbildenden Function der Leber, den ich nur für den Hund bewiesen hatte, erweitert und den Nachweis geliefert, dass die Leber des Pflanzenfressers — er benutzte die vom Hammel — die gleiche Fähigkeit der Umwandlung des kohlensauren Ammons in Harnstoff besitzt.

So leicht die Ausschaltung der Niere beim Hunde ist, so ausserordentliche Schwierigkeiten stellen sich der Absicht, bei der Leber das Gleiche zu erreichen, entgegen. Zum Zweck der Entscheidung der Frage, ob kohlensaures Ammon auch nach Ausschluss der Leber aus dem Kreislauf in Harnstoff übergeht, konnte an folgende zwei Arten der Versuchsanordnung gedacht werden. Entweder man schaltete die Leber aus und beobachtete, ob jetzt nach Einführung von kohlensaurem Ammon dasselbe unverändert in den Harn überging, oder man schaltete die Leber und die Niere aus der Circulation aus, bestimmte den Harnstoffgehalt des Blutes und stellte fest, ob eine

1) Dieses Archiv. VI. Bd. S. 233.

subcutane oder intravenöse Einführung von Ammoniaksalzen Steigerung der Harnstoffmenge des Blutes bewirkte. Es war leicht vor auszusehen, dass das erste Verfahren weniger Aussicht auf Erfolg geben konnte. Die Ausschaltung der Leber ist beim Hund ein so gewaltiger Eingriff, dass auf eine hinreichende Lebensdauer und genügende Harnabsonderung kaum zu rechnen war. Ich wählte daher die zweite Art der Versuchsanstellung. Letztere hat wieder das Missliche, dass nach Beendigung der eingreifenden Operation eine Blutentnahme zum Zweck der Bestimmung des Harnstoffgehaltes des Blutes gemacht werden musste. Dieser Umstand, sowie der toxische Einfluss des Ammoniaks, welcher, ein Nichtstattfinden des Uebergangs in Harnstoff vorausgesetzt, bei den Thieren, die das Gift weder auszuschcheiden, noch umzuwandeln vermochten, sich doppelt geltend machte, mussten deren Ende erheblich beschleunigen.

Die weiter unten mitgetheilten Experimente, in denen nach Leber- und Nierenausschaltung eine Injection von Ammoniaksalzen stattfand, weisen denn demgemäss auch nur eine Versuchsdauer von 55 Minuten bis 1 Stunde 30 Minuten auf. Die Beweiskraft derselben wird wesentlich davon abhängen, ob diese Zeit als ausreichend erachtet werden muss, um innerhalb derselben eine Zunahme des Harnstoffgehaltes des Blutes hervortreten zu lassen, falls nach Ausschluss der Leber noch Umwandlung von kohlensaurem Ammon in Harnstoff stattfindet. Da die vorliegenden Stoffwechselversuche mit Fütterung von Ammoniaksalzen, aus denen nur die Umwandlungsgrösse für 24 Stunden zu ersehen ist, über die Schnelligkeit des Eintritts der Harnstoffsynthese kein Urtheil gestattete, habe ich ein solches zu gewinnen gesucht, indem ich die Grösse der innerhalb ca. 60 Minuten erfolgenden Steigerung der Harnstoffmenge des Blutes bei Thieren, an denen nur die Nephrotomie ausgeführt und Ammoniak injicirt war, bestimmte. Nach Ausführung der Operation wurde aus der Carotis Blut entnommen, um dessen Harnstoffgehalt zu ermitteln. Dann wurde in eine Metatarsalvene sehr langsam Ammoniaksalzlösung injicirt. Nach ca. 60 Minuten wurde wieder eine Blutentziehung gemacht und die Aenderung im Harnstoffgehalt festgestellt. Das Ergebniss zeigen die folgenden zwei Versuche.

Versuch 2.

Nierenexstirpation.

Es wurde an einem männlichen Hunde von 19 kg Körpergewicht, welcher einen Tag gehungert hatte, in der Chloroformnarkose die Nephrotomie ausgeführt. Nach beendeter Operation wird aus der Carotis Blut entzogen und mit der Injection des Ammoniaksalzes in die bereits

vorher freigelegte Metatarsalvene begonnen. Es wurden 20 ccm einer Lösung von carbaminsaurem Ammon $= 0,7$ g NH_3 eingeführt. Es trat lebhaft psychische Erregung und leichtes Zittern des Thieres ein, auch 2maliges Erbrechen. Schwerere Vergiftungssymptome zeigten sich nicht. 68 Minuten nach Beginn der Ammoniakzufuhr wird das Thier durch Verbluten getödtet. Es war etwa 15 Minuten vor Schluss des Versuches völlig normal und wanderte umher.

I. Zusammensetzung des Blutes bei Beginn des Versuches.

Trockensubstanzbestimmung.

a)	10,5737 g Blut gaben	2,1881 g Trockensubstanz	$= 20,70$ Proc.
b)	8,2708 g	$= 1,7202$ g	$= 20,80$
			Mittel $= 20,75$ Proc.

Harnstoffbestimmung.

59,41 g Blut	$= 25$ ccm wässriger $\overset{+}{\text{U}}$ -Lösung
a)	11,9 = derselben gaben 1,83 ccm CO_2
	25 = entsprechen 3,84 ccm CO_2
b)	11,5 = gaben 1,93 ccm CO_2
	25 = entsprechen 4,18 ccm CO_2

100 g Blut gaben nach a)	$= 6,49$ ccm CO_2	$= 0,0228$ $\overset{+}{\text{U}}$
b)	$= 7,03$ = CO_2	$= 0,0246$ $\overset{+}{\text{U}}$

II. Analyse des Blutes am Schluss des Versuches.

Trockensubstanzbestimmung.

a)	11,0920 g Blut gaben	2,3502 g Trockensubstanz	$= 21,19$ Proc.
b)	9,8128 g	$= 2,0803$ g	$= 21,20$

Harnstoffbestimmung.

125,32 g Blut	$= 25$ ccm $\overset{+}{\text{U}}$ -Lösung
	11,0 = derselben gaben 6,64 ccm CO_2
	25 = entsprechen 15,09 ccm CO_2

100 g Blut	$= 12,04$ ccm CO_2	$= 0,0424$ Proc. $\overset{+}{\text{U}}$
------------	-----------------------------	--

Es hatte das Blut enthalten:

bei Beginn des Versuches nach a)	$= 0,0228$ Proc. $\overset{+}{\text{U}}$
b)	$= 0,0246$ = $\overset{+}{\text{U}}$
im Mittel $= 0,0237$ Proc. $\overset{+}{\text{U}}$	

am Schluss des Versuches (68 Min. später) $= 0,0424$ = $\overset{+}{\text{U}}$

Es hatte mithin eine Zunahme des Harnstoffgehaltes stattgefunden, die 78,31 Proc. des beim Beginn des Versuches vorhandenen betrug.

Versuch 3.

Nierenexstirpation.

Es wird ein männlicher Hund von 7 kg Körpergewicht in der Chloroformnarkose nephrotomirt. Nach beendeter Operation wird ihm aus der Carotis Blut entnommen und in eine Metatarsalvene eine Lösung von ameisensaurem Ammon $= 0,3$ g NH_3 sehr langsam injicirt. Es zeigen

sich bald Symptome der Ammoniakvergiftung, Zittern und bedeutende Zunahme der Reflexerregbarkeit, die sich schliesslich bis zu einigen leichten Tetanusanfällen steigerte. 50 Minuten nach Beginn der Ammoniakzufuhr wird das Thier durch Verbluten getödtet.

I. Analyse des Blutes bei Beginn des Versuches.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 2,9731 g Blut gaben 0,5688 g Trockensubstanz = 19,13 Proc.

b) 4,2622 g " " 0,8178 g " = 18,95 "

Mittel = 19,04 Proc.

Harnstoffbestimmung.

92,66 g Blut = 25 ccm $\overset{+}{U}$ -Lösung
 11,8 = derselben gaben 6,16 ccm CO₂
 25,0 = entsprechen 13,05 ccm CO₂

100 g Blut = 14,84 ccm CO₂ = 0,0534 Proc. $\overset{+}{U}$

II. Analyse des Blutes am Schluss des Versuches.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 5,9170 g Blut gaben 1,0651 g Trockensubstanz = 18,00 Proc.

b) 3,6547 g " " 0,6662 g " = 18,23 "

Harnstoffbestimmung.

158,0 g Blut = 25 ccm $\overset{+}{U}$ -Lösung
 11,7 = derselben gaben 22,54 ccm CO₂
 25,0 = entsprechen 48,17 ccm CO₂

100 g Blut = 30,48 ccm CO₂ = 0,1076 Proc. $\overset{+}{U}$

Es hatte das Blut enthalten

bei Beginn des Versuches — 0,0534 Proc. $\overset{+}{U}$

am Schluss des Versuches (50 Min. später) — 0,1076 = $\overset{+}{U}$

Es hatte also eine Zunahme des Harnstoffgehaltes stattgefunden, die 101,49 Proc. des beim Beginn des Versuches vorhandenen betrug.

Aus den letzten beiden Versuchen geht hervor, dass die Umwandlung von kohlenisaurem Ammon in Harnstoff ein relativ rasch vor sich gehender Process ist, denn innerhalb von ca. 60 Minuten hat eine Steigerung des Harnstoffgehaltes des Blutes um 78—101 Proc. stattgefunden. Nephrotomie allein ohne Zufuhr von Ammoniaksalzen bedingt im Vergleich hierzu nur eine langsame Anhäufung von Harnstoff im Blute. So fand ich ¹⁾ bei einem nephrotomirten Hunde, welcher 0,045 Proc. Harnstoff zur Zeit der Operation im Blut besass, nach 27 Stunden 0,208 Proc., also etwa die 4½fache Menge. In Versuch 3 ist durch Ammoniakzufuhr innerhalb 50 Minuten der Harnstoffgehalt des Blutes bereits auf das Doppelte gestiegen, was einer etwa 10 mal so grossen Schnelligkeit der Harnstoffbildung entspricht.

1) Dieses Archiv. XV. Bd. S. 364.

Ich wende mich jetzt zur Mittheilung der Leberausschaltungsversuche, bei deren Ausführung ich von meinem Freunde Dr. Genzmer in dankenswerthester Weise unterstützt worden bin.

Versuch 4.

Ausschaltung der Leber und Niere.

Einem Hunde von 10 kg Körpergewicht, welcher 3 Tage gehungert hatte, um den Harnstoffgehalt des Blutes zu verringern und dadurch eine eventuelle Zunahme möglichst scharf hervortreten zu lassen, werden in tiefer Chloroformnarkose die Arteria coeliaca, mesenterica superior und inferior unterbunden. Dann werden beide Nieren exstirpiert und die Gefäße des Leberhilus unterbunden. Es werden die Bänder der Leber getrennt, und da in diesem Fall die Lage der Leber zur Cava es gestattet, eine weiche Ligatur um die Lebervenen gelegt. Darauf wird die Leber vollständig entfernt. Es wird aus der Carotis Blut zur Analyse I entzogen und dem Thier an den verschiedensten Körperstellen eine Lösung von ameisensaurem Ammon zu je 2 ccm subcutan injicirt, in Summa 50 ccm = 1,0 g NH_3 . Nach ca. $\frac{1}{2}$ Stunde traten die Symptome der Ammoniakvergiftung, stark erhöhte Reflexerregbarkeit, die bis zu leichten tetanischen Anfällen sich steigerte, auf. Nach 1 Stunde musste der Versuch geschlossen und die Blutentziehung aus der Carotis gemacht werden. Die Section zeigte im Darm etwas venöse Stauung, die Milz angeschwollen. Die Ligatur um die Lebervenen schien die Circulation in der Cava beeinträchtigt zu haben.

I. Analyse des Blutes bei Beginn des Versuches.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 3,6077 g Blut gaben 0,7709 g Trockenrückstand = 21,37 Proc.

b) 4,5125 g = = 0,9655 g = = 21,39 =

Harnstoffbestimmung.

50 ccm Blut = 25 ccm $\overset{+}{\text{U}}$ -Lösung
 12,6 = derselben gaben 0,6 ccm CO_2
 25 = entsprechen 1,18 ccm CO_2

100 ccm Blut entsprechen 2,39 ccm CO_2 = 0,0084 Proc. $\overset{+}{\text{U}}$

II. Analyse des Blutes am Schluss des Versuches.

Trockensubstanzbestimmung.

5,1132 g Blut gaben 1,0524 g Trockensubstanz = 20,19 Proc.

Harnstoffbestimmung.

50 ccm Blut = 25 ccm $\overset{+}{\text{U}}$ -Lösung
 14,25 = derselben gaben 0,22 ccm CO_2
 25 = entsprechen 0,39 ccm CO_2

100 ccm Blut entsprechen 0,79 ccm CO_2 = 0,0028 Proc. $\overset{+}{\text{U}}$

Es hatte das Blut enthalten

bei Beginn des Versuches — 0,0084 Proc. $\overset{+}{\text{U}}$

am Schluss des Versuches — 0,0028 = $\overset{+}{\text{U}}$

Da in diesem Versuch der Darm mit ausgeschaltet war, so erschien eine Methode günstiger, welche der nach Portaverschluss eintretenden Blutstauung im Darm nicht durch Behinderung des Zuflusses, sondern durch die Möglichkeit des Abflusses entgegenwirkte. Es wurde daher die Elimination der Leber aus dem Kreislauf nach dem Verfahren ausgeführt, welches nach der Mittheilung von Stern¹⁾ zuerst in dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Königsberg, später von Stolnikoff benutzt worden ist, und das in der Verbindung der Porta mit der Vena renalis sinistra besteht. Es fließt hierbei das Blut der Darmgefäße durch die Porta in die Vena renalis sinistra und so in die Cava zurück. — Bei ihren Diabetesstudien haben Bock und Hoffmann²⁾ eine Ausschaltung der Leber bei dem Hunde in der Weise ausgeführt, dass sie den Hilus hepatis abbanden und in die Cava ascendens einen Obturator, welcher aus einer silbernen Röhre, über deren offenes Ende eine thierische Membran aufgebunden war, einführten. Das Instrument wurde oberhalb der Nierenveneneinmündung in die Cava gebracht und bis zum Foramen quadrilaterum vorgeschoben. Durch Aufblähung der Membran wurde so ein Verschluss der Cava erzielt. Da Bock und Hoffmann bei den Sectionen stets beträchtliche Hyperämie der Leber sahen, so folgt daraus, dass dem Organ noch von den Zwerchfellsgefäßen Blut zugeführt worden ist. Trotzdem es also auch durch Verbindung der Porta mit der Vena renalis sinistra und Abbindung des Leberhilus nicht gelingt, den Kreislauf der Leber auf Null herabzusetzen, so war ich doch der Ansicht, dass die noch restirende minimale, durch die Zwerchfellsgefäße vermittelte Speisung der Leber mit Blut bei der Kürze der Versuchsdauer keinen Fehler involviren würde, was durchs Experiment auch bestätigt worden ist.

Versuch 5.

Ausschaltung der Leber und Niere.

Einem Hunde von 9½ kg Körpergewicht, welcher vor 24 Stunden seine letzte Mahlzeit erhalten hatte, wurde in der Chloroformnarkose die rechte Niere exstirpirt. Um die Arteria hepatica wird eine Ligatur gelegt und die Porta freipräparirt. Um eine hinreichende Beweglichkeit der letzteren zu erzielen, wie dieselbe zur Verbindung mit der Vena renalis sinistra nothwendig ist, musste die Milzvene doppelt unterbunden und von der Porta getrennt werden. Dann werden die Gefäße der

1) Dieses Archiv, XIX. Bd. S. 39.

2) Experimentalstudien über Diabetes. Berlin 1874.

linken Niere durch Ligatur verschlossen und die Vena renalis sinistra möglichst nah an der Cava mit temporärer Ligatur versehen, nachdem vorher die in die Vena renalis sinistra mündende Vena spermatica sinistra abgebunden worden. Ueber die Nierenvene wird ein circa 1 cm langes Glasröhrchen gestülpt und die Venenwand über dasselbe manschettenartig umgeschlagen. Jetzt wird die Porta über den umgestülpten Theil der Nierenvene gezogen und draufgebunden, so dass Gefässwand auf Gefässwand zu liegen kommt. Als jetzt der Verschluss der Nierenvene geöffnet wurde, sah man die während der Operation eingetretene Hyperämie der Darmgefässe rasch schwinden, indem das Blut durch die Nierenvene abfloss. Die grösste Sorgfalt muss auf richtige Lage der Porta bei dem Aufbinden auf die Nierenvene verwandt werden, weil sonst durch spätere Torsion des Gefässes der Blutabfluss vermindert, ja ganz aufgehoben werden kann. Die Operation hatte $\frac{5}{4}$ Stunden gedauert. Unmittelbar nach Schluss derselben wird aus der Carotis Blut entnommen und mit der Injection des Ammoniaksalzes begonnen. Innerhalb der ersten halben Stunde befand sich das Thier sehr gut und wanderte umher. Nach ca. $\frac{1}{2}$ Stunde nach Beginn der Ammoniakzufuhr traten stärkere Symptome der Ammoniakvergiftung, gesteigerte Reflexerregbarkeit etc. auf. Nach 1 Stunde 30 Min. trat Respirationsstillstand ein, so dass unter künstlicher Respiration die Schlussblutentziehung gemacht wurde. Die Section zeigte völliges Gelungensein der Operation. Der Darm zeigte normales Aussehen, die Communication zwischen Porta und Nierenvene ist gut durchgängig; nur die Milz war beträchtlich hyperämisch. Die Leber zeigte auf der Schnittfläche nur wenig Blutgehalt.

Die Summe des als ameisensaures Salz injicirten Ammoniakbes betrug 0,3 g NH_3 .

I. Analyse des Blutes bei Beginn des Versuches.

Trockensubstanzbestimmung.

- a) 3,5652 g Blut gaben 0,8618 g Trockensubstanz = 24,17 Proc.
 b) 5,2540 g " " 1,2671 g " = 24,12 "

Harnstoffbestimmung.

$$\begin{array}{rcl} 53,51 \text{ g Blut} & = & 50 \text{ ccm } \overset{+}{\text{U-Lösung}} \\ & & 22,35 = \text{derselben gaben } 2,89 \text{ ccm CO}_2 \\ & & 50 = \text{entsprechen } 6,46 \text{ ccm CO}_2 \end{array}$$

$$100 \text{ g Blut entsprechen } 12,07 \text{ ccm CO}_2 = 0,0426 \text{ Proc. } \overset{+}{\text{U}}$$

II. Analyse des Blutes am Schluss des Versuches.

Trockensubstanzbestimmung.

- a) 4,3743 g Blut gaben 0,9826 g Trockensubstanz = 22,46 Proc.
 b) 2,5781 g " " 0,5764 g " = 22,36 "

Harnstoffbestimmung.

$$\begin{array}{rcl} 93,16 \text{ g Blut} & = & 25 \text{ ccm } \overset{+}{\text{U-Lösung}} \\ & & 22,4 = \text{derselben gaben } 10,0 \text{ ccm CO}_2 \\ & & 25,0 = \text{entsprechen } 11,16 \text{ ccm CO}_2 \end{array}$$

$$100 \text{ g Blut entsprechen } 11,98 \text{ ccm CO}_2 = 0,0423 \text{ Proc. } \overset{+}{\text{U}}$$

Es hatte das Blut enthalten

bei Beginn des Versuches — **0,0426** Proc. $\overset{+}{U}$
 am Schluss des Versuches — **0,0423** = $\overset{+}{U}$

Versuch 6.

Ausschaltung der Leber und Niere.

An einem Hunde von 17 kg Körpergewicht wurde wie im vorigen Versuche die Leber- und Nierenausschaltung ausgeführt. Die Operation dauerte einiger Blutungen wegen 2 Stunden. Nach Schluss derselben wird die Blutenziehung aus der Carotis gemacht und mit der Ammoniakzufuhr begonnen. Offenbar infolge der langen Operationsdauer erholte sich das Thier nur mässig. Circa 20 Minuten nach Beginn der Ammoniakinjektion traten Erscheinungen der Vergiftung auf. Nach einer Dauer von 55 Minuten, vom Beginn der Ammoniakzufuhr gerechnet, musste der Versuch geschlossen werden, da die Athmung insufficient wurde. Die Section zeigte die richtige Ausführung der Operation. Der Darm zeigte keine Stauung, die Communication durch die Nierenvene war nicht thrombosirt. Nur die Milz war stark hyperämisch. Die Leber zeigte auf der Schnittfläche nur sehr wenig Blutgehalt. Summe des als ameisensaures Salz injicirten Ammoniaks = 0,5 g NH_3 .

I. Analyse des Blutes bei Beginn des Versuches.

Trockensubstanzbestimmung.

- a) 5,4462 g Blut gaben 1,2852 g Trockensubstanz = 23,59 Proc.
 b) 6,7135 g = = 1,5850 g = = 23,60 =

Harnstoffbestimmung.

85,16 g Blut = 25 ccm $\overset{+}{U}$ -Lösung
 12,6 = derselben gaben 7,61 ccm CO_2
 25 = entsprechen 15,10 ccm CO_2

100 g Blut entsprechen 17,7 ccm CO_2 = 0,0624 Proc. $\overset{+}{U}$

II. Analyse des Blutes am Schluss des Versuches.

Trockensubstanzbestimmung.

10,5602 g Blut gaben 2,4305 g Trockensubstanz = 23,01 Proc.

Harnstoffbestimmung.

58,98 g Blut = 25 ccm $\overset{+}{U}$ -Lösung
 13,2 = derselben gaben 4,56 ccm CO_2
 25 = entsprechen 8,63 ccm CO_2

100 g Blut entsprechen 14,63 ccm CO_2 = 0,0516 Proc. $\overset{+}{U}$

Es hatte das Blut enthalten:

bei Beginn des Versuches — **0,0624** Proc. $\overset{+}{U}$
 am Schluss desselben — **0,0516** = $\overset{+}{U}$

Die gewonnenen Resultate sind in nachfolgender Tabelle zusammengestellt (s. S. 384).

Nr. des Versuches	Art der Operation	Dauer des Versuches	Körpergewicht d. Hundes	⁺ U.-Gehalt d. Blutes in Proc. b. Beginn des Versuches	⁺ U.-Gehalt d. Blutes in Proc. b. Schluss des Versuches
2	Nephrotomie	68 Min.	19 kg	0,0237	0,0424
3	Nephrotomie	50 Min.	7 kg	0,0534	0,1076
4	Leber- und Nieren-ausschaltung	60 Min.	10 kg	0,0084	0,0028
5	Leber- und Nieren-ausschaltung	1 St. 30 Min.	9½ kg	0,0426	0,0423
6	Leber- und Nieren-ausschaltung	55 Min.	17 kg	0,0624	0,0516

Es wäre gewiss sehr wünschenswerth gewesen, die Dauer der Versuche zu verlängern, aber auch so werden dieselben und besonders der Versuch 5, in welchem die Operation am besten gelungen war und der Hund 1½ Stunden lebte, zu dem Schluss führen, dass nach Ausschluss der Leber dem Organismus die Bedingungen fehlen, kohlen-saures Ammon in Harnstoff überzuführen, oder, falls dieselben vorhanden, sie im Vergleich zur ammoniakumwandelnden Function der Leber nur von gänzlich untergeordneter Bedeutung sein können. Wie rasch steigt der Harnstoffgehalt des Blutes bei den nephrotomirten Thieren an, während nach Leberausschaltung die Organe zwar von ammoniakreichem Blute durchströmt werden, wie die Vergiftungs-symptome beweisen, aber ohne dass eine Zunahme von Harnstoff im Blut sich wahrnehmen lässt. Wir werden also sagen dürfen, dass die Leber das Organ ist, in welchem beim Säugethier der Uebergang von Ammoniak in Harnstoff stattfindet.

Eine weitere Frage ist, ob die Leber als das einzige harnstoffbildende Organ zu betrachten ist. Aller Harnstoff, welcher die Vorstufe des kohlen-sauren Ammons durchläuft, wird von der Leber gebildet und das ist vermuthlich die Hauptmasse desselben. Von den Amidosäuren, dem Glykokoll, Leucin, Asparagin etc. ist es wahrscheinlich, dass sie, wie Schmiedeberg¹⁾ meint, in dem Kreislauf in eine sauerstoffreichere Säure und Ammoniak zerfallen, welches dann in der Leber in Harnstoff übergehen wird. — Ein Theil des Harnstoffs wird aber wohl aus anderen Verbindungen hervorgehen. Hoppe-Seyler²⁾ sieht das Kreatin als Vorstufe des Harnstoffs an und macht darauf aufmerksam, wie wenig wahrscheinlich es ist, dass das im Harn ausgeschiedene Kreatin die ganze Umsatzgrösse des Stickstoffs im Muskel repräsentirt. Ein Mensch von 30 Kilo Muskel-

1) Dieses Archiv. XIV. Bd. S. 288.

2) Physiologische Chemie. S. 643.

masse, der also ca. 60 g Kreatin in seiner Musculatur enthält, scheidet ja täglich nur ca. 0,8 g Kreatin aus, was als Ausdruck des gesamten Stickstoffumsatzes im Muskelsystem wohl kaum betrachtet werden kann. Kossel¹⁾ sieht das Guanin, das wie das Kreatin als substituirtes Guanidin aufgefasst werden muss, dessen Vorkommen als Spaltungsproduct des Nucleins er in den verschiedenen Organen nachgewiesen hat, als Vorstufe des Harnstoffs an. — Ein wie grosser Theil des Harnstoffs direct aus Kreatin, Guanin und anderen Verbindungen entsteht, lässt sich augenblicklich nicht beurtheilen.

Zwischen der Harnstoffbildung des Säugethieres und der Harnsäurebildung des Vogels besteht eine unzweifelhafte Analogie. Es gehen beim Vogel alle diejenigen Verbindungen, welche als Vorstufen des Harnstoffs bei dem Säuger erkannt sind, in Harnsäure über. v. Knieriem²⁾ hat dies für das Glykokoll, Leucin und Asparagin gezeigt, Jaffe und Meyer³⁾ fanden die Umwandlung des Harnstoffs in Harnsäure und habe ich⁴⁾ schliesslich festgestellt, dass Ammoniak, wenn es an Säuren gebunden ist, welche im Kreislauf zu Kohlensäure und Wasser verbrannt werden, fast vollständig als Harnsäure vom Huhn wieder ausgeschieden wird. Später habe ich den Nachweis geliefert⁵⁾, dass entgegen früheren Anschauungen die Niere des Vogels und der Schlange jedenfalls nicht als Bildungsstätte der Harnsäure zu betrachten ist, denn nach Exstirpation oder Ausschaltung derselben trat reichliche Harnsäureansammlung in den Organen dieser Thiere auf. Durchleitungsversuche, welche ich noch vor meinen Harnstoffuntersuchungen an Gänsen anstellte und in denen während 3—4 Stunden ein Blutstrom unter Ammoniakzusatz durch die hinteren Extremitäten der Thiere, von den Cruralarterien aus, geleitet wurde, ergaben ein negatives Resultat — Harnsäurebildung fand nicht statt. Es stand also fest, dass beim Vogel Niere und Muskel an der Umwandlung des Ammoniaks nicht betheiligt waren. Da die Beschaffung hinreichender Mengen Gänseblutes Schwierigkeiten machte, wandte ich mich dem Studium des Umwandlungsortes des kohlensauren Ammons beim Hunde zu und gelangte zu dem Resultat, dass die Leber das Organ ist, in welchem der betreffende Process sich abspielt.

Wenn es also einerseits sicher ist, dass kohlensaures Ammon

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. VIII. Bd. S. 404.

2) Zeitschr. f. Biologie. XIII. Bd. S. 36.

3) Chem. Berichte. X. Bd. S. 1930.

4) Zeitschr. f. physiol. Chemie. II. Bd. S. 228.

5) Arch. f. Physiolog. 1880. Supplementband. S. 113.

beim Vogel in Harnsäure übergeht und Niere und Muskel an dieser Transformation nicht theilhaft sind, andererseits bewiesen ist, dass bei dem Säugethier die Leber das Organ ist, welches die Umwandlung des Ammoniaks bewirkt, so darf wohl nach Analogie geschlossen werden, dass auch die Leber des Vogels der Ort ist, an welchem das Ammoniak verwandelt wird, und mithin dieses Organ bei dem Vogel ebenso als harnsäurebildendes, wie bei dem Säuger als harnstoffbildendes functionirt. Für die Richtigkeit dieser Vermuthung ist neuerdings der Beweis von Minkowski¹⁾ geliefert worden. Es ist in dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Königsberg der schöne Fund in Bezug auf die Leichtigkeit, mit welcher sich die Vogelleber aus dem Kreislauf ausschalten lässt, gemacht worden, ein Verfahren, welches Stern (l. c.) zur Feststellung der normalen Bildungsstätte des Gallenfarbstoffs benutzt hat, während Minkowski die Wirkung der Leberausschaltung auf den übrigen Stoffwechsel studirt. Wir dürfen also von dieser Seite interessante Aufschlüsse über eine ganze Reihe von Stoffwechselvorgängen in nächster Zukunft erwarten. Hier sei aus der vorläufigen Mittheilung von Minkowski nur angeführt, dass derselbe in der That, wie es erwartet werden musste, nach Leberausschaltung ein rapides Herabgehen der Harnsäureausscheidung beobachtete, während im Harn Ammoniaksalze in reichlicher Menge auftraten.

1) Centralblatt f. med. Wissensch. 1885. Nr. 2.