

III.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Königsberg i. Pr.

Beiträge zur Pathologie der Leber und des Icterus.

3. Ueber den Einfluss der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel.

Von

Dr. O. Minkowski,

Privatdocent und Assistent an der medicinischen Klinik zu Königsberg i. Pr.

Die eigenthümlichen Circulationsverhältnisse im Organismus der Vögel, welche es gestatten, ohne erhebliche Beeinträchtigung des gesammten Blutkreislaufes, die Portalgefäße der Leber zu verschliessen, haben es möglich gemacht, die Frage nach dem Orte der Gallenfarbstoffbildung unter normalen (Stern ¹⁾), wie unter pathologischen (Naunyn und Minkowski ²⁾) Verhältnissen durch Ausschaltung der Leber aus der Circulation endgültig zu entscheiden. Es lag nahe, auf demselben Wege, welcher hier zum Ziele geführt hat, auch die Lösung einiger anderer Fragen aus dem Gebiete der Stoffwechsellehre zu versuchen.

Dass der Leber eine besonders hervorragende Rolle bei den Vorgängen des Stoffwechsels zukomme, dafür spricht eine solche Menge von anatomischen, physiologischen und pathologischen Beobachtungen, dass die hohe Bedeutung dieses Organes für den Haushalt des thierischen Organismus kaum zweifelhaft sein kann. Gleichwohl haben uns die bisherigen Untersuchungen nur sehr wenig Sicheres über die Functionen der Leber kennen gelehrt. Wie die pathologischen Erfahrungen, die Beobachtungen über Icterus, acute Leberatrophie und Phosphorvergiftung, so hat auch die experimentelle Forschung vielfach nur zu widersprechenden und vieldeutigen Resultaten geführt.

Das zur Ergründung des Leberstoffwechsels am häufigsten ange-

1) Dieses Archiv. XIX. Bd.

2) Ebendas. Dieser Band. S. 1.

wandte Verfahren bestand in der vergleichenden Untersuchung des Pfortader- und Lebervenenblutes. Dieses ist aber, wie Flüggé¹⁾ in überzeugender Weise dargethan hat, überhaupt keine Methode, mittelst deren wir hoffen dürfen, einen Aufschluss über die Function der Leber zu erhalten. Unter Berücksichtigung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes berechnete Flüggé, „dass der factische Umfang des Stoffwechsels in der Leber stets nur solche Differenzen im Blute verursachen kann, die innerhalb der Fehlergrenzen unserer Untersuchungsmethoden fallen müssen“. Die Ausführungen Flüggé's — mögen seine Zahlen auch etwas zu hoch gegriffen sein — sind in der Hauptsache unzweifelhaft richtig und können auch heute noch Geltung beanspruchen.

Günstiger als bei der vergleichenden Untersuchung des zu- und abströmenden Blutes liegen die Verhältnisse bei der künstlichen Durchblutung überlebender Organe. Hier strömt dieselbe Blutmasse wiederholt durch ein Organ, ohne dass die hierbei aufgenommenen Stoffe in der Zwischenzeit anderweitig verarbeitet oder ausgeschieden würden, und so ergeben sich quantitativ bestimmbare Mengen von Stoffwechselproducten durch Summirung von Differenzen, welche bei der einmaligen Durchströmung des lebenden Organes der Analyse hätten entgehen müssen. Durch Anwendung dieser Methode der künstlichen Durchblutung gelang es vor einiger Zeit v. Schroeder²⁾ in einer Reihe von, wie es scheint, einwandfreien Versuchen die viel umstrittene Frage nach der Harnstoffbildung in der Leber in positivem Sinne zu entscheiden. Mit Benutzung einer sehr empfindlichen Methode der quantitativen Harnstoffbestimmung führte er den Nachweis, dass weder der Muskel, noch die Niere im Stande ist, die Synthese des Harnstoffs aus Kohlensäure und Ammoniak zu bewirken, dass aber in der Leber diese Synthese mit Leichtigkeit von Statten geht. — Die Resultate v. Schroeder's haben bereits in den Untersuchungen von Salomon³⁾ eine Bestätigung gefunden.

Abgesehen von der Gallenbildung können wir daher auch die Harnstoffbildung mit Sicherheit als eine spezifische Function der Leber betrachten, d. h. wir wissen, dass die Leber die Fähigkeit besitzt, kohlen-saures Ammon in Harnstoff umzuwandeln. Ob diese Fähigkeit in der That nur ausschliesslich der Leber zukommt, das

1) Ueber den Nachweis des Stoffwechsels in der Leber. Zeitschrift für Biologie. XIII. Bd. 1877.

2) Ueber die Bildungsstätte des Harnstoffs. Dieses Archiv. XV. Band. S. 364. 1882.

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

kann aus dem negativen Ergebnisse der Durchblutungsversuche an anderen Organen nicht ohne Weiteres gefolgert werden. Bei der künstlichen Durchblutung liegen die Ernährungsverhältnisse jedenfalls sehr viel ungünstiger als im lebenden Organismus. Selbst die geschickteste Versuchsanordnung kann hierbei die normalen Bedingungen des Stoffwechsels nicht nachahmen. So kann z. B. für die chemischen Umsetzungen im Muskel das Fortfallen der normalen Innervation nicht ganz gleichgültig sein. Wieweit überhaupt die Synthese aus Kohlensäure und Ammoniak den normalen Modus der Harnstoffbildung im Organismus darstellt, welche Vorstufen sonst noch in Betracht kommen können, ob die Abspaltung des Ammoniaks aus complicirteren Atomgruppen ebenfalls in der Leber oder in anderen Organen stattfindet, welcher Art diese Vorstufen des Ammoniaks sind — diese und zahlreiche andere Fragen können allein aus Versuchen mit künstlicher Durchblutung nicht ohne Weiteres beantwortet werden.

In richtiger Würdigung dieses Umstandes hat v. Schroeder neuerdings¹⁾ versucht, bei Hunden die Leber aus der Circulation auszuschalten. Er fand, dass nach diesem Eingriffe ein Uebergang des eingeführten Ammoniaks in Harnstoff nicht mehr stattfand. Obgleich nun die Operationsmethode Schroeder's gegenüber früheren ähnlichen Versuchen²⁾ wesentliche Verbesserungen zeigte, so gelang es ihm nicht, die Thiere länger als 1—1½ Stunden nach Vollendung der Operation am Leben zu erhalten, ein Zeitraum, der für die Untersuchung der meisten Stoffwechselforgänge jedenfalls zu kurz ist. Es muss daher noch fraglich erscheinen, ob die Ausschaltung der Leber an Säugethieren überhaupt für ein genaueres Studium der Leberfunctionen zu verwerthen sein wird.

Viel günstiger liegen die Verhältnisse bei den Vögeln. Bei diesen Thieren wird die Circulation durch Ausschaltung der Leber offenbar gar nicht beeinträchtigt. Die Lebensdauer ist nach diesem Eingriffe eine genügend lange, um ein eingehendes Verfolgen der Stoffwechselforgänge zu gestatten. Die Thiere gehen zwar schliesslich an den Folgen der Leberexstirpation zu Grunde, ihr Allgemeinbefinden ist aber noch viele Stunden nach der Operation ein so gutes, dass die operirten Thiere häufig auf den ersten Blick nicht von normalen zu unterscheiden sind.

Die folgenden Mittheilungen enthalten die Ergebnisse meiner

1) v. Schroeder, Die Bildung des Harnstoffs in der Leber. Dieses Archiv. XIX. Bd. S. 373. 1885.

2) Vgl. Stern, l. c. S. 46.

bisherigen Untersuchungen über die Veränderungen, welche nach Ausschaltung der Leber, resp. nach Exstirpation derselben in dem Ablaufe der Stoffwechselvorgänge sich bemerkbar machen. Die Versuche wurden ausschliesslich an Gänsen angestellt. Diese Thiere erschienen aus mehrfachen Gründen für den vorliegenden Zweck besonders geeignet. Einmal sind die technischen Schwierigkeiten der Leberexstirpation bei Vögeln mit breitem Sternum (Gänsen, Enten, Tauben) viel geringere als bei solchen mit spitzem Sternum (Hühnern). Zweitens ist bei den Gänsen die Anastomose zwischen der Pfortader der Leber und der Vena renalis advehens (die v. Jacobsonii) so gut ausgebildet, dass sich nach der Unterbindung der ersteren niemals irgend welche Stauung in den Abdominalorganen bemerkbar macht. Schliesslich liefern diese Thiere auch grosse Harnmengen, welche für die nothwendigen Analysen vollständig ausreichend sind.

I. Operationsverfahren.

In Bezug auf die Ausführung der Operation ist hier zu dem bereits in den Arbeiten von Stern und von Naunyn und Minkowski Gesagten nur wenig hinzuzufügen. Nachdem die Thiere in geeigneter Weise gefesselt und narkotisirt waren, wurde zunächst der Mastdarm dicht oberhalb der Kloake unterbunden und die zu diesem Zwecke in der Linea alba angelegte kleine Wunde wieder durch die Naht geschlossen. Dann wurde die Leber durch einen dem unteren Sternalrande parallel verlaufenden, ca. 7—8 cm langen Schnitt freigelegt, eine starke Ligatur um den Leberhilus gelegt, welche den Hauptstamm der Pfortader, die Leberarterie und die grossen Gallengänge umfasste, und schliesslich auch noch die beiden vom Magen her in den linken Leberlappen einmündenden grösseren Venen unterbunden. — Bei den ersten Versuchen beschränkte ich mich darauf, in dieser Weise die Leber aus der Circulation auszuschalten. Es wurden dabei jedesmal einige Einschnitte in die Lebersubstanz gemacht, um zu ermitteln, ob der Blutstrom in derselben in der That sistirte. Zeigte sich Blut auf der Schnittfläche, so konnte stets constatirt werden, dass irgend ein grösseres Gefäss durchgängig geblieben war. Nach Unterbindung sämtlicher zuführenden Gefässe blieb die Schnittfläche vollkommen frei von Blut, und auch bei der nach dem Tode der Thiere vorgenommenen Section konnte niemals ein Blutgerinnsel zwischen den Schnitträndern gefunden werden. Nur wenn der Einschnitt einen grösseren Stamm der Lebervenen getroffen hatte, floss stossweise bei jeder Expiration etwas Blut aus.

Da sich bei diesem Verfahren indessen fast immer in der Umgebung der Vena cava einzelne Abschnitte des Leberparenchyms fanden, die durch ihre Consistenz und durch kleine Gallenstauungs-herde eine Fortdauer ihrer Ernährung und ihrer Function zu ver-rathen schienen¹⁾, so wurde in der Folge, und zwar bei dem über-wiegend grössten Theile der Versuche, die Totalexstirpation der Leber vorgenommen.

Diese Operation bietet mit Rücksicht auf die Lage der V. cava inferior erhebliche Schwierigkeiten, die sich indessen als nicht un-überwindlich erwiesen. Anfangs versuchte ich das Leberparenchym vorsichtig zwischen den Fingern zu zerquetschen. Es gelang das auch soweit, dass das Lebergewebe ziemlich vollständig entfernt werden konnte und nur noch die grösseren Gefässstämme als dünne Stränge übrig blieben. Eine nennenswerthe Blutung erfolgte hierbei nicht, wenn ein Abreissen der grösseren Lebervenen vermieden wurde. Indessen erwies sich dieses Verfahren als zu unbequem und be-währte sich schliesslich folgende Methode am meisten:

Nachdem die Ligaturen am Leberhilus und an den Magenvenen fest geknüpft waren, wurden die betreffenden Gefässe dicht an der Leber durchschnitten. Darauf wurde zunächst der linke Leberlappen in der Mitte seiner Basis mittelst einer Aneurysmanadel durchstochen und ein doppelter Faden hindurchgeführt. Es wurde dann je eine Ligatur nach oben und nach unten um die Basis des Lappens ge-schlungen und vorsichtig zugezogen, so dass das Lebergewebe bis auf die grossen Stämme der Lebervenen durchschnitten wurde. Wur-den jetzt noch diese Gefässe peripher von der Ligatur mit der Scheere durchtrennt, so konnte der ganze Leberlappen entfernt wer-den. In gleicher Weise wurde alsdann der grösste Theil des rechten Leberlappens entfernt, nachdem ebenfalls eine doppelte Ligatur dicht vor der V. cava hindurchgeführt wurde. Es blieb hierbei in der Regel noch ein kleines Stück vom rechten Leberlappen in der un-mittelbaren Umgebung, resp. hinter der V. cava zurück. Dieses wurde vorsichtig zerdrückt, die Gewebstückchen möglichst vollständig ent-fert und auf diese Weise eine Fortdauer der Leberfunction mit Sicherheit ausgeschlossen.

Die Operation dauerte im Ganzen $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunden. Sie ist nicht als übermässig schwierig zu bezeichnen. Von ca. 60 Versuchen miss-glückten nur zwei durch Anreissen der V. cava und Lufteintritt ins Herz.

1) Vergl. hierüber Stern, l. c. S. 54.

Die Durchführung einer sehr strengen Antisepsis erwies sich nicht als zweckmässig. Meist begnügte ich mich damit, die Haut an der Incisionsstelle sorgfältig zu reinigen, die Instrumente in warme 3 proc. Carbolsäurelösung zu legen und zum Schlusse die Ligaturstellen mit sehr geringen Mengen Jodoform zu bestreuen. Eine faulige Zersetzung der an den Unterbindungsstellen zurückbleibenden Stümpfe, die sonst schon nach wenigen Stunden sich bemerkbar machte, konnte dadurch vermieden werden. Bei der Section fanden sich nur in sehr wenigen Fällen Zeichen einer beginnenden Peritonitis.

In der Regel erfolgte noch während der Operation eine oder mehrere Harnentleerungen, mit denen zugleich die letzten Kothreste aus der Kloake entfernt wurden. Geschah dieses nicht, so wurde die Kloake unmittelbar nach der Operation mit Wasser ausgespült.

Nach vollendeter Operation wurden die Gänse in einen Käfig gesetzt, der so eingerichtet war, dass die Thiere bequem den Kopf herausstrecken konnten, um Wasser zu saufen, und den Harn durch einen Ausschnitt am Boden des Käfigs direct in eine untergestellte Schale hinein entleerten.

II. Verhalten der Gänse nach der Leberexcirpation.

Wenn eine übermässige Abkühlung während der Operation vermieden wurde, so waren die Thiere unmittelbar nach derselben ganz munter. Sie liefen umher, schlugen mit den Flügeln und putzten mit dem Schnabel ihre Federn. Setzte man die Thiere in den Käfig, so verbrachten sie die ersten Stunden meistens in aufrechter Stellung oder setzten sich nur vorübergehend hin, um sich nach einer Weile wieder aufzurichten.

Die meisten Gänse nahmen nach der Ausschaltung der Leber keine feste Nahrung mehr zu sich. Einzelne frassen aber auch noch 10 und mehr Stunden nach der Operation mit ziemlicher Gier ihren Hafer, den sie dann allerdings sehr bald wieder erbrachen. Fast alle Gänse fingen bald nach der Operation reichlich Wasser zu saufen an, und zwar gelegentlich in solchem Uebermaasse, dass ihnen beim Neigen des Kopfes das Wasser wieder aus dem Kropfe zurückströmte. Dieses letztere konnte vermieden werden, wenn den Thieren das Gefäss mit Wasser nur von Zeit zu Zeit für einige Augenblicke vorgesetzt wurde. Sie resorbirten dann auch die eingeführten Wassermengen, wie aus dem sehr reichlich entleerten Harn zu ersehen war.

Mehrere Stunden (4—6) nach der Operation fingen die Thiere an, Zeichen von Unbehagen zu äussern. Sie zogen den Schnabel

an, sträubten die Federn und hörten zu saufen auf. Dann begannen sie sehr bald zu erbrechen, d. h. sie würgten unter eigenthümlichem Vorstrecken und Schleudern des Kopfes den Kropfinhalt hervor. Darauf pflegten sie mit verstärkter Gier wieder zu saufen, um nach einiger Zeit abermals die eingeführten Wassermassen durch Erbrechen zu entleeren. Dieses Erbrechen trat um so frühzeitiger ein, je reichlicher die Thiere unmittelbar vor der Operation gefüttert waren; selten blieb es ganz aus. Zum Theil machte dasselbe den Eindruck einer Intoxicationserscheinung. Zum Theil war es wohl reflectorisch durch die Reizung des Peritoneums, sowie die unvermeidliche Miss-handlung der Abdominalorgane bei der Operation ausgelöst. Gelang es, die Leberexstirpation ohne erhebliche Zerrung des Oesophagus und des Magens, ohne Verletzung der die Därme zusammenhaltenden Peritonealduplicaturen zu vollenden, so erbrachen die Thiere viel später und seltener, mitunter auch gar nicht.

Das Eintreten des Erbrechens kennzeichnete in vielen Fällen den Beginn eines Collapszustandes, der schliesslich zum Tode der Thiere führte. Dieselben blieben dann apathisch sitzen, meist mit halbgeschlossenen Augenlidern, wurden offenbar somnolent und liessen den Kopf langsam sinken. Von Zeit zu Zeit hoben sie ihn dann wieder empor, tranken dann wohl auch noch etwas Wasser, fielen aber bald wieder aufs Neue in ihre Apathie zurück. Unter Zunahme der Somnolenz wurde die Athmung unregelmässig und setzte schliesslich ganz aus. Dann sank der Kopf vollends hinunter und ohne irgend welche besonderen Reizerscheinungen trat der Tod ein.

In anderen Fällen traten kurz vor dem Tode der Thiere mehr oder weniger deutliche Krampfanfälle ein, die sich mehrmals wiederholten und gelegentlich sehr heftig wurden. Während eines solchen Krampfanfalles erfolgte dann gewöhnlich der Tod der Thiere.

Von den Gänsen, an welchen ausser der Leberexstirpation kein weiterer Eingriff vorgenommen wurde, starben nur wenige in dieser Weise bereits nach Ablauf von 5—6 Stunden nach der Operation. Die meisten lebten länger. Nachdem sie ihren Kropfinhalt entleert hatten, erholten sie sich, blieben noch viele Stunden am Leben und lieferten noch ziemlich reichliche Harnmengen. Einzelne Thiere lebten bis zu 20 Stunden nach der Operation. Diese wurde in der Regel in den Vormittagsstunden ausgeführt; im Laufe der folgenden Nacht pflegten dann die meisten Thiere zu sterben. Viele wurden nach 10—12 Stunden durch Verbluten getödtet, damit das Blut analysirt werden konnte.

Auf die Körpertemperatur der Gänse blieb die Leberexstir-

pation allem Anscheine nach ohne besonderen Einfluss. Die Temperatur normaler Gänse beträgt, in der Kloake gemessen, ca. 40 bis 41 ° C. Unmittelbar nach der Operation war gewöhnlich infolge der unvermeidlichen Abkühlung die Temperatur bis auf 38—39 ° C. gesunken. Sehr bald stieg sie aber wieder und blieb dann höchstens $\frac{1}{2}$ —1 ° unter der normalen, gelegentlich stieg sie sogar in den späteren Stunden noch höher, bis zu 42 ° und darüber. Da in den einzelnen Fällen verschiedenartige Ursachen auf das Verhalten der Körpertemperatur mitgewirkt haben mochten (stärkere oder geringere Abkühlung, beginnendes Fieber u. dergl.), so konnte auf diese verhältnissmässig geringen Schwankungen kein Gewicht gelegt werden. Jedenfalls bewiesen aber die wiederholt bei den operirten Thieren vorgenommenen Temperaturmessungen, dass ein besonders grosser Antheil an der Wärmeproduction der Leber nicht zukommt, dass dieselbe demgemäss keineswegs als ein specifisch wärmebildendes Organ zu bezeichnen ist, wie es vielfach früher geschehen ist.

Wie hier gleich bemerkt sein mag, erklärt sich dieses wahrscheinlich dadurch, dass zwar in der Leber gewisse mit Wärmeproduction einhergehende Vorgänge, also Spaltungen und Oxydationen, statthaben können, dass aber daneben auch solche Vorgänge in derselben Platz finden, bei denen Wärme gebunden wird, Vorgänge, wie sie dem Stoffwechsel der Pflanzenzelle eigenthümlich sind, d. h. synthetische Processe, vielleicht auch Reductionen.

III. Veränderungen im Harn entleberter Gänse.

1. Consistenz, Durchsichtigkeit.

Der Harn normaler, mit Hafer ernährter Gänse, welcher, nach Unterbindung des Mastdarms dicht oberhalb der Kloake, ohne Verunreinigung mit Darminhalt aufgefangen wird, besteht aus meist schneeweissen undurchsichtigen Fetzen einer zähen, schleimigen Masse, in welcher die bekannten Harnkugelchen eingeschlossen sind. Wenn die Thiere viel Wasser trinken, so wird ausserdem noch eine klare, fadenziehende, schlüpfrige Flüssigkeit entleert, in welcher die soeben erwähnten weissen Massen umherschwimmen. Besonders reichlich wird dieser flüssige Theil des Harns nach Fütterung der Gänse mit Fleisch, wie dieses schon Meissner ¹⁾ für den Harn der Hühner angegeben hat. Die bei Fleischnahrung ebenfalls reichlicher vorhandenen weissen Massen der Harnkugelchen senken sich dann in

1) Zeitschrift für rationelle Medicin. 3. Folge. XXXI. Bd. S. 179.

der mehr dünnflüssigen, klaren Flüssigkeit zu Boden und man kann den Harn leicht in zwei gesonderte Portionen trennen, eine flüssige und eine feste, von denen letztere fast ausschliesslich aus Harnsäure resp. harnsauren Salzen besteht. Wenn die Thiere längere Zeit — es genügen mitunter schon 8—12 Stunden — keine feste Nahrung erhalten haben, dabei aber viel Wasser trinken, so kommt es auch häufig vor, dass der frisch entleerte Harn ganz klar und ziemlich dünnflüssig ist. Lässt man indessen einen solchen Harn an einem kühlen Orte stehen, so bildet sich nachträglich noch ein erhebliches Sediment von Uraten. Engt man einen solchen klaren Harn auf dem Wasserbade ein, so scheidet sich ein reichlicher Bodensatz von Harnsäure oder harnsauren Salzen ab.

Nach Ausschaltung der Leber ändert sich bei den Gänsen das Aussehen des Harns sehr bald in auffallender Weise. Derselbe wird stets dünnflüssig und vollkommen klar. Je nach der Art der vorhergegangenen Ernährung, bezw. der Concentration des Harns ist er zwar mehr oder weniger fadenziehend, die eigenthümlichen zähen Fetzen mit den Harnkügelchen verschwinden aber bald so gut wie vollständig. Nur die ersten Harnportionen, die meistens noch während der Operation entleert werden, enthalten noch Reste dieser harnkügelchenhaltigen Massen. Der später entleerte Harn erscheint vollkommen homogen und durchsichtig. Lässt man ihn einige Stunden an einem kühlen Orte stehen, so findet sich allenfalls noch ein ganz geringfügiger Bodensatz, und in diesem vereinzelte Flocken, welche spärliche Harnkügelchen, häufiger noch einige Harnsäurekrystalle enthalten — eine reichlichere Ausscheidung irgend eines Sedimentes findet aber nicht statt. Engt man den Harn auf dem Wasserbade ein, so ballt sich die gerinnende eiweiss- oder schleimähnliche Substanz, welche die fadenziehende Beschaffenheit des Vogelharns bedingt, etwas zusammen, im Uebrigen bleibt der Harn vollständig klar, selbst wenn er zum dicken Syrup eingedampft wird.

2. Menge, specifisches Gewicht.

Bei gesunden Gänsen von 3—4 kg Gewicht beträgt die Harnmenge gewöhnlich 150—200 ccm in 24 Stunden; im Uebrigen hängt sie natürlich ganz davon ab, wieviel Wasser die Thiere zu sich nehmen. Ausnahmsweise entleerten einzelne Gänse, welche ausserordentlich viel Wasser getrunken hatten, in 12 Stunden bis zu 600 ccm Harn.

Nach Ausschaltung der Leber war die Harnmenge in der Regel erheblich vermehrt. In 12 Stunden betrug sie durchschnittlich 300

bis 500 ccm. Der Hauptgrund für diese Vermehrung der Harnmenge liegt zweifellos auch hier darin, dass die entleerten Thiere sehr viel Wasser tranken. Zum Theil mögen aber auch die eigenthümlich veränderten Circulationsverhältnisse als eine Ursache für die Steigerung der Harnsecretion in Betracht kommen: nach dem Verschlusse der Leberpfortader muss das gesammte Blut aus den Abdominalorganen die Vena renalis advehens passiren, und dadurch muss jedenfalls die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in dem von diesem Gefässe versorgten Capillarbezirke zunehmen, ein Umstand, der sehr wohl eine vermehrte Wassersecretion in den Nieren zur Folge haben konnte.

Das specifische Gewicht des nach der Leberexstirpation entleerten Harns schwankte in verhältnissmässig engen Grenzen. Gewöhnlich betrug es 1009—1011, gelegentlich sank es bis auf 1006 oder stieg es bis auf 1015. — In einigen Fällen wurde der feste Rückstand des Harns durch Eintrocknen auf Sand im Vacuum über Schwefelsäure bestimmt. Es ergab sich, dass man annähernd die Menge der nicht flüchtigen Bestandtheile schätzen konnte, wenn man die letzten Zahlen des specifischen Gewichtes mit 2 multiplicirte.

3. Farbe.

Der unmittelbar nach Ausschaltung der Leber entleerte Harn war, wie der normale Gänseharn, farblos oder ein wenig gelblich, der später entleerte je nach der Concentration mehr oder weniger grünlich gefärbt. Näheres hierüber ist bereits in der Arbeit von Naunyn und Minkowski mitgetheilt worden.

4. Reaction.

In Bezug auf die chemische Reaction des normalen Vogelharns stimmen die meisten Angaben darin überein, dass der frisch entleerte Harn ausnahmslos sauer reagire, was bei der Anwesenheit von grossen Mengen freier Harnsäure begreiflich erscheint. Nur Coindet¹⁾ will den Harn fleischfressender Vögel alkalisch gefunden haben, ein Umstand, den Meissner darauf zurückführen zu müssen glaubt, dass Coindet nicht ganz frischen Harn untersucht hat.

Demgegenüber kann ich constatiren, dass der unmittelbar nach der Entleerung untersuchte reine, nicht mit Darminhalt vermischte Harn normaler Gänse zwar in der Regel ziemlich stark saure Reac-

1) *Considérations sur la production de l'acide urique.* Bibliothèque universelle. T. XXX. p. 495. Genève 1825.

tion zeigt, dass aber häufig auch unzweifelhaft alkalische Reaction im frischen Harn vorkommt. Aber auch in solchen Fällen ist häufig noch in den Harnkügelchen neben harnsauren Salzen reichlich freie Harnsäure enthalten. Lässt man einen solchen alkalisch reagirenden Harn einige Stunden stehen, oder digerirt man ihn eine Zeit lang auf dem Wasserbade, so wird in vielen Fällen die Reaction sehr bald ausgesprochen sauer, ohne dass sich etwa ein Entweichen von Ammoniak hierbei bemerkbar machte. Ich möchte glauben, dass in solchen Fällen die in den Harnkügelchen in der zähen, schleimigen Grundsubstanz eingeschlossene freie Harnsäure sich erst allmählich mit den die alkalische Reaction bedingenden basischen Salzen umsetzen muss. — In anderen Fällen blieb die Reaction selbst nach vollständigem Eindampfen des Harns alkalisch, und es darf wohl für diese Fälle angenommen werden, dass keine freie Harnsäure, sondern nur harnsaure Salze vorhanden gewesen waren.

Irgend eine constante Beziehung der chemischen Reaction zu der Ernährungsweise der Gänse habe ich in meinen Versuchen vorläufig nicht ermitteln können. Nur fiel es mir auf, dass bleibende alkalische Reaction besonders häufig in dem flüssigen, klaren Harn gefunden wurde, welchen die Gänse im Hungerzustande entleerten.

Nach der Leberexstirpation war der Harn zunächst stets sauer, selbst wenn er vorher alkalisch gewesen war. In der Regel blieb die saure Reaction bestehen, so lange überhaupt noch Harn entleert wurde. In einigen Fällen wurde jedoch die Reaction des Harns in den letzten Stunden vor dem Tode neutral, selbst schwach alkalisch. Genauere Aciditätsbestimmungen sind nicht ausgeführt worden. In einzelnen Fällen konnte aus dem nach Ausschalten der Leber entleerten stark sauren Harn durch Ausschütteln mit Aether etwas freie Milchsäure gewonnen werden.

5. Zusammensetzung des Harns.

Schon das veränderte Aussehen des nach der Leberexstirpation entleerten Harns deutete darauf hin, dass seine Zusammensetzung erhebliche Aenderungen erfahren haben musste. So leicht aber gewisse qualitative und auch viele quantitative Veränderungen nach Ausschaltung der Leber zu constatiren waren, so war es doch nicht immer leicht, ein sicheres Urtheil über den Umfang derjenigen Veränderungen zu gewinnen, welche allein durch das Aufhören der Leberfunctionen bedingt waren. Die wichtigste Forderung, die bei vergleichenden Stoffwechseluntersuchungen gestellt werden muss — dass, mit Ausnahme des Eingriffes, dessen Wirkung ermittelt werden

soll, alle übrigen Versuchsbedingungen die gleichen seien — konnte bei den Versuchen, um welche es sich hier handelt, unmöglich erfüllt werden. Schon allein der Umstand, dass die Thiere nach der Operation keine feste Nahrung mehr zu sich nahmen und sogar noch die im Kropfe befindlichen Futterreste wieder entleerten, musste von sehr erheblichem Einflusse auf die Zusammensetzung des Harns sein. Andererseits ist es auch selbstverständlich, dass die entleberten Gänse nicht ohne Weiteres mit hungernden normalen Thieren zu vergleichen waren. Als maassgebend für die Beurtheilung der Veränderungen im Harn konnte daher nicht die Vergleichung mit der Quantität der einzelnen Bestandtheile im normalen Gänseharn, sondern einzig und allein das Verhältniss der verschiedenen Harnbestandtheile untereinander betrachtet werden.

A. Stickstoffhaltige Bestandtheile.

a) Gesamtstickstoff.

Zur Bestimmung des Stickstoffgehaltes im Harn bediente ich mich des von Pflüger und Bohland¹⁾ modificirten Verfahrens nach Kjeldahl.

Da der Harn nach Ausschaltung der Leber stets flüssig war, so machte das Abmessen einer bestimmten Harnmenge (je nach der disponiblen Gesamtmenge 5—10 ccm) keine weiteren Schwierigkeiten. Im Harn normaler Gänse gelingt es nicht, eine gleichmässige Vertheilung der zähen Massen zu erreichen. Derselbe wurde daher in einer vorher gewogenen Schale bei mässiger Wärme eingeeengt, der Rückstand gehörig verrieben und gewogen, alsdann von dem noch feuchten Brei verschiedene Portionen für die einzelnen Bestimmungen abgewogen. Es wurden stets, hier wie bei allen folgenden Analysen, mindestens zwei, oft auch drei Parallelbestimmungen ausgeführt, die ausnahmslos gut übereinstimmende Resultate ergaben.

Die Stickstoffbestimmungen wurden nur gemacht, um einen Anhaltspunkt für die Beurtheilung der Mengenverhältnisse der einzelnen Harnbestandtheile zu gewinnen. Es mögen hier einige Zahlen angeführt werden:

Die 12stündige Stickstoffausscheidung betrug bei kräftigen Gänsen von 3500—4000 g Körpergewicht:

nach vorausgegangener Fütterung mit 200 g Hafer	
in der Norm	1,0—1,2 g
nach der Leberextirpation .	0,6—0,7 g

1) Pflüger's Archiv. XXXV. Bd. S. 465. 1884.

nach vorausgegangener Fütterung mit 100 g Fleisch
 in der Norm 1,6—2,1 g
 nach der Leberexstirpation . 0,8—1,3 g

Von 2 Gänsen, welche vor Beginn des Versuches 12 Stunden
 keine Nahrung erhalten hatten, entleerte in 12 Stunden

die gesunde . . . 0,59 Stickstoff
 die entlebte . . . 0,38 g

Die Stickstoffausscheidung betrug demnach bei den entlebten
 Gänsen etwa die Hälfte bis zwei Drittel der von gesunden Gänsen
 unter gleichen Ernährungsverhältnissen ausgeschiedenen Stickstoff-
 menge. Diese Differenz erscheint nicht übermässig gross, wenn man
 die Schwere des operativen Eingriffes berücksichtigt.

Wie oben auseinandergesetzt wurde, durfte überhaupt auf den
 Vergleich mit der Stickstoffausscheidung normaler Gänse ein beson-
 derer Werth nicht gelegt werden. Höchstens könnte aus den obigen
 Zahlen gefolgert werden, dass der Stickstoffumsatz im Grossen und
 Ganzen durch das Aufhören der Leberfunction nicht in besonders
 auffallender Weise herabgesetzt wird.

b) Harnsäure.

Das vollständige Verschwinden der Harnkügelchen aus dem Harn
 der entlebten Gänse liess bereits vermuthen, dass die Harnsäure-
 ausscheidung nach der Leberexstirpation erheblich verringert war.
 Zwar liess sich bei allen Versuchen, selbst in dem kurz vor dem
 Tode entleerten Harne noch Harnsäure durch die Murexidprobe qua-
 litativ nachweisen, die Menge derselben war aber im Vergleich zu
 der normalen Harnsäureausscheidung der Gänse nur als eine mini-
 male zu bezeichnen.

Zur quantitativen Bestimmung der Harnsäure wurde der Harn
 auf dem Wasserbade eingedampft, der syrupöse Rückstand mit
 96 proc. Weingeist ausgekocht, der alkoholische Auszug mit dem
 Niederschlage 24 Stunden stehen gelassen, dann filtrirt und der
 Niederschlag mit kaltem Weingeist gewaschen. Dieser Niederschlag
 wurde dann in verdünnter (1—1½ proc.) Natronlauge unter Erwärmen
 gelöst, filtrirt und das Filtrat noch warm mit concentrirter Essigsäure
 stark übersäuert. Nach 48 Stunden wurde die ausgeschiedene Harn-
 säure auf gewogenem Filter gesammelt, getrocknet und gewogen,
 sowie auf Verbrennbarkeit, Krystallform und Murexidprobe geprüft.

Dieses Verfahren erwies sich gegenüber der genaueren Methode
 der Silberfällung nach Salkowski deshalb als vortheilhafter, weil

die weitere Verarbeitung des Alkoholextracts dadurch in keiner Weise beeinträchtigt wurde. Um indessen mich davon zu überzeugen, dass nicht erheblichere Mengen von Harnsäure hierbei der Bestimmung entgingen, habe ich es nicht versäumt, mehrmals sowohl die wässrige Lösung des Alkoholextracts wie das Filtrat von der ausgeschiedenen Harnsäure mittelst Silberbehandlung zu prüfen, und habe in beiden immer nur Spuren, höchstens ein paar Milligramm Harnsäure nachweisen können. Diese Fehlerquelle konnte aber um so eher unberücksichtigt bleiben, als in der Regel fast die ganze Harnmenge zur Harnsäurebestimmung verwendet wurde und eine Vergrößerung des Fehlers durch Multiplication der einzelnen Bestimmung hierbei ausgeschlossen war.

Im normalen Vogelharn repräsentirt bekanntlich die Harnsäure den grössten Theil des Stickstoffs im Harn. Jedoch überwiegt sie hier gegenüber den übrigen stickstoffhaltigen Bestandtheilen des Harns nicht in dem Maasse, wie der Harnstoff bei den Säugethieren. In Uebereinstimmung mit den zahlreichen, in der Literatur vorhandenen genaueren Angaben über die Zusammensetzung des Vogelharns fand ich bei normalen Gänsen, je nach der Art der Ernährung, 60 bis 70 Proc. des Gesamtstickstoffs in der Harnsäure vertreten. Dementsprechend betrug bei einer gesunden Gans die Harnsäureausscheidung in 12 Stunden:

nach vorausgegangener Fütterung mit 100 g Fleisch	3,5—4,5 g
„ „ „ „ 200 „ Hafer	1,5—2,0 „
„ 12stündigem Hunger	1,0—1,2 „

Im Vergleich mit diesen Quantitäten sind die nach der Leberexstirpation ausgeschiedenen Harnsäuremengen ausserordentlich klein. Der in der Harnsäure enthaltene Stickstoff beträgt hier nur 3—6 Proc. der gesammten Stickstoffmenge des Harns. Hierbei ist auch noch zu berücksichtigen, dass der grössere Theil der Harnsäure in den ersten, unmittelbar nach Ausschaltung der Leber entleerten Harnportionen enthalten war.

Die gesammte nach Ausschaltung der Leber innerhalb 12 Stunden ausgeschiedene Harnsäuremenge betrug:

nach vorausgegangener Fütterung mit Fleisch	0,15—0,25 g
„ „ „ „ Hafer	0,1—0,15 „
„ vorausgegangenem 12stündigen Hunger.	0,05—0,1 „

In einem Versuche, der später noch einmal erwähnt werden wird, enthielt der Harn einer gesunden kräftigen Gans, die ausschliesslich mit Kohlehydraten gefüttert wurde,

in den ersten 12 Stunden . .	1,191 \bar{U} bei 0,691 N
in den folgenden 12 Stunden .	1,042 " " 0,588 "
in den nächsten 12 Stunden nach Exstirpation der Leber . . .	0,045 " " 0,425 "

Noch auffallender trat die Verminderung der Harnsäureausscheidung hervor, wenn die Bestimmungen in einzelnen Harnportionen ausgeführt wurden, die zu verschiedenen Zeiten nach der Leberexstirpation entleert waren:

Eine vorher mit Fleisch gefütterte Gans lieferte:

in den ersten 3 Stunden nach der Entleberung	0,107 Harnsäure
in den nächsten 3 Stunden	0,049 "
in den folgenden 3 Stunden	0,042 "

Eine zweite, ebenfalls mit Fleisch gefütterte Gans entleerte

in den ersten 6 Stunden	0,140 \bar{U} neben 0,675 N
in den nächsten 6 Stunden	0,061 " " 0,432 "

Eine andere, gleichfalls mit Fleisch gefütterte Gans lieferte:

in den ersten 6 Stunden	0,130 \bar{U} neben 0,485 N
in den nächsten 6 Stunden	0,068 " " 0,326 "

Im Harne einer ausschliesslich mit Kohlehydraten gefütterten Gans fand sich:

in den ersten 8 Stunden nach der Entleberung	0,046 Harnsäure
in den nächsten 8 Stunden	0,026 "

Eine andere, in gleicher Weise ernährte, sehr kräftige Gans lieferte

in den ersten 10 Stunden nach der Entleberung	0,104 \bar{U} neben 0,523 N
in den nächsten 10 Stunden	0,045 " " 0,392 "

Unter diesen Umständen kann es überhaupt fraglich erscheinen, ob nach der Entfernung der Leber noch Harnsäure im Organismus der Gans gebildet wird. Es könnte sich vielleicht bei den gefundenen geringen Mengen nur um eine nachträgliche Ausscheidung der bereits vor der Entleberung gebildeten und im Organismus aufgespeicherten Harnsäure handeln. Wir wissen aus den Beobachtungen v. Wittich's¹⁾, dass die Harnsäure, resp. ihre Salze, sich in den Epithelien der Vogelniere ablagert und wahrscheinlich unter Zugrundegehen dieser Epithelien ausgeschieden wird. Die Ausscheidung dieser bereits vorher in den Nierenepithelien abgelagerten Harnsäure kann aber unter solchen Umständen wohl nur sehr langsam und allmählich von Statten gehen. Etwas Harnsäure findet sich ferner auch unzweifelhaft noch im Blute und in den übrigen Organen der

1) Ueber Harnsecretion u. Albuminurie. Virchow's Arch. X. Bd. S. 325. 1856.

Gänse. Meissner hat im Blute von Hühnern bis zu 0,031 p. M. Harnsäure nachweisen können; wahrscheinlich war diese Zahl noch zu niedrig gegriffen. So ist denn in der That die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass die in unseren Versuchen nach der Leberextirpation ausgeschiedene Harnsäure schon vorher in der Leber gebildet war.

Auffallend musste es aber erscheinen, dass ein rapides Sinken der Harnsäureausscheidung nur in den ersten Stunden nach der Entleberung zu constatiren war, dass dann aber der Harnsäuregehalt im Harn sich nur sehr langsam verringerte. Vollständig geschwunden war die Harnsäure selbst dann nicht, wenn die Thiere noch 20 Stunden nach der Leberextirpation gelebt hatten und mehr als 500 ccm Harn entleert war.

Für manche Fälle mochte hier vielleicht folgende Erklärung zulässig scheinen. Wie bereits von Naunyn und Minkowski eingehend auseinandergesetzt wurde, bleiben häufig bei der Operation kleine Leberstückchen in der Umgebung der Vena cava zurück, die, wie es scheint, noch Blutzufuss von der Vasa vasorum der grossen Lebervenen erhalten. Aehnlich, wie wir es dort für die Gallenbildung angenommen haben, konnte es möglich sein, dass auch noch eine geringfügige Harnsäurebildung in jenen Leberresten stattgefunden hatte.

Indessen fand sich dieselbe Harnsäuremenge auch in solchen Fällen, in welchen die Leber so vollständig exstirpirt war, dass von einer Fortdauer ihrer Functionen nicht die Rede sein konnte. Ich möchte daher auch die Möglichkeit nicht für ausgeschlossen halten, dass ein Theil der nach der Leberextirpation ausgeschiedenen Harnsäure auch noch anderweitig gebildet wurde, dass also die Leber nicht die einzige Bildungsstätte der Harnsäure sei, sondern dass auch andere Organe sich an der Harnsäureproduction betheiligen. Für diese, im Vergleich mit der in der Leber gebildeten, jedenfalls nur sehr geringe Menge von Harnsäure — sie könnte höchstens 3—4 Proc. des gesammten Stickstoffs entsprechen — würde ich alsdann aber einen anderen Entstehungsmodus für wahrscheinlich halten, worüber am Schlusse dieser Arbeit noch Einiges bemerkt werden soll.

c) Ammoniak.

Zur Bestimmung des Ammoniaks in dem stets flüssigen Harn entleberter Gänse konnte direct die Schlösing'sche Methode angewandt werden, wie sie für die Ammoniakbestimmung im menschlichen Harn gebräuchlich ist. Es wurden je nach der disponiblen

Harnmenge und der Concentration des Harns 5—20 ccm Harn mit Kalkmilch versetzt und mit 10 ccm Viertelnormalschwefelsäure unter die Schlösing'sche Glocke gebracht. Nach 4 Tagen wurde die Säure mit Viertelnormalnatronlauge zurücktitrirt, wobei als Indicator Rosolsäure diente. Es wurden mindestens 2, häufig 3 Proben aufgestellt, von denen dann eine erst am siebenten Tage zurücktitrirt wurde. Die Uebereinstimmung war fast ausnahmslos eine absolute.

Der geringe Eiweissgehalt des Vogelharns birgt in sich keine Fehlerquelle. Für den menschlichen Harn hat Hallervorden¹⁾ durch zahlreiche Versuche den Nachweis geführt, dass die Anwesenheit von Eiweiss bei reichlichem Zusatz von Kalkmilch keinen Fehler in der Ammoniakbestimmung zur Folge hat. In Bezug auf den Vogelharn war aber Vorsicht um so mehr geboten, als die eigenthümliche, von den gewöhnlichen Eiweissarten offenbar etwas verschiedene eiweissähnliche Substanz des Vogelharns möglicherweise leichter Ammoniak abgeben konnte als andere Eiweisskörper, ein Umstand, auf den Meissner²⁾ hingewiesen hat, ohne indessen irgend welche Beweise dafür beigebracht zu haben. Ich habe daher wiederholt Controlbestimmungen ausgeführt, indem ich den Harn vorher durch Kochsalz-Essigsäuremischung nach Salkowski von Eiweiss befreite, und habe bei diesen Bestimmungen niemals irgend welche Abweichung von dem im nicht enteweissten Harn gefundenen Ammoniakwerthe constatiren können. Dass eine Bildung von NH_3 durch Fäulnis unter der Schlösing'schen Glocke bei Zusatz von viel Kalkmilch nicht zu besorgen war, bewiesen auch Controlbestimmungen, bei denen der Harn mit Carbonsäure bis zu einem Gehalt von 3 Proc. versetzt war, und die stets absolut übereinstimmende Resultate ergaben.

In 2 Versuchen bestimmte ich das Ammoniak im Harn der entlebten Gänse nach Schmiedeberg, die erhaltenen Werthe waren nur um 2—3 Proc. geringer, als es das Verfahren nach Schlösing in diesen Versuchen ergeben hatte. Uebrigens bestand in dem Harn der entlebten Gänse ein so ausgesprochenes Verhältniss der Ammoniakmenge zu der noch näher zu besprechenden Milchsäureausscheidung, dass ein Zweifel daran, dass das Ammoniak in der That präformirt, d. h. als Ammoniaksalz ausgeschieden war, nicht bestehen konnte.

Dass es sich hier wirklich um NH_3 und nicht um irgend eine andere flüchtige Base handelte, davon überzeigte ich mich noch

1) Dieses Archiv. XII. Bd. S. 237. 1880.

2) l. c. S. 185.

besonders, indem ich unter die Schlösing'sche Glocke anstatt der Schwefelsäure etwas verdünnte Salzsäure brachte und nach 4 Tagen das gebildete Salmiak in Ammoniumplatinchlorid überführte, dessen Platingehalt auf das Genaueste der gefundenen Ammoniakmenge entsprach.

Im normalen Gänseharn konnte, wie schon oben bemerkt, in der Regel die zur Ammoniakbestimmung erforderliche Harnportion nicht ohne Weiteres abgemessen werden. Der Harn wurde daher bis zum Brei eingedampft und von diesem nach gehöriger Mischung aliquote Mengen zur Ammoniakbestimmung abgewogen. Diese wurden dann zunächst mit sehr verdünnter (circa 1 proc.) Schwefelsäure unter mässigem Erwärmen extrahirt und das Filtrat nach dem Schlösing'schen Verfahren auf NH_3 untersucht. Da, wo der Harn der normalen Gänse viel Flüssigkeit enthielt, wurde dieselbe, um eine etwaige Aenderung des Ammoniakgehaltes bei längerem Erwärmen auf dem Wasserbade zu vermeiden, von dem Bodensatz abgegossen und die Ammoniakbestimmung in dem flüssigen Theile des Harns direct nach Schlösing ausgeführt. Controlbestimmungen ergaben in solchen Fällen, dass das Eindampfen der Flüssigkeit, wenn es bei mässiger Wärme und bei saurer Reaction des Harns ausgeführt wurde, eine wesentliche Aenderung im Ammoniakgehalte nicht zur Folge hatte.

Dass der normale Harn der Vögel sehr viel Ammoniak enthält, ist seit lange bekannt. Coindet (l. c.) und Davy¹⁾ haben zuerst die Annahme vertreten, dass die Harnsäure im Harn der Vögel grösstentheils als harnsaures Ammoniak enthalten sei. Dieser Annahme sind Meissner und v. Knieriem²⁾ auf Grund ihrer Beobachtungen an Hühnerharn entgegengetreten; im Uebrigen bestätigen auch diese Autoren den grossen Ammoniakgehalt des Vogelharns. v. Knieriem besonders machte auf die viel beträchtlichere NH_3 -Ausscheidung der Vögel im Vergleich mit der der Säugethiere aufmerksam: Während beim Menschen etwa 3—4 Proc., beim Hunde ca. 8 Proc. des Gesamtstickstoffs im Harn als Ammoniak ausgeschieden wird, betrug die Menge des in Ammoniak enthaltenen Stickstoffs bei Hühnern über 13 Proc., bei einer Ente gegen 17 Proc. des gesammten Stickstoffgehaltes der Excremente. v. Knieriem glaubte diesen Ammo-

1) *Physiological researches*. London ad Edinburgh 1863. p. 191, cit. nach Meissner l. c.

2) Ueber das Verhalten der im Säugethierkörper als Vorstufen des Harnstoffs erkannten Verbindungen zum Organismus der Hühner. *Zeitschr. f. Biolog.* XIII. Bd. S. 36. 1877.

niakreichthum des Vogelharns auf Grund seiner Versuche dadurch erklären zu müssen, dass dem Organismus der Vögel die Fähigkeit nicht innewohne, eingeführtes Ammoniak weiter zu verwandeln. Demgegenüber hat indessen v. Schroeder¹⁾ später gezeigt, dass das negative Resultat, zu welchem Knieriem bei Darreichung von Salmiak und schwefelsaurem Ammon gelangt war, der gleichzeitig eingeführten Salzsäure und Schwefelsäure zuzuschreiben war, die das Ammoniak an seiner Weiterverwandlung gehindert hatten. Wenn das Ammoniak an Kohlensäure gebunden war, oder an solche Säuren, die im Organismus zu Kohlensäure und Wasser verbrennen, so wurde es zum bei Weitem grössten Theile in Harnsäure umgewandelt. Die relativ grössere Ammoniakausscheidung der Hühner hielt v. Schroeder überhaupt nicht für erwiesen, da eine Vergleichung des Ammoniakgehaltes des Säugethierharns mit der Ammoniakmenge, wie sie bei den Vögeln aus Harn und Fäces zusammen ermittelt wurde, nicht zulässig sei.

Diesem letzten Einwande gegenüber kann ich aus meinen Untersuchungen, in welchen stets der reine Harn, ohne Beimischung von Darminhalt, analysirt wurde, constatiren, dass der Ammoniakgehalt des normalen Gänseharns in der That ein ziemlich beträchtlicher und nur wenig geringer ist als die Mengen, welche v. Knieriem, wie auch v. Schroeder u. A. für die Excremente von Hühnern und Enten gefunden haben:

In der 12stündigen Harnmenge einer mit Hafer gefütterten Gans fand ich:

1,140 Stickstoff; 0,126 Ammoniak, entsprechend 9,1 Proc. des Gesamtstickstoffs.

Eine mit Fleisch gefütterte Gans lieferte in 12 Stunden:

1,622 Stickstoff; 3,33 Harnsäure; 0,203 Ammoniak, entsprechend 10 Proc. des Gesamtstickstoffs.

In der 6 stündigen Harnmenge einer anderen, ebenfalls mit Fleisch gefütterten Gans war enthalten:

1,223 Stickstoff; 2,75 Harnsäure; 0,207 Ammoniak, entsprechend 12,2 Proc. des Gesamtstickstoffs.

Eine Gans, die vor Beginn des Versuches 12 Stunden gehungert hatte, lieferte in 12 Stunden:

0,588 Stickstoff; 1,34 Harnsäure; 0,114 Ammoniak, entsprechend 15,9 Proc. des Gesamtstickstoffs.

1) Ueber die Verwandlung des Ammoniaks in Harnsäure im Organismus des Huhns. Zeitschrift f. physiol. Chemie. II. Bd. S. 228ff. 1878.

Eine ausschliesslich mit Kohlehydraten gefütterte Gans lieferte in 12 Stunden:

0,691 Stickstoff; 1,19 Harnsäure; 0,156 Ammoniak, entsprechend 18 Proc. des Gesamtstickstoffs.

Worauf dieser grössere Ammoniakgehalt des Vogelharns im Vergleich zu dem Harn der Säugethiere zu beziehen ist, mag vorläufig noch unentschieden bleiben. Ich möchte es einstweilen für wahrscheinlich halten, dass die wesentlichste Ursache des Ammoniakreichthums in dem relativ grösseren Säuregehalt des Vogelharns zu suchen ist. Damit würde es sehr gut übereinstimmen, dass es mir gelungen ist, den Ammoniakgehalt des Harns bei einer gesunden Gans durch Darreichung von Natriumcarbonat erheblich herabzudrücken.

Eine mit Fleisch gefütterte Gans von 3100 g Gewicht entleerte nach Verabfolgung von 5,0 g Natr. bicarbon., von welchem ein grosser Theil wieder erbrochen wurde, in 12 Stunden 455 ccm stark alkalischen Harns, welcher 2,165 Stickstoff und nur 0,076 Ammoniak enthielt. Es entsprach hier der Ammoniakgehalt demnach nur 2,9 Proc. des gesammten Stickstoffs.

Nach Ausschaltung der Leber tritt regelmässig eine sehr erhebliche Vermehrung des Ammoniaks im Harn auf. Schon die absolute Ammoniakmenge ist hier stets erheblich grösser als in dem Harn normaler Gänse bei gleichen Ernährungsverhältnissen. Im Vergleiche mit dem gesammten Stickstoffgehalte des Harns nach der Entleberung erscheint das Ammoniak als der wichtigste Repräsentant des Stickstoffs im Harn.

Nach vorausgegangener Fütterung mit Fleisch lieferte eine entlebte Gans in 12 Stunden:

0,810 Stickstoff und 0,549 Ammoniak.

Eine andere, gleichfalls mit Fleisch gefütterte Gans lieferte nach der Entleberung in 12 Stunden:

1,107 Stickstoff und 0,719 Ammoniak.

Nach vorausgegangener Fütterung mit Hafer enthielt die 6 stündige Harnmenge einer entlebten Gans:

0,308 Stickstoff und 0,214 Ammoniak.

Eine Gans, welche vor der Leberexstirpation 12 Stunden hungert hatte, lieferte in 9 Stunden:

0,310 Stickstoff und 0,174 Ammoniak.

Bei ausschliesslicher Kohlehydratnahrung lieferte eine entlebte Gans in 10 Stunden:

0,392 Stickstoff und 0,238 Ammoniak.

Eine andere bei gleicher Ernährung in 12 Stunden:

0,425 Stickstoff und 0,235 Ammoniak.

Somit waren in dem nach der Entleberung abgesonderten Harn ca. 50—60 Proc. des Stickstoffs in Form von Ammoniak erschienen. Das Ammoniak nahm also hier unter den stickstoffhaltigen Harnbestandtheilen diejenige Stelle ein, welche in der Norm der Harnsäure zukommt. Zieht man nun den Umstand in Betracht, dass, wie durch die oben erwähnten Versuche v. Schroeder's mit Sicherheit bewiesen ist, eingeführtes Ammoniak im Organismus der Vögel bei erhaltener Leber fast vollständig in Harnsäure umgewandelt wird, so kann es nach den Resultaten unserer Versuche kaum noch zweifelhaft erscheinen, dass, wie Schmiedeberg¹⁾ es vermuthet hat, das Ammoniak eine normale Vorstufe der Harnsäure sei und dass die synthetische Umwandlung des Ammoniaks in Harnsäure im Organismus der Vögel nur bei erhaltener Leberfunction stattfinden kann.

Ob der für die synthetische Bildung der Harnsäure erforderliche Stickstoff ausschliesslich aus dem Ammoniak stamme, oder ob daneben noch andere stickstoffhaltige Körper sich an der Harnsäurebildung direct betheiligen, könnte zunächst noch fraglich erscheinen. Die Zunahme der Ammoniakausscheidung nach Ausschaltung der Leber war etwas geringer, als dem im normalen Gänseharn in Form von Harnsäure enthaltenen Antheile des Stickstoffs entsprochen hätte. Doch muss hierbei berücksichtigt werden, dass eine Reihe von stickstoffhaltigen Harnbestandtheilen, so die eiweissartige Substanz des Harns, die Kreatinkörper u. a., wie es schien, auch nach der Entleberung in annähernd gleicher Menge ausgeschieden wurden, wie im normalen Harn. Die Verminderung des Gesamtstickstoffs im Harn, wie sie nach der Entleberung constatirt wurde, betraf daher hauptsächlich den zur Harnsäurebildung prädestinirten Theil des Stickstoffs, der nunmehr in Form von Ammoniak ausgeschieden wurde. Es dürfte demnach nicht wahrscheinlich sein, dass an der synthetischen Harnsäurebildung im Organismus normaler Gänse ausser dem Ammoniak noch ein anderer stickstoffhaltiger Paarling sich betheiligt, vielmehr muss man wohl annehmen, dass bei dieser Synthese der Kohlenstoff und Sauerstoff von einer stickstofffreien Substanz geliefert werden. Welcher Art diese Substanz sein könnte, soll weiter unten noch eingehender besprochen werden.

1) Ueber das Verhältniss des Ammoniaks und der primären Monaminbasen zur Harnstoffbildung im Thierkörper. Dieses Archiv. VIII. Bd. S. 14. 1877.

d) Harnstoff.

Unter den stickstoffhaltigen Bestandtheilen des normalen Vogelharns nimmt der Harnstoff eine sehr untergeordnete Stelle ein. Es hat lange sogar für zweifelhaft gegolten, ob derselbe im Harn der Vögel überhaupt vorkommt. Coindet (l. c.) hat zuerst im Harn von Adlern grössere Mengen von Harnstoff gefunden. Zalesky¹⁾ hat in den Excrementen körnerfressender Vögel vergeblich nach Harnstoff gesucht. Später hat Meissner (l. c.) eingehendere Untersuchungen über das Vorkommen dieser Substanz im Harn der Vögel bei verschiedenen Ernährungsverhältnissen angestellt und gefunden, dass constant, selbst bei ausschliesslicher Fütterung mit Gerstenkörnern sehr kleine Mengen von Harnstoff in den Excrementen nachweisbar waren. Bei Fleischnahrung war der Harnstoffgehalt etwas grösser, bei Körnerdiät fanden sich häufig nur Spuren davon. Aus den quantitativen Bestimmungen, welche v. Knieriem (l. c.) und H. Meyer²⁾ ausgeführt haben, lässt es sich berechnen, dass bei Hühnern und Enten die in Form von Harnstoff ausgeschiedene Stickstoffmenge nur 2—4 Proc. des gesammten Stickstoffgehalts der Excremente beträgt.

Durch die Untersuchungen von H. Meyer ist es indessen bekannt, dass eingeführter Harnstoff im Organismus der Vögel zum grössten Theile in Harnsäure umgewandelt wird. Ebenso haben auch Cech und Salkowski³⁾ die Wahrnehmung gemacht, dass eingegebener Harnstoff im Vogelorganismus fast vollständig verschwindet und nur zum kleinsten Theile unverändert ausgeschieden wird. Da trotzdem der normale Vogelharn etwas Harnstoff enthält, so ist es nicht unwahrscheinlich, dass die ursprünglich gebildete Harnstoffmenge eine viel grössere ist, und dass die im Harn ausgeschiedene Menge nur einen geringen, der weiteren Umbildung entgangenen Bruchtheil des producirtten Harnstoffs darstellt. Möglicherweise ist also der Harnstoff als eine normale Vorstufe der Harnsäure im Organismus der Vögel zu betrachten und findet vielleicht die synthetische Bildung der letzteren in der Weise statt, dass zunächst, ebenso wie im Organismus der Säugethiere, aus dem Ammoniak Harnstoff gebildet wird und erst dieser durch eine abermalige Synthese in Harnsäure übergeht.

1) Untersuchungen über den urämischen Process und die Function der Nieren. Tübingen 1865.

2) Beiträge zur Kenntniss des Stoffwechsels im Organismus der Hühner. Dissertation. Königsberg 1877.

3) Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. X. Bd. S. 1461.

Es erschien demnach von Interesse, zu untersuchen, wie sich die Harnstoffausscheidung bei dem Aufhören der Harnsäureproduction nach Ausschaltung der Leber gestaltet.

Ich habe mich nun zunächst bemüht, mit Sicherheit festzustellen, ob der nach der Leberexstirpation entleerte Harn überhaupt noch Harnstoff enthält. Hierfür erschien ein ähnliches Verfahren zweckmässig, wie es Hoppe-Seyler¹⁾ für den sicheren Nachweis des Harnstoffs in Organen empfohlen hat: Die wässrige Lösung des Alkoholextracts aus dem Harn von 3 entlebten Gänsen, aus welcher bereits die später noch zu erwähnende Milchsäure durch Ausschütteln mit alkoholfreiem Aether entfernt war, wurde zunächst mittelst Durchleitung von Luft von dem Reste von Aether befreit. Dann wurde die mit Schwefelsäure stark angesäuerte Lösung mit Phosphorwolframsäure gefällt, wodurch das Kreatinin und die sonst vorhandenen Basen entfernt wurden. Das Filtrat wurde mit Barytwasser übersättigt, der überschüssige Baryt durch Kohlensäure abgeschieden, filtrirt und das Filtrat bei mässiger Wärme auf ein kleines Volumen eingeeengt; dann mit salpetersaurem Quecksilberoxyd der Harnstoff gefällt, unter Neutralisation mit kohlensaurem Baryt, der Niederschlag auf einem Filter gesammelt und gewaschen, dann in Wasser vertheilt, mit Schwefelwasserstoff zerlegt, filtrirt und das Filtrat unter Zusatz von Bariumcarbonat eingedampft. Der Rückstand mit absolutem Alkohol extrahirt, ergab nach dem Verdunsten des Alkohols zunächst keine Krystallisation. Auf den Zusatz von concentrirter Salpetersäure schied sich indessen ein krystallinischer Niederschlag ab, der nach längerem Stehen in der Kälte gesammelt, abgepresst und in Wasser gelöst wurde. Die Lösung wurde unter Zusatz von Bariumcarbonat eingedampft und der Rückstand wieder mit absolutem Alkohol extrahirt. Beim Verdunsten des Alkohols schied sich jetzt Harnstoff in schönen Krystallen aus. Derselbe konnte durch das Verhalten zu Salpersäure und Oxalsäure, sowie durch die Biuretreaction genügend charakterisirt werden.

Die Menge des Harnstoffs, die auf diesem Wege erhalten wurde, war recht klein, doch mochten bei den mannichfachen Manipulationen erhebliche Verluste entstanden sein. Das beschriebene Verfahren gewährte aber wenigstens die Sicherheit, dass die dargestellte Substanz in der That Harnstoff war.

Um zu entscheiden, ob der nach der Leberexstirpation entleerte Harnstoff nicht schon vor der Operation gebildet war, wurde in

1) Handbuch der physiolog. chem. Analyse. 5. Aufl. 1883. S. 140.

einem Falle nur die in der siebenten bis zwölften Stunde nach der Operation entleerte Harnmenge in obiger Weise verarbeitet. Es wurde auch hier eine geringe Menge Harnstoff erhalten. — Es erschien daher wünschenswerth, genauere quantitative Bestimmungen auszuführen. Doch war es nicht leicht, eine hinreichend sichere, bequeme und für den vorliegenden Fall geeignete Methode zu finden. Ich wählte schliesslich das Verfahren, dessen sich v. Knieriem und H. Meyer zur Bestimmung des Harnstoffs im normalen Vogelharn bedienten.

Der Harn wurde eingedampft, mit Alkohol extrahirt, die alkoholische Lösung verdunstet, der Rückstand nochmals in absolutem Alkohol aufgenommen und mit Aether gefällt. Nach 24 Stunden wurde der Alkoholäther abgegossen und verdunstet. Der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit Bleiessig gefällt, das Filtrat durch Schwefelwasserstoff entbleit, filtrirt und dann der Harnstoff mit salpetersaurem Quecksilberoxyd unter Neutralisation gefällt. Der Quecksilberniederschlag in Wasser vertheilt, durch Schwefelwasserstoff zerlegt und dann im Filtrate der Harnstoff nach Bunsen bestimmt.

Auf diese Weise verarbeitete ich den Harn einer Gans, die vor der Entleberung mit Fleisch gefüttert war. Der in den ersten 6 Stunden nach der Operation entleerte Harn ergab:

0,0438 Harnstoff neben 0,523 Gesamtstickstoff und 0,394 Ammoniak.

Der in den folgenden 6 Stunden entleerte Harn enthielt:

0,0334 Harnstoff neben 0,392 Gesamtstickstoff und 0,238 Ammoniak.

In 2 anderen Versuchen zeigte bereits die Quantität der verbrauchten Liebig'schen Lösung, dass der Harnstoffgehalt sich annähernd in denselben Verhältnissen bewegte.

Für absolut zuverlässig halte ich die angewandte Methode nicht. Doch darf man wohl aus den oben angeführten Zahlen folgern, dass der Harnstoffgehalt des Harns nach der Entleberung eine erhebliche Aenderung nicht erfahren hatte. Namentlich war eine Vermehrung der Harnstoffausscheidung als Folge der Leberausschaltung jedenfalls nicht zu Stande gekommen. Wenn daher der Harnstoff als eine normale Zwischenstufe bei der Synthese der Harnsäure im Organismus der Vögel betrachtet werden soll, so muss angenommen werden, dass auch die Bildung des ersteren in der Hauptsache nur bei erhaltener Leberfunction zu Stande kommen kann — wie es für das Säugethier bereits nach Schroeder feststeht.

In welcher Weise das Fortbestehen einer geringen Harnstoffausscheidung nach der Leberextirpation zu erklären ist, mag vorläufig

unentschieden bleiben. Möglicherweise ist dasselbe auf eine directe Entstehung des Harnstoffs aus Guanin (Kossel¹⁾) oder anderen Verbindungen zu beziehen. Diese Art der Harnstoffbildung könnte vielleicht auch in anderen Organen statthaben, während die synthetische Bildung aus Ammoniak als eine spezifische Function der Leber zu betrachten ist, eine Ansicht, welche neuerdings noch v. Schroeder²⁾ als nicht unwahrscheinlich bezeichnet hat.

e) Kreatinin.

Ueber das Vorkommen der Kreatinkörper im normalen Vogelharn hat Meissner eingehende Untersuchungen angestellt. Danach sollte der Harn von Hühnern nur Kreatin, kein Kreatinin enthalten, ein Umstand, der vielleicht darauf zurückzuführen ist, dass Meissner den Harn in der Regel bei alkalischer Reaction eingedampft hat. Die Menge des Kreatins fand Meissner abhängig von der Art der Ernährung: reichlicher bei Fleischnahrung, sehr gering bei Körnerfutter. Er kam zu dem Schlusse, dass grössere Kreatinmengen im Harn auf die unveränderte Ausscheidung des mit der Nahrung eingeführten Kreatins zu beziehen seien, dass aber geringe Mengen auch im Organismus der Hühner, wahrscheinlich in den Muskeln, gebildet werden.

Zum Nachweis der Kreatinkörper im Harn entleberter Gänse verfuhr ich in folgender Weise: Der Harn wurde zunächst unter Zusatz von verdünnter Salzsäure längere Zeit gekocht, um etwaiges Kreatin in Kreatinin umzuwandeln, dann nach Zusatz von essigsaurem Natron bei saurer Reaction eingedampft und mit 96 proc. Alkohol extrahirt. Die alkoholische Lösung wurde nach 24 Stunden filtrirt und das Filtrat mit alkoholischer Chlorzinklösung versetzt. Es schied sich sehr bald ein ziemlich reichlicher Niederschlag ab, der mikroskopisch die charakteristischen Formen des Kreatininchlorzinks zeigte. Beim längeren Stehen schieden sich aber noch weitere Krystalle ab, die hauptsächlich aus milchsaurem Zink zu bestehen schienen. Die Trennung dieser Krystalle von dem Kreatininchlorzink machte Schwierigkeiten und konnte schliesslich eine genaue quantitative Bestimmung des letzteren nicht ausgeführt werden. Doch schien die Menge annähernd die gleiche gewesen zu sein, wie sie durch ein ähnliches Verfahren aus dem Harn einer gesunden Gans erhalten werden konnte.

1) Zeitschrift für physiol. Chemie. VIII. Bd. S. 404.

2) Dieses Archiv. XIX. Bd. S. 384. 1885.

Weitere Untersuchungen über das Verhalten der Kreatininausscheidung nach der Leberexstirpation habe ich vorläufig noch nicht angestellt. In mancher Beziehung könnte diese Frage wohl von Interesse sein, doch müsste zunächst noch Genaueres über das Verhalten der Kreatininausscheidung unter normalen Verhältnissen ermittelt und die angewandte Methode in Bezug auf ihre Zuverlässigkeit, speciell auch auf ihre Brauchbarkeit für den pathologischen, nach der Leberexstirpation entleerten Harn eingehender geprüft werden.

f) Xanthinkörper.

Zum Nachweise der Xanthinkörper benutzte ich den bei der Darstellung des Harnstoffs erhaltenen Phosphorwolframsäureniederschlag¹⁾. Derselbe wurde durch Erwärmen mit Barytwasser zerlegt, der Barytüberschuss durch Kohlensäure entfernt, filtrirt. Das Filtrat wurde eingeengt, mit Ammoniak übersättigt und mit ammoniakalischer Silberlösung ausgefällt. Es entstand ein geringer Niederschlag, der in sehr wenig heisser Salpetersäure von spec. Gewicht 1,1 gelöst wurde, worauf sich beim Erkalten die charakteristischen Krystalle von salpetersaurem Xanthin- resp. Hypoxanthinsilber ausschieden.

Auf diese Weise konnte aus der 12stündigen Harnmenge einer gesunden Gans eine geringe, kaum wägbare Menge der salpetersauren Silberverbindung dargestellt werden. In der 12stündigen Harnmenge einer entlebten Gans konnten nur minimale Spuren derselben nachgewiesen werden. Die Mengen waren in beiden Fällen so gering, dass eine genauere Charakterisirung der erhaltenen Krystalle nicht möglich war. Jedenfalls schien es aber, als ob nach der Entleberung eher eine Verminderung als eine Vermehrung der hier in Rede stehenden Substanzen zu Stande gekommen war.

g) Leucin und Tyrosin.

Mit Rücksicht auf das beim Menschen beobachtete Auftreten von Leucin und Tyrosin im Harn bei der acuten gelben Leberatrophie war es geboten, auf ein etwaiges Vorhandensein dieser Stoffe im Harn der entlebten Gänse zu achten, um so mehr, als aus den Untersuchungen von Knieriem bekannt war, dass das Leucin im Organismus des Vogels mit gleichem Rechte als eine Vorstufe der Harnsäure gelten kann, wie es beim Säugethiere als eine Vorstufe des Harnstoffs betrachtet wird.

1) Vgl. Hofmeister, Ueber die durch Phosphorwolframsäure fällbaren Substanzen des Harns. Zeitschrift für physiol. Chemie. V. Bd. S. 67.

Ich habe wiederholt den nach der Leberexstirpation entleerten Harn auf das Vorkommen dieser Stoffe untersucht, aber stets mit negativem Erfolge:

Die wässrige Lösung des Alkoholextractes, aus welcher durch Ansäuern mit Schwefelsäure und wiederholtes Schütteln mit Aether die Milchsäure entfernt war, wurde mit einem Ueberschusse von Bleihydroxyd versetzt und bis zum vollständigen Verjagen des Aethers erwärmt; alsdann filtrirt, das Filtrat vom gelösten Blei durch Schwefelwasserstoff befreit, abermals filtrirt und eingedampft. Der Rückstand, der noch viel schwefelsaure Salze enthielt, mit 90 proc. Weingeist ausgekocht und heiss filtrirt. Nach dem Verdunsten des Alkohols blieb eine sehr geringe Menge eines Syrups zurück, aus dem sich selbst nach monatelangem Stehen keine Krystalle ausgeschieden. Wurde derselbe in Wasser aufgenommen und mit frisch gefälltem Kupferoxyd gekocht, so ging nur äusserst wenig Kupfer in Lösung.

Das Vorhandensein grösserer Mengen von Amidosäuren war dadurch ausgeschlossen. Ob nicht geringe Spuren derselben im Harn enthalten gewesen waren, konnte fraglich bleiben, indessen hätte dieses, wie weiter unten noch gezeigt werden soll, eine besondere Bedeutung nicht zu beanspruchen gehabt.

B. Stickstofffreie Bestandtheile.

a) Milchsäure.

Die beträchtlichen Ammoniakmengen, welche der sauer reagierende Harn entleberter Gänse enthielt, deuteten darauf hin, dass in demselben grössere Mengen von Säuren enthalten sein mussten. Die Untersuchung wurde zunächst auf nicht flüchtige organische Säuren gerichtet und ergab in der That das Vorhandensein sehr grosser Mengen von Milchsäure, und zwar von optisch activer Fleischmilchsäure.

Zur Darstellung derselben wurde der alkoholische Auszug des Harns nach dem Verdunsten des Alkohols in Wasser aufgenommen, mit Schwefelsäure stark übersäuert und mit Aether wiederholt ausgeschüttelt; der abgegossene Aether mit etwas Wasser gewaschen, dann verdunstet. Es hinterblieb ein stark saurer Syrup, der, in Wasser gelöst, mit neutralem Bleiacetat keinen, mit basischem Bleiacetat einen sehr geringen Niederschlag lieferte. Letzterer wurde abfiltrirt, das Filtrat durch Schwefelwasserstoff entbleit, filtrirt und zur Verjagung der Essigsäure wiederholt unter Wasserzusatz einge-

dampt. Schliesslich wurde der Rückstand wieder in Wasser aufgenommen und mit kohlelsaurem Zinkoxyd gekocht, dann filtrirt, eingengt und zur Krystallisation stehen gelassen. Die Lösung erstarrte zu einem Brei von Krystallen, welche unter dem Mikroskop die charakteristischen Formen des fleischmilchsauren Zinks zeigten.

0,2486 g von dem auf diese Weise erhaltenen Zinksalze verloren beim Erhitzen auf 105° C. $0,0320 = 12,9$ Proc. H_2O und hinterliessen nach dem Glühen $0,0724 = 33,4$ Proc. ZnO .

0,2730 g verloren beim Erhitzen auf 110° C. $0,0354 = 13,0$ Proc. H_2O und hinterliessen nach dem Verbrennen $0,0796 = 33,5$ Proc. ZnO .

Demnach:

	Gefunden:		Berechnet für $(C_3H_5O_3)_2Zn + 2H_2O$
	I	II	
H_2O	12,9	13,0	12,9
ZnO	33,4	33,5	33,4

Eine wässrige Lösung des Zinksalzes, die in 10 ccm 0,644 g enthält, zeigte im Soleil-Ventzke'schen Saccharimeter im Mittel aus 10 Ablesungen eine Linksdrehung von 0,9 Theilstrichen der Scala. Hieraus berechnet sich die spezifische Drehung $(\alpha)_D = -7,4^{\circ}$.

Die spezifische Drehung des fleischmilchsauren Zinks beträgt $-7,65$.

Auch die Löslichkeitsverhältnisse des Zinksalzes sowie die Krystallform des Kalksalzes stimmten mit den betreffenden Salzen der Fleischmilchsäure überein.

Im Harn normaler Gänse kommt Milchsäure in nachweisbarer Menge überhaupt nicht vor. Ich habe wiederholt den Harn gesunder Gänse in der oben angegebenen Weise verarbeitet und habe aus der 24stündigen Harnmenge immer nur geringe Spuren von nicht flüchtigen, in Aether löslichen Säuren erhalten können, aus denen es nicht gelang, irgend ein krystallinisches Zinksalz darzustellen.

Im Harn entleberter Gänse ist die Milchsäure die am reichlichsten vorhandene Substanz. Ihre Menge beträgt hier bis über die Hälfte aller nicht flüchtigen Harnbestandtheile.

In den Fällen, in welchen genauere quantitative Bestimmungen der Milchsäure gemacht wurden, stellte es sich heraus, dass die Menge derselben zur ausgeschiedenen Ammoniakmenge annähernd im Verhältnisse von 5 : 1 stand, also ungefähr in dem Verhältnisse der Aequivalenz beider Substanzen. Es kann daher kaum zweifelhaft sein, dass die Form, in welcher diese Substanzen im Harn enthalten waren, in der Hauptsache die des milchsauren Ammons war. Doch war, wie bereits oben erwähnt, im Harn etwas freie Milchsäure nach-

weisbar. Auch war ein Theil des Ammoniaks noch an andere Säuren gebunden, denn auch der in Alkohol unlösliche Theil des Harns enthielt noch reichlich Ammoniaksalze.

Aus dem Umstande, dass die Milchsäure in aequivalentem Verhältnisse zum Ammoniak ausgeschieden wurde, ergibt es sich aber schon ohne Weiteres, dass die Menge derselben grösser war bei stickstoffreicher Nahrung und kleiner bei stickstoffarmer.

So schied eine bereits mehrere Tage vorher ausschliesslich mit Fleisch gefütterte Gans in 12 Stunden

3,5 g Milchsäure neben 0,720 Ammoniak aus.

Eine mit Hafer ernährte Gans lieferte in 6 Stunden

1,34 Milchsäure neben 0,214 Ammoniak.

Eine ausschliesslich mit Kohlehydraten gefütterte Gans lieferte in 12 Stunden

1,13 Milchsäure neben 0,235 Ammoniak.

Eine Gans, die 12 Stunden vor der Operation keine Nahrung erhalten hatte, lieferte in 7 Stunden

0,455 Milchsäure neben 0,127 Ammoniak.

Die grösste Menge Milchsäure wurde demnach nach ausschliesslicher Fleischnahrung, die kleinste im Hungerzustande und nach Ernährung mit Kohlehydraten ausgeschieden. Es dürfte danach in hohem Grade wahrscheinlich sein, dass die Quelle der Milchsäure nicht in Kohlehydraten, sondern in den Albuminaten zu suchen ist.

Wir sehen somit, dass mit dem Verschwinden der Harnsäure nach der Leberexstirpation eine Substanz im Harn auftritt, die unter normalen Verhältnissen in demselben nicht vorhanden ist, dass diese Substanz hier, wie im normalen Harn die Harnsäure, der Quantität nach den bedeutendsten Bestandtheil des Harns bildet, und dass die Menge dieser Substanz in derselben Weise von den Ernährungsverhältnissen beeinflusst wird, wie die der Harnsäure im normalen Harn. Es legt dieses den Gedanken nahe, dass diese nach der Leberexstirpation im Harn ausgeschiedene Substanz, die Milchsäure, unter normalen Verhältnissen bei der Bildung der Harnsäure verwendet wird. Eine solche Annahme dürfte auch noch in folgenden Erwägungen eine gewisse Stütze finden:

Die hier vorliegenden Untersuchungen haben ergeben, dass der im normalen Vogelharn in Form von Harnsäure ausgeschiedene Stickstoff nach der Entleberung den Organismus in Form von Ammoniak verlässt. Allem Anscheine nach geht daher in der Norm die Bildung von Ammoniak aus den stickstoffhaltigen Körperbestandtheilen der Harnsäurebildung voraus und verdankt somit diese letztere ihre

Entstehung einem synthetischen Vorgange, bei welchem das Ammoniak in erster Linie betheiligt ist. Es fragt sich nun, welches der oder die anderen kohlenstoffhaltigen Atomcomplexe seien, die bei dieser Synthese Verwendung finden. Wollte man annehmen, dass die Harnsäurebildung bei den Vögeln ebenso wie die Harnstoffbildung der Säugethiere durch eine Synthese von Ammoniak und Kohlensäure zu Stande kommt, so wäre dieses nur denkbar, wenn gleichzeitig eine sehr erhebliche Reduction stattfinden sollte. Da aber Reductionsprocesse innerhalb der thierischen Organe, wenn überhaupt, so doch nur in sehr geringem Umfange stattzufinden scheinen, so dürfte es viel wahrscheinlicher sein, dass bei der Harnsäurebildung das Ammoniak sich mit einem kohlenstoffreicheren Atomcomplexe vereinigt und demnach die Synthese einfach unter Wasserabspaltung oder unter Oxydation und Abspaltung von Kohlensäure und Wasser zu Stande kommt. v. Schroeder hat bereits, einem ähnlichen Gedankengange folgend, vor längerer Zeit ¹⁾ auf diese Möglichkeit hingewiesen. Er hat namentlich auch bei dem stickstofffreien Atomcomplexe, welcher bei der Harnsäurebildung in Betracht kommen könnte, in erster Reihe an die Milchsäure gedacht. Damals war von dem Auftreten dieser Substanz und dem Aufhören der Harnsäureproduction nach der Leberextirpation noch nichts bekannt. Daher konnte v. Schroeder die Annahme, dass die Harnsäure durch eine Synthese aus milchsaurem Ammon entsteht, nur ganz hypothetisch aufstellen. Nach den Ergebnissen der hier vorliegenden Untersuchungen gewinnt aber diese Annahme sehr an Wahrscheinlichkeit. Versuche mit künstlicher Durchblutung von Vogellebern könnten vielleicht darüber Aufklärung geben, ob sie in der That berechtigt ist.

In welcher Weise die Synthese der Harnsäure aus Milchsäure und Ammoniak von Statten gehen dürfte, darüber könnten vorläufig nur Vermuthungen aufgestellt werden, für welche sich vor der Hand keinerlei thatsächliche Begründung geben lässt.

b) Flüchtige Fettsäuren.

In normalem Vogelharn kommen flüchtige Fettsäuren in nicht unerheblicher Menge vor. v. Knieriem hat dieselben in den Excrementen von Hühnern quantitativ zu bestimmen gesucht und bei Fütterung mit 50 g Graupen eine tägliche Ausscheidung von 0,8 organischer Säuren, auf Buttersäure berechnet, gefunden. Doch wird man wohl nicht fehlgehen, wenn man annimmt, dass der grösste Theil

1) Zeitschrift f. physiol. Chemie. II. Bd. S. 238. 1877.

dieser von Knieriem gefundenen Säuren aus dem Darm stammte. Der reine, nach Unterbindung des Mastdarms gesammelte Harn enthält ebenfalls flüchtige Fettsäuren, jedoch offenbar in geringerer Menge, wovon ich mich durch Destillation des mit Weinsäure versetzten Harns überzeugt habe.

Auch nach der Leberexstirpation finden sich flüchtige Fettsäuren im Harn; doch vermag ich vorläufig nicht anzugeben, ob sie nach diesem Eingriffe in vermehrter Menge ausgeschieden werden. Mit Rücksicht auf die jüngst mitgetheilten Beobachtungen von v. Jaksch¹⁾, der im menschlichen Harn bei verschiedenen Lebererkrankungen eine erhebliche Vermehrung der Fettsäuren constatiren konnte, dürften vielleicht eingehendere Untersuchungen in dieser Hinsicht von Interesse sein. Zuvor müsste aber Genaueres über den Fettsäuregehalt des normalen Vogelharns unter verschiedenen Ernährungsverhältnissen ermittelt werden.

Im Vergleich zu der ausgeschiedenen Milchsäure können die im Harn der entleberten Gänse vorkommenden Mengen flüchtiger Fettsäuren jedenfalls nur als geringe bezeichnet werden.

c) Zucker.

Nach den Angaben von Meissner sollen die Excremente von gerstefressenden Hühnern meistens in nicht unbedeutlicher Menge Zucker enthalten. Die naheliegende Annahme, dass dieser Zuckergehalt aus dem Darmkoth stammt, weist Meissner dadurch zurück, dass er nur im Magen und im Dünndarm, nicht aber in dem Inhalte des Dickdarms und der Blinddärme Zucker nachweisen konnte. Er meint daher, dass der Zuckergehalt der Excremente auf eine Ausscheidung von Zucker durch die Nieren zu beziehen sei.

Auch Bernhardt²⁾, der Untersuchungen über den Zuckersich bei Vögeln angestellt hat, fand, dass die Excremente von körnerfressenden Vögeln regelmässig Zucker enthielten. Doch war er, wie es scheint, geneigt, den Zuckergehalt auf die Beimischung von Darminhalt zurückzuführen.

Ich habe nun den Harn von gesunden Gänsen, Hühnern und Enten unter den verschiedensten Ernährungsverhältnissen wiederholt untersucht und habe niemals in dem Alkoholextracte dieser Harne irgend welche Substanzen gefunden, welche Kupferoxyd in alkalischer Lösung reducirten. Im Gegensatze zu Meissner möchte ich daher

1) Verhandlungen der Naturforscherversammlung zu Strassburg 1885.

2) Virchow's Archiv. LIX. Bd. S. 410. 1874.

behaupten, dass im normalen, nicht mit Darminhalt verunreinigten Vogelharn keine nachweisbaren Zuckermengen enthalten sind.

Auch in dem nach der Leberextirpation entleerten Harn konnte ich niemals Zucker nachweisen. Nur wenn die entlebten Thiere mit grösseren Quantitäten Traubenzucker gefüttert wurden, gingen geringe Mengen davon in den Harn über. Die Hauptmasse des mit der Nahrung eingeführten Zuckers wurde im Organismus der Gänse auch nach der Leberextirpation weiter verwandelt, wie folgende Versuche unzweifelhaft ergaben:

Versuch 1.

Einer Gans von 5200 g Gewicht werden 25 g Traubenzucker und 25 g Amylum in Form von Nudeln eingegeben und bald darauf die Leber extirpirt.

In den nächsten 10 Stunden entleert das Thier 220 ccm Harn von spec. Gewicht 1011. Im Alkoholextracte dieses Harns findet sich 0,5 g Zucker.

Am folgenden Morgen wird die Gans todt gefunden. Im Laufe der Nacht waren noch 200 ccm Harn von spec. Gewicht 1010 entleert, in welchem sich keine Spur von Zucker nachweisen liess.

Versuch 2.

Einer Gans von 5000 g Gewicht wird der Mastdarm unterbunden und darauf 50 g Traubenzucker und 50 g Amylum in Form von Nudeln eingegeben. Der in den nächsten 24 Stunden entleerte Harn ist zuckerfrei.

Am folgenden Tage wird dem Thiere die Leber extirpirt und darauf 25 g Traubenzucker und 25 g Amylum eingestopft. Da das Thier die Nudeln aber grösstentheils wieder zurückwürgt, so werden noch 50 g Traubenzucker in Lösung mittelst Schlundsonde eingeführt. Das Thier erbricht in den nächsten Stunden nicht mehr, säuft ziemlich viel Wasser und entleert in 12 Stunden 330 ccm Harn von spec. Gewicht 1015, in welchem sich 4,2 g Zucker nachweisen lassen. — Im Darminhalt fanden sich nur noch unbedeutende Spuren von Zucker.

Dass nach der Leberextirpation etwas Zucker unverändert ausgeschieden wurde, beweist keineswegs, dass etwa die Verarbeitung des Zuckers im Organismus der Gänse durch die Ausschaltung der Leber in erheblicherem Grade beeinträchtigt wurde. Vielmehr wird man auch hier die bereits oben (S. 50) erwähnten veränderten Circulationsverhältnisse berücksichtigen müssen: Da das Blut der Abdominalorgane nach Unterbindung der Leberfortader direct durch die Nieren fliesst, so sind die Bedingungen für die Ausscheidung des im Darmkanal resorbirten Zuckers günstiger als bei normaler Circulation und erhaltenem Leberkreislauf. Uebrigens waren, wie aus obigen Versuchen hervorgeht, nur die zuerst entleerten Harnportionen zuckerhaltig. Es machte sich also hierbei offenbar die Ueberschwem-

mung des Organismus mit der verhältnissmässig sehr grossen Zuckermenge geltend.

Dass der bei Weitem grösste Theil des eingeführten Zuckers im Organismus verarbeitet wurde, kann nach den mitgetheilten Versuchen nicht zweifelhaft sein. In welcher Weise diese Verarbeitung stattgefunden hat, ob der Zucker vollständig oxydirt wurde, ob er zu einer Vermehrung des Glykogengehaltes in den Muskeln beigetragen hat, muss noch durch weitere Untersuchungen entschieden werden. Eine Vermehrung der Milchsäure im Harn war jedenfalls in den obigen beiden Versuchen nicht zu Stande gekommen. In Versuch 1 wurde in den ersten 10 Stunden 1,3 g, in den folgenden Stunden 0,7 g Milchsäure ausgeschieden. In Versuch 2 lieferte die entleberte Gans in 12 Stunden 1,13 g Milchsäure. Es betrug also die Milchsäureproduction in beiden Fällen erheblich weniger als bei Fleischfütterung, bei welcher in 10—12 Stunden 3—4 g Milchsäure ausgeschieden wurden.

Die Verhältnisse des Zuckerstoffwechsels nach Exstirpation der Leber sollen übrigens demnächst zum Gegenstande eingehenderer Untersuchungen im Laboratorium der hiesigen medicinischen Klinik gemacht werden.

C. Anorganische Bestandtheile.

Genauere quantitative Bestimmungen der anorganischen Bestandtheile im Harn der entlebten Gänse habe ich bis jetzt noch nicht ausführen können. Die qualitativen Proben ergaben die regelmässige Anwesenheit von Chlor, Phosphorsäure, Natron, Kali, Kalk und Magnesia. Nur die Schwefelsäure zeigte ein auffallendes Verhalten: im Harn von Gänsen, die vor der Leberexstirpation mit Hafer oder Fleisch gefüttert waren, konnte zwar das Vorhandensein von Schwefelsäure constatirt werden, wenn die Thiere aber vor der Operation 12 Stunden gehungert hatten, so ergab der nach der Entleberung entleerte Harn mit Chlorbarium nur eine geringe Trübung, die sich auf Zusatz von Salzsäure vollständig aufhellte und auch beim Kochen nicht wiederkehrte. Der Harn enthielt also keine Schwefelsäure, weder präformirte noch gepaarte. In der Asche eines solchen Harns liess sich etwas Schwefelsäure nachweisen; es war demnach in dem Harn noxydirter Schwefel vorhanden gewesen.

Da die Zahl der Versuche, in welchen das Verhalten der Schwefelsäure besonders beachtet wurde, gering war, so möchte ich aus diesen Beobachtungen vorläufig keine weitergehenden Schlüsse ziehen. Von vorneherein dürfte wohl eine Beeinflussung des Schwefel-

umsatzes durch die Exstirpation der Leber nicht unwahrscheinlich sein. Weitere Untersuchungen müssen hier aber noch Aufklärung schaffen.

IV. Veränderungen im Blute entleberter Gänse.

In der überwiegenden Mehrzahl der Versuche wurden die Gänse, sobald sie zu collabiren anfangen und die Harnsecretion stockte, durch Verbluten aus den Nackengefässen getödtet. Das Blut wurde in siedendem Wasser aufgefangen und sofort durch Aufkochen und Essigsäurezusatz enteiweisst. Das Filtrat wurde regelmässig auf Zucker untersucht, doch stets mit negativem Erfolge. Auch nach dem Einengen der Flüssigkeit ergab die Trommer'sche Probe keine oder höchstens minimale Reduction. In dem unmittelbar vor der Leberexstirpation aufgefangenen Blute konnte durch die Trommer'sche Probe Zucker nachgewiesen werden. Nach der Leberexstirpation war also der Zucker aus dem Blute geschwunden.

In der Deutung dieses Befundes möchte ich aber einstweilen noch besondere Vorsicht für angebracht halten. Die Thiere waren, als die Blutentziehungen gemacht wurden, bereits dem Tode nahe, und es kann daher fraglich erscheinen, ob das Schwinden des Blutzuckers auf das Aufhören der Leberfunctionen zu beziehen war. Es soll, wie bereits oben bemerkt, diese Frage demnächst noch eingehender geprüft werden.

Die enteiweissten Filtrate wurden weiterhin auf dem Wasserbade eingedampft, der Rückstand mit heissem Alkohol extrahirt. Die vereinigten alkoholischen Extracte aus dem Blute von 5 Gänsen (im Ganzen ca. 500 ccm Blut) wurden eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst, mit Schwefelsäure angesäuert und mit Aether erschöpft. Dann wurde die stark saure wässrige Lösung mit Phosphorwolframsäure gefällt, der Niederschlag abfiltrirt, das Filtrat durch Barythydrat von Schwefelsäure und Phosphorwolframsäure befreit, der überschüssige Baryt durch Kohlensäure entfernt. Das Filtrat wurde nun zum Syrup eingedampft, der Syrup mit Alkohol versetzt, wobei sich noch anorganische Salze ausschieden, welche abfiltrirt wurden. Die alkoholische Lösung wurde abgedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und zur Krystallisation stehen gelassen. Nach mehrtägigem Stehen schieden sich neben etwas Kochsalz reichlich Krystalle aus, welche unter dem Mikroskop die charakteristischen Formen von Leucin und Tyrosin zeigten. Dieselben wurden auf Filliesspapier gesammelt und abgepresst. In kaltem Wasser lösten

sie sich nicht vollständig; es hinterblieb ein Rückstand, der in heissem Wasser, sowie in ammoniakhaltigem kalten Wasser löslich war. Durch Umkrystallisiren desselben wurde eine geringe Menge einer farblosen Substanz erhalten, welche aus schönen büschel- und garbenförmig angeordneten, stark lichtbrechenden Nadeln bestand und sowohl die Hoffmann'sche wie die Piria'sche Tyrosinreaction gab. — Weniger schön, aber immer noch deutlich gelang die Scherer'sche Probe mit dem aus der wässrigen Lösung erhaltenen Leucin. — Die Menge des auf diese Weise erhaltenen Leucins und Tyrosins war nicht gross; zusammen wogen die noch nicht ganz reinen Krystalle ca. 0,1 g.

Aus dem sauren Aetherextracte konnten 0,366 g fleischmilch-sauren Zinks gewonnen werden.

V. Verhalten von eingeführtem Harnstoff im Organismus entleberter Gänse.

Wir haben gesehen, dass der nach der Leberexstirpation entleerte Harn etwas Harnstoff enthielt. Die Menge desselben war jedoch sehr gering. Die Frage, ob die dem normalen Organismus der Vögel innewohnende Fähigkeit der Umwandlung von Harnstoff in Harnsäure¹⁾ auch nach der Leberexstirpation erhalten bleibt, konnte daher nur durch die experimentelle Einführung von grösseren Mengen Harnstoff entschieden werden.

In den zu diesem Zwecke angestellten Versuchen mussten sich die Schwierigkeiten in der Beurtheilung der quantitativen Veränderungen im Harn der entlebten Gänse, auf welche bereits oben (S. 51) hingewiesen wurde, in ganz besonderem Maasse geltend machen. Um bei einem und demselben Versuchsthier die Zusammensetzung des Harns vor und nach der Einverleibung von Harnstoff mit einander vergleichen zu können, dazu war die Lebensdauer der Thiere eine zu kurze und der Verlauf der Stoffwechselvorgänge während dieser Zeit ein zu ungleichmässiger. Von irgend einem Stickstoffgleichgewichte konnte bei den entlebten Gänsen ja überhaupt nicht die Rede sein. Es blieb daher nichts Anderes übrig, als den Harn einer mit Harnstoff gefütterten entlebten Gans mit dem einer anderen unter gleichen Ernährungsverhältnissen stehenden, aber nicht mit Harnstoff gefütterten zu vergleichen. Da hier nur sehr grosse und auffallende Differenzen etwas beweisen konnten,

1) Vgl. H. Meyer l. c. Jaffé, Berichte der deutschen chem. Gesellschaft. X. Bd. S. 1930.

und da es namentlich auch zweifelhaft sein musste, ob die Beobachtungsdauer für eine genügende Resorption und Ausscheidung lang genug sein würde, so mussten einmal möglichst grosse Mengen Harnstoff eingeführt werden und ferner auch die anderweitige Stickstoffausscheidung möglichst auf ein Minimum herabgedrückt werden. Am geeignetsten schien es daher, die Thiere einige Zeit vor dem Versuche hungern zu lassen. Allzulange durfte aber den Thieren die Nahrung nicht entzogen werden, da sie alsdann den Eingriff der Leberexstirpation sehr schlecht vertrugen. Es erwies sich als das Zweckmässigste für diese, wie für alle folgenden Versuche, in denen das Verhalten stickstoffhaltiger Stoffe im Organismus der entlebten Gänse geprüft werden sollte, die vorher mit gleichmässigen Mengen Hafer gefütterten Thiere 12—16 Stunden vor der Leberexstirpation hungern zu lassen. Magen und Därme erwiesen sich dann bei der Operation bereits ganz leer und die Menge der stickstoffhaltigen Bestandtheile im Harn gering genug, um die durch die eingeführten Substanzen verursachten Veränderungen erkennen zu lassen.

Von vorneherein mochte es immerhin zweifelhaft erscheinen, ob auf diesem Wege ganz sichere Resultate gewonnen werden könnten. Die Ergebnisse der Versuche waren indessen so unzweideutig, dass sie eine absolut sichere Schlussfolgerung gestatteten:

Versuch 1.

Eine Gans von 3400 g Gewicht, welche 14 Stunden vor der Operation gehungert hatte, entleerte nach der Leberexstirpation in 7 Stunden 75 ccm Harn von spec. Gewicht 1013.

Die Analyse desselben ergab:

Gesamtstickstoff	. . .	0,239
Ammoniak	. . .	0,128
Harnsäure	. . .	0,068
Milchsäure	. . .	0,455

Versuch 2.

Einer Gans von 3500 g Gewicht, welche ebenfalls 14 Stunden kein Futter erhalten hatte, werden um 10 Uhr Morgens 10,0 g Harnstoff in wässriger Lösung mittelst Schlundsonde eingegeben. Unmittelbar darauf wird die Leber exstirpirt. Operation beendet 11 Uhr. Das Thier bleibt munter, säuft viel Wasser und erbricht fast gar nicht. Von 11—6 Uhr, also ebenfalls in 7 Stunden, entleert die Gans 165 ccm Harn von spec. Gewicht 1009.

Hierin war enthalten:

Gesamtstickstoff	. . .	1,553
Ammoniak	. . .	0,112
Harnsäure	. . .	0,064
Milchsäure	. . .	0,518

Der alkoholische Auszug des Harns erstarrt beim Verdunsten des Alkohols zu einem Brei von Harnstoffkrystallen. Durch Behandlung mit absolutem Alkohol und Aether, Fällen des Alkoholätherextracts mit salpetersaurem Quecksilberoxyd und Zerlegen des Niederschlags gelingt es, ca. 2,9 g Harnstoff (entsprechend 1,3 g Stickstoff) rein darzustellen.

Das Thier lebte noch einige Stunden und entleerte noch Harn, der sehr viel Harnstoff enthielt, indessen nicht genauer untersucht worden ist.

Das Ergebniss dieses Versuches war vollkommen klar: nach der Leberexstirpation hatte irgend eine Umwandlung des eingeführten Harnstoffs im Organismus der Gans nicht stattgefunden, sondern derselbe wurde unverändert ausgeschieden. Gegen die Beweiskraft dieses Versuches konnte höchstens folgender Einwand erhoben werden: Da der im Magendarmkanal resorbirte Harnstoff nach Unterbrechung des Leberpfortaderkreislaufs unmittelbar nach seiner Resorption die Nieren passiren musste, so wurde derselbe hier vielleicht so vollständig ausgeschieden, dass er einer weiteren Umwandlung im Organismus entging. Dieser Einwurf wurde durch den folgenden Versuch vollkommen erledigt, bei welchem die Einführung des Harnstoffs durch subcutane Injection stattgefunden hatte.

Versuch 3.

Einer Gans von 2800 g Gewicht, welche seit 12 Stunden gehungert hatte, wird um 9 Uhr Morgens die Leber exstirpirt und unmittelbar darauf werden 3,0 g Harnstoff subcutan injicirt.

Das Thier hatte sich bei der Operation erheblich abgekühlt, friert daher anfangs ziemlich stark, erholt sich indessen bald wieder und säuft viel Wasser. — Um 2 Uhr werden abermals 2,0 g Harnstoff subcutan injicirt. Die Gans beginnt bald darauf zu erbrechen. Nach 4 Uhr tritt Collaps ein und bald darauf stirbt das Thier.

Von 9—4 Uhr, also in 7 Stunden, hatte die Gans 135 ccm Harn von spec. Gewicht 1011 entleert.

Derselbe enthielt:

Gesamtstickstoff . . .	0,913
Ammoniak	0,118
Harnsäure	0,089
Milchsäure	0,540

Aus dem alkoholisch-ätherischen Auszuge wurden 1,45 g Harnstoff (entsprechend 0,676 Stickstoff) in reinem Zustande dargestellt.

Das Ergebniss dieses Versuches stimmte vollkommen mit dem des vorigen überein. Im Harn war reichlich unveränderter Harnstoff enthalten, während in der Menge der übrigen stickstoffhaltigen Harnbestandtheile eine nennenswerthe Differenz gegenüber dem Harn der nicht mit Harnstoff gefütterten Gans nicht zu constatiren war.

Die Fähigkeit des Vogelorganismus, eingeführten Harnstoff in Harnsäure zu verwandeln, ist demnach an das Erhaltensein der Leberfunction gebunden.

Bemerkenswerth ist namentlich, dass auch die ausgeschiedene Ammoniakmenge nach der Einführung von Harnstoff nicht vermehrt war. Es spricht dieses dafür, dass eine vorhergehende Zerlegung des Harnstoffs in Kohlensäure und Ammoniak bei der Umwandlung desselben in Harnsäure im normalen Organismus nicht stattfindet.

VI. Verhalten eingeführter Amidosäuren im Organismus entleberter Gänse.

Seitdem Frerichs bei der acuten gelben Leberatrophie das Vorkommen von Leucin und Tyrosin im Harn beobachtet hat, gehörte das Verhalten dieser schon durch Liebig als Spaltungsproducte der Eiweisskörper bekannten Verbindungen bei den Stoffwechselforgängen im Organismus zu den interessantesten und am meisten discutirten Fragen der Stoffwechsellhre. Gleichwohl sind die Ansichten über die Bedeutung dieser Substanzen auch heute noch getheilt. Während die Einen, hauptsächlich auf Grund der Untersuchungen von Schultzen und Nencki¹⁾, die Amidosäuren als Zwischenstufen bei der normalen Zersetzung der Eiweisskörper im Organismus betrachten, behaupten Andere²⁾, dass triftige Gründe für eine solche Annahme nicht vorliegen, und glauben annehmen zu müssen, dass die Entstehung dieser Stoffe nur auf abnorme Zersetzungs Vorgänge zurückgeführt werden kann. Das Auftreten des Leucins und Tyrosins bei der acuten Leberatrophie erklären die Einen durch die Beeinträchtigung der Leberfunction und das Ausbleiben der normalen Umwandlung dieser Substanzen in Harnstoff, die Anderen suchen die Ursachen für den Uebergang jener Stoffe in den Harn in der Ueberschwemmung des Organismus mit den Producten des krankhaften Leberzerfalles.

Es ist ohne Weiteres klar, dass es möglich erscheinen musste, diese Frage auf dem Wege der Leberexstirpation zu entscheiden. Auch konnten die Versuche an Gänsen dazu geeignet sein, da sowohl das Vorkommen von Amidosäuren im Organismus der Vögel

1) Die Vorstufen des Harnstoffs im thierischen Organismus. Zeitschrift für Biologie. VIII. Bd. S. 124. 1872.

2) Vgl. Hoppe-Seyler, Physiologische Chemie. Berlin 1881. S. 987.

(Meissner), wie deren weitere Umwandlung bei Einführung in denselben (v. Knieriem) bereits erwiesen war.

Wir haben nun oben gesehen, dass im Harn entleberter Gänse Amidosäuren in nachweisbarer Menge nicht vorhanden waren. Es ergibt sich hieraus, dass das Aufhören der Leberfunctionen, wenigstens im Organismus der Vögel, nicht ausreicht, um analog der acuten Leberatrophie beim Menschen das Auftreten von Leucin und Tyrosin im Harn zu bewirken. Dieses könnte nun entweder daran liegen, dass ausserhalb der Leber bei den Vögeln diese Substanzen nicht gebildet werden, oder, dass sie auch nach der Leberexstirpation noch weitere Umwandlungen im Organismus erfahren.

Im Blute entleberter Gänse konnte etwas Leucin und Tyrosin nachgewiesen werden. Es mag fraglich erscheinen, ob das Vorhandensein dieser Stoffe im Blute als ein pathologisches Vorkommniss zu bezeichnen ist. Controlbestimmungen an normalem Gänseblute habe ich nicht ausgeführt, doch hat Meissner im Blute von Hühnern Leucin, allerdings ohne Tyrosin, nachweisen können. Wie dem aber sei, jedenfalls sprach der Nachweis dieser Stoffe im Blute der entlebten Gänse dafür, dass dieselben auch nach der Leberexstirpation noch gebildet werden konnten. Da sie nun im Harn in nachweisbarer Menge nicht auftraten, so war es von vorneherein wahrscheinlich, dass sie im Organismus der entlebten Gänse weiter zerlegt wurden, d. h. wahrscheinlich zu einer Vermehrung des Ammoniaks im Harn beigetragen hatten. Immerhin waren die Mengen der im Blute gefundenen Amidosäuren sehr gering. Zur sicheren Entscheidung der Frage, ob diese Substanzen nach Ausschaltung der Leber im Organismus der Vögel weiter umgewandelt werden können, beziehungsweise in welcher Art diese Umwandlung stattfindet, schien es daher nothwendig, den Harn entleberter Gänse nach der Einführung grösserer Mengen von Amidosäuren zu untersuchen.

Die Ausführung der betreffenden Versuche gestaltete sich wesentlich schwieriger als bei der Einführung von Harnstoff, und erst nach manchen vergeblichen Bemühungen gelang es, ein sicheres Resultat zu erzielen.

Zunächst versuchte ich es mit der Einführung von Leucin:

Versuch 1.

Einer Gans von 3500 g Gewicht, welche 14 Stunden gehungert hatte, wurde die Leber exstirpirt und darauf 3,0 g Leucin in wässriger Lösung mittelst Schlundsonde eingeführt. Das Thier erbricht sehr viel und entleert in den nächsten 8 Stunden nur 65 cem Harn von spec. Gewicht 1013.

Hierin war enthalten:

Gesamtstickstoff	. 0,201
Ammoniak	. . . 0,121

Unverändertes Leucin war im Harn nicht nachweisbar.

In diesem Versuche war offenbar eine genügende Resorption des eingeführten Leucins nicht zu Stande gekommen; wahrscheinlich war die Hauptmenge desselben durch das Erbrechen wieder entleert worden. — Es wurde nun in einem zweiten Versuche, um einem Verluste auf diesem Wege vorzubeugen, das Leucin unmittelbar nach der Leberexstirpation in eine Darmschlinge injicirt (der Mastdarm war, wie bei allen diesen Versuchen, vorher unterbunden). Die Gans collabirte aber sehr bald und starb bereits eine Stunde nach der Operation.

Es erschien nun überhaupt fraglich, ob es möglich sein würde, innerhalb der beschränkten Beobachtungszeit eine Resorption und Ausscheidung so grosser Leucinmengen zu erzielen, wie es bei dem geringen Stickstoffgehalte des Leucins für eine Beurtheilung seines Verhaltens im Organismus nothwendig war. Da überdies die Beschaffung grösserer Mengen von reinem Leucin gewisse Schwierigkeiten bot, so wurden zu den folgenden Versuchen an Stelle desselben Glykokoll, resp. Asparagin gewählt, von denen es nach den Untersuchungen von Knieriem bekannt war, dass sie in gleicher Weise wie das Leucin im Organismus gesunder Vögel in Harnsäure umgewandelt werden.

Versuch 2.

Einer Gans von 3300 g Gewicht, die seit 16 Stunden gehungert hatte, wird die Leber exstirpirt. Operation beendet 11 Uhr Vormittags. Unmittelbar danach wird 1,0 g Glykokoll in 5 ccm Lösung subcutan injicirt. Um 12¹/₂, sowie um 2 Uhr wiederholte Injectionen von je 1,0 g Glykokoll. Das Thier bleibt ziemlich munter und entleert bis 6 Uhr Nachmittags, also in 7 Stunden, 90 ccm Harn von spec. Gewicht 1013 und deutlich saurer Reaction.

Derselbe enthielt:

Gesamtstickstoff	. 0,318
Ammoniak	. . . 0,232
Harnsäure	. . . 0,082
Milchsäure	. . . 0,838

Nach Entfernung der Milchsäure aus dem in Wasser aufgenommenen Alkoholextracte wird die schwefelsäurehaltige Lösung mit Ammoniak neutralisirt und eingedampft, der Rückstand mit heissem Weingeist extrahirt. Nach dem Verdunsten des Alkohols bleibt eine geringe Menge eines Syrups zurück, der nach mehrtägigem Stehen keine Krystallisation zeigt. In Wasser aufgenommen und mit frisch gefälltem Kupferhydroxyd gekocht, löst er verhältnissmässig viel von demselben. Eine Isolirung der Kupferverbindung gelang jedoch nicht.

Es schien in diesem Versuche nach der Einführung von Glykokoll eine Vermehrung des Stickstoffgehalts im Harn zu Stande gekommen zu sein, welche hauptsächlich auf eine Zunahme des Ammoniaks zurückgeführt werden konnte. Daneben waren anscheinend kleine Mengen Glykokoll unverändert ausgeschieden. Doch war die Vermehrung des Stickstoffs resp. des Ammoniaks eine ziemlich geringe und konnte sehr wohl auch unabhängig von der Glykokollzufuhr bei diesem Versuche vorhanden gewesen sein. Um überzeugende Resultate zu gewinnen, musste das Glykokoll in noch grösserer Menge eingeführt werden. Es zeigte sich aber hierbei, dass die entleberten Thiere die Einführung grösserer Mengen von Amidosäuren sehr schlecht vertrugen. Die Thiere, denen 5—10 g Glykokoll oder Asparagin verabfolgt worden, starben sämmtlich früher als die übrigen Gänse. Einzelne starben bereits nach 1—2 Stunden unter rasch sich entwickelndem Collaps. In anderen Fällen traten 3—4 Stunden nach der Operation Krampfanfälle ein, die sich mehrmals wiederholten und in kurzer Zeit zum Tode der Thiere führten.

Einzelne Gänse lebten aber länger, und es gelang schliesslich doch, ein sicheres Urtheil über das Verhalten der eingeführten Amidosäuren zu gewinnen. Besonders beweisend waren folgende Versuche:

Versuch 3.

Einer Gans von 4500 g Gewicht, welche seit 14 Stunden kein Futter erhalten hatte, wird die Leber exstirpirt und unmittelbar darauf, um 11 Uhr Vormittags, 3,0 g Glykokoll in 15 ccm Lösung subcutan injicirt.

Das Thier bleibt munter und säuft anfangs wenig, später sehr viel. Um 1 Uhr abermals 3,0 g Glykokoll subcutan injicirt. Um 4 Uhr erbricht die Gans wiederholt, bleibt aber im Uebrigen ziemlich munter. Um 8 Uhr beginnt sie zu collabiren und wird um 10 Uhr Abends todt gefunden.

Um 11—8 Uhr, also in 9 Stunden, hatte die Gans 400 ccm Harn von stark saurer Reaction und spec. Gewicht 1010 entleert.

Derselbe enthielt:

Gesamtstickstoff . . .	1,003
Ammoniak . . .	0,731
Harnsäure . . .	0,130
Milchsäure . . .	4,784.

Nach dem Entfernen der Milchsäure wird die wässrige Lösung des Alkoholextractes mit Bleihydroxyd versetzt, auf dem Wasserbade eine Zeit lang digerirt, dann filtrirt; Filtrat vom gelösten Blei durch SH_2 befreit, filtrirt und eingedampft. Der Rückstand mit heissem Weingeist extrahirt. Die weingeistige Lösung hinterlässt nach dem Abdampfen einen ziemlich reichlichen Syrup, der in Wasser aufgenommen beim Kochen recht viel Kupferhydroxyd löst. Die kupferhaltige Lösung wird eingengt und mit Alkohol gefällt. Es entsteht Anfangs ein flockiger Niederschlag, der sehr bald krystallinisch wird. Durch mehrmaliges Umkry-

stallisiren derselben werden schliesslich schöne lazurblaue Krystalle gewonnen, die durch ihren Metallgehalt mit Glykokollkupfer identificirt werden.

Versuch 4.

Einer Gans von 3700 g Gewicht, welche seit 14 Stunden kein Futter erhalten hat, wird die Leber extirpirt und unmittelbar darauf 5,0 g Glykokoll in 20 ccm Lösung subcutan injicirt.

Nach 6 Stunden bekommt das Thier Krämpfe und stirbt bald darauf.

In 5 $\frac{1}{2}$ Stunden hatte die Gans 190 ccm Harn von spec. Gewicht 1010 und stark saurer Reaction entleert.

Derselbe enthielt:

Gesamtstickstoff . . .	0,521
Ammoniak	0,371
Harnsäure	0,095
Milchsäure	1,790

Versuch 5.

Einer Gans von 3900 g Gewicht, welche seit 16 Stunden kein Futter erhalten hat, wird die Leber extirpirt und unmittelbar danach, um 10 Uhr Vormittags, 3,0 g Asparagin in 30 ccm Lösung subcutan injicirt. Um 12 Uhr werden nochmals 3,0 g Asparagin in gleicher Weise injicirt. Das Thier säuft sehr viel Wasser und erbricht wiederholt, bleibt aber im Uebrigen ziemlich munter.

Um 6 Uhr Nachmittags bekommt das Thier heftige Krämpfe, die sich mehrmals wiederholen und schliesslich zum Tode führen.

Von 10—6 Uhr, also in 8 Stunden entleerte die Gans 360 ccm Harn von saurer Reaction und spec. Gewicht 1009.

In demselben war enthalten:

Gesamtstickstoff . . .	0,756
Ammoniak	0,584
Harnsäure	0,076
Milchsäure	2,344

Versuch 6.

Einer Gans von 3700 g Gewicht, welche seit 14 Stunden kein Futter erhalten hat, werden 3,0 g Asparagin in 30 ccm Lösung subcutan injicirt und gleich darauf die Lebergefässe unterbunden. Operation beendet 11 Uhr Vormittags. Um 1 Uhr werden nochmals 3,0 g Asparagin subcutan injicirt.

Das Thier bleibt in den nächsten Stunden ganz munter. Gegen 4 $\frac{1}{2}$ Uhr beginnt es Zeichen von Unbehagen zu äussern und um 5 $\frac{1}{2}$ Uhr stirbt es, nachdem mehrere Krampfanfälle vorausgegangen waren.

Der von 11—2 und 2—5 Uhr entleerte Harn wird getrennt verarbeitet. Es wurden entleert: in den ersten 3 Stunden 110 ccm von spec. Gewicht 1009, in den folgenden 3 Stunden 115 ccm von spec. Gewicht 1010. Beide Harnportionen reagirten stark sauer.

Die Analyse ergab:	11—2 Uhr	2—5 Uhr	Zus. in 6 Stdn.
Gesamtstickstoff . . .	0,339	0,395	0,734
Ammoniak	0,237	0,313	0,550
Harnsäure	0,078	0,059	0,137

Aus diesen Versuchen geht unzweifelhaft hervor, dass die entlebten Gänse, welchen Glykokoll, resp. Asparagin durch subcutane Injection eingeführt wurde, eine erhebliche Vermehrung des Stickstoffs im Harn zeigten. Diese Vermehrung kommt zum überwiegend grössten Theile auf Rechnung des Ammoniaks. Der Ammoniakgehalt im Harn dieser Thiere war, auf die gleiche Beobachtungszeit berechnet, etwa 5—6 mal so gross als bei anderen Hungerthieren, namentlich auch als bei den Gänsen, denen Harnstoff eingeführt worden war. Daneben konnten bei einzelnen Thieren geringe Mengen der eingeführten Amidosäuren unverändert wiedergefunden werden. Eine erhebliche Vermehrung der Harnsäure war in keinem dieser Versuche zu Stande gekommen.¹⁾ Der Harnstoff wurde nicht genauer quantitativ bestimmt, doch ergab in 2 Fällen die Titrirung des Alkoholätherextractes mit Liebig'scher Lösung, dass eine nennenswerthe Vermehrung des Harnstoffs nach der Einführung von Glykokoll jedenfalls ausgeschlossen war.

Es ist wohl weitaus das Wahrscheinlichste, dass die Zunahme des Ammoniakgehaltes im Harn, wie sie in diesen Versuchen gefunden wurde, direct auf eine Abspaltung des Ammoniaks von den eingeführten Amidosäuren zu beziehen ist. Dass etwa die eingeführten Substanzen einen vermehrten Umsatz von stickstoffhaltigen Körperbestandtheilen bei den entlebten Gänsen bewirkt und dadurch die Steigerung der Ammoniakausfuhr herbeigeführt hätten, dürfte wohl kaum anzunehmen sein. Gegen eine solche Annahme spricht auch schon der Umstand, dass in diesen Versuchen die Menge des Ammoniaks im Verhältniss zum Gesamtstickstoff grösser war, als in den Versuchen mit Fleischfütterung, obwohl in ihnen auch noch die unverändert ausgeschiedenen kleinen Mengen der Amidosäuren zur Vergrösserung des Stickstoffgehaltes im Harn beigetragen hatten. Immerhin schien es wünschenswerth, den eben erwähnten Einwand durch gleichzeitige Bestimmung der Schwefelsäure im Harn zu erledigen. In den meisten der hier in Rede stehenden Versuche konnte nun überhaupt keine Schwefelsäure im Harn nachgewiesen werden, nur in Versuch 3 (S. 81) gab der Harn mit Chlorbaryum und Salzsäure schwache Opalescenz, aber ebenfalls keinen deutlichen Niederschlag. Doch muss es nach dem S. 73 Gesagten fraglich erscheinen, ob die Schwefelsäureausscheidung auch nach der Leber-

1) Die etwas grössere Harnsäuremenge in Versuch 6 ist wohl dadurch zu erklären, dass in diesem Versuche die Leber nicht exstirpirt, sondern nur die Lebergefässe unterbunden waren. Vergl. S. 45.

exstirpation noch als ein Maassstab für den Eiweissumsatz gelten kann. Genauere Untersuchungen über die Ausscheidung des Schwefels resp. der Schwefelsäure nach Exstirpation der Leber müssten erst hierüber Aufschluss geben.

Bemerkenswerth war, dass in allen mitgetheilten Versuchen mit Verabfolgung von Amidosäuren die Reaction des Harns deutlich sauer geblieben war. Es musste somit, entsprechend der verstärkten Ammoniakausscheidung, auch eine vermehrte Ausscheidung von Säuren stattgefunden haben. Da in dem Verhalten der Ammoniakausfuhr bei diesen Versuchen eine Bestätigung der Schmiedeberg'schen Annahme ¹⁾ gegeben war, der zufolge die Amidosäuren im Organismus in Ammoniak und die sauerstoffreicheren Oxyssäuren zerfallen sollen, so erwartete ich zunächst auch die betreffenden Oxyssäuren, also Glykolsäure, beziehungsweise Aepfelsäure, im Harn wiederzufinden. Indessen zeigte es sich, dass diese Säuren in nachweisbarer Menge im Harn nicht enthalten waren. Dagegen fand sich fast in allen Versuchen eine der Ammoniakvermehrung annähernd entsprechende Steigerung der Milchsäureausfuhr. Einzelne Gänse lieferten nach der Eingabe von Amidosäuren, obgleich sie 12—16 Stunden vorher gehungert hatten, sogar mehr Milchsäure, als diejenigen Thiere, welche vor der Leberexstirpation mit Fleisch gefüttert waren. Die Krystallwasser- und Metallbestimmung an dem aus dem sauren Aetherextracte dargestellten Zinksalze ergab, dass ausser der Milchsäure eine andere in Aether lösliche, nicht flüchtige Säure in irgendwie in Betracht kommender Menge im Harn nicht enthalten war.

Wie diese Vermehrung der Milchsäure im Harn zu erklären ist, das lässt sich vor der Hand noch nicht entscheiden. Das Nächstliegende wäre wohl, anzunehmen, dass die Milchsäure stets in grossem Ueberschusse im Organismus der entlebten Gänse producirt werde, und dass nur soviel von derselben im Harn erscheine, als zur Neutralisation des Ammoniaks erforderlich ist. Diese Annahme würde sehr gut mit der oben ventilirten Ansicht in Einklang stehen, dass die Milchsäure bei der synthetischen Harnsäurebildung direct betheiligt sei. Wir wissen, dass im Organismus gesunder Vögel Ammoniak, welches entweder als solches eingeführt oder von eingeführten Amidosäuren abgespalten wird, fast vollständig in Harnsäure umgewandelt wird. Der für diese synthetische Harnsäurebildung ausser dem Ammoniak erforderliche stickstofffreie Paarling muss daher

1) Schmiedeberg, Dieses Archiv. VIII. Bd. S. 1; vgl. auch Minkows'ki, Dieses Archiv. XVII. Bd. S. 465.

jederzeit in genügender, so zu sagen beliebiger, Menge disponibel sein, und dieses scheint ja nach den hier vorliegenden Untersuchungen gerade bei der Milchsäure der Fall zu sein. Immerhin aber haben wir vorläufig noch keine sicheren Anhaltspunkte für eine derartige Annahme. Versuche mit Einführung von Alkalien resp. Säuren in den Organismus entleberter Gänse dürften vielleicht geeignet sein, über die Beziehungen zwischen Ammoniak und Milchsäureausscheidung, und damit eventuell auch über die Bedeutung der Milchsäure für die Harnsäureproduction nähere Aufklärung zu verschaffen.

Einstweilen dürfen wir als erwiesen betrachten, dass die Umwandlung von Amidosäuren der Fettreihe im Organismus der Vögel in der Weise von Statten geht, dass zunächst Ammoniak abgespalten wird, und dass diese Abspaltung des Ammoniaks auch ausserhalb der Leber stattfinden kann, während die synthetische Umwandlung des Ammoniaks in Harnsäure nur bei erhaltener Leberfunction möglich ist.

Was aus dem stickstofffreien Reste der eingeführten Amidosäuren wird, ob derselbe stets vollständig oxydirt wird, oder ob er unter gewissen Umständen in unveränderter oder veränderter Form im Harn erscheinen kann, das muss durch weitere Untersuchungen entschieden werden. Erwähnt sei hier noch, dass es bei den Versuchen mit Einführung von Asparagin nicht gelungen war, Asparaginsäure im Harn nachzuweisen. Es scheint also, dass ein Unterschied zwischen beiden Ammoniakgruppen des Asparagins in Bezug auf ihr Verhalten innerhalb des Organismus nicht vorhanden ist.

Die hier mitgetheilten Untersuchungen sind noch keineswegs abgeschlossen und bedürfen noch nach vielen Seiten hin einer Vervollständigung und eingehenderen Behandlung. Immerhin berechtigen aber auch schon die bereits vorliegenden Beobachtungen zu bestimmten Schlussfolgerungen. Eines muss hierbei allerdings vor Allem berücksichtigt werden: In der Lehre vom Stoffwechsel gilt mehr als auf irgend einem anderen Gebiete der experimentellen Physiologie die Forderung, dass die Beobachtungen an einer Thierklasse nicht direct auf eine andere zu übertragen sind. Das, was hier für den Organismus der Vögel ermittelt ist, gilt nicht ohne Weiteres für die Säugethiere, am allerwenigsten für den Menschen. Gewiss ist es gestattet, aus diesen Beobachtungen auf Analogien bei anderen Thierarten zu schliessen, doch soll dabei nicht ausser Acht gelassen werden, dass derartige Schlüsse nur eine bedingte Beweiskraft besitzen, und

dass ihr Hauptwerth darin liegt, dass sie den Weg andeuten, welchen die Forschung betreten muss, um allgemeinere Resultate zu erlangen.

Für den Organismus des Vogels haben die hier vorliegenden Beobachtungen zunächst eine Bestätigung der Schmieberg'schen Annahme ergeben, dass die Hauptmasse des Stickstoffs bei dem Zerfall der stickstoffhaltigen Körperbestandtheile in Form von Ammoniak abgespalten wird. Es liegen Erfahrungen genug vor, welche den Schluss gestatten, dass auch im Organismus der Säugethiere ein Gleiches der Fall ist. Neben den hauptsächlich aus dem Schmieberg'schen Laboratorium hervorgegangenen experimentellen Untersuchungen sind hier vor Allem die Mittheilungen aus der Königsberger Klinik über die pathologische Ammoniakausscheidung beim Menschen¹⁾ zu nennen.

Es darf ferner durch die hier mitgetheilten Beobachtungen als erwiesen betrachtet werden, dass im Organismus der Vögel die Bildung der Harnsäure in der Hauptsache, wenn nicht ausschliesslich, durch eine Synthese aus Ammoniak und einem stickstofffreien Atom-complexe stattfindet, und dass der Ort dieser Synthese in der Leber zu suchen ist. Dass ausserhalb der Leber auch noch Harnsäure gebildet werden kann, haben wir vorläufig als möglich bezeichnen müssen. Im Vergleich zu der in der Leber gebildeten Harnsäuremenge kann aber die in anderen Organen entstehende nur eine sehr geringfügige sein. Sie könnte höchstens 3—4 Proc. des gesammten im Harn ausgeschiedenen Stickstoffs repräsentiren, also ungefähr soviel, wie dem Harnsäuregehalte des menschlichen Harns entsprechen würde. Ob auch für diese nach der Leberextirpation producirte Harnsäure ein synthetischer Bildungsmodus anzunehmen ist, muss fraglich erscheinen. Möglicherweise handelt es sich hier um eine einfache Oxydation der Xanthinkörper, welche, wie wir aus den Untersuchungen von Kossel²⁾ wissen, als Spaltungsproducte der Nucleine im Thierkörper auftreten. Es käme also vielleicht für die Harnsäure des Vogelharns eine zwifache Entstehungsweise in Betracht: für die Hauptmenge die Synthese aus Ammoniak, daneben eine Oxydation der Xanthinkörper. Dem ersteren Modus würde bei den Säugethiern die Entstehung des Harnstoffs entsprechen, der zweite führt auch bei diesen zur Bildung von Harnsäure. — Ver-

1) Coranda, Dieses Archiv. XII. Bd. S. 76; Hallervorden, Dieses Arch. XII. Bd. S. 237; Stadelmann, Ebend. XVII. Bd., Deutsches Archiv für klin. Medicin. XXXIII. Bd.; Minkowski, Dieses Archiv. XVIII. Bd.

2) Zeitschrift f. physiol. Chemie. III. Bd.

suche mit Einführung von Xanthin in den Organismus entleberter Gänse könnten vielleicht geeignet sein, diese Frage zu entscheiden.

Welche Bedeutung der nach der Leberexstirpation beobachteten Milchsäureausscheidung zukommt, das muss vorläufig noch unentschieden bleiben. Es spricht manches dafür, dass diese Säure unter normalen Verhältnissen bei der Harnsäurebildung Verwendung findet. Doch darf dieses vor der Hand durchaus noch nicht als erwiesen betrachtet werden. Möglicherweise ist hier auch eine Beziehung zu der beim Menschen nach acuter Phosphorvergiftung beobachteten Milchsäureausscheidung vorhanden.

Ein besonderes Interesse mit Rücksicht auf die pathologischen Beobachtungen am Menschen beansprucht das Verhalten der Amidosäuren nach der Leberexstirpation. Wir haben gesehen, dass im Organismus der Gänse auch nach Ausschaltung der Leber eine weitere Umwandlung der eingeführten Amidosäuren stattgefunden hat, und zwar unter Abspaltung von Ammoniak. Es ist danach nicht wahrscheinlich, dass das reichliche Auftreten von Leucin im Harn bei der acuten gelben Leberatrophie auf die Beeinträchtigung der Leberfunctionen zu beziehen ist. Vielmehr wird man annehmen müssen, dass entweder bei dem rapiden Zerfall eines so mächtigen Organes, wie die Leber, eine derartige Ueberschwemmung des Organismus mit Producten dieses Zerfalls zu Stande kommt, dass dieselben nicht mehr vollständig zersetzt werden können, oder aber, dass bei dieser, in ihrem Wesen noch durchaus räthselhaften Krankheit auch die Fähigkeit der Ammoniakabspaltung im Organismus beeinträchtigt ist. Untersuchungen über das Verhalten der Ammoniakausscheidung bei der acuten Leberatrophie könnten vielleicht hierüber Aufklärung schaffen.

Die Ursache des Todes der entlebten Gänse zu erörtern, dürfte vorläufig noch verfrüht sein. Für sicher möchte ich es halten, dass die Thiere nicht an den Folgen einer mangelhaften Wärmeproduction zu Grunde gingen. Im Uebrigen ist es bemerkenswerth, dass gerade diejenigen Thiere, denen nach der Leberexstirpation stickstoffhaltige Substanzen einverleibt wurden, am frühesten starben, und zwar meistens unter sehr ausgesprochenen Krampfanfällen. Einstweilen möchte ich es daher als das Wahrscheinlichste betrachten, dass eine Intoxication mit giftigen Producten des Stickstoffumsatzes, vielleicht speciell mit Ammoniak, als die wesentlichste Todesursache bei den entlebten Thieren zu betrachten ist.