

VI.

Aus den Laboratorien der Herren M. Nencki und J. Pawlow im kaiserl. Institut für experimentelle Medicin zu St. Petersburg.

Die Eck'sche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus.

Von

M. Hahn, O. Massen, M. Nencki und J. Pawlow.

(Hierzu Tafel III.)

I. Physiologischer Theil von O. Massen und J. Pawlow.

Im Jahre 1877 wurde im Journal für Kriegsmedizin (Bd. 131)¹⁾ eine Mittheilung des Herrn Dr. N. v. Eck publicirt über eine ebenso kühne als sinnreiche Operation, die er im Laboratorium des Prof. J. R. Tarchanow ausgeführt hatte. Dieselbe bestand darin, das Blut aus der Pfortader in die untere Hohlvene zu leiten. Zu dem Zweck stellte er eine künstliche Oeffnung zwischen beiden Venen her und unterband die Pfortader dicht vor ihrem Eintritt in die Leber. An acht Hunden wurde die Operation ausgeführt. Einer starb am Tage der Operation, sechs lebten 2—7 Tage, ein Hund lebte 2½ Monate, dann entwich er aus dem Laboratorium. In 7 Fällen trat der Tod ein, theils infolge von Bauchfellentzündung, theils infolge von Darm- und Netzverschlingung. In 2 Fällen, wo der Durchmesser der Oeffnung zwischen beiden Venen nicht grösser war als 1 cm, fand man ausserdem Coagulationen in der Milzvene; in einem dieser Fälle waren die Venen verstopft und die Milz vergrössert. In den Fällen, wo die Oeffnung 1½—2 cm lang war, waren die Venen nicht verstopft, und die Blutcirculation war demgemäss nicht behindert gewesen. Als kühner Chirurg glaubte der Autor durch die Versuche

1) Der Verfasser hat über diesen Gegenstand eine Mittheilung in der naturwissenschaftlichen Gesellschaft in Petersburg, in der Sitzung vom 8. März 1878, gegeben. (Arbeiten der naturforschenden Gesellschaft in Petersburg. Bd. X, 1879, Bericht der zoologischen Abtheilung.)

die Frage des operativen Eingriffs in Fällen von Stauung in der Leber lösen zu können. Er hielt demgemäss das Haupthinderniss dieser Operation für beseitigt, denn er war überzeugt, dass das Blut der Pfortader ohne Gefahr für den Organismus durch eine vollkommen sichere Operation direct in den allgemeinen Blutkreislauf übergeführt werden könne.

Im Jahre 1882 veröffentlichte Dr. J. J. Stolnikow in seiner Arbeit „Die Stellung von hepaticarum im Leber- und im gesammten Kreislaufe“¹⁾ die Resultate, welche er bei Wiederholung der Eck'schen Operation erhalten hatte. Stolnikow konnte den von Eck gewonnenen Resultaten wenig Neues hinzufügen. Der Verf. machte aber keine Angaben über die Todesursachen. Die Leber hatte normale Grösse und enthielt wenig Blut. Die makroskopische und mikroskopische Untersuchung zeigte keine Abweichung von der Norm. Die Gallenblase war mit Galle gefüllt, die Eingeweide enthielten auch Galle (bei Lebzeiten hatten die Fäces normale Farbe), Lebernekrose wurde in keinem Falle gefunden.

Diese beiden Mittheilungen machen die ganze Literatur über die Venen fisteln aus. Aus dem Gesagten folgt, dass die Eck'sche Operation in der That im chirurgischen Sinne möglich ist, und dass sie nicht den unmittelbaren Tod des Thieres herbeiführt. Aber ist diese Operation vereinbar mit einer langen Lebensdauer des Thieres, bringt sie besondere physiologische Erscheinungen mit sich? Das ist bis jetzt nicht aufgeklärt. Der einzige Hund Eck's, welcher die Operation 2½ Monate überlebte, entwich, so dass es unmöglich war, den Operationserfolg durch die Obduction des Thieres festzustellen. Und doch muss die Eck'sche Operation als wichtig und Interesse erregend bezeichnet werden. Es ist klar, dass im Falle des Erfolges sie uns die Mittel gewährt, bedeutsame Fragen der Physiologie, Pathologie und Pharmakologie der Leber zu klären. Wenn man bedenkt, dass wir in dem Laboratorium des neuen Instituts für experimentelle Medicin über alle modernen chirurgischen Hilfsmittel verfügen, die leider unseren Vorgängern, den Herren Eck und Stolnikow, nicht zu Gebode standen, so wird man es begreiflich finden, dass wir versucht waren, diese so interessante Operationsmethode von neuem zu studiren. Die Wahl dieses Themas hat sich als eine ausserordentlich glückliche erwiesen: zwei andere Laboratorien unseres Instituts — das chemische und das pathologisch-anatomische — haben sich an dieser Arbeit betheilig, welche dadurch eine Collectivarbeit ge-

1) Pflüger's Archiv.

worden ist. Wir werden die Operationsmethode in ihren genauesten Details beschreiben, denn der Erfolg derselben hängt, bei der Genauigkeit, die sie im Allgemeinen erfordert, hauptsächlich von Details ab.

Wir wählten gewöhnlich junge Hunde von mittlerer Grösse mit breiter Brust und eingezogenem Abdomen. Bei Hunden mit schmaler Brust ist es sehr schwer, in der Tiefe des Abdomen zu operiren, hauptsächlich die Scheere einzuführen. Bei alten Thieren ist die Elasticität der Gefässwände so gering, dass jeder Nadelstich eine starke und langandauernde Blutung herbeiführt. Am Abend vor der Operation wird der Hund mit Carbolsäure gewaschen. Am Tage der Operation erhält das Thier nicht seine gewohnte Nahrung; zwei Stunden vorher giebt man ihm nur 600 ccm Milch. Es schien uns, als ob diese letztere Maassregel Blut weniger gerinnen mache, wodurch eine Coagulation in der künstlichen Fistel zwischen den Venen hintangehalten wird. Die Narkose wurde mit Morphium und Chloroform eingeleitet. Man spritzt zuerst in die V. saphena magna 0,09 g Morphiumlösung von 1—2 Proc. Dann werden die Thiere während der ganzen Dauer der Operation in tiefer Chloroformnarkose erhalten.¹⁾

Zunächst wird die Oberfläche der vorderen und seitlichen Partien der Bauchwände rasirt, mit Sublimat gewaschen und mit Aether und absolutem Alkohol getrocknet. Der Bauchschnitt wurde längs des äusseren Randes des M. recti abdominis gemacht, vom Rippenrande 10—12 cm nach unten. Nach Trennung der Haut, sowie einer ganzen Reihe von Sehnen und Aponeurosen, zerschneidet man in der Tiefe den M. transversus abdominis 1 cm nach aussen von seiner Aponeurose. Das Peritoneum wird mit der Scheere auf dem Finger geöffnet. Der Assistent hält die Eingeweide nach links und unten zurück, während der Operateur den Hilus hepatis blosslegt. Darauf wird um die Pfortader nahe der Leber eine Ligatur gelegt, welche man noch nicht zuzieht.²⁾ Man muss dieselbe aber im Beginn der

1) Die Operation fand in einem besonderen Zimmer statt, dessen Wände mit Oelfarbe angestrichen waren. Vor jeder Operation wurden die Wände, Fussboden und Decke mit einer Sublimatlösung gewaschen. Alle Instrumente wurden während einer halben Stunde bei 130° sterilisirt, ebenso die dazu benutzte Gaze. Die Schürzen des Operateurs und der Assistenten wurden im Autoclaven bei 140° sterilisirt. Die Operation wurde ohne Antiseptica ausgeführt. Erst nach derselben, ehe die Bauchwände zugenäht wurden, wurde die Bauchhöhle mit destillirtem Wasser, mitunter unter Zusatz von Sublimatlösung 1 : 1000 gewaschen.

2) Diese Operation wurde immer beim Licht einer elektrischen, beweglichen Lampe ausgeführt, welche einer der Assistenten hielt. Eine Hälfte dieser Lampe war amalgamirt und diente so als Reflector. Ein so intensives Licht war unerlässlich wegen der Feinheit der Nadeln und des Fadens, deren wir uns bedienten.

Operation anlegen, weil es sehr schwer ist, sie später anzubringen, wenn die Venen erst vernäht sind, und weil der Erfolg der Operation zum grössten Theil von der sorgfältigen Anlegung gerade dieser Ligatur abhängt. Die Hauptschwierigkeit besteht darin, dass die Stelle, an welcher die Ligatur angelegt werden darf, nur eine Länge von 5—7 mm hat; oberhalb derselben theilt sich die Pfortader in ihre Leberäste; unterhalb findet man ihre letzte Verzweigung, die V. pancreatico-duodenalis. Auf diesem engen Raum findet man noch eine kleine zur Pfortader gehörige Vene. Wir haben dieselbe meist nicht berücksichtigt; denn wenn wir die Stelle über der Naht blosslegten, zerriss dieses kleine Gefäss von selbst oder wurde mit der Nadel geschlossen. Die Vena pancreatico-duodenalis ist an der Stelle, wo sie in die Pfortader mündet, etwas durch Fettgewebe verdeckt und darf sich nicht oberhalb der Ligatur befinden, hauptsächlich wenn man die Naht zu Ende der Operation anlegt. Wir selber haben dies beobachtet, sowie auch einer der oben genannten Autoren, wie er uns persönlich mittheilte. Dieser Punkt verdient aber ganz besondere Aufmerksamkeit, denn ist die Ligatur unterhalb der Einmündung der Vena pancreatico-duodenalis angelegt, so unterscheiden sich die Thiere sehr wesentlich von denen, bei welchen die Operation sorgfältig gemacht worden ist, d. h. bei welchen sich die Ligatur oberhalb der Einmündungsstelle der Vene befindet.

Nachdem so die Ligatur um die Pfortader gelegt ist, sucht der Assistent die Stellen der Venen auf (V. portae et caevae inf.), welche vernäht werden sollen. Es ist nicht schwer, die Venen einander nahe zu bringen, denn die Pfortader verschiebt sich leicht. Man näht die Pfortader an die untere Hohlvene, sobald man den grössten Theil ihrer Oberfläche gut überblicken kann; wenn sie mit Fettgewebe bedeckt ist, zerreisst man dasselbe mit der Nadel und entfernt es mehr oder weniger (s. Taf. VIII). Die erste Naht, welche die Venen verbindet, kommt auf die Pfortader 7—10 mm unterhalb der Stelle, wo die V. pancreatico-duodenalis in dieselbe einmündet. Die Wand der unteren Hohlader wird an der correspondirenden Stelle durchbohrt. Die Naht geht durch die tiefgelegenen Theile der Aussenwand der Pfortader und der Innenwand der unteren Hohlvene. Man verwendet zu den Nähten sehr feine Seidenfäden von der Stärke eines Menschenhaares und feine runde gebogene Nadeln, wie sie die Augenärzte verwenden. Man fasst transversal mit der Nadel 1 oder 2 mm der Venenwände. Die Wand der Pfortader wurde von der Nadel ganz durchstochen, während in der unteren Pfortader die Nadel häufig nur eindrang, ohne die Wand zu durchbohren. Durch Anziehen der

Nadel gelingt es leicht, die Gefässe zum völligen Contact zu bringen. Die zweite Naht wird 5—7 mm dahinter angebracht (gegen die unteren Extremitäten des Thieres).²⁾ Man macht im Ganzen 4 bis 5 Nähte, die von oben nach unten eine Curve bilden, und zwar so, dass die mittlere Naht sich im tiefsten Punkt befindet. Dann werden die Scheeren in die Gefässe eingeführt. Die Scheeren, deren sich die Herren Eck und Stolnikoff bedienten, waren klein, unter einem bestimmten Winkel zum Scharnier zurückgebogen, und endigten in feine biegsame Silberdrähte von 45 cm Länge, die ihrerseits in kleine gebogene Nadeln ausliefen. Diese Scheeren hatten, wie die Erfahrung zeigte, einen grossen Fehler. Sie bogen sich, aber sie durchschnitten die Venenwände nicht. Nach einigen Versuchen benutzten wir andere Scheeren, die wir als die praktischsten erprobten. Es waren dies Scheeren ohne Handgriffe mit messerartig geformten Schneiden. Die beifolgende Zeichnung (Taf. VIII, Fig. V) zeigt die Construction unseres Instrumentes und macht eine weitere Beschreibung entbehrlich. Bei Benutzung dieser Scheere muss man jedesmal darauf achten, dass die an ihren Enden gut angelötheten Silberfäden vollkommen biegsam sind; denn mit nicht elastischen Fäden könnte man die Venenwände zu früh durchschneiden. Ausserdem ist es wichtig, das Scharnier zu controliren; sobald die Schneiden nicht fest genug auf einander sitzen, muss man gewärtigen, die Venenwand zwischen die Messer zu bekommen, ohne sie durchschneiden zu können.

Nachdem die untere Nahtreihe angelegt ist, wird mit der Nadel des rechten Silberfadens der Scheere die Wand der Pfortader 5 mm. vor der letzten Naht und 2—4 mm darüber durchbohrt. Man führt die Nadel in die Pfortader ein und lässt sie 5 mm hinter der letzten Naht in gleicher Höhe, wie sie eingeführt wurde, austreten. Die gleiche Operation ist mit der linken Nadel des Instruments an der Hohlvene auszuführen; dann zieht man die Fäden bis auf die Hälfte ihrer Länge durch und überlässt sie einem Assistenten. Sodann wird zur Anlegung der zweiten (oberen) Nahtreihe geschritten. Die erste Naht dieser Reihe kommt gegenüber der ersten der unteren Reihe, 2—4 mm oberhalb (oder nach innen auf die Pfortader und nach aussen auf die Hohlader) der Ein- und Austrittsline der Scheerendrähte. Auf diese Weise befinden sich die Scheerenschneiden später zwischen der oberen und unteren Nahtreihe. Der Zwischenraum zwischen den Endnähten beider Reihen darf nicht kleiner sein, als 4—8 mm; denn die Scheeren müssen passiren können. Ausserdem

1) Der Hund ist immer auf dem Rücken liegend gedacht.

legten wir, um die Möglichkeit einer Blutung beim Einführen der Scheeren zu vermeiden, noch eine Sicherheitsligatur an. Dazu fasst man mit der Nadel die Nachbarwände jeder Vene ungefähr in der Mitte der ersten Nähte beider Reihen und führt die Seidenfäden unter die Silberfäden ein. An die Enden dieser Fäden wurden Peab's Klemmen gelegt, um sie schnell finden und knüpfen zu können, nachdem die Oeffnung zwischen den Venen gemacht ist.

Dann legt man eine nach der anderen die Nähte der oberen Reihe an und zwar so, dass die obere Nahtreihe eine Curve mit der Krümmung nach oben bildet. Nach Ausführung der letzten Naht wird die andere Sicherheitsligatur an dem unteren Ende der Nahtreihen angebracht. Nun wird die Oeffnung hergestellt. Man zieht die Silberfäden durch die obere Oeffnung der genähten Stelle, so dass die Schneiden der Scheere, welche in das Gefäss nunmehr eindringen, die Venenwände in der Ausdehnung der Linie durchschneiden, welche durch die Eintritts- und Austrittsöffnung der Silberfäden begrenzt wird. So geht die Scheere leicht durch die vordere Oeffnung aus dem Gefäss heraus. In der Mehrzahl der Fälle ist die Blutung eine ziemlich bedeutende (Maximum 60 ccm). In diesem Augenblicke knüpft man rasch die beiden Sicherheitsligaturen. Häufig genug scheint der Bluterguss nur sehr kurze Zeit zu dauern, während des Eindringens der Scheeren, und die Sicherheitsligaturen sind demnach unnütz. Mitunter konnte man aber gerade ein langsames Sickers des Blutes durch die Oeffnungen in die Winkel der genähten Vene beobachten, wenn die Sicherheitsligaturen nicht fest angezogen waren. Wir haben aber auch Fälle gehabt, wo die Durchschneidung der Wände ohne den geringsten Blutverlust vor sich ging. Das erscheint leicht begreiflich, wenn man die Feinheit der Nadeln und die wohlbekannte Elasticität der Venenwände bedenkt.

Die Operation der Venenfistel ist damit beendet. Es bleibt nur noch die Ligatur zu knüpfen, welche um die Pfortader im Anfang der Operation gelegt ist, und das Blut aus der Bauchhöhle mit dem Schwamm zu entfernen. Die Bauchwunde wird gewöhnlich mit einer einzigen Nadelreihe geschlossen, wobei zu beachten ist, dass die Ränder des Peritoneums gut an einander anliegen. Dann wäscht man die Wunde, pudert sie mit Jodoform; öfters wurde auch noch Colloidium angewendet.

Die ganze Operation dauert 1--1½ Stunden. Wenn dieselbe auch keine aussergewöhnliche Geschicklichkeit voraussetzt, so zwingt sie doch den Operateur zu unausgesetzter Aufmerksamkeit und ist demgemäss ziemlich ermüdend.

Wir haben im Ganzen etwa 60 Hunde operirt; zwei Drittel davon starben infolge von accidentiellen Ursachen, der Rest diente unseren Beobachtungen und Experimenten. Im Anfange, als wir uns noch nicht der oben beschriebenen Scheeren bedienten, verloren wir viel Thiere, weil, wie gesagt, die Scheeren des Herrn Dr. Eck sich als wenig zweckmässig erwiesen. Häufig genug gelang die Herstellung der Fistelöffnung mit diesem Instrument überhaupt nicht, oder aber sie gerieth zu klein, und die Thiere erlagen bei der Operation oder einige Zeit nachher, wenn das geronnene Blut die Oeffnung gänzlich verstopfte. Wir hatten dasselbe Resultat in den Fällen, wo aus Versehen die Venen in zu geringer Ausdehnung durchschnitten wurden, 1 cm oder noch weniger. Im Ganzen ist es, wie später erklärt werden wird, vortheilhaft, die Oeffnung so gross als möglich zu machen. In der letzten Zeit machten wir die Oeffnungen mindestens $1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$ cm lang. Eine gewisse Anzahl Thiere erlag, weil die Venenwände mit der Nadel oder den Drahtenden der Scheere zerrissen wurden. Zuweilen gelang die Operation nicht, wenn die Enden sich von den Schneiden der Scheere loslösten, nachdem die obere Reihe der Nähte schon angelegt war. Im Allgemeinen war die mangelhafte Haltbarkeit der Verlöthung des Silberfadens mit der Scheere die schwache Seite unseres Instrumentes, und es ist nur zu wünschen, dass man eine bessere Verlöthungsart findet, sowohl für den Erfolg der Operation, als für die Ruhe des Operateurs.

Ein Unglück, das sich oft wiederholt, hat uns während der ganzen Dauer unserer Operationen verfolgt: 6—7 Tage nach glücklich verlaufener Operation gingen die Ränder der Wunden von einander. Wenn dieser Vorfall sich während der Nacht vollzog, fanden wir unsere Thiere am Morgen gewöhnlich schon todt vor. Einige Male konnten wir noch Hülfe schaffen, indem wir sofort das Abdomen wieder zunähten. Hoffentlich gelingt es späteren Untersuchern diesen wirklich ärgerlichen Misserfolg durch Anbringung und Anwendung einer anderen Vernährungsart zu beseitigen.

Wir haben uns nicht ohne Grund bei allen diesen Einzelheiten aufgehalten. Wir wollten den Leser von der Möglichkeit dieser Operation überzeugen und ihn vor Misserfolgen sichern, wie sie bei den ersten Operationen nicht selten waren. Wir glauben, dass die Physiologen sie für eine gewagte Operation halten; sonst ist es schwer zu verstehen, warum dieselbe, da sie doch allen Physiologen Europas durch die Arbeit des Herrn Dr. Stolnikow in Pflüger's Archiv bekannt war, während 10 Jahren nicht die Aufmerksamkeit auf sich gezogen hat und, soviel wir wissen, nicht wiederholt worden ist,

ungeachtet des lebhaften wissenschaftlichen Interesses, welches sie darbietet.

Mit denjenigen Thieren, welche allen diesen Fährlichkeiten, welche wir beschrieben haben, glücklich entronnen waren, wurden später verschiedene Untersuchungen angestellt. Schon seit Beginn unserer Arbeiten lenkte sich unsere Aufmerksamkeit besonders auf die Erscheinungen nervöser Natur, welche sich bei den operirten Hunden zeigten. Ein beträchtlicher Theil der Thiere verändert plötzlich für kürzere oder längere Zeit seinen Charakter. Dieser Wechsel tritt entweder sofort nach der Operation ein, oder zeigt sich erst nach einiger Zeit: aus sanften und gehorsamen Thieren wurden böse und störrische. Diese Thatsache ist um so interessanter, als sie den bisher in den Laboratorien gemachten Erfahrungen widerspricht. Derjenige, der Operationen mit chronischen Folgezuständen an Hunden gemacht hat, weiss, bis zu welchem Grade diese Thiere gelehrig und zuthunlich werden. Einer unserer Hunde wurde in dieser Hinsicht besonders bemerkenswerth. Er hatte mehr als 6 Monate hindurch eine chronische Blasenfistel gehabt und hatte einem Collegen zu pharmakologischen Untersuchungen gedient, ausserdem häufig zu Vorlesungszwecken. Dem Thiere wird so schonend als möglich die Venenfisteloperation gemacht, welche der Hund ausserordentlich gut übersteht; am folgenden Tage war der Hund schon auf und frass mit Appetit. Aber sein Benehmen war ganz verändert: er war so wüthend, dass er selbst den Wärter, der ihn für gewöhnlich fütterte, nicht in den Käfig liess, ja dass es unmöglich war, jeden Tag die Temperatur zu messen. Diese Reizbarkeit mildert sich häufig allmählich, das Thier wird wieder ruhig und sanft; aber oft ist diese Ruhe nur der Vorläufer eines neuen Wuthausbruchs: das Thier ist in rastloser Bewegung, es dreht sich im Käfig hin und her, steigt an den Wänden in die Höhe, benagt Alles, was es findet, den Napf, die Stäbe des Käfigs, überschlägt sich, verfällt in clonische und tetanische Krämpfe, auch war im Allgemeinen eine grössere Athmungsfrequenz bemerkbar. Neben diesen Erscheinungen der Excitation beobachtet man auch Symptome von Depression. Wir haben oft beobachtet, dass der psychischen Erregung, ebenso dem Stadium der gesteigerten Erregbarkeit der motorischen Sphäre ein comatöser Zustand, eine allgemeine Schwäche voranging. Das Thier bleibt gewöhnlich liegen, erhebt sich nicht, wenn man es ruft, und schläft fast die ganze Zeit. Wenn man es zwingt, sich zu erheben, so schwankt es, die Hinterpfoten schleifen nach, das Thier fällt auf das Hintertheil, sich auf die Vorderpfoten stützend, die aber bald vorwärts

rutschen. So lässt sich das Thier schliesslich mit dem ganzen Körper auf den Boden nieder. Wenn man es zwingt, zu gehen, tritt eine ganz deutliche Ataxie hervor; es hebt die Füße viel höher, als es nöthig ist, lässt sie mit voller Kraft auf den Fussboden niederfallen, als ob es ihn schlagen wollte; die Pfoten legen sich über einander, u. s. w. Oft verharrt das Thier lange in einer sehr unbequemen Stellung. Wenn man ihm auch die Pfoten sanft entfernt oder kreuzt, das Thier bleibt in dieser Pose während ganzer Minuten. Noch ausgesprochenener erscheint die Ataxie später in dem Excitationsstadium. Das Thier ist dann in fortwährender Bewegung, aber die Bewegungen sind ungeschickt und oft auffallend unschön. Gleichzeitig beobachtet man noch andere Störungen. Das Thier wird blind und verliert die Schmerzempfindung, während Bewusstsein und Gehör erhalten bleiben. Wenn der Wärter ruft, dreht sich der Hund herum und geht zu ihm; aber er stösst an Hindernisse, die ihm in den Weg kommen, und steht plötzlich still, die Schnauze an einen Tisch- oder Stuhlfuss drückend. Wenn plötzlich eine Thür geöffnet wird, flieht er aus dem Zimmer nach seinem Käfig, aber er rennt immer an Gegenstände, die ihm im Wege stehen, an, auch gegen andere Hunde. Wenn man den Finger dem Auge des Thieres nähert, ohne es zu berühren, zuckt es nicht mit demselben, wendet sich nicht um, reagirt nicht darauf; aber es zuckt, sobald man nahe dem Auge das Fell berührt. Andernteils kann man sich mit dem ganzen Körpergewicht auf die Pfote oder den Schwanz des Hundes stellen, ohne dass das Thier irgend welchen Schmerzenslaut von sich giebt. Wenn man ihm eine Nadel tief in die Schnauze sticht und rasch eine Thür öffnet, so flüchtet das Thier aus dem Zimmer, ohne sich um die Nadel zu kümmern, von der es sich nicht einmal zu befreien sucht.

Es ist wahrscheinlich, dass das Thier während des Excitationsstadiums, das dieser Phase folgt, und besonders während der Periode der Convulsionen das Bewusstsein verliert, wenigstens zeigt es keine Spuren davon. Auf die Convulsionen folgt wieder ein comatöses Stadium. Dann liegt das Thier vollkommen regungslos da; von Zeit zu Zeit verfällt es in Zuckungen. Dieser Zustand geht in den Tod oder auch öfters in völlige Heilung über. Hier sei eine interessante Thatsache eingeschaltet. Ein Thier, welches sich von einem derartigen Anfall erholt hat, ist einer Wiederholung desselben ausgesetzt, wenn es eine starke physische oder psychische Erregung erleidet. So wurde z. B. eine Hündin, welche nach einer solchen Krise wie oben beschrieben, ganz und gar wiederhergestellt war, von neuem

von Krämpfen befallen, nachdem man ihr ohne Erfolg einen Katheter in die Blase einzuführen versucht hatte.

Die Symptome dieser Anfälle treten häufig ganz plötzlich und unerwartet in die Erscheinung und folgen sich so rasch, dass man nur einen Theil des klinischen Bildes beobachten kann. Oft entwickelt sich die ganze Serie der Erscheinungen, welche wir beschrieben haben, nicht bis zu Ende. Die Krise hört in der ersten oder letzten Periode auf und, es lässt sich eine völlige Wiederherstellung constatiren. Zuweilen beginnt der Anfall gleich mit den Symptomen des mittleren Stadiums; z. B. mit den Zuckungen. Bei mehreren Thieren wiederholten sich die Anfälle allwöchentlich. Frühestens traten sie am 10. Tage nach der Operation auf.

Einige unserer Hunde erlagen schon nach dem ersten Anfalle, der, wie gesagt, mitunter am 10. Tage nach der Operation kommt, andere viel später, 1½ Monate nachher. Mehrere Thiere überlebten die ersten, sehr starken, mit Convulsionen verbundenen Anfälle; nur eine kleine Anzahl der letzteren Hunde erlag den darauf nachfolgenden. Andere endlich haben sich ganz erholt und lange in vollständigem Wohlbehagen gelebt: es waren die, welche von Anfang an nur schwache Anfälle gehabt hatten. Bei einigen waren die Krisen nur durch eine vorübergehende Schwäche, gefolgt von einem Zustande von Reizbarkeit, angedeutet.

Wir haben es uns zur Pflicht gemacht, jeden Tag die Temperatur bei unseren Versuchsthiere zu messen, sie zu wägen und ihren allgemeinen Ernährungszustand genau zu controliren. So konnten wir immer nach der Operation eine Abweichung der Körpertemperatur vor der Norm (in recto gemessen) bei unseren Thieren feststellen. Bei allen unseren Hunden, ohne Ausnahme, sank die Temperatur am Tage der Operation und am darauf folgenden Tage; dann stieg sie um 0,5—1° über die Norm und blieb auf dieser Höhe 10 bis 15 Tage lang constant. (Siehe die Curve auf der letzten Seite.) Was bedeutet nun diese Temperatursteigerung? Wir haben keine Erklärung dafür. War es eine leichte Reaction des Bauchfelles infolge der Operation, oder war es eine Folge physiologischer Veränderungen, die durch die Ableitung des Blutes aus der Pfortader in die Hohlvene zu Stande gekommen waren? Die folgende Thatsache würde gegen die erste Annahme sprechen. Eine viel schwerere und länger dauernde Operation — die Isolirung des Fundus ventriculi nach Heidenhain —, die unter denselben Bedingungen ausgeführt wurde, bewirkt oft absolut keine Erhöhung der Temperatur. Man könnte diese Frage endgültig nur durch Controlversuche lösen, bei welchen man die Eck'sche

Operation, aber ohne Fistel machen würde. Auf alle Fälle kann man aus dem allgemeinen Zustand keine diesbezüglichen Schlüsse ziehen, und insbesondere sind die nervösen Erscheinungen, von denen oben die Rede war, nicht merklich mit dieser Temperaturerhöhung verknüpft.

Abgesehen von der Temperatur wurde auch das Gewicht der Thiere täglich controlirt. Einige nahmen progressiv ab (sie verloren mitunter 30—40 Proc. ihres ursprünglichen Gewichtes)¹⁾, bis der Tod während einer Krise eintrat. Andere, im Gegentheil, nahmen zu und erreichten nicht nur ihr ursprüngliches Gewicht, sondern überholten sogar dasselbe.

Mit der Abnahme des Körpergewichtes ging eine unzureichende Ernährung und eine Unregelmässigkeit der Thiere hinsichtlich ihres Appetites einher. Thiere, welche vor der Operation guten Appetit hatten und sehr gut ernährt waren (d. h. fett waren und ein glänzendes Fell hatten), fingen häufig nach der Operation an die Fresslust zu verlieren. Sie frassen nicht ihre ganze Portion und verweigerten oft während eines ganzen Tages die Nahrungsaufnahme. Setzte man ihnen gemischte Nahrung vor (Milch, Weissbrod, rohes oder gekochtes Fleisch), so wählten sie nur eines, um dessen bald überdrüssig zu werden. Eine Eigenschaft unserer Thiere war also so zu sagen ein „launenhafter Appetit“. Diejenigen, welche bis zum Ende mager blieben, begnügten sich gewöhnlich mit einem kleineren Quantum Futter. Andere, welche sich erholten, nahmen aufs Neue mit grossem Appetit jede Art von Nahrung und erlangten so ihr Körpergewicht wieder, ja sie wurden selbst fett. Während der Periode der unzureichenden Ernährung wurden in einigen Fällen Verdauungsstörungen beobachtet: Erbrechen, Diarrhöen und Verstopfung, im Allgemeinen war dies aber sehr selten der Fall.

Von Anfang an beobachteten wir nun eine gewisse Beziehung zwischen der Nahrung der Thiere und den ersten Anfällen, wie wir weiter oben schon erwähnt haben. Die Thiere, die wenig frassen, waren früher oder später sehr heftigen Anfällen mit Convulsionen unterworfen, an denen sie beinahe alle zu Grunde gingen. Aber es ist sehr unwahrscheinlich, dass die Erschöpfung allein die Todesursache gewesen ist. Nach der Aussage des Wärters (der Hund war

1) So wog ein Hund vor der Operation 22 kg 932 g und 57 Tage danach nur 13 kg 974 g. Ein anderer ging von 30 kg 150 g auf 20 kg 475 g in 36 Tagen herab; und endlich hatte ein dritter, welcher ursprünglich 23 kg 341 g wog, nach 90 Tagen nur noch ein Körpergewicht von 13 kg 923 g.

im Stall und nicht im Laboratorium) ist einer der Hunde ohne Convulsionen gestorben. Es ist aber möglich, dass der Anfall nur von kurzer Dauer war, und dass der Wärter nur das Ende gesehen hat, d. h. den comatösen Zustand. Die Hunde, welche nicht zu sehr abnahmen und nur von Zeit zu Zeit schlecht frassen, hatten meistens weniger starke Anfälle, welche mit dem comatösen Stadium anfangen und mit dem Excitationsstadium endeten.

Die weiteren Beobachtungen zeigten uns deutlichere Beziehungen zwischen der Art der Ernährung und den nervösen Symptomen der Thiere. Wir bemerkten öfters, dass, sobald einer unserer Hunde sich mit Gier auf das Fleisch stürzte, er diese Gefrässigkeit bald mit einem schwächeren oder stärkeren Anfall bezahlte, oft erfolgte selbst der Tod. Diejenigen, die solche Krisen überstanden, rührten lange kein Fleisch an, dagegen frassen sie stickstofffreie Nahrung mit Appetit und befanden sich im Allgemeinen wohl. Von diesem Gesichtspunkt aus könnten wir unsere Thiere in zwei Gruppen eintheilen. Die einen frassen oder verweigerten zeitweise Fleischnahrung. Nachdem der Genuss desselben Störungen ihres Wohlbefindens verursacht hatte, entsagten sie dem Fleisch während einiger Zeit. Aber in der Folge nach gänzlicher Herstellung konnten sie der erneuten Versuchung, Fleisch zu fressen, nicht widerstehen und wurden dann von einem neuen Anfall ergriffen. Den anderen dagegen widerstand Fleisch gleich von den ersten Tagen an. Sie begnügten sich mit stickstoffarmer Nahrung und frassen nur wenig. Es war oft unmöglich, ihnen Fleisch beizubringen, sie zogen es vor, zu verhungern.

Diese Beziehung zwischen der Fleischnahrung und dem Auftreten der nervösen Anfälle wurde durch eine Reihe von Beobachtungen endgültig festgestellt. Wir führen hier einige an.

1. Braune Hündin ¹⁾, 23 kg 674 g, schwer wurde den 23. Januar 1892 operirt; typische Operation der Venenfistel. Die Krise, die auf die Operation folgte, verlief normal. Während des Februar und der ersten Tage des März hatte die Hündin keine Anfälle. Sie verweigert Fleischnahrung vom ersten Tage der Operation an, Milch und Brod nimmt sie gern; ungeachtet einer progressiven Abnahme des Körpergewichtes (den 11. März wog sie nur 14 kg 690 g) zeichnet sie sich durch Beweglichkeit und Munterkeit aus. Am 11. März wird ihr durch Sonde in mehreren Portionen 900 cem Milch beigebracht, mit 150 g Fleischpulver vermischt (von welchem Gemisch sie 400 g erbricht). Den 12. März lässt man sie in 4 Portionen 1200 cem Milch mit 200 g Fleischpulver schlucken. Man bemerkt, nachdem sie die dritte Portion verschluckt hat, eine Schwäche der Muskeln und eine Neigung zum Schlaf.

1) cl. f. Nr. 14 des chemischen Theiles.

Die Hündin zieht es vor, liegen zu bleiben; der Hintertheil schwankt, wenn man sie zum Aufstehen zwingt; sie bedient sich nur schwer ihrer hinteren Gliedmaassen. Ein Excitationsstadium tritt am Abend desselben Tages ein; sie dreht sich im Kreise, steigt an den Wänden in die Höhe, benagt mit Wuth die Gegenstände, die sie findet. Gleichzeitig wird sie blind. Am 13. März erhält die Hündin kein Fleischpulver. Die Blindheit, der unsichere und unregelmässige Gang, die Schwäche des Muskelsystems halten an. Auch fühlt das Thier augenscheinlich keinen Schmerz, wenn man es sehr stark auf den Schwanz oder die Pfoten tritt. Alle pathologischen Symptome vermindern sich am Abend desselben Tages und verschwinden nach 3 Tagen gänzlich. Erst am 11. März frisst das Thier seine gewöhnliche Portion. In den folgenden Tagen wird es wieder so lebhaft und munter, wie vor dem Genuss des Fleischpulvers.

Am 30. März fingen wir wieder an, ihr Milch und Fleischpulver zu geben. Sie erhielt an diesem Tage 150 g Fleischpulver und 900 ccm Milch. Am gleichen Abend schon ist die Unregelmässigkeit der Bewegung bemerkbar, sowie eine ausgesprochene Schwäche in den hinteren Extremitäten. Am folgenden Tage bekommt sie 140 g Fleischpulver und 900 ccm Milch. Um 9 Uhr Abends zeigt sich das vollständige Bild des Anfalles (Ataxie, Excitation, Blindheit). Die Hündin läuft fortwährend umher, unter den Tisch, unter den Stuhl, stösst sich an verschiedene Gegenstände, zielt mit der Schnauze nach der Wand, schlägt lange mit dem Schwanz den Boden, nagt wüthend den Draht der elektrischen Lampe, den sie auf ihrem Wege findet, u. s. w. Am Morgen des 4. April findet man die Hündin in tiefem Schlaf, Respiration 60—100, Puls 180 in der Minute; starke Speichelabsonderung, die Augäpfel sind sehr klein und nach unten gerichtet (Strabismus). Der Schlaf ist unterbrochen durch Erbrechen und krampfartige Zuckungen in verschiedenen Muskelgruppen. Die Dyspnoe wird immer deutlicher, der Puls wird schwach. Sie entleert dreimal sehr alkalischen Urin, viel Albumin enthaltend. Kurz darauf Tod. Die Leiche wird mit einer Lösung von Berliner Blau injicirt und dabei constatirt, dass nicht ein Tropfen aus dem Pfortadersystem in die Leber gelangen kann, und dass die Oeffnung zwischen beiden Venen gross ist.

2. Schwarzer Hund, 24 kg 7 g schwer; am 8. Juli 1892 typische Venenfisteloperation. Die Zeit nach der Operation verläuft normal. Am 23. Juli werden in den Magen 70 g Fleischpulver in 300 ccm Milch eingeführt. Eine zweite, gleichgrosse Portion frisst der Hund aus eigenem Antriebe. Die pathologischen Symptome erschienen am Abend: Schwäche, Neigung zu Schlaf, das Thier bewegt den Kopf, die Augen sind trübe, Ataxie und endlich Verlust des Augenlichtes. Ausserdem Speichelabsonderung und Durst. Während des 24. und 25. Juli bekommt das Thier kein Fleischpulver, und die eben angeführten Symptome lassen nach; er wurde vom Laboratorium in seinen Stall übergeführt und mit Hafersuppe gefüttert. Am 10. August bemerkt man, dass das Thier wieder das Augenlicht verloren hat. Auf eingezogene Erkundigungen erfährt man, dass der Hund zufällig Suppe mit Fleisch erhalten hat. Die Blindheit schwindet rasch, sobald der Hund auf Hafersuppe gesetzt wird. Am

20. August giebt man ihm 3 mal je 210 g Fleischpulver in 100 ccm Milch, und es gelingt von Neuem, das typische Bild des Anfalles hervorzurufen. Diese Erscheinungen verschwinden, sobald man aufhört, ihm Fleischpulver zu geben. In der Folge mit Hafergrütze und wenig Fleisch ernährt, zeigt dieser Hund mehrmals starke Excitationskrisen (er bewegt sich heftig in seinem Käfig, nagt die Stäbe, wirft sich auf die Wärter). Man setzt ihn auf Milchnahrung, und die Vergiftungserscheinungen verschwinden gänzlich für lange Zeit.

Am 26. September erhält er wieder Fleisch (500 g) und Fleischpulver (175 g) in Milch. Am 27. September gelingt es nicht, ihm Milch mit Fleischpulver einzufüttern, das Thier schliesst energisch die Schnauze. Aber dessenungeachtet stürzt es sich mit Gier auf Fleisch und verschluckt davon 1 kg 785 g während des 27. und 28. September. Am Morgen des letzteren Tages bemerkt man eine gewisse Aufgeregtheit (er bellt die Wärter an). Aus dem Käfig herausgelassen, läuft er unruhig hin und her, die Muskeln der hinteren Glieder sind schwach, beim Laufen macht sich Ataxie bemerkbar, aber das Auge ist noch normal. Ueberhaupt fühlt sich an diesem Tage der Hund noch wohl. In der Nacht erbricht er das Fleisch. Am 29. September um 10 Uhr Morgens läuft er gut und frisst mit Appetit 400 g Fleisch. 2 Stunden darauf tritt das Excitationsstadium ein. Er versucht aus dem Käfig zu schlüpfen und bellt den Wärter an. Nach dreistündiger Excitation zeigen sich Symptome von Schwäche, er kann sich nicht aufrecht erhalten, er beginnt das Augenlicht zu verlieren. In der Nacht erbricht er Fleisch. Am 30. September um 6 Uhr Morgens hat er fast keinen Puls mehr, liegt in einem comatösen Zustande, der am Morgen um 7 $\frac{1}{2}$ Uhr mit dem Tode endet.

„Wir haben also eine unzweifelhafte und sehr charakteristische Thatsache beobachtet: die Hunde, bei welchen das Blut des Verdauungscanals infolge der Eck'schen Operation direct in die Hohlvene geht, ohne die Leber zu passiren, können kein Fleisch vertragen, ohne ernste Störungen des Nervensystems, die oft den Tod zur Folge haben, zu erleiden.“

Wie schon gesagt, der Zustand, der auf die Operation folgt, ist durchaus nicht bei allen Hunden der gleiche: die einen erholen sich und kehren völlig zur Norm zurück, die anderen unterliegen heftigen Anfällen. Das ist nur so zu erklären, dass bei den einen die durch die Operation hervorgerufenen Störungen sich mit der Zeit ausgleichen, während sie bei den anderen lange, wenn nicht für immer persistiren. Die Rückkehr zur Norm konnte bedingt sein durch eine Entwicklung von Collateralbahnen, welche der Leber Blut zuführen. Das haben wir nun thatsächlich auch gefunden, wenn wir nach dem Tode Gelatine und Berliner Blau in die Pfortader einspritzten. Die Flüssigkeit

wurde unter starkem Druck in die V. lienealis, in die mesenterica magna und in die V. pancreatico-duodenalis injicirt.

Um zu verhindern, dass die Injectionsflüssigkeit durch die Vena hepatica in die Leber dringe, wurde die Hohlvene zwischen der Einmündungsstelle dieser Venen und der Fistelöffnung unterbunden. Bei den Thieren, auf die das Fleisch keine schädliche Wirkung mehr ausübte, die anfangen, fett zu werden, und die sich in nichts von den normalen Thieren unterschieden, liess sich Leber leicht durch die Pfortader injiciren, während im Gegentheil bei Thieren, welche das typische Bild der nervösen Störungen gezeigt hatten, und welche den Anfällen erlegen waren, die Leber keine oder nur sehr wenig von der Farbflüssigkeit enthielt. Die Wiederherstellung der Blutcirculation durch die Leber mit Hülfe anderer Gefässe als den von Schiff¹⁾ seit lange bezeichneten (collaterale der Pfortader) war augenscheinlich in unseren Fällen zum Theil dem Zusammenhang der Leber mit verschiedenen Theilen der Intestina, des Mesenteriums und des Netzes zuzuschreiben. Aber wir haben diesen selben Zusammenhang auch bei Thieren gefunden, bei denen die Blutcirculation nicht durch die Collateralbahnen stattgefunden hatte. Man musste also die Ursache dieser Thatsache in der Art der Fistel suchen. Und thatsächlich haben wir uns durch Beobachtung der Fistelbildung bei mehreren Thieren überzeugt: 1) dass der Zweck der Operation, einen Zusammenhang zwischen beiden Venen herzustellen, vollständig erreicht war; die Ränder der Fistel waren vollständig ausgebildet, als ob diese Oeffnung eine natürliche wäre (siehe Taf. VII); 2) dass diese Oeffnung, wie es sich erwarten liess, bei allen Thieren durchaus nicht die gleiche Grösse hatte. Bei den Hunden, die sich von der Eck'schen Operation vollständig erholt hatten, war die Oeffnung sehr eng; man konnte kaum ein Glasstäbchen von 3—4 mm im Durchmesser einführen, während man mit Leichtigkeit den kleinen Finger in die Fistel der Thiere stecken konnte, welche daran zu Grunde gegangen waren. Wir haben daraus geschlossen, dass in den Fällen, wo die Fistelöffnung sich verengert hatte, der erhöhte Druck in der Pfortader die Ursache des Collateralkreislaufes war.

Was bedeutet nun das charakteristische Phänomen, die auffallenden nervösen Symptome, die sich nach Genuss einer beträchtlichen Menge Fleisch einstellen? Folgerichtig gedacht wäre die Antwort zunächst in den Arbeiten von Schröder und Minkowski zu suchen über die Rolle, welche die Leber in der Umwandlung der Producte

1) Schweiz. Zeitschrift f. Heilkunde 1862, Bd. I.

des intermediären Stoffwechsels bei der Umwandlung des Albumins in seine Endproducte: den Harnstoff und die Harnsäure, spielt. Bei diesem Ideengang hätten uns also unsere Thiere das Bild einer Vergiftung gezeigt, verursacht durch die Producte des intermediären Stoffwechsels. Das Blut der Pfortader, mit diesen Körpern, und zwar vor Allem nach einer Fleischmahlzeit gesättigt, träte, anstatt die Leber zu passiren und hier seine toxische Wirkung zu verlieren, in den allgemeinen Blutkreislauf ein und gelangte bis zum Nervensystem, das dadurch in den pathologischen Zustand versetzt würde. Es ist sicher, dass man noch auf andere Weise diese charakteristischen Symptome erklären könnte: durch eine Störung im Verdauungscanal oder in den Functionen der Nieren u. s. w. Aber Dank dem Collectivecharakter unserer Arbeit und den Resultaten der Harnanalyse unserer Thiere (siehe den chemischen Theil dieser Arbeit) brauchten wir von Anfang an uns nicht mit allen diesen Möglichkeiten aufzuhalten und konnten unsere ganze Aufmerksamkeit der ersten Annahme zuwenden.

Die Harnanalyse unserer Hunde hat unter Anderem eine Eigenthümlichkeit dieser Thiere gezeigt: das Auftreten von Carbaminsäure im Harn, zuweilen in beträchtlicher Menge. Wir gelangten daher zu folgender Annahme, die nun als Grundlage für unsere Untersuchungen diente. Sollte nicht die Carbaminsäure der Grundfactor des von uns beobachteten klinischen Bildes sein? Um diese Hypothese zu beweisen, haben wir eine ganze Reihe von Versuchen mit Carbaminsäure gemacht. Das carbaminsaure Natrium, dessen wir uns bei unseren Versuchen bedienten, wurde von M. Nencki aus kohlen-saurem reinem Ammoniak nach der Vorschrift von M. Drechsel ¹⁾ hergestellt. Man leitet ein trockenes Ammoniak und Kohlensäure in absoluten kalten Alkohol. Die teigige, krystallinische Masse wird mit Alkohol in geschlossenem Rohr während 3 Stunden bei 110—120° erhitzt. Das carbaminsaure Ammoniak, das in den Röhren in der Kälte auskrystallisirt, wird filtrirt und dann zwischen Fliesspapier getrocknet. Andererseits löst man metallisches Natrium in absolutem Alkohol auf und giebt eine äquivalente Menge davon zu der concentrirten ammoniakalischen Lösung von $\text{NH}_2\text{CO}_2\text{NH}_4$ zu. Die mit absolutem Alkohol gefällten Krystalle werden mit ammoniakhaltigem Alkohol gewaschen und mehrere Male durch Fliesspapier gezogen. Für jeden Versuch wurde eine frische Portion dieses Salzes dargestellt. Das carbaminsaure Calcium $2(\text{NH}_2\text{CO}_2)_2\text{Ca} + \text{H}_2\text{O}$ wurde gleichfalls nach der Methode von Drechsel ²⁾ dargestellt. In eine wässrige Am-

1) Drechsel, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 15, 197, Jahrg. 1877. 2) l. c. S. 188.

moniaklösung wurde Kohlensäure geleitet, zu der man von Zeit zu Zeit frisch bereitetes Kalkwasser zufügte.

Zur Einführung in die Blutbahn oder den Magen benutzten wir eine 5proc. Lösung von carbaminsaurem Natrium oder Calcium. Die Versuche wurden ausschliesslich an Hunden angestellt. Nachdem Alles für die Injection vorbereitet war, wurde das carbaminsaure Salz in $\frac{1}{2}$ proc. Kochsalzlösung aufgelöst. Mit Rücksicht auf die rasche Zersetzung der gelösten Carbaminsäure konnte die eingeführte Menge nur approximativ sein. Auch hängt im gegenwärtigen Falle der Erfolg mehr als bei jeder anderen chemischen Verbindung von der Schnelligkeit ab, mit der die Injection gemacht wird, was leicht begreiflich ist, wenn man bedenkt, mit welcher Schnelligkeit sich eben die Carbaminsäure zersetzt. Auch das lebhafteste, muntere Thier legt sich sofort nach einer Einspritzung von Carbaminsäure nieder. Anfangs hält es den Kopf noch gerade, bald aber fängt es an ihn hängen zu lassen; wenn der Kopf sich rasch neigt, belebt das Thier sich für einen Moment, es erhebt den Kopf, lässt ihn aber rasch wieder sinken. Das Thier reckt und dehnt sich, gleichsam als wollte es gegen den Schlaf ankämpfen, und endlich legt es sich ganz und gar, senkt den Kopf auf die Vorderpfoten und schliesst die Augen. Aber der Schlaf ist leicht; das Thier hebt den Kopf oft, ändert die Lage, erwacht beim geringsten Geräusch, beim leisesten Zuruf. Ausser der Neigung zum Schlaf bemerkt man auch eine gewisse Ataxie beim Laufen. Das Thier bedient sich seiner Gliedmaassen, namentlich der hinteren, mit geringerer Leichtigkeit, als gewöhnlich, die Füsse gleiten, verfangen sich u. s. w. Diese Wirkung tritt nach einer Dose von ungefähr 0,25 g auf 1 Kilo Körpergewicht hervor.¹⁾ Häufig erbrechen die Thiere sofort nach Einspritzung einer solchen Dose, lassen Harn und entleeren unter Tenesmus die Fäces. Nach einer etwas grösseren Dose, 0,3 g auf 1 Kilo, ist der Zustand des Thieres ein ganz anderer. Jetzt ist das Thier beständig in Bewegung, gleichsam einem inneren Impulse gehorchend. Dabei sind seine Bewegungen ungeschickt, es tritt mit den Pfoten über einander. Der Hund verliert die Sehkraft, denn er geht den Wänden nach und kauert sich in die Winkel. Das Thier hat noch Bewusstsein von dem, was es thut: es versucht durch eine geräuschvoll geöffnete Thüre zu entweichen. In einzelnen Fällen erreicht die Erregung des Thieres den höchsten Grad. Es läuft von einem Ende des Zimmers zum anderen, bellt, wirft sich auf die Fenster, hält plötzlich wie erschrocken mitten

1) Noch genauer 0,244 g auf 1 kg.

in den plötzlichsten Bewegungen an und bleibt lange in der Stellung, in der es so zu sagen überrascht wurde: ein sehr interessanter Fall von plötzlich eintretender Katalepsie. Freilich ist diese Erscheinung ziemlich selten, meist bemächtigt sich dieser kataleptische Zustand erst allmählich des Thieres. Dann kann man ihm alle erdenklichen Stellungen geben, es verbleibt darin und ist unempfindlich gegen andere Reize. Man kann es laut anrufen, ihm drohende Bewegungen machen, es berühren, zwicken, ohne den mindesten Effect zu erreichen. Nach 10—15—20 Minuten fängt es an, sich zu bewegen und hört auf den Zuruf. Nach weiteren 5 Minuten scheint es ganz hergestellt, aber eben nur scheinbar. Es hat noch für lange Zeit die Schmerzempfindung verloren. Eine noch stärkere Dosis, 0,6 auf 1 Kilo, ruft leichte Convulsionen hervor. Das Thier erleidet einen richtigen Anfall von Epilepsie: Krämpfe, reichliche Speichelabsonderung, Erweiterung der Augäpfel. In schweren Vergiftungsfällen durch noch grössere Dosen beobachtet man Tetanus, gefolgt von Opisthotonus und Respirationsstillstand. In solchen Fällen stirbt das Thier entweder plötzlich oder langsam infolge der Sistirung der Athmung, während das Herz noch fortschlägt. Treten die epileptischen Erscheinungen in den Vordergrund, so erholt sich meistens das Thier, kehrt zur Norm zurück, nachdem es vorher noch einen Zustand von Katalepsie durchgemacht hat. Wenn man das complicirte Bild der durch Carbaminsäure hervorgerufenen Vergiftungserscheinungen geben wollte, wären fünf auf einander folgende Phasen zu unterscheiden: 1. Somnolenz mit Ataxie; Excitation mit Ataxie und Verlust des Gesichtssinnes; Katalepsie mit Anästhesie; 4. Epilepsie und 5. Tetanus.

In den Magen führten wir vor der Carbaminsäure eine Lösung von kohlensaurem Natron ein, um zu verhindern, dass die Carbaminsäure frei werde. Dabei musste das Thier nüchtern sein. Diese Versuche ergaben ein vollkommen negatives Resultat. Es gelang uns nicht ein einziges Mal, einen normalen Hund mit Carbaminsäure zu vergiften, mochten wir ihm geben, soviel wir wollten. Viele Hunde hatten nicht einmal Erbrechen, trotz der reizenden Eigenschaften unserer Salzlösung. Im Allgemeinen erfolgt aber Erbrechen; aber man konnte das nicht als ein nervöses Symptom einer allgemeinen Vergiftung betrachten, denn es trat unmittelbar nach Eingabe der Carbaminsäure ein. Es war uns natürlich nach diesen negativen Resultaten ausserordentlich interessant, denselben Versuch anzustellen, also Carbaminsäure in den Magen einzuführen bei solchen Hunden, die die Eck'sche Operation durchgemacht hatten. Die Verschiedenheit der Resultate war überraschend. Minime Dosen, ungefähr solche,

wie man sie in das Blut injicirt hatte, waren hinreichend, um die Hunde vom Magen aus zu vergiften. Was aber vor Allem bemerkenswerth war, war das, dass das Vergiftungsbild genau dem nach Fleischgenuss entsprach: zuerst Somnolenz und Ataxie, dann Excitation, Verlust des Augenlichts und Anästhesie. Wir geben als Beispiel einen Versuch, den wir mit der braunen, oben erwähnten Hündin angestellt haben (s. S. 172). Um 3 Uhr 45 Min. Nachmittags wurde in den Magen des Thieres 4,75 g carbaminsaures Natrium eingeführt, nach vorheriger Neutralisirung des Magensafts mit einer Lösung von kohlensaurem Natron. Nach 10 Minuten erbrach das Thier plötzlich eine flüssige Masse, dabei zeigen sich heftige convulsivische Bewegungen. Um 4 Uhr 17 Min. wird die erbrochene Flüssigkeit wieder in den Magen eingeführt. Bald darauf lässt sich eine Schwäche in den hinteren Gliedmaassen constatiren; das Thier hat unsicheren Gang, die Füße verfangen sich in einander. Um 4 Uhr 51 Min. werden wieder 4,75 g Carbaminsäure gegeben. Um 5 Uhr 20 Min. werden Symptome von Blindheit und Analgesie bemerkbar. Das Thier ist aufgeregt, geht geradeaus, stösst sich an der Mauer und an auf seinem Wege befindlichen Gegenständen, drückt die Schnauze gegen die Wand und wedelt lange mit dem Schwanze. Dann treten starke Erregungserscheinungen ein: der Hund heult, kläfft und bellt. Die Augäpfel sind erweitert, reagiren nicht auf Lichteinfall, aber das Thier zuckt nicht mit den Wimpern, wenn man den Finger nähert. Puls 110, Respiration 72. Um 6 Uhr Abends heult und bellt der Hund nicht mehr, die Amaurose und Ataxie halten an, ebenso die Analgesie. Um 6 Uhr 35 Min. bleibt der Hund ruhig liegen; auf die Beine gestellt, geht er gut, das Augenlicht ist wiederhergestellt.

In den Versuchen, die bis jetzt mit den operirten Hunden angestellt wurden, steigerten sich die Anfälle nicht bis zu Convulsionen, weil wir die Dosen von Carbaminsäure nicht erhöhen wollten, aus Furcht, unsere Hunde zu verlieren.

Das Gesamtergebniss unserer Versuche berechtigt uns nach unserer Ansicht, sowohl durch das klinische Bild, das die Thiere darboten, als auch durch die pharmakologischen Untersuchungen, vollkommen dazu, nur ein und dasselbe toxische Agens anzuerkennen. Alle Symptome, welche wir in dem klinischen Bilde beobachteten, wiederholten sich nach Einspritzung der carbaminsauren Salze in die Blutbahn, und umgekehrt finden sich alle durch dieses Salz hervorgerufenen Vergiftungserscheinungen, ausser dem kataleptischen Zustande, im klinischen Bilde wieder. Wir geben auch nicht die Hoffnung auf, auch in diesem letzten Punkte noch die Analogie vervollständigen

zu können. Die Symptome, die nach einer erzwungenen Fleischzufuhr resultiren, entwickeln sich nur langsam. So ist es uns nicht ein einziges Mal gelungen, den Verlauf der Symptome von Anfang bis zum Ende zu verfolgen, da die Nacht unsere Beobachtungen unterbrach. Wir sahen entweder nur den Beginn: die Somnolenz, die Ataxie und die Excitation — oder nur den Schluss und das zweite comatöse Stadium. Gerade die Phase, wo die Katalepsie beginnt, entzog sich bis jetzt unseren Beobachtungen. Wir fanden indessen in unseren Versuchen bei den operirten Hunden Anzeichen von oder vielmehr Neigung zur Katalepsie. Es gelang uns zu beobachten, dass ein Thier im comatösen Zustande, das keine freiwilligen Bewegungen machte, wenn es aufgestellt wurde, nicht so leicht und nicht so schnell umfiel, wie man es in einem solchen Zustande erwarten dürfte; man bemerkt eine gewisse Starrheit im Muskelsystem.

Wir glaubten uns also berechtigt, anzunehmen, dass in allen unseren Versuchen wir es nur mit einem Agens zu thun hatten. Es ist klar, dass, um sich davon zu überzeugen, man nicht nur die Gesamtbilder vergleichen müsste, sondern auch die durch specielle Functionen hervorgerufenen Modificationen (Blutdruck, Puls, Temperatur u. s. w.) der Thiere, welche infolge der Eck'schen Operation und pharmakologischen Versuche mit Carbaminsäure pathologische Symptome des Nervensystems zeigten. Wir hoffen diese Lücke in unseren späteren Versuchen ausfüllen zu können.

Die vergleichenden Beobachtungen über die Zufuhr von Carbaminsäure in den Magen normaler und operirter Thiere zeigen deutlich, dass dieses Agens durch die Leber neutralisirt wird, indem sie es in einen indifferenten Körper umwandelt. Wir haben uns bis jetzt absichtlich des unbestimmten Ausdrucks „wirksames Agens“ bedient. Wir haben ein Salz der Carbaminsäure eingeführt; aber man weiss, dass dieses Salz sich sehr schnell zersetzt, und somit ist von vornherein nicht abzusehen, ob es sich hier nicht um die Wirkung des Zersetzungsproducts, d. h. des Ammoniaksalzes handelt. Nun ist aber zu bedenken, dass Drechsel und Abel die Gegenwart von Carbaminsäure im Blute und im Harn constatirt haben.

Nencki und Hahn, unsere Mitarbeiter, konnten die Angaben dieser Autoren vollständig bestätigen; wir haben unsererseits uns überzeugen können, dass die Carbaminsäure im Blute ganz anders wirkt, als die Ammoniaksalze. Wir sind zu dieser Ueberzeugung gekommen dadurch, dass wir das Bild der durch Carbaminsäure verursachten Vergiftung mit dem der durch Einwirkung von Ammoniak

und seinen Salzen hervorgerufenen Vergiftungserscheinungen verglichen. Als Unterlage für diese Vergleiche dienten uns nicht nur die Beobachtungen verschiedener anderer Autoren, sondern auch unsere eigenen, mehrfach wiederholten Versuche. Die Hauptwirkung des Ammoniaks ist, wie bekannt, die Erhöhung der Reflexerregbarkeit, die sofort eintritt und bis zum Ende der Einwirkung fortdauert. Mehrere Autoren (Heidenhain und Spiegelberg)¹⁾ weisen auf den deprimierten und comatösen Zustand der mit Ammoniak vergifteten Thiere hin. Aber wir möchten darauf aufmerksam machen, 1. dass diese beiden Erscheinungen erst nach den Convulsionen auftreten, und 2., dass nach Drechsel²⁾ das käufliche Ammoniak immer etwas Carbaminsäure enthält. Wenn aber die Carbaminsäure unter Anderem die Wirkung hat, die Reflexerregbarkeit zu steigern, so ist das nur für eine ganz kurze Zeit der Fall; und ausserdem kann man sich fragen, ob diese erhöhte Erregbarkeit nicht von dem ursprünglich in der Carbaminsäure enthaltenen Ammoniak herrühre, oder von dem durch die theilweise Zersetzung dieser Säure gebildeten Ammoniak. Wie dem auch sei, die längste und charakteristischste Vergiftungsperiode in unserem Falle ist sicher die, welche einen gegenheiligen Charakter zeigt, nämlich den, dass das Thier nicht mehr reagirt, wie das in dem kataleptischen Zustande der Fall ist, oder dass die Erscheinungen einer höchst eigenartigen Anästhesie auftreten, das Thier aber im Uebrigen normal bleibt, wie das auch nach der kataleptischen Periode zu sein pflegt. Dieses eigenthümliche Verhalten kann nicht das Resultat der dieser Phase vorausgegangenen heftigen Erregung des Nervensystems sein, denn dasselbe zeigt sich oft, ohne dass Convulsionen vorausgehen, nach einem nur kurzen Excitationsstadium, welches sich lediglich durch Erregen und Bellen kundgiebt.

Ausserdem bemerkt man in dem durch Ammoniak erzeugten Vergiftungsbilde weder das comatöse Stadium, noch die Katalepsie, noch die Amaurose; alles Thatfachen, die zu einer deutlichen Differenz zwischen der Wirkung der Carbaminsäure und der des Ammoniaks führen. Wir finden noch einen Beweis für die Einwirkung der Carbaminsäure — d. h. der nicht zersetzten Säure — in der charakteristischen Uebereinstimmung ihrer Wirkungen mit denen des Urethans: 1. der Anfang der Wirkungen ist der gleiche in beiden Fällen: die gleiche Schlafsucht, der gleiche unsichere Gang; 2. und was noch viel wichtiger ist — der kataleptische Zustand, den man so selten

1) Archiv f. Gynäkologie, M. I, 1870.

2) Journ. f. prakt. Chem. T. XVI. S. 172.

in den pharmakologischen Versuchen beobachtet und der den Beweis einer frappanten Aehnlichkeit zwischen beiden Körpern bringt.

Nach alledem, was wir oben dargelegt haben, halten wir uns zu der Annahme berechtigt, dass der Leber unter Anderem die Function obliegt „unter normalen Verhältnissen die im Blute angesammelte Carbaminsäure in Harnstoff umzuwandeln“.

Noch einige ergänzende Bemerkungen erübrigen uns. Wir haben auch einzelne Versuche gemacht, bei denen wir so viel als irgend möglich die Leber gänzlich ausser Function setzten. Dieses Ziel erreichten wir einmal dadurch, dass wir so viel als irgend möglich von dem Lebergewebe exstirpirten, oder aber die Blutzufuhr ganz absperreten. In beiden Fällen haben wir vorher durch die Eck'sche Operation das Blut der Pfortader in die Hohlvene übergeleitet. Gewöhnlich wurden beide Operationen gleichzeitig, manchmal aber auch getrennt vorgenommen. Wir beobachteten infolge der Leberexstirpation dieselben Erscheinungen wie andere Autoren. Die Exstirpation erfolgte Lappen für Lappen nach Anlegung der Eck'schen Fistel und Unterbindung der Leberarterie. Jeder Lappen wurde besonders unterbunden und dann herausgeschnitten. Nachdem die Stumpfe der abgeschnittenen Lappen mit den Fingern zerdrückt waren, wurde eine neue Ligatur noch näher der Wand der unteren Hohlvene angelegt, die an verschiedenen Theilen der Leber adhärirt. Es gelang uns so, in den glücklichsten Fällen $1\frac{1}{2}$ der Leber zu entfernen; das letzte Zwölftel, gehörig zerquetscht, bildete den Theil des Lebergewebes, welcher eben an der Venenwand adhärirt. Im Allgemeinen gelang es uns, nur $\frac{5}{6}$ oder $\frac{7}{8}$ der ganzen Leber zu entfernen. Im besten Falle überlebten die Thiere die Operation 6 Stunden, gewöhnlich nur 2—3. Der Zustand des Thieres nach der Operation war charakteristisch. Ein Factum trat besonders gegen Ende dieser Operation hervor, während der Prüfung der einzelnen Lappenstumpfe, der Anlegung neuer Ligaturen u. s. w. Vor der Exstirpation muss häufig Chloroform gegeben werden, weil das Thier sich noch bewegt. Aber in dem Maasse, dass die Leberlappen entfernt werden, beruhigt sich auch das Thier ohne Zufuhr von Chloroform, bis es endlich beim Schluss der Operation in einen so tiefen Schlaf verfällt, dass kein Reiz — wie beim Stechen, Rufen, Schlagen — eine Reaction bewirkt. Bald darauf bemerkt man, dass bei dem Thiere, das bis dahin unbeweglich wie eine Leiche dalag, einzelne Muskeln zu zucken anfangen. Diese Zuckungen werden häufiger, bemächtigen sich in steter Ausdehnung einer Muskelgruppe, bis endlich das Thier von heftigem Tetanus befallen wird. Dann kommt die Erschöpfung, die

Athmung ist sistirt, und das Thier stirbt; das Herz schlägt noch während einiger Minuten fort, nachdem die Athmung schon aufgehört hat.

Wir haben ferner eine förmliche Anämie der Leber dadurch herbeizuführen gesucht, dass wir die Eck'sche Operation mit Unterbindung der Arterien combinirten. Wir unterbanden die Arteria hepatica dicht an ihrer Abzweigung von der Arterie coeliaca, aber nicht die kleinen Leberarterien. Diese Operation wurde gewählt, weil bei der grossen Zahl dieser Arterien es zu schwierig gewesen wäre, sie alle zu unterbinden. So ausgeführt, kann diese Operation in Hinsicht auf das Trauma als der Eck'schen Operation gleich betrachtet werden; aber die Resultate sind verschieden. Nach der Operation erwacht das Thier sehr bald aus der Narkose, es läuft ziemlich gut, es kommt herbei, wenn man es ruft. Aber schon nach einigen Stunden bemerkt man Depressionserscheinungen, und das Thier verfällt in Coma, in dem es zu Grunde geht; öfters gehen noch Convulsionen voraus. Die längste Lebensdauer, die wir nach dieser Operation constatiren konnten, betrug 40 Stunden. In den meisten Fällen tritt der Tod nach 12—15 Stunden ein. Im Allgemeinen erinnerte der Zustand dieser Hunde an die Erscheinungen, welche nach Minkowski die Gänse nach der Leberexstirpation darbieten.¹⁾

Endlich haben wir noch versucht, die Functionen der Leber durch eine Operation zu beschränken, die so zu sagen die Mitte hält zwischen der Eck'schen Operation und der mit der Unterbindung der Arterie combinirten. Zu diesem Zweck wurde um die Leberarterie, nachdem die Eck'sche Operation ausgeführt war, eine Klemme mit langem Griff gelegt, die aus der Wunde hervorragte; die Wunde wurde bis auf eine kleine Oeffnung für den Griff des Instrumentes zugenäht. Bei dem längsten Versuch hat die Klemme an der Arterie nur 2 Stunden gelegen. Aber alle diese Versuche haben nur wenig Unterschiede mit der Eck'schen Operation gezeigt. Es schien uns

1) Nach der Ansicht vieler Autoren ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass nach Unterbindung der Leberarterie eine retrograde Blutcirculation in den Leberarterien durch den duodenalen Ast der Leberarterie stattfindet. Eine solche Möglichkeit ist allerdings beinahe unbestreitbar vorhanden. Nichtsdestoweniger beweisen die Resultate unserer Untersuchungen (der Tod des Thieres, die Gangraena humida der Leber, die wir bei der Autopsie fanden) deutlich die völlige Anämie der Leber. Man könnte, wie uns scheint, diese Widersprüche durch die Annahme lösen, dass sich der bei der Unterbindung in der Arterie gebildete Thrombus bis dahin erstreckt, wo die kleinen Arterien anfangen.

nur mehrmals, als ob die Thiere mehrere Tage schwach und schläfrig waren, Erscheinungen, welche man in dem Maasse nach der Eck'schen Operation nicht beobachtet.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung der operirten Thiere wurde von Herrn Dr. O. Uskow, Chef der pathologisch-anatomischen Abtheilung unseres Institutes, ausgeführt; aus äusseren Gründen ist sie bis heute noch nicht beendet. Herr Uskow hat uns aber ermächtigt, Folgendes schon jetzt zu veröffentlichen.

Die Leber unserer Hunde zeigte im Allgemeinen verschiedene Grade von einfacher Atrophie und in einigen Fällen eine starke Verfettung. In den Nieren bemerkt man eine mehr oder weniger ausgesprochene trübe Schwellung, die sich zuweilen über das ganze Organ erstreckt, mitunter auch nur auf einzelne Theile derselben. In einigen Fällen sind die Harnwege der ganzen Niere mit kleinen hyalinen Kügelchen angefüllt.

Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen haben keine so genauen Resultate ergeben, als dass die verschiedenen Grade der pathologisch-anatomischen Befunde auf die im Leben beobachteten Erscheinungen bezogen werden könnten.

Das Zustandekommen der in der Leber gefundenen pathologisch-anatomischen Veränderungen zu erklären, ist nicht schwer. Die Eck'sche Operation schränkt augenscheinlich die Functionen der Leber ein, was naturgemäss zu Atrophie des Organs führt. Ganz anders verhält es sich mit den Nieren. Hier kann man mehrere Hypothesen aufstellen. Einerseits kann man annehmen, dass das Gewebe der Nieren durch die im Blute in gesteigertem Maasse angesammelten Stoffwechselproducte eine anormale Reizung erleidet; andererseits darf man nicht ausser Acht lassen, dass die Eck'sche Operation eine gewisse Stauung in der Nierenvene und demgemäss einen pathologischen Process in dem Organ erzeugen kann.

Unsere sonstigen Beobachtungen lassen die erste Hypothese über den Ursprung des pathologischen Processes als die wahrscheinlichere erscheinen. Nach der Eck'schen Operation haben wir niemals eine Verminderung der Harnmenge bei den Hunden beobachtet; aber bei den mit Fleisch vergifteten Hunden beobachteten wir eine Harnretention, die eine Störung in den Nieren bewies. Es sei noch bemerkt, dass der Harn dieser letzteren Hunde Eiweiss enthielt, während sonst der Harn während ziemlich langer Zeit nach der Eck'schen Operation kein Albumin enthielt, bis eben zum Tage der Vergiftung durch Fleisch. Diesen Punkt hoffen wir durch weitere Versuche aufklären zu können, bei denen die Fistel zwischen die

Pfortader und die untere Hohlvene angelegt, aber nicht die Pfortader, sondern die untere Hohlvene unterbunden werden soll.

Zum Schluss lenken wir die Aufmerksamkeit auf die schlagende Aehnlichkeit, welche zwischen dem klinischen Bilde, das unsere Thiere darboten, und dem der Urämie beim Menschen besteht. Beinahe alle Erscheinungen der Urämie finden sich bei unseren Thieren wieder. Daher erscheint der Gedanke naheliegend: Sollte die Carbaminsäure nicht auch die Ursache der Urämie beim Menschen sein?

II. *Chemischer Theil von M. Hahn und M. Nencki.*

Die in dem physiologischen Theil dieser Arbeit beschriebene Operationsmethode bot der chemischen Untersuchung sehr verschiedene und sehr complicirte Probleme dar. Mit Rücksicht auf die histologische Structur der Leber, ihr Gefäßsystem und das, was wir von ihren physiologischen Functionen wissen, war es wahrscheinlich, dass eine solche Operation in irgend welcher Weise den allgemeinen Stoffwechsel im Organismus der Thiere beeinflussen musste. Die Menge der im Harn der Thiere enthaltenen organischen Producte vor und nach der Operation, sowie der Nachweis pathologischer Producte brachten uns keine Aufklärung, die uns etwa das Programm für unsere chemischen Untersuchungen vorgeschrieben hätte. Erst als wir das Auftreten von Carbaminsäure im Harn der operirten Thiere constatirten, erhielten wir Aufklärung über den gesammten, sich allmählich ausbildenden pathologischen Vorgang. Leider ist es uns nicht geglückt, Versuche an Hunden im Stickstoffgleichgewicht zu machen, bei denen also die Gesammtmenge des mit der Nahrung absorbirten Stickstoffes sich in Harn und Fäces wiederfand; denn die zwei einzigen Hunde, die diese Bedingung erfüllten, starben sofort nach der Operation.

Der Harn ¹⁾ der nach Eck'scher Methode operirten Hunde unterschied sich sehr wenig von dem eines normalen Thieres. Nur in einem Falle wurde der vor der Operation saure Harn sofort hinterher alkalisch, in anderen Fällen haben wir das Gegentheil beobachtet, d. h. eine alkalische Reaction vor und saure Reaction nach der Operation. Erst wenn infolge der Operation Vergiftungserscheinungen eintraten und

1) Die operirten Thiere wurden in Käfigen gehalten, die das Sammeln der täglichen Harnmenge ermöglichten. Zum Theil wurden die Tagesmengen auch durch Katheterisiren abgegrenzt.

das Thier dem Verenden nahe war, wurde die Reaction regelmässig alkalisch. Man konnte in der Mehrzahl der Fälle beobachten, dass der Harn keine Spur von Fermentation zeigte und, doch mit Essigsäure oder Milchsäure angesäuert, Gasblasen in beträchtlicher Menge entwickelte.

Wir fanden weder Eiweiss, noch Zucker oder Albumosen und keine Vermehrung von Hippursäure und Kreatinin. Der sofort nach der Operation gelassene Harn enthielt fast immer Bilirubin und Urobilin. Wir haben in unseren zahlreichen Analysen niemals Oxybuttersäure und Milchsäure gefunden, deren Vorkommen im Harn der Diabetiker und von Gänsen, denen die Leber exstirpirt war, constatirt worden ist. Das Resultat der Urinuntersuchung war etwas verschieden, wenn die Eck'sche Operation mit der Unterbindung der Leberarterie combinirt wurde: die Reaction des Harns war alsdann beständig alkalisch, und ausserdem enthielt der Harn beträchtliche Mengen von Eiweiss und Hämoglobin. Ebenso fanden sich darin auch Gallenpigmente, wie Urobilin, wenn die Gallenblase nicht während der Operation entleert wurde. Der von den Hunden gelassene Harn, an welchen diese Doppeloperation vorgenommen war, enthielt weder Zucker, noch Oxybuttersäure, noch Milchsäure.

Unter den stickstoffhaltigen Producten des Harns bot die Menge des ausgeschiedenen Harnstoffes natürlich das meiste Interesse dar.

Die Versuche von M. Schröder haben gezeigt, dass die Leber an der Harnstoffbildung Theil nimmt. Uns erschien es nun interessant, in corpore vivo zu beweisen, was Schröder nur an einer frisch exstirpirten überlebenden Leber zeigen konnte. Ein positives Resultat war von vornherein nur in den Fällen zu erwarten, wo die Leber vollständig isolirt, d. h. in den Fällen, wo die Eck'sche Operation mit der Unterbindung der Leberarterie combinirt wurde.

Wir werden aber weiter unten sehen, dass die Eck'sche Operation allein schon einen, obgleich schwachen Einfluss auf die Harnstoffausscheidung hat. Ganz exact würde man diese Verminderung der Harnstoffausscheidung nur bei Hunden im Stickstoffgleichgewicht zeigen können, indem man den Stickstoffgehalt des Harnstoffes mit dem Totalstickstoff vergleicht; ausserdem müsste auch das Blut analysirt werden. Alle nach dieser Richtung hin angestellten Versuche haben uns noch kein befriedigendes Resultat ergeben. Dagegen lieferte uns die Harnanalyse der Hunde mit Eck'scher Operation und Unterbindung der Leberarterie genügend klare Ergebnisse.

Wir haben Harnstoffbestimmungen bald nur nach der Operation, bald vor und nachher gemacht, meistens nach der Knopp-

Hüfner'schen Methode. Wir waren uns dabei wohl bewusst, dass diese Methode, welche wir zu Beginn unserer Arbeiten anwendeten, für diesen speciellen Fall nicht die beste ist, denn es wurde dabei nicht nur der Harnstoff, sondern auch das Ammoniak bestimmt. Gedrängt durch die Menge der vorzunehmenden Analysen, war es uns im Anfang unmöglich, eine andere Methode anzuwenden. Wir begnügten uns mit derselben, nachdem wir als Resultat eine Harnstoffverminderung constatirt hatten, in dem Bewusstsein, dass diese Methode unsere Resultate nur verschlechtern, nicht aber besser erscheinen lassen konnte.

Eine starke Verminderung der Harnstoffausscheidung haben wir namentlich bei einem Hunde beobachtet, bei dem die Eck'sche Venen-fistel angelegt und ausserdem $\frac{7}{8}$ der Leber exstirpirt war.

Hund Nr. 1. Lebt 6 Stunden nach der Operation. Nach derselben kein Harn. Nach dem Tode aus der Blase 238 ccm Harn entnommen.

Spec. Gewicht 1,018
Reaction alkalisch
Harnmenge 238 ccm

Erhalten 0,8211 g Harnstoff in 6 Stunden, also 0,345 Proc.

Da alle unsere Hunde die gleiche Nahrung erhielten, ist die Verminderung der Harnstoffausscheidung nach der Operation leicht zu constatiren, wenn man sie mit der unserer normalen Thiere vergleicht, welche mindestens 15,0 g Harnstoff per Tag ausschieden.

Die folgenden Resultate beziehen sich auch auf Hunde, in denen die Eck'sche Venen-fistel angelegt und ausserdem die Leberarterie unterbunden war.

Hund Nr. 3.

Gewicht 22 kg
Ueberlebt die Operation 16 $\frac{1}{2}$ Stunde
Harnmenge 48 ccm (aus der Blase entnommen)
Reaction alkalisch
Harnstoff in 16 $\frac{1}{2}$ Stunden 0,2830 ccm

Das Thier stirbt während des comatösen Zustandes.

Hund Nr. 4.

Gewicht 20 kg 450 g
Ueberlebt die Operation 13 $\frac{1}{4}$ Stunde

Harnstoff:

a) Vor der Operation 4,51 Proc. (die täglich ausgeschiedene Menge ist unbekannt).

b) Nach der Operation 0,816 Proc. oder 2,57 g in 13 $\frac{1}{4}$ Stunden.
Das Thier stirbt unter tetanischen und klonischen Krämpfen.

Hund Nr. 11.

Gewicht 21 kg 260 g
 Ueberlebt die Operation 14 Stunden

Harnstoff:

a) Vor der Operation:

1. Tag = 5,57 Proc. oder 16,696 g in 24 Stunden
 2. = = 4,45 = = 20,948 = = 24 =

b) Nach der Operation:

1,25 Proc. oder 3,13 g in 14 Stunden.

Bei Hunden, bei denen die Leberarterie nicht ganz unterbunden wurde, war nur eine kaum bemerkbare Verminderung der Harnstoffausscheidung zu beobachten.

Hund Nr. 10.

Gewicht 20 kg 400 g
 Ueberlebt die Operation 14 Stunden

Harnstoff:

a) Vor der Operation. 2,846 Proc. (die in 24 Stunden ausgeschiedene Menge ist unbekannt).

b) Unmittelbar nach der Operation: 2,225 Proc. oder 6,007 g in 14 Stunden.

Dieses Resultat ist ganz besonders interessant, weil dieser Hund genau die gleiche Stundenzahl nach der Operation gelebt hat, als der Hund Nr. 11, bei dem die Leberarterie vollständig unterbunden wurde.

Die Hunde, bei denen die Arterie nur für kürzere Zeit (2 Stunden) zugeklemmt wurde, gaben uns dieselben Resultate.

Hund Nr. 20.

Gewicht 19 kg 220 g
 Ueberlebt die Operation 26 Stunden.

Harnstoff (bestimmt nach Pflüger und Bleibtreu):

a) Vor der Operation:

1. Tag 21,648 g
 2. = 16,342 g

b) Nach der Operation:

In 26 Stunden 14,548 g.

Um sicher zu sein, dass die Fehler der Knopp-Hüfner'schen Methode nicht wesentlich unsere Resultate beeinflussten, haben wir uns in den folgenden Fällen der Methode von Pflüger und Bleibtreu bedient. Danach fällt man den Harn mit einer Mischung von Phosphorwolframsäure und Salzsäure, alsdann erhitzt man Harnfiltrat mit Phosphorsäure.

Wir haben ferner das Verhältniss des Harnstoffstickstoffs zum Gesamtstickstoff bestimmt; nach zahlreichen Bestimmungen erreicht der Stickstoff des Harnstoffs bei normalen Hunden circa 89 Proc. des Gesamtstickstoffs.

Hund Nr. 22.

Gewicht 16 kg
Ueberlebt die Operation 20 Stunden

Harnstoff:

a) Vor der Operation:

1. Tag 16,133 g oder 88 Proc. Stickstoff total
2. = 16,68 g = 89 = = =

b) Nach der Operation (Venenfistel und Arterienunterbindung während 2 Stunden):

Harnstoff 5,35 g oder 77,2 Proc. Stickstoff total.

Mit Rücksicht darauf, dass nach unseren Beobachtungen dieses Verhältniss der Stickstoffmenge des Harnstoffes zur Gesamtstickstoffmenge normaler Weise in sehr engen Grenzen variirt, muss diese Differenz als relativ gross erscheinen.

Die verhältnissmässig grosse Menge des nach der Operation ausgeschiedenen Harnstoffs erklärt sich wohl aus dem im Blute befindlichen vor der Operation gebildeten Harnstoffe.

Durch diese Resultate wurden wir zu der Frage geführt: Welche stickstoffhaltigen Körper füllen das Deficit aus, das hier im Verhältniss von Harnstoffstickstoff und Gesamtstickstoff nach der Operation sich findet?

Gleich zu Beginn dieser Untersuchungen war uns die Masse der harnsauren Sedimente im Harne von Hunden mit Venenfistel oder Arterienunterbindung aufgefallen. Um uns hierüber Aufklärung zu verschaffen, haben wir zunächst Harnsäurebestimmungen nach der Silbermethode von Salkowski bei normalen Hunden ausgeführt.

Es gelang uns nicht, ein constantes Mittel für die in 24 Stunden ausgeschiedene Harnsäuremenge zu finden. Diese Grösse hängt, sowie die Harnstoffmenge, vermuthlich bei den Hunden von der Menge der absorbirten Nahrung ab. Ebenso war es uns auch unmöglich, ein Verhältniss des ausgeschiedenen Harnstoffs zur Harnsäure festzustellen; denn die unter normalen Umständen ausgeschiedene Harnsäuremenge ist so gering im Verhältniss zur Harnstoffmenge, dass die geringsten Abweichungen in der Ausscheidungsgrösse dieser Säure einen bedeutenden Einfluss auf die Beziehungen der beiden Körper zu einander ausüben.

Folgende Resultate haben wir bei Hunden im Stickstoffgleichgewicht erhalten.

Erste Periode der Beobachtungen: Stickstoffgleichgewicht 32,0 g täglich.

Gefunden: Harnsäure

3. Februar	0,0902 g
4. =	0,0666 g
5. =	0,0877 g
Mittel	0,0821 g

Später Stickstoffgleichgewicht 14,5 g täglich.

Gefunden: Harnsäure

14. Februar	0,0390 g
15. =	0,0295 g
16. =	0,0221 g
Mittel	0,0302 g

Im 1. Falle ist das Verhältniss zum Gesamtstickstoff wie 1 : 389
 = 2. = = = = = = = 1 : 480

Es ist klar, dass diese Zahlen keine Constante darstellen; denn eine stickstoffreiche Nahrung bewirkt nicht nur eine relative, sondern auch eine absolute Steigerung der Harnsäuremenge. Hund Nr. XVIII, der erst eine eiweissreiche Nahrung, später nur 300 ccm Milch bekam, hat uns Untersuchungsergebnisse geliefert, die mit dem eben Gesagten übereinstimmen. Die darauf bezüglichen Zahlen sollen weiter unten folgen. Zunächst wollen wir jetzt die Zahlen anführen, welche wir bezüglich der Harnsäureausscheidung bei Hunden mit Eck'scher Venenfistel und Arterienligatur erhalten haben. Die Bestimmung erfolgte nach der Methode von Salkowski.

Hund Nr. 8 (hungert vor der Operation).

a) Vor der Operation:

1. Tag	Harnsäure	0,0478 g	Harnstoff	14,098 g
2. =	=	0,0378 g	=	11,2 g
3. =	=	0,0224 g	=	7,63 g

b) Nach der Operation:

In 7 Stunden Harnsäure 0,1103 g Harnstoff 3,711 g.

Hund Nr. 11.

a) Vor der Operation:

Harnsäure 0,1027 g Harnstoff 29,948 g.

b) Nach der Operation:

In 14 Stunden Harnsäure 0,238 g Harnstoff 3,13 g.

Hund Nr. 20.

a) Vor der Operation (Eck'sche Venenfistel und Arterienligatur während 2 Stunden):

1. Tag Harnsäure 0,0468 g Harnstoff 10,2162 g
 2. = = 0,0402 g = 7,812 g.

b) Nach der Operation:

In 24 Stunden Harnsäure 0,231 g Harnstoff 7,420 g.

Man kann also die Vermehrung der Harnsäureausscheidung als ein constantes Sympton nach der Operation betrachten.

Diese Vermehrung der Harnsäureausscheidung kann nicht durch eine erhöhte Zersetzung des Körpereiwiss erklärt werden; denn die Gesamtstickstoffmenge ist nicht vermehrt, und der Harnstoff ist nicht nur nicht vermehrt, sondern vermindert. Andererseits ist auch die Temperatur der Hunde normal geblieben; nur in einigen Fällen ist sie etwas gestiegen.

Auch nach der Eck'schen Operation allein, d. h. ohne Unterbindung der Leberarterie, tritt schon eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung ein. Die hier folgenden Zahlen beziehen sich auf die der Operation unmittelbar folgende Periode und werden zur Veranschaulichung des eben Gesagten beitragen. Der Harnstoff wurde nach Knopp und Hüfner, die Harnsäure nach Salkowski bestimmt.

Hund Nr. 14.

Gewicht 22 kg 800 g.

a) Vor der Operation:

Eiwissreiche Nahrung:

1. Tag Harnsäure 0,0430 g
 2. = = 0,0606 g
 3. = = 0,0636 g

Eiwissarme Nahrung:

1. Tag Harnsäure 0,065 g
 2. = = 0,0171 g
 3. = = 0,0245 g.

b) Unmittelbar nach der Operation. Die gleiche eiwissarme Nahrung.

1. Tag Harnsäure 0,1057 g
 2. = = 0,277 g
 3. = = 0,1602 g.

Bei Hunden, die die Operation gut vertragen hatten, verminderte sich die Harnsäuremenge allmählich und wurde schliesslich völlig normal. Dementsprechend ergab uns die Bestimmung der Harnsäure lange nach der Eck'schen Operation völlig normale Zahlen. Dagegen stieg die Ausscheidung der Harnsäure bei den Hunden nach der Operation sehr beträchtlich, wenn sie die im physiologischen Theile beschriebenen Vergiftungserscheinungen zeigten.

Einen solchen Fall stellt der Hund Nr. 19 dar. Die Harnsäure wurde nach Salkowski und der Harnstoff nach Pflüger-Bleibtreu bestimmt.

26. Februar:	Harnsäure	0,332 g in 24 Stunden
	Harnstoff	8,2775 g = = =
27. =	Harnsäure	0,1557 g = = =
	Harnstoff	4,5825 g = = =
28. =	Harnsäure	0,1041 g = = =
	Harnstoff	5,486 g. = = =

Wir lassen die Frage offen, ob diese vermehrte Ausscheidung der Harnsäure von einer Steigerung der Alkalescenz des Harnes herrührt oder eine andere Ursache hat. Salkowski hat bekanntlich constatirt, dass Hunde, deren Harn durch Darreichung von essigsaurem Natrium alkalisch gemacht worden war, $1\frac{1}{2}$ —2 mal so viel Harnsäure ausschieden, als gewöhnlich.

Gleichfalls erhöht erscheint nach der Eck'schen Operation die Ausscheidung eines anderen stickstoffhaltigen Körpers im Harn, des Ammoniaks. Will man sich diese Vermehrung veranschaulichen, so ist es unerlässlich, die ausgeschiedenen Mengen von Ammoniak mit der Harnstoffausscheidung zu vergleichen. Nach Hüfner steht beim normalen Menschen die Ammoniakmenge in constantem Verhältniss zur Harnstoffmenge. Diese Thatsache ist letzthin durch Kammerer bestätigt worden. Wir haben in einer ganzen Reihe von Harnanalysen, in denen das Ammoniak nach Schlössing und Schmiedeberg bestimmt wurde, bei einem Hunde im Stickstoffgleichgewicht dasselbe Resultat erhalten, d. h. es fand sich ein fast constantes Verhältniss zwischen den ausgeschiedenen Mengen von Ammoniak und Harnstoff.

Der Harnstoff wurde nach dem Verfahren von Pflüger und Bleibtreu bestimmt.

1. Das Verhältniss des Harnstoffsstickstoffs zum Ammoniakstickstoff ist wie 22—28 : 1, d. h. im Mittel wie 25 : 1.

2. Das Verhältniss des Harnstoffes zu Ammoniak ist wie 40—44 : 1, d. h. im Mittel wie 42 : 1.

Der Stickstoff des Ammoniaks repräsentirt 3,3 oder 4,3 Proc. des Gesamtstickstoffs, d. h. im Mittel 3,8 Proc.

Es liegt auf der Hand, dass dieses Verhältniss viel grösseren Schwankungen unterworfen ist bei Hunden, die nicht im Stickstoffgleichgewicht sind. So kann das Verhältniss von Ammoniak zu Harnstoff auf 1 : 30 steigen und auf 1 : 70 herabsinken. Bei unzureichender Ernährung kann die Ammoniakausscheidung sich im Ver-

hältniss zum Harnstoff steigern. Jedoch trotz dieser Schwankungen werden die oben angegebenen mittleren Zahlen stets eine gewisse Gültigkeit beanspruchen können, und wir glauben sie daher auch bei unseren Beobachtungen ohne wesentliche Fehler in Betracht ziehen zu dürfen.

Vorweg sei bemerkt, dass in allen den Fällen, wo wir nicht besonders ein anderes Verfahren bezeichnen, der Harnstoff nach Knopp-Hüfner bestimmt wurde. Somit handelt es sich also in diesen Fällen um das Verhältniss von NH_3 zu Harnstoff + NH_3 .

Wir geben zunächst die Zahlen, welche sich auf die Harne derjenigen Hunde beziehen, bei denen die Leber durch Arterienunterbindung, resp. Exstirpation und Venenfistel vollständig ausgeschaltet wurde.

1. Hund Nr. 1 (Leberexstirpation). Ueberlebt die Operation 6 Std.
 Ammoniak 0,268 Proc.
 = im Verhältniss zum Harnstoff 1:13.

2. Hund Nr. 2 (Eck'sche Operation, Unterbindung der Arterie). Ueberlebt die Operation 24 Stunden.
 Ammoniak 0,0985 Proc.
 = im Verhältniss zum Harnstoff 1:13.

3. Hund Nr. 20 (Eck'sche Operation, Arterienunterbindung während 2 Stunden). Ueberlebt die Operation 26 Stunden. (Harnstoffbestimmung nach Pflüger und Bleibtreu.)

a) Vor der Operation:

1. Tag Ammoniak 0,4972 Proc.
 = im Verhältniss zum Harnstoff 1:40
 NH_3 Proc. des Gesamt-N 4,0 Proc.
 2. Tag NH_3 0,2761 Proc.
 im Verhältniss von $\text{NH}_3 : \overset{+}{\text{U}}$ 1:60
 Proc. des Gesamt-N 3,0 Proc.

b) Nach der Operation:

NH_3 0,4279 Proc.
 $\text{NH}_3 : \overset{+}{\text{U}}$ 1:30
 Proc. Gesamt-N 4,8 Proc.

4. Hund Nr. 22 (Eck'sche Operation und Arterienunterbindung). Ueberlebt die Operation 20 Stunden (Harnstoffbestimmung nach Pflüger und Bleibtreu).

a) Vor der Operation:

NH_3 0,2261 Proc.
 $\text{NH}_3 : \overset{+}{\text{U}}$ 1:73
 Proc. des Gesamtstickstoff 2,1 Proc.

b) Nach der Operation:

NH₃ 0,1355 (in 20 Stunden)

NH₃ : $\overset{+}{U}$ 1 : 33

Proc. d. Gesamtstickstoffes 3,3 Proc.

5. Hund Nr. 23 (Eck'sche Operation und Arterienunterbindung). Ueberlebt die Operation 6 Stunden. (Harnstoff und Stickstoff wurden nicht bestimmt).

a) Vor der Operation:

1. Tag NH₃ 0,4675 g in 24 Stunden

0,0918 g = 6 =

2. = NH₃ 0,9996 g = 24 =

0,2490 g = 6 =

b) Nach der Operation:

NH₃ 0,1322 g in 6 Stunden.

Das gleiche Verhältniss zeigt sich bei den Hunden, bei denen nur die Venenfistel angelegt wurde. Ob diese Vermehrung der Ammoniakausscheidung im Verhältniss zum Harnstoff unmittelbar nach Anlegung der Venenfistel auftritt, vermögen wir nicht anzugeben. „Aber es ist ausser Frage, dass diese relative Steigerung später, lange nach der Operation, sich zeigt, wenn die Thiere Fleischnahrung verweigern, oder wenn man sie zwingt, stickstoffreiche Nahrung zu sich zu nehmen.

So ergab der Harn eines Hundes, bei dem nach der Operation Ataxie und Amaurose eintraten, 0,9266 Proc. NH₃.

Ammoniak : Harnstoff (Verfahren Knop-Hüfner) 1 : 7,7.

So ergab ferner der Harn des Hundes Nr. 19 mit Venenfistel, als das Thier nur wenig Fleisch geniessen wollte (Bestimmung des Harnstoffes nach Knop-Hüfner), folgende Resultate.

In der 1. Periode (wenig Fleisch):

12. Februar: NH₃ 0,85 g

NH₃ : $\overset{+}{U}$ 1 : 24,5

13. = NH₃ 0,785 g

NH₃ : $\overset{+}{U}$ 1 : 21,5

14. = NH₃ 0,195 g

NH₃ : $\overset{+}{U}$ 1 : 33,0

2. Periode: Der Hund verweigert durchaus Fleisch, die Vergiftungserscheinungen werden viel stärker. (Harnbestimmung nach Pflüger u. Bleibtreu.)

26. Februar: NH₃ 0,5131 g

NH₃ : $\overset{+}{U}$ 1 : 16,1

NH₃ d. Gesamtstickstoffes 9,8 Proc.

27. Februar:	NH ₃	0,5967 g
	NH ₃ : $\overset{+}{U}$	1 : 7,6
	NH ₃ d. Gesamtstickstoffes		20 Proc.
28. =	NH ₃	0,5248 g
	NH ₃ : $\overset{+}{U}$	1 : 9,9
	NH ₃ d. Gesamtstickstoffes		15,8 Proc.

Diese Resultate ergeben die Nothwendigkeit, nicht allein das Verhältniss des N des Ammoniaks zum N des Harnstoffes in Betracht zu ziehen, sondern auch sein Verhältniss zum Gesamtstickstoff. Wie man sieht, sind die NH₃-Mengen, absolut genommen, gar nicht sehr bedeutend, obgleich in einem Falle der Stickstoff des Ammoniaks 20 Proc. des Gesamtstickstoffes darstellte. Allerdings muss in Betracht gezogen werden, dass wir auch in einem Versuch mit einem normalen — unzureichend ernährten — Hunde eine im Verhältniss zum Harnstoff etwas grössere Menge Ammoniak erhielten. Indessen ist diese Differenz so gering, dass sie bei so hohen Zahlen nicht in Betracht kommt.

Hund Nr. 15.

1. Harnanalyse während der Periode von gemischter und ungenügender Ernährung:

NH ₃	0,1948 g
NH ₃ : $\overset{+}{U}$	1 : 18,9

2. Harnanalyse mit Fleischnahrung:

NH ₃	0,3264 g
NH ₃ : $\overset{+}{U}$	1 : 24,5.

Das Resultat unserer Untersuchungen, betreffend die Ammoniakausscheidung, ist also folgendes:

1. Bewirkt die Eck'sche Operation, verbunden mit Unterbindung der Leberarterie, bei Hunden eine vermehrte Ammoniakausscheidung. In einigen Fällen ist diese Vermehrung nur relativ im Verhältniss zum N des Harnstoffes und des Gesamtstickstoffes, hingegen in anderen ist sie absolut, sobald die Thiere 20 Stunden die Operation überleben.

2. Steigt die Ammoniakausscheidung rapid bei Hunden mit Venenfistel, sobald sie die ersten Vergiftungssymptome zeigen.

Bei der Coincidenz der Vergiftungserscheinungen mit der Vermehrung des Ammoniaks im Harn mussten wir uns naturgemäss die Frage vorlegen: In welcher Form scheidet der Organismus dieses Ammoniak aus?

Schon 1875 fand Drechsel¹⁾ carbaminsaures Ammoniak im Hundeblyte, und letztthin hat er mit Abel die Carbaminsäure auch im Pferdeharn entdeckt. Da diese beiden Autoren die Gegenwart der Carbaminsäure im normalen Menschen- und Hundeharn negiren, so mussten unsere ersten Resultate, über die wir weiter unten berichten, sehr bemerkenswerth erscheinen: Der Harn der Hunde mit Venenfistel gab all' die Reactionen, welche Drechsel und Abel²⁾ als für die Carbaminsäure charakteristisch bezeichnen.

Wir haben uns bei dem Nachweis der Carbaminsäure genau an die von diesen beiden Autoren beschriebene Methode der Pferdeharnanalyse gehalten, die wir kurz hier wiedergeben wollen.

Man schüttelt 500—1500 ccm Harn der Hunde mit Venenfistel mit einer hinreichenden Menge Kalkmilch während 5—10 Minuten und filtrirt die Mischung. Das Filtrat wird mit etwas krystallinischem CaCO_3 und CaCl_2 versetzt und von Neuem geschüttelt, dann lässt man es so lange auf Eis stehen, bis der Niederschlag sich am Boden des Gefässes absetzt. Nun wird die Flüssigkeit in das 3fache Volumen absoluten Alkohols filtrirt und wieder auf Eis gestellt. Nach 12—24 Stunden filtrirt man, wäscht den Niederschlag mit Alkohol und Aether und lässt ihn im Vacuum über SO_4H_2 trocknen. Der getrocknete und pulverisirte Niederschlag wird in Ammoniak gelöst und mit absolutem Alkohol fractionirt gefällt. Die dritte Fällung mit Alkohol und Aether gewaschen, über SO_4H_2 getrocknet, zeigt folgende Eigenschaften:

1. Sie ist leicht löslich in Wasser; die Lösung ist fast klar.
2. Aus der wässrigen Lösung entwickelt sich beim Kochen Ammoniak, und gleichzeitig bildet sich an den Wänden des Gefässes ein krystallinischer Niederschlag, der sich in HCl unter mässiger Gasentwicklung löst.
3. Mit BaCl_2 entsteht in der Lösung ein ziemlich starker Niederschlag, der sich durch Kochen mit HCl noch verstärkt.

Ein Theil des so aus dem Harn erhaltenen carbaminsauren Kalks wurde in Wasser gelöst und destillirt, die flüchtigen Bestandtheile in schwacher HCl aufgefangen. Das Destillat wurde zur Trockne verdunstet und im Rückstande das Ammoniak als Platindoppelsalz bestimmt.

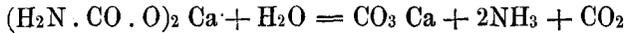
Während der Destillation bildet sich nach und nach auf dem Boden des Gefässes ein Niederschlag von kohlensaurem Kalk. Dieser

1) Berichte der sächs. Akademie der Wissenschaften. 1875. S. 177.

2) Drechsel u. Abel, Archiv für Physiologie und Anatomie 1891. S. 236.

Niederschlag wird filtrirt, gewaschen und getrocknet, gegläht und gewogen.

Nach der erhaltenen Menge von Calciumoxyd wird die Menge der Kohlensäure berechnet. Wenn die wässrige Lösung von carbaminsaurem Kalk sich beim Kochen nach der Formel:



zersetzt, so muss die Analyse 2 Moleküle NH_3 für ein CO_2 geben, während in unserer ersten Bestimmung das Verhältniss von Ammoniak zu Kohlensäure wie 1,2 : 1 war. Es ist uns auch später niemals gelungen, in unseren zahlreichen Versuchen das Verhältniss von Ammoniak zur Kohlensäure wie 2 : 1 zu erhalten.

So haben wir auch versucht, die Carbaminsäure mit Hilfe von Weinsäure zu zersetzen, selbstverständlich unter Beobachtung der nöthigen Cautelen; die Kohlensäure wurde im Kaliapparat aufgefangen und gewogen. Auch diese Methode giebt sehr grosse Differenzen; wir geben als Beispiel die Resultate von 4 Analysen:

1. $\text{NH}_3 : \text{CO}_2 =$	0,6 : 1
2. " " =	0,53 : 1
3. " " =	1,7 : 1
4. " " =	2,9 : 1

Betrachtet man aber die von Drechsel und Abel gewonnenen Resultate näher, so kann man sich der Ansicht nicht verschliessen, dass sie in ihrem Bestreben, die Carbaminsäure durch die Zerlegungsreaction nachzuweisen, nicht viel glücklicher gewesen sind. Nur eine der ausgeführten Analysen entspricht ziemlich genau der Formel, alle anderen differiren gewaltig. Wodurch diese Schwierigkeiten entstehen, lässt sich mit Bestimmtheit auch nach unseren Versuchen nicht sagen. Es ist sicher, dass man bei sorgfältigem Arbeiten das Vorkommen von Harnstoff im Niederschlage durchaus vermeiden kann¹⁾;

1) Um mir hierüber Gewissheit zu verschaffen und die eventuelle Fehlergrenze kennen zu lernen, habe ich noch folgende Versuche angestellt:

20 g vollkommen reinen und aschefreien Harnstoffs — das Präparat enthielt 46,57 Proc. N, ber. 46,66 Proc. N — wurden in einem halben Liter Wasser gelöst und der Lösung concentrirte Kalkmilch — es wurden dazu 20 g Aetzkalk mit Wasser gelöscht — zugesetzt. Das Gemisch wurde 20 Minuten lang tüchtig geschüttelt, hierauf von dem überschüssigen Kalkhydrat filtrirt und mit 50 cm³ einer 50 proc. Chlorcalciumlösung, dem etwas kohlensaurer Kalk zugesetzt wurde, von Neuem geschüttelt. Jetzt wurde die Flüssigkeit von kohlensaurem Kalk filtrirt und das Filtrat mit der fünffachen Menge absoluten, eiskalten Alkohols gemischt. Nach 24stündigem Stehen bei 0° wurde die Flüssigkeit von dem abgeschiedenen käsigen Niederschlage filtrirt und wie üblich mit Alkohol, dann mit Aether nachgewaschen. Hierauf im Vacuum über SO_4H_2 getrocknet. Der trockne Niederschlag

aber für den Augenblick lassen wir die Frage offen: Besteht, wie Drechsel und Abel voraussetzen, eine bis jetzt unbekannte Verbindung, die bei ihrer Zersetzung Kohlensäure und Ammoniak liefert? Sicher ist, dass alle Niederschläge mit schwefelsauren Salzen stark verunreinigt sind. Einmal haben wir im Niederschlage auch flüchtige Fettsäuren gefunden. Wir destillirten den Niederschlag von carba-

wurde mit Wasser verrieben, vom Ungelösten abfiltrirt und eine kleine Probe des Filtrates auf Carbaminsäure geprüft.

Die Lösung trübt sich beim Stehen, und beim Kochen giebt sie einen deutlichen Niederschlag von kohlensaurem Kalk, wobei allem Anscheine nach kein Ammoniak entweicht. Um über die Anwesenheit von Ammoniak uns Gewissheit zu verschaffen, wurde der ganze Rest des Filtrates in einem Kolben unter Durchleitung von reiner Luft zum Kochen erhitzt und die entweichenden und abgekühlten Dämpfe in wenig Salzsäure aufgefangen. Die salzsaure Lösung mit etwas Platinchlorid auf dem Wasserbade verdunstet, hinterliess 0,0004 g des Doppelsalzes entsprechend 0,00029 g NH_3 . Der in dem Kolben hinterbliebene Kalk wurde in wenig Essigsäure gelöst und mit oxalsaurem Ammon gefüllt. Nach dem Glühen war die Menge des erhaltenen $\text{CaO} = 0,0934$ g.

Der Versuch wurde noch einmal mit ähnlichem Resultate wiederholt. Die Menge des erhaltenen Platinsalmiaks betrug 0,0006 g = 0,00043 g NH_3 . Die Menge des aus der Lösung abgeschiedenen Kalkes war = 0,1202 g.

Es geht hieraus hervor, dass der Niederschlag, in welchem kaum wägbare Spuren von Ammoniak zu finden sind, ziemliche Mengen einer Calciumverbindung enthält, welche beim Kochen kohlensauren Kalk abscheidet. Die Ursache hiervon liegt in der nicht unbeträchtlichen Löslichkeit des Calciumhydroxyds in Alkohol. Nach unseren Bestimmungen sind in 100 Theilen 80 Proc. Alkohols bei 20° 0,0094 g CaO_2H_2 löslich. Diese Löslichkeit wird durch Gegenwart von CaCl_2 noch erhöht. Man konnte immerhin denken, dass die von uns gefundenen Spuren von NH_3 doch von der Zerlegung des Harnstoffes durch den Kalk schon in der Kälte herrühren. Die erste Stufe der Hydratation des Harnstoffes ist eben carbaminsaures Ammoniak — $\text{CON}_2\text{H}_4 + \text{H}_2\text{O} = \text{NH}_3 \cdot \text{COONH}_4$. — War diese Voraussetzung richtig, so müsste in einer längere Zeit gekochten Harnstofflösung die Menge des carbaminsauren Kalkes eine grössere sein. Der Versuch hat diese Voraussetzung nicht bestätigt. Ein $\frac{1}{2}$ Liter 2 $\frac{1}{2}$ proc. Harnstofflösung wurde 2 Stunden lang unter Erneuerung des verdampfenden Wassers gekocht und nach dem Erkalten wie oben auf Carbaminsäure verarbeitet. Wir erhielten hier 0,0006 g Platinsalmiak = 0,000043 g NH_3 .

Bei der Verarbeitung des Harnes auf Carbaminsäure nach der Vorschrift Drechsel's gehen also in den schliesslich Carbaminsäure enthaltenden Niederschlag (gutes Auswaschen vorausgesetzt) neben Spuren einer Ammoniak gebenden Substanz nicht unbeträchtliche Mengen von Kalk über, welche, sei es infolge der Verarbeitung, sei es beim Trocknen, Kohlensäure enthalten, denn der getrocknete und hernach in Wasser gelöste Niederschlag giebt stets beim Erwärmen geringe Mengen von Calciumcarbonat. Wir sind daher nur dann berechtigt, auf die Gegenwart von carbaminsaurem Kalk in dem Niederschlag zu schliessen, wenn das Filtrat davon bei gelindem Erwärmen nicht allein Trübung von kohlensaurem Kalk, sondern auch deutliche und wägbare Mengen von Ammoniak giebt. Nencki.

minsaurem Calcium nach Ansäuern mit Schwefelsäure und fanden in dem Destillate saure Reaction. Einige Reactionen, die der Niederschlag gab, sowie die Thatsache, dass wir im normalen Hundeharn schon Essigsäure mit Spuren von Buttersäure gemengt gefunden hatten, führten uns zu dem Schluss, dass es sich hierbei wesentlich um Essigsäure handele. Die Menge der Essigsäure im Niederschlage betrug 0,1 g in 0,75 g. Ob der Harn ausser dem neutralen Calciumsalz noch ein basisches Salz der Carbaminsäure enthält, das vermögen wir nicht mit Bestimmtheit anzugeben. Aber nimmt man die Gegenwart dieses Salzes an, so wären einige Beobachtungen erklärlich, die man bei den Zersetzungsreactionen der Kalksalzniederschläge macht. Für uns z. B. steht es ausser allem Zweifel, dass die chemische Synthese der Carbaminsäure, die wir bei unseren physiologischen Versuchen öfters anwenden mussten, mehr oder minder stabile Kalksalze ergibt. In der Mehrzahl der Fälle zersetzt sich z. B. das carbaminsaure Calcium in wässriger Lösung sehr schnell, und manchmal erhält man im Gegentheil merkwürdig stabile Lösungen, die sich erst nach einiger Zeit trüben oder bei stärkerer Erwärmung. Dieselbe Verschiedenheit in der Stabilität der wässrigen Lösung des carbaminsauren Calciums haben wir in den Niederschlägen aus dem Hundeharn beobachtet. Im Allgemeinen beruht der sicherste Beweis für die Gegenwart von Carbaminsäure nach unserer Erfahrung darauf, dass die Trübung der wässrigen Lösung des Kalksalzes rasch eintritt und schon bei Zimmertemperatur. Das ist ein sichererer Beweis, als die Bildung eines Niederschlages beim Kochen. In den Fällen, wo die wässrige Lösung sich nicht rasch trübte, haben wir dieselbe mitunter dadurch hervorrufen können, dass wir die wohlverschlossenen Lösungen eine Viertelstunde lang in den Brutschrank bei 39° stellten. Diese Verschiedenheit in der Stabilität der Kalksalze der Carbaminsäure, sowohl derjenigen, die auf synthetischem, als derjenigen, welche auf analytischem Wege erhalten wurden, lässt uns voraussetzen, dass wir in dem Niederschlage vielleicht nicht nur ein Salz, sondern ein Gemisch eines basischen und eines neutralen Salzes hatten. Um alle Fehlerquellen zu vermeiden, haben wir uns übrigens immer überzeugt, ob der nach dem Stehen entstandene krystallinische Niederschlag nur aus Calciumcarbonat bestand und die Flüssigkeit beim Kochen auch NH_3 entwickelte. Dieser Niederschlag löste sich stets klar in Essigsäure, ohne grosse Gasentwicklung; das konnte man aber bei den kleinen Quantitäten von Calciumcarbonat, mit denen wir es hier zu thun hatten, auch nicht anders erwarten. Suspendirt man so kleine Mengen von kohlensaurem Kalk

in Wasser und zersetzt ihn, so kann man sich leicht überzeugen, dass auch in diesem Fall die Gasentwicklung ganz unbedeutend ist.

Unsere weiteren Resultate stimmen in einem Punkt mit denen der Herren Drechsel und Abel nicht überein. Nach ihrer Angabe ist in der Norm Carbaminsäure weder im Menschen- noch im Hundeharn zu finden. Sie nehmen ferner an, dass die Gegenwart von Carbaminsäure im Harn der Pflanzenfresser sich durch die alkalische Reaction dieses Harnes erklären lässt. Zunächst sei bemerkt, dass nicht nur der Harn der Pflanzenfresser, wie der der Kaninchen und Ziegen (der auch die Reaction der Carbaminsäure zeigt), eine alkalische Reaction hat. Auch der Harn der Hunde, namentlich kurz nach der Mahlzeit entleert, reagirt zuweilen alkalisch.¹⁾ Das ist eine Thatsache, die wir während unserer Versuche mehr als einmal beobachtet haben. Ausserdem aber konnten wir das Vorkommen von Carbaminsäure ohne Zweifel zufällig im sauren Harn der Pferde feststellen. Ferner haben wir mehrere Male alle charakteristischen Reactionen der Carbaminsäure im normalen sauren Hunde- und Menschenharn, sowie auch in dem sauren Harn von Gänsen mit extirpirter Leber constatirt. Um die Carbaminsäure im normalen Menschenharn nachzuweisen, wurden 2 mal je 500 ccm eines Harngemisches genau nach der Methode von Drechsel verarbeitet: In beiden Versuchen erhielten wir positive Resultate.

Auch normaler Hundeharn wurde 4 mal daraufhin untersucht. In 3 Fällen erhielten wir die charakteristischen Reactionen der Carbaminsäure: Im 4. Fall erhielten wir, trotz wiederholter Untersuchung und trotz alkalischer Reaction nur einmal eine kaum nennenswerthe Trübung und eine schwache Ammoniakentwicklung beim Erwärmen der wässrigen Kalksalzlösung.

Acht Untersuchungen, die wir mit dem Harn von Hunden mit Venenfistel anstellten, haben uns nun durch dabei beobachtete Reactionen gezeigt, dass der Harn operirter Hunde mehr Carbaminsäure enthielt, als der normaler Thiere. An einem Hund, dessen Harn vor der Operation keine Carbaminsäure enthielt, versuchten wir nun zu entscheiden, ob dies Vorkommen von Carbaminsäure im Harn operirter Thiere von der Operation im Allgemeinen und bis zu welchem Punkte im Besonderen abhängt. 3 Tage nach der Operation erhielten wir im Harn dieses Hundes einen Kalksalzniederschlag, der alle cha-

1) In einer letzthin veröffentlichten Abhandlung des Herrn Professor John J. Abel (The University Record of Michigan, June 1892, p. 46) macht er die Angabe, dass der Hundeharn, der durch Zugabe von Kalk zum Futter alkalisch gemacht wurde, merkliche Mengen von Carbaminsäure enthalte.

rakteristischen Reactionen der Carbaminsäure zeigte. Die Zersetzung dieses Niederschlages gab uns zugleich das beste Resultat, das wir je erhalten haben. Die Ammoniakmenge verhielt sich zur CO_2 -menge wie 1,7:1. Dieses Ergebniss hat uns den Weg für unsere ferneren Arbeiten nach dieser Richtung gezeigt. Zunächst musste nunmehr festgestellt werden, ob eine vermehrte Ausscheidung von Carbaminsäure bei den Hunden eintritt, deren Harn schon vor der Operation diese Säure enthielt. Allerdings war eigentlich schon vorauszusehen, wie schwierig es sein würde, die Carbaminsäure genau zu bestimmen. Zunächst wurde die durch den Harn absorbirte Kohlensäure durch Luft ausgetrieben; dann fügten wir irgend eine organische Säure (Weinsäure, Oxalsäure) hinzu und bestimmten die Carbaminsäure nach der Menge der nach Zusatz der organischen Säure freigewordenen Kohlensäure. Diese Versuche gaben schon an sich sehr schwankende Resultate; erhitzt man aber am Schluss der Operation nicht, so werden die Resultate noch differenter. Hierdurch findet aber wieder eine bedeutende Zersetzung des Harnstoffes statt. So zersetzten sich 0,317 g Harnstoff in 50 ccm einer 2 Proc. während einer halben Stunde erhitzten Lösung. Auch die Kohlensäure in dem Kalkniederschlage aus dem Harn lässt sich durch dieses Verfahren nicht bestimmen. Harnstoff, der die Bestimmung hindern könnte, ist hier freilich nicht vorhanden, aber der Niederschlag enthält noch andere, weiter oben erwähnte Körper. Solange man aber nicht genau die Menge der Carbaminsäure im Harn bestimmen und alle anderen organischen Körper (flüchtige Fettsäuren u. s. w.), die im Kalksalzniederschlage enthalten sind, gänzlich entfernen kann, kann von genauen Resultaten nicht die Rede sein.

Wir mussten uns also mit einer approximativen Bestimmung der Carbaminsäure begnügen, die auf der Stärke der Reaction und der erhaltenen Ammoniakmenge basirte. Jedenfalls halten wir uns zu der Versicherung für berechtigt, dass die Zersetzungsreaction der Carbaminsäure in dem vor der Operation gelassenen Harne viel schwächer ist, als später, wenn die Venenfistel angelegt ist. Vier vergleichende Analysen, die wir nach dieser Richtung machten — bei einem Hunde war neben der Venenfistel auch noch Ligatur um die Leberarterie angelegt —, gaben uns durchaus übereinstimmende Resultate.

Die Schwierigkeiten, die sich uns auf diesem Wege entgegenstellten, führten uns zu Versuchen auf anderer Grundlage. Wir studirten die Wirkung von synthetisch dargestellter Carbaminsäure, die in den Magen und in das Blut operirter und nicht operirter Thiere eingeführt wurde. Die in den Magen eingeführte Carbaminsäure

bringt toxische Wirkungen nur bei Hunden mit der Eck'schen Venen-fistel hervor. Die Harnanalyse von normalen und operirten Hunden ergab die folgenden Resultate:

Normaler Hund, 20,2 kg schwer, erhält 10 g carbaminsaures Natrium per os. Schied aus in 24 Stunden:

0,105 g Ammoniak und 13,5 g Harnstoff (nach Knop-Hüfner)
Ammoniak zu Harnstoff wie 1 : 128.

Operirter Hund, 15,6 kg schwer, erhält 10 g carbaminsaures Natrium per os. Intensive Vergiftungserscheinungen. Schied in 24 Stunden nach Einführung der Carbaminsäure aus:

0,8727 g Ammoniak und 9,25 g Harnstoff
Ammoniak zu Harnstoff wie 1 : 10,6.

Dabei muss allerdings bemerkt werden, dass bei diesem Hunde (siehe Hund Nr. 19. 26—28. Februar im chemischen Theil dieser Arbeit) das Verhältniss von Ammoniak zu Harnstoff auch in den Tagen, welche diesem Versuche vorausgingen, ein ziemlich hohes war. Die Untersuchungen zur Entscheidung der Frage, ob die Carbaminsäure, auf die eine oder andere Weise dem Hunde beigebracht, in den Harn übergeht, ergaben die folgenden Resultate:

200 cem normalen Hundeharns gaben bei den ersten Alkohol-fällen 0,363 g Kalksalze. Eine gleiche Menge Harn eines operirten Hundes gab 1,5308 g der gleichen Zusammensetzung. Der Niederschlag der Kalksalze des normalen Hundeharns zeigte selbst in toto gelöst nicht die geringste Spur von Carbaminsäurereaction; während das kleinste Partikelchen im Niederschlage des Harns des operirten Hundes bei geringer Temperaturerhöhung eine deutliche Trübung zeigte, die sich in Säuren unter Gasentwicklung und Freiwerden von Ammoniak leicht löste.

Vergeblich haben wir versucht, eine fixe, leicht zu isolirende Verbindung der Carbaminsäure zu bekommen: wir liessen auf die reinen Salze der Carbaminsäure verschiedene Aldehyde, sodann Chlorkohlensäure, Acetylchlorid, Benzoylchlorid und ähnliche Körper, einwirken. Aber es gelang uns nicht, ein in alkalischen Lösungen unlösliches oder wenig lösliches Salz irgend eines Metalles mit Carbaminsäure zu erhalten; in den sauren Lösungen trat aber stets Zersetzung mit Carbonatbildung ein. So war es uns auch unmöglich, die Carbaminsäure im Blut und im Harn genau zu bestimmen. Auch bei dem Nachweis der Carbaminsäure im Blute von 2 Hunden mit Venen-fisteln, die sich in dem Höhestadium der Vergiftung befanden, hielten wir uns an die Drechsel'sche Methode. Die Hunde wurden durch Arterieneröffnung während des comatösen Zustandes getödtet. Das Blut wurde direct in absolutem, auf 0° abgekühlten Alkohol aufge-

fangen. Dann wurde das Coagulum durch Filtration abgetrennt und das Coagulum und die Flüssigkeit auf die Gegenwart von Carbaminsäure geprüft: beide enthielten beträchtliche Mengen Carbaminsäure, wenigstens nach der Menge der erhaltenen Kalksalze (ungereinigt) zu urtheilen.

Wir haben Grund genug, vorauszusetzen, dass die chemischen Prozesse, welche die Grundlage der physiologischen Verbrennung bilden, sich vermitteltst protoplasmatischen Eiweisses vollziehen, dessen chemische Constitution im höchsten Grade labil und unbeständig ist. So ist auch die Thatsache interessant, dass die Carbaminsäure — die die letzte Umwandlungsstufe des Albumins in Harnstoff, also das Endproduct der Verbrennung der Eiweissstoffe im lebenden Organismus ist — auch eine im höchsten Grade labile und unbeständige Verbindung ist.

Die Methode Ludwig's und seiner Schüler Schmiedeberg, Bunge, Frey, Schröder u. A., verschiedene Lösungen in überlebende Organe getödteter Thiere einzuführen, hat der Physiologie grosse Dienste geleistet. Man weiss, Dank der Arbeiten von Schröder¹⁾, besonders was die Leber betrifft, dass 0,16—0,87 g kohlen-saures oder ameisensaures Ammoniak zu 900—1500 ccm Blut zugesetzt beim Durchgang durch die Leber sich in Harnstoff verwandeln. Minkowski²⁾ hat diese Resultate durch seine Betrachtungen über den Stoffwechsel der Gänse, denen die Leber extirpirt wurde, vervollständigt. Normale Gänse scheiden 1—4,5 g Harnsäure, je nach der Ernährung, oder 60—70 Proc. des Gesamtstickstoffes als Harnsäure aus, während bei Gänsen mit extirpirter Leber die Harnsäuremenge auf 0,5—0,25 g oder 3—4 Proc. des Gesamtstickstoffes herabsinkt. Während hingegen die Menge des ausgeschiedenen nicht 9 bis 18 Proc. des Gesamtstickstoffes übersteigenden Ammoniaks nach der Exstirpation der Leber bis auf 50—60 Proc. steigt. Dasselbe wird hauptsächlich in Form von milchsaurem Ammoniak ausgeschieden. Man kann also auf Grund der Arbeiten dieser Autoren sagen, dass die Leber das Organ ist, wo bei den Säugethieren der Harnstoff und bei den Vögeln die Harnsäure gebildet wird.

Es sind 24 Jahre her, dass O. Schultzen und der eine von uns³⁾ beobachteten, dass die Amidosäuren, wie Leucin und Glykokoll, die man durch Hydratation der Eiweissstoffe erhält, in den Orga-

1) Archiv f. experm. Path. u. Pharm., Bd. 15. S. 364—402.

2) Ebenda. Bd. 21. S. 40.

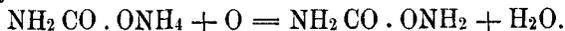
3) Ber. d. Berl. chem. Ges., 1869. S. 566 und Zeitschrift f. Biologie. Bd. 8. S. 124.

nismus eingeführt als Harnstoff ausgeschieden wurden. Wir hatten damals schon die Hypothese aufgestellt, dass diese Amidosäuren sich im Organismus oxydiren und in Carbaminsäure verwandeln, und dass das carbaminsaure Ammoniak, indem es Wasser abgibt, seinerseits in Harnstoff sich umwandelt.¹⁾ Diese Hypothese gewann an Wahrscheinlichkeit, als Drechsel²⁾ das Vorkommen der Carbaminsäure im Blute constatirte. Jetzt, wo es vollständig bewiesen ist, dass im Organismus der Säugethiere der Harnstoff aus carbaminsaurem Ammoniak gebildet wird, sei es gestattet, den bei dieser Umwandlung sich vollziehenden chemischen Process zu analysiren, sowie auch den der Bildung der Uramidosäuren etwas genauer zu betrachten.

Man kann den Harnstoff ausserhalb des Organismus sowohl aus cyansaurem, aus auch kohlsaurem resp. carbaminsaurem Ammon erhalten. Die erste Bildungsweise ist die bekannte Harnstoffsynthese von Wöhler.³⁾ Bassarow⁴⁾ zeigte in Kolbe's Laboratorium, dass kohlsaures oder carbaminsaures Ammoniak, auf 130—140° erhitzt, sich theilweise zu Harnstoff umwandeln. Von besonderer Wichtigkeit aber für die Erklärung der Harnstoffbildung im Thierkörper sind die Untersuchungen Drechsel's.⁵⁾

Er hat zunächst gezeigt, dass bei der Oxydation von Glykokoll, Leucin, Tyrosin, sowie überhaupt aller stickstoffhaltigen Kohlenstoffverbindungen in alkalischer Lösung stets Carbaminsäure sich bildet. Sodann fand er, dass bei der Elektrolyse des carbaminsauren oder kohlsauren Ammoniaks mit Wechselströmen, wenn auch in geringer Menge, Harnstoff entsteht. Selbst bei gleichgerichtetem Strome wurde, sobald in der als Elektrolyt angewendeten Lösung des carbaminsauren Ammons feinvertheilter Platinmoor suspendirt war, ein geringer Theil des Salzes zu Harnstoff umgewandelt. Da nun die Elektrolyse mit Wechselströmen auf gleichzeitiger Oxydation und Reduction beruht, so erklärt Drechsel⁶⁾ die Bildung des Harnstoffes aus carbaminsaurem Ammon nach folgendem Schema:

1. Oxydation:



1) l. c. u. M. Nencki: „Die Wasserentziehung im Thierkörper“. Berl. chem. Ber. 1872. S. 890.

2) Ber. d. sächs. Akademie d. Wissenschaften. 1875. S. 177.

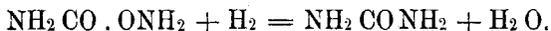
3) Poggendorf's Annalen. Bd. 12. S. 53; Bd. 15. S. 627.

4) Liebig's Annalen. Bd. 146. S. 142.

5) l. c. u. Journal f. prakt. Chem. Bd. 22. S. 476.

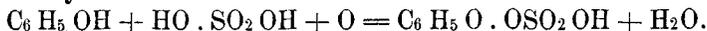
6) Beiträge zur Physiologie, C. Ludwig zu seinem 70. Geburtstage gewidmet. Leipzig 1886. S. 1.

2. Reduction:

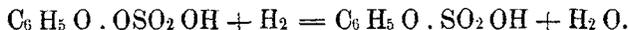


In gleicher Weise erklärt er die Vereinigung zweier Molecüle, z. B. die Phenolätherschwefelsäurebildung, wie sie bei der Elektrolyse mit Wechselströmen oder im Organismus stattfindet.

1. Oxydation:



2. Reduction:



Drechsel vertritt auch die Ansicht, dass im Organismus die Bildung des Harnstoffes aus carbaminsaurem Ammon nach dem obigen Schema und zwar auf elektrolytischem Wege zu Stande kommt.

Entspricht nun diese Annahme der Wirklichkeit? Es steht fest, dass die chemischen Umsetzungen in lebendigen Organismen auf gleichzeitiger Oxydation und Reduction beruhen. Beim Schmelzen organischer Stoffe mit Kalihydrat findet gleichzeitig Oxydation und Reduction statt, und wir können z. B. durch Schmelzen von Eiweiss mit Kalihydrat fast alle die Producte erhalten, die durch die den Lebensprocess der Eiweissgährung bewirkenden Spaltpilze daraus gebildet werden. Nach Hoppe-Seyler wirkt Palladiumwasserstoff mit Luft und Wasser geschüttelt gleichzeitig oxydirend und reducirend. Die Oxydulsalze des Eisens und Kupfers, eine grosse Anzahl organischer Stoffe, die namentlich in alkalischer Lösung stark reducirend wirken (Aldehyde, Ketone u. s. w.), wie überhaupt alle Verbindungen, die schon mit dem molecularen atmosphärischen Sauerstoff in Reaction treten, können mehr oder weniger die Bildung der gleichen Umsetzungsproducte zur Folge haben, die als Producte des thierischen Stoffwechsels auftreten. Von dem lebendigen thierischen Protoplasma ist es bekannt, dass es stark reducirend wirkt und in steter Wechselwirkung mit dem atmosphärischen Sauerstoff sich befindet, überhaupt bei Ausschluss von Sauerstoff in den inerten, todten Zustand übergeht.

Drechsel zeigte, dass ähnlich wie durch die aufgezählten Körper auch durch die Wechselströme die chemischen Processe, wie sie sich im Thierkörper abspielen, nachgemacht werden können. Wir sehen, dass hier verschiedene Ursachen die gleiche Wirkung haben, eben nur deshalb, weil ihnen der gleiche Effect, nämlich die gleichzeitige Oxydation und Reduction gemeinschaftlich ist.

Sind es nun gerade die galvanischen Ströme, welche z. B. in der Leber die Umwandlung des carbaminsauren Ammoniaks zu Harnstoff oder in den Magendrösen die Zerlegung des Kochsalzes in freie

Salzsäure und Alkalihydroxyd resp. -carbonat bewirken? Wir denken, die entscheidende Antwort hierauf können erst später unsere Nachfolger geben, wenn mehr thatsächliches Material vorhanden und eine präzisere Fragestellung möglich sein wird. Die eine Thatsache ist sicher, dass selbst die Vereinigung zweier Molecüle, wie z. B. Hippursäure- oder Aetherschwefelsäurebildung, bei den Durchblutungsversuchen nur bei gleichzeitiger Oxydation, d. h. nur wenn arterielles Blut den Geweben zugeführt wird, möglich ist.

Man könnte den Vorgang auch so erklären, dass das reducirende protoplasmatische Eiweiss den vom Oxyhämoglobin entnommenen molecularen Sauerstoff (ähnlich wie der Benzaldehyd beim Uebergang in Benzoesäure) in seine beiden Atome spaltet, wovon das eine Atom z. B. bei der Hippursäurebildung das Glykokoll und die Benzoesäure, unter Abspaltung von Wasser zu der Verbindung: $C_6H_5CO \cdot O \cdot NH \cdot CH_2CO_2H$ oxydirt.

Die Verbindung: $C_6H_5CO \cdot O \cdot NH \cdot CH_2CO_2H$ aber, sowie die hypothetischen von Drechsel: $NH_2 \cdot CO \cdot O \cdot NH_2$ oder $C_6H_5 \cdot O \cdot O \cdot SO_2 \cdot OH$, sind in freiem Zustande nicht bekannt und wohl auch nicht existenzfähig, namentlich in Gegenwart des leicht oxydablen protoplasmatischen Eiweisses. Dieses letztere müsste den hypothetischen Zwischenverbindungen den Sauerstoff sofort entziehen und sie so in Hippursäure resp. Harnstoff und Phenolätherschwefelsäure überführen. Diese Hypothese steht an innerer Wahrscheinlichkeit der Drechsel'schen nicht nach und macht die an sich unwahrscheinliche Annahme des nascirenden Wasserstoffes in unseren Geweben entbehrlich. —

Auf gleiche Weise wie die Harnstoffbildung muss auch die Bildung der Uramidosäuren, die ja nichts Anderes als substituirte Harnstoffe sind, in der Leber vor sich gehen. Ausserhalb des Organismus werden diese Säuren bekanntlich entweder durch directe Addition von Cyansäure zu den Amidosäuren oder durch Erhitzen mit Harnstoff unter Abspaltung von Ammoniak erhalten. Die Bildung der Uramidosäure im Thierkörper wurde von E. Salkowski¹⁾ gelegentlich seiner Untersuchung über das Verhalten des Taurins im Organismus entdeckt. Kurz darauf constatirte Salkowski²⁾, dass auch die eingenommene meta-Amidobenzoesäure vom Menschen und Hunde als Uramidobenzoesäure ausgeschieden wird.

Das gleiche Verhalten wird von Dr. J. Pruszyński³⁾ für die

1) Virchow's Archiv. Bd. 58. S. 28 u. 45.

2) Zeitschrift für physiol. Chem. Bd. 7. S. 94.

3) Gazeta lekarska. Jahrg. 1889. Nr. 48.

ortho- und para-Amidosalicylsäure bestätigt. Nach Blendermann¹⁾ wird das Tyrosin theilweise als Uramidosäure ausgeschieden, und vor Kurzem fand J. Ville²⁾, dass die Sulfanilsäure von Hunden ebenfalls als Sulfanilcarbaminsäure = $C_6H_4 \begin{matrix} \diagup NH \cdot CO \cdot NH_2 \\ \diagdown SO_3H \end{matrix}$ ausgeschieden wird. —

Die Bildung der Uramidosäuren im Organismus findet nur dann statt, wenn in den eingeführten Amidosäuren die Amidogruppe (NH₂) als solche vorhanden ist. Die Angabe Schultzen's³⁾, dass das Sarkosin = CH₃NH·CH₂·CO₂H im Thierkörper sich mit Carbaminsäure verbindet, wurde nicht bestätigt. Nach Naunyn⁴⁾, Baumann und v. Mering⁵⁾ wird das Sarkosin unverändert ausgeschieden. Nach Salkowski⁶⁾ geht neben dem unveränderten Sarkosin ein kleiner Theil als Methylharnstoff in den Harn über. Interessant ist es aber, dass die Angaben des schon damals psychisch schwer kranken Mannes — Schultzen starb einige Jahre später an Paralyse der Irren — Veranlassung wurde zu Untersuchungen, welche seine Vermuthung bezüglich des Modus der Harnstoffbildung bestätigten. —

Gleichwie das Sarkosin verhält sich nach unserer Beobachtung die para-Acetylamidosalicylsäure = C₆H₃·(OH)·(CO₂H)·(NH·COCH₃). Diese Säure, in welcher also ein Amidwasserstoff durch ein Säureradical ersetzt ist, passirt den Thierkörper unverändert. Ein Hund, 18 kg schwer, erhielt während 3 Tagen je 6 g der acetylrten Säure, die er ohne alle Beschwerden mit seinem Futter verzehrte. Der gesammelte Harn wurde zum Syrup verdunstet, mit Alkohol extrahirt und nach dem Verdunsten des Alkohols aus dem Filtrate die unveränderte Säure durch Salzsäure krystallinisch gefällt. Einmal umkrystallisirt, schmolz das Präparat bei 218° C. und ergab bei der Elementaranalyse mit der Formel: C₆H₃(OH)·CO₂H·(NHCOCH₃) übereinstimmende Zahlen. Berechnet C. 55,38 Proc., H. 4,61 Proc. und 7,18 Proc. N gef. C. 55,20 Proc., H. 4,82 Proc. und 7,4 Proc. N. Mehr als 70 Proc. der verfütterten Säure wurden aus dem Harn wiedergewonnen. Ein anderes Umwandlungsproduct war darin nicht vorhanden. —

Wir wählten zu unseren Versuchen absichtlich dieses Acetyl-

1) Berliner chem. Berichte. 1882. S. 1206.

2) Comptes rendus. T. 114. p. 228, 1892.

3) Berl. chem. Ber. 1872. S. 578.

4) Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1876. S. 399.

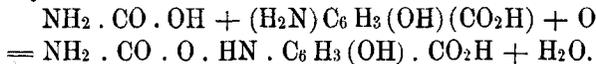
5) Berl. chem. Ber. Bd. 8. S. 584. 1875.

6) Ebenda. S. 638.

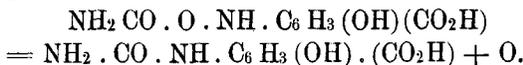
product, weil nach der in unserem Laboratorium gemachten Beobachtung des Herrn Dr. Pruszyński (l. c.) gerade die para-Amidosalicylsäure = $C_6H_3(CO_2H) \cdot (OH) \cdot (NH_2)$; $CO_2H : OH : NH_2 = 1 : 2 : 5$ sich besonders leicht mit Carbaminsäure verbindet und selbst nach Dosen bis zu 10 g pro die von grösseren Hunden als Uramidosäure ausgeschieden wird. —

Da die Uramidosäuren substituirte Harnstoffe sind, so muss auch ihre Bildungsstätte in der Leber sein. Thiere mit möglichst vollständig entfernter Leber würden voraussichtlich eingeführte Amidobenzoensäure oder Amidosalicylsäure unverändert ausscheiden. Analog der Harnstoff- oder Hippursäurebildung lässt sich der chemische Vorgang z. B. für die Uramidosalicylsäure durch folgende Gleichung formuliren:

1. Oxydation:



2. Reduction:



Wir lassen es hier offen, ob die Sauerstoffentziehung durch das reducirende protoplasmatische Eiweiss oder durch den nascirenden Wasserstoff oder auf eine andere Weise geschieht. —

Ueber das Verhalten derjenigen Amidosäuren, welche von Säugethieren als Uramidosäuren ausgeschieden werden, im Organismus der Vögel liegen bis jetzt keine Versuche vor. Nach Minkowski (l. c.) wird bei den Vögeln durch die Leberexstirpation die Harnstoffbildung respective -ausscheidung nicht beeinflusst und scheint hier die Leber vorzugsweise die Bildungsstätte der Harnsäure zu sein. Gerade mit Rücksicht hierauf und mit Rücksicht auf die Beobachtung von Jaffé¹⁾, wonach von den Vögeln die eingeführte Benzoensäure nicht als Hippursäure, sondern in Verbindung mit dem Ornithin²⁾ als Ornithursäure ausgeschieden wird, dürften bei Vögeln Fütterungsversuche mit Taurin, Amidobenzoensäure oder Sulfanilsäure von besonderem Interesse sein.

Das im ersten Theile dieser Untersuchungen entworfene Bild der Carbaminsäurevergiftung wurde erst erhalten, nachdem wir die Carbaminsäure im Harn aufgefunden und als die Folge der wesentlichsten Störung im Stoffwechsel der Hunde mit Pfortaderfistel erkannt haben.

1) Berliner chem. Berichte. 1877. S. 1925 u. 1878, S. 406.

2) Nach den kürzlich publicirten Untersuchungen Drechsel's (Berichte der sächs. Akad. 1892. S. 115) ist das Ornithin = $C_5H_{12}N_2O_2$ eine Diamidovaleriansäure.

Unzweifelhaft spielt die Carbaminsäure eine wichtige Rolle bei verschiedenen Erkrankungen, auch dürfte die z. B. von Haller worden bei Diabetes mellitus und bei interstitieller Hepatitis constatirte vermehrte Ammoniakausscheidung zum Theil von Carbaminsäure im Harn herrühren. Es ist sicher, dass die Untersuchungen auf Carbaminsäure im Blute und Harn, namentlich sobald es gelingt, sie quantitativ zu bestimmen, uns ein besseres Verständniss verschiedener pathologischer Zustände verschaffen werden.

Es bleibt unentschieden, ob bei den Säugethieren die Leber das einzige Organ ist, das aus carbaminsaurem Ammoniak Harnstoff bildet, da Hunde mit fast gänzlich extirpirter Leber oder mit Venenfistel und unterbundener Leberarterie noch immer Harnstoff in ihrem Harn hatten, was mit Rücksicht auf die letzten Versuche W. v. Schröder's¹⁾ mit Haiischen wohl zu beachten ist. Diese Thiere (*Scyllium catulus*) überlebten die Leberextirpation 70 Stunden, und man hat keine Harnstoffabnahme in ihren Muskeln beobachtet; es resultirt daraus, dass Leberextirpation nicht den in den Muskeln enthaltenen Harnstoff beeinflusst.

Es entsteht ferner die Frage, wo das carbaminsaure Ammoniak gebildet wird, das sich in den Leberzellen in Harnstoff verwandelt. Die Auflösung und Umwandlung der Eiweissstoffe in Albumosen und Peptone findet im Magen und im Darne statt, und durch die Wände dieses letzteren Organes werden sie resorbirt. Ammoniak entsteht nur im Dickdarne, wo eine geringe Menge Eiweiss durch die darin enthaltenen Bacterien eine tiefere Zersetzung erleidet. Man könnte voraussetzen, dass die durch das Blut der Pfortader in die Leber gelangten Albumosen und Peptone hier Veränderungen erleiden, dass hier durch eine tiefere Zersetzung carbaminsaures Ammoniak gebildet wird, das seinerseits in den Leberzellen sich sofort in Harnstoff umwandeln würde. Aber diese Voraussetzung wird dadurch hinfällig, dass gerade dann, wenn die Leberzellen fettig degenerirt oder atrophirt sind, im Blute und im Gewebe der Venenfistelhunde am meisten Carbaminsäure gefunden wird. Gerade während dieser Periode kann das Thier am wenigsten Injectionen von carbaminsaurem Natrium und Fleischnahrung vertragen.

Wir kommen also, unter Ausschluss der zwei ersten Annahmen, zu der dritten Hypothese, dass es in erster Linie die Leberarterie ist, die den Leberzellen das carbaminsaure Ammoniak zuführt. Schon weiter oben wurde gesagt, dass überall, wo die Oxydation stickstoff-

1) Zeitschrift f. physiol. Chem. 14. S. 576—598.

haltiger organischer Körper in alkalischer Flüssigkeit stattfindet, als letztes Product der Verbrennung sich Carbaminsäure bildet; und gerade diese Bedingungen sind in unseren Geweben vorhanden. Die Pfortader bringt nur so viel Carbaminsäure in die Leber, als sie Blut aus der Milz, dem Pankreas und den Drüsen der Darmschleimhaut empfängt. Diese Drüsen aber sind gerade während des Verdauungsprocesses der Sitz sehr starker Stoffwechsel und Oxydationsvorgänge.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. III.)

Schema der Venennaht und der Fisteloperation.

Fig. I. Erster Moment der Operation: die beiden Venen sind durch eine Reihe Nähte vereinigt V. p. — Vena portae; v. c. — Vena cava inf.; *aaaa* — Naht, welche die beiden Venen vereinigt.

Fig. II. Zweiter Moment der Operation: die Silberfäden der Schere gehen durch die Venen. V. p. — Vena portae; v. c. Vena cava inf.; *aaaa* — erste, untere Nahtreihe; *d, d*, — Ein- und Austritt der Silberfäden der Schere. *F, F*, — Silberfäden der Schere; *N, N*, — Spitzen der Silberfäden; *S* — Schere; *M* — Ligatur, um die Schere zu lenken.

Fig. III. Dritter Moment der Operation: die beiden Venen sind durch die zweite, obere Nahtreihe vereinigt. V. p. Vena portae; v. c. — Vena cava inf.; *bbbb* — obere Nahtreihe; *c, c* — Sicherheitsnaht; *F, F*, — Silberfäden der Schere; *N, N*, — Spitzen der Silberfäden, *S* — Schere; *M* — Scharnier der Schere. Die Zeichnung ist nicht ganz deutlich, indem die linke Sicherheitsligatur in einer etwas zu grossen Entfernung von den linken Nähten, die die Venenwände vereinigen, angebracht ist.

Fig. IV. Anbringen der Nähte auf die Venenwände: *aaaa* — erste, untere Nahtreihe, *bbbb* — zweite, obere Nahtreihe; *c, c*, — Sicherheitsnaht; *d, d*, — Ein- und Austritt der Scheren; *L* — Schnittlinie der Scheren.

Fig. V. Scheren. *M* — Ligatur, um die Schere zu lenken; *F, F*, — Silberfäden; *N, N*, — Scherenspitzen.

Berichtigungen.

Seite 164 lies statt Tafel VIII Tafel III.
 = 165 = = = VIII = III.
 = 175 = = = VII = III.



Fig. V.

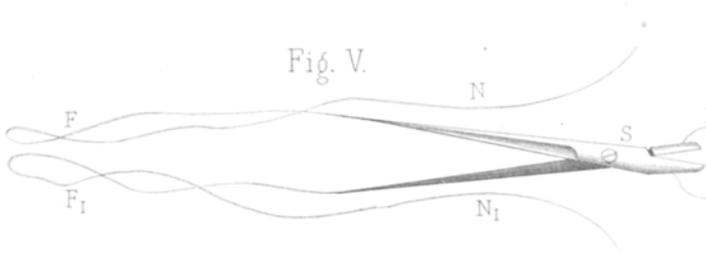


Fig. I.

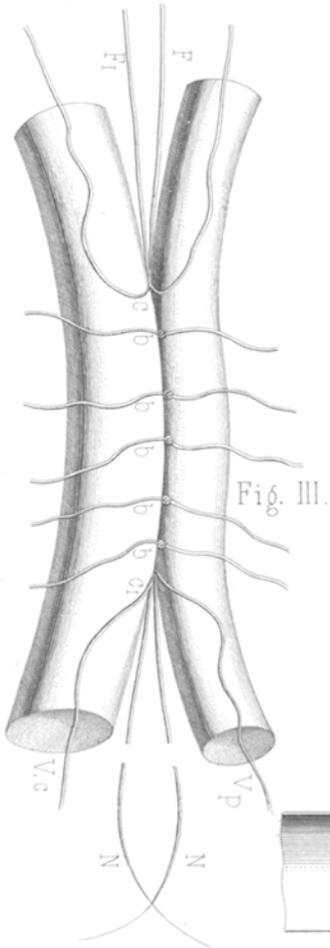
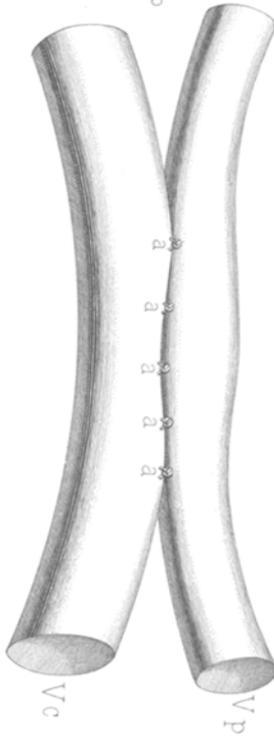


Fig. III.

Fig. II.

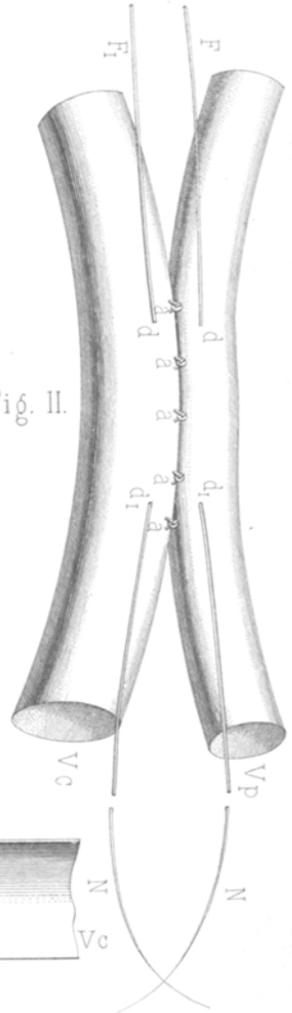


Fig. IV.

