

III.

Zur Lehre von der Urämie.

Von Dr. Alexander Petroff aus Kasan.

Die schon im Jahre 1851 von Frerichs*) aufgestellte und noch in demselben Jahre in seiner Schrift: „die Bright'sche Nierenkrankheit und deren Behandlung“ näher begründete Theorie zur Erklärung der Urämie wurde von der Mehrzahl des medicinischen Publicums mit lebhafter Theilnahme aufgenommen. Dennoch ist seitdem fast kein Jahr verflossen, wo nicht eine oder die andere Einwendung erschienen wäre, gegründet meistens auf pathologisch-anatomische Untersuchungen und klinische Beobachtungen. So zweifelt Schottin**), nachdem er bei vielen von gestörter Harnausscheidung begleiteten pathologischen Zuständen Harnstoff im Schweiss nachgewiesen, an der Möglichkeit einer Umsetzung des Harnstoffs in kohlensaures Ammoniak im Organismus. In einer zweiten Schrift***) spricht er sich dahin aus, dass auch einige andere Stoffe, wie schwefelsaures Kali und schwefelsaures Natron, in's Blut injicirt, die Funktionen des Nervensystems beträchtlich stören, indem sie eine Reihe von Erscheinungen hervorrufen, ähnlich denen, welche bei Injection von kohlensaurem Ammoniak in's Blut beobachtet werden. Deshalb hält er diese letzteren nicht für urämische und glaubt den Grund der Urämie in einer Hemmung der Stoffmetamorphose überhaupt (nämlich in einer Vermehrung der Extractivstoffe im Blut), in einer Störung der Endosmose zwischen

*) Ueber die Erscheinungen und das Wesen der Urämie (Vierordt's Arch. f. phys. Heilk. 1851. X. 399—431).

**) Ueber die chemischen Bestandtheile des Schweisses (Vierordt's Arch. f. phys. Heilk. 1852. XI. 88).

***) Beiträge zur Charakteristik der Urämie (Vierordt's Arch. f. phys. Heilk. 1853. Heft 1).

Blut und Geweben, vielleicht auch in einer Verminderung der Oxydationsfähigkeit des Blutes im Allgemeinen suchen zu müssen. Reuling *), der mit Hülfe eines äusserst empfindlichen Reagens — des Haematoxylinpapiers — Ammoniak in ausgeathmeter Luft entdeckte, fand den Gehalt derselben an Ammoniak nicht in allen Fällen der Urämie vergrössert, weshalb er auch glaubt, dass die Umsetzung des Harnstoffs in kohlensaures Ammoniak nicht der einzige Grund der Urämie sei, sondern dass urämische Erscheinungen zuweilen auch durch andere Ursachen hervorgerufen werden könnten, z. B. durch Vermehrung der Extractivstoffe im Blut. Endlich wurde diese Vermehrung der Extractivstoffe von Hoppe **) thatsächlich bewiesen. Er fand in 1000 Theilen Blutserum eines urämischen Kranken 1,27 Harnstoff und 8,6 Extractivstoffe, also dreimal soviel, als im normalen Blutserum. Dieses führte ihn zur Annahme, dass die Extractivstoffe auch in den Muskeln vermehrt sein müssten. Er überzeugte sich in der That von der Richtigkeit dieser Annahme, als er in einem anderen Falle von Urämie in 1970 Grm. Muskelfleisch — 0,408 Grm. Kreatin fand — das Fünffache des von Schlossberger bestimmten normalen Kreatin-gehaltes der Muskeln.

Der Umfang dieses Aufsatzes erlaubt mir nicht, auch die klinischen Beobachtungen von Güterbock ***), von L. Meyer †), besonders von Buhl ††) und Anderen näher zu besprechen. Die Meisten von ihnen bemühten sich neben der nachgewiesenen beträchtlichen Anhäufung von Harnstoff, die Abwesenheit von kohlensaurem Ammoniak im urämischen Blute zu beweisen. Alle diese Thatsachen jedoch konnten Frerichs Theorie nicht gänzlich stürzen, weil die Eigenschaften des von ihm angenommenen Ferments, wel-

*) W. Reuling, Ueber den Ammoniakgehalt der expirirten Luft und sein Verhalten in Krankheiten mit besonderer Rücksicht auf Urämie. Inaugural-Abhandl. Giessen, 1854.

**) Dritter ärztlicher Bericht über das Arbeitshaus im Jahre 1853. Berlin, 1854.

***) Bericht über die Cholera-Epidemie in Berlin während des Jahres 1852. Berlin, 1853.

†) Beitrag zur Pathologie des Cholera-Typhoids (Virchow's Arch. VI. 471).

††) Mittheilungen aus der Pfeuffer'schen Klinik. Epidemische Cholera (Zeitschrift f. ration. Med. 1855. VI.).

ches die Umsetzung des Harnstoffs in kohlensaures Ammoniak bewirken soll, und die Bedingungen der Bildung dieses Ferments im Organismus uns unbekannt sind.

Es eröffneten aber ein anderes, noch unbetretenes Feld für Einwendungen die von Frerichs gemachten Versuche Urämie bei Thieren künstlich hervorzurufen und die von ihm angestellten Injectionen von kohlensaurem Ammoniak in's Blut. Indessen bisher hatte sie Niemand wiederholt; erst Oppler*) nahm diese Seite der Frage wieder auf. Bei seinen Beschäftigungen im Laboratorium des pathologischen Instituts zu Berlin, unter Anleitung des Prof. Hoppe, überzeugte er sich durch eine ganze Reihe von Untersuchungen, „dass Frerichs zweite und dritte Voraussetzung**) und somit die darauf begründete Theorie bei genauer Prüfung als irrig erscheint, dass vielmehr der Grund der urämischen Erscheinungen in ganz anderen Verhältnissen gesucht werden müsse.“ Das Resultat seiner Injectionen von kohlensaurem Ammoniak in's Blut drückt er mit folgenden Worten aus: „Während wir dort bei der urämischen Intoxication die Depression des gesammten Nervensystems auf das vollständigste ausgeprägt sehen, begegnen wir hier nur den Zeichen der Irritation desselben; — kohlensaures Ammoniak wirkt als Reiz- und Erregungsmittel, sobald es in das Blut der Thiere kommt, werden dieselben unruhig, springen in die Höhe, würgen und erbrechen; sodann folgen heftige Convulsionen, die sich entweder nach kurzer Zeit bei vollkommener Munterkeit des Thieres verlieren oder zum Tode führen (Oppler, l. c. 265).“ Als er, um künstlich Urämie hervorzurufen, die Ureteren unterband, oder die Nieren exstirpirte, und Harnstoff in die Vena jugularis einiger der nephrotomirten Thieren injicirte, fand er weder im Blut, noch in den Secreten Spuren von kohlensaurem Ammoniak, wäh-

*) Beiträge zur Lehre von der Urämie (Virchow's Arch. 1861. XXI. 260).

**) Frerich's Voraussetzungen sind folgende: 1) Es ist eine bekannte Eigenschaft des Harnstoffs unter günstigen Einflüssen sich leicht in kohlensaures Ammoniak umzuwandeln. 2) Im Blute Urämischer lässt sich stets das kohlensaure Ammoniak chemisch nachweisen. 3) Injectionen von kohlensaurem Ammoniak in das Blut von Thieren bringen die Symptomengruppe der Urämie hervor. (Oppler l. c. 264.)

rend die Menge des Harnstoffs und der Extractivstoffe im Blut einerseits, und die Menge der Extractivstoffe in den Geweben (des Kreatins und Leucins in den Muskeln) andererseits — abnorm vergrössert war.

Angeregt von den Angaben Oppler's, begann ich das Studium der Erscheinungen künstlich hervorgerufener Urämie und will hier die Resultate der, auf den Rath und unter der Beihülfe der Herren Proff. Bidder und C. Schmidt, von mir angestellten Untersuchungen mittheilen.

Bevor ich aber von meinen Untersuchungen rede, will ich in wenigen Worten die Methode mittheilen, der ich bei denselben folgte.

Um urämische Erscheinungen bei Katzen und Hunden künstlich hervorzurufen, exstirpirte ich den Thieren, nachdem ich sie chloroformirt hatte, in gewöhnlicher Weise, zu beiden Seiten der Wirbelsäule eingehend, die Nieren, wobei ich mich bemühte, das Bauchfell so wenig als möglich zu verletzen. Die Anwendung des Chloroforms liess in den meisten Fällen die Operation gelingen. — Um Blut für die chemischen Analysen zu erhalten, öffnete ich in verschiedenen Zeiträumen nach der Operation die Vena jugularis. Das Blut fing ich in zwei verschiedenen Gefässen auf, und bestimmte gesondert den Harnstoff und das kohlensaure Ammoniak. Um jeden Verdacht einer möglichen Umsetzung des Harnstoffs in kohlensaures Ammoniak in dem schon gelassenen Blute zu beseitigen, goss ich meist eine gewisse Menge absoluten Alkohol in die beiden, zur Aufnahme des Blutes bestimmten, Gefässe. Ausserdem that ich einige Tropfen Essigsäure in das Gefäss, welches das zur Prüfung auf Harnstoff bestimmte Blut aufnahm; diese Blutmenge, abgewogen, liess ich 24 Stunden an einem kalten Ort, filtrirte sie sodann, verdampfte das Filtrat auf einem Dampfbade und behandelte den erhaltenen Rückstand zuerst mit Wasser, dann mit absolutem Alkohol, um so viel wie möglich von den Salzen und Fetten zu entfernen; darauf liess ich ihn langsam unter dem Schwefelsäure-Apparat krystallisiren. Nach einer solchen Behandlung gelang es mir, zuweilen unter dem Mikroskope und selbst mit

blossem Auge die langen prismatischen Nadeln des Harnstoffs, dendritisch gruppirt, zu unterscheiden; zuweilen aber sah ich unter anderen Krystallen bloss Octaëder, welche das Vorhandensein von Harnstoff-Chlornatrium vermuthen liessen. Um diese Vermuthung zur Gewissheit zu erheben, that ich gewöhnlich kaltgesättigte Oxalsäure-Lösung zu dem obigen Rückstande, filtrirte den neugewonnenen Rückstand ab, wusch ihn mit heissem Wasser aus, krystallisirte die im Filtrat befindlichen oxalsauen Salze und behandelte sie sodann mit Kalkhydrat, um auf diese Weise reinen Harnstoff zu erhalten. In Fällen, wo das Mikroskop schon vorher Harnstoff nachgewiesen, bestimmte ich, nachdem ich die Lösung mit salpetersaurem Silberoxyd und Barytmischung behandelt, die Menge des Harnstoffs durch Filtriren mit salpetersaurem Quecksilberoxyd. — Ich stimme vollkommen mit Oppler überein, wenn er meint, dass das Nachweisen des Harnstoffs im Blut und besonders das Darstellen desselben in reinem Zustande keine leichte und mühevolle Arbeit sei. — Den zweiten, gleichfalls abgewogenen, zur Bestimmung des kohlensauren Ammoniaks gewählten Theil des Blutes destillirte ich ungesäumt im Wasserbade, wobei der zur Aufnahme des Destillats bestimmte Ballon mit dem Kugelapparat in Verbindung stand, welcher verdünnte Salzsäure oder $\frac{1}{10}$ Normalschwefelsäure (20 Ccm.) enthielt, je nach der Methode, welche ich zur Bestimmung des Ammoniaks anwandte. Im ersten Falle verdampfte ich das Destillat, zusammen mit der Salzsäure aus dem Kugelapparate, im Dampfbade und prüfte den trockenen Rückstand mit Platinchlorid; im zweiten Falle filtrirte ich das Destillat, nachdem ich $\frac{1}{10}$ Normalschwefelsäure aus dem Kugelapparate hinzugefügt, mit $\frac{1}{10}$ Normal-Natronlösung. Auf diese Weise bestimmte ich die Menge des freien *) Ammoniaks im Blut. Zu dem nach der Destillation erhaltenen Rückstande setzte ich Alkohol und ein wenig schwache Natronlösung (5—10 Ccm. Normal-Natronlösung) hinzu, destillirte ihn von Neuem auf die beschriebene Art und bestimmte so das Ammoniak, welches sich in gebundenem Zustande im Blute befand.

*) Unter der Bezeichnung „freies Ammoniak“ ist hier und im Folgenden stets kohlensaures, im Gegensatze zu dem an Chlorwasserstoffsäure, Milchsäure und anderen stärkeren Säuren gebundenen Ammoniak zu verstehen.

— Auf dieselbe Art bestimmte ich das Ammoniak in der Galle, im Mageninhalt und in anderen Flüssigkeiten. In den Fällen, wo ich zu wenig Material hatte, um auf Harnstoff und Ammoniak getrennt prüfen zu können, begnügte ich mich mit Destilliren der mit absolutem Alkohol behandelten und mit Essigsäure angesäuerten Flüssigkeit. Den Rückstand übergoss ich sogleich mit absolutem Alkohol und prüfte ihn auf Harnstoff.

1. Versuch. Am 9. November 1861 um 11 Uhr Morgens wurde eine ziemlich grosse Katze, nach vorheriger Chloroformirung, nephrotomirt. Das Peritoneum war unverletzt geblieben, Blut sehr wenig verloren und die Katze nach der Operation vollkommen munter, ausser dass etwa eine halbe Stunde nach der Operation die hinteren Extremitäten sich in einem paretischen Zustande *) befanden. Den ganzen Tag hindurch konnte ich keine Veränderung an dem Thiere bemerken. Am folgenden Tage war die Katze etwas schwächer und nicht so munter; es zeigten sich aber weder Neigung zum Schlaf, noch Erbrechen. Um 11 Uhr Morgens tödtete ich sie durch einen Schnitt am Halse, erhielt aber nur eine geringe Menge Blut. Bei der Section waren alle Organe in normalem Zustande, ich bemerkte nur eine geringe Sugillation unter dem Peritoneum, der operirten Stelle gegenüber, und ein geringes röthliches Exsudat in der Bauchhöhle. Das Blut wurde in einem absoluten Alkohol und einige Tropfen Essigsäure enthaltenden Gefäss aufgefangen; die Galle und der Mageninhalt wurden sogleich mit absolutem Alkohol und Essigsäure übergossen, alles abfiltrirt und die Filtrate im Wasserbade destillirt. In den zur Trockene eingedampften Destillaten gab die Platinchloridlösung einen geringen gelben krystallinischen Niederschlag. Die bei der Destillation erhaltenen Rückstände wurden mit absolutem Alkohol und Wasser behandelt **) und krystallisirt; unter dem Mikroskop zeigten sich aber bloss Octaëder. Nach Behandlung derselben mit Oxalsäure und Kalihydrat konnten weder Mikroskop, noch Reagentien Spuren von Harnstoff nachweisen.

2. Versuch. Am 20. November um 3 Uhr Nachmittags wurde eine Katze nephrotomirt. Nach dem Erwachen aus der Chloroformnarkose war sie vollkommen munter, nur zeigte sich, wie beim vorigen Versuche, eine vorübergehende Parese der hinteren Extremitäten. Am anderen Tage war die Katze vollkommen ruhig; erst gegen Abend wurde sie etwas matter, ging aber noch umher; in der einmal erbrochenen Masse waren Reste unverdauter Nahrung zu unterscheiden. Am Morgen

*) Prof. Bidder erklärt diese Parese durch eine Aenderung in der Richtung des Blutlaufes: das Blut strömt, nach Wegnahme der Nieren und Unterbindung der Nierenarterien, in grösserer Menge als sonst zu dem unteren oder hinteren Theile des Rückenmarkes, übt einen Druck auf dasselbe aus und bedingt dadurch eine Parese, die verschwindet, sobald eine Ausgleichung durch collaterale Bahnen stattgefunden hat.

**) Zum Rückstande der Galle wurde ausserdem Bleioxydhydrat nebst einigen Tropfen basischen essigsauren Bleioxyds hinzugethan, um die Gallensäuren zu fällen.

des 22. November fand ich sie in einem schläfrigen Zustande liegen; sie war sehr schwach und beachtete den Anruf wenig. Von Mittag an vermehrte sich die Schlafsucht und das Thier fiel in einen comatösen Zustand, wobei es ab und zu leise stöhnte und geringe Zuckungen zeigte. Um 3 Uhr tödtete ich es durch einen Schnitt in den Hals. Bei der Section zeigte sich die Gallenblase von einer flüssigen schwarzen Galle straff gefüllt, der Magen war etwas zusammengezogen und enthielt eine kleine Menge zäher gelblich-grünlicher Flüssigkeit; unter dem Peritoneum entsprechend den Operationsstellen sah ich Blutextravasate und in der Bauchhöhle eine beträchtliche Menge röthlicher Flüssigkeit. — Ich erhielt 21,3854 Grm. Blut. In gewöhnlicher Weise mit Alkohol und Essigsäure versetzt wurde dieses Blut filtrirt und destillirt; das Destillat prüfte ich mit Platinchlorid. Ich fand 0,0011 Grm. Ammoniak. In den zur Trockene eingedampften Destillaten der Galle, des Mageninhalts und des Peritonealexsudats gab das Platinchlorid ebenfalls einen Niederschlag von Platin-Salmiak. Harnstoff konnte ich nirgends entdecken, weder nach der Behandlung mit Wasser und Alkohol, noch nach der Beimischung von Oxalsäure und Kalkhydrat.

3. Versuch. Am 30. November um 2 Uhr Nachmittags wurde, wie früher, eine Katze nephrotomirt. Als sie aus der Chloroformnarkose endlich erwacht war, war sie ziemlich schwach, weil bei der Operation etwas mehr Blut, als gewöhnlich, vergossen worden. Als sie aufstand, bemerkte ich keine Parese der hinteren Extremitäten. Am folgenden Tage zeigten sich keine besonderen krankhaften Erscheinungen, ausser dass sie am Abend mehrere Mal erbrach, anfangs unverdaute Speisereste, später eine gelblich-grünliche, zähe, dicke Masse, die mit absolutem Alkohol und Essigsäure behandelt und destillirt, im eingedampften Destillat mit Platinchlorid einen gelben Niederschlag gab. Am 1. December gegen Mittag fand ich die Katze in einem schweren Schlaf, aus dem sie nicht zu erwecken war. Bald darauf begann sie zu stöhnen und es zeigten sich Zuckungen, die sich mehr und mehr verstärkten; nicht selten wurden sie von Schütteln und Opisthotonus unterbrochen. Um 2 Uhr Nachmittags fand ich die Katze todt, aber noch nicht erstarrt. Bei der Section fand ich in der Pia mater des Rückenmarks und in der Gehirns substanz selbst etwas mehr Blut, als gewöhnlich; in den Lungen dagegen wenig Blut; das Herz und die grossen Venen waren von nicht geronnenem Blut angefüllt; die Leber und die Milz waren ebenfalls blutreich; die Gallenblase war ziemlich reichlich gefüllt; der Magen contrahirt und enthielt ein wenig dicke, zähe Flüssigkeit; an der operirten Stelle waren Spuren einer leichten Peritonitis. Ich erhielt nur 12,5386 Grm. Blut, welches, auf die besprochene Weise bearbeitet, 0,0008 Grm. Ammoniak gab. Galle und Mageninhalt enthielten ebenfalls Ammoniak. Harnstoff konnte ich nirgends entdecken.

Diese 3 Versuche waren genügend, um in mir die Ueberzeugung aufkommen zu lassen, dass bei Hemmung der Nierenfunction stets Ammoniak im Blute und in den Excreten vorhanden sei. Nicht bloss in Fällen völliger Entwicklung der künstlich er-

zeugten Urämie, sondern auch schon 24 Stunden nach der Operation, als noch gar keine urämischen Anfälle bemerkt worden waren, konnte eine kleine Menge Ammoniak nachgewiesen werden. Diese Menge war jedoch so gering, dass das auf dem Filtrum gesammelte Platinsalmiak als ein kaum bemerkbarer gelber Anflug erschien; die Menge desselben war zuweilen ganz unwägbar, Prof. C. Schmidt zweifelte jedoch nicht im geringsten an dessen Gegenwart. Auch in den beiden anderen Fällen war die von mir erhaltene Ammoniakmenge gering, was sich jedoch völlig erklärt, wenn man erwägt: 1) dass ich nur geringe Quantitäten Material zur Untersuchung hatte und 2) dass ich die zu untersuchenden Flüssigkeiten vor dem Destilliren gewöhnlich mit Essigsäure ansäuerte; denn, wenngleich ich mich überzeuete, dass selbst beim Zusetzen von Alkohol und Essigsäure das in den Flüssigkeiten enthaltene Ammoniak in's Destillat übergehen kann, so konnte doch, da ich kaum die Hälfte der ursprünglichen Flüssigkeit überdestillirte, ein Theil des Ammoniaks in der nicht übergegangenen Flüssigkeit zurückgeblieben sein.

Wenn die Resultate meiner Versuche den von Oppler erhaltenen gänzlich entgegengesetzt sind, so glaube ich es dem Unterschiede der von uns angewendeten Untersuchungsmethoden zuschreiben zu müssen. Wie schon bemerkt, überzeuete ich mich, dass bei Destillation von Flüssigkeiten, die völlig mit Essigsäure gesättigtes Ammoniak enthalten, d. h. so gesättigtes Ammoniak, dass die Flüssigkeiten merklich sauer reagiren, das Ammoniak dieser Flüssigkeiten in das Destillat übergehe. Wenn ich 2—10 Tropfen reines Ammoniak nahm, soviel Essigsäure hinzugoss, dass die Flüssigkeit recht sauer reagirte, diese in einen Alkohol enthaltenden Ballon that und im Wasserbade destillirte, so konnte, nachdem gegen $\frac{2}{3}$ des Volumens der genommenen Flüssigkeit in's Destillat übergegangen waren, das Platinchlorid im Rückstande oft gar kein Ammoniak nachweisen, — während es, zum Destillat zugegossen, einen beträchtlichen Niederschlag von Platinsalmiak gab. Daraus entnehme ich, dass auch das im Blut und anderen organischen Flüssigkeiten enthaltene Ammoniak in's Destillat übergeht, wenn man diese Flüssigkeiten mit Alkohol versetzt und mit Essigsäure

bis zu merklich saurem Reagiren ansäuert. — Weitere Versuche überzeugten mich, dass das essigsaure Ammoniak nicht nur beim Destilliren, sondern auch beim Eindampfen auf dem Dampfbade sich verflüchtigen kann. Um das nachzuweisen, sättigte ich reines Ammoniak (5—20 Ccm.) bis zu stark saurem Reagiren mit Essigsäure und dampfte es vorsichtig auf dem Dampfbade bis zur Trockene ein. Das später zu dem kaum merklichen bräunlichen Rückstande hinzugegossene Platinchlorid zeigte nicht die geringsten Spuren von Ammoniak.

Oppler's Untersuchungsmethode dagegen will ich mit seinen eigenen Worten anführen: „Die zu untersuchende Flüssigkeit übergoss ich sofort mit dem 2—3fachen Volumen Alkohol, setzte, um das etwa anwesende kohlensaure Ammoniak zu binden, einige Tropfen Essigsäure hinzu, filtrirte dann, verdunstete das Filtrat, extrahirte den Rückstand mit Aether; einen Theil des verdunsteten Aetherextracts untersuchte ich mit Platinchlorid auf Ammoniak;..... (Oppler l. c. 267).“ — Nach dem, was ich gesagt habe, ist es nicht zu verwundern, dass Oppler bei dem von ihm angewandten Verfahren kein Ammoniak erhielt. Wenn bei Prüfungen auf Ammoniak schon das Filtriren keine zu empfehlende Procedur ist, so muss beim Verdunsten des Filtrats — wenn selbst das darin enthaltene Ammoniak durch Essigsäure gebunden wäre — alles Ammoniak sich verflüchtigen. Wenn Oppler nach seiner Methode in einem Falle untrüglich Ammoniak fand (Oppler l. c. Vers. 3. 270), so muss ich glauben, dass vorher eine sehr grosse Menge desselben in dem Blute vorhanden gewesen sein muss. Die kleinen Quantitäten aber, mit denen ich es in angeführten 3 Versuchen zu thun hatte, erfordern die äusserste Vorsicht. Deshalb wage ich die Aufmerksamkeit noch darauf zu wenden, dass ich zum Rückstande des abgedampften Destillats das Platinchlorid gewöhnlich zugleich mit ein wenig absoluten Alkohol und Aether hinzugoss. In einem Falle, wo ich das Platinchlorid zu dem Destillat selbst (von dem ich ziemlich viel hatte) hinzugoss, erhielt ich erst nach zwei Tagen einen geringen Niederschlag; in einem anderen Falle zeigte sich der Niederschlag gar nicht.

Zu solchen Resultaten gelangt, machte ich noch 4 Versuche,

um nach Exstirpation der Nieren den quantitativen Ammoniakgehalt des Blutes und der Excrete zu bestimmen. Da aber von Katzen nur wenig Material für die Untersuchungen zu gewinnen war, so machte ich die folgenden Versuche — an Hunden *).

4. Versuch. Am 22. Januar 1862 um 2 Uhr Nachmittags wurden einem ziemlich grossen Hunde beide Nieren exstirpirt. Nachdem er sich vom Chloroform erholt hatte, war er etwas schwach. Am Abend des nächsten Tages fand ich ihn in schläfrigen Zustande; er kehrte sich ungern um, wenn man ihn anrief, und erbrach einige Mal. Am Morgen des 24. Januar lag er in tiefem Schläfe, wobei sich recht heftige Zuckungen zeigten, die mit leichteren Schütteln abwechselten; der Herzschlag war sehr rasch, das Athmen sehr schwer. Ich öffnete die V. jugul. und fing in 2 schon absoluten Alkohol enthaltenden Gefässen das Blut zur quantitativen Bestimmung des Ammoniaks und des Harnstoffs auf. Das für die Bestimmung des Ammoniaks gewählte Blut destillirte ich im Wasserbade und nachdem ich zum Destillat 20 Ccm. $\frac{1}{10}$ Normal-Schwefelsäure aus dem Kugelapparate zugegossen, titrirte ich es mit $\frac{1}{10}$ Normal-Natronlösung. Auf diese Weise geben 99,752 Grm. Blut — 0,0282 Grm. freies Ammoniak. Zu dem beim Destilliren erhaltenen Rückstande goss ich absoluten Alkohol und 5 Ccm. Normal-Natronlösung und destillirte von Neuem. Beim Titriren des Destillats mit $\frac{1}{10}$ Normal-Natronlösung erhielt ich 0,0155 Grm. gebundenes Ammoniak. Das zur Bestimmung des Harnstoffs gewählte Blut, nachdem es 24 Stunden in der Kälte gestanden, filtrirte ich, verdampfte das Filtrat auf dem Dampfbade, setzte Wasser und absoluten Alkohol hinzu und liess es krystallisiren; unter dem Mikroskop sah ich neben Cholestearin, Würfel und Octaëder von Chlornatrium, unter anderen auch die langen Nadeln des Harnstoffs. Beim Titriren desselben mit salpetersaurem Quecksilberoxyd erhielt ich in 104,54 Grm. Blut — 0,031 Grm. Harnstoff. Nachdem ich sodann den Niederschlag mit Schwefelwasserstoff bearbeitet, suchte ich den Harnstoff mit Hilfe anderer Reagentien. — Die nach der Section herausgenommene Galle und den Mageninhalt übergoss ich mit absolutem Alkohol und einigen Tropfen Essigsäure, destillirte sodann und prüfte beide mit Platinchlorid. Ich fand in 17,523 Grm. Galle — 0,0021 Grm. Ammoniak; in 22,36 Grm. Mageninhalt — 0,0012 Grm. Ammoniak. Den Rückstand prüfte ich auf Harnstoff, von dem ich nur Spuren fand. — Bei der Section bemerkte ich an der operirten Stelle eine mässige Peritonitis; die Gallenblase war stark gefüllt; die Organe der Unterleibshöhle waren reich an Blut.

*) Das Blut eines gesunden Hundes enthält nach meinen Untersuchungen gar kein freies Ammoniak; dagegen fand ich in 108,687 Grm. desselben — gebundenes 0,0003 Grm. (oder 0,0031 auf 1000 Th.). Prof. C. Schmidt erklärt das Vorhandensein des letzteren aus der zersetzenden Einwirkung des zum Blut zugegossenen Natron auf die Albuminate desselben, eine Einwirkung, die gewiss bei allen aufgeführten Untersuchungen stattgefunden hat, deren geringes Maass aber weit hinter dem Quantum des Ammoniaks zurückbleibt, das in dem Blut nephrotomirter Thiere sich nachweisen liess.

5. Versuch. Am 2. Februar um 10 Uhr Morgens nephrotomirte ich einen ziemlich grossen Hund. Am 3. Februar um 10 Uhr Morgens noch vor Entwicklung urämischer Symptome, als der Hund noch ganz munter war, öffnete ich die Vena jugul., fing etwas Blut in 2 Gefässe auf, liess aber den Hund noch am Leben. 76,5979 Grm. Blut, in der beschriebenen Weise bearbeitet, gaben — 0,0022 Grm. freies und 0,0061 Grm. gebundenes Ammoniak. In 96,85 Grm. des zur Harnstoffbestimmung gewählten Blutes war Harnstoff vorhanden, ein Fehler aber erlaubte nicht, ihn quantitativ zu bestimmen. Am 4. Februar um 10 Uhr Morgens, bei stark entwickelten urämischen Erscheinungen (Erbrechen, Schwäche, Schläfrigkeit, Zuckungen, Coma etc.), öffnete ich nochmals die V. jugul. und nahm Blut zur Analyse. 82,744 Grm. Blut gaben — 0,0207 Grm. freies und 0,0116 Grm. gebundenes Ammoniak. 113,44 Grm. Blut gaben — 0,063 Grm. Harnstoff. Die Galle und den Mageninhalt theilte ich in 2 Hälften, um den Harnstoff und das Ammoniak gesondert bestimmen zu können. 6,724 Grm. Galle enthielten — 0,0012 Grm. freies und 0,0008 Grm. gebundenes Ammoniak; 41,77 Grm. Mageninhalt enthielten 0,0010 Grm. freies und 0,0032 Grm. gebundenes Ammoniak. In den beiden anderen Hälften der Galle und des Mageninhalts fand ich eine unbedeutende Menge Harnstoff. Bei der Section war der Blutgehalt der Häute des Gehirns und Rückenmarks normal; die Lungen waren etwas trocken und crepitirten nur wenig; Leber und Milz waren dunkelroth, blutreich; der Magen enthielt eine beträchtliche Menge alkalisch reagirender Flüssigkeit; die Gallenblase war stark gefüllt; an der operirten Stelle waren nur geringe Sugillationen zu bemerken.

6. Versuch. Am 17. Februar um 3 Uhr Nachmittags nephrotomirte ich einen ziemlich grossen Hund. Er erwachte sogleich nach der Operation aus der Narkose und war recht munter. Am 18. Februar um 3 Uhr Nachmittags, noch vor Entwicklung urämischer Erscheinungen, öffnete ich die V. jugul., nahm etwas Blut in 2 Gefässe, liess den Hund aber am Leben. 88,745 Grm. Blut enthielten 0,0088 Grm. freies und 0,0157 Grm. gebundenes Ammoniak. In 82,63 Grm. des zur Prüfung auf Harnstoff bestimmten Blutes fand ich auf die bekannte Art Spuren davon. Am 19. Februar um 3 Uhr Nachmittags bei vollkommen entwickelten urämischen Symptomen, öffnete ich nochmals die V. jugul., nahm eine neue Menge Blut, liess aber den Hund wieder am Leben. 141,68 Grm. Blut enthielten jetzt 0,0494 Grm. freies und 0,0317 Grm. gebundenes Ammoniak. Obwohl dieser zweite Blutverlust dem Hunde einige Erleichterung zu verschaffen schien, so dauerte der Schlaf doch fort und der Herzschlag war sehr rasch. Eine Stunde später zeigten sich Schütteln und Zuckungen, die Extremitäten waren kalt und die Respiration sehr erschwert. Der Hund wurde erdrosselt. — Bei der Section fand ich das Herz von noch ungeronnenem Blute angefüllt; im Gefäss, in welchem es gesammelt wurde, gerann es nach einigen Minuten. Nach 24 Stunden wurde es gewogen, sodann das Serum vom Kuchen getheilt und beides gewogen. 130,955 Grm. Blut enthielten 69,66 Grm. Serum und 61,295 Grm. Kuchen. Serum und Kuchen wurden mit absolutem Alkohol nebst einigen Tropfen Essigsäure übergossen (der Kuchen war vorher mit einer Scheere fein geschnitten worden); einige Stunden später wurden sie destillirt und die Rückstände auf Harnstoff geprüft. Das Serum enthielt

0,0065 Grm. Ammoniak und gar keinen Harnstoff; der Kuchen dagegen — 0,042 Grm. Harnstoff und kein Ammoniak. (Es war dieses übrigens jener Fall, wo ich das Platinchlorid zum Destillat selbst goss, von dem ich gegen 100 Ccm. besass.) Die Galle und den Mageninhalt theilte ich, wie im vorhergehenden Versuche, in 2 Theile. 9,805 Grm. Galle gaben 0,0022 Grm. freies und 0,0014 Grm. gebundenes Ammoniak; 32,56 Grm. Mageninhalt — 0,0017 Grm. freies und 0,0058 Grm. gebundenes Ammoniak. Spuren von Harnstoff fand ich ebenfalls darin. Die Section ergab dasselbe, wie beim 5. Versuche.

7. Versuch: Am 23. April um 10 Uhr Morgens nephrotomirte ich einen Hund, der 14 Kilogr. wog. Die Operation gelang nicht ganz gut: das Peritoneum war an der einen Seite verletzt, an der anderen prolabirten die Därme, so dass ausser der äusseren Naht noch eine innere angelegt werden musste. Es war recht viel Blut verloren. Dennoch erholte sich der Hund von der Operation, wenn auch langsam, und schwankte auf den Flüssen, wegen Parese der hinteren Extremitäten. Am anderen Tage fand ich den Hund zwar auch sehr schwach, urämische Symptome hatten sich aber noch nicht eingestellt. Um 10 Uhr öffnete ich die V. jugul., nahm etwas Blut in 2 Gefässe und liess den Hund am Leben. 75,059 Grm. Blut gaben — 0,0015 Grm. freies und 0,0058 Grm. gebundenes Ammoniak. 96,019 Grm. Blut gaben 0,005 Grm. Harnstoff. Am Nachmittag fand ich den Hund todt. — Bei der Section zeigte sich eine ziemlich bedeutende Peritonitis: fast an der ganzen hinteren Wand der Bauchhöhle waren Blutunterlaufungen; an vielen Stellen war das Peritoneum mit der Leber und dem Netze verklebt; die Bauchhöhle enthielt eine kleine Menge röthlicher Flüssigkeit. Ich theilte die Galle und den Mageninhalt in 2 Theile, die ich auf die bekannte Art behandelte. 11,3494 Grm. Galle gaben 0,0014 Grm. freies und 0,002 Grm. gebundenes Ammoniak; 74,6572 Grm. Mageninhalt — 0,0017 Grm. freies und 0,0065 Grm. gebundenes Ammoniak.

Um die von mir erhaltenen Ammoniakmengen leichter übersehen zu können, halte ich es für nöthig, sie in folgender Tabelle zusammenzustellen, wo die Mengen des Ammoniaks auf 1000 Theile Blut berechnet sind:

24 Stunden nach der Operation enthielten				48 Stunden nach der Operation enthielten			
1000 Theile Blut:				1000 Theile Blut:			
Versuch	freies Ammoniak	gebundenes Ammoniak	zusammen	Versuch	freies Ammoniak	gebundenes Ammoniak	zusammen
5.	0,0288	0,0799	0,1087	4.	0,2829	0,1551	0,4380
6.	0,0996	0,1774	0,2770	5.	0,2506	0,1398	0,3903
7.	0,0204	0,0770	0,0974	6.	0,3487	0,2235	0,5722
Mittelz.	0,0496	0,1114	0,1610	Mittelz.	0,2940	0,1728	0,4608
1000 Theile Galle enthielten:				1000 Theile Mageninhalt enthielten:			
Versuch	freies Ammoniak	gebundenes Ammoniak	zusammen	Versuch	freies Ammoniak	gebundenes Ammoniak	zusammen
5.	0,1770	0,1264	0,3034	5.	0,0244	0,0773	0,1017
6.	0,2254	0,1387	0,3641	6.	0,0522	0,1775	0,2297
7.	0,1198	0,1797	0,2996	7.	0,0228	0,0865	0,1093
Mittelz.	0,1741	0,1483	0,3223	Mittelz.	0,0331	0,1138	0,1469

Es genügt, einen Blick auf diese Tabelle und besonders auf die darin enthaltenen Mittelzahlen zu werfen, um sich sofort zu überzeugen, dass feste, höchst interessante Verhältnisse zwischen den Mengen des Ammoniaks bestehen. So enthält das 24 Stunden nach der Operation erhaltene Blut viel weniger Ammoniak, als dasjenige, welches man nach 48 Stunden erhält; das Verhältniss ist 1 : 2,9. Andererseits ist in dem 24 Stunden nach der Operation erhaltenen Blut weniger freies als gebundenes Ammoniak: sie verhalten sich wie 1 : 2,7; während das nach 48 Stunden erhaltene Blut das Umgekehrte zeigt: mehr freies als gebundenes Ammoniak, im Verhältnisse von 1 : 0,6. — Ebenso interessant verhalten sich die Mengen des Ammoniaks in der Galle und im Mageninhalt. Im Allgemeinen enthält erstere mehr Ammoniak als letzterer, und zwar im Verhältniss von 2,3 : 1. Was den Zustand des Ammoniaks in der Galle und im Mageninhalt anbetrifft, so sehen wir hier das umgekehrte Verhältniss: die Galle enthält mehr freies, der Mageninhalt mehr gebundenes Ammoniak (in der Galle verhält sich das freie Ammoniak zum gebundenen, wie 1 : 0,8; im Mageninhalt wie 1 : 3,7). — Im Allgemeinen finden wir bei völlig entwickelter Urämie, d. i. 48 Stunden nach der Operation, den grössten Ammoniakgehalt im Blut; dieser verhält sich zu dem Ammoniakgehalt der Galle wie 1 : 0,7, — und zu dem des Mageninhalts wie 1 : 0,3.

Nehmen wir nun an, dass die Ammoniakentwicklung im Blut mit der Entwicklung urämischer Symptome im Zusammenhange steht, so müssen wir, auf die angeführten Zahlen fussend, zugeben, dass die Wirkung des Ammoniaks von seiner Menge, vielleicht auch vom Zustande, in welchem dieses im Blute sich befindet, abhängt. Wir sehen, dass bei Hemmung der Nierenfunction das Vorhandensein des Ammoniaks in Blut und Secreten selbst bei gänzlicher Abwesenheit urämischer Erscheinungen nachgewiesen werden kann. Wir sehen aber auch, dass in diesen Fällen die Menge desselben dreimal so klein ist als die, welche wir bei völlig entwickelter Urämie erhalten. Andererseits ist es nicht ausser Acht zu lassen, dass die Menge des freien Ammoniaks in dem 48 Stunden nach der Operation erhaltenen Blute vorwiegend und zwar so gross ist, dass sie die ganze Menge des in dem nach 24 Stunden

erhaltenen Blute befindlichen Ammoniaks fast um das Doppelte übersteigt; das Verhältniss ist hier 1,8 : 1. — Um also eine giftige Wirkung äussern zu können, muss das Ammoniak einen gewissen Procentgehalt des Blutes ausmachen, wobei der grössere Theil des Procentgehaltes auf Seite des freien Ammoniaks oder wenigstens einer losen Verbindung desselben kommen muss.

Vielleicht werden die folgenden Versuche diese Annahme noch mehr befestigen; vorläufig aber erhebt sich die Frage: ob kohlen-saures Ammoniak wirklich Erscheinungen hervorrufen kann, die den urämischen ähnlich sind, — oder ob es irgend welche andere pathologische Erscheinungen hervorruft und ob nicht solche Erscheinungen auch durch andere, dem Blute differente Stoffe oder durch solche, die in geringer Menge darin enthalten sind, hervorgerufen werden können?

Um der Lösung dieser Frage näher zu rücken, machte ich eine Reihe von Injectionen verschiedener Stoffe in das Blut von Hunden; diese Stoffe waren: Harnstoff, schwefelsaures Natron, kohlen-saures Natron und kohlen-saures Ammoniak.

Zu den Injectionen brauchte ich filtrirte Wasserlösungen chemisch reiner Stoffe von verschiedener Concentration, welche rasch oder langsam, bis auf 39° C. erwärmt, injicirt worden. Bei den Injectionen, die meist in die V. jugul. gemacht wurden, sah ich streng darauf, dass nicht Luft in die Vene eindrang; dabei war mir die Druckpincette von grossem Nutzen, die ich jedesmal gleich unter dem Injectionsröhrchen an die Vene anlegte, sobald das Röhrchen geöffnet wurde.

8. Versuch. Am 20. März um 10 Uhr Morgens wurde einem Hunde, von 22 Kilogr. Gewicht, eine Lösung von 1,5 Grm. Harnstoff in 20 Ccm. Wasser in die V. cruralis dextra injicirt. Während und nach der Operation war der Hund ganz ruhig und munter. Um 1 Uhr war er stiller; um 3 Uhr jedoch wiederum munter und wohl-lauf.

9. Versuch. Am 21. März um 10 Uhr Morgens wurden demselben Hunde (er war vollkommen gesund) 3 Grm. Harnstoff, in 30 Ccm. Wasser gelöst, in die V. jugul. injicirt. Die Lösung hatte Zimmertemperatur. Während und nach der Operation blieb der Hund völlig ruhig. Um 1 Uhr Nachmittags war er nicht mehr so munter und suchte Ruhe. Ich bemerkte auch ein leichtes Zittern. Herzschlag

und Respiration waren rascher, als gewöhnlich. Um 4 Uhr fand ich den Hund munter, wie früher; Herzschlag und Respiration hatten sich beruhigt. Am 22. März um 10 Uhr Morgens nahm ich etwas Blut, in welchem ich eine geringe Menge Harnstoff fand.

10. Versuch. Am 21. März um 11 Uhr Morgens wurde einem Hunde, von 19 Kilogr. Gew., eine Lösung von 1 Grm. kohlensaures Ammoniak $\left\{ \begin{array}{c} 2 \text{ NH}_4\text{O} \\ \text{HO} \end{array} \right\} 3 \text{ CO}_2$ in 10 Ccm. Wasser in die V. jugul. injicirt. Während der Injection war der Hund unruhig und merklich aufgeregt; Herzschlag und Respiration waren rasch. Nach der Injection war der Hund ganz munter. Um 11¼ Uhr Morgens wurde eine gleiche Quantität nochmals injicirt. Die Erscheinungen waren dieselben.

11. Versuch. Am 22. März um 11 Uhr Morgens wurde demselben Hunde eine Lösung von 3 Grm. kohlensaures Ammoniak in 30 Ccm. Wasser injicirt. Bei der Injection folgten einer anfänglichen Unruhe heftige Convulsionen, welche noch einige Minuten nachher fort dauerten; die Respiration war sehr schwer, der Herzschlag rasch und unregelmässig. Etwas später erbrach der Hund. Eine halbe Stunde hindurch war er sehr schwach, lag, hatte aber das Bewusstsein nicht verloren. Darauf fing er an sich zu erholen. Ich nahm 78,1781 Grm. Blut in ein Gefäss, welches etwas absoluten Alkohol enthielt, fügte 10 Ccm. Normal-Natronlösung hinzu, destillirte und fand nur — 0,002 Grm. Ammoniak (oder 0,0261 auf 1000 Th.).

12. Versuch. Am 24. März um 10 Uhr Morgens wurde demselben Hunde eine Lösung von 4,5 Grm. kohlensaures Ammoniak in 22,5 Ccm. Wasser injicirt. Im Verlauf der Injection, die sehr rasch vor sich ging, wurde der Hund immer unruhiger; die Respiration wurde schwerer, tiefer; das Ausathmen geschah stossweise. Es erfolgten unfreiwillige Harnentleerung, Convulsionen nebst Opisthotonus und zuletzt, fast beim Ende der Injection, der Tod.

13. Versuch. Am 23. März um 11 Uhr Morgens wurde einem kleinen Hunde, von 9 Kilogr. Gewicht, eine Lösung von 1 Grm. kohlensaures Ammoniak in 10 Ccm. Wasser in die V. jugul. injicirt. Bei der Injection war der Hund anfangs unruhig, Herzschlag und Respiration waren rascher als gewöhnlich, darauf folgten Convulsionen, die bei Beendigung der Injection aufhörten, wo der Hund völlig munter aufstand. Um 12 Uhr wurde dieselbe Lösung nochmals injicirt. Dabei zeigten sich dieselben Erscheinungen und nach Beendigung der Injection erbrach der Hund 2mal. [Das Erbrochene (64,7854 Grm.), mit absolutem Alkohol versetzt und ohne Beimischung von Natronlösung destillirt, ergab 0,034 Grm. Ammoniak, also — 0,5248 auf 1000 Th.]. Herzschlag und Respiration waren immer noch recht rasch; der Hund war sehr schwach. Um 1 Uhr Nachmittags fing er an sich zu erholen, die Schwäche aber dauerte fort. Um 3 Uhr Nachmittags fand ich ihn vollkommen munter.

14. Versuch. Am 24. März um 11 Uhr Morgens wurde demselben Hunde eine Lösung von 2 Grm. kohlensaures Ammoniak in 10 Ccm. Wasser injicirt. Während der sehr raschen Injection erfolgten dieselben Erscheinungen wie beim 12. Versuch und der Hund starb.

15. Versuch. Am 7. April um 10 $\frac{1}{2}$ Uhr Morgens wurde dem Hunde, welcher schon bei dem 8. und 9. Versuche benutzt worden war, eine Lösung von 10 Grm. krystallisirten schwefelsauren Natrons ($\text{NaO SO}_3 + 10 \text{ Aq.}$) in 55 Ccm. Wasser im Laufe einer halben Stunde in der Art in die V. jugul. injicirt, dass zuerst eine Lösung von 1 Grm. in 10 Ccm. Wasser gebraucht wurde, darauf eine von 2 Grm. in 10 Ccm. Wasser, später eine von 3 Grm. in 15 Ccm. Wasser und endlich eine von 4 Grm. in 20 Ccm. Wasser. (Die letzte Menge wurde recht rasch injicirt.) Während der Injection lag der Hund ganz ruhig; Herzschlag und Respiration waren regelmässig. Nach Beendigung derselben stand er völlig gesund und munter auf und entleerte eine beträchtliche Menge Harn.

16. Versuch. Am 9. April um 9 $\frac{1}{2}$ Uhr Morgens wurde demselben Hunde eine Lösung von 10-Grm. kohlensaures Ammoniak in 100 Ccm. Wasser im Laufe von 2 Stunden in 5 Absätzen, jedesmal 2 Grm. in 20 Ccm. Wasser, injicirt. Die drei ersten Injectionen wurden sehr langsam gemacht, jede dauerte 10 Minuten; dabei wurden gar keine ungewöhnlichen Erscheinungen bemerkt, mit Ausnahme dessen, dass der Herzschlag schneller und unregelmässiger und die Respiration ab und zu rascher wurde; in den Zwischenzeiten war der Hund ganz ruhig und munter. Die vierte Injection wurde rascher gemacht: sogleich wurden Herzschlag und Respiration lebhafter und es traten unwillkürliches Harnlassen und Erbrechen ein. 79,325 Grm. des Erbrochenen wurden mit absolutem Alkohol behandelt, wegen neutraler Reaction wurden 10 Ccm. Normal-Natronlösung hinzugefügt, das Ganze destillirt und so 0,0357 Grm. Ammoniak, oder 0,45 auf 1000 Th., gefunden. Die fünfte Injection wurde sehr rasch gemacht: der Herzschlag wurde bedeutend frequenter, die Respiration schwer; es erfolgten Convulsionen und abermals unwillkürliches Harnlassen. 135,225 Grm. Harn, welcher stark alkalisch reagirte, wurden destillirt und ergaben 0,0996 Grm. Ammoniak, oder 0,7365 auf 1000 Th. Zu dem bei der Destillation erhaltenen Rückstande wurde Alkohol und 10 Ccm. Natronlösung hinzugefügt, er wurde nochmals destillirt und ergab 0,408 Grm. Ammoniak, oder 3,0172 auf 1000 Th., — im Ganzen fanden sich also 3,7537 Ammoniak auf 1000 Th. — Sogleich nach der Injection erholte sich der Hund vollkommen und stand völlig gesund und munter auf. Um 11 $\frac{3}{4}$ Uhr Morgens, kaum also $\frac{1}{4}$ Stunde nach der Injection der letzten Portion Ammoniak, nahm ich Blut aus der V. jugul. und bestimmte darin nach der bekannten Weise das Ammoniak. 62,2704 Grm. Blut gaben 0,0017 Grm. freies und 0,0037 Grm. gebundenes Ammoniak; oder auf 1000: freies Ammoniak 0,0273, gebundenes Ammoniak 0,0601, zusammen: 0,0874.

17. Versuch. Am 11. April um 11 $\frac{1}{4}$ Uhr Morgens wurde einem Hunde, von 12 Kilogr. Gewicht, eine Lösung von 5 Grm. kohlensaures Ammoniak in 65 Ccm. Wasser im Lauf von 1 $\frac{1}{4}$ Stunden in 4 Absätzen injicirt: dreimal zu 1 Grm. auf 15 Ccm. Wasser, darauf 2 Grm. auf 20 Ccm. Die Injection wurde mässig rasch gemacht. Während der ersten drei Injectionen war der Herzschlag sehr rasch und unregelmässig — gegen 200 Schläge in der Minute; die Respiration war schnell; der Hund verhielt sich jedoch ganz ruhig und nur während der dritten Injection war Bewegung der Lippen, als Zeichen von Uebelkeit zu bemerken. Nach der

vierten Injection wurde der Hund etwas unruhig, die Uebelkeit wurde stärker und es erfolgte Erbrechen. Ferner bemerkte ich ein Schütteln, das aber bald verging; das Thier erholte sich vollkommen.

Um 5½ Uhr Nachmittags wurde demselben Hunde eine Lösung von 7 Grm. kohlensaures Ammoniak in 75 Ccm. Wasser im Laufe von 1 Stunde und 10 Minuten in 4 Absätzen injicirt; zweimal zu 2 Grm. in 20 Ccm. Wasser, darauf 1 Grm. in 15 Ccm. und zuletzt wieder 2 Grm. in 20 Ccm. Jede der drei ersten Injectionen dauerte 5 Minuten, die vierte wurde sehr rasch gemacht. Während der ersten 2 war der Hund unruhig, der Herzschlag war unregelmässig und gegen 180 in der Minute, die Respiration tief; es traten Uebelkeit, Erbrechen und unwillkürliches Harnlassen ein. Nach der Injection war der Hund sehr reizbar und fuhr krampfhaft zusammen, wenn er angerührt wurde. Bei der dritten Injection war er ziemlich ruhig. Bei der vierten wurde er unruhig und später sehr aufgeregt; bei Beendigung der Injection steigerte sich diese Aufregung dermaassen, dass der Hund kaum zu halten war. Losgelassen, machte er besinnungslos einen Sprung vom Operationstisch und verfiel in heftige Convulsionen und Opisthotonus, wobei er angstvoll stöhnte. — Dieser Zustand hielt nicht über 2—3 Minuten an. Darauf verfiel der Hund in gänzliche Bewusstlosigkeit, aus der weder Schütteln, noch Rufen, noch tiefe Stiche in die Haut ihn wecken konnten. Die Hornhaut blieb unempfindlich für den stärksten, gegen sie gerichteten kalten Wasserstrahl. Die Pupille war sehr dilatirt. Fast eine halbe Stunde konnte ich diesen so gut ausgeprägten comatösen Zustand beobachten. Um 7 Uhr 8 Minuten begann der Ausdruck der Augen natürlicher zu werden und der Schlaf zu schwinden; grosse Schwäche und Apathie; auch reagierte der Hund jetzt gegen äussere Reize, er veränderte die ihm gegebenen unnatürlichen Lagen. Um 7 Uhr 20 Minuten: der Hund hörte auf den Anruf und begann überhaupt sich zu erholen.

18. Versuch. Am 13. April um 11 Uhr 40 Minuten Morgens wurde demselben Hunde eine Lösung von 11 Grm. krystallinischen kohlensauren Natrons ($\text{NaO CO}_2 + 10 \text{ Aq.}$) in 83 Ccm. Wasser im Verlauf von 1 Stunde und 10 Minuten in 5 Portionen injicirt: zuerst 1 Grm. in 15 Ccm. Wasser; darauf 2 Grm. in 20 Ccm., später 2 Grm. in 12 Ccm. und zuletzt zweimal zu 3 Grm. in 18 Ccm. Wasser. Alle Injectionen wurden rasch gemacht. Es zeigten sich keine besonderen Erscheinungen, mit Ausnahme eines leisen Zitterns und einer Beschleunigung des Herzschlages, der zeitweise so rasch wurde, dass ich ihn nicht zählen konnte. Zwischen den Injectionen war der Hund ganz ruhig. Nach Beendigung derselben erholte er sich schnell.

19. Versuch. Am 14. April um 9 Uhr 5 Min. Morgens wurde demselben Hunde eine Lösung von 19 Grm. frischgeglühten kohlensauren Natrons (NaO CO_2) in 135 Ccm. Wasser im Laufe 1 Stunde 25 Minuten in 6 Portionen äusserst rasch injicirt: anfangs eine Lösung von 1 Grm. in 15 Ccm. Wasser, darauf 2 Grm. in 20 Ccm. und viermal zu 4 Grm. in 20 Ccm. Wasser. Bei den beiden ersten Injectionen bemerkte ich bloss eine geringe Beschleunigung des Herzschlages. Bei der dritten wurde dieser sehr rasch und das Thier unruhig. Bei der vierten folgten der Unruhe und dem beschleunigten Herzschlage heftige Convulsionen, unwillkür-

liches Harnlassen und eine beträchtliche Verlangsamung des Herzschlages zum Ende der Injection. Bei der fünften und sechsten wiederholten sich diese Erscheinungen in verstärktem Maasse; ausserdem war die Respiration schwer, zeitweise sogar ganz unterbrochen; Bewusstlosigkeit trat aber während der ganzen Zeit nicht ein. Nach Beendigung der Injection dauerte die Reizbarkeit noch einige Zeit fort und das Thier fuhr beim Berühren krampfhaft zusammen. Darauf folgte grosse Schwäche. Um 11½ Uhr Morgens begann der Hund sich zu erholen.

Aus diesen Versuchen ist es ziemlich klar, dass Harnstoff und schwefelsaures Natron, ins Blut nicht nephrotomirter Thiere injicirt, fast gar keine Wirkung äussern. — Kohlensaures Natron, krystallinisches wenigstens, bleibt ebenfalls ohne sichtbare Wirkung, da es, eine bedeutende Beschleunigung des Herzschlags angenommen, die wohl nur der Operation und den Vorbereitungen zu derselben zuzuschreiben ist, keine besondere Erscheinungen verursacht. — Dagegen zeigt sich bei der Injection von frischgeglühtem kohlensauren Natron ein Symptom — Convulsionen —, welches auch durch kohlensaures Ammoniak hervorgerufen wird. Diese Convulsionen machen die Wirkung des kohlensauren Natrons derjenigen des kohlensauren Ammoniaks ähnlich. Indessen ist die Wirkung des kohlensauren Natrons bedeutend geringer, während 4 Grm. desselben in einer stark concentrirten Lösung und bei rascher Injection Convulsionen bei einem Hunde von 12 Kilogrm. Gewicht (Vers. 19.) hervorrufen, erzeugen schon 2 Grm. kohlensaures Ammoniak in mässig concentrirter Lösung dieselben Erscheinungen bei einem Hunde von 22 Kilogrm. Gewicht (Vers. 16.); eine stark concentrirte Lösung von 4 Grm. kohlensauren Natrons viermal — mit kurzen Unterbrechungen — einem Hunde von 12 Kilogrm. Gewicht rasch injicirt, erzeugte stets nur Convulsionen, die sogleich nach Beendigung der Injection aufhörten (Vers. 19.); während 2 Grm. kohlensaures Ammoniak bei demselben Hunde ausser den Convulsionen auch einen comatösen Zustand verursachten (Vers. 17.) und einem Hunde von 9 Kilogrm. Gewicht den Tod brachten (Vers. 14.). Was das Erbrechen anbetrifft, so konnten 19 Grm. kohlensaures Natron dasselbe nicht hervorrufen, während es sich bei Injection von 2 Grm. kohlensauren Ammoniaks beständig zeigte. — Obgleich also kohlensaures Natron mit kohlensaurem Ammoniak einige Aehnlichkeit in der Wirkung hat, indem es auch

Symptome von Erregung des Nervensystems hervorruft, — ist es doch nicht im Stande, selbst in grossen Mengen, in stark concentrirter Lösung und bei rascher Injection auch andere Erscheinungen, wie Erbrechen, Coma u. dgl. zu erzeugen, wie sie das kohlen saure Ammoniak bedingt.

Was nun die Erscheinungen bei der Injection von kohlen saurem Ammoniak in's Blut von Thieren, die nicht vorher nephrotomirt worden, betrifft, so überzeugten mich meine Versuche von einer grossen Aehnlichkeit dieser Erscheinungen mit den urämischen. Ich sah Symptome der grössten Erregung des Nervensystems: Unruhe, Uebelkeit, Erbrechen, Zittern, Krämpfe und Convulsionen; ich sah aber auch Symptome einer geschwächten Nerventhätigkeit: Schwäche, völlige Gefühllosigkeit, aus welcher das Thier auf keine Weise zu wecken war. — Es sind die Resultate meiner Untersuchungen auch hierin von denen Dr. Oppler's verschieden: er konnte nie durch Injectionen von kohlen saurem Ammoniak in's Blut die zweite, die am meisten charakteristische Gruppe urämischer Symptome — die Depression der Nerventhätigkeit hervorrufen (Oppler l. c. 265). Zu meinem Bedauern kann ich mir nicht den Grund dieser Verschiedenheit der Resultate erklären, wie ich es in Betreff der Anwesenheit von kohlen saurem Ammoniak im Blut zu thun im Stande war: Dr. Oppler spricht sich hier nicht über die näheren Umstände und die Methode seiner Untersuchungen aus.

Jedoch sind die durch Injection von kohlen saurem Ammoniak hervorgerufenen Erscheinungen nicht ganz ähnlich den urämischen Symptomen, welche sich bei nephrotomirten Thieren zeigen. Diese entwickeln sich allmählig, mit leichteren Symptomen, wie Uebelkeit, Erbrechen, Schläfrigkeit, beginnend und zu den schwersten — Convulsionen, Coma — übergehend; dabei sind sie mehr constant und zeigen meist eine Depression der Nerventhätigkeit; — dagegen treten die durch Injection von kohlen saurem Ammoniak hervorgerufenen Symptome rasch auf, und gehen ebenso rasch vorüber, haben vorwiegend den Charakter einer erhöhten Nerventhätigkeit und unterscheiden sich ausserdem durch bedeutende Unbeständigkeit: während zuweilen recht grosse Mengen gar keine, oder nur schwache Symptome hervorrufen, verursachen in anderen Fällen

verhältnissmässig geringe Mengen schwere Anfälle und selbst raschen Tod.

Wenn man aber die Umstände, unter denen ich die Injectionen machte, näher in's Auge fasst, so sieht man, dass in ihnen allein der Grund der Unbeständigkeit der Symptome zu suchen ist. Unter diesen Umständen zeigten sich einflussreich: das Gewicht des Thieres, die bei jeder einzelnen Injection gebrauchte Menge Material, besonders aber die Dauer der Injection und die Concentration der Lösungen. Bei gleichen Bedingungen zeigten sich auch gleiche Symptome. Je kleiner das Thier, je grösser die auf einmal injicirte Stoffmenge, je concentrirter die Lösung und je rascher die Injection gemacht wird, desto schwerere Symptome treten auf. Aber auch diese schweren Anfälle gehen schnell vorüber, oft nach einigen Minuten, und das Thier wird munter wie früher, — wenn nicht vorher — ebenso schnell — der Tod eintritt. Der Einfluss der Bedingungen bei der Injection und die kurze Dauer der erzeugten Erscheinungen würden ganz unverständlich bleiben, gäbe nicht die Analyse des Blutes, des Harns und des Erbrochenen die directe Antwort darauf. Das Blut eines Hundes (Vers. 16.), welchem eine Lösung von 10 Grm. kohlensauren Ammoniaks im Laufe von 2 Stunden injicirt worden, enthielt, kaum $\frac{1}{4}$ Stunde nach der Injection der letzten Menge von 2 Grm., in 1000 Th. — 0,0273 freies Ammoniak, 0,0601 gebundenes Ammoniak, — zusammen — 0,0874. — In dem vom Hunde bei dieser letzten Injection unwillkürlich entleerten Harn fand sich in 1000 Th. — 0,7365 freies Ammoniak, — 3,0172 gebundenes Ammoniak, zusammen — 3,7537. In der von demselben Hunde nach der Injection von 8 Grm. kohlensauren Ammoniaks erbrochenen Flüssigkeit war 0,45 Ammoniak auf 1000 Theile.

Das Ammoniak geht also aus dem Blute in sehr kurzer Zeit und grösstentheils in den Harn über*) — und darin liegt der

*) Zur vollständigen Begründung dieses Ausspruchs wäre freilich erforderlich gewesen, in jedem bezüglichen Versuche die Zunahme der Ammoniakausscheidung durch den Harn direct zu constatiren. Bei dem schon ohnedies nicht geringen Zeitaufwand, den die zu diesen Versuchen unerlässlichen chemischen Operationen erforderten, war es mir nicht möglich, nach der angedeuteten

Grund, warum nur rasche Injection möglichst grosser Ammoniakmengen in's Blut die beobachteten Erscheinungen hervorrufen kann, und warum diese so schnell vorübergehen. Durch schleunige Injection stark concentrirter Lösungen gelingt es zuweilen, eine gewisse Menge Ammoniak mehrere Momente hindurch im Blute zu erhalten; diese Menge verkleinert sich aber rasch, wobei die davon erzeugten Anfälle sich legen. Dieses unterstützt, scheint mir, meine frühere Annahme (S. 104), dass die Wirkung des Ammoniaks von der Menge desselben im Blute abhängig ist; und wenn man erwägt, dass kaum $\frac{1}{4}$ Stunde nach der Injection von 10 Grm. kohlensauren Ammoniaks das Blut mehr freies als gebundenes Ammoniak enthält, so kann diese Thatsache vielleicht als Beweis für meine zweite Annahme dienen, wonach die Wirkung des Ammoniaks vom Zustande, in dem es im Blute enthalten ist, abhängt.

Wenn es also schon bei der günstigsten Combination der Injectionsumstände äusserst schwer wird, die nöthige Ammoniakmenge im Blute der nicht nephrotomirten Thiere anzuhäufen, so ist es ganz unmöglich, diese Menge daselbst längere Zeit hindurch unverändert zu erhalten. — Daher darf es nicht Wunder nehmen, wenn die durch Injection von kohlensaurem Ammoniak bei solchen Thieren hervorgerufenen Anfälle, trotz ihrer grossen Aehnlichkeit mit den urämischen, nicht identisch mit letzteren sind, sondern öfter den Charakter einer Erregung des Nervensystems an sich tragen. Um wahrnehmbare Erscheinungen hervorrufen zu können, müssen immer beträchtliche Mengen Ammoniak in's Blut injicirt werden, — und in solchen Mengen wirkt dieses als stark reizendes Mittel; es ist also fast unmöglich, durch Injectionen Erscheinungen schwächeren Grades zu erzeugen.

Um also die bei der Injection von kohlensaurem Ammoniak in's Blut stattfindenden Erscheinungen beobachten und in ihrer Beziehung zu den sogenannten urämischen fehlerfrei beurtheilen zu können, muss man vorher die Ausscheidung des Ammoniaks aus

Richtung hin eine breitere empirische Grundlage zu gewinnen. Die Ausfüllung dieser Lücke werde ich mir in der nächsten Zukunft angelegen sein lassen. Jedenfalls ist auch jetzt schon die gesteigerte Ammoniakausscheidung durch den Harn nicht blosse Hypothese mehr.

dem Blute verhindern oder wenigstens sehr beschränken. Dann werden viel kleinere Mengen genügen, um schwere Anfälle hervorzurufen; diese Anfälle werden viel länger dauern und es wird ausserdem möglich sein, sie in schwächerem Grade zu erzeugen. — Wenn diese Annahme richtig ist, so muss sie durch vorherige Exstirpation der Nieren zu beweisen sein: indem man die Nierenfunction aufhebt, nimmt man dem kohlensauren Ammoniak einen seiner bedeutendsten Ausscheidungswege. Und wenn sodann die Erscheinungen den urämischen ähnlich sind, so kann man dem Ammoniak die Fähigkeit, letztere zu erzeugen, nicht absprechen.

20. Versuch. Den 14. Mai um 3 Uhr Nachmittags nephrotomirte ich eine Katze. Eine halbe Stunde nach der Operation, als das Thier vollkommen aus der Chloroformnarkose erwacht war, injicirte ich ihm ganz allmählig eine Lösung von 1 Grm. kohlensauren Ammoniaks in 20 Ccm. Wasser in die V. jugul. Mit dem beginnenden Eintritt der Injectionsflüssigkeit in's Blut wurde die Respiration rascher, während der Herzschlag fast normal blieb; nach einer schnell vorübergehenden Erregung erbrach die Katze 2mal und wurde darauf apathisch. Als die grössere Hälfte der Lösung in's Blut übergetrieben war, erbrach die Katze von Neuem und es zeigten sich Convulsionen, nach denen sie in tiefen Schlaf verfiel, aus welchem sie auf keine Weise zu wecken war; der Herzschlag war ruhiger geworden, die ausgeathmete Luft und die erbrochene Masse reagirten stark alkalisch, ein mit Salzsäure befeuchteter Glasstab wies in ihnen Ammoniak nach. Nach einigen Minuten injicirte ich rasch den Rest der Lösung; es traten sogleich heftige Convulsionen und der Tod ein.

21. Versuch. Den 18. Mai um 10 Uhr Morgens wurde ein Hund, von 13 Kilogramm Gewicht, in der bekannten Weise nephrotomirt. Nachdem die Chloroformnarkose vorüber war, wurde ihm eine Lösung von 1 Grm. kohlensauren Ammoniaks in 20 Ccm. Wasser in die V. jugul. injicirt. Schon gegen Ende der Injection, die allmählig gemacht wurde, bemerkte ich Unruhe, beschleunigte und erschwerte Respiration, Uebelkeit und Erbrechen; der Herzschlag war etwas beschleunigt; in der ausgeathmeten Luft und im Erbrochenen war Ammoniak vorhanden. Gleich nach der Injection traten an die Stelle dieser Erscheinungen Apathie und Schläfrigkeit, die übrigens nicht lange anhielten. Sogleich wurde eine neue Lösung von 1 Grm. in 10 Ccm. Wasser etwas rascher injicirt. Es traten heftige Convulsionen und Erbrechen ein; darauf verfiel der Hund in tiefen Schlaf, wobei er anfänglich reizbar blieb, so dass er bei jedem Geräusch, z. B. Klopfen auf den Tisch, oder bei leichter Berührung der Körperoberfläche, zusammenfuhr. Die Reizbarkeit verging nach 2—3 Minuten, worauf weder Geräusch, noch Kneifen mit der Pincette, noch tiefe Stiche in die Haut eine Reaction hervorriefen. Die Respiration war tief, aber ruhig; die Herzschläge waren langsam und schwach; die ausgeathmete Luft färbte geröthetes Lakmuspapier blau. Dieser comatöse Zu-

stand dauerte ungefähr $\frac{3}{4}$ Stunden, worauf das Thier zur Besinnung kam. In dieser Zeit nahm ich Blut und fand darin 0,0255 freies und 0,102 gebundenes Ammoniak, — zusammen: 0,1275 in 1000 Th. — Darauf injicirte ich eine neue Lösung von 2 Grm. kohlensauren Ammoniaks in 20 Ccm. Wasser. Es zeigten sich ebenfalls Unruhe, Erbrechen, Convulsionen, darauf eine kurz dauernde gesteigerte Reizbarkeit, und endlich ein tiefes, noch längeres Coma, als vorhin. Als letzteres zu schwinden begann, nahm ich wieder Blut und fand darin 0,0291 freies und 0,0728 gebundenes Ammoniak, zusammen — 0,1010 in 1000 Th. Als ich aber das Thier erwürgt hatte, um die Galle zu nehmen und den Ammoniakgehalt derselben zu bestimmen, fand ich die Gallenblase ganz zusammengefallen und so wenig Galle enthaltend, dass ich sie nicht quantitativ bestimmen konnte.

Nachdem nun directe Versuche (Vers. 20. u. 21.) die von mir a priori gemachte Voraussetzung bestätigen, habe ich das Recht, folgende Schlüsse zu ziehen:

I. Wenn die Nierenfunctionen unterbrochen sind, so bildet sich im Blute kohlensaures Ammoniak.

II. Injectionen desselben in's Blut erzeugen Erscheinungen, die den urämischen durchaus ähnlich sind.

III. Der Grad, in dem diese Erscheinungen auftreten, und ihr Charakter sind abhängig von der Menge des Ammoniaks im Blut und vom Zustande, in welchem dasselbe darin enthalten ist.

Leider habe ich mich bisher nicht mit Untersuchungen über den Causalzusammenhang der Anhäufung von Extractivstoffen im Blut und in den Geweben mit den urämischen Erscheinungen beschäftigen können, — dessenungeachtet muss ich behaupten, dass, wenn auch diese Stoffe eine Rolle bei dem Zustandekommen der Urämie spielen sollten, man doch dem sich entwickelnden kohlensauren Ammoniak eine Bedeutung dabei nicht absprechen darf, und dass die Ansicht von Frerichs also immer noch als völlig zu Recht bestehend betrachtet werden muss.

Dorpat, 29. Mai 1862.