

Placenten, welche die Gebärmutter enthielt, sind vielleicht nur die Uterinanschwellungen gewesen, wie sie sich bei Nagern finden, von denen aber die fötale Placenta sich bereits losgelöst hatte. Nach der Darstellung ist wenigstens nicht anzunehmen, dass ein Uterusriss vorhanden gewesen und durch diesen der Nabelstrang hindurchgegangen sei. — Die Beobachtung von Carus ist dadurch wichtig, dass sie das Vorkommen einer Tubarschwangerschaft beim Hasen erweist. Auch hier fand sich ein stark fortgeschrittener Haarwuchs, obwohl die Frucht geschrumpft war, von Fruchtwasser war ebenfalls keine Spur mehr vorhanden. Leider lässt aber die Beschreibung gerade den wichtigen Punkt unberührt, ob die Ovula lose in der Tubarchöhle lagen oder die Eihüllen mit den Wandungen derselben verbunden waren. Der reichliche Haarwuchs scheint nichts Zufälliges zu sein, er wurde als gleich auffällig von Rommel, Carus, Claudius und mir beobachtet. Eine Deutung dieser Erscheinung weiss ich nicht zu geben.

---

## XVI.

### Beiträge zur Lehre von der Urämie.

Von Dr. Siegmund Oppler in Berlin.

---

Wenn im Verlaufe der Bright'schen Krankheit die Function der Nieren allmälig erlischt, so tritt oft eine Reihe von Erscheinungen zu Tage, die man schon seit alten Zeiten gekannt, und jetzt unter dem Namen der Uraemie zusammengefasst hat, ohne jedoch im Stande zu sein, eine auf wahre Thatsachen sich stützende physiologische Begründung dafür zu finden. Es war leicht einzusehen und man erkannte es schon längst, dass in der chemischen Untersuchung der ganze Schwerpunkt der Sache liege; so lange man nicht im Stande sei, die Veränderungen genau zu erkennen, die

im Blute gesetzt werden, sobald die Nieren ihre Thätigkeit aufgegeben haben, so lange sei es auch unmöglich, jene Symptomenreihe rationell zu erklären und mit Erfolg gegen sie therapeutisch einzuschreiten. Dieser Gedanke war es, welcher der Wissenschaft genau die Wege vorzeichnete, welche sie zu betreten habe, um zu einer Lösung der Frage von der Uraemie zu gelangen, und es dürfte interessant und für die Auffassung jener Frage von Wichtigkeit sein, in einem kurzen Rückblick die Spuren jener Wege zu verfolgen und die Resultate, die man so allmälig erlangte, in ihrer historischen Entwicklung darzulegen; ich will daher zunächst versuchen, das hierüber gesammelte Material kurz diesem Zwecke gemäss zusammenzustellen.

Schon am Ende des sechszehnten Jahrhunderts wurden die Beobachtungen einiger Autoren bekannt, welche angeben, dass bei Kranken mit verhärteten Nieren plötzlich Erbrechen, Unbesinnlichkeit, Somnolenz aufrat; also Erscheinungen, die auf Uraemie hinzudeuten scheinen. Bei dem damaligen Standpunkt der Physiologie, insbesondere der physiologischen Chemie, war selbst ein Versuch, jene Erscheinungen rationell zu begründen, kaum zu erwarten; an eine chemische Untersuchung des Blutes war noch nicht zu denken; selbst die Beurtheilung der Harnbestandtheile war eine so oberflächliche, wie sie eben eine blosse Besichtigung des Harns nur ergeben konnte und es ist bekannt, dass erst am Ende des achtzehnten Jahrhunderts Cotugno sich das Verdienst erwarb, im Harn Hydropischer zuerst Eiweiss zu constatiren. Erst später, als man die chemische Untersuchung für medicinische Zwecke besser zu handhaben verstand, fing man an besonders, nachdem die Bright'schen Arbeiten überall bekannt geworden, das Verhalten der Blutmischung bei Nierenkrankheiten genauer zu untersuchen; das Resultat derselben gab manche sichere Anhaltpunkte und war, in kurzem zusammengefasst, folgendes. Die auffälligste Veränderung, die das Blut erleidet, besteht im Verluste seines Eiweißes; derselbe ist nach Owen Rees zuweilen so bedeutend, dass das specifische Gewicht des Serum, welches im gesunden Zustand 1029—1031 beträgt, auf 1018—1015 herabsinkt. Das Verhältniss der rothen Blutkörperchen erleidet in den ersten

Stadien der Krankheit keine auffallenden Veränderungen; dieselben zeigen sich erst mit dem Fortschreiten der Krankheit und dann in so bedeutendem Maasse, dass das bleiche anämische Aeussere für ein charakteristisches Zeichen des Morbus Brightii gehalten wird. Der Faserstoff wird zuweilen im ersten Stadium, wo die entzündlichen Erscheinungen vorherrschen, vermehrt gefunden; später bleibt das Verhältniss das normale, obgleich die Faserstoffgerinnel im Harn eine Abnahme desselben im Blute zu bedingen scheinen. Das Fett und die Salze des Blutes zeigen im Allgemeinen nach den Analysen von Rees keine erheblichen Abweichungen von den normalen Verhältnissen. Als das wichtigste Resultat der Blut-Analyse wurde das Factum angegeben, dass die Bestandtheile des Harns, besonders der Harnstoff in gleichem Verhältnisse mit der Abnahme der ausgeschiedenen Harnmenge im Blute sich angehäuft finden. Während nun die ersterwähnten Resultate als wichtige Fingerzeige für die Therapie und die Erklärung mancher dem Morbus Brighti eigenthümlichen Erscheinungen verwerthet wurden, so war es hauptsächlich das letztgenannte Ergebniss, auf welches man bei der Erklärung der urämischen Erscheinungen sich zu stützen suchte. Fast alle Forscher gingen daher von der Verunreinigung des Blutes mit Harnbestandtheilen aus; nur Osborne giebt an, den Erscheinungen liege eine Arachnitis in subacuter Form zu Grunde; doch es ist klar, dass die leichten Verdickungen und Trübungen der Arachnoidea durchaus nichts Charakteristisches für Uraemie haben; außerdem haben viele Sectionen Urämischer erwiesen, dass das Verhalten der Arachnoidea durchaus nicht constant ist. Man versuchte nun die Bestandtheile des Harns einzeln in ihrer Einwirkung auf den Organismus zu prüfen, um so das schädliche Princip, den Urheber der Uraemie zu finden. Zunächst beschuldigte man den Harnstoff einmal wegen seiner grossen Rolle im Stoffwandel überhaupt, dann weil man ihn unter allen Harnbestandtheilen im Blute Urämischer am meisten angehäuft fand. Diese Annahme widerlegten bald klinische und experimentelle Beobachtungen; Owen Rees erzählt von einem Falle, wo das Blut eines Kranken, der bis zum letzten Augenblick im Gebrauch seiner Sinne gewesen, mehr Harnstoff enthielt als in irgend einem Falle

Bright'scher Krankheit, der ihm zur Beobachtung kam; ähnliche Fälle erzählt Christison und selbst Bright; französische Beobachter injicirten erhebliche Mengen Harnstoff in das Blut von Hunden und Kaninchen, ohne hierdurch mehr als eine diuretische Wirkung zu erzielen. (In neuester Zeit will Gallois durch Injection sehr grosser Harnstoffmengen in das Blut von Kaninchen urämische Erscheinungen hervorgebracht haben; diese Versuche sind jedoch durchaus nicht beweisend, denn die Mengen Harnstoff, die er injicirte, sind so bedeutend, dass andere indifferente Stoffe, in so grosser Menge in's Blut injicirt, wahrscheinlich dieselben Zufälle bedingt hätten.) Ebenso lieferte die Harnsäure, in Form von harnsauren Salzen injicirt, negative Resultate; diese Versuche bestätigen nur die von Wöhler und Frerichs (Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. 65 S. 337, 338) behauptete Thatsache, dass die Harnsäure dieselben Umwandlungen im Organismus erleide wie bei Behandlung mit Bleisuperoxyd; der Harnstoff im Harn war vermehrt und es zeigten sich Niederschläge von oxalsauren Salzen. Stannius und Scheven machten, da man bei Injectionen von Harnstoff in das Blut gesunder Thiere wegen der schnellen Ausscheidung durch die Nieren die schädliche Wirkung des Harnstoffs vielleicht nicht zur Anschauung kommen könnte, Harnstoffinjectionen an nephrotomirten Thieren; auch die Resultate dieser Versuche bewiesen, dass der Harnstoff nicht der Urheber der Uraemie sein könne. So kam man denn schliesslich zu der Annahme, dass die Bestandtheile des Harns in ihrer Gesamtheit die schädliche Wirkung veranlassen möchten und Vauquelin und Segalas bestätigten dies durch Versuche, allein bald überzeugte man sich, dass das Resultat dieser Versuche nur bedingt wurde durch die Verstopfung der Capillaren mit dem Harn beigemengten Epithelien, dass aber reiner filtrirter Harn keine schädliche Wirkung hervorbringe.

So stand im Wesentlichen die Frage von der Uraemie, als Frerichs im Jahre 1852 in seinem trefflichen Werke über die Bright'sche Nierenkrankheit etc., gestützt auf eine Reihe von Beobachtungen am Krankenbette und Versuchen an Thieren die Behauptung aufstellte, dass die Erscheinungen der urämischen In-

toxication nicht durch den im Blute angesammelten Harnstoff als solchen, sondern durch die unter Einwirkung eines geeigneten Fermentkörpers leicht bedingte Umwandlung desselben in kohlensaures Ammoniak hervorgebracht werden. So geistreich diese Hypothese nun auch erscheinen mag und so plausibel sie durch die Experimente, auf deren Resultaten sie aufgebaut, gemacht wird, so ist sie doch nicht im Stande vor einer scharfen und vorurtheilsfreien Prüfung der in Frage kommenden Verhältnisse zu bestehen. Stellen wir zunächst die Voraussetzungen nebeneinander, auf welche jene Behauptung sich stützt; sie lauten:

- I. Es ist eine bekannte Eigenschaft des Harnstoffs, unter günstigen Einflüssen sich leicht in kohlensaures Ammoniak umzuwandeln.
- II. Im Blute Urämischer lässt sich stets das kohlensaure Ammoniak chemisch nachweisen.
- III. Injectionen von kohlensaurem Ammoniak in das Blut von Thieren bringen die Symptomengruppe der Uraemie hervor.

Es ist klar, dass wenn diese Voraussetzungen wahr sind, die Behauptung, dass das aus dem Harnstoff entstandene kohlensaure Ammoniak der Erreger der Uraemie sei, kaum bezweifelt werden kann. Um diese Verhältnisse zu prüfen, habe ich unter der gütigen Leitung des Herrn Prof. Hoppe im chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts eine Reihe von Untersuchungen ange stellt, aus denen ich jedoch die Ueberzeugung gewonnen, dass die 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.

Was zunächst die Frage anlangt: Rufen Injectionen von kohlensaurem Ammoniak in das Blut von Thieren die Symptomengruppe der Uraemie hervor, so haben mich mehrere Versuche gelehrt, dass die Erscheinungen der urämischen Intoxication sich wesentlich von der durch Injection von kohlensaurem Ammoniak hervorgerufenen Symptomenreihe unterscheidet. Das Bild der am häufigsten zur Beobachtung kommenden Form, der chronischen Uraemie, ist, wie die vorzüglichsten Kliniker bemerken, durch das

Vorherrschen einer bedeutenden Depression der Hirnfunction ausgezeichnet. Im Benehmen der Kranken sowie in ihren Gesichtszügen macht sich eine gewisse Trägheit und Schläfrigkeit bald bemerkbar; diese steigert sich bis zu einer tiefen Betäubung, aus der sie durch das lauteste Anrufen nicht mehr erweckt werden können; die Lethargie nimmt immer mehr zu, bis endlich die Respiration stertorös wird und der Tod eintritt. Nur zuweilen combiniren sich mit diesen Erscheinungen klonische über das ganze Muskelsystem verbreitete Krämpfe; sie kommen in der acut auftretenden Uraemie in Folge von plötzlicher Unterdrückung der Harnabsonderung häufiger als in der chronischen vor; das Selbstbewusstsein besteht während dieser Anfälle zuweilen ungestört fort (wie Bright in einem Falle erzählt); doch bald ändert sich auch hier die Scene, die Kranken verfallen in Betäubung und ein tiefer Sopor verkündet das bevorstehende Ende. Vergleichen wir nun die dem eben gezeichneten Bilde charakteristischen und constanten Züge mit den Erscheinungen, die Injectionen von kohlensaurem Ammoniak hervorrufen, so müssen uns die Differenzen sofort in die Augen springen. 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. Zu folgendem Resultate hat mich daher die Vergleichung dieser Verhältnisse geführt. Was mir sowohl durch Beobachtung der Uraemie am Krankenbette als auch durch Versuche an Thieren als ein für die urämische Intoxication charakteristisches und constantes Zeichen auffiel, die grosse Trägheit und Schläfrigkeit, der Mangel aller Reaction auf das lauteste Anrufen und Rütteln, mit einem Worte, die vollständig ausgeprägte Depression des gesammten Nervensystems, habe ich durch Injection von kohlensaurem Ammoniak in das Blut von Thieren nie hervorrufen können; nur was zuweilen mit den urämischen

Erscheinungen sich combinirt, die Convulsionen, ruft auch kohlensaures Ammoniak hervor, und es liegt auf der Hand, dass nichts unlogischer wäre, als aus dem zuweilen beobachteten Auftreten eines Zeichens in zwei Symptomenreihen zu schliessen, dass diese beiden Symptomenreihen gleiche Ursache und gleiche Bedeutung haben. Es ist somit klar, dass die die Frerichs'sche Theorie von der urämischen Intoxication begründende Voraussetzung, wonach sämmtliche für Uraemie charakteristischen Symptome durch Injection von kohlensaurem Ammoniak künstlich hervorgerufen werden könnten, sich bei genauer Prüfung durchaus nicht bestätigt.

Dies eine Resultat genügt ohne Zweifel die Annahme, dass das kohlensaure Ammoniak der Erreger der Uraemie sei, zurückzuweisen, und ich wende mich jetzt nur zu der Erörterung der anderen wichtigeren Frage von dem chemischen Nachweis des Harnstoffs und des kohlensauren Ammoniaks im Blute Urämischer, weil eine Reihe von Untersuchungen, die ich darüber angestellt, mich zu Resultaten geführt, die vielleicht geeignet sein möchten, interessante Anhaltspunkte zu einer anderen Erklärung der urämischen Erscheinungen zu liefern. Mehrere Hunde, Kaninchen etc. habe ich zu diesen Untersuchungen benutzt; ersteren exstirpirte ich, um Uraemie künstlich hervorzurufen, theils beide Nieren, theils unterband ich beide Ureteren; einigen der nephrotomirten Thiere wurde Harnstoff in die Vena jugularis injicirt; den Kaninchen injicirte ich grosse Harnstoffmengen in den Magen. Bevor ich jedoch auf diese Versuche näher eingehe, muss ich einige Worte über die chemische Untersuchung auf Harnstoff resp. kohlensaures Ammoniak im Flüssigkeiten überhaupt erwähnen. Unstreitig gehört diese Untersuchung zu den schwierigsten in der organischen Chemie, nirgends vermissen wir so die Schärfe und Zulänglichkeit der Methoden, nirgends bedarf es, um nur ein einigermaassen sicheres Resultat beanspruchen zu können, so scrupulöser Vorsichtsmaassregeln, wie grade hier. Und glaubt man alle Schwierigkeiten der Darstellung überwunden und den Harnstoff frei von Fetten gewonnen zu haben, wie schwer hält es dann sich mit Sicherheit von seiner Anwesenheit zu überzeugen? wie unsicher sind die Reactionen, wie vielen Täuschungen ist man bei der mikroskopi-

schen Untersuchung der Krystalle ausgesetzt? Will man vollständige Sicherheit erlangen, dann sind mindestens 2 bis 3 Reactionen nothwendig und dazu reicht oft das gewonnene Material nicht aus. Die Methode, die ich für die sicherste unter den bis jetzt bekannten halte und deren ich mich bei meinen Untersuchungen stets bediente, ist folgende: Die zu untersuchende Flüssigkeit übergoss ich sofort mit dem 2—3 fachen 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; einem anderen Theil setzte ich einige Tropfen Salpetersäure zu, entfernte das Fett und die Extractivstoffe durch Aether und erhielt so reinen salpetersauren Harnstoff, den ich mikroskopisch und durch andere Reactionen prüfte. Hierbei muss jedoch bemerkt werden, dass bei dieser Methode sowie bei allen Untersuchungen auf Harnstoff resp. kohlensaures Ammoniak unbedingt die Vorsichtsmaassregel beobachtet werden muss, die zu untersuchende Flüssigkeit sofort mit Alkohol zu übergiessen; so allein wird dem Harnstoff die Fähigkeit genommen, sich so leicht in kohlensaures Ammoniak umzuwandeln. Ferner darf man nie, wenn man sich die Ueberzeugung verschaffen will, ob kohlensaures Ammoniak schon während des Lebens im Blute oder Mageninhalt etc. Urämischer sich befunden, das zu untersuchende Material aus der Leiche nehmen; sobald das Leben erlischt, gehen überall im Körper und besonders im Blute Urämischer, wo Excretionsprodukte in Menge angehäuft sind, Zersetzung aller Art vor sich und am wenigsten bleibt der Harnstoff verschont. Wie leicht gewöhnliches Leichenblut, längere Zeit sich selbst überlassen, Ammoniak entwickelt, beweisen die Untersuchungen von J. Vogel (Virchow Path. u. Ther. Bd. I. Pag. 449); schon 12 Stunden nach dem Tode war es nachzuweisen; um wie viel eher muss Ammoniak sich entwickeln, wenn im Blute Stoffe vorhanden, die so leicht in kohlensaures Ammoniak sich zersetzen, wie der Harnstoff. In jeder Untersuchung daher, die nur auf einige Sicherheit Anspruch machen will, dürfen jene beiden Bedingungen nicht ausser Acht gelassen

werden, allerdings begegnete es mir, dass ich selbst im Blute urämischer Thiere, die während der Nacht gestorben waren, noch am nächsten Morgen nur reinen unzersetzten Harnstoff nachweisen konnte; allein hierauf darf man sich nie verlassen und ich bin überzeugt, dass ein grosser Theil der Beobachter, die im Blute Urämischer so grosse Mengen von kohlensaurem Ammoniak nachwiesen, seine Resultate nur dem Umstände zu verdanken hat, dass er jenen Regeln nicht genügend Rechnung getragen. — Was den Nachweis des kohlensauren Ammoniaks besonders in der exspirten Luft betrifft, so hat man sich oft des mit Salzsäure befeuchteten Glasstabes bedient; zeigten sich weisse Nebel, so hielt man die Zersetzung des Harnstoffs in kohlensaures Ammoniak für erwiesen. Schon längst erkannte man, wie wenig charakteristisch für Uraemie, so viel Werth auch darauf gelegt wurde, diese Reaction sei; schon 1852 bemerkte Güterbock (Bericht über das Cholera-Lazareth an der Waisenbrücke; Deutsche Klinik 1852): Jeder Mensch, der hohle Zähne oder Speisereste zwischen den Zähnen hat, oder Taback raucht, bläst an einem mit Salzsäure befeuchtetem Stabe Salmiaknebel vorbei; in jedem Krankenzimmer entwickelt ein mit nicht rauchender Salzsäure befeuchteter Stab Nebel etc.: Asphyktische und Typhoide hauchten eben so gut Ammoniakverbindungen aus, wie Gesunde; dagegen vermissten wir Salmiaknebel bei einem nach Cholera soporös daliegenden Schiffsjungen, welcher den Mund voller gesunder Zähne hatte. — Für die Untersuchung auf Ammoniak ist wohl Hämatoxylin das sicherste Mittel; mit diesem scharfen Reagens habe ich einigermal das Blut urämischer Hunde vergleichend mit dem Blute gesunder Kaninchen geprüft; ein langer mit Hämatoxylinlösung getränkter Streifen wurde auf einem Glasstabe über das Blut des Hundes gehängt, ein anderer ähnlicher über das Kaninchenblut; beide Streifen wurden ein wenig blau gefärbt (wahrscheinlich durch das Ammoniak der atmosphärischen Luft); keinesfalls reagirte, worauf es hier hauptsächlich ankam, das Blut des urämischen Hundes stärker als das der gesunden Kaninchen. Zu genaueren Resultaten führten noch die bereits oben erwähnten Versuche, in den ersten Versuchen unterwarf ich das Blut der urämischen Thiere ausser der speciellen Untersuchung auf Harnstoff

und kohlensaures Ammoniak noch einer Total-Analyse, später bestimmte ich nur die Menge der Extractivstoffe. Ich stelle hier die Ausführung der Experimente nebst den Resultaten kurz zusammen.

1. Versuch. Am 9. Januar extirpierte ich einem mittelgrossen Wachtelhunde von hinten aus eingehend mit möglichster Schonung des Bauchfells beide Nieren. Der Hund lag nach der Operation zitternd da und erbrach eine gallig-grüne Flüssigkeit. Am folgenden Tage, 25 Stunden nach der Operation, wurde er, bevor sich noch die urämischen Erscheinungen evident ausgeprägt hatten, durch einen Schnitt in die Carotis getötet, aus welcher das zu untersuchende Blut gewonnen und in 3 verschiedene Gefässe gebracht wurde. Die eine Portion wurde in einen Fibrinsapparat gebracht zur quantitativen Bestimmung von Fibrin und Hämatin; eine andere zur Untersuchung auf Harnstoff und kohlensaures Ammoniak mit Alkohol übergossen und etwas Essigsäure versetzt; die dritte Portion gewogen und im Luftbade getrocknet, zur quantitativen Analyse von Extractivstoffen, Salzen etc. Ausserdem wurde noch Leber und Galle auf Harnstoff und kohlensaures Ammoniak untersucht. Das Resultat der Total-Analyse des Blutes war folgendes: in 1000 Theilen Blut

Wasser . . . . .	741,6
Fibrin . . . . .	1,76
Albumin + Globulin	230,1
Hämatin . . . . .	6,820
Wasserextractivstoffe	4,744
Alkoholextractivstoffe	2,894
Aetherextractivstoffe	2,645
Salze . . . . .	6,923

Die Untersuchung auf Harnstoff resp. kohlensaures Ammoniak lieferte folgendes Resultat: Nachdem ein Theil des Aetherextracts in der oben angegebenen Weise behandelt, zeigte sich beim Zusatz von Salpetersäure ein weisslicher Niederschlag; derselbe wurde krystallisiert auf einem Uhrglase und die Krystalle zeigten sich deutlich als salpetersaurer Harnstoff: Rhomben mit den charakteristischen Winkeln; zur Probe wurden sie mit kohlensaurem Baryt behandelt, um den Harnstoff rein darzustellen; es zeigten sich reine Harnstoffkrystalle in Form von Nadeln und in der gezackten Form. Der andere Theil des Aetherextracts wurde mit Platinchlorid auf kohlensaures Ammoniak untersucht; es zeigte sich noch nach 24 Stunden keine Spur eines Niederschlages. In der Leber und der Galle war ebenfalls Harnstoff.

2. Versuch. Am 27. Januar wurden einem Hunde beide Ureteren unterbunden; bald nach der Operation war der Hund, nachdem er sich vom Aetherauslauf erholt hatte, ziemlich wohl und lief munter umher; erst 40 Stunden nach der Operation fing er an zu erbrechen, wurde schlaftrig, lag apathisch da, reagierte auf das stärkste Anrufen und Rütteln in keiner Weise und verfiel so in den tiefsten Sopor, aus dem er nur zuweilen wieder erwachte. 50 Stunden nach der Operation öffnete ich ihm die Carotis und untersuchte Blut und Leber, wie in dem vorigen Versuche; einen genauen Sectionsbericht über das Verhalten der Ureteren

und Nieren kann ich leider nicht mittheilen; nur ist mir noch erinnerlich, dass beide Nieren stark vergrössert waren.

Die Total-Analyse des Blutes ergab: in 1000 Theilen

Wasser . . . . .	769
Fibrin . . . . .	4,762
Albumin + Globulin .	191,642
Hämatin . . . . .	11,8
Wasserextractivstoffe .	4,16
Alkoholextractivstoffe .	3,934
Aetherextractivstoffe .	6,286
Salze . . . . .	7,956

Die Untersuchung auf Harnstoff ergab: Im Blute sowohl als auch in der Leber waren auffallend grosse Mengen Harnstoff; schon im Alkoholextract machte sich der Harnstoff in Form länglicher Nadeln am Rande der Porzellanschale sichtbar; von kohlensaurem Ammoniak war auch hier keine Spur.

3. Versuch. Am 10. Februar extirpierte ich einem Hunde in derselben Weise wie im ersten Versuche beide Nieren; sein Bestinden war nach der Operation ziemlich gut, nur machte sich eine Parese an den hinteren Extremitäten bemerkbar; am nächsten Tage fand ich ihn auf der Seite liegend, apathisch, er erbrach grosse Mengen galliger Flüssigkeit, doch war ein ausgeprägter Sopor, wie im vorigen Versuche, noch nicht zu constatiren; ich tödtete ihn deshalb an diesem Tage noch nicht; in der folgenden Nacht jedoch starb er ungefähr 50—60 Stunden nach der Operation. Es gelang mir, noch eine zur Analyse genügende Menge Blut aus dem Herzen und den grossen Venen zu erhalten. Das Resultat der Untersuchung war Folgendes (Fibrin und Hämatin konnten nicht bestimmt werden).

In 1000 Theilen Blut:

Wasser . . . . .	707
Albumin + Globulin + Hämatin + Fibrin	273,36
Alkoholextractivstoffe . . . . .	4,25
Wasserextractivstoffe . . . . .	4,98
Aetherextractivstoffe . . . . .	4,72
Salze . . . . .	6,43

Die Untersuchung auf Harnstoff resp. kohlensaures Ammoniak ergab: Harnstoff in ansehnlicher Menge im Blute, durch die verschiedensten Proben nachgewiesen; salpetersaures Quecksilberoxyd ergab einen deutlich flockigen Niederschlag; diesen filtrirte ich, brachte Filter mit Inhalt in eine Porzellanschale mit verdünntem Alkohol, darin digerirt und hierzu Schwefelwasserstoff geleitet um das Quecksilber zu fällen; dann filtrirt, das Filtrat verdunstet, im Rückstand deutliche Krystalle von salpetersaurem Harnstoff. Ausser Harnstoff waren Spuren von Ammoniak im Blute nicht zu erkennen; auf Zusatz von Platinchlorid zeigte sich nach einigen Stunden ein krystallinischer Niederschlag, der sich als Platinchlorammonium erwies; in der Leber fand sich nur Harnstoff.

4. Versuch. Am 25. Februar injicirte ich einem Kaninchen innerhalb 40 Stunden in 3 Malen 12 Gr. Harnstoff in den Magen; nach den beiden ersten In-

jectionen war das Kaninchen sehr aufgereggt, Puls und Athemfrequenz gesteigert, in kurzer Zeit jedoch erholte es sich wieder und zeigte nichts Abnormes in seinem Befinden; nur erfolgten reichliche Stuhlgänge mit bedeutendem Harnstoffgehalt; auch der Harn zeigte einen viel bedeutenderen Harnstoffgehalt als der vor der Injection gelassene; bei der dritten Injection starb es plötzlich, weil etwas Flüssigkeit in die Lungen gerathen war; ich untersuchte das Blut und fand darin viel Harnstoff, von kohlensaurem Ammoniak keine Spur; die Total-Analyse des Blutes ergab eine enorme Vermehrung der Extractivstoffe. In 1000 Theilen Blut:

Alkoholextractivstoffe	6,1
Wasserextractivstoffe	3,4
Aetherextractivstoffe	7,3

5. Versuch. Der obige Versuch wurde an einem anderen Kaninchen wiederholt, 6 Stunden nach der dritten Injection wurde es getötet; das Resultat der Blut-Analyse war dasselbe: viel Harnstoff, kein kohlensaures Ammoniak, Vermehrung der Extractivstoffe. In 1000 Theilen:

Alkoholextractivstoffe	5,8
Wasserextractivstoffe	4,5
Aetherextractivstoffe	6,7

6. Versuch. Ich injicirte einer Krähe 6 Gr. Harnstoff in den Magen; es erfolgten nach kurzer Zeit wässrige Diarrhoeen, in denen der Harnstoff deutlich nachzuweisen war; das Befinden des Thieres wurde in keiner Weise durch diese verhältnissmässig grosse Harnstoffmenge alterirt.

7. Versuch. Am 12. Juni extirpirte ich einem erwachsenen Hunde beide Nieren in derselben Weise wie in den früheren Versuchen; ich ging von hinten ein und es gelang mir, auf der linken Seite das Bauehfell vollständig zu schonen. Mehrere Stunden nach der Operation bekam der Hund Erbrechen; die erbrochene Flüssigkeit, welche die bisher stets beobachtete gallig-grüne Färbung wiederum zeigte, wurde sofort zur Untersuchung auf Harnstoff und kohlensaures Ammoniak mit dem 3fachen Volumen Alkohol übergossen. Am 13. Juni Vormittags lag er apathisch da, reagierte wenig; kurze Zeit darauf versiefel er in tiefen Sopor; dabei zuckte er zuweilen mit dem Kopfe und den hinteren Extremitäten, ohne jedoch deutlich ausgesprochene Convulsionen zu zeigen; dieselben sprachen sich erst am Abend deutlicher aus; in der Nacht ging er unter diesen Erscheinungen zu Grunde. Die Section ergab ausser einer mässigen Peritonitis, Injection und starker Wulstung der Magenschleimhaut, keine auffallenden Abnormitäten; ich hatte Mühe, aus dem todten Körper noch genügend Blut zur chemischen Untersuchung zu erlangen. Blut, Leber, Magenflüssigkeit und ausserdem noch das Muskelfleisch wurde auf Harnstoff und kohlensaures Ammoniak untersucht; letzteres wurde zu diesem Zwecke klein zerhackt, mit Alkohol extrahirt und ausgepresst. Das Resultat dieser Untersuchungen war folgendes: Die Analyse der Extractivstoffe im Blute ergab wiederum eine bedeutende Vermehrung. In 1000 Theilen Blut:

Wasserextractivstoffe	5,4
Alkoholextractivstoffe	4,56
Aetherextractivstoffe	3,6

Im Blute war Harnstoff deutlich nachzuweisen, ebenso in der Leber; von kohlensaurem Ammoniak fand sich auch hier keine Spur; in dem während des Lebens Erbrochenen fand ich nur unzersetzten Harnstoff; kohlensaurer Ammoniak konnte ich trotz wiederholter Prüfungen durchaus nicht nachweisen; dagegen waren in der nach dem Tode des Thieres im Magen vorgefundenen Flüssigkeit Beimengungen von kohlensaurem Ammoniak nicht zu erkennen, obgleich auch hier noch unzersetzter Harnstoff nachzuweisen war. In der aus den Muskeln ausgepressten Flüssigkeit waren verhältnismässig grosse Mengen Harnstoff enthalten.

8. Versuch. Am 24. Juni extirpierte ich einem jungen kräftigen Hunde beide Nieren; nachdem sich der Hund vom Aetherrausche erholt hatte, injizierte ich ihm in die rechte Vena jugularis eine 4procentige Lösung von beinahe  $2\frac{1}{2}$  Gramme Harnstoff. Die Injection übte auf das Befinden des Thieres in keiner Weise einen sichtbaren Einfluss aus. Nach einiger Zeit bekam der Hund Erbrechen und am nächsten Tage entwickelten sich nach und nach die Erscheinungen, wie ich sie nach Extirpation der Nieren stets beobachtet habe; der Hund lag apathisch da, wurde soporös, zuweilen erwachte er aus der Betäubung, aber nur um nach kurzer Zeit wieder in dieselbe zu versetzen. Am 27sten, ungefähr 67 Stunden nach der Operation, tödete ich ihn durch Eröffnung der Carotis. Die Untersuchung des Blutes, der Leber, erbrochenen Flüssigkeit, des Muskelfleisches etc. in derselben Weise, wie früher, ausgeführt, ergab folgendes Resultat: In dem Erbrochenen grosse Mengen Harnstoff, kein kohlensaurer Ammoniak; ebenso im Blute; eine Portion Blut von ungefähr  $\frac{1}{2}$  Pfund enthielt 0,137 Grmm. Harnstoff; auch das Muskelfleisch enthielt sehr viel Harnstoff, in  $1\frac{1}{2}$  Pfund 0,167 Grmm.; in der Leber 0,11 Grmm. Harnstoff. Die Extractivstoffe des Blutes waren enorm vermehrt. In 1000 Theilen:

Wasserextractivstoffe	10,6
Alkoholextractivstoffe	11,1
Aetherextractivstoffe	8,9

9. Versuch. Ich wiederholte den 8. Versuch, indem ich einem nephrotomierten Thiere Harnstoff in die Vena jugularis injizierte; nur enthielt diese Harnstofflösung fast 3 Gr. Harnstoff; das Resultat des Versuches war sowohl in Betreff des Befindens des Thieres nach der Injection als auch in Betreff der chemischen Untersuchung des Blutes dasselbe wie im 8ten Versuche; das Thier war 30 Stunden nach der Injection noch frei von allen urämischen Erscheinungen; erst später zeigten sich die Folgen der Extirpation der Nieren; das Blut, der Mageninhalt reich an Harnstoff; nirgends fand sich kohlensaurer Ammoniak; ebenso verhielt sich die Leber, die Galle, die Muskelflüssigkeit; die Extractivstoffe des Blutes waren sehr vermehrt.

Der 10., 11. und 12. Versuch waren 3 Parallelversuche, welche die im 2. Versuche gemachte Beobachtung über den bedeutend grösseren Harnstoffgehalt des Blutes nach Unterbindung der Ureteren als nach Extirpation der Nieren bestätigen.

10. Versuch. Am 8. Juli extirpierte ich einem kräftigen Hunde beide Nieren; in verhältnissmässig kurzer Zeit entwickelten sich hier die urämischen Erscheinungen; häufiges galliges Erbrechen; tiefer Sopor; 50 Stunden nach der Operation wurde der Hund getötet; der Harnstoff wurde quantitativ bestimmt; das Muskel-

fleisch nicht, wie bisher, nur mit Alkohol, sondern auch zur Darstellung und quantitativen Bestimmung des Kreatin, nachdem es klein zerbackt war, mit Wasser angerührt und zu wiederholten Malen ausgepresst; das Resultat der Untersuchungen war folgendes. Der Mageninhalt enthielt reinen, unzersetzten Harnstoff; in 110 Cubikcentimeter Blut war 0,025 Grm. salpetersauren Harnstoffs, keine Spur von kohlensaurem Ammoniak; in der Leber 0,2 Grm. salpetersauren Harnstoffs. Im Alkoholwasserextract von 2 Pfund Muskelfleisch zeigten sich viele grosse Krystalle; ein Theil davon löste sich in absolutem Alkohol; der grössere Theil war darin unlöslich; aus dem letzteren wurden schöne, gelbe Krystalle von Kreatin dargestellt, deren Gewicht 2,2 Grm. betrug (salpetersaures Quecksilberoxyd bewirkte in der Lösung der Krystalle einen Niederschlag); ein Theil der in Alkohol löslichen Krystalle enthielt 0,06 Gr. salpetersauren Harnstoffs; ein anderer in Aether unlöslicher Theil davon enthielt grosse Mengen Leucin, das jedoch nicht genau quantitativ bestimmt wurde.

Die Analyse der Extractivstoffe des Blutes ergab in 1000 Theilen:

Wasserextractivstoffe	6,1
Alkoholextractivstoffe	7,5
Aetherextractivstoffe	4,4

11. Versuch. Am 25. Juli unterband ich oberhalb der Symphys. oss. pub. eingehend, einem mittelgrossen Hunde dicht an der Blase beide Ureteren; die Operation wurde sehr gut vertragen und lange Zeit nachher war das Thier noch ganz munter. Erst nach 30 Stunden fing es an zu erbrechen; nach 46 Stunden ungefähr zeigten sich urämische Erscheinungen; in der Nacht 52 — 60 Stunden nach der Operation starb er. Die Section zeigte enormen Blutreichthum in vielen Organen, besonders in der Leber und Milz; bedeutende blutig-seröse Exsudate in beiden Pleurahöhlen; die Nieren waren bedeutend vergrössert; ihr Gewicht betrug 57 Grm. an der äusseren Fläche derselben zahlreiche Ecchymosen und Blutextravasate; Nierenkelche und Nierenbecken sehr hyperämisch, wie überhaupt die ganze Marksubstanz, während die Rindensubstanz durchaus keine Hyperämie zeigte; beide Ureteren stark erweitert, dabei merkwürdiger Weise ganz leer; die Blase sehr hart und stark zusammengezogen. Die mikroskopische Untersuchung der Harnkanälchen zeigte eine ziemliche Erweiterung derselben und an vielen Stellen einen vollständigen Zerfall der Epithelien. Zur chemischen Untersuchung konnte leider nicht reines Blut genug gewonnen werden, da der Hund am Morgen tot vorgefunden wurde; einen grossen Theil des Materials hierzu musste die blutige Flüssigkeit in den Pleurahöhlen liefern, doch auch diese genügte, um mit Evidenz die reichlichere Harnstoffansammlung darzuthun; in 200 Cubikcentimeter dieser Flüssigkeit war 0,125 Grm. salpetersauren Harnstoffs; ein viel-eclatanteres Resultat ergab die Untersuchung des Muskelfleisches. 1½ Pfund davon wurden in der gewöhnlichen Weise behandelt; das verdunstete Alkoholwasserextract zeigte einen Rückstand, der aus reinem Harnstoff zu bestehen schien; genauere Untersuchung zeigte, dass darin noch 0,5 Gr. Kreatin und andere Extractivstoffe etc. vorhanden, so dass nach Abzug der Fette für reinen Harnstoff ein Gewicht von 2 Grm. blieb. In der Leber, der Galle war ebenfalls viel Harnstoff; in den Nieren fand ich keinen Harnstoff.

Die Analyse der Extractivstoffe ergab in 1000 Theilen Blut:

Wasserextractivstoffe	4,2
Alkoholextractivstoffe	5,6
Aetherextractivstoffe	7,2

Kohlensaures Ammoniak war nirgends nachzuweisen.

12. Versuch. Am 7. August wiederholte ich den 11. Versuch; die Operation wurde auch hier sehr gut vertragen; erst lange Zeit nachher fing der Hund an zu erbrechen; 50 Stunden nach der Operation, nachdem sich urämische Erscheinungen gezeigt hatten, wurde das Thier getötet. Die Nieren waren bedeutend vergrössert, Ecchymosen und Blutextravasate an der Peripherie; starke Hyperämie am Nierenbecken; beide Ureteren erweitert; der linke leer; der rechte von einer Flüssigkeit strotzend, die sehr viel Harnstoff enthielt; die mikroskopische Untersuchung der Harnkanälchen ergab eine bedeutende Erweiterung derselben und Zerfall des Epithels; die Blase war hart und zusammengezogen. Die quantitative Bestimmung des Harnstoffs im Blute ergab eine sehr bedeutende Ansammlung desselben; in 200 Cubikecentimeter Blut waren 0,457 Grm. salpetersauren Harnstoffs enthalten. Die Untersuchung der Extractivstoffe, des Muskelleisches, der Leber etc. habe ich bis jetzt noch nicht vollenden können; ich behalte mir die Veröffentlichung der Resultate noch vor.

Nach dieser kurzen Mittheilung der experimentellen Erfahrungen, welche ich innerhalb eines Jahres über die Frage von der Uraemie gesammelt, will ich nun versuchen auseinanderzusetzen, zu welcher Auffassung eine genaue Erwägung der erlangten Resultate mich geführt. Vor Allem glaube ich es unzweifelhaft erwiesen zu haben, dass der Zerfall des Harnstoffs in kohlensaures Ammoniak nicht als Grund der urämischen Erscheinungen betrachtet werden kann; denn weder konnte ich durch Injection von kohlensaurem Ammoniak urämische Erscheinungen hervorbringen, noch in dem Blute von 8 urämischen Hunden auch nur eine Spur von kohlensaurem Ammoniak nachweisen; in dem einen Versuche (3ter Versuch), wo es deutlich nachzuweisen war, war das Blut aus dem todten Körper genommen und das kohlensaure Ammoniak, wie ich bereits oben erörtert, erst nach dem Tode entstanden. Dagegen hat die chemische Untersuchung des Blutes und der Muskeln zwei positive Thatsachen als Anhaltspunkte für eine andere Erklärung der urämischen Erscheinungen mir an die Hand gegeben, ich meine: die enorme Vermehrung der Extractivstoffe des Blutes und den grossen Gehalt der Muskeln an Kreatin und Leucin. Als ich bei der quantitativen Bestimmung der Extractivstoffe des Blutes

von Thieren, die nicht länger als 40—50 Stunden nach der Operation gelebt hatten, oft die Zahl 18—19 pro Mille erhielt, da war es mir unzweifelhaft, dass diese bedeutende Vermehrung nicht von der einfachen mechanischen Zurückhaltung der normaler Weise durch die Nieren auszuscheidenden Stoffe herrühren könne, sondern zum grossen Theil durch eine in Folge der veränderten Blutmischung in den verschiedenslen Organen vor sich gehenden Zersetzung bedingt werden müsse. Um hierüber Gewissheit zu erlangen, untersuchte ich das Muskelfleisch, weil seine Zersetzungprodukte am bekanntesten und der chemischen Untersuchung am meisten zugänglich sind; das Resultat war unzweideutig und die grossen Mengen von Kreatin (2,2 Grm. in 2 Pfd.) und Leucin bewiesen augenscheinlich, dass in den Muskeln Zersetzung abnormer Art wirklich vor sich gingen. Zu ähnlichen Resultaten gelangten schon Hoppe (s. Dritter ärztlicher Bericht über das Arbeitshaus im Jahre 1853. Berlin) bei der Untersuchung des durch einen Aderlass entleerten Blutserums eines Urämischen (nach Cholera); in 1000 Theilen Blutserum waren enthalten:

1,27 Harnstoff,

8,60 andere Extractivstoffe.

Ebenso ergab die Untersuchung der Muskeln einen sehr bedeutenden Gehalt an Kreatin; aus 1970 Gran Fleisch erhielt er 0,408 Grm. gelblich gefärbter Krystalle von Kreatin oder aus 1 Pfd. Fleisch 1,59 Grm. Dass man die Menge der in 2 Pfd. Muskeln enthaltenen 2,2 Grm. Kreatin nicht einfach auf Rechnung der verhinderten Ausscheidung der Nieren und des normalen Gehaltes der Muskeln an Kreatin schreiben kann, ergiebt deutlich ein Vergleich mit den von Schlossberger für den Kreatingehalt der Muskeln bei Menschen (in 2 Pfd.  $\frac{1}{3}$  Grm.) und von Neubauer für die in 24 Stunden durch den Harn ausgeschiedenen Kreatinmenge ( $\frac{1}{2}$  Gr. in 24 Stunden) angegebenen Werthen. Wenn es hiernach unzweifelhaft erscheint, dass in Folge der Aufhebung der Nierenfunction in den Muskeln Zersetzungprodukte in abnormer Menge entstehen und sich anhäufen, so kann man fast mit Sicherheit annehmen, dass auch in den Centralorganen des Nervensystems, welche doch unter dem Einflusse desselben schädlichen Faktors,

der abnormen Blutmischung, stehen, ähnliche Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung zu Stande kommen müssen; nur sind die Zersetzungprodukte dieser Organe bis jetzt noch so unbekannt, dass ein genauer chemischer Nachweis dieser Verhältnisse wie bei den Muskeln nicht geführt werden kann. Geben wir daher diesen Schluss zu und nehmen wir an, dass im Hirn und Rückenmark, ebenso wie in den Muskeln Zersetzungprodukte in abnormer Weise sich bilden und anhäufen, so glaube ich, ist diese Thatsache allein vollständig genügend die urämischen Erscheinungen zu erklären. Wir wissen, dass die Integrität und Leistungsfähigkeit eines jeden Organs streng gebunden ist an die Normalität seiner end- und exosmotischen Verhältnisse, dass kein Organ auf Störungen hierin so genau und scharf reagirt wie das Hirn, dürfen wir uns da wundern, wenn nach so groben Störungen, wie sie das Hirn in seiner chemischen Zusammensetzung bei der Uraemie unzweifelhaft erleidet, Störungen der Hirnfunktion in jener charakteristischen Symptomengruppe, Schwindel, dumpfer Kopfschmerz, Unbesinnlichkeit, Sopor etc. zu Tage treten? Es ist daher entschieden als ein Irrthum zu bezeichnen, wenn man bei der Erklärung der urämischen Erscheinungen stets von der Voraussetzung ausgeht, der eine oder andere Harnbestandtheil oder dessen Zersetzungprodukt wirke im Blute als deletärer Stoff und die urämischen Erscheinungen müssen als Folge dieser Wirkung betrachtet werden, während doch die nachgewiesenen Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung der Centralorgane des Nervensystems als der natürlichste und sicherste Grund der Uraemie anzusehen sind. Was das charakteristische Erbrechen bei Uraemie anbetrifft, so glaube ich nicht, dass, wie Viele meinen, als Grund desselben die Reizung der Magenschleimhaut durch kohlensaures Ammoniak, hervorgegangen aus dem dort ausgeschiedenen Harnstoff, betrachtet werden könne; denn ich habe häufig urämisches Erbrechen beobachtet, wo in dem Erbrochenen sowohl als auch in dem Mageninhalt des eben getöteten Thieres nur reiner unzersetzter Harnstoff in grosser Menge nachzuweisen war. Dagegen scheint die mehrfach von mir beobachtete Thatsache, dass nach Unterbindung der Ureteren das Erbrechen stets viel später auftrat, als nach

Exstirpation der Nieren, die Annahme zu rechtfertigen, dass das urämische Erbrechen auf einer sympathischen Reizung der Magenschleimhaut in Folge der Reizung der Nierenerven beruhe; nach Unterbindung der Ureteren tritt die Reizung der Nierenerven erst dann ein, wenn der Harn sich immer mehr in den Harnkanälchen anstaut und hierdurch nach allen Seiten hin einen Druck und Reiz ausübt, während die Exstirpation der Nieren die Nierenerven einen sofortigen direkten Reiz erleiden, und daher tritt dort das Erbrechen viel später als hier auf.

Ich komme nun zu der Erörterung der Resultate, welche die Parallelversuche 2, 10, 11, 12 ergeben haben. Es ist bekannt, dass, da der Harnstoff im normalen Blute früher nicht nachgewiesen werden konnte, lange Zeit hindurch die Ansicht bestand, er werde erst in den Nieren bereitet, bis Prevost und Dumas (Annal. de Chim. et de Phys. T. 23. P. 90), dann Gmelin, Mitscherlich, Tiedemann grosse Mengen Harnstoff im Blute nephrotomirter Thiere nachwiesen. Hierdurch, so wie durch genauere chemische Untersuchungen (Verdeil und Dolfug's Ann. de Chim. et Pharm. Bd. 74. S. 214), welche selbst im normalen Blute Harnstoff, wenn auch nur in geringer Menge, nachwiesen, fand die Ansicht überall Eingang, dass aller Harnstoff des Harns schon im Blute durch Oxydation aus stickstoffhaltigen Substanzen gebildet werde, und dass die Nieren nur der Ausscheidung desselben vorständen. War auch die Menge des Harnstoffs, den man im normalen der Niere zuströmenden Blute nachweisen konnte, auffallend klein im Vergleich mit der grossen Menge desselben im Harn, so sah man doch darin keinen Gegenbeweis gegen diese Annahme; denn das continuirliche Zuströmen einer noch so geringen Menge des bei den Vorgängen des Stoffwandels fortduernd erzeugten Körpers, konnte doch schliesslich eine bedeutende Ansammlung desselben im Harn zur Folge haben. Ebenso widerlegte man den Einwand, der sich auf die bekannte Thatsache stützte, dass nach Exstirpation der Nieren stets eine viel geringere Menge Harnstoff im Blute und in den Geweben sich vorfindet, als unter sonst gleichen Verhältnissen bei normaler Leistungsfähigkeit der Nieren in derselben Zeit ausgeschieden worden wäre; Bernard

und Barreswil meinten, die Zersetzung des Harnstoffs in kohlen-saures Ammoniak bedinge diese Differenz; andere gingen von der Ansicht aus, dass wenn der Harnstoff bis zu einer gewissen Menge im Blute sich angesammelt habe, die fernere Bildung desselben hierdurch überhaupt beeinträchtigt werde. So schien es denn erwiesen, dass die Bestandtheile des Harns, besonders der Harnstoff, schon präformirt in die Nieren gelangen, und Ludwig stellte sogar die Behauptung auf, dass der ganze Vorgang der Harnsecretion in den Nieren auf einfachen Diffusions-Verhältnissen beruhe; in den Glomerulis sollte eine sehr verdünnte, alle Bestandtheile des Harns enthaltende Flüssigkeit ausgeschieden werden, die dann erst durch Abgabe von Wasser an die die Harnkanälchen umspinnenden Capillaren die Concentration des Harns erlange. Dass an diese einfachen endosmotischen Vorgänge hier nicht gedacht werden könne, hat F. Hoppe mit genügender Schärfe erwiesen; denn fänden diese wirklich, so wie sie Ludwig annimmt, bei der Bildung des Harns in der Niere statt, dann müsste ja, wenn man einen concentrirten Harn eines Thieres von dem Blutserum desselben durch eine membranöse Scheidewand trennte, aus dem Serum kein Wasser zum Harn überreten; das Experiment beweist aber, dass dies wohl geschieht und es liegt daher auf der Hand, dass dem Vorgange der Harnsecretion andere Factoren zu Grunde liegen müssen. Wenn ich nun die oben näher beschriebenen Parallelversuche über die Harnstoffmengen im Blute nach Exstirpation der Nieren und nach Unterbindung der Ureteren bei Erörterung dieser Fragen in Erwägung ziehe, so, glaube ich, haben dieselben nicht nur einen neuen Beitrag zur Widerlegung der Ludwig'schen Ansicht geliefert, sondern auch die Richtigkeit einer für die Physiologie der Harnsecretion höchst wichtigen Thatsache mit Sicherheit erwiesen: dass nämlich ein grosser Theil des Harnstoffs, den wir im Harn finden, nicht präformirt in die Nieren gelange, sondern erst darin gebildet werde. Zum Beweise führe ich nur die unzweideutigen Resultate aus den Versuchen 2, 10, 11, 12 an. Nach Exstirpation der Nieren ergaben (Versuch 10) 2 Pfd. Muskelfleisch 0,06 Grm. salpetersauren Harnstoff, nach Unterbindung der Ureteren (Versuch 11)  $1\frac{1}{2}$  Pfd. Muskel-

fleisch mehr als 2 Grm. reinen Harnstoff, also ungefähr 4 Grm. salpetersauren Harnstoff. Nach Exstirpation der Nieren (Versuch 10) enthielten 110 Kubikcentimeter Blut 0,025 Grm. salpetersauren Harnstoff; nach Unterbindung der Ureteren 200 Kubikcentimeter Blut 0,457 Grm. salpetersauren Harnstoff. Lassen sich wohl diese bedeutenden Differenzen anders erklären, als durch die Annahme, dass der grosse Ueberschuss von Harnstoff nach Unterbindung der Ureteren nichts Anderes als der Ausdruck der in den Nieren selbstständig vor sich gehenden Bildung desselben sein können? Ich glaube daher, dass aus diesen Thatsachen klar und deutlich hervorgeht, dass die Nieren nicht als der Heerd blosser Diffusionsvorgänge anzusehen sind, sondern dass sie selbst einen, wenn auch nicht ausschieslichen, doch sehr grossen, selbstständigen Anteil an der Bildung derjenigen Stoffe haben, die als das Endprodukt der Umwandlungen zu betrachten sind, welche die stickstoffhaltigen Körper, besonders die Eiweissstoffe bei den Vorgängen des Stoffwandels erleiden. In welchen Theilen des Organs speciell der Sitz dieser Bildung ist, lässt sich mit Sicherheit nicht feststellen; wahrscheinlich ist es, dass die Epithelien dabei eine grosse Rolle spielen; dafür spricht die Dignität, die die Epithelien in anderen drüsigen Organen erfahrungsgemäss für die Vorgänge der Secretion besitzen, ferner die pathologischen Erfahrungen, welche beweisen, dass durch Zerstörung der Epithelien die Harnsecretion beeinträchtigt wird und schliesslich die Angabe von Busch und Wittich, welche in den Epithelien der Harnorgane der Schnecken und Vögel Harnsäure nachweisen konnten. Dass das Kreatin einen nicht unerheblichen Anteil an der Harnstoffbildung in den Nieren hat, geht daraus hervor, dass nach Exstirpation der Nieren in 2 Pfd. Muskelfleisch 2,2 Grm. Kreatin sich fanden, während nach Unterbindung der Ureteren in 1½ Pfd. Muskelfleisch nur 0,5 Grm. vorhanden waren. Nähere Mittheilungen über dieses Verhältniss behalte ich mir noch vor.