

XV.

Ein Beitrag zur Physiologie des Harnstoffs.

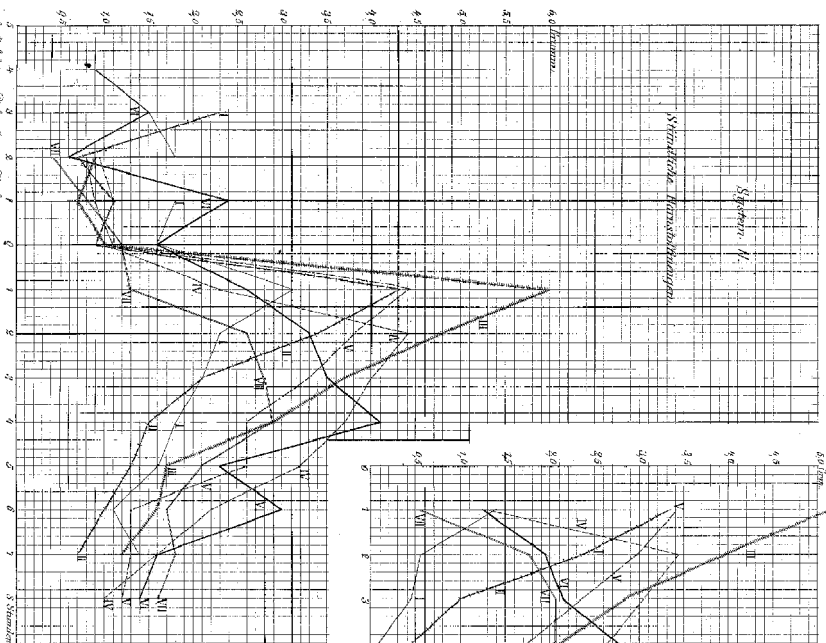
Von Prof. Dr. Falck in Marburg.

(Hierzu Taf. VII.)

So oft ich die der Physiologie des Harnstoffs integrierenden Thatsachen zu Lehrvorträgen sammeln und ordnen musste, wurde ich nicht einmal in dem Maasse befriedigt, wie bei vielen anderen wissenschaftlichen Untersuchungen. Ich bemerkte immer sehr viele Lücken in unseren Kenntnissen von den physiologischen Verhältnissen des Harnstoffs. Zur Ausfüllung derselben konnte ich früher nichts thun, weil mir das dazu nöthige Terrain fehlte. Zu Anfang dieses Jahres stellten sich diese Verhältnisse günstiger und als ich bei einer Experimentaluntersuchung über die acute Phosphorvergiftung wieder auf die Harnstoff-Physiologie zurückkommen musste, beschloss ich die Ausfüllung der Lücken zu bewirken, oder doch wenigstens zu versuchen. Ich entwarf einen ganz neuen Plan der Bearbeitung der Physiologie des Harnstoffs und begann auch alsbald denselben auszuführen. Zur Zeit der Kriegserklärung im Juli v. J. hatte ich bereits sehr viele Versuche mit Harnstoff an Hunden und anderen Thieren angestellt, aber das vorgesteckte Ziel noch nicht erreicht. Gleichwohl musste ich die Arbeit einstellen, schon aus dem Grunde, weil zur Fortführung derselben die Ruhe fehlte. Aber auch alle meine Schüler, die mir die vortrefflichsten Beihülfen geleistet hatten, vertauschten den Aufenthalt im Laboratorium mit dem im Felde. Ich werde die begonnene Arbeit weiter und zu Ende führen, sobald es möglich ist und alsdann eine grössere Publication darüber machen. Da dieses voraussichtlich nicht in den nächsten Monaten geschehen kann, so glaube ich einen Theil der Arbeit, der ein Theilganzes darstellt und schon vor Monaten zum Abschluss gelangte, jetzt publiciren zu müssen. Im März und April d. J. beschäftigte mich die experimentelle Beantwortung der Frage, ob der in das Blut eines Hundes eingeführte Harnstoff durch die Nieren von dannen geht oder nicht? Ich überzeugte mich bei

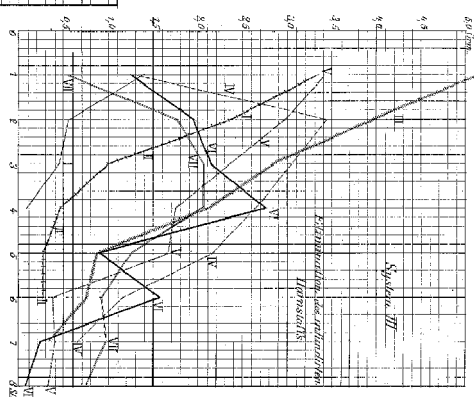
System IV

Ständliche Lärmschutzwand



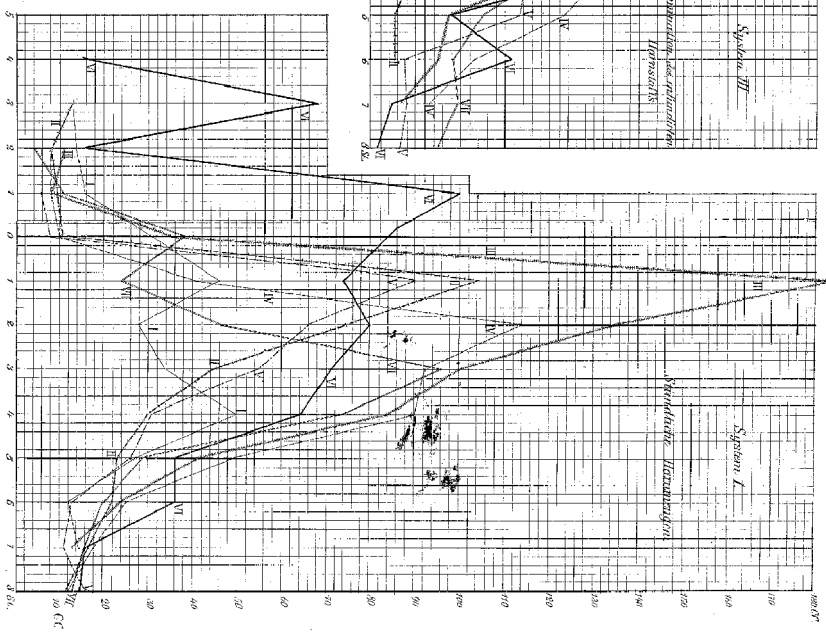
System III

Erzeugung und richtungsmäßig Lärmstrahlung



System I

Ständliche Lärmschutzwand



einem an einer Hündin angestellten Versuche, dass nahe an 15 Gramm Harnstoff in der kurzen Zeit eines Vierteltages durch die Nieren eliminirt werden, wenn diese Menge durch Infusion dem Blute überliefert wird. Uebereinstimmende Resultate erhielt ich bei anderen Versuchen, wenn ich auch nicht bei allen eine so rasche Elimination des infundirten Harnstoffs nachzuweisen vermochte. Man wird nach diesen Mittheilungen schon einsehen, dass die Versuche, von denen ich jetzt rede, einiges Interesse besitzen. Ich stehe nicht an, sie jetzt umständlicher zu erörtern. Ich werde im Folgenden Folgendes zur Verhandlung bringen. Erstens werde ich sagen, wie der Inhalt der Harnblase einer Hündin zu jeder beliebigen Zeit in ein Becherglas oder sonstiges Gefäss gebracht werden kann. Zweitens will ich hervorheben, wie ich glaube, dass der Harnstoffgehalt des Urins einer Hündin in kurzer Zeit und mit genügender Schärfe bestimmt werden kann. Drittens werde ich mittheilen, wie ich die Harnstoffinfusion betrieb. Viertens werde ich sagen, wie ich jede Hündin vor und nach der Harnstoffinfusion hielt und welche Specialergebnisse die quantitative Forschung an den Thieren und ihrem Urin lieferte. Fünftens möchte ich die Sammlung der speciellen Ergebnisse zur Gewinnung allgemeiner Sätze und zu allgemeinen Betrachtungen verwenden. Sechstens werde ich eine historisch-kritische Rückschau halten und darin die Arbeiten derer, welche Harnstoffinfusionen vor mir ausführten, genau beleuchten. Wir hätten somit 6 Abschnitte zu bilden, da aber einige davon nur einen sehr geringen Raum einnehmen können, so bilde ich durch Zusammenlegung nur die folgenden 3 Abschnitte.

Erster Abschnitt.

V o r b e r i c h t.

1. Wie ist der Inhalt der Harnblase einer Hündin jederzeit wegzunehmen?
2. Wie bestimmt man den Harnstoffgehalt des Urins einer Hündin rasch und mit genügender Schärfe!
3. Wie wurde der Harnstoff in das Blut gespritzt?

Diese 3 Fragen glaube ich zunächst als Vorbericht abthun zu müssen.

ad 1. Ich habe bereits im Jahre 1856 in dieser Zeitschrift mit Bild und Wort gelehrt, wie man zu jeder beliebigen Zeit den Inhalt der Harnblase einer Hündin vollständig wegnehmen kann. Man bewirkt dieses unter Anwendung eines brauchbaren Katheters und um einen solchen durch die Harnröhre hindurch führen zu können, vollzieht man eine kleine Operation an dem Damm der Hündin. Da das Orificium urethrae externum vom Damm überdeckt tief im Scheidenrohre mündet, so bemüht man sich vergeblich, völlig unverletzte, d. h. nicht operirte Hündinnen zu katheterisiren. Ich verliere über diese Angelegenheit, die ich früher umständlich besprach, jetzt kein Wort mehr.

ad 2. Dass man den Harnstoffgehalt des Urins einer Hündin eben so rasch und eben so sicher bestimmen kann, wie den Harnstoffgehalt des Urins eines Menschen, kann Niemand bezweifeln, der die chemische Constitution des Urins des Menschen und des Hundes vergleichend studirte. Man benutzt zur raschen und genügend sicheren Bestimmung des Harnstoffgehalts des unzersetzten Urins gesunder Menschen und Hunde das von Liebig im Jahre 1853 bekannt gemachte ¹⁾ sog. Titirverfahren. Dieses ermöglicht selbst den Harnstoffgehalt kleinerer Mengen von Urin, z. B. einer stündlichen Menge von circa 10 Ccm. zu bestimmen. Dieses Verfahren wurde bei Untersuchungen des Menschenurins bis jetzt unzählige Mal verwendet, aber Voit u. A. gebrauchten es auch bei quantitativen Untersuchungen des von Hunden entnommenen Urins. Ich verfuhr genau nach der von Hoppe-Seiler in seinem „Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse“ gegebenen Anleitung. Da auch mein Sohn viele Harnstoffbestimmungen machte, so bemerke ich, um jedes darauf bezügliche Bedenken zu scheuchen, dass derselbe viele Semester hindurch im chemischen Laboratorium des Herrn Professor Carius arbeitete ²⁾, und unter den Augen dieses bewährten Lehrers der Chemie viele Harnstoffbestimmungen mit titrirten Flüssigkeiten ausführte.

Im Anschluss an diesen Bericht will ich auch gleich sagen, wie ich die stündlich den Hündinnen entzogenen Harnmengen, deren specifische Gewichte und Reactionen bestimmte.

Die stündlichen Harnportionen wurden in reine Bechergläser gebracht und mit Glasplatten bedeckt so lange stehen gelassen, bis sie die Temperatur des Arbeitszimmers angenommen hatten. Dann wurde der Inhalt des Becherglases in einen nach Ccm. eingetheilten gläsernen Cylinder gegossen, derselbe auf einen waagrecht stehenden Tisch gestellt und die Höhe der Flüssigkeitssäule abgelesen. Bei kleineren Mengen Urin wurden begreiflich engere, bei grösseren weitere Cylinder zur Abmessung ausgewählt. Das Ablesen geschah immer bis auf $\frac{1}{2}$ Ccm. genau.

Auf die Bestimmung des specifischen Gewichts des Urins wurde begreiflich die grösste Sorgfalt verwendet. Bei genügender Menge des Urins benutzte ich die sog. Westphal'sche Waage, eine Modification der Mohr'schen Waage zur Bestimmung der specifischen Gewichte von Flüssigkeiten. War die stündliche Urinmenge zu gering, um die Westphal'sche Waage dabei zu gebrauchen, so verwendete ich

¹⁾ Annalen d. Chem. u. Pharmacie. Bd. 85. S. 289—328.

²⁾ Im Zusammenhange damit erschien: Ueber Oxamylsulfonsäure (Amylsäurethion-säure), von F. A. Falck. Journal f. pract. Chemie, Neue, v. Kolbe redig. Folge. Bd. 2. 1870.

ein sehr gutes Piknometer, sowie eine nach dem bekannten Muster der Oertling'schen Waage gebaute chemische Waage. Aräometrische Bestimmungen des specifischen Gewichts des Urins kamen bei diesen meinen Untersuchungen nicht vor. Da die Westphal'sche Waage nur bei einer Temperatur von $+15^{\circ}\text{C}$. richtige Anzeigen gibt, so wurde kein Urin zur Anwendung gebracht, der nicht diese Temperatur hatte. Die Abkühlung auf diesen Punkt geschah durch Hinstellen des Becherglases in ein kühleres Zimmer.

Auch die Reactionen der stündlich erhobenen Harnmengen wurden genau geprüft. Dabei kam rothes und blaues Lackmuspapier zur Verwendung. Die Prüfung damit geschah immer an ganz frischem, eben erst mit dem Katheter aus der Blase entnommenem Urin.

ad 3. Nur den kleinsten Theil des zu meinen Forschungen nöthigen Harnstoffs konnte ich nach dem von Liebig im Jahre 1841 publicirten ¹⁾ Verfahren selbst darstellen, den grössten Theil bezog ich, um die kostbare Zeit nicht zu verlieren, aus chemischen Fabriken. Den im März und April v. J. verbrauchten Harnstoff hatte ich aus der chemischen Fabrik von H. Trommsdorff in Erfurt bezogen. Er kam in ein geräumiges starkes Glas eingeschlossen und gut verstöpselt hier an, besass alle Merkmale einer untadelhaften Waare. Zur Prüfung seiner Reinheit wurde 1 Gramm davon mit soviel destillirtem Wasser gelöst, dass die Lösung 100 Ccm. betrug. Diese wurde nach dem Liebig'schen Verfahren durch Titriren mit Quecksilbersalzlösung auf den Gehalt an Harnstoff geprüft. Die dabei erhaltenen Ziffern liessen über die Reinheit des zugesandten Harnstoffs keinen Zweifel.

Selbstverständlich geschah die Aufbewahrung des angekommenen Harnstoffs mit aller Vor- und Umsicht. Das Glas wurde in einem verschlossenen Schrank aufbewahrt und nur geöffnet, wenn Harnstoff herausgenommen werden sollte, und so schnell als möglich wieder geschlossen.

Sollte Harnstoff zu Herstellung einer Lösung von bestimmtem Gehalt abgewogen werden, so geschah dieses dessen eingedenk, dass der Harnstoff aus der Luft Wasser anzieht. Eine etwa 120 Mm. lange, 12 Mm. dicke, dünnwandige hohle Glasröhre wurde an beiden Enden gut abgeschliffen, gereinigt, getrocknet und mit zwei porenfreien, elastischen Korkstöpseln an den beiden Enden zugestopft. Wie weit die Stöpsel hineinragten, wurde mit Aufmerksamkeit vermerkt. Dann legte man die Stöpsel ab, schloss die Röhre an einem Ende mit einem vorgehaltenen Finger und füllte sie durch die Oeffnung des anderen Endes aus einer Spritzflasche mit soviel Wasser, dass sie die abgenommenen Stöpsel hinzugedacht gefüllt war. Jetzt wurde der Inhalt der Röhre in einen graduirten Cylinder abfliessen gelassen und die Menge des abgeflossenen Wassers nach Ccm. bestimmt. Dieser Werth wurde zum steten Gebrauche aufnotirt. Die bei dieser Ausmessung nass gewordene Glasröhre wurde in einen Trockenschrank gelegt; die trocken gewordene Röhre wurde innen und aussen mit Fliesspapier geputzt, dann wieder mit den beiden Stöpseln zugestopft und auf einer guten Waage gewogen. Das Gewicht der leeren, mit den beiden Stöpseln versehenen Röhre wurde begreiflich aufgeschrieben. Dann legte man den einen Stöpsel der Röhre wieder ab, versah sie aus dem Aufbewah-

¹⁾ Annalen d. Chem. u. Pharmacie. Bd. 38. S. 108—110.

runsglas mit soviel Harnstoff, als etwa zur Anwendung gebracht werden sollte (nach dem kubischen Inhalte der Röhre kann man das schon ziemlich leicht treffen), setzte den abgelösten Stöpsel wieder auf, wog das ganze System, d. h. die mit Harnstoff und den Stöpseln versehene Röhre, notirte das gefundene Gewicht, zog von den Ziffern desselben die bei der ersten Wägung festgestellten Ziffern ab und stellte so das Gewicht des in die Röhre gebrachten Harnstoffs fest.

Um nun die ganze Menge des in der Glasröhre enthaltenen Harnstoffs in ein Becherglas zu bringen, verfuhr ich also. Ich nahm das Präparatenglas von der Waage, legte einen Stöpsel vorsichtig ab und schüttelte den Inhalt der Röhre in ein bereit stehendes, mit einer Nummer versehenes Becherglas aus. Dann entfernte ich auch den zweiten Stöpsel von der Röhre, liess mir eine mit destillirtem Wasser gefüllte Pipette reichen und den Inhalt derselben so durch die Röhre hindurchrinnen, dass die Wände keine Spur von Harnstoff mehr bemerken liessen. Das Waschwasser wurde mit demselben Becherglase gesammelt, in welchem sich der aus der Röhre herausgeschüttete Harnstoff befand. Die ausgewaschene Glasröhre wurde in einem Trockenschränke wieder getrocknet, mit Papier wieder geputzt, mit den trocken gehaltenen Stöpseln wieder geschlossen und zu einer anderen folgenden Abwägung sorgfältig aufbewahrt.

Die Harnstofflösung wurde in dem Becherglase, in welchem das Waschwasser der Röhre gesammelt wurde, fertig gemacht. Kam es darauf an, zu einer abgewogenen Menge von Harnstoff eine bestimmte Menge von Wasser zuzugeben, so geschah dies mit Rücksicht auf die aus der Pipette abgelaufene Wassermenge. In der Mehrzahl der Fälle lag nichts daran, ob 1 Ccm. Wasser mehr oder weniger in das Becherglas gebracht wurde.

Nicht einmal wurde eine kalte Harnstofflösung in das Blut gespritzt, sondern immer nur lauwarme, weil diese am wenigsten Störungen hervorrufen. Um eine lauwarme Lösung zu bekommen, wurde der Inhalt des Becherglases über einer kleinen Spiritusflamme so lange erhitzt, bis das in die Harnstofflösung gesenkte kleine Thermometer die Temperatur von $+25^{\circ}$ C. anzeigte. Diese Einstellung der Harnstofflösung auf eine bestimmte Temperatur fand erst unmittelbar vor der Einspritzung, bez. vor der Einfüllung in die Spritze statt. Zu den Einspritzungen der Harnstofflösungen in das Blut der Hündinnen wurden untadelhafte Injectionsspritzen verwendet. Ich besitze deren grössere und kleinere. Sie sind alle in gleichem Sinne eingerichtet. Der Stiefel ist von weissem durchsichtigem Glas, ebenso der Embolus. Letzterer bildet am unteren Ende eine dicke aus Glas bestehende Rolle, die, um sie wasserdicht zu machen, mit Baumwollengarn umwickelt wird. Das vordere Ende des Stiefels läuft in einen kurzen Schnabel aus. An dieser Stelle befindet sich ein aus Silber bestehendes Ansatzstück mit Schellack angekittet. Dieser metallene Ansatz besteht aus 2 Theilen: aus einer rabenfederkieldicken, zolllangen, vorn abgerundeten Kanüle und einer der Form der gläsernen Spritzen spitze entsprechenden Scheide oder Halfter. Wenn die gut gefüllte Spritze durch Eindrücken des Embolus, wie man gewöhnlich sagt, ausgespritzt ist, so bleibt immer etwas Flüssigkeit in dem Raume, den man, wie bei einer Luftpumpe, den „schädlichen“ nennen kann. Diesem Raume musste begreiflich immer Rechnung getragen werden. Wenn ich den Stempel einer nur mit Harnstofflösung be-

schickten Injectionsspritze bis zum äussersten niedergeführt hatte, so enthielt diese noch immer etwas Harnstofflösung, nemlich den ganzen Raum voll zwischen der Krone des Embolus und der Ausflussöffnung der Spritze. Dieser hier zurückbleibende Harnstoff musste bei unseren Injectionen immer genau bestimmt werden. Wie dies geschah, kann man sich leicht denken. Nach vollbrachter Injection wurde die Spritze vorsichtig über ein Becherglas gehalten, der Stempel aus der Röhre ausgezogen und in das Becherglas gestellt, die Röhre mit der Spritzflasche ausgewaschen und bei Seite gelegt, der Stempel in die Höhe gehalten und ebenfalls gewaschen. Die im Becherglase gesammelten Spülwässer wurden nach Cem. gemessen. Endlich wurde der Harnstoffgehalt derselben durch Titriren genau bestimmt. Der gefundene Werth wurde von dem Werthe in Abzug gebracht, welcher bei dem Abwägen des Harnstoffs in der 120 Mm. langen Glasröhre aufgeschrieben worden.

Die Füllung der Injectionsspritze mit der Harnstofflösung geschah unmittelbar vor der Einspritzung. Um die Lösung nicht zu verkühlen, wurde die Injectionsspritze, aufgezogen wie man es nennt, in einem Gefäss mit lauwarmem Wasser versenkt gehalten.

Die Injectionen der Harnstofflösungen in das Blut der Hündinnen wurden also bewirkt. Das zum Versuche bestimmte Thier wurde auf einem Operationstische so befestigt, dass Kopf und Hals über die Kante des Tisches hinwegragten. Dann hielt ein Gehülfe den Kopf, ohne die Respiration des Thieres zu geniren. Ich entfernte dann die Haare auf dem Fell des Halses in der Richtung des Verlaufs einer Vena jugularis externa, schnitt das Fell hier ein, isolirte die gewöhnlich in das Fett eingehüllte Vene, schob ein Stück Kartenblatt darunter, band sie im oberen Wundwinkel mit einem Faden zu, comprimirte das Gefäss in der Nähe des unteren Wundwinkels mit einer Drahtklammer, schnitt es etwa in der Mitte zwischen den beiden geschlossenen Stellen ein, schob die Spitze der mir durch einen Gehülften dargereichten Injectionsspritze durch die Oeffnung in die Vene bis dicht vor die Drahtklammer, fasste die Blutader und die darin eingeschobene Canüle zwischen zwei Finger und drückte diese gegen einander, entfernte die Drahtklammer, schob die Canüle der Spritze nach dem Rumpfe zu fort, fasste dann die Vene mit der Canüle derb zusammen und schob den Stempel der Spritze in den Stiefel, so weit es gehen wollte, dann zog ich die Spritze vorsichtig zurück, liess einen Gehülften die Vene in dem unteren Wundwinkel zubinden und schloss endlich mit Nadel und Faden die Hautwunde. Die Injection in das Blut geschah nicht rasch, sondern in der Regel mit einem Verzug von vielen Minuten, weil daran gelegen war, den Harnstoff ganz allmählich, nicht plötzlich in das Blut einzuführen. Beim Einfüllen der Harnstofflösung in die Injectionsspritze wurde immer darauf geachtet, dass keine Luftblasen miteindringen konnten.

Zweiter Abschnitt.

H a u p t b e r i c h t.

Nach dem Inhalte des Vorberichts kann kein Zweifel mehr darüber sein, wie ich mir den Urin einer jeden Hündin zur Unter-

suchung verschaffte und wie ich ihn untersuchte, wie ich den Harnstoff zu jeder Infusion erwarb und die Infusionen ausführte. Es dürfte jetzt darüber zu handeln sein, wie ich die Hündinnen bei den verschiedenen Versuchen hielt, was ich daran that und zu welchen Ergebnissen ich gelangte. Diesen Bericht glaube ich so erstatten zu müssen, dass die Versuche in derselben Reihenfolge, wie sie angestellt wurden, besprochen werden.

Erster Versuch.

Derselbe begann am 25. März 1870 und wurde am 26. März Abends 9 Uhr geschlossen. Während dieser Zeit geschah Verschiedenes.

Die bis dahin gut gehaltene Hündin erhielt im Laufe des 25. März dreimal gemischtes Futter: Morgens früh Brod und Milch, Mittags Kuhlfeisch, Knochen, Brod, Kartoffeln und Suppe, Abends zwischen 8 und 9 Uhr $\frac{1}{2}$ Pfund frisches mageres Ochsenfleisch, 1 Schoppen Milch und Brod und Wasser auf Discretion. Als die Hündin um 9 Uhr wieder besucht wurde, ergaben sich Reste der vorgestellten Futterstoffe. Diese wurden jetzt weggenommen, die Hündin in eine von allen Dingen entblösste Kammer gebracht und darin eingeschlossen. Sie konnte also während der Nacht vom 25. auf den 26. März kein Futter zu sich nehmen. Am 26. März Morgens 8 Uhr erhielt die Hündin beim Morgenbesuche $\frac{1}{2}$ Pfund frisches mageres Ochsenfleisch und $\frac{1}{2}$ Schoppen Milch, damit sie nicht ganz nüchtern bleibe, aber auch kein den Harnstoffgehalt des Urins beeinflussendes Futter erhalte. Sie verzehrte diese Stoffe willig. Darauf wurde die Hündin aus der Kammer in das Waagezimmer getragen. Sie wurde hier auf einer Decimalwaage, die bei einer Belastung von 100 Zollpfund noch ein zugelegtes halbes Grammstück sehr deutlich anzeigt, gewogen. Sie hatte ein Körpergewicht von 9040 Grm. Dann wurde das Thier in das Laboratorium getragen. Es wurde hier zunächst so operirt, dass zu jeder Zeit der Urin mit dem Katheter genommen werden konnte. Die Operation war rasch vollzogen, die Blutung bald gestillt. Um 9 Uhr 15 Minuten wurde die Harnblase der Hündin zum erstenmal mit einem neuen elastischen Katheter entleert. Der in ein Becherglas gebrachte Urin hatte für mich keinen Werth und wurde deshalb alsbald fortgegossen. Als meine mit der Stadtuhr vollkommen übereinstimmende Taschenuhr 10 Uhr zeigte, wurde die Hündin zum zweitenmale katheterisirt und der in ein Glas gebrachte Urin wieder weggegossen. Da es von jetzt an darauf ankam jede Vorsorge zu treffen, um allen Urin der Hündin zu bekommen, so wurde sie in einem grossen Käfig eingeschlossen, der zum Aufsammeln des unerwartet abgehenden Urins eingerichtet ist. Um 11 Uhr wurde wieder katheterisirt und der abfließende Urin mit dem Becherglas No. 1 aufgenommen. Die Untersuchung desselben fand zwischen 11 und 12 Uhr statt. Dabei wurde die Menge, das specifische Gewicht und der Harnstoffgehalt genau gemessen und die Reaction genau geprüft. Um 12, 1 und 2 Uhr wurde die Hündin immer wieder katheterisirt und die stündlichen Harnportionen in die Gläser No. 2, 3 und 4 gebracht und wie vorher angegeben untersucht. Unmittelbar nach der um 2 Uhr stattgefundenen Harnentziehung wurde die Hündin auf dem Operationstische zweck-

mässig befestigt und so operirt, dass die Harnstoffinfusion ausgeführt werden konnte. Diese fand wirklich um 2 Uhr 15 Minuten statt. Eingespritzt wurden 30 Ccm. Harnstofflösung mit einem Gehalte von 4,8485 Grm. Harnstoff. Das Thier zeigte darnach keine Störung. Nachdem die am Halse angebrachte Wunde wieder geschlossen war, wurde die Hündin vom Operationstisch wieder in den Käfig, der zum Aufsammlen des unerwartet abgehenden Urins zweckmässig eingerichtet ist, zurückgebracht und darin aufmerksam beobachtet. Sie liess auch in der folgenden Zeit keine Störung bemerken. Um 3, 4, 5, 6, 7, 8 und 9 Uhr wurde die Hündin immer wieder katheterisirt. Die stündlichen Harnportionen wurden in die Gläser No. 5, 6, 7, 8, 9, 10 und 11 gebracht und am Nachmittage des 26. März und am Vormittage des 27. März alle so untersucht, dass die stündlichen Mengen nach Ccm., die specifischen Gewichte, die Reactionen und die in den Flüssigkeiten enthaltenen Harnstoffmengen gemessen und controlirt wurden. Abends kurz nach 9 Uhr wurde der Versuch für zu Ende geführt erklärt, die Hündin aus dem Käfig in den Stall gebracht und darin gut gefüttert und mit einem warmen Lager versehen. Sie machte von beidem, dem Futter und dem Lager, willig Gebrauch.

Die bei dieser Untersuchung gewonnenen Ziffern wurden in eine Tabelle eingetragen, die ich unverändert hier wiedergebe.

Marburg, den 26. März 1870.

Weiblicher, 9040 Gramm schwerer Hund.

| Bezeichnung der Stunden | Harnmenge in Ccm. | Reaction | Spec. Gew. | Harnstoffmenge | |
|---|----------------------|-----------|------------|----------------|---------|
| | | | | in pCt. | in Grm. |
| 10—11 | 13,5 | alkalisch | 1,046 | 11,4 | 1,5406 |
| 11—12 | 14,5 | neutral | 1,049 | 12,6 | 1,8394 |
| 12—1 | 16,0 | - | 1,046 | 11,5 | 1,8388 |
| 1—2 | 29,0 | - | 1,018 | 5,2 | 1,6014 |
| <hr/> 2 ^h 15 ^m Einspritzung einer Lösung von 4,8485 Grm. Harnstoff. <hr/> | | | | | |
| 2—3 | 46,0 | alkalisch | 1,022 | 7,0 | 3,1236 |
| 3—4 | 28,0 | - | 1,029 | 8,1 | 2,2567 |
| 4—5 | 34,0 | neutral | 1,020 | 6,3 | 2,1311 |
| 5—6 | 50,5 | - | 1,012 | 3,5 | 1,7909 |
| 6—7 | 27,0 | alkalisch | 1,020 | 5,7 | 1,5512 |
| 7—8 | 12,0 | - | 1,040 | 9,2 | 1,0925 |
| 8—9 | 15,0 | - | 1,038 | 9,2 | 1,3652 |
| 10—2 | 73,0 | — | — | — | 6,8202 |
| Mittel | 18,3 | — | 1,040 | 10,2 | 1,7050 |
| 2—6 | 158,5 | — | — | — | 9,3023 |
| Mittel | 39,6 | — | 1,021 | 6,2 | 2,3255 |
| 6—9 | 54,0 | — | — | — | 4,0089 |
| Mittel | 18,0 | — | 1,033 | 8,0 | 1,3363 |

$$2,3255 - 1,7050 = 0,6205 \times 4 = 2,4820 \text{ Grm.}$$

$$4,8485 - 2,4820 = 2,3665 \text{ Grm.}$$

Diese Tafel beantwortet die Frage, ob die eingespritzte Menge von nahezu 5 Grm. Harnstoff durch die Nieren wieder ausgeschieden wurde, dahin, dass von

dieser Menge etwa die Hälfte durch die Nieren wieder fortging, während die andere Hälfte dieses nicht that.

Meine Argumentation ist dabei folgende. Die Hündin verausgabte in der Zeit von 10—2 Uhr 73 Ccm. Urin mit 6,8 Grm. Harnstoff, folglich in mittlerer Stunde 18,3 Ccm. Urin mit 1,705 Grm. Harnstoff. Von Abends 6 Uhr ab brachte die Hündin in mittlerer Stunde 18,0 Ccm. Urin mit 1,34 Grm. Harnstoff durch die Nieren aus, also dieselbe Harnmenge wie vor 2 Uhr, und etwas weniger Harnstoff als vor der Infusion. Wir sind also berechtigt zu sagen, dass die Harnbereitung der Hündin um 6 Uhr wieder in die Bahn eingelenkt war, aus der sie durch die Infusion getrieben wurde. Hatte die Harnstoffinfusion Harnstoff in den Urin geliefert, so musste dieser zwischen 2 und 6 Uhr die Nieren passiert haben. Dass dieses wirklich geschehen ist, steht leicht zu beweisen. Während der Zeit von 2 bis 6 Uhr wurden in mittlerer Stunde 40 Ccm. Urin mit 2,3255 Grm. Harnstoff durch die Nieren ausgegeben. Diese Ziffern verglichen mit den eben besprochenen Ziffern, insonderheit mit den Durchschnittsziffern der Stunden von 10—2 Uhr lassen eine Steigerung unzweifelhaft erkennen. Die Hündin eliminierte während der Zeit von 2—6 Uhr stündlich 0,6205 Grm. Harnstoff mehr als vor der Einspritzung. Multipliciren wir dieses Plus an Harnstoff mit der Ziffer 4, der Stundenzahl, während der die Harnstoffelimination gesteigert war, so ergibt sich das Product 2,482 Grm. Diese Menge Harnstoff wurde in Folge der Infusion mehr durch die Nieren ausgeschieden. Ziehen wir diese Ziffer von der Ziffer der eingespritzten Harnstoffmenge ab, so erhalten wir den Rest 2,3665 Grm. Diese Harnstoffmenge ging nicht durch die Nieren fort.

Zweiter Versuch.

Die am 26. März Abends nach 9 Uhr abgeführte Hündin wurde, wie schon erwähnt, alsbald mit Futterstoffen und einem guten Lager versehen. Die Schlüssel mit den Futterstoffen behielt sie die Nacht vor sich, damit sie zu jeder Zeit ihrem Verlangen nach Speise und Trank nachkommen konnte. Am 27. März Morgens in der Frühe liess die Hündin kein Unwohlsein bemerken. Sie erhielt während des Tages mehrmals Speise und Trank in reicher Fülle vorgesetzt. Sie zeigte guten Appetit. Auch am 28. März wurde die Hündin gut gepflegt und gut gefüttert. Am Abend dieses Tages begann der zweite Versuch mit einer sorgsam Fütterung der Hündin. Sie erhielt $\frac{1}{2}$ Pfund frisches, mageres Ochsenfleisch, sowie Wasser und Brod auf Discretion. Um 9 Uhr wurde die Hündin in eine von allen Futterstoffen freie Kammer eingesperrt. Am 29. März Morgens 6 Uhr erhielt das Thier 1 Schoppen Milch vorgesetzt. Sie frass nicht viel davon, so dass ich genöthigt war, die Zwangsfütterung mit Hilfe eines Schlundrohres auszuführen. Leider hatte diese Fütterung zur Folge, dass die Hündin zwischen 10 und 11 Uhr etwas Milch ausbrach. Die Gewichtsbestimmung des Thieres geschah in der Frühe, sie ergab eine Abnahme des Körpergewichts im Vergleich zu der am 26. März stattgefundenen Wägung. Während des Vormittags wurde die Hündin stündlich catheterisirt. Die Einspritzung von Harnstoff fand kurz nach 12 Uhr statt. Unmittelbar darnach erweiterte die Hündin den Brustkorb bedeutender als früher. In der folgenden Zeit verlor sich

diese Störung völlig, aber zwischen 2 und 4 Uhr wurde die Respiration schwierig und erfolgte zeitweilig laut und ächzend. Auch nach der Infusion wurde die Harnentziehung stündlich fortgesetzt. Zwecks derselben wurde die Hündin immer aus dem Käfig heraus auf den Tisch gebracht und hier mit dem Katheter tractirt. Alle Harnuntersuchungen geschahen möglichst bald, um jeder Zersetzung des Urins vorzubeugen. Folgende Tafel lässt die erhobenen Ziffern übersichtlich erkennen.

Marburg, 29. März 1870.
Weiblicher, 8520 Grm. schwerer Hund.

| Bezeichnung der Stunden | Harnmenge in Ccm. | Reaction | Spec. Gew. | Harnstoffmenge in pCt. | in Grm. |
|---|----------------------|-----------|------------|---------------------------|---------|
| 8—9 | 13,5 | sauer | 1,0472 | 11,11 | 1,5062 |
| 9—10 | 8,0 | - | 1,0810 | 8,36 | 0,6686 |
| 10—11 | 9,5 | - | 1,1060 | 11,00 | 1,0490 |
| 11—12 | 11,0 | alkalisch | 1,0597 | 8,06 | 0,8867 |
| <hr/> 12 ^h 15 ^m Injection einer Lösung von 9,56 Grm. Harnstoff. <hr/> | | | | | |
| 12—1 | 104,0 | neutral | 1,0135 | 4,18 | 4,3462 |
| 1—2 | 77,5 | - | 1,0130 | 4,32 | 3,3544 |
| 2—3 | 45,0 | - | 1,0184 | 4,64 | 2,0485 |
| 3—4 | 30,0 | alkalisch | 1,0230 | 5,07 | 1,5222 |
| 4—5 | 23,0 | - | 1,0290 | 5,67 | 1,3042 |
| 5—6 | 22,0 | - | 1,0342 | 5,99 | 1,3196 |
| 6—7 | 17,0 | - | 1,0349 | 5,74 | 0,9766 |
| 7—8 | 12,0 | - | 1,0429 | 5,60 | 0,6787 |
| 8—12 | 42,0 | — | — | — | 4,1105 |
| Mittel | 10,5 | — | 1,0735 | 9,63 | 1,0276 |
| 12—6 | 301,5 | — | — | — | 13,8951 |
| Mittel | 50,3 | — | 1,022 | 4,98 | 2,3160 |
| 6—8 | 29,0 | — | — | — | 1,6553 |
| Mittel | 14,5 | — | 1,039 | 5,67 | 6,8277 |

$$2,3160 - 1,0276 = 1,2884 \times 6 = 7,7304 \text{ Grm.}$$

$$9,56 - 7,7304 = 1,8296 \text{ Grm.}$$

Das Endergebniss dieses Versuches lautet: Von den 9,56 Grm. Harnstoff, welche in das Blut der Hündin gespritzt wurden, passirten in Zeit von 6 Stunden 7,73 Grm. durch die Nieren, während 1,8296 Grm. wenigstens auf diesem Wege nicht ausgeschieden wurden. Die Wichtigkeit dieses Resultates leuchtet von selbst ein.

Dritter Versuch.

Zu demselben diente eine Hündin, an der schon 2 andere später zu besprechende Versuche angestellt worden waren. Sie wurde am 3. April 1870 gut gepflegt und Abends zwischen 8 und 9 Uhr mit der Abendkost versehen. Sie erhielt jetzt nur Brod und Milch. Um 9 Uhr wurde die Hündin in eine leere Kammer eingeschlossen und am 4. April Morgens in der Frühe wieder abgeholt. Sie erhielt jetzt 1 Schoppen Milch und etwas, aber nicht viel Brod. Nachdem sie ge-

fressen, wurde das Körpergewicht der Hündin bestimmt. Von 8 Uhr ab wurde sie stündlich katheterisirt und diese Behandlung bis zum Abend fortgesetzt. Um 11 Uhr 40 Minuten erhielt das Thier, welches durstig zu sein schien, etwas, aber nicht viel Wasser, etwa 50 Gramm. Kurz nach 12 Uhr wurde die Infusion einer Lösung von 15,1059 Grm. Harnstoff ausgeführt. Ueble Folgen davon wurden nicht bemerkt. Nachdem die Hündin um 6 Uhr Abends nochmals katheterisirt worden war, wurde der Versuch für geschlossen erklärt. Die Ergebnisse der Untersuchung der stündlichen Harnportionen wurden in folgende Tabelle aufgenommen.

Marburg, 4. April 1870.

Weiblicher 10750 Grm. schwerer Hund, Namens Bella.

| Bezeichnung der Stunden | Harnmenge in Ccm. | Reaction | Spec. Gew. | Harnstoffgehalt in pCt. in Grm. | |
|---------------------------------|--|-----------|------------|------------------------------------|---------|
| 8—9 | 11,5 | alkalisch | 1,0441 | 7,7 | 0,8923 |
| 9—10 | 8,5 | neutral | 1,0204 | 8,3 | 0,7106 |
| 10—11 | 35,5 | alkalisch | 1,0120 | 2,7 | 0,9585 |
| 11 ^b 15 ^m | Injection von 15,1059 Grm. Harnstoff in die V. jugul. ext. dext. | | | | |
| 11—12 | 183,5 | neutral | 1,0090 | 3,2 | 6,0254 |
| 12—1 | 135,0 | — | 1,0120 | 3,6 | 4,8358 |
| 1—2 | 100,0 | — | 1,0135 | 3,7 | 3,7313 |
| 2—3 | 84,0 | — | 1,0125 | 3,3 | 2,9185 |
| 3—4 | 41,0 | alkalisch | 1,0235 | 4,1 | 1,7133 |
| 4—5 | 24,0 | — | 1,0330 | 6,5 | 1,5761 |
| 5—6 | 13,0 | sauer | 1,0378 | 9,0 | 1,1701 |
| 8—11 | 55,5 | — | — | — | 2,5614 |
| Mittel | 18,5 | — | 1,026 | 6,2 | 0,8538 |
| 11—6 | 580,5 | — | — | — | 21,9705 |
| Mittel | 83,0 | — | 1,020 | 4,8 | 3,1386 |

$$3,1386 - 0,8538 = 2,2848 \times 7 = 15,9936 \text{ Grm.}$$

$$15,9936 - 15,1059 = 0,8877 \text{ Grm. Ueberschuss.}$$

Der Inhalt dieser Tabelle ist von grossem Interesse. Etwas mehr als 15 Grm. Harnstoff wurden in das Blut der Hündin gespritzt und beinahe 16 Grm. Harnstoff brachten die Nieren in Zeit von 7 Stunden über die Menge hin aus, welche eliminirt worden wäre, wenn keine Harnstoffinfusion stattgefunden hätte. Man wird zugeben, dass die Nieren der Hündin mehr als ihre Schuldigkeit thaten.

Da wir hier zum erstenmal den Fall haben, dass die ganze Menge des infundirten Harnstoffs wieder eliminirt wurde, so darf man fragen, wie vertheilt sich die Elimination des Stoffes auf die 7 Stunden im Einzelnen. Wurde der injicirte Harnstoff mit gleichmässig beschleunigter Bewegung durch die Nieren fortgeschafft oder nicht? Diese Frage ist nicht schwer zu beantworten. Im Folgenden sind die Harnstoffmengen angegeben, die in 7 Stunden ausser dem Harnstoff eliminirt wurden, der auch dann zur Elimination gekommen wäre, wenn die Infusion nicht stattgefunden hätte.

| | | | | |
|--------------|---|---------------------|------|-----|
| 11—12 Uhr | = | 5,18 Grm. Harnstoff | | |
| 12—1 | - | = | 3,99 | - - |
| 1—2 | - | = | 2,88 | - - |
| 2—3 | - | = | 2,07 | - - |
| 3—4 | - | = | 0,86 | - - |
| 4—5 | - | = | 0,72 | - - |
| 5—6 | - | = | 0,32 | - - |
| <hr/> | | | | |
| Summa | = | 16,02 | - | - |
| Eingespritzt | = | 15,11 | - | - |
| <hr/> | | | | |
| Differenz | = | 0,91 | - | - |

Vierter Versuch.

Die bis jetzt gut gehaltene und zu noch keinem anderen Versuche benutzte Hündin mit Namen „Pommer“ wurde am 6. April 1870 3mal mit Speise und Trank versehen, ganz so, wie es am 25. März bei der Vorrichtung des 1. Versuchs geschehen war. Abends erhielt Pommer Brod und Milch. Während der Nacht wurde das Thier verschlossen in einer Kammer gehalten. Am 7. April Morgens 7 Uhr empfing die Hündin circa 1 Schoppen Milch und etwas Semmel. Nachdem sie das knappe Frühstück zu sich genommen hatte, wurde sie operirt, um den Katheterismus vornehmen zu können. Darauf wurde das Körpergewicht des Hundes bestimmt. Von 8 Uhr ab wurde der Urin stündlich mit einem elastischen Katheter entzogen. Die in nummerirte Bechergläser gebrachten Harnportionen wurden immer möglichst bald untersucht. Kurz nach 11 Uhr fand die Infusion des Harnstoffs statt. Während der Einspritzung fungirte das Herz unregelmässig; man constatirte durch Auscultation Häsitationen, weshalb die Einspritzung absichtlich sehr zögernd ausgeführt wurde. Nachdem diese eben vollführt und die Halswunde eben geheftet war, erbrach die Hündin, noch auf dem Operationstische befestigt. Sie entleerte einen Theil des Mageninhaltes. Losgeschnallt und auf den Boden gestellt, ging das Thier einige Schritte fort, blieb dann stehen und entleerte dünne Fäces. Glücklicherweise war unmittelbar vor der Infusion der Harn weggenommen worden. Von 11—12 Uhr wurde die Hündin alle 15 Minuten katheterisirt. Von 11 Uhr 30 Minuten bis 12 Uhr lieferte sie 35 Ccm. blutigen Urin. Die später abgenommenen Harnportionen waren nicht mehr blutig. Um 12 Uhr wurde der Hündin etwas (etwa 50 Ccm.) Wasser vorgestellt, das sie begierig soff. Kurz nach 2 Uhr entleerte die Hündin wieder dünnen Koth. In der folgenden Zeit kam keine Störung mehr vor. Abends nach 7 Uhr wurde der Versuch für beendet erklärt, und die Hündin aus dem Käfig fortgeführt. Folgende Tabelle wurde bei dem Versuche nach den Ergebnissen der Messung und Prüfung aufgestellt.

Marburg, 7. April 1870.

Weiblicher, 9250 Grm. schwerer Hund (Pommer).

| Bezeichnung der Stunden | Harnmenge in Cem. | Reaction | Spec. Gew. | Harnstoffmenge in pCt. in Grm. | | Sonstige Notizen. |
|--|---|-----------|------------|-----------------------------------|---------|----------------------|
| 8—9 | 8,0 | alkalisch | 1,0507 | 11,2 | 0,8955 | |
| 9—10 | 8,5 | - | 1,0766 | 12,5 | 1,0655 | |
| 10—11 | 10,0 | sauer | 1,0722 | 10,7 | 1,0742 | |
| 11 ^h 30 ^m | Injection von 14,464 Grm. Harnstoff in die Vena jugul. ext. dextra. | | | | | |
| 11—12 | 41,0 | alkalisch | 1,0180 | 5,5 | 2,2565 | blutig |
| 12—1 | 114,0 | neutral | 1,0150 | 3,9 | 4,4239 | |
| 1—2 | 93,0 | sauer | 1,0170 | 4,5 | 4,0252 | |
| 2—3 | 89,5 | - | 1,0200 | 4,1 | 3,6782 | |
| 3—4 | 49,0 | - | 1,0260 | 6,4 | 3,1446 | |
| 4—5 | 23,5 | - | 1,0305 | 9,2 | 2,1747 | |
| 5—6 | 17,0 | - | 1,0340 | 9,2 | 1,5729 | |
| 6—7 | 12,0 | - | 1,0369 | 8,2 | 0,9851 | |
| 8—11 | 26,5 | — | — | — | 3,0352 | |
| Mittel | 8,8 | — | 1,0665 | 11,5 | 1,0117 | |
| 11—6 | 327,0 | — | — | — | 21,2760 | |
| Mittel | 46,7 | — | 1,0239 | 6,1 | 3,0394 | |
| 6—7 | 12,0 | — | 1,0369 | 8,2 | 0,9851 | |
| $3,0394 - 1,0117 = 2,0277 \times 7 = 14,1939$ Grm. | | | | | | |
| $14,464 - 14,1939 = 0,2701$ Grm. | | | | | | |

Unzweifelhaft ist dieser Versuch der gelungenste von allen, die ich anstellte. Bis auf eine Kleinigkeit (0,27 Grm.) wurde die ganze, in das Blut gespritzte Harnstoffmenge durch die Nieren wieder ausgebracht und zwar in Zeit von 7 Stunden.

War die Elimination gleichmässig beschleunigt oder nicht? Ziehen wir von jeder Ziffer, die in die Columnne „Harnstoffmenge in Gramm“ auf den Linien 11—6 Uhr verzeichnet stehen: 1,0117 Grm. ab, so erhalten wir die Ziffern der Harnstoffmengen, die von dem eingespritzten Harnstoff deriviren. Ich habe diese Ziffern alle berechnet, wie aus Folgendem zu ersehen ist und habe auch ausgerechnet, wie viel es in Procenten des eingespritzten Harnstoffs macht.

| | | | | | | |
|-----------------|---|--------|-----------------|---|-----|-------|
| 11—12 Uhr | = | 1,2448 | Gramm Harnstoff | = | 8,6 | pCt. |
| 12—1 | - | = | 3,4122 | - | = | 23,6 |
| 1—2 | - | = | 3,0135 | - | = | 20,8 |
| 2—3 | - | = | 2,6665 | - | = | 18,5 |
| 3—4 | - | = | 2,1329 | - | = | 14,7 |
| 4—5 | - | = | 1,1630 | - | = | 8,0 |
| 5—6 | - | = | 0,5612 | - | = | 3,9 |
| Nicht eliminirt | = | 0,2700 | - | - | = | 1,9 |
| Summa | = | 14,464 | - | - | = | 100,0 |

Man sieht, dass die Elimination des eingespritzten Harnstoffs nicht gleichmässig beschleunigt war. In der 1. Stunde nach der Infusion war die Elimination noch nicht stark, wahrscheinlich deshalb, weil die Nieren der Hündin stark congestionirt wurden. Sie schieden blutigen Urin aus. In der

Leider konnte der Versuch über 7 Uhr nicht fortgeführt werden und aus diesem Grunde vermissen wir von der eingespritzten Menge von 14,723 Grm. Harnstoff 1,5094 Grm. im Urin. Hätte die Untersuchung bis 8 oder 9 Uhr fortgesetzt werden können, so wäre das Fehlende sicher auch noch zum Vorschein gekommen.

Im Folgenden glaube ich die Ziffern des stündlichen Ablaufs der 14,723 Grm. Harnstoff zusammenstellen zu müssen.

| | | | | |
|-----------|---|-----------------------|--------|---------|
| 11—12 Uhr | = | 3,3900 Grm. Harnstoff | | |
| 12—1 | - | = | 2,9337 | - |
| 1—2 | - | = | 2,3754 | - |
| 2—3 | - | = | 1,7350 | - |
| 3—4 | - | = | 1,6799 | - |
| 4—5 | - | = | 0,3791 | - |
| 5—6 | - | = | 0,4052 | - |
| 6—7 | - | = | 0,3231 | - |
| Deficit | = | 1,5016 | | |
| | | Summa | = | 14,7230 |

Bevor ich aus den eben besprochenen Versuchen allgemeine Sätze entwickle, glaube ich erst noch über 2 Untersuchungen handeln zu müssen, bei welchen abgewogene Mengen von Harnstoff, statt in das Blut, in den Magen, bezw. in den subcutanen Zellstoff eingebettet wurden. Diese Untersuchungen mussten zur Vergleichung mit den bereits besprochenen angestellt werden. Wären die in der Einleitung dieser Abhandlung angegebenen Hindernisse nicht eingetreten, so würde ich diese Untersuchung mehr ausgedehnt haben. Wegen Mangel an Assistenz war dieses bis jetzt nicht möglich. Ich behalte mir aber die Vervielfältigung dieser Versuche vor.

Sechster Versuch.

Bei der Besprechung des 3. Versuchs that ich einer Hündin mit Namen Bella Erwähnung. Diese wurde am 28. März 1870 angekauft und alsbald zu diesem 6. Versuche, der in Wirklichkeit vor dem 3. angestellt wurde, bestimmt. Ihr sollte der Harnstoff, statt in das Blut, in den Magen gespritzt werden und zu dieser Application war das Thier sehr geeignet. Am 29. und 30. März empfing die Hündin 3mal täglich Futter, am 30. Abends zwischen 8 und 9 Uhr Brod, Milch und Kartoffeln, aber kein Fleisch. Um 9 Uhr wurde das Thier eingesperrt und über Nacht verschlossen gehalten. Futterstoffe konnte es jetzt nicht erreichen. Am 31. März Morgens in der Frühe erhielt die Hündin 2 Schoppen Milch und etwas weniges Brod. Sie frass dieses mit Appetit. Darnach wurde die Hündin gewogen und so operirt, dass der Katheterismus leicht vollzogen werden konnte. Von 8 Uhr ab geschahen die Harnentziehungen stündlich und wurden bis zum Abend fortgeführt. Die abgenommenen stündlichen Harnportionen wurden wie früher mit nummerirten Bechergläsern aufgenommen. Kurz nach 2 Uhr Nachmittags wurde die bereit gehaltene Harnstofflösung mittelst eines in die Speiseröhre gelegten Katheters in den Magen gespritzt und zwar so, dass kein Tropfen verloren ging. Um diesen Erfolg zu sichern, wurde die Hündin in einer hölzernen Rinne befestigt und mit der Rinne so aufgestellt, dass der Kopf mit der Schnauze nach oben gewandt

war. Um 4 Uhr 15 Minuten entleerte die Hündin dünnen breiigen Koth. Die Ergebnisse der Harnuntersuchung wurden in folgende Tabelle eingetragen.

Marburg, 31. März 1870.

Weiblicher, 10990 Gramm schwerer Hund (Bella).

| Bezeichnung der Stunden | Harnmenge in Ccm. | Reaction | Spec. Gew. | Harnstoffmengen in pCt. in Grm. | |
|--------------------------------|----------------------|------------|--------------|------------------------------------|---------|
| 9—10 | 15,0 | alkalisch | 1,0354 | 6,1 | 0,9064 |
| 10—11 | 67,5 | sauer | 1,0085 | 2,1 | 1,4607 |
| 11—12 | 15,5 | - | 1,0193 | 3,9 | 0,6129 |
| 12—1 | 100,0 | - | 1,0110 | 2,4 | 2,3880 |
| 1—2 | 86,5 | - | 1,0090 | 1,7 | 1,5492 |
| <hr/> | | | | | |
| 2 ^h 10 ^m | Einspritzung einer | Lösung von | 14,6435 Grm. | Harnstoff in den Magen. | |
| 2—3 | 73,5 | sauer | 1,0185 | 3,5 | 2,6328 |
| 3—4 | 79,5 | - | 1,0210 | 4,2 | 3,3225 |
| 4—5 | 71,0 | - | 1,0240 | 4,9 | 3,4970 |
| 5—6 | 64,0 | - | 1,0255 | 6,4 | 4,1074 |
| 6—7 | 35,5 | - | 1,0270 | 6,4 | 2,2781 |
| 7—8 | 36,0 | - | 1,0360 | 8,2 | 2,9552 |
| 8—9 | 18,0 | - | 1,0364 | 8,9 | 1,6104 |
| 9—10 | 15,0 | - | 1,0454 | 9,6 | 1,4329 |
| 9—2 | 284,5 | — | — | — | 6,9172 |
| Mittel | 56,9 | — | 1,0166 | 3,2 | 1,3834 |
| 2—10 | 392,5 | — | — | — | 21,8363 |
| Mittel | 49,1 | — | 1,0292 | 6,5 | 2,7295 |

$$2,7295 - 1,3834 = 1,3461 \times 8 = 10,7688 \text{ Grm.}$$

$$14,6435 - 10,7688 = 3,8747 \text{ Grm.}$$

Als die Untersuchung um 10 Uhr Abends abgebrochen werden musste, standen noch 3,8747 Grm. Harnstoff von den eingespritzten 14,6435 Grm. zu erwarten, die, wenn die Untersuchung bis um Mitternacht hätte fortgeführt werden können, wohl alle mit dem Urin abgelaufen wären.

Sehen wir, wie der in den Magen eingeführte Harnstoff durch die Nieren wieder abließ!

| | | |
|---------|---|-----------------------|
| 2—3 Uhr | = | 1,2494 Grm. Harnstoff |
| 3—4 | - | = 1,9391 - |
| 4—5 | - | = 2,1136 - |
| 5—6 | - | = 2,7240 - |
| 6—7 | - | = 0,8947 - |
| 7—8 | - | = 1,5718 - |
| 8—9 | - | = 0,2270 - |
| 9—10 | - | = 0,0495 - |
| Deficit | = | 3,8744 - |
| Summa | = | 14,6435 |

Das Interesse an dieser Uebersicht kann Niemand verkennen! Man sieht, der Culminationspunkt der Harnstoffelimination fiel in die 4. Stunde nach der Einspritzung.

Siebenter Versuch.

Die Injection des Harnstoffs in den Magen der Hündin, über die eben gesprochen wurde, hatte keine ersichtliche Alteration zur Folge. Es wurde daher das Thier nach Vollführung des 6. Versuchs zu einem neuen bestimmt, über den ich jetzt reden möchte. Bei diesem Versuche geschah die Harnstoffinjection nicht in das Blut, nicht in den Magen, sondern in den subcutanen Zellstoff des Rückens. Der Versuch begann am 1. April 1870 Morgens früh und wurde am 2. April Abends 10 Uhr für beendet erklärt. Während dieser Zeit geschah Folgendes:

Am 1. April empfing die Hündin 3mal Speise und Trank, wobei dieselben Qualitäten und Quantitäten wie am 30. März zur Verwendung kamen. Am 1. April Abends zwischen 8 und 9 Uhr empfing die Hündin Milch, Brod und Kartoffeln. Von 9 Uhr ab wurde die Hündin über Nacht in einer leeren Kammer gehalten. Am 2. April Morgens in der Frühe erhielt die Hündin 2 Schoppen Milch und etwas, aber nicht viel Brod. Nachdem sie gefressen, wurde ihr Körpergewicht bestimmt und von 8 Uhr ab fand die stündliche Harnentziehung statt. Kurz nach 11 Uhr wurde die Rückenhaul der Hündin in eine Falte aufgebogen, am Scheitel mit einem Troicart perforirt, durch die Oeffnung eine rinnenförmige Sonde ein- und fortgeführt und in den Kanal die inzwischen bereit gestellte Harnstofflösung gespritzt und die Apertur der Haut durch Ligaturen geschlossen. Die in den Zellstoff versenkte Harnstofflösung bildete eine pralle Geschwulst, die um 3 Uhr Nachmittags noch wenig an Umfang verloren hatte. Kurz nach 6 Uhr Abends deponirte die Hündin dünne Fäces, aber keinen Urin, weil dieser präcis um 6 Uhr weggenommen war. Um 10 Uhr musste die Untersuchung aus Mangel an weiterer Assistenz abgebrochen werden. Am 3. April zeigte sich an der Stelle, wo der Harnstoff in den Zellstoff gedrungen war, eine deutliche Abscessbildung. Die Oeffnung und Entleerung des Abscesses geschah bald. Es kam eine jauchige Masse zum Vorschein. Die am 2. April aufgestellte Tabelle gehe ich unverändert hier wieder.

Marburg, den 2. April 1870.

Weiblicher, 11000 Gramm schwerer Hund (Bello).

| Bezeichnung der Stunden | Harnmenge in Ccm. | Reaction | Spec. Gew. | Harnstoffgehalt | |
|--|----------------------|-----------|------------|-----------------|---------|
| | | | | in pCt. | in Grm. |
| 8—9 | 3,5 | neutral | 1,0712 | 10,7 | 0,3760 |
| 9—10 | 10,0 | - | 1,0488 | 8,3 | 0,8358 |
| 10—11 | 39,0 | - | 1,0205 | 2,9 | 1,1640 |
| 11 ^h 10 ^m Injection von 14,881 Grm. Harnstoff in den Unterhautzellstoff des Rückens. | | | | | |
| 11—12 | 23,5 | alkalisch | 1,0364 | 5,7 | 1,3327 |
| 12—1 | 45,5 | sauer | 1,0295 | 5,7 | 2,5806 |
| 1—2 | 95,5 | - | 1,0120 | 2,9 | 2,8506 |
| 2—3 | 74,0 | - | 1,0150 | 3,8 | 2,8717 |
| 3—4 | 27,5 | - | 1,0354 | 7,4 | 2,0520 |
| 4—5 | 20,0 | - | 1,0462 | 8,6 | 1,7313 |
| 5—6 | 16,0 | - | 1,0495 | 11,1 | 1,7671 |
| 6—7 | 13,0 | - | 1,0601 | 11,9 | 1,5520 |
| 7—10 | 80,0 | - | 1,0245 | 5,9 | 4,7760 |

| Bezeichnung der Stunden | Harnmenge in pCt. | Reaction | Spec. Gew. | Harnstoffgehalt | |
|----------------------------|----------------------|----------|------------|-----------------|---------|
| | | | | in pCt. | in Grm. |
| 8—11 | 52,5 | — | — | — | 2,3758 |
| Mittel | 17,5 | — | 1,050 | 7,3 | 0,7919 |
| 11—10 | 395,0 | — | — | — | 21,5140 |
| Mittel | 36,0 | — | — | 5,7 | 1,9560 |

$$1,956 - 0,7919 = 1,164 \times 11 = 12,804 \text{ Grm.}$$

$$14,881 - 12,804 = 2,077 \text{ Grm.}$$

Von den 14,881 Grm. subcutan applicirten Harnstoff wurden in Zeit von 11 Stunden an die 13 Gramm nicht nur resorbirt und in das Blut geschafft, sondern selbst durch die Nieren wieder fortgebracht. In dem Maasse, als dies geschah, verschwand die am Rücken befindliche ödematöse Geschwulst, die die Folge der Einspritzung der Harnstofflösung war. Gleichwohl hatte der Harnstoff doch eine Entzündung des subcutanen Zellstoffs veranlasst, die bald einen Abscess mit jauchigem Inhalt bildete. Bei der am 5. April 1870 ausgeführten Section der mit Blausäure getödteten Hündin zeigte sich eine weitverbreitete eiterige Infiltration des Zellstoffs, sowie Entzündung. Die ergriffene Stelle hatte eine Länge von 9 Zoll und eine Breite von 3 Zoll.

Im Folgenden sind die durch die Nieren wieder abgegangenen Harnstoffmengen berechnet, die vom subcutan applicirten Harnstoff derivirten.

| | | | |
|-----------|---|----------|----------------|
| 11—12 Uhr | = | 0,5408 | Grm. Harnstoff |
| 12—1 | - | = | 1,7887 - |
| 1—2 | - | = | 2,0587 - |
| 2—3 | - | = | 2,0798 - |
| 3—4 | - | = | 1,2601 - |
| 4—5 | - | = | 0,9394 - |
| 5—6 | - | = | 0,9752 - |
| 6—7 | - | = | 0,7601 - |
| 7—8 | - | } | = 2,4002 - |
| 8—9 | - | | |
| 9—10 | - | | |
| Deficit | = | 2,0780 | - |
| Summa | = | 14,8810. | |

Diese Ziffern geben Rechenschaft darüber, wie der subcutan injicirte Harnstoff resorbirt und transportirt und endlich wieder ausgeschieden wurde. Die Art, wie diese Rechenschaft gegeben wurde, wird wohl als völlig neu anerkannt werden müssen.

Obwohl die Zahl der im Vorhergehenden besprochenen Versuche nicht „sehr gross“ ist, so dürften sie doch zur vorläufigen Orientirung auf diesem bis jetzt uncultivirt gelassenen Gebiete genügen. Aber, wo eine Sammlung specieller Ergebnisse gemacht wurde, da müssen auch, soll die Untersuchung das rechte Ziel finden, allgemeine Sätze abgeleitet und entwickelt werden. Wir

haben deshalb jetzt die Specialergebnisse unserer Forschung zu sammeln, zu ordnen und unter allgemeine Gesichtspunkte zu bringen, bezw. zu resumiren. Bei dieser Arbeit werden sich die allgemeinen Sätze ganz von selbst ergeben.

Den ersten Gegenstand der allgemeinen Untersuchung bilden begreiflich die stündlichen Harnmengen. Entsprechen diese den darüber gehegten Erwartungen oder nicht? Zur Beantwortung dieser Frage glaube ich eine leicht verständliche Generaltabelle vorführen zu müssen.

Uebersichtliche Zusammenstellung der Werthe der stündlichen Harnmengen.

| Nr. der Versuche: | I. | II. | III. | IV. | V. | VI. | VII. |
|--|--------|-------|---------|--------|--------|--------|-----------|
| Stündliche Harnmengen in Ccm. | Ccm. | Ccm. | Ccm. | Ccm. | Ccm. | Ccm. | Ccm. |
| A. Vord. Einspritzung erhoben | | | | | | | |
| 5. Stunde = | — | — | — | — | — | 15,0 | — |
| 4. - = | 13,5 | 13,5 | — | — | — | 67,5 | — |
| 3. - = | 14,5 | 8,0 | 11,5 | 8,0 | 5,5 | 15,5 | 3,5 |
| 2. - = | 16,0 | 9,5 | 8,5 | 8,5 | 5,5 | 100,0 | 10,0 |
| 1. - = | 29,0 | 11,0 | 35,5 | 10,0 | 8,0 | 86,5 | 39,0 |
| Oh 15 ^m Einspritzung von Harnstoff in das . . . | Blut | Blut | Blut | Blut | Blut | Magen | Zellstoff |
| Menge des Harnstoffs in Grm. | 4,8485 | 9,56 | 15,1059 | 14,464 | 14,723 | 14,644 | 14,881 |
| B. Nachd. Einspritzung erhoben | | | | | | | |
| 1. Stunde . . . | 46,0 | 104,0 | 183,5 | 41,0 | 90,0 | 73,5 | 23,5 |
| 2. - . . . | 28,0 | 77,5 | 135,0 | 114,0 | 66,0 | 79,5 | 45,5 |
| 3. - . . . | 34,0 | 45,0 | 100,0 | 93,0 | 55,0 | 71,0 | 95,5 |
| 4. - . . . | 50,0 | 30,0 | 84,0 | 89,5 | 30,0 | 64,0 | 74,0 |
| 5. - . . . | 27,0 | 23,0 | 41,0 | 49,0 | 25,5 | 35,0 | 27,5 |
| 6. - . . . | 12,0 | 22,0 | 24,0 | 23,5 | 12,5 | 36,0 | 20,0 |
| 7. - . . . | 15,0 | 17,0 | 13,0 | 17,0 | 11,0 | 18,0 | 16,0 |
| 8. - . . . | — | 12,0 | — | 12,0 | 16,5 | 15,0 | 13,0 |
| 9. - . . . | — | — | — | — | — | — | — |
| 10. - . . . | — | — | — | — | — | — | 80,0 |
| 11. - . . . | — | — | — | — | — | — | — |
| Menge des Urins | | | | | | | |
| aus sämtlichen Stunden vor der Einspritzung . . . | 73,0 | 42,0 | 55,5 | 26,5 | 19,0 | 284,5 | 52,5 |
| Mittel | 18,3 | 10,5 | 18,5 | 8,8 | 6,3 | 56,9 | 17,5 |
| aus ebensoviel Stunden nach der Einspritzung . . . | 158,5 | 256,5 | 418,5 | 248,0 | 211,0 | 323,5 | 164,5 |
| Mittel | 39,6 | 64,1 | 139,5 | 82,3 | 70,3 | 64,7 | 54,8 |

Mit dem Inhalte dieser Tabelle ist leicht zu beweisen, dass die Hunde in den Stunden, welche den Harnstoffeinspritzungen un-

mittelbar vorausgingen, viel weniger Urin producirt, als in gleichviel unmittelbar auf die Einspritzungen folgenden Stunden. Um die Vergleichung der Mengen der vor und nach den Einspritzungen gelieferten Urine möglichst zu erleichtern, habe ich in die Generaltabelle die letzten 4 Linien aufgenommen, die den festgestellten oder herausgebrachten Contrast in der prägnantesten Weise darthun. Man sieht, beim 1. Versuche lieferten die Stunden vor der Einspritzung nur halb so viel Urin, als gleichviel Stunden der Registrierung der Folgen der Harnstoffeinspritzung. Bei anderen Versuchen war der Contrast noch viel bedeutender, wie man sehr leicht erkennt, wenn man den Inhalt der letzten Linie mit dem Inhalte der drittletzten Linie vergleicht.

Erkundigt man die Ursachen, wesshalb die Hunde in den ersten Stunden der quantitativen Verfolgung ihrer Nierensecrete in der Regel nur sparsame stündliche Harnmengen lieferten, so muss auf die Fütterung der benutzten Thiere hingewiesen werden. Hätte ich die zum ersten Versuche gebrauchte Hündin in der Nacht vom 25. auf den 26. März beliebig saufen und fressen lassen, so hätte sie sicher am 26. März zwischen 10 und 2 Uhr, d. h. in den der Einspritzung unmittelbar vorausgehenden Stunden reichliche Harnquantitäten geliefert. Ich liess aber die Hündin in der bezeichneten Nacht absolut nichts verzehren und hielt sie in einer leeren Kammer verschlossen, und weil diese Carenz auferlegt war, so konnte die Hündin am 26. März in den Stunden vor der Einspritzung nur sparsame, stündliche Urine liefern. Wie beim ersten Versuche verfuhr ich bei allen folgenden; bei keinem wurde in der dem Tage des quantitativen Betriebs der Harnuntersuchung vorausgehenden Nacht Speise oder Trank zugestanden, sondern die strengste Carenz auferlegt und deshalb erhielten wir in den Stunden, welche den Einspritzungen unmittelbar vorausgingen, regelmässig sparsame, stündliche Harnmengen. Eine Ausnahme zu dieser Regel bildeten die 5 ersten Stunden des sechsten Versuchs. Diese Zeit lieferte grössere Harnquantitäten, als man erwartet hatte. Als Grund dieser Anomalie dürfte zu bezeichnen sein, dass die Voruntersuchung allzulang ausgedehnt worden war. Sie wurde in der That 5 Stunden lang betrieben. Hätte ich dieses nicht gethan, so wäre von dem der Hündin dargereichten Frühstück, welches in der Hauptsache Kuhmilch war, kein Atom Flüssigkeit in den vor der Harnstoffein-

spritzung erhobenen Urin gekommen. Es wären alsdann andere Werthe der stündlichen Harnmengen auf die Zeit vor der Einspritzung gefallen.

Fragt man mich, weshalb ich am 2. April Morgens in der Frühe der zum 7. Versuche genommenen Hündin 2 Schoppen Milch zukommen liess, und weshalb ich auch an den übrigen 6 Tagen der Registrirung der Folgen der Harnstoffeinspritzung grössere oder kleinere Mengen Milch zum Frühstück gewährte, so muss ich gestehen, dass ich dieses nicht ohne die triftigsten Gründe that. Hätte ich das zum 7. Versuche genommene Thier nach der ohne Futter verbrachten Nacht auch am Tage der Hauptuntersuchung, der Registrirung der Folgen der Harnstoffeinspritzung, ganz ohne Futter, insonderheit aber ganz ohne Getränk gelassen, so würde es vielleicht schon zur Zeit der Harnstoffeinspritzung, sicher aber nicht lange darnach gar keinen Urin gebildet haben. Dass die zum 7. Versuche genommene Hündin am 2. April von 1—2 Uhr Nachmittags noch an die 100 Ccm. Urin producirte, hatte sicher nur darin seinen Grund, dass ein Milchfrühstück zugestanden worden war. Ohne dieses Zugeständniss wäre die Harnbereitung der Hündin so heruntergekommen, dass die Untersuchung des Urins unmöglich bis zum Abend hätte geführt werden können. Was ich hier bezüglich des 7. Versuchs vorbringe, gilt auch für die 6 ersten Versuche. Bei allen Versuchen wurde vor dem Beginne der quantitativen Erforschung des Urins immer erst ein Getränk als Frühstück gewährt, und weil dies ausnahmslos geschah, hatten wir bei allen Versuchen nach den Einspritzungen immer soviel Urin, dass alle quantitativen Bestimmungen, so lange als es nöthig war, fortgeführt werden konnten.

Nachdem nunmehr erklärt, weshalb die Hunde vor den Harnstoffeinspritzungen in der Regel kleine Harnmengen, nach derselben ohne Ausnahme grössere Harnmengen bildeten, dürfte es nunmehr an der Zeit sein, den Inhalt der vorgeführten Generaltabelle so durchzunehmen, dass die Ziffern einer jeden Längsspalte von oben nach unten verfolgt und betrachtet werden. Bei einer solchen Revue bemerkt man leicht, dass die Harnwerkzeuge der Hündinnen zur Zeit des quantitativen Betriebs der Harnuntersuchungen Ebben und Fluthen aufzuweisen hatten. In der That zeigte sich in den Stunden vor den Einspritzungen regelmässig eine unzweifelhafte

Ebbe und unmittelbar nach der Einspritzung oder auch etwas später eine entschiedene Fluth, die allmählich der Ebbe wieder wich. Der Harnfluss einer jeden Hündin steigerte sich also entweder unmittelbar nach der Injection, oder später zur Fluth, und diese hielt nicht einmal viele Stunden lang an, sondern machte der Ebbe sehr bald wieder Platz.

Ich habe mir die Mühe gemacht, die constatirte Veränderung in den stündlichen Harnquantitäten der Hündinnen alle graphisch darzustellen. Wer sich entschliesst, das Coordinatensystem I. aufmerksam zu studiren, sieht, wie die Harnbereitung einer jeden Hündin an jedem Hauptversuchstage mehr oder weniger rasch zur Fluth und damit zum höchsten Gipfel gelangte; hatte sie diesen erreicht, so sank sie wieder zur Ebbe zurück. Man kann die Fluctuationen der Harnbereitung nicht schöner darstellen, als es im beigelegten Coordinatensystem geschehen ist. Die darin vorkommenden Verschiedenheiten bitte ich aber auch zu beachten. Beim ersten Versuche ergibt die Curve 2 Hebungen und 2 Senkungen, weil die Fluth nicht continuirlich war. Beim 2. und 5. Versuche änderte sich die Harnbereitung in merkwürdig übereinstimmender Weise, so dass die Curven fast gleiche Figuren darstellen und die Schenkel der Dreiecke fast aufeinanderfallen. Beim 3. Versuche wurde die höchste Fluth beobachtet. Der Gipfel derselben fiel in dieselbe Stunde wie die Gipfel der beim 2. und 5. Versuche bemerkten Fluthen. Beim 4. Versuche gelangte der Harnfluss später zur Fluth als beim 2., 3. und 5. Versuche. Beim 7. Versuche kam der Harnfluss noch später zur höchsten Steigerung. Die Curve des 6. Versuchs ist anomal. Ihr höchster Punkt liegt vor der Nullordinate, unzweifelhaft deshalb, weil die Voruntersuchung statt 3, 5 Stunden betrieben worden war. Denken wir uns die ganze Figur dieser Curve um 2 Nominale nach rechts verrückt, so fällt ihr Gipfelpunkt zur rechten Seite der Nullordinate. Aber ich glaube diese Verhältnisse sattsam besprochen zu haben.

Zur allgemeinen Betrachtung der Reactionen der untersuchten Urine übergehend, führe ich zunächst wieder eine Generaltabelle vor.

Uebersichtliche Zusammenstellung der beobachteten Reactionen
der Urine.

| Nummer der Versuche: | I. | II. | III. | IV. | V. | VI. | VII. |
|--|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------------------------------|
| Reaction des Urins: | | | | | | | |
| A. Vor der Einspritzung: | | | | | | | |
| fünfte letzte Stunde | — | — | — | — | — | alkalisch | — |
| vierte - - | alkalisch | sauer | — | — | — | sauer | — |
| dritte - - | neutral | - | alkalisch | alkalisch | sauer | - | neutral |
| vorletzte - - | - | - | neutral | - | - | - | - |
| letzte - - | - | alkalisch | alkalisch | sauer | - | - | - |
| 0h 15m Einspritzung des Harnstoffs in das: Menge des Harnstoffs in Grm. | Blut 4,85 | Blut 9,56 | Blut 15,11 | Blut 14,46 | Blut 14,72 | Magen 14,64 | Unter- hautzell- stoff 14,88 |
| B. Nach der Einspritzung | | | | | | | |
| 1. Stunde | alkalisch | neutral | neutral | alkalisch | neutral | sauer | alkalisch |
| 2. - | - | - | - | neutral | alkalisch | - | sauer |
| 3. - | neutral | - | - | sauer | sauer | - | - |
| 4. - | - | alkalisch | - | - | - | - | - |
| 5. - | alkalisch | - | alkalisch | - | - | - | - |
| 6. - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7. - | - | - | sauer | sauer | sauer | sauer | - |
| 8. - | — | - | — | - | - | - | - |
| 9. - | — | — | — | — | — | — | - |
| 10. - | — | — | — | — | — | — | - |
| 11. - | — | — | — | — | — | — | - |

Die Reactionen der stündlich erhobenen Urine waren, wie die Tabelle lehrt, sehr verschieden. Eine Erklärung dieses Phänomens wird sich erst geben lassen, wenn der Grund der Reaction, die chemische Constitution des Urins, mit zum Gegenstande der Untersuchung gemacht wird. Ob die alkalische Beschaffenheit des Urins durch kohlensaure und phosphorsaure Alkalien, oder durch Ammoniak, oder kohlensaures Ammoniak, die saure Beschaffenheit durch Milchsäure oder Hippursäure, oder sonstige sauer reagirende Stoffe veranlasst wurde — das Alles wurde nicht untersucht.

Auch die specifischen Gewichte der den Hündinnen abgenommenen Urine bedürfen einer allgemeinen Betrachtung.

Generaltabelle der festgestellten spezifischen Gewichte.

| Nummer der Versuche: | I. | II. | III. | IV. | V. | VI. | VII. |
|--|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------------------------------|
| Specif. Gewicht des Urins. | | | | | | | |
| A. Vor der Einspritzung: | | | | | | | |
| 5. letzte Stunde | — | — | — | — | — | 1,035 | — |
| 4. - - | 1,046 | 1,047 | — | — | — | 1,008 | — |
| 3. - - | 1,049 | 1,081 | 1,044 | 1,051 | 1,061 | 1,019 | 1,071 |
| vorletzte - | 1,046 | 1,106 | 1,020 | 1,077 | 1,064 | 1,011 | 1,049 |
| letzte - | 1,018 | 1,060 | 1,012 | 1,072 | 1,058 | 1,009 | 1,021 |
| Ob 15 ^m Einspritzung des Harnstoffs in das Harnstoffmenge in Grm. | Blut 4,85 | Blut 9,56 | Blut 15,11 | Blut 14,46 | Blut 14,72 | Magen 14,64 | Unter- haut- zellstoff 14,88 |
| B. Nach der Einspritzung: | | | | | | | |
| 1. Stunde | 1,022 | 1,014 | 1,009 | 1,018 | 1,017 | 1,019 | 1,036 |
| 2. - | 1,029 | 1,013 | 1,012 | 1,015 | 1,020 | 1,021 | 1,029 |
| 3. - | 1,020 | 1,018 | 1,014 | 1,017 | 1,026 | 1,024 | 1,012 |
| 4. - | 1,012 | 1,023 | 1,013 | 1,020 | 1,033 | 1,025 | 1,015 |
| 5. - | 1,020 | 1,029 | 1,024 | 1,026 | 1,036 | 1,027 | 1,035 |
| 6. - | 1,040 | 1,034 | 1,033 | 1,031 | 1,039 | 1,036 | 1,046 |
| 7. - | 1,038 | 1,035 | 1,038 | 1,034 | 1,044 | 1,036 | 1,049 |
| 8. - | — | 1,043 | — | 1,037 | 1,027 | 1,045 | 1,060 |
| 9. - | — | — | — | — | — | — | — |
| 10. - | — | — | — | — | — | — | 1,024 |
| 11. - | — | — | — | — | — | — | — |
| Durchschnittl. spec. Gew. d. Urine aus sämtl. Stunden vor der Einspritzung . . | 1,040 | 1,070 | 1,025 | 1,067 | 1,061 | 1,016 | 1,047 |
| Durchschnittl. spec. Gew. d. Urine von eben soviel Stunden nach der Einspritzung | 1,021 | 1,017 | 1,012 | 1,017 | 1,021 | 1,023 | 1,026 |

Man ersieht aus diesen vielen Ziffern, dass der Urin vor der Einspritzung regelmässig concentrirt war und dass er nach der Einspritzung um so diluirter wurde, je mehr die stündlichen Harnmengen zunahmen und wieder um so concentrirter, je mehr die Harnfluth der Ebbe Platz machte.

Ich habe die spezifischen Gewichte der untersuchten Urine in ein Coordinatensystem eingetragen, um das die Veränderung des spezifischen Gewichts beherrschende Gesetz klar zu erkennen, und ich habe diese mühsame Arbeit nicht bereut. Die graphische Darstellung der Ziffern des 3. Versuchs liefert eine Curve, die von einer gewissen Höhe allmählich sinkt, dann wieder steigt und schliesslich fast wieder so hoch in die Höhe geht, als sie sich zu Anfang befand. Sagen wir es kurz: die Curve des 3. Versuchs gleicht der Hälfte eines Reifs, die so aufgestellt ist, dass die beiden Enden nach

oben stehen und der Halbirungspunkt die Basis bildet. Die Curven des 2., 4., 5. und 7. Versuchs verhalten sich kaum anders; sie fallen von gewissen Höhen herab, steigen dann wieder empor, wenn auch nicht bis zu der anfänglichen Höhe. Auch beim 1. Versuche zeigt sich im Allgemeinen dasselbe Gesetz. Da aber bei diesem Versuche die stündlichen Harnmengen zweimal in die Höhe gingen und wieder fielen, so reflectirt sich das auch in der Curve der specifischen Gewichte.

Uebersichtliche Zusammenstellung der Ergebnisse der Forschung
bezüglich des procentischen Harnstoffgehalts des Urins.

| Nummer der Versuche: | I. | II. | III. | IV. | V. | VI. | VII. |
|--|-----------|-----------|------------|------------|------------|-------------|--------------------------|
| Procentischer Harnstoffgehalt des Urins: | | | | | | | |
| A. Vor der Einspritzung: | | | | | | | |
| fünftletzte Stunde | — | — | — | — | — | 6,0 | — |
| viertletzte - | 11,4 | 18,6 | — | — | — | 2,1 | — |
| drittletzte - | 12,6 | 8,4 | 7,7 | 11,2 | 14,3 | 3,9 | 10,7 |
| vorletzte - | 12,0 | 11,0 | 8,3 | 12,5 | 16,1 | 2,4 | 8,4 |
| letzte - | 5,5 | 8,1 | 2,7 | 10,7 | 13,1 | 1,7 | 2,9 |
| 0 ^h 15 ^m Einspritzung einer Harnstofflösung in das Menge d. Harnstoffs in Grm. | Blut 4,85 | Blut 9,56 | Blut 15,11 | Blut 14,46 | Blut 14,72 | Magen 14,64 | Unterhautzellstoff 14,88 |
| B. Nach der Einspritzung | | | | | | | |
| 1. Stunde | 6,8 | 4,2 | 3,2 | 5,5 | 4,8 | 3,5 | 5,7 |
| 2. - | 8,1 | 4,3 | 3,6 | 3,9 | 5,8 | 4,2 | 5,7 |
| 3. - | 6,3 | 4,6 | 3,7 | 4,5 | 6,0 | 4,9 | 2,9 |
| 4. - | 3,5 | 5,1 | 3,3 | 4,1 | 8,8 | 6,4 | 3,8 |
| 5. - | 5,7 | 5,7 | 4,1 | 6,4 | 10,1 | 6,4 | 7,4 |
| 6. - | 9,1 | 6,0 | 6,5 | 9,2 | 10,3 | 8,2 | 8,6 |
| 7. - | 9,1 | 5,7 | 9,0 | 9,2 | 12,8 | 8,9 | 11,0 |
| 8. - | — | 5,6 | — | 8,2 | 7,4 | 9,6 | 11,9 |
| 9. - | — | — | — | — | — | — | — |
| 10. - | — | — | — | — | — | — | 6,0 |
| 11. - | — | — | — | — | — | — | — |
| Durchschnittl. procent. Gehalt der vor den Einspritzungen erhobenen Urine an Harnstoff | 10,4 | 11,6 | 6,2 | 11,4 | 14,5 | 3,2 | 7,3 |
| Durchschnittl. procent. Gehalt der Urine aus gleichviel Stunden nach d. Einspritzung an Harnstoff | 6,7 | 4,6 | 3,5 | 4,6 | 5,5 | 5,1 | 4,7 |

Ich habe mir die Mühe gemacht, den Inhalt dieser Tafel in ein Coordinatensystem so einzutragen, dass die Harnstoffprocente auf die Abscissen, die Zeiten auf die Ordinaten gesetzt wurden.

Diese graphische Darstellung der Ergebnisse lässt die Veränderungen viel besser überschauen, als die Zahlentabelle.

Beim 3., 4., 5. und 7. Versuche ging der Procentsatz des Harnstoffgehalts von verhältnissmässig hohen Ziffern rasch auf niedrige herab und stieg dann wieder entweder bis zu der Anfangshöhe, oder bis zu nicht viel kleineren Grössen. Die Zifferreihe des 3. Versuchs beginnt, so kann man es auffassen, mit 9 pCt., sinkt fast auf 3 und steigt dann wieder bis auf 9 pCt. Die Zifferreihe des 7. Versuchs geht, so kann man es sagen, von 11 aus, fällt auf 3 und steigt wieder bis fast auf 12. Die Ebenmässigkeit der dahin gehörigen Curven kann nach diesen Angaben nicht bezweifelt werden. Nicht sehr abweichend verhalten sich die beim 4. und 5. Versuche festgestellten Ziffern. Die Anfangsgrösse des 5. Versuchs ist 16 pCt. die höchste Endgrösse fast 13 pCt., die geringste dazwischenliegende Grösse ist 5 pCt. Die Anfangsgrösse des 4. Versuchs ist, so kann man sagen, 12 pCt., die Endgrösse 9 pCt., die niedrigste dazwischenliegende Grösse 4 pCt. Bei graphischer Darstellung sind die aufsteigenden Schenkel der Curven kürzer als die absteigenden.

Die Curve des ersten Versuchs hat, wie zu erwarten stand, zwei Senkungen und zwei Hebungen. Es entspricht dies ganz dem bei der allgemeinen Betrachtung der stündlichen Harnmengen bemerkten Verhältnisse, dass der Gang der Harnabsonderung nicht continuirlich, sondern discontinuirlich fluthete.

Die Curve des 2. Versuchs verdient eine besondere Betrachtung. Sie geht von fast 19 pCt. aus, fällt auf fast 4 pCt. und steigt dann auf fast 6 pCt. und verweilt auf dieser Grösse längere Zeit. Das grade Gegentheil von dieser Curve bildet die des 6. Versuchs. Diese fiel von 6 pCt. auf 2 pCt. und stieg dann statt auf 6 auf 10 pCt.

Fasst man Alles kurz zusammen, so kann man sagen, die Procente des Urins an Harnstoff änderten sich entsprechend den Harnmengen. Wie diese von kleinen stündlichen Portionen auf grosse stiegen und dann wieder herabgingen, so sanken die Procente des Urins an Harnstoff von hohen Ziffern auf niedrige herunter und stiegen dann wieder in die Höhe. Der Procentgehalt des Urins an Harnstoff änderte sich umgekehrt proportional der Harnmenge.

Auch die Werthe der stündlichen Harnstoffmengen be-

dürfen einer allgemeinen Besprechung. Zur Einleitung derselben führe ich zunächst eine Generaltabelle vor.

Übersichtliche Zusammenstellung der Werthe der stündlichen Harnstoffmengen.

| Nummer der Versuche: | I. | II. | III. | IV. | V. | VI. | VII. |
|--|------|------|-------|-------|-------|-------|--------------------|
| Werthe der stündlichen Harnstoffmengen: | Grm. | Grm. | Grm. | Grm. | Grm. | Grm. | Grm. |
| A. Vor der Einspritzung: | | | | | | | |
| fünftletzte Stunde | — | — | — | — | — | 0,91 | — |
| viertletzte - | 1,54 | 2,26 | — | — | — | 1,46 | — |
| drittletzte - | 1,84 | 0,67 | 0,89 | 0,90 | 0,79 | 0,61 | 0,38 |
| vorletzte - | 1,84 | 1,05 | 0,71 | 1,07 | 0,89 | 2,39 | 0,86 |
| letzte - | 1,60 | 0,89 | 0,96 | 1,07 | 1,05 | 1,55 | 1,16 |
| Oh 15 ^m Einspritzung in das Menge des eingespritzten Harnstoffs | Blut | Blut | Blut | Blut | Blut | Magen | Unterhautzellstoff |
| | 4,85 | 9,56 | 15,11 | 14,46 | 14,72 | 14,64 | 14,88 |
| B. Nach der Einspritzung: | | | | | | | |
| 1. Stunde | 3,12 | 4,35 | 6,03 | 2,26 | 4,30 | 2,63 | 1,33 |
| 2. - | 2,26 | 3,35 | 4,84 | 4,42 | 3,84 | 3,32 | 2,58 |
| 3. - | 2,13 | 2,05 | 3,73 | 4,03 | 3,28 | 3,50 | 2,85 |
| 4. - | 1,80 | 1,52 | 2,92 | 3,68 | 2,64 | 4,11 | 2,87 |
| 5. - | 1,55 | 1,30 | 1,71 | 3,14 | 2,59 | 2,28 | 2,05 |
| 6. - | 1,09 | 1,32 | 1,58 | 2,18 | 1,29 | 2,96 | 1,73 |
| 7. - | 1,36 | 0,98 | 1,17 | 1,57 | 1,31 | 1,61 | 1,76 |
| 8. - | — | 0,68 | — | 0,99 | 1,23 | 1,43 | 1,55 |
| 9. - | — | — | — | — | — | — | — |
| 10. - | — | — | — | — | — | — | — |
| 11. - | — | — | — | — | — | — | 4,78 |
| Summe aller Stunden vor den Einspritzungen: | 6,82 | 4,87 | 2,56 | 3,04 | 2,73 | 6,92 | 2,40 |
| Durchschnitt | 1,70 | 1,22 | 0,85 | 1,01 | 0,91 | 1,38 | 0,80 |
| Summe der 3 letzten Stunden vor der Einspritzung | 5,28 | 2,61 | 2,56 | 3,04 | 2,73 | 4,55 | 2,40 |
| Durchschnitt (α) | 1,76 | 0,87 | 0,85 | 1,01 | 0,91 | 1,52 | 0,80 |
| Summe der 3 ersten Stunden nach d. Einspritzung | 7,51 | 9,75 | 14,59 | 10,71 | 11,42 | 9,45 | 6,76 |
| Durchschnitt (β) | 2,50 | 3,25 | 4,86 | 3,57 | 3,80 | 3,15 | 2,25 |

Man erwartet vielleicht statt eines Theiles der gefundenen Ziffern andere grössere oder kleinere und ich gestehe, dass ich dieses früher selbst gethan habe. Ein genaues Studium aller Verhältnisse, die auf die Werthe der Ziffern Einfluss üben, belehrt mich aber, dass die Thatfachen nicht selten klüger sind als die Menschen.

De beiden ersten Durchschnittszahlen auf der Linie mit der Aufschrift „Durchschnitt (α)“ können nicht identisch sein, weil die

Hündin bei dem 2. Versuche ein bedeutend geringeres Körpergewicht hatte als beim 1. Versuche. Sie musste desshalb beim 2. Versuche in den 3 Stunden, welche der Harnstoffeinspritzung unmittelbar vorausgingen, weniger Harnstoff liefern, als in der entsprechenden Zeit des 1. Versuchs.

Die 4. und 5. Durchschnittsziffer auf der eben erwähnten Linie stimmen so gut überein, als man es wünschen mag. Sie wurden an einer und derselben Hündin erhoben. Die Fütterung war bei beiden Versuchen ganz übereinstimmend. Das Körpergewicht des Thieres war, als die Registrirung des 4. Versuchs begann, etwas bedeutender als zur selben Zeit beim 5. Versuche und deshalb ist auch die 4. Durchschnittsziffer etwas höher, als die 5.

Die 3. und 7. Durchschnittsziffer auf der Linie mit der Signatur (α) stimmen ziemlich überein. Sie wurden, wenn auch nicht unmittelbar, doch mittelbar an der Hündin Namens Bella erhoben. Das Thier hatte bei beiden Versuchen dieselben Futterstoffe in derselben Weise erhalten. Das Körpergewicht von Bella war am 2. April (7. Versuch) um 250 Gramm stärker als am 4. April (3. Versuch). Diese Gewichtsdivergenz hat keine Bedeutung; sie konnte keinen Einfluss auf die Menge des gebildeten und eliminirten Harnstoffs üben, weil sie nur daher rührte, dass in dem einen Fall etwas mehr Milch gefressen worden war.

Die 6. Durchschnittsziffer auf der Linie „(α)“ am Eingang wurde ebenfalls unter Verwendung der Hündin Bella gewonnen. Sie ist, wie man sieht, beträchtlich höher als die eben besprochenen Durchschnittsziffern, und wir müssen den Grund davon aufklären. Der 6. Versuch wurde in der Hauptsache am 31. März, der 7. am 2. April, der 3. am 4. April geführt. Wir sehen, der Versuch, welcher die ausgiebigste Menge von Harnstoff vor der Einspritzung lieferte, war der erste der 3 Versuche, von dem wir jetzt reden, und grade in diesem Verhältniss liegt der Grund der grösseren Harnstoffproduction. Die Hündin Bella war beim 6. Versuche noch völlig intact und frisch, bei den anderen Versuchen war sie stark mitgenommen, stark strapazirt und diese Abschwächung der Nerven, die im Körpergewicht freilich keinen Reflex fand, erlaubte keine ausgiebige Harnstoffproductionen.

Sollte Jemand meinen, meine Versuchsanstellung desshalb für nicht brauchbar erklären zu müssen, weil die Linie mit der Signa-

tur (α) 7 verschiedene Ziffern enthält, den muss ich daran erinnern, was eigentlich die Kernfrage meiner Untersuchung ist. Ich wollte wissen, ob die ganze in das Blut, bezw. in den Organismus eingeführte Menge Harnstoff durch die Nieren wieder ausgeführt wird oder nicht, und zur Beantwortung dieser Frage war es gar nicht nöthig, alle Versuche so einzurichten, dass die 3 letzten Stunden vor der Einspritzung immer dieselbe Menge von Harnstoff lieferten. Jeder Versuch bildet für sich sozusagen ein Theilganzes. Jeder Versuch umfasste deshalb eine genaue „Registrierung der Folgen der Harnstoffeinspritzung“ und eine „Vorregistrierung“, oder anders ausgedrückt: eine „propädeutische“ und eine „concludirende Curve.“ Wenn ich weiss, welchen Gang die Harnstoffelimination eines Versuchstieres zu einer bestimmten Zeit eingeschlagen hat, so kann ich auch wissen, ob dieser Gang durch eine Einspritzung von Harnstoff in das Blut abgeändert wird oder nicht. Um übrigens auch die mit unnützer Sorge Beladenen zu trösten, will ich hervorheben, dass die Linie mit der Signatur (α) 5 ziemlich übereinstimmende Ziffern enthält. Oder sollen die Durchschnittsziffern: 0,87, 0,85, 1,01, 0,91 und 0,80 noch mehr übereinstimmen? Die ganze Differenz dieser Ziffern beträgt nur 0,2 Gramm, und diese Menge ist wirklich recht gering.

Da wir die Folgen der Harnstoffeinspritzungen bei der speciellen Berichterstattung über die angestellten Versuche schon sattem besprochen haben, so werde ich hier nicht nochmals beweisen sollen, dass zufolge der Einführung von Harnstoff in den Organismus mehr Harnstoff durch die Nieren geführt wird. Hier, wo wir die Nebeneinanderstellung der Ziffern der stündlich producirtten Harnstoffmengen vor uns haben, kann es sich nur um Vergleichen handeln. Sehr erleichtert werden dieselben dadurch, dass die gewonnenen Ergebnisse in ein Coordinatensystem eingetragen werden, wie ich es in der angelegten Tafel (System II.) ausgeführt habe. Die Curventafel illustriert die jetzt zu besprechenden Verhältnisse besser, als jedes andere Lehrmittel.

Ueberblicken wir erst die Curvenstücke, welche vor der Nullordinate (der Zeit der Harnstoffeinspritzung) stehen, so sehen wir die Excursionen von 5 Curven zwischen niederen Abscissen verlaufen. Nur bei zwei Curven, der 1. und 6., bemerken wir Abweichen-

des. Das vor der Nullordinate liegende Stück der Curve I bewegt sich zwischen ziemlich hohen Abscissen; das gleichwerthige Stück der Curve VI verläuft im starken Zickzack, oder mit starken Excursionen. Die Gründe dieser Verhältnisse wurden schon oben auseinandergesetzt.

Am interessantesten sind unzweifelhaft die Curvenstücke, welche hinter der Nullordinate verzeichnet stehen. Man sieht daran den Einfluss der Harnstoffinjectionen in colossaler Weise.

Die Curve III, um von dieser zunächst zu reden, zeigt den höchsten Elevationspunkt. Die der Harnstoffeinspritzung folgende Harnstofffluth durch die Harnwerkzeuge stellte sich rasch ein und verlief so regelmässig, als man es wünschen mag. Das Ende der Curve setzt ganz in der Nähe derselben Abscisse ab, auf welcher der Anfang der Curve steht.

Die höchsten Punkte der Curve IV und V liegen auf derselben Abscisse, aber auf verschiedenen Ordinaten. Beim 5. Versuche stellte sich die Höhe der Fluth früher ein, als beim 4. Versuche. Sonst stimmen die beiden Curven merkwürdig überein; man kann nicht sagen, dass die eine höher oder breiter sei, als die andere.

Beim 2. Versuche stieg die Harnstofffluth mit derselben Stetigkeit, wie beim 5. Versuche, wesshalb sich bedeutende Stücke der Curve II und V decken. Der Gipfel der Curve II ist um eine Kleinigkeit geringer, als der Gipfel der Curve V. Von ihrem Gipfel fällt die Curve II viel rascher ab, als die verglichene Curve V. Das Dreieck der Curve II ist evident viel schmaler, als das Dreieck der Curve V. Die Ausgiebigkeit des 2. Versuchs an Harnstoff war im späteren Verlauf sehr geschmälert, was die Curve in bewunderungswürdigerweise ausdrückt.

Die Curve VI zeigt den „Transit“ des in den Magen eingespritzten Harnstoffs. Die Curve kommt, wie man sieht, erst mit der 4. Stunde zum höchsten Punkt und fällt dann im Zickzack rasch ab.

Die Curve VII erhebt sich viel weniger hoch, als die eben besprochene Curve, verläuft aber sonst mit ziemlich parallelen Strichen. Ihr Culminationspunkt liegt auf derselben Ordinate, wie das Fastigium der Curve VI.

Der höchste Punkt der Curve I befindet sich auf derselben Ordinate wie die Fastigia der Curven II, III u. V, aber auf einer viel geringeren Abscisse. Der Abfall vom Culminationspunkt herab ist flach, nicht wie beim 2., 3., 4. und 5. Versuche steil.

Ich glaube diese allgemeine Betrachtung nicht eher schliessen zu dürfen, bis auch noch die Untersuchungsergebnisse resumirt sind, welche zur Beantwortung der Kernfrage dieser ganzen Untersuchung dienen, zur Beantwortung der Frage nemlich: Wieviel von dem in den Körper einer Hündin eingeführten Harnstoff durch die Nieren derselben wieder verausgabt wird? Die folgende Uebersichtstafel, deren Einrichtung leicht verständlich ist, wird diesem Bedürfnisse zunächst genügen.

| Wieviel Harnstoff wurde in das Blut, bzw. in den Magen, bzw. in den Unterhautzellstoff gespritzt? | Wieviel vom eingespritzten Harnstoff wurde durch die Nieren wieder eliminiert? | | |
|---|--|--|--|
| | in Gramm? | in pCt. des eingespritzten Harnstoffs? | In welcher Zeit geschah die Elimination? |
| 1. Versuch: 4,8485 Grm. in das Blut | 2,4820 | 51 | 4 Stunden |
| 2. - 9,5600 - - - | 7,7304 | 81 | 6 - |
| 3. - 15,1059 - - - | 15,1059 | 100 | 7 - |
| 4. - 14,4640 - - - | 14,1939 | 98 | 7 - |
| 5. - 14,7320 - - - | 13,2136 | 90 | in 8 St. nicht vollend. |
| 6. - 14,6435 - in den Magen | 10,7688 | 73 | 8 - - |
| 7. - 14,8810 - in den Unterhautzellstoff | 12,8040 | 86 | 11 - - |

Zur Interpretation dieser Tafel dürfte nur Einiges zu sagen sein.

Beim 2. Versuche wurde doppelt soviel, beim 3. Versuche dreimal soviel Harnstoff infundirt als beim ersten Versuche. Im Zusammenhang mit dieser Steigerung der Menge des Harnstoffs bei den Infusionen sehen wir die Zeiten der gesteigerten Harnstoffelimination wachsen. Beim 1. Versuche dauerte die gesteigerte Harnstoffelimination nur 4 Stunden, beim 2. Versuche 6 Stunden, beim 3. Versuche 7 Stunden. Wir können also sagen: je mehr Harnstoff infundirt wurde, desto länger dauerte die Zeit der angestrengteren Harnstoffelimination: Da aber beim 1. Versuche nur 51 pCt. des infundirten Harnstoffs in den Urin gelangten, beim 2. Versuche dagegen 81 pCt. und beim 3. Versuche nun gar 100 pCt., so ist es klar, dass ausser der Zeit noch ein anderer Factor mitgewirkt haben muss. Der Harnstoff wirkt reizend und bewirkt selbst, wie ich mich überzeuete, suppurative Entzündung, er ist also phlogogen, oder wie Andere sagen: phlogogisch; je mehr von diesem Stoffe dem Blute beigemengt wird, um so stärker reizt die durch das Gefässsystem rinnende Flüssigkeit die Nieren. Somit begreift es sich denn, dass die ganze Menge von 15 Gramm Harn-

stoff beim 3. Versuche in den Urin ging, während beim 2. Versuche nur 81 pCt. von der eingespritzten Menge von circa 10 Gramm und beim 1. Versuch nur 51 pCt. von den eingespritzten 5 Gramm durch die Nieren in den Urin gingen.

Dass die in die Tabelle gesetzten Ziffern des 3. Versuchs nicht zufällig gewonnen wurden, beweisen recht deutlich die Ziffern des 4. Versuchs. Auch bei diesem wurden circa 15 Gramm Harnstoff infundirt. Davon gingen 98 pCt. in Zeit von 7 Stunden in den Urin. Wir dürfen also behaupten, das Hauptergebniss des 3. Versuchs wird durch die wichtigsten Ergebnisse des 4. Versuchs vollkommen bestätigt. Diese Bestätigung ist um so erfreulicher, als der 4. Versuch an einer anderen Hündin angestellt wurde, als der 3.

Wesshalb beim 5. Versuche in 8 Stunden nur 90 pCt. des infundirten Harnstoffs in den Urin wanderten, weiss ich nicht zu erklären. Da bei diesem Versuche auch circa 15 Gramm Harnstoff infundirt wurden, so hätten die Nieren der Hündin so stark und lange erregt werden müssen, wie beim 4. Versuche. Es mag dies aber wohl nicht geschehen sein, vielleicht nur deshalb nicht, weil die Hündin schon mehrmals zu Versuchen gedient hatte.

Dass beim 6. Versuche die in den Magen gebrachte Menge Harnstoff von circa 15 Gramm in 8 Stunden nicht gänzlich in den Urin gelangte, ist darin begründet, dass der eingespritzte Harnstoff erst resorbirt werden musste, bevor er dem Blut und mit diesem den Nieren überliefert werden konnte.

Beim 7. Versuch wurde der Harnstoff in den Unterhautzellstoff gespritzt. Auch hier musste er erst resorbirt werden, bevor er in das Blut und mit diesem in die Nieren gelangen konnte. Da die Resorption der Harnstofflösung im subcutanen Zellstoff sehr langsam geschah, so begreift man, dass die Ueberführung desselben in den Urin in 11 Stunden nicht völlig ausgeführt war.

Wer sich die Mühe nimmt, die eben besprochenen Resultate mit den Ergebnissen der Untersuchung zu vergleichen, die ich im Jahre 1854 in Gemeinschaft mit Hrn. Limpert über die der Zuckerinfusion nachfolgende Zuckerelimination führte, der wird mir beipflichten, wenn ich behaupte, dass das Gesetz der Elimination des Harnstoffs aus dem Säugethierorganismus mit dem Gesetze der Elimination des Zuckers aus demselben sehr viel Uebereinstimmendes

hat. Ich verweise in dieser Beziehung auf die öfter erwähnte Abhandlung.

Zum Schlusse dieser allgemeinen Besprechung muss ich noch eine Uebersichtstafel vorführen und discutiren, aus welcher zu ersehen ist, wieviel vom eingespritzten Harnstoff bei jedem Versuche in jeder ersten und folgenden Stunde durch die Nieren in den Urin ging. Die Einrichtung dieser Tafel bedarf keiner Erläuterung.

| Versuch: | I. | II. | III. | IV. | V. | VI. | VII. |
|-----------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1. Stunde | 1,42 | 3,32 | 5,17 | 1,25 | 3,39 | 1,25 | 0,54 |
| 2. - | 0,55 | 2,33 | 3,98 | 3,41 | 2,93 | 1,94 | 1,79 |
| 3. - | 0,43 | 1,02 | 2,88 | 3,01 | 2,38 | 2,11 | 2,06 |
| 4. - | 0,09 | 0,49 | 2,07 | 2,67 | 1,74 | 2,72 | 2,08 |
| 5. - | — | 0,28 | 0,86 | 2,13 | 1,68 | 0,90 | 1,26 |
| 6. - | — | 0,29 | 0,72 | 1,16 | 0,38 | 1,57 | 0,94 |
| 7. - | — | — | 0,32 | 0,56 | 0,41 | 0,23 | 0,98 |
| 8. - | — | — | — | — | 0,32 | 0,05 | 0,76 |
| 9. - | — | — | — | — | — | — | — |
| 10. - | — | — | — | — | — | — | — |
| 11. - | — | — | — | — | — | — | 2,40 |

Das anliegende Coordinatensystem III. bringt uns in graphischer Darstellung den Inhalt der eben gegebenen Zifferntafel zur Anschauung und ist viel leichter wissenschaftlich zu verwerthen, als der Complex von Ziffern.

Die Curve III. des Coordinatensystems stellt, wie man sieht, eine stark fallende Curve dar, weil die Nieren der Hündin des 3. Versuchs in der ersten Stunde nach der Einspritzung des Harnstoffs die grösste Menge davon wieder ausführten und in jeder folgenden Stunde viel weniger.

Dasselbe Gesetz beherrscht die Curven I, II und V.

Die Curve IV hat einen abweichenden Verlauf. Sie erhebt sich erst und fällt dann allmählich ab. Die Nieren der Hündin des 4. Versuchs führten nemlich die grösste Menge des eingeführten Harnstoffs nicht in der ersten, sondern in der zweiten Stunde nach aussen fort. Nachdem der Höhepunkt der Elimination erreicht war, fiel die Curve der Elimination allmählich ab.

Die Curven VI und VII besitzen ein hohes Interesse. Sie entsprechen einem neuen Typus. Weder beim 6., noch beim 7. Versuche wurde der Harnstoff direct in das Blut, sondern beim 6. in den Magen, beim 7. in den Unterhautzellstoff gebracht. Der einverleibte Harnstoff musste also, bevor er durch das Blut den Nieren

überliefert werden konnte, resorbirt werden. Wie die Resorption des Harnstoffs in diesen Fällen geschah, kann man aus den erwähnten Curven leicht ersehen. Die Culminationspunkte derselben befinden sich beide auf der 4. Ordinate hinter Null. Vor diesen Höhepunkten wachsen die Curven allmählich an. Wir sehen daraus, wie die Resorption des einverleibten Harnstoffs vorging. Unmittelbar nach der Einspritzung wurde schon Harnstoff resorbirt, aber Anfangs wenig; nachgerade wurde die Resorption ausgiebiger und es wurden grössere Mengen von Harnstoff in das Blut gebracht, das Maximum in der 4. Stunde. Später liess die Resorption des Harnstoffs wieder nach und lieferte immer weniger von diesem Stoffe in das Blut. Wir sehen desshalb die Curven VI und VII mehr und mehr absinken.

Zum Schlusse dieser Ausführung hebe ich noch ausdrücklich hervor, dass das System III. zwei Arten von Curven enthält, nemlich 4, welche von Anfang an und durchaus fallen und daneben mehrere andere, welche Anfangs erst steigen und nach Erreichung des Höhepunktes wieder fallen. Dass diese beiden Arten von Curven erlangt werden würden, habe ich vorausgesehen.

Dritter Abschnitt.

Historischer Bericht.

Am 15. November 1821 kam in einer Sitzung der Société de Physique et d'Histoire naturelle de Genève eine der Physiologie der Harnbereitung integrirende Abhandlung der Herren J. L. Prévost und J. A. Dumas zum Vortrag, die den Ausgangspunkt dieser historischen Untersuchung bildet. Den Verfassern besagter Abhandlung war es gelungen, aus dem Blute von Hunden und Katzen, denen sie die Nieren exstirpirt hatten, Harnstoff darzustellen. Auf diese über allen Zweifel gebrachte Thatsache gestützt, stellten die Genfer Gelehrten eine neue die Genese des Harnstoffs im thierischen Organismus betreffende Lehre auf. Der mit dem Urin aus dem Organismus fortgehende Harnstoff, so lehrten damals Prévost und Dumas, wird nicht in den Nieren, sondern in anderen Theilen des Organismus, wahrscheinlich in der Leber, gebildet und durch die Nieren nur fortgeschafft. Werden die Nieren eines Hundes oder einer Katze durch geeignete Eingriffe weggenommen, so häuft sich mit

der Entfernung der Eliminationsorgane, der Harnstofffilter, der Harnstoff im Blute an, weshalb die Möglichkeit aus dem Blute nephrotomirter Säugethiere Harnstoff in grösserer Menge darzustellen, gar nichts Auffallendes hat.

Ob die Genfer Presse diese neue Lehre unmittelbar nach der Publication derselben in den Räumen der Gesellschaft der Physik in die Welt trug, vermag ich nicht zu ersehen. Meines Wissens wurde die am 15. November gelesene Abhandlung erst im Jahre 1823 durch die von Gay-Lussac und Arago damals redigirten *Annales de Chimie et de Physique*¹⁾ für weitere Kreise zugänglich gemacht und zwar unter der Aufschrift: „Examen du sang et de son action dans les divers phénomènes de la vie.“

Der Professor der Physiologie und Pathologie Ségalas hatte unmittelbar nach dem Vortrage der Abhandlung der Genfer Gelehrten in der Genfer Gesellschaft von der darin enthaltenen genialen Beweisführung Kenntniss erlangt. Ihm lag daran, die von den Genfer Forschern angestellten Versuche zu wiederholen und die wichtigsten Ergebnisse derselben mit eignen Augen zu schauen. Wahrscheinlich war er sich einer geringen chemischen Befähigung bewusst. So begreift man denn, dass er sich die Unterstützung Vauquelin's, des bekannten Chemikers, für die Darstellung des Harnstoffs aus dem Blute ausbat und wirklich auch zugewendet erhielt. Gleichwohl gelang den Pariser Forschern, den Herren Ségalas und Vauquelin die Darstellung des Harnstoffs aus dem Blute nephrotomirter Säugethiere erst dann, nachdem sie eine ganz specielle Anweisung zur Gewinnung des so höchst wichtigen Stoffes aus dem Munde von Dumas bekommen hatten. Am 18. Juni 1822 trug Ségalas die von Vauquelin und ihm gewonnenen Resultate in einer Sitzung der medicinischen Section der Königlich-französischen Akademie der Medicin vor. Die Note erhielt später unter dem Titel: „Note sur l'urée, communiquée à l'Académie royale de médecine, section de médecine, séance du 18. juin 1822“ in einer renommirten, aber sehr wenig verbreiteten Zeitschrift Platz.²⁾

Da ein Versuch, Harnstoff aus dem Blute eines Hundes, dem nur eine Niere weggenommen worden war, darzustellen, ohne Er-

¹⁾ Tom. XXIII. p. 50—68, 90—104.

²⁾ Journal de Physiologie expérimentale et pathologique, par F. Magendie. Tom. II. 354—357.

folg blieb, so beschlossen Ségalas und Vauquelin eine neue Reihe von Versuchen anzustellen und dabei wässrige Lösungen von reinem Harnstoff in das Gefäßsystem eines alten Dachshundes einzuführen. Da diese Versuche die ersten sind, bei welchen Harnstoff in das Innere eines Säugethieres injicirt wurde, und nicht selten ganz falsch dargestellt werden, so stehe ich nicht an, einen Theil des am 13. August 1822 darüber erstatteten Berichtes³⁾ wörtlich hier wiederzugeben.

1re Expérience. Le 14 juin, dix grains d'urée, dissous dans une demi-once d'eau, ont été injectés dans la veine crurale d'un vieux chien basset, sans qu'il soit survenu aucun changement dans l'exercice de ses fonctions, sinon qu'immédiatement après, l'animal m'a semblé uriner plus souvent que d'habitude.

Le lendemain 15, quarante-deux grains d'urée dissous dans deux onces d'eau, ont été portés dans la même veine, sans qu'il y ait eu d'effet immédiat plus sensible. Mais, bientôt après, l'excrétion de l'urine est devenue plus fréquente et plus abondante; et ce signe évident d'une augmentation de sécrétion a continué à se manifester pendant plusieurs heures. Du reste le chien n'a pas cessé de manger comme à l'ordinaire pendant les huit jours qu'il est resté sans subir de nouvelles opérations.

Le 22, l'animal a été saigné; le sang extrait, soumis immédiatement après à une analyse entièrement semblable à celle subie par le sang des chiens néphrotomisés des deux côtés; c'est-à-dire qu'il a été d'abord desséché et lavé, qu'ensuite la dissolution aqueuse a été soumise à l'évaporation dans le vide entretenu par l'acide sulfurique, et le résidu traité par l'alcool; qu'enfin la nouvelle dissolution a été évaporée au soleil. Malgré tous ces soins, l'acide nitrique sur-ajouté n'y a décelé aucun atome d'urée.

2re Expérience. Le même jour 22, immédiatement après la saignée, un gros d'urée dissous dans deux onces d'eau a été injecté dans les veines de l'animal. La respiration et la circulation ont éprouvé un trouble subit, mais léger, passager et facilement explicable par l'addition de l'eau seule au sang, ou du moins insuffisante pour faire admettre une action immédiate de l'urée sur ces fonctions. Mais aussitôt la sécrétion de l'urine a été activée, à en juger par la fréquence des excrétions et l'abondance du fluide excrété. L'appétence pour les boissons a paru aussi augmenter en proportion. Cette augmentation de la sécrétion urinaire et de la soif ont été de peu de durée: et l'animal, opéré à huit heures du soir, étoit, dès le lendemain matin, rentré en apparence dans l'état naturel, buvant, mangeant et urinant comme à l'ordinaire.

Le 13, à huit heures du soir encore, une nouvelle saignée a été pratiquée, et le sang retiré soumis aux mêmes procédés d'analyse que le précédent, sans qu'on ait pu y découvrir plus d'urée.

³⁾ Note sur l'urée, communiquée etc. Journ. de Physiologie exper. et patholog. par Magendie. Vol. II. p. 357—363.

Wie willkürlich Ségalas seine Schlüsse aus den bei den beiden Versuchen festgestellten Thatsachen zog, beweisen folgende Sätze:

„Ces deux expériences me semblent annoncer,

1° Que si l'urée se trouve dans le sang des chiens privés d'un seul rein, elle n'y est pas en quantité appréciable par les mêmes moyens d'analyse que dans le sang des chiens privés des deux reins;

2° Que l'urée introduite dans les veines en est éliminée très-promptement, puisque vingt-quatre heures au plus sont nécessaires pour faire disparaître du sang un gros de cet élément urinaire;

3° Que l'urée est un puissant diurétique;

4° Que l'urée n'a pas d'action sensiblement nuisible sur l'économie animale.“

Ihre Untersuchungen weiter führend, machten Ségalas und Vauquelin auch 2 Infusionen mit frischem Urin (ob mit Menschen- oder Hundeurin ist nicht gesagt) an 2 Hunden. Der eine davon erhielt 3 Unzen und starb nach 10 Minuten. Er zeigte nach der Injection eine bedeutende Aufregung (une agitation extrême d'abord). Dem zweiten 8 Monate alten Hunde wurde nur 1 Unze Urin in das Gefässsystem gespritzt. Er starb zum äussersten abgemagert nach 14 Tagen. Vorher zeigte er Fieber, Dyspnoe und Durst und unmittelbar nach der Einspritzung Herzklopfen, Athmungsstörung und eine allgemeine Aufregung. Dass der in Gebrauch genommene Urin zuvor filtrirt wurde, ist nirgends hervorgehoben. Man unterliess, wie es scheint, diese Vorsicht. Bei der Autopsie der Leiche des Hundes bemerkte man eine auffallende Veränderung beider Lungen und der Lungenfelle und starke Gerinnsel in den Gefässbahnen („De plus j'ai trouvé dans les principaux vaisseaux veineux et artériels des caillots de sang vermiformes et assez analogues à ces concrétions polypeuses qu'on observe dans le côté droit du coeur et du système sanguin“). Dass die Formelemente auch des frischen Urins nach der Einführung in das Gefässsystem Verstopfung der feineren Gefässe bewirken können, das hätten die Herren, die so sehr dem Mechanischen und Chemischen im Organismus nachgingen, schon damals einsehen müssen.

Da ich nun auch die Harninfusionen besprechen musste, so will ich nicht unterlassen hinzuzufügen, dass schon William Courten, Bichat und B. Gaspard⁴⁾ solche Einspritzungen lange zu-

⁴⁾ Magendie, Journal de Physiologie etc. Tom. II. p. 34.

vor ausführten. Der zuletzt genannte Forscher infundirte $1\frac{1}{2}$ Unzen frischen Menschenurin am 15. Juni 1812 in das Gefäßsystem eines starken Hundes. Das Thier zeigte unmittelbar darnach Unwohlsein und Dyspnoe, später entleerte es flüssige Massen durch den After und eine enorme Menge Urin.

In Kenntniss der von Ségalas und Vauquelin gewonnenen Resultate stellte Prof. Fouquier Versuche mit Harnstoff an Menschen an. Er dispensirte diesen Stoff in steigenden Gaben als Diureticum. Das Ergebniss dieser Bemühung soll zufriedenstellend gewesen sein. „Je puis ajouter que les effets observés sur les animaux à la suite de l'injection de l'urée dans les veines, ayant déterminé M. le professeur Fouquier à essayer cette substance sur l'homme, nous l'avons administrée ensemble à des doses graduellement croissantes, et que les faits que nous avons recueillis jusqu'à ce jour sont de nature à confirmer nos idées sur l'action diurétique et d'ailleurs innocente de ce nouveau médicament.“ Da diese Randbemerkung der Publication von Ségalas zugefügt ist, so müssen die Versuche mit dem Harnstoff an Menschen entweder im August oder September des Jahres 1822 angestellt worden sein.

Nachdem Ségalas die Ansicht gewonnen hatte, dass der Harnstoff ein ziemlich unschuldiges Diureticum sei, war er darüber aus, denselben in den Heilmittelschatz einzuführen. Man erkennt diese Absicht schon an dem Generaltitel, unter dem Ségalas seine im Juni und August 1822 gemachten Publicationen im October desselben Jahres in Magendie's Journal der experimentellen und pathologischen Physiologie zusammenfasste. „Sur de nouvelles expériences relatives aux propriétés médicamenteuses de l'urée, et sur le genre de mort, que produit la noix vomique,“ so lautet der Titel dieser neuen Publication. Ueber denselben steht die Adresse: „A Monsieur Magendie,“ die sich daraus erklärt, dass der ganze Aufsatz in die Form eines vielgliedrigen Briefes gebracht wurde.

Die Verhandlung über die Folgen der Einführung des Harnstoffs in den thierischen Organismus war also vor Magendie's Ohren geführt worden. Was Wunder also, dass dieser auf die Ideen von Ségalas einging und dem Harnstoff in der Materia medica der exact geprüften Stoffe, d. h. in seinem „Formulaire“ eine

Stelle einräumte. In welcher Ausgabe dies zuerst geschah, kann ich nicht sagen, da ich nur die im Jahre 1838 erschienene 9. Ausgabe dieses wirklichen Compendiums besitze. In dieser ist der Besprechung des Harnstoffs unter der Aufschrift: „Urée“ ein mehr als 3 Seiten langer Artikel gewidmet,⁵⁾ der durch folgende Rubriken ausgezeichnet ist: „Propriétés physiques et chimiques, Procédé pour obtenir l'urée, Action de l'urée sur l'économie animale, Mode d'administration de l'urée.“ — Im 3. Abschnitte fasste Magendie die Ergebnisse der Forschung bezüglich der Wirkung des Harnstoffs kurz und vortrefflich zusammen und wie wenig es ihm darum zu thun war, mit der Pflege der Freundschaft die Pflege der Wahrheit zu beschädigen, erkennen wir aus diesem Satze: „Nous remarquons cependant, que chez quelques individus l'urée n'a pas paru avoir toute l'activité, que M. Ségalas paraît disposé à lui attribuer.“ Dass derselbe auf eine limitatio laudis hinauskommt, bedarf keiner Beweisführung.

Das Jahr 1828 war für die Physiologie des Harnstoffs von grosser Bedeutung. F. Wöhler⁶⁾ zeigte jetzt, dass der Harnstoff, den man bis dahin nur als Zubehör des Urins gekannt hatte, auch künstlich dargestellt werden könne und zwar aus cyansaurem Ammoniak. Welchen Einfluss diese Entdeckung auf die späteren Anschauungen der organischen Chemiker und Physiologen übte, glaube ich nicht des Breiteren ausführen zu müssen.

E. Mitscherlich lebte den Winter 1831 auf 32 in Heidelberg und arbeitete mit L. Gmelin und F. Tiedemann über Gegenstände der physiologischen Chemie. Sie versuchten sich auch an dem Studium der Folgen der Nephrotomie. Am 14. Januar 1832 entnahmen sie einem Spitzhunde die rechte, am 11. Februar die linke Niere. Am 13. Februar starb der Hund. Bei der Section des Thieres wurden verschiedene Theile zur chemischen Untersuchung auf Harnstoff bestimmt. Es gelang in 2 Unzen Blut, die man aus den grösseren Gefässen gesammelt hatte, Harnstoff nachzuweisen. Die übrigen Asservate liessen entweder keine Spur, oder

⁵⁾ Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments, tels que la morphine, la codéine rel. par M. F. Magendie. 9. Edit. etc. Bruxelles 1838. 12. p. 268—271.

⁶⁾ Poggendorf's Annalen Bd. XII. S. 253—256.

nur zweifelhafte Spuren von Harnstoff erkennen. Zur Prüfung der Schärfe des analytischen Verfahrens versetzten die Forscher 50 Grm. Kuhblut mit 0,2 Grm. Harnstoff und behandelten dieses Gemenge, als wenn es so einem Versuchsthiere entnommen worden wäre. Sie überzeugten sich so, das $\frac{1}{250}$ Harnstoff im Blut mit Sicherheit noch zu erkennen ist ⁷⁾).

Auch Marchand ⁸⁾ glaubte zur Lösung der Frage, ob die Nieren Harnstoff aus dem Blute bilden oder nicht, beitragen zu müssen. Er mortificirte, wie er es nennt, die Nerven der Nieren eines Hammels sowohl wie eines Hundes und wies Harnstoff in dem Blute dieser Thiere nach. Seine in den Jahren 1837 und 38 über diese Versuche erstatteten Berichte beweisen, dass er in einer Täuschung über sich selbst begriffen war. Durfte er sich nicht mit einem Physiologen von Profession verbinden?

Dass viele Fortschritte der Chemie auch Fortschritte der Physiologie sind, musste im Jahre 1838 Vielen klar werden. F. Wöhler und J. Liebig ⁹⁾ publicirten jetzt ihre berühmte Arbeit über die Harnsäure und ihre Zersetzung und bewiesen, dass aus derselben durch Oxydation Harnstoff gebildet werden kann. Wir wissen jetzt, wie oft man darüber aus war, diese Entdeckung im Interesse der Physiologie auszubeuten.

Eine im Jahre 1842 bekannt gewordene bedeutende Arbeit von C. G. Lehmann ¹⁰⁾ lässt keinen Zweifel darüber, dass ein Mensch so leben kann, dass seine Nieren in Zeit von 24 Stunden an die 60 Gramm, d. h. 2 Unzen Harnstoff eliminiren. Und doch meinte man längere Zeit, dass eine geringfügige Verunreinigung des Blutes mit Harnstoff lebensgefährlich sei.

Von besonderer Wichtigkeit für die physiologische Kenntniss des Harnstoffs war das Jahr 1847. In demselben erschienen 3 wichtige Abhandlungen. Liebig ¹¹⁾ publicirte seine berühmte Arbeit über den Fleischsaft und bewies, dass das Kreatin, die wichtigste krystallisationsfähige Verbindung des Muskelfleisches, in Harnstoff

⁷⁾ Aufsuchung d. Harnstoffs im Blute nach Exstirpation d. Nieren. Tiedemann und Treviranus, Zeitschr. f. Physiologie. Bd. V. S. 12 etc.

⁸⁾ Journ. f. pract. Chemie. XI. 449 etc. XIV. 490 etc.

⁹⁾ Annalen d. Pharmacie. XXVI. 241 etc.

¹⁰⁾ Journ. f. pract. Chemie. XXV. 1 etc.

¹¹⁾ Annalen d. Chemie u. Pharmacie. LXII. 257 etc.

und Sarkosin gespalten werden kann. Carl Schmidt¹²⁾ in Dorpat hatte den Einfluss der Fermente auf Harnstoff studirt und sich überzeugt, dass der Harnstoff durch Gährung in kohlensaures Ammoniak verwandelt werden kann. — Claude Bernard und Ch. Barreswil¹³⁾ besprachen die Wege, auf welchen der in dem thierischen Organismus gebildete Harnstoff nach der Exstirpation der Nieren nach aussen geführt wird. Auf viele und höchst interessante Versuche gestützt, stellten sie etwa diese Lehre auf. Es entspricht durchaus nicht den festgestellten Thatsachen, wenn man annimmt, dass der Harnstoffgehalt des Blutes nephrotomirter Hunde fortdauernd wachse; er thut dies im ersten Verlaufe der durch die Nierenexstirpation gesetzten Störung nicht und zwar um deswillen nicht, weil die ersten Wege unmittelbar nach der Entfernung der Nieren für diese vicariren und den Harnstoff aus dem Blute ausführen. Man bemüht sich aber vergeblich, in den ersten Wegen Harnstoff nachzuweisen; er kann hier nicht gefunden werden, weil er durch die Fermente der Speisewege in Ammoniaksalz verwandelt wird. Ammoniakalien kommen aber in den ersten Wegen nephrotomirter Hunde massenhaft vor; sie sind die directen Abkömmlinge des im Blute aufgenommenen Harnstoffs. Im weiteren Verlaufe der in Folge der Nierenexstirpation aufkommenden Störung hören der Magen und Darm endlich auf für die Nieren zu vicariren. Jetzt wird aller in das Blut kommende Harnstoff zurückgehalten, da alle Auswege verschlossen sind. Die Zufuhr in das Blut dauert aber fort und so begreift sich das Wachsthum des Harnstoffgehaltes des Blutes. Ein in agone befindlicher nephrotomirter Hund besitzt sehr viel Harnstoff in seinem Blute.

Es würde zu weit führen, über all' die Versuche einzeln zu referiren, aus welchen Bernard und Barreswil ihre neue Lehre entnahmen. Sie sind wirklich alle interessant. Am wichtigsten ist der Versuch, den sie mit einem mit einer Magenfistel versehenen Hunde anstellten. Bei diesem kam auch endlich die Nierenexstirpation zur Anwendung.

Mit Harnstofflösungen experimentirten Bernard und Barreswil zu verschiedenen Zwecken. Um die Brauchbarkeit ihrer Me-

¹²⁾ Gährungsversuche. *Annal. d. Chem. u. Pharmacie.* LXI. 168 etc.

¹³⁾ Sur les voies d'élimination de l'urée après l'exstirpation des reins. *Archives générales de Médecine.* 4. Sér. Tom. XIII. Paris 1847. p. 449—465.

thode zur Erkennung des im Blute enthaltenen Harnstoffs zu prüfen, injicirten sie in das Gefäßsystem eines Hundes von gewöhnlicher Stärke eine Lösung von 1 Gramm Harnstoff. Aus 100 Gramm Blut von diesem Thiere konnte sowohl salpetersaurer Harnstoff als reiner Harnstoff dargestellt werden.

Um den Beweis zu führen, dass die ersten Wege Harnstoff in Ammoniaksalz überführen, wurden Einspritzungen von Harnstofflösungen und von Urin ausgeführt. Der Bericht lautet also: Nous avons introduit dans le tube intestinal d'animaux vivants (chiens) de l'urée ou des dissolutions d'urée (urine); et, en les sacrifiant au bout de quelques instants, nous n'avons plus retrouvé l'urée: elle avait été remplacée par des sels ammoniacaux. En mettant de l'urée ou de l'urine en contact avec les membranes intestinales d'un animal récemment mort, et exposant le tout à une douce température de $+ 38$ à 40° C., ou observe bientôt le même phénomène, seulement avec un peu plus en plus de lenteur, c'est-à-dire que le liquide contenant l'urée renferme ensuite des sels ammoniacaux, et finit par prendre une réaction très-alkaline. — Grade als ich angefangen hatte, die Richtigkeit dieser Angaben zu prüfen, war ich aus dem oben im Eingang dieser Abhandlung angeführten Grunde genöthigt, meine Arbeit abzubrechen.

F. Wöhler und Th. Frerichs¹⁴⁾ besprachen im Jahre 1848 die Veränderungen, welche namentlich organische Stoffe bei ihrem Uebergange in den Harn erleiden. Bezüglich des Harnstoffs sprachen sie sich also aus: „Harnstoff, einem Menschen zu 3 Gramm gegeben, verwandelte sich nicht, wie erwartet wurde, in kohlen-saures Ammoniak. Der Harn blieb sauer, wie zuvor. Der Harnstoff wurde wohl als solcher wieder ausgeschieden.“

Millon¹⁵⁾ publicirte im eben genannten Jahre eine Entdeckung, die wahrscheinlich noch in der Augenheilkunde ihre Früchte trägt. Er überzeugte sich, dass die Augen der Thiere Harnstoff enthalten. Wöhler¹⁶⁾ bestätigte alsbald diese Entdeckung. Aus 50 Kalbsaugen

¹⁴⁾ Annalen d. Chemie u. Pharmacie. Bd. 65. S. 344 etc.

¹⁵⁾ Compt. rend. XXVI. p. 121.

¹⁶⁾ Annalen d. Chemie u. Pharmacie. LXVI. 128 etc.

Wenn bei gestörter Nierenthätigkeit der Harnstoffgehalt des Organismus wächst, muss der der Augen mitwachsen. Sind die oft beobachteten Störungen des Sehens nierenkranker Individuen nicht Folgen dieser Stauung?

stellte man in Göttingen so viel Harnstoff dar, dass die Identität der strengsten Controlle unterzogen werden konnte.

Angeregt durch die Publication von Bernard und Barreswil wollte auch Stannius die Folgen der Excision der Nieren bei Katzen studiren. Ihm half dabei sein Schüler Helmuth Scheven; die chemischen Untersuchungen vollführte aber der Privat-Docent Dr. Sthamer. Im Ganzen wurden 8 Katzen der Nephrotomie unterstellt und zwar im Sommer 1848. Bei einem Thier wurde unmittelbar vor der Nephrotomie eine Harnstoffinfusion gemacht. Bei 2 anderen Katzen wurde auch Harnstoff infundirt, aber nicht vor der Exstirpation der Nieren, sondern unmittelbar nachher. Die Ergebnisse dieser und anderer Bemühungen wurden zweimal besprochen. Im Jahre 1848 verfasste der Gehülfe Scheven eine Doctorschrift, die den Titel führt: „Ueber die Ausschneidung der Nieren und deren Wirkung.“ Aber der Inhalt dieser Schrift sollte auch dem grösseren Publikum zugänglich gemacht werden. Stannius¹⁷⁾ liess ihn nochmals im Jahre 1850 drucken. Da beide Veröffentlichungen fast wörtlich übereinstimmen, so können sie als eine angesehen werden.

Wenn ich ganz sicher wäre, dass Stannius die Absicht hatte, den Werth der Bernard-Barreswil'schen Arbeit zu prüfen, also eine Revisionsarbeit zu liefern, so würde ich ungünstig darüber urtheilen. Den wichtigsten von Bernard und Barreswil angestellten Versuch, denselben, welchen Stannius selbst für „genial angelegt“ öffentlich erklärte, wiederholte er nicht. Aber Stannius meinte, er habe die „Specificität der Nieren“ bewiesen und auch dagegen gethan, dass die alte verrufene Lehre von der Harnmetastase nicht wieder aufleben könne. Was sich ein solcher Experimentator nicht Alles einbilden kann!

Auch Frerichs wollte die Folgen der Nierenexstirpation und der Harnstoffinfusion bei Hunden kennen lernen. Er nahm 6 Hunde, schnitt jedem die Nieren aus, infundirte jedem unmittelbar nach der Wegnahme der Nieren 2—3 Gramm Harnstoff in das Blut und verfolgte ihr weiteres Verhalten. In zwei Veröffentlichungen¹⁸⁾ be-

¹⁷⁾ Versuche über die Ausschneidung der Nieren und über die Injection von Harnstoff und Harnsäure in die Gefässe nephrotomirter Thiere. Archiv f. physiol. Heilkunde. 9. Jahrgg. 1850. S. 201—219.

¹⁸⁾ Ueber die Erscheinungen und das Wesen der Urämie. Archiv für physiolog.

sprach der berühmte Kliniker die bei dieser Versuchsreihe gewonnenen Resultate, jedesmal im Zusammenhange mit der Discussion vieler anderer bei physiologischen und klinischen Forschungen gewonnenen Ergebnisse. Hier kann nur das allgemeine Resultat der erwähnten Versuchsreihe mitgetheilt werden. Ich erlaube mir dabei die Worte von Frerichs zu gebrauchen.

„Zwei Reihen von Versuchen geben hierfür sichere Bürgschaft. Bei der ersten wurde Thieren, denen vorher die Nieren extirpirt waren, eine Lösung von 2—3 Gramm Harnstoff in die Venen eingespritzt. Dieselben blieben constant in den ersten Stunden vollkommen frei von krankhaften Zufällen, ein Beweis, dass der Harnstoff als solcher keinen nachtheiligen Einfluss auf das Nervensystem äussert. Nach dieser bald kürzeren, bald längeren Frist ($1\frac{1}{4}$ bis 8 Stunden) stellte sich Unruhe ein, die Thiere erbrachen sich und warfen, jenachdem beim Beginne des Versuchs der Magen gefüllt oder leer war, bald sauren Chymus, bald eine schleimige, gelbgefärbte, alkalisch reagirende Masse aus. Gleichzeitig wurde in der ausgeathmeten Luft Ammoniak nachweislich, es traten Convulsionen ein, die zeitweise nachliessen und wiederkehrten und allmählich in immer tiefer werdende Betäubung mit stertoröser Respiration übergingen. Die Convulsionen fehlten in einzelnen Fällen und statt ihrer stellte sich von vornherein Sopor und Coma ein. Nach dem Tode, welcher $2\frac{1}{4}$ bis 10 Stunden nach der Injection des Harnstoffs eintrat, wurde im Blute jedes Mal Ammoniak in reichlicher Menge nachgewiesen, der Mageninhalt roch in den meisten Fällen stark ammoniakalisch (urinös) und enthielt viel Ammoniakcarbonat, nur einmal war er schwach sauer, aber ammoniakhaltig. Auch in der Galle und den übrigen Secreten war diese Base nachweislich. Der Magen war meistens dunkelroth injicirt, die Hirnsubstanz und deren Hülle von normalem Blutreichthum, die Menge der Flüssigkeit in den Ventrikeln nicht vermehrt.“

Zu diesen Sätzen muss ich noch einige andere zufügen, die sich ebenfalls über das allgemeine Resultat der in Rede stehenden Versuchsreihe verbreiten. Sie lauten also:

„Auch bei der durch Exstirpation der Nieren und Injection von Harnstoff künstlich erzeugten Urämie fand ich in dem Erbrochenen immer nur Ammoniakverbindungen, namentlich grosse Mengen von kohlen saurem Ammoniak, niemals aber Spuren von unzersetztem Harnstoff. Letzterer wurde auch von Stannius, sowie schon früher von Cl. Bernard nicht gefunden. Lehmann und C. Schmidt haben indess bei der Cholera in dem Erbrochenen Harnstoff mit Sicherheit constatirt, sobald sich jedoch die Erscheinungen der Urämie, das sogenannte Cholera typhoid, eingestellt hatten, fand auch Lehmann neben anderen Ammoniakverbindungen hauptsächlich kohlen saures Ammoniak. Bei dem eigentlich urämischen Erbrechen wird also der Harnstoff nicht als solcher, sondern erst nachdem er in

kohlensaures Ammoniak zerfallen ist, ausgeworfen. Dieses Zerfallen geschieht jedoch nicht, wie Bernard und Barreswil meinen, im Magen, unter Einwirkung des Verdauungsferments, sondern schon im Blute innerhalb des Gefässsystems.“

An einer anderen Stelle steht Folgendes:

„Ich habe sowohl bei kranken Menschen als auch bei Thieren, denen nach Extirpation der Nieren Harnstoff in's Gefässsystem injicirt war, den Ammoniakgehalt der expirirten Luft zu oft wiederholten Malen nachgewiesen; geröthetes feuchtes Lackmuspapier wurde in dem Luftstrome vor Mund und Nase in kurzer Zeit gebläut; ein mit Salzsäure befeuchteter Stab entwickelte in demselben mehr oder minder dicke Nebel. Thiere, denen Harnstoff injicirt war, blieben so lange ruhig und munter, als die von ihnen ausgeathmete Luft frei von Ammoniak war, sobald aber die ihnen vorgehaltene Salzsäure Nebel bildete, der Harnstoff im Blute zerlegt wurde, zu derselben Zeit traten auch die Störungen der Nerventhätigkeit hervor, welche für die urämische Blutvergiftung charakteristisch sind.“

Auch dieses wird hervorgehoben:

„Eine Reihe von Versuchen, welche ich grösseren Theils im Sommer und Herbst 1849 im Göttinger physiologischen Institute und wiederholt in meinen Vorlesungen Sommer 1850 anstellte, führten zu einem anderen Ergebnisse, nemlich zu folgendem:“

„Die Erscheinungen der urämischen Intoxication werden weder durch den Harnstoff, noch durch irgend einen anderen Bestandtheil des Harns, noch durch die sämmtlichen Excretionsstoffe dieser Flüssigkeit als solche veranlasst, sondern sie entstehen lediglich dadurch, dass der im Blute angesammelte Harnstoff innerhalb des Gefässsystems sich unter Einwirkung eines geeigneten Fermentkörpers in kohlensaures Ammoniak umwandelt. Das Ammoniakcarbonat ist die schädliche Potenz, welche jene Functionsstörungen zu Wege bringt; Injection desselben in's Blut ruft alle Symptome hervor, welche wir als urämische kennen. Zum Eintreten der urämischen Intoxication sind also zwei Factoren erforderlich: 1) die Ansammlung von Harnstoff im Blute, 2) die Gegenwart eines Fermentkörpers, welcher die Zerlegung des Harnstoffs vermittelt. Fehlt der letztere, so kann das Blut lange Zeit mit Harnstoff geschwängert sein, ohne dass nachtheilige Folgen eintreten.“

Mit diesen ausgehobenen Stellen ist auch die Frerichs'sche Erklärung des bei der Experimentaluntersuchung gewonnenen Resultats gegeben, weshalb ich kein Wort weiter darüber verlieren möchte. Nur darauf glaube ich noch aufmerksam machen zu müssen, die Frerichs'sche Auffassung der Genese der Urämie weicht von der Bernard-Barreswil'schen bedeutend ab. Wer hat nun Recht Bernard und Barreswil auf der einen Seite, oder Frerichs auf der anderen? Die Beantwortung dieser Frage kann nur durch eine neue, nach ganz neuen Ideen geführte Experimentaluntersuchung erbracht werden. Ich hoffe eine solche bald vorlegen zu können.

Ausser den Frerichs'schen Publikationen wurden im Jahre 1851 noch andere auf die Harnstoffphysiologie bezügliche gemacht. Bence Jones¹⁹⁾ trat mit der Behauptung hervor, dass der Harnstoff bei dem Durchgang durch den thierischen Organismus zum Theil in Salpetersäure verwandelt werde, dass der Urin eines mit Harnstoff versorgten Menschen salpetersäurehaltig sei. — Verdeil und Dollfus²⁰⁾ waren darüber aus, die Methoden der Darstellung der im Blute in kleinen Mengen vorkommenden Stoffe zu präcisiren. Sie stellten zunächst aus Ochsenblut Harnstoff und Hippursäure dar und untersuchten ihre Präparate auch elementar-analytisch. — Liebig²¹⁾ besprach ein neues Reagens auf Harnstoff, welches der Forschung über diesen Stoff später die erspriesslichsten Dienste leistete.

Während der Jahre 1853—1857 wurde nichts publicirt, woraus zu ersehen wäre, dass neue Incorporationen von Harnstoff zu wissenschaftlichen Zwecken unternommen worden wären. Aber die Physiologie und Pathologie des Harnstoffs wurde vielfach gefördert.

Natanson²²⁾ besprach zwei neue künstliche Bildungsweisen des Harnstoffs, auf die wir hier nicht näher eingehen können. v. Liebig²³⁾ lehrte eine neue Methode der quantitativen Bestimmung des Harnstoffs im Urin, das sog. Titrirverfahren und besprach zugleich einige neue Harnstoffverbindungen. — Béchamp²⁴⁾ verführte viele Chemiker und Physiologen zu glauben, dass die Darstellung des Harnstoffs aus dem Materiale der eiweissartigen Verbindungen bereits gelungen sei. — Grohé²⁵⁾ verneinte das von Moleschott behauptete Vorkommen von Harnstoff in der Muskulatur der Frösche, zeigte aber an einer anderen Stelle, dass die serösen in den Herzbeutel und zwischen die Lungenfelle erfolgenden Exsudate immer mit Harnstoff versehen sind. — Hautz²⁶⁾

¹⁹⁾ Annalen d. Chemie u. Pharmacie. LXXVIII. 251 etc.

²⁰⁾ A. d. O. LXXIV. 214 etc.

²¹⁾ A. d. O. LXXX. 123 etc.

²²⁾ A. d. O. IIC. 287 etc.

²³⁾ A. a. O. LXXXV. 289 etc.

²⁴⁾ Annal. d. Chemie u. Pharmacie. C. 247 etc.

²⁵⁾ A. d. O. LXXXV. 233 etc. — Verhandlungen d. physikal.-med. Ges. zu Würzburg 1854.

²⁶⁾ A. d. O. LXXXIV. 127 etc.

wies Harnstoff im Urin der Kröte, Favre²⁷⁾ sowohl als Schottin²⁸⁾ im menschlichen Schweiße nach. — Otto von Franque²⁹⁾ untersuchte die Verschiedenheit der Constitution seines Urins unter dem Einflusse verschiedener Kost. Es wies nach, dass ein mit vielem Fleisch gefütterter Mensch in 24 Stunden an die 100 Gramm Harnstoff durch die Nieren ausbringen kann. — Eine noch gewaltigere Harnstoffelimination durch die Nieren eines Hundes bemerkte Bischoff.³⁰⁾ Er versah eines Tages seinen zu so vielen Versuchen verwendeten Hund mit 8 Pfund fett- und knochenfreiem Kuhfleisch und constatirte in dem von 24 Stunden gesammelten Urin an die 200 Gramm Harnstoff. Wie darf man nach solchen Wahrnehmungen erwarten, dass eine gut ausgeführte Infusion von einigen wenigen Gramm Harnstoff bei einem Hunde eine bedeutende Functionsstörung veranlassen könne?

Den Erwartungen Derer, die schon 1852 unmittelbar nach dem Erscheinen der Frerichs'schen Monographie das Studium der physiologischen Wirkung des Harnstoffs und seiner Abkömmlinge für dringend nothwendig erachtet hatten, wurde im Jahre 1857 in etwas entsprochen. Gallois³¹⁾ publicirte jetzt das Ergebniss einer durchdachten Experimentaluntersuchung, bei der auch vielfache Harnstoffeinspritzungen gemacht wurden. Den Entschluss zu dieser Arbeit fasste Gallois, wie er selbst angibt, bei der Lectüre der Wöhler-Frerichs'schen Arbeit aus dem Jahre 1848. Zunächst bestimmte Gallois, wieviel Harnstoff ein mit Carotten gefüttertes Kaninchen täglich producirt. Nach Feststellung dieses Werthes schritt er zur Injection von abgewogenen Mengen von Harnstoff in die Mägen der Thiere. Das Resultat dieser Untersuchung wird uns also mitgetheilt: „L'urée injectée dans l'estomac des lapins passe intacte dans leur urine, et en proportion notable.“ An einer anderen Stelle heisst es also: „L'élimination de l'urée est déjà notable après trente à quarante minutes, et elle cesse au bout de soixante à soixante-dix heures, quelle que soit du reste la proportion d'urée injectée.“ Schade,

²⁷⁾ Compt. rend. XXXV. 721 etc.

²⁸⁾ Archiv f. physiolog. Heilkunde. 10. Jahrgg. 469 etc.

²⁹⁾ Beiträge zur Kenntniss der Harnausscheidung beim Menschen. Inaug.-Diss. Würzburg 1855.

³⁰⁾ Der Harnstoff als Maass des Stoffwechsels. Giessen 1853.

³¹⁾ Expériences sur l'urée et les urates. Compt. rend. XLIV. 734—736.

dass Gallois so wenig statistische Befähigung besass, er würde sonst die Untersuchung, die ich jetzt hiermit veröffentliche, schon 1857 haben vorlegen können. — Auch über die pathogenetische Wirkung („action toxique“) des Harnstoffs glaubte Gallois forschen zu müssen. Er nahm 5 Kaninchen mit Körpergewichten von 1500 bis 2000 Gramm, spritzte jedem 20 Gramm Harnstoff in den Magen und beobachtete die weiteren Ereignisse. Alle Thiere starben mit denselben Zufällen: mit Beschleunigung der Respiration, zunehmender Schwäche, Zittern, Auffahren, allgemeinen Convulsionen und selbst mit Tetanus. Expirationen von kohlensaurem Ammoniak konnten nicht nachgewiesen werden.

Von sonstigen Beiträgen zur Harnstoffkunde aus dieser Zeit (1857—1860) möchte ich noch diese erwähnen.

v. Gorup-Besanez³²⁾ machte bekannt, dass das Ozon unfähig ist, den Harnstoff zu metamorphosiren. — v. Recklinghausen³³⁾ gab eine vernichtende Kritik der bekannten Picard'schen Dissertation, die ich desshalb unbesprochen gelassen habe. — Neubauer und Kerner³⁴⁾ thaten dar, dass das dem thierischen Organismus einverleibte Guanin in Harnstoff verwandelt werde. Analoge Beobachtungen wurden schon früher und auch später wieder bezüglich der Harnsäure gemacht.³⁵⁾ — Städeler und Frerichs³⁶⁾ besprachen die unglaublich starke Verbreitung des Harnstoffs in den Organen der Plagiostomen (*Raja Batis* und *clavata*, *Scyllium canicula* etc.). — Majewski³⁷⁾ verfolgte den Harnstoff mit penibler Genauigkeit im Liquor Amnii und im Liquor Allantoidis, Wurtz³⁸⁾ zeigte das Vorkommen von Harnstoff im Chylus und in der Lymphe an und Funke³⁹⁾ bewies das stete Vorhandensein des Harnstoffs im Schweiße gesunder Menschen.

Kaum hatte Frerichs seine Monographie edirt und in der Vorrede „der strengen Kritik von Seiten kundiger Männer“ empfoh-

³²⁾ Annal. d. Chemie u. Pharmacie. CX. 86 etc.

³³⁾ Dieses Archiv. XIV. 476.

³⁴⁾ Annal. d. Chemie u. Pharmacie. CIII. 249 etc.

³⁵⁾ A. d. O. XCIX. 206 etc. — 2. Supplementb. 1863. S. 326 etc.

³⁶⁾ Journ. f. pract. Chemie. LXXIII. 48 etc. LXXVI. 58 etc.

³⁷⁾ De substantiis quae liquoribus Amnii et Allantoidis insunt, rationibus diversis. Diss. inaug. Dorpat. Livon. 1858.

³⁸⁾ Annal. d. Chem. u. d. Pharmacie. CXIII. 376 etc.

³⁹⁾ Moleschott's Untersuchungen etc. IV. 36 etc.

len, als man schon anfang, das imposanteste Stück derselben, die Lehre von dem Wesen der Urämie für unhaltbar, bezw. für verfehlt zu erklären. Den Reigen der Widersacher eröffnete Schottin⁴⁰⁾ im Jahre 1853. Er wusste Vieles und doch nicht viel einzuwenden. Damit soll durchaus nicht in Abrede gestellt werden, dass er nicht Viele in das Lager der Gegner der Frerichs'schen Urämiethorie geführt habe. Das that er allerdings. Seine über den Harnstoffgehalt des Speichels gemachten Beobachtungen besitzen bleibenden Werth. Bei der Lectüre derselben fielen mir die analogen Beobachtungen von Wright⁴¹⁾ ein, die Schottin mit keiner Sylbe erwähnt.

Gründlicher als der eben genannte Forscher ging Wilh. Reuling⁴²⁾ bei seinen Urämieuntersuchungen zu Werke. Er unternahm auch die Exstirpation der Nieren und verfolgte ihre weiteren Schicksale. Ammoniak und Ammoniakalien vermochte er weder in den erbrochenen Massen, noch in den Mägen der verlebten Hunde nachzuweisen, dagegen fand er Ammoniak und Ammoniakalien in dem Darm, in den Stoffen der Expiration und anderwärts. Da er weder Harnstoffeinspritzungen machte, noch den Blutharnstoff besonders verfolgte, so finde ich keinen Grund weiter von ihm zu reden.

Als Oppler⁴³⁾ seine von F. Hoppe-Seyler geleitete Arbeit in diesem Archiv vorlegte, schien die Frerichs'sche Lehre von dem Wesen der Urämie eine Zeitlang derogirt. Ueber den Charakter dieser Arbeit waren Viele länger in Täuschung, bis Petroff ihre Schwächen aufdeckte. Was mich veranlasst, von der Arbeit Oppler's hier zu reden, das sind die vielen dabei vorgekommenen Verwendungen des Harnstoffs, sowie die fleissigen Verfolgungen desselben in den nephrotomirten Thieren und den davon abkommenden Massen. Um das Material zur Beantwortung der Frage zu bekommen, ob das Blut Urämischer immer kohlensaures Ammoniak enthalte oder nicht, wurde unter Verwendung von 8 Hunden, 2 Ka-

⁴⁰⁾ Archiv f. physiolog. Heilkunde. 10. Jahrgg. 469 etc. 12. Jahrgg. 170 etc.

⁴¹⁾ Samuel Wright, Der Speichel in physiolog. u. s. w. Beziehung. Wien 1844. S. 202 etc.

⁴²⁾ Ueber den Ammoniakgehalt der expirirten Luft und sein Verhalten in Krankheiten, mit besonderer Rücksicht auf Urämie. Inaug.-Diss. Giessen 1854. 8.

⁴³⁾ Beiträge zur Lehre von der Urämie. Dieses Archiv XXI. 260—279.

ninchen und 1 Krähe eine besondere Versuchsreihe angestellt. Die Krähe erhielt 6 Gramm Harnstoff in den „Magen“ (Kropf?) gespritzt. Es folgten darnach wässrige mit Harnstoff versehene Diarrhöen. Einem Kaninchen wurde viel Harnstoff in den Magen gespritzt, sein Blut liess viel Harnstoff erkennen. Ein anderes Kaninchen krepirte bei der dritten Injection des Harnstoffs. 8 Hunde wurden theils durch Excision der Nieren, theils durch Unterbindung der Ureteren urämisch gemacht. Die Thiere starben früher oder später unter den oft besprochenen Zufällen. Das Blut der Thiere liess immer Harnstoff erkennen, nicht selten auch das Erbrochene. Diese Nachweisung ist sehr auffallend und steht im stärksten Widerspruche mit den Behauptungen, sowohl von Bernard und Barreswil wie von Frerichs. Auch die Lebern der Hunde, die Gallen, die Muskeln wurden nicht selten auf Harnstoff geprüft und liessen ihn oft in beträchtlichen Massen erkennen. Bei der Vergleichung der Oppler'schen Versuchsergebnisse mit denen von Bernard und Barreswil und von Frerichs sieht man wohl ein, dass die Folgen der Nierenexstirpation noch lange nicht so untersucht sind, dass die Acten darüber schon für geschlossen erklärt werden dürften.

Besser geleitet als Oppler ging Petroff⁴⁴⁾ an die Untersuchung und Revision der factischen Grundlagen der Frerichs'schen Lehre von der Urämie. Er arbeitete unter der Leitung von Bidder und Schmidt und hatte sich selbst der Beihülfen dieser unzweifelhaften Naturforscher zu erfreuen. Im Ganzen stellten Bidder, Petroff und Schmidt 21 Versuche an Säugethieren an und ihr Schlussresultat war der Frerichs'schen Lehre höchst günstig. Was mich veranlasst, von dieser Dorpater Untersuchung zu reden, das sind die dabei ausgeführten Harnstoffinfusionen. Man wollte auch die Folgen der Einführung von Harnstoff in das Gefässsystem selbst sehen, selbst studiren. Man nahm deshalb einen 22 Kilogramm schweren Hund herbei und spritzte ihm 1,5 Gramm Harnstoff durch eine geöffnete Schenkelvene in das Blut. Nachtheilige Wirkungen davon wurden nicht bemerkt. Am folgenden Tag erhielt derselbe, noch immer gesunde Hund eine Infusion von 3 Gramm Harnstoff. Seine Functionen wurden darnach kaum geändert. 24 Stunden später wurde dem Thiere etwas Blut entzogen und auf

⁴⁴⁾ Dr. Alexander Petroff aus Kasan, Zur Lehre von der Urämie. Dieses Archiv XXV. 91 etc.

Harnstoff geprüft. Es enthielt nur geringe Mengen davon. Dieser Versuch erinnert lebhaft an den, welchen Ségalas und Vauquelin im Jahre 1822 ausführten. Er ist fast die Wiederholung davon. Aber ich begreife nicht, wesshalb die Dorpater Herren nicht stärkere Harnstoffinfusionen machten. Wenn ein Hund durch ein geeignetes Futter dahin gebracht werden kann, dass er stündlich 10 Gramm Harnstoff durch die Nieren ausgibt, so darf man von einer Injection von 1—3 Gramm Harnstoff keine Functionsstörungen erwarten.

Die Petroff'sche Publication ist aus dem Jahre 1862, die Oppler'sche aus dem Jahre 1861. Um diese Zeit, nemlich im Jahre 1860 liess Richter⁴⁵⁾ eine bei Gerlach in Erlangen gearbeitete Dissertation drucken, die als Fortsetzung einer von Kölliker begonnenen Untersuchung angesehen werden darf. Man wusste durch den eben genannten Forscher, dass eine 30 procentige, wässerige Harnstofflösung die Froschnerven in Zuckung zu versetzen vermag. Man wünschte nun weiter zu wissen, wie der Harnstoff und die Verbindungen desselben, insonderheit der salpetersaure Harnstoff, auf die motorischen Nerven wirkt; auch wünschte man weiter zu wissen, wie Chlornatrium und Harnstoff wechselnd auf dieselben Nerven wirken. Man unternahm deshalb neue Versuchsreihen. Bei allen kam das gewöhnliche galvanische Präparat, der enthäutete Unterschenkel mit möglichst lang daran hängendem Nervus ischiadicus zur Anwendung. Die Resultate dieser Untersuchung sind nicht uninteressant. Man sieht daraus, dass erst concentrirte Harnstofflösungen ändernd auf die Constitution der Nerven wirken, verdünnte so gut wie nicht. Interessanter noch ist dieses Resultat: der Harnstoff bildet einen Gegensatz zu der Wirkung des Chlornatriums; er beschränkt die reizende Wirkung des Chlornatriums. Ein mit Harnstoff ganz getränkter Nerv widersteht dem Reize des Chlornatriums so sehr, dass keine Zuckung entsteht.

Kurz nach dem Erscheinen der Petroff'schen Abhandlung begann Zalesky im Herbst 1863 im Schlosslaboratorium zu Tübingen bei Hoppe-Seyler eine Experimentaluntersuchung, die er im Sommer 1864 abschloss. Das Ergebniss derselben und vielfacher anderer literarischer Studien besprach er im Jahre 1865 in

⁴⁵⁾ Richter, Ueber die Einwirkung des Harnstoffs auf die motorischen Nerven des Frosches. Inaug.-Diss. Erlangen 1860. 8.

einer selbständigen Schrift.⁴⁶⁾ Da ich nicht die Geschichte der Forschung über die Urämie, sondern ein anderes Thema hier zu behandeln habe, so muss ich mehrere Abschnitte der Zalesky'schen Abhandlung völlig unbeachtet lassen. Die von ihm geführte Experimentaluntersuchung, die ich am meisten zu berücksichtigen habe, kann ich nicht für meisterhaft erklären. Die an den Säugethieren angestellten Versuche misslangen fast alle, denn die mit Abscessen und Exsudaten eingegangenen Hunde können nichts lehren. Auch ist es klar, dass die Excision der Nieren und die Ureterenunterbindung verschiedene Operationen sind und dass auch die Folgen davon verschieden sein müssen. Aber Zalesky legt ein besonderes Gewicht darauf, dass er auch Vögel in die Versuchsreihe einführte. Doch hätte er sich auch versichern sollen, dass der Vogelorganismus keinen Harnstoff bildet. Er stellt dieses zwar Seite 36 seiner Abhandlung entschieden in Abrede, aber was Meissner später bei Hühnern fand, steht mit den Versicherungen aus Tübingen im vollen Widerspruche. Und selbst, wenn der Vogelorganismus keinen Harnstoff bildete, würden die Zalesky'schen Versuche nicht beweisen, was sie beweisen sollen. Meines Erachtens hätte Zalesky besser gethan, statt über den urämischen Prozess (unzweifelhaft ein klinisches Object, welches mit klinischen Forschungsmitteln aufzuhellen ist) über die Folgen der Nierenexcision und der verschiedenen Arten der Occlusion der Harnwege zu handeln*). Hätte er diesen Entschluss gefasst, dann wäre sicher die Untersuchung anders geführt worden, als es geschah. Sie erhielt alsdann von vornherein einen festen physiologischen Boden, auf dem sie sicher fortkommen konnte. Ich bestreite nicht, dass das Zalesky'sche Buch eine Menge neuer, sehr werthvoller That-sachen und Verhandlungen bringt, aber die Kernfrage, zu deren Beantwortung es bestimmt war, hat es nicht gelöst.

Auch bei der Arbeit von Perls, über die derselbe im März 1864 einen Bericht erstattete,⁴⁷⁾ kam keine Harnstoffeinspritzung zur Ver-

⁴⁶⁾ Untersuchungen über den urämischen Prozess und die Function der Nieren, von Dr. Nic. Zalesky. Tübingen 1865. 8. IV. 70 SS.

^{*)} Diesen Satz schrieb ich, bevor ich noch die alsbald zu besprechende Meissner'sche Abhandlung, in der ein ganz ähnlicher Gedanke ausgesprochen wurde, gelesen hatte.

⁴⁷⁾ Qua via insufficientia renum symptomata uraemica efficiat. Diss. inaug. auctore Max Perls. Regiomont. Pr. 1864. 8. 30 pp.

wendung. Ich möchte aber aus der Dissertation hervorheben, dass Perls Harnstoff in den Muskeln der Kaninchen, welche zu Folge der Unterbindung ihrer Ureteren gestorben waren, nachweisen konnte. Die Specialergebnisse seiner chemischen Untersuchungen hat Perls in einer übersichtlichen Tafel zusammengestellt. Die daraus gezogenen Schlüsse lauten also:⁴⁸⁾

Qui numeri haec docent:

1) In bestiis, quarum renes erant excisi, ureae accumulationem non observavi; in iis, quarum ureteres subligati erant, ureae copia aucta erat maximaque inter 24—28 horas post operationem factam videbatur esse.

2) Copia extracti aquosi post operationem crescit.

3) Copia Kreatinini et omnino et praesertim cum extracto aquoso, in quo salia diversa insunt, comparata magnopere crescit.

Bevor die operirten Kaninchen starben, zeigten sie zunehmendes Coma, Convulsionen, Temperaturabnahme, Erweiterung der Pupillen und Abgang weicher, bezw. flüssiger Fäces.

Ein von Meissner in Göttingen im November 1865 geschriebener, im Jahre 1866 veröffentlichter Bericht⁴⁹⁾ über die bei ihm im physiologischen Laboratorium angestellten Versuche hat für uns einiges Interesse.

Meissner wollte wissen, wie Kaninchen mit leistungsunfähigen Harnwerkzeugen Harnstoffinfusionen ertragen. Er veranlasste seinen Schüler, Hrn. E. Goemann, die darauf bezüglichen Prüfungen vorzunehmen. 3 Kaninchen wurden durch Ureterenunterbindung, 2 durch Unterbindung der Nierengefäße zur Harnbildung unfähig gemacht. Bei allen diesen Thieren kamen nach den erwähnten Operationen Harnstoffinfusionen zur Anwendung, bald unmittelbar nach der Operation, bald später, bald reichlichere, bald knappere. Alle Kaninchen starben, einige früher, andere später. Comatöse Erscheinungen liessen die meisten Kaninchen vor dem Krepiren bemerken. Bei manchen wuchs das Coma. Ein Thier liess auch Zittern erkennen; bei einigen sah man Abgänge breiiger oder flüssiger Fäces. Letztere wurden von einem Thiere untersucht; sie enthielten Harnstoff. — Im Generalberichte über diese Versuche findet sich ein Satz, den ich glaube ausheben zu müssen. Er lautet also:

„Bei der grossen Zahl von Vergleichsversuchen, die wir vor uns hatten in den Versuchen, in denen die Ureteren oder Nierengefäße unterbunden waren, und ent-

⁴⁸⁾ l. c. p. 24.

⁴⁹⁾ Zeitschrift für rationelle Medicin. 3. Reihe. XXVI. S. 225 etc.

weder Nichts oder andere Stoffe, als Harnstoff, in's Blut injicirt worden waren, mussten wir aus vorstehenden Versuchen die Ueberzeugung gewinnen, dass durch Harnstoffinjection nach Aufhebung der Nierenfunction (bei Kaninchen) der Eintritt comatöser Erscheinungen, und auch der Eintritt des Todes beschleunigt wird, während die Einverleibung anderer nach Aufhebung der Nierenfunction sich anhäufender Stoffwechselproducte, wie Kreatin, Bernsteinsäure, vielleicht auch Kreatinin, solche Wirkung entschieden nicht hat.“

Oppler, Perls und Zalesky hatten in ihren Abhandlungen der Ansicht Anhänger zu verschaffen gesucht, dass die Nieren einen wesentlichen Beitrag zur Harnstoffbildung lieferten. Die Haltbarkeit dieser Ansicht glaubte Meissner experimentell prüfen zu müssen und er liess Hrn. Goemann die Folgen des Ausfalls der Nieren, bezw. der Verschlüssung der Harnwerkzeuge an Kaninchen und Hunden studiren. Auch bei diesen Versuchen starben die Thiere in Zeit von 1—2 Tagen, die meisten, nachdem sie comatöse Erscheinungen dargeboten hatten. Die Hunde erbrachen, was begreiflich die Kaninchen nicht thaten. Das Blut der Thiere wurde durchweg auf Harnstoff geprüft. Es erwies sich bei den Kaninchen harnstoffreich. Im Blute der Hunde war auch Harnstoff nachzuweisen, aber verhältnissmässig weniger. Die Muskeln der Kaninchen boten nicht nur viel Harnstoff, sondern auch viel Kreatin, auch ihre Lebern waren mit Harnstoff versehen. Einmal wurde auch das Gehirn eines Kaninchens untersucht. Auch dieses liess Harnstoff erkennen. Von den Hunden wurden die Lebern untersucht. Sie liessen keinen Harnstoff erkennen (warum aber nicht, frage ich, da doch die Leber Harnstoff bildet). Die Muskeln des Hundes waren reich an Kreatin, aber von Harnstoff erhielten sie nur Spuren.

Von besonderer Wichtigkeit ist, dass die in verschiedener Weise operirten Kaninchen alle eine Accumulation des Harnstoffs im Blute darboten. Die wichtigsten Sätze des Referats über das allgemeine Resultat der in Rede stehenden Versuche glaube ich hier wiedergeben zu müssen.

„Wir haben nicht das geringste Anzeichen davon gefunden, dass bei Kaninchen, denen die Ureteren allein unterbunden worden waren, die Harnstoffanhäufung im Blute eine grössere gewesen wäre, als bei den Kaninchen mit völlig aufgehobener Nierenfunction.“

Eine Vergleichung der älteren Gallois'schen und der eben besprochenen Goemann'schen Versuche lässt keinen Zweifel darüber, welche weiteren Versuche noch anzustellen sind. Ich möchte

darüber einige Worte verlieren. Wir wissen jetzt, dass die Einführung von 20 Gramm Harnstoff in den Magen eines 3—4 Pfund schweren, unversehrten Kaninchens den Tod zur Folge hat. Wie verhalten sich nun in dieser Beziehung 15 Gramm, 10 Gramm und 5 Gramm? Wirken sie auch tödtlich oder nicht? Und welchen Einfluss üben subcutane Applicationen von 20, 15, 10 und 5 Gramm Harnstoff bei völlig intacten Kaninchen? Wirkt der Harnstoff vom subcutanen Zellstoff aus gefährlicher, als vom Magen aus? Welchen Einfluss übt der in das Blut gesunder Kaninchen gespritzte Harnstoff? Was wirken so verschiedene Mengen von Harnstoff? Was 10 Gramm, was 5 Gramm und was weniger? Ist der Harnstoff nicht ein Gift von geringer Intensität der Wirkung? Hätte sich Meissner diese Fragen gestellt, er würde die Nothwendigkeit begriffen haben, nicht nur solchen Kaninchen, die durch operative Eingriffe zur Harnbildung unfähig gemacht sind, Harnstoff zu infundiren, sondern auch völlig unverletzten. Wenn ein operirtes Kaninchen, wie Goemann fand, mit 1 Gramm Harnstoff zu tödten ist, sollte da ein unversehrtes Thier nicht mit 5, bezw. mit 10 Grm. Harnstoff zu tödten sein? Die experimentelle Lösung dieser Fragen gehört zu den dringendsten Desideraten der Wissenschaft.

In demselben Jahre, in welchem die Meissner'sche Publication bezüglich der Wirkung des Harnstoff bei operirten Kaninchen erschien, liess auch Voit in München eine grössere Abhandlung drucken,⁵⁰⁾ die betitelt ist: „Untersuchungen über die Ausscheidungswege der stickstoffhaltigen Zersetzungsproducte aus dem thierischen Organismus.“ In diesem Schriftstück erhalten wir die erste Nachricht über Versuche, bei welchen Hunde von bestimmter Beschaffenheit (Bilanz der Einnahmen und Ausgaben an Stickstoff) ausser der nach ihrem Harnstoffbildenden Effect genau studirten Normaldiät noch abgewogene Mengen von reinem Harnstoff eingegeben erhielten. Bei der Anstellung dieser Versuche war Oertel, ein Schüler Voit's betheilig. Da auch dieser die erwähnten Versuche besprochen hat und dazu in einer Weise, die mir verständlicher ist, als das, was Voit nur beiläufig darüber brachte, so verspare ich die Besprechung dieser Experimentation bis dahin, wo ich der Oertel'schen Dissertation volle Berücksichtigung schenken muss

⁵⁰⁾ Zeitschrift für Biologie von Buhl, v. Pettenkofer, Radlkofer und Voit. Bd. II. München 1866. S. 6 etc.

Ueber den Harnstoffgehalt der Milch der Säugethiere, zunächst der Herbivoren machte Lefort im Jahre 1866 eine interessante Mittheilung.⁵¹⁾ A. Vogel⁵²⁾ bestätigte bald nachher dieses Vorkommen des Harnstoffs. Wie es scheint, thaten die Unrecht, welche den Harnstoff absolut, d. h. ohne alle Einschränkung unter die Rubrik „Excremente“ setzten. Wenn der Harnstoff wirklich ein Integral der Milch ist, so hat er auch sicher einige Bedeutung für die Anbildungsprozesse. Wendet man ein, dass der Harnstoff in der Milch doch nur in minimaler Menge gefunden werde, so entgegne ich, dass auch die Kieselerde, das Eisen und andere Stoffe nicht massenhaft in der Milch vorkommen.

M. J. Oertel promovirte im Jahre 1867 auf Grund einer Dissertation,⁵³⁾ welche betitelt ist: „Untersuchungen über die abnorme Anhäufung von Harnbestandtheilen im Blut und ihre Folgen.“ Sie umfasst 32 Seiten und 3 Abschnitte, welche also rubricirt sind: 1) chemische Untersuchungen, 2) physiologische Experimente, 3) Untersuchungen der Expirationsluft bei Unterbindung der Harnleiter. Aus dieser Disposition kann man schon einen Schluss auf den Inhalt ziehen. Sie referirt nicht blos über chemische, sondern auch über physiologische Untersuchungen. Alle diese wurden unter der Leitung von Voit im physiologischen Institut der Universität München geführt und von der medicinischen Facultät dieser Universität im Jahre 1863 eines Preises für würdig erklärt, wesshalb auch die Dissertation auf dem Titel als „Preisschrift“ bezeichnet wurde. Man kann sich hiernach schon denken, dass der Inhalt der Abhandlung recht werthvoll ist. Da ich hier nicht die Geschichte der Forschung über die Urämie, sondern die der Verwendung des Harnstoffs zu physiologischen und ähnlichen Zwecken zu skizziren habe, so kann ich nur denjenigen Theilen der Dissertation Berücksichtigung schenken, in welchen neue Verwendungsarten des Harnstoffs besprochen werden. Die Zahl derselben ist nicht gering, weshalb ich mich der grössten Kürze befleißigen muss.

Der erste Abschnitt der Dissertation schliesst mit 3 Sätzen, in welchen die wichtigsten Ergebnisse der chemischen Untersuchung

⁵¹⁾ Compt. rendus 1866. I. p. 190 etc.

⁵²⁾ Sitzungsberichte d. Königl. bayr. Acad. d. Wissensch. 1867. I. 294 etc.

⁵³⁾ Untersuchungen u. s. w. Dissert. inaug. von Dr. M. J. Oertel. München 1867. 8.

kurz ausgesprochen sind. Diese Sätze nehme ich hier unverändert auf.

„Ueerblicken wir noch einmal die durch diese verschiedenen Versuchsweisen gewonnenen Resultate in ihren Hauptpunkten, so finden wir:“

„1) dass Harnstoff im normalen Blute wohl nachgewiesen werden kann. Harnstoff in kleinen Quantitäten dem Blute zugesetzt, kann vollkommen erhalten werden“ (soll soviel heissen, als: kann vollständig wieder abgeschieden werden).

„2) Man ist zur Annahme berechtigt, dass sich Harnstoff im frischen Blute längere Zeit unverändert erhält und selbst bei vorgeschrittener Fäulniss mit der begonnenen Zersetzung nicht gleichen Schritt hält, sondern nur langsam in kohlen-saures Ammoniak sich spaltet.“

„3) Harnstoff in den Darm ausgeschieden, befindet sich in ungünstigeren Verhältnissen, als der im Blute circulirende. Eine mittlere Quantität Harnstoff wird hier in kurzer Zeit in kohlen-saures Ammoniak verwandelt. Eine Zerlegung des Harnstoffs im Darm kann nicht geleugnet werden.“

Ausser diesen Sätzen spricht Oertel anhangsweise noch einen anderen aus, der zu der geführten Experimentaluntersuchung in gar keiner Beziehung steht. Ich lasse diesen Satz deshalb hier ganz weg, obwohl er als „Hauptergebniss“ bezeichnet ist.

Dass Bernard und Barreswil schon im Jahre 1847 den Intestinaltractus als den zur Metamorphose des Harnstoffs am meisten befähigten Körpertheil bezeichneten, erwähnt Oertel an keiner Stelle.

Wichtiger als der erste Theil der Dissertation ist der zweite, in dem die physiologischen Experimente besprochen werden. Man wollte wissen, ob der durch den Mund eingeführte Harnstoff in den ersten Wegen unzersetzt resorbirt werde oder nicht, und bejahenden Falles, ob er auch durch die Nieren in seiner ganzen Menge ausgeführt werde. Zur Beantwortung dieser Fragen brachte man einen Hund durch zweckmässige Fütterung dahin, dass er als Urin und Koth soviel Stickstoff verausgabte, als er als Integral des Futters einnahm, oder kürzer gesprochen, in das s. g. Stickstoffgleichgewicht. Nachdem dieser Zustand hergestellt war, reichte man die die Stickstoffbilanz bedingende Kost weiter und dazu täglich eine abgewogene Menge von Harnstoff. Das allgemeinste Ergebniss dieser Versuche kann man so aussprechen: Ein in das Gleichgewicht der Einnahmen und Ausgaben gebrachter Hund bringt den ganzen Harnstoff, der ihm mit dem Futter eingegeben wird, durch die Nieren wieder aus. Dass die-

ses Ergebniss nicht in Harmonie steht mit den Versicherungen Bence Jones, der sich überzeugt haben will, dass ein Theil des durch den Mund eingeführten Harnstoffs in Salpetersäure verwandelt werde und solchergestalt in den Urin gelange, liegt auf der Hand. Aber auch, was Bernard und Barreswil über das Verhalten der Schleimbaut der ersten Wege zu dem Harnstoff beobachtet haben wollen, ist mit den Oertel'schen Ziffern nicht zu reimen. Uebrigens muss ich noch hervorheben, dass Oertel nur geringe Menge von Harnstoff seinem Hunde eingab. Bei der ersten Versuchsreihe kamen nur Mengen von circa 3 Gramm, bei der zweiten von circa 7 Gramm Harnstoff täglich zur Verwendung. Am 11. December 1861, unmittelbar nach der Beendigung der zweiten Versuchsreihe erhielt der Hund 18,4 Gramm Harnstoff mit dem Normalfutter (300 Gramm mageres Kuhfleisch). Er soll auch diese Menge mit dem Urin fast wieder ganz (bis auf einen Rest von 0,115 Gramm) ausgeleert haben. Das Thier zeigte nach der Darreichung des Harnstoffs Durst und entleerte eine der gesoffenen Wassermenge entsprechende Menge Urin. Statt der normalmässigen 233 Ccm. Urin entleerte der Hund 693 Ccm. Die Wirkung des Harnstoffs soll in diesem Falle die eines unzersetzlichen Mineralsalzes gewesen sein. Zur Controlle dieser Ansicht empfing der Hund am 13. December wieder sein Normalfutter nebst einer Lösung von 18,3 Gramm Harnstoff in 10 Ccm. Wasser. Weiteres Wasser wurde ihm vorenthalten. Das Thier wurde einige Stunden nach dem Verschlucken des Harnstoffs krank und erbrach öfter. Am 14. December liess der Hund „alarmirende Symptome“ bemerken. Er erbrach auch wieder; das Erbrochene reagierte stark alkalisch und ein mit Salzsäure befeuchteter Glasstab liess bei seiner Annäherung weisse Salmiaknebel erkennen. — Etwas später wurde dem Hunde Wasser zu saufen gegeben, er leckte nur wenig davon und erbrach das getrunkene Wasser mit Fleisch wieder aus (wie sonderbar! und doch sollen die Leiden des Hundes darin ihren Grund gehabt haben, dass der eingeführte Harnstoff aus Wassermangel nicht wieder ausgespült werden konnte!). Später war der Hund äusserst matt und kraftlos und unfähig, sich in seinem Käfig aufrecht zu erhalten; sich selbst überlassen, stürzte er zusammen. Das später dargereichte Wasser behielt das Thier bei sich, aber das Sensorium war sehr getrübt; der Hund reagierte

auf Anrufen nicht mehr. Am 15. December Vormittags liess der Hund vorgestelltes Fleisch unberührt, später erholte er sich mehr und mehr, hörte wieder auf Anrufen, ging wieder umher, frass wieder und sein Stoffwechsel kam allmählich in das normale Geleise.

Oertel hat aus den hier nur ganz kurz berührten Versuchsreihen Schlüsse gezogen, die er Seite 20—22 discutirt. Ich kann sie hier nicht wiedergeben. Oertel leugnet, dass der Harnstoff etwas „specifisch Giftiges“ an sich habe. Dieser durchaus nicht bewiesenen Behauptung gegenüber behaupte ich jetzt fest: der Harnstoff ist ein Gift, aber kein Gift von bedeutender Intensität der Wirkung! Ich möchte den Harnstoff nach seiner Gefährlichkeit für den Organismus mit dem Santonin vergleichen. Wie mit diesem Thiere zu tödten sind, aber nur durch Darreichung grösserer Mengen, so sind auch mit Harnstoff Thiere nur dann zu tödten, wenn grössere Mengen davon eingegeben werden. Man kann aber auch mit einer kleineren Menge, als die Dosis lethalis minima ist, ein Thier umbringen, aber dann muss man der Wirkung des Giftes zu Hilfe kommen, entweder dadurch, dass man die Zufuhr eines den Körper ausspülenden Getränkes behindert, oder dadurch, dass man die Harnwege verlegt und den Abfluss des Harnstoffs aus dem Blute behindert. Dass durch ein doppeltes Wirken, etwa durch Unterbindung der Ureteren und durch Vorenthaltung des Wassers die Wirkung des Harnstoffs im Körper die stärkste Unterstützung erhält, bedarf keiner weiteren Ausführung. Ich komme auf diese Verhältnisse anderwärts zurück.

Ueber den Grund, wesshalb Oertel keine Einspritzungen von Harnstoff in das Gefässsystem vornahm, hat er uns nicht im Zweifel gelassen. „Es treten gewiss,“ so äussert er sich, „urämische Erscheinungen ein nach Einspritzungen von Harnstoff in's Blut und diese müssen hier viel früher, viel energischer als bei unserem Hunde sich zeigen. Durch die Injection von Harnstoff in die Jugularis — ich habe diese Art des Experimentes deshalb vermieden — wird auf einmal eine grosse Quantität Harnstoff in das Blut gebracht und dadurch mit einem Schlag die Störungen in den endosmotischen Verhältnissen der Gewebe gesetzt, welche sich bei uns nur allmählich ausbildeten und deshalb auch leichter in ihren Einzelheiten verfolgt werden konnten. Je grösser natürlich die Menge

des Harnstoffs ist, die auf diese Weise auf einmal in's Blut gebracht wird, um so furibunder werden auch die Erscheinungen sein. Die Quelle der ganzen Symptomatologie aber ist nichts weiter als die Wirkung des Harnstoffs als Salz und alle die übrigen Vorgänge sind Folgen der Nichtausscheidung dieses Stoffes als solchen.“

Dass Oertel allzusehr besorgt war wegen der Wirkung des infundirten Harnstoffs, geht wohl aus den von mir angestellten Versuchen klar hervor. Die Dosis lethalis minima des Harnstoffs beträgt jedenfalls viele Gramme; sie kann nur durch Harnstoffinfusionen festgestellt werden. Den Harnstoff mit einem Mineralsalze zu vergleichen, ist, gelind gesprochen, absurd! Lässt man solche Vergleiche zu, dann wird auch das Cantharidin und eine ganze Reihe anderer organischer Stoffe mit Mineralsalzen verglichen werden dürfen.

An einer anderen Stelle der Oertel'schen Schrift findet sich noch dieser Satz: „Jeder Theil Harnstoff, der in's Blut gelangt, nimmt eine gewisse Quantität Wasser weg und wird ausgeschieden.“ Oertel meint damit viel zu erklären. Ich entgegne: der Harnstoff ist sehr leicht löslich und wurde bei den in Rede stehenden Versuchen mit Wasser gelöst dem Hunde eingegeben. Er kam also gelöst in die ersten Wege und weiter in das Blut hinein. Und doch soll er hier Wasser in Beschlag genommen haben! Das Unhaltbare dieser Anschauung leuchtet wohl ein! Ich denke, der Harnstoff wirkt auf die Nerven und weil er dieses thut, macht er nicht nur Durst, sondern tödtet selbst bei genügender Zufuhr.

Von Nervenwirkungen des Harnstoffs ist in der Oertel'schen Dissertation nirgends die Rede, und doch war ihm dieses Studium näher gelegt, als Jedem Anderen. Am 18. December 1861 bestimmte Oertel den zu so vielen Harnstofffütterungen verwendeten Hund zu einer Unterbindung der Ureteren, die mit Glück ausgeführt wurde. Das Thier starb in der Nacht vom 20. auf den 21. December, 50 Stunden nach der Ausführung der Operation. Bei der Section des Thieres wurden alle Organe gewogen, auch wurden quantitative Bestimmungen des Harnstoffgehalts der ausgeschnittenen Körpertheile ausgeführt. Die Resultate dieser Bemühungen waren folgende:

| | | | |
|------|-------------------------------------|---------------|-----------------|
| 1044 | Grm. Muskel enthielten | 3,4983 | Grm. Harnstoff. |
| 172 | „ Lunge, Leber, Milz und Pankreas | 0,7582 | „ „ |
| 173 | „ Haut ohne Haare | 0,4534 | „ „ |
| 62 | „ Gehirn und Rückenmark | 0,1822 | „ „ |
| 121 | „ Erbrochenes | 0,1494 | „ „ |
| 69 | „ verschiedene Organe | 0,1034 | „ „ |
| 27 | „ Serum in der Bauchhöhle | 0,0870 | „ „ |
| 50 | „ Blut | 0,0786 | „ „ |
| 137 | „ Magen und Darm | 0,0 | „ „ |
| 46 | „ Magen und Darminhalt | 0,0 | „ „ |
| | | <u>5,3105</u> | „ „ |

Bei der Berechnung der Werthe des Harnstoffgehaltes auf wasserfreie Substanzen ergaben sich folgende Procentsätze:

| | |
|-----------------------|-------|
| Gehirn und Rückenmark | 1,459 |
| Blut | 0,815 |
| Muskeln | 1,390 |

Hiernach kamen auf die trockene Substanz des Gehirns und Rückenmarks die höchsten Harnstoffprocente. Es wird dies Verhältniss auch von Oertel gebührend hervorgehoben. Aber er nahm daraus keinen Anlass, das Verhalten des Harnstoffs zu den Nerven zu studiren. Man sieht, dass noch recht viel zu thun ist, bevor man sagen darf, dass das physiologische Verhalten des Harnstoffs klar gebracht wurde.

Nachdem Oertel seine Dissertation hatte drucken lassen, schrieb C. Voit seine berühmte Abhandlung „über das Verhalten des Kreatins, Kreatinins und Harnstoffs im Thierkörper“, die 1868 gedruckt erschien.⁵⁴⁾ Der 4. Abschnitt derselben ist überschrieben „Ursprung des Harnstoffs im Thierkörper“, der 5. und letzte Abschnitt trägt die Aufschrift: „Bemerkungen über Urämie.“ Ich glaube auf diese Ausführungen hier nicht weiter eingehen zu müssen, weil sie für den, der die Oertel'schen Dissertation studirte, bezüglich des Verhaltens des Harnstoffs nur wenig Neues bringen. Die Untersuchungen Voit's betreffs des Kreatins und des Kreatinins rufen unsere volle Bewunderung wach, dass aber Voit das Wesen der Urämie zur Klarheit gebracht habe, davon kann ich mich nicht überzeugen. Wenn Voit die Wirkung der Retention der Harnbestandtheile mit der Auslöschung eines Feuers durch die sich an-

⁵⁴⁾ Zeitschrift für Biologie. IV. München 1868. S. 77 etc.

sammelnde Asche vergleicht, so muss ich gestehen, dass diese Vergleichung für mich sehr wenig Verfängliches hat. Der thierische Organismus ist eben kein Ofen. Ich halte mit Voit für wahr, dass mit dem Ausfalle der Nierenthätigkeit eine Mannichfaltigkeit von Stoffen zurückgehalten wird, die ablaufen sollten. Aber die zurückgehaltenen Stoffe sind nicht gleichwerthig, haben nicht gleiche, sondern ungleiche Wirkung. Anders wirkt das zurückgehaltene Wasser als das Chlornatrium, anders das phosphorsaure Natron, anders die Kalisalze, anders der Harnstoff u. s. w. Welcher von diesen Stoffen gefährdet das Leben am meisten, das ist die zu beantwortende Frage? Dass die Gefährlichkeit der Stoffe nicht nach der Menge, mit der sie auftreten, bemessen werden darf, liegt auf der Hand. Man kann mit 1 Theil Strychnin denselben Tetanus veranlassen, wie mit 12 Theilen Brucin, man kann mit 1 Theil Thebain soviel wirken, als mit 6 Theilen Codein. Wer diese Verhältnisse überlegt und auf die vorliegende Frage anzuwenden versteht, wird mir zugeben, dass die Gefährlichkeit der zurückgehaltenen Stoffe nach der Menge allein nicht bemessen werden darf.

Im Jahre 1868 kam auch Meissner wieder auf den Harnstoff zu reden.⁵⁵⁾ Er bewies, dass die Excremente der Vögel harnstoffhaltig sind, dass die Vögel ausser der vielen Harnsäure Harnstoff produciren. Wie konnte Zalesky den Harnstoffgehalt der Vogel-excremente übersehen, da er doch eigens darnach suchte?

Wichtiger noch, als die eben erwähnte Entdeckung Meissner's ist eine andere, die er gleichzeitig publicirte.⁵⁶⁾ Meissner überzeugte sich davon, dass die Säugethierleber Harnstoff enthält, wie das schon Heinzius und Stockvis vor ihm behauptet hatten. Dass die Meissner'sche Entdeckung des Leberharnstoffs von grosser Bedeutung ist, muss schon jetzt Jedem, der die Popp'sche Mittheilung aus dem Jahre 1870 dabei erwägt, klar werden. Der letztgenannte Forscher überzeugte sich aber,⁵⁷⁾ dass der Harnstoff ein normaler und constanter Bestandtheil der Galle ist.

Indem ich hiermit meine Skizze einer Geschichte der Harnstoffverwendung zu physiologischen und ähnlichen Zwecken schliesse, hoffe ich auch dargethan zu haben, dass die von mir ausgeführte,

⁵⁵⁾ Zeitschrift f. rationelle Medicin. 3. Reihe. Bd. 31. 1868. 144 etc.

⁵⁶⁾ A. d. O. S. 234 etc.

⁵⁷⁾ Annalen d. Chemie u. Pharmacie. CLVI. 1870. S. 88.

die Elimination des Harnstoffs betreffende Untersuchung nicht überflüssig, sondern nothwendig ist. Seit Fick und Wislicenus⁵⁸⁾ die Quelle der Muskelkraft in das stickstofflose, organische Material unserer Kost verlegten, und somit eine Frontstellung sowohl zu Bischoff wie zu Liebig einnahmen, ist die Frage, ob der im Organismus gebildete Harnstoff auch alsbald durch die Nieren ausgeführt wird, von verschiedenen Seiten aufgeworfen worden. Eine stricte Beantwortung fand die Frage bis jetzt nicht. Aus meiner Untersuchung dürfte wohl zu ersehen sein, wie der in das Blut gekommene Harnstoff durch die Nieren von dannen geht.

XVI.

Ueber lupöse Verkrümmungen der Finger.

Von Dr. Paul Güterbock in Berlin.

(Hierzu Taf. VIII—IX.)

- Blasius, Art. Lupus in Rüst's theor.-pract. Handbuch der Chirurgie. Bd. XI. 396. Berlin und Wien 1834.
- E. Wilson, Die Krankheiten der Haut, a. d. Englisch. von Dr. Schröder. Leipzig 1850. S. 403.
- Bateman jun., Darstellung der Hautkrankheiten nach dem Systeme des Dr. Willan. Deutsche Ausgabe von Blasius. Leipzig 1841.
- Rayer, Theoret.-pract. Darstellung der Hautkrankh. Uebers. v. Stannius. Berlin. II. S. 416.
- O. Weber im Lehrbuch der Chirurgie von Pitha-Billroth. II. 2. S. 54 sq.
- Bardeleben-Vidal, Lehrb. d. Chirurgie. 4. Ausgabe. Bd. II. S. 33 sq.
- Cazenave, P. L. A., Leçons sur les maladies de la peau. Av. 59 pl. col. Fol. Paris 1856.
- Fuchs, Die krankhaften Veränderungen der Haut und ihrer Anhänge. Göttingen 1840—1841. S. 540.
- O. Pohl, Ueber Lupus. Archiv f. pathol. Anat. etc. Bd. 6. S. 174.
- Wernher, Handb. d. allg. u. spec. Chirurgie. 2. Aufl. Giessen 1861. I. 1. S. 394 sq.
- R. Volkmann, Ueber Lupus und seine Behandl. in d. Sammlung klinischer Vorträge. Leipzig 1870. No. 13.
- Virchow, Die krankhaften Geschwülste. II. S. 482 sqq.
- J. Neumann, Hautkrankheiten. Wien. II. Aufl. 1871.

⁵⁸⁾ Vierteljahrsschrift d. Züricher naturf. Gesellschaft. X. 317 etc.