

# **Archiv**

für

## **pathologische Anatomie und Physiologie**

und für

### **klinische Medicin.**

---

Bd. LXVII. (Sechste Folge Bd. VII.) Hft. 3.

---

## **XXII.**

### **Ueber den Einfluss der verminderten Sauerstoffzufuhr zu den Geweben auf den Eiweisszerfall im Thierkörper.**

Von Dr. A. Fraenkel,

Assistent an der propädeutischen Klinik des Gehl. Medicinalrath Traube zu Berlin.

---

Es sind nunmehr bereits über anderthalb Decennien verflossen, seitdem Bischoff und Voit in ihrer gemeinschaftlichen Arbeit „die Gesetze der Ernährung des Fleischfressers“ gestützt auf eine Reihe umfänglicher Beobachtungen die Ansicht definitiv aussprachen, dass ein Stickstoffdeficit, wie es bis dahin in der Physiologie des Stoffwechsels fast allgemein angenommen worden war, nicht existire. Indem die genannten beiden Autoren zeigten, dass lediglich mangelhafte Untersuchungsmethoden, sowie eine falsche Deutung bestimmter Thatsachen die Ursache gewesen war, weswegen es den früheren Forschern auf diesem Gebiet selten oder nie gelang, den gesammten Stickstoff der Nahrung in den flüssigen und festen Excreten wiederzufinden, lieferten sie zugleich den Beweis, dass es mit jeder Nahrung möglich sei, den Organismus des Fleischfressers in einen Zustand zu versetzen, in welchem derselbe ebensoviel Stickstoff im Harn und den Fäces ausscheidet, als er in der Form von Fleisch aufgenommen hat, einen Zustand, welchen sie als den des Stickstoffgleichgewichtes bezeichneten. Bedingung für die Herbeiführung des letzteren war nur, dass die Nahrung überhaupt ausreichte, den Be-

stand des Organismus zu erhalten oder im Falle überreicher Zufuhr ein solches Volumen hatte, dass sie bequem vom Darm aufgenommen werden konnte. Abgesehen davon, dass es nach Feststellung dieser fundamentalen Thatsachen erst möglich wurde, mit relativ geringen Mitteln und Aussicht auf unzweideutige Resultate die Untersuchungen auf dem Gebiete des Stoffwechsels der stickstoffhaltigen Körper fortzusetzen, sind dieselben weiterhin der Ausgangspunkt einer Fülle der wichtigsten experimentellen Fragen geworden, deren Lösung, weit entfernt davon, die Richtigkeit jenes von den Münchener Forschern hingestellten Gesetzes wieder in Zweifel zu ziehen, nur erneute Bestätigungen desselben brachten. Zunächst ist es klar, dass, wenn es überhaupt möglich sein soll, unter den eben angeführten Bedingungen den thierischen Organismus mit jeder Fleischmenge auf dem Stande des N-gleichgewichtes dauernd zu erhalten, für die Grösse des normalen Eiweissumsatzes der Hauptsache nach nur ein Factor maassgebend sein kann, nemlich die Menge des in den Körper von aussen eingeführten N-haltigen Materials. Die Resultate der experimentellen Untersuchung haben diese theoretische Voraussetzung rücksichtlich des Einflusses der Muskelthätigkeit auf den Stoffwechsel in schlagendster Weise bestätigt. Bekanntlich war es Voit <sup>1)</sup>, welcher zuerst auf experimentellem Wege den Nachweis führte, dass gesteigerte Muskelthätigkeit nicht mit einer Vermehrung der Harnstoffausscheidung verknüpft sei, während allerdings das Verdienst, diese Thatsache richtig gedeutet zu haben anderen Autoren, vorzugsweise M. Traube <sup>2)</sup> zufällt. Traube sprach, indem er auf die Versuche Lavoisier's und Regnault's und Reiset's hinwies, es aus, dass der Vorgang der Muskelthätigkeit in gleicher Weise wie die Wärmeerzeugung und Zellenbildung ein rein respiratorischer Act sei, zu welchem lediglich die in der Muskelflüssigkeit aufgelösten stickstofffreien Substanzen das Material liefern, während das aus Eiweiss bestehende Muskelstroma bei diesem Vorgang nur die Rolle eines Sauerstoffüberträgers, ähnlich den Verwesungsfermenten spielt. — In der That konnte bei der sehr wechselnden täglichen Muskelarbeit des einzelnen Organis-

<sup>1)</sup> Voit, Untersuchungen über den Einfluss des Kochsalzes etc. München 1860. S. 148 u. ff.

<sup>2)</sup> M. Traube, Ueber die Beziehungen der Respiration zur Muskelthätigkeit etc. Dieses Archiv Bd. XXI. S. 386.

mus die Alternative, ob vermehrte mechanische Arbeit mit einer Steigerung des Eiweissumsatzes verbunden sei oder nicht, durch das Experiment nur im negativen Sinne beantwortet werden; im anderen Falle wäre das Bestehen eines längeren N-gleichgewichtes, wie es von Bidder und Schmidt, sowie von Bischoff und Voit bei einem und demselben Thier vorher bereits erwiesen worden war, unmöglich gewesen. Wenn auf diese Weise das Factum der nicht vermehrten  $\bar{U}$ -ausscheidung bei gesteigerter Muskelarbeit eine wesentliche Stütze für den Satz bildet, dass der Eiweissumsatz unter normalen Verhältnissen fast ausschliesslich von der Nahrung beeinflusst wird, so verdanken wir vorzugsweise den Bemühungen Voit's noch die Kenntniss einer anderen wichtigen Thatsache, welche darin besteht, dass von dem in den Körper eingeführten Eiweiss der bei Weitem grössere Theil stets sofort der Zersetzung anheimfällt. Aus den zahlreichen Experimenten Voit's geht hervor, dass es zwar möglich ist, durch Fütterung sehr grosser Mengen von Fleisch allen Verlust von N-haltigem Material beim Hunde zu verhindern, dass es aber nicht gelingt selbst durch die Zufuhr der grössten Quantitäten von Eiweiss allein, welche der Darm noch aufzunehmen vermag, einen irgend wie erheblichen Ansatz von Körperfleisch hervorzubringen. Die Fähigkeit des thierischen Organismus, das ihm dargebotene Eiweissmaterial zu zersetzen, ist eine so energische, dass der N selbst dieser gewaltigsten Fleischmassen binnen Kurzem im Harn und Fäces wiedererscheint. In diesem letzteren Befunde, sowie dem Umstande, dass die Muskelarbeit, welche mit Einpumpung beträchtlicher Mengen von Sauerstoff in's Blut einhergeht, keinen Einfluss auf den N-umsatz ausübt, ist implicite zugleich das scheinbar überraschende Factum <sup>1)</sup> enthalten, dass der Vorgang der Eiweisszersetzung in erster Linie ein Spaltungsprozess ist, der unabhängig von der O-aufnahme stattfindet, ein Factum, auf welches wir später nochmals zurückkommen werden. —

Im Vorhergehenden haben wir in wenigen Zügen nochmals den Standpunkt markirt, auf welchem sich die Lehre vom Stoff-

<sup>1)</sup> Dasselbe findet sich zum ersten Male in der bereits oben erwähnten Arbeit von M. Traube (l. c. S. 407) mit klaren Worten ausgesprochen und durch überzeugende Argumente gestützt. Erst später ist die Richtigkeit desselben auch von Voit erkannt und von ihm, sowie von seinen Schülern auf das Lebhafteste vertheidigt worden.

wechsel der Eiweisskörper im Augenblick befindet. Mit der Kenntniss der eben angeführten Thatsachen ausgerüstet, welche man als ein für allemal feststehend und bewiesen annehmen muss, wenn anders man auf diesem Gebiet weiter fortschreiten und zu neuen Resultaten gelangen will, treten wir nunmehr der Frage näher, ob die Erfahrungen über das Verhalten des Umsatzes der N-haltigen Körper im normalen thierischen Organismus auch durch die Beobachtungen auf dem Gebiete der Pathologie eine Bestätigung erhalten haben und wenn dies der Fall ist, ob dieselben wesentlich zum weiteren Verständniss der hier zu Tage tretenden Erscheinungen beigetragen haben. Was zunächst das für den normalen Körper erwiesene Gesetz betrifft, dass in demselben aller Stickstoff der zersetzten Substanzen durch die festen und flüssigen Excrete entfernt wird, so existirt unter den pathologischen Beobachtungen bis jetzt keine, welche der Gültigkeit dieses Gesetzes auch hier widerspräche. Wesentlich anderer Natur dagegen scheinen die Bedingungen zu sein, von welchen die Vermehrung der  $\ddot{U}$ -ausscheidung im kranken Organismus unter Umständen beeinflusst wird. Während wir gesehen haben für die Grösse des Eiweissumsatzes in der Norm fast allein die Menge des von aussen in den Körper hineingelangten N-haltigen Materials maassgebend ist, so zwar, dass bei vollständiger Entziehung alles Eiweisses der Nahrung die  $\ddot{U}$ -ausscheidung binnen Kurzem auf ein Minimum herabsinkt, begegnen wir hier anscheinend einem Fundamentalunterschied, welcher darin besteht, dass in den pathologischen Einwirkungen ausgesetzten Organismen häufig ausschliesslich die Organe selber, d. h. lebendiges Gewebe die Quelle der Harnstoffbildung ist. Ein kranker Körper nimmt nicht selten wenig oder gar keine Nahrung auf und vermag dabei doch sehr viel grössere  $\ddot{U}$ -mengen zu produciren, als ein Gesunder bei sehr reichlicher Nahrung; es müssen daher ganz bestimmte Bedingungen vorhanden sein, unter welchen die organisirte Körpersubstanz bei ihm einem abnormen Zerfall unterliegt. Diese Bedingungen aber eben sind es, welche sich in den meisten Fällen unserem Verständniss gänzlich entziehen und insofern dürfte der Ausspruch gerechtfertigt sein, dass die so schönen Resultate der normalen Stoffwechsel-forschung nach der hier angedeuteten Richtung hin bisher wenig oder gar nicht zu einer Klärung der pathologischen Verhältnisse beigetragen haben. Am prägnantesten tritt dies in der Fieberfrage zu

Tage. So wichtig ohne Zweifel die gesteigerte  $\ddot{U}$ -ausscheidung als Theilerscheinung des Symptomencomplexes ist, welchen wir in einer grossen Anzahl von Fällen die Krankheiten begleiten sehen und den wir Fieber nennen, so wenig ist man sich bis heute über das Zustandekommen und die eigentliche Bedeutung derselben klar; sie hat daher seit der Zeit ihrer ersten Entdeckung durch Traube und Jochmann<sup>1)</sup> unser Verständniss über das Wesen des fieberhaften Processes wenig gefördert.

Im Hinblick auf das Gesagte scheint es also in der That sich um kaum vereinbare Gegensätze zwischen dem Verhalten des normalen physiologischen Organismus und des durch krankheitliche Bedingungen veränderten zu handeln. Es scheint gradezu, als ob in dem letzteren noch eine Reihe anderer auf den Stoffwechsel einwirkender Gesetze thätig sind. Das Bestreben, diese Gesetze aufzusuchen, respective zunächst eine Vorstellung über die Ursachen der gesteigerten  $\ddot{U}$ -bildung im Fieber zu gewinnen, war es, welches mich zu den im Folgenden mitzutheilenden Untersuchungen veranlasste. Bei der Complicirtheit der Verhältnisse im Fieber schien es indessen räthlich, zunächst die Aufmerksamkeit auf eine andere Reihe von pathologischen Processen zu richten, welche gleichfalls mit erheblicher Vermehrung des N-umsatzes einhergehend sich dadurch vom Fieber wesentlich unterscheiden, dass dieselben durch die Einverleibung chemisch wohl charakterisirter Substanzen in den Thierkörper verursacht werden. Der letztere Umstand machte es nicht ganz unwahrscheinlich, dass es hier vielleicht eher gelingen würde, einen Einblick in jenen eigenthümlichen Vorgang des Zerfalls der lebendigen Körpersubstanz zu erlangen. Diese Schlussfolgerung hat sich, wie ich glaube, in einer allerdings nicht vor auszusehenden Weise insoweit bestätigt, als ein nochmaliges Studium jener eben erwähnten Prozesse, welche ich im Folgenden kurz als „acute Vergiftungen“ bezeichnen will und zu deren kurzer Besprechung ich demnächst übergehe, wenigstens indirect zu der Aufindung einer neuen Thatsache über die Beziehungen der verminderten Sauerstoffzufuhr zum Eiweisszerfall geführt hat. Aus letzterem Befunde liessen sich alsdann, wie wir sehen werden, theoretisch schon mit Sicherheit die Bedingungen folgern, von denen die abnorme U-bildung im kranken Organismus abhängt. —

<sup>1)</sup> Traube, Gesammelte Beiträge zur Pathologie und Physiologie. S. 286.

# I. Die Wirkung der acuten Phosphorvergiftung auf den Stoffwechsel.

Die Untersuchungen auf dem Gebiete der Toxikologie haben uns in der neueren Zeit mit der Wirkungsweise einer Reihe von Substanzen bekannt gemacht, deren in vielfacher Beziehung ähnliches Verhalten es gerechtfertigt erscheinen lässt, sie trotz nicht unerheblicher äusserlicher Verschiedenheiten in eine gemeinsame Gruppe zusammenzufassen. Es gehört hierher in erster Linie der Phosphor, ferner die arsenige Säure und endlich die Mineralsäuren, welchen Substanzen sich noch einige andere, aber in Bezug auf ihre toxische Wirkung weniger genau untersuchte Körper anschliessen. Am besten gekannt mit Rücksicht auf sein physiologisches Verhalten ist von den genannten der Phosphor, welcher sich speciell dadurch von ihnen auszeichnet, dass zur Herbeiführung der durch ihn bedingten Intoxicationerscheinungen eine im Verhältniss zu der enormen Intensität ihrer Wirkung sehr geringe Substanzmenge nothwendig ist. Dabei ist zugleich der Verlauf der selbst schliesslich tödtlich endenden Vergiftungen ein so protrahirter, dass es zur Entwicklung gewisser, namentlich hinsichtlich des Stoffwechsels eigenthümlicher Anomalien kommt, die wir bei den anderen oben erwähnten Giften wegen ihrer schädlichen Nebenwirkungen auf das Centralnervensystem einerseits, sowie auf den Digestionstractus andererseits nicht mit der gleichen Prägnanz zu Tage treten sehen. Zudem pflegt die acute Phosphorvergiftung nicht selten ohne erhebliche Temperaturerhöhung des Körpers zu verlaufen, was gleichfalls für die Deutung der durch sie gesetzten Erscheinungen von wesentlicher Bedeutung ist. — Es sind nun vor Allem zwei Thatsachen, welche in dem Symptomencomplex derselben nach der Seite des Stoffwechsels hin in den Vordergrund treten und an dieser Stelle hervorgehoben zu werden verdienen. Zunächst beobachtet man nach der Einverleibung des Giftes eine rapide Zunahme des Eiweissumsatzes, welche so beträchtlich ist, dass, wie die experimentellen Untersuchungen Storch's und nach ihm Bauer's <sup>1)</sup> gelehrt haben, bei hungernden Hunden die  $\bar{U}$ -ausscheidung um mehr

<sup>1)</sup> Bauer, Der Stoffumsatz bei der Phosphorvergiftung. Zeitschrift für Biologie. Bd. VII. S. 53.

als das Drei- resp. Vierfache der vor der Vergiftung ausgeschiedenen Menge steigt. Ergänzt wird dieser bei der Untersuchung des Harns sich ergebende Befund durch eine andere Erscheinung, welche das anatomische Verhalten der Organe mit Phosphor vergifteter Thiere und Menschen betrifft. Wir finden dieselben bekanntlich nach dem Tode in einem mehr oder minder vorgeschrittenen Grade fettiger Entartung. Dieselbe ist eine so ausgebreitete, dass von ihr nicht nur die grossen drüsigen Organe des Unterleibs und das Herz, sondern auch ein Theil der sonst in dieser Allgemeinheit im Gefolge von anderen Krankheiten selten oder nie afficirten willkürlichen Muskeln betroffen ist. Woher rührt diese Fettentartung und welches ist ihre Bedeutung? Offenbar ist dieselbe etwas wesentlich Differentes von der Fettanhäufung nach übermässiger Nahrungsaufnahme, da wir sie bei hungernden Thieren und bei Menschen auftreten sehen, deren Nahrungsaufnahme wegen ihres schweren Erkranktseins qua Null ist. Sie ist vielmehr der Ausdruck einer wirklichen Nekrobiose, eines sich vollziehenden Unterganges der die Organe constituirenden zelligen Elemente, in Gefolge dessen an Stelle der eiweisshaltigen Grundlage der letzteren ein fremder Körper tritt, eben Fett; ein Vorgang, für den wir ebenfalls erst durch die neueren Stoffwechseluntersuchungen ein Verständniss genommen haben, welche lehrten, dass Fett eines der gewöhnlichsten Spaltungsproducte des Eiweisses ist und auch im normalen Organismus sich aus diesem bildet. — Diesem Factum der Vermehrung der  $\ddagger$ -ausscheidung einerseits, sowie dem Auftreten von Fett an Stelle des zerfallenden Körpereiwisses andererseits steht eine zweite Beobachtung über die Wirkung des Phosphors gegenüber, welche gleichfalls auf experimentellem Wege gewonnen worden und wie die erstere ein Resultat der neueren Forschung ist. Nachdem man bereits früher, hauptsächlich wohl mit Rücksicht auf die ausgebreitete Fettentartung der Organe darauf geschlossen hatte, dass der Phosphor die Fähigkeit habe, den Umfang der oxydativen Vorgänge im Körper zu beschränken, ist es in jüngster Zeit Dr. Bauer<sup>1)</sup> gelungen, mit Hülfe des kleinen Voit'schen Respirationsapparates einen factischen Beweis für diese Vermuthung zu erbringen. Indem er die Producte des Gasaustausches bei einem hungernden Hunde vor und

<sup>1)</sup> l. c. S. 77 u. ff.

nach der Vergiftung verglich, fand er, dass sowohl O-aufnahme wie  $\text{CO}_2$ -abgabe unter dem Einfluss jenes Giftes eine beträchtliche Verminderung erleiden. Während das von Bauer benutzte Thier am Tage vor der Vergiftung in 3 Stunden 9,51 Gramm  $\text{CO}_2$  ausschied und 8,11 Gramm O-aufnahme, sank die  $\text{CO}_2$ -abgabe am nächsten Tage, dem Tage der Vergiftung, auf 5,04, also um 47 pCt., die Sauerstoffaufnahme dagegen auf 4,50, also um 45 pCt. Mit diesem Resultat der experimentellen Forschung steht eine andere von Schultzen und Riess <sup>1)</sup> an mit Phosphor vergifteter Menschen gemachte Entdeckung in vollem Einklang. Im Harne der letzteren fanden diese beiden Autoren einen Körper, von dem es aus den Untersuchungen Ludwig's und Scheremetjewski's <sup>2)</sup> bekannt ist, dass er zu den im Thierkörper leicht verbrennlichen Molekülen gehört, nemlich Fleischmilchsäure. Wir haben es also nach den angeführten Thatsachen mit einer doppelten Wirkung des Phosphors auf den Stoffumsatz zu thun, einmal mit einem Mehrzerfall von Eiweiss, sodann mit einer Verminderung der Sauerstoffzufuhr zu den Geweben. Unter dem Einfluss beider Factoren bildet sich jenes Missverhältniss zwischen Zersetzung und Verbrennung der durch die letzteren entstehenden Producte aus, welches sich in so eclatanter Weise in der fettigen Entartung der Organe äussert. — Eine andere Frage ist die, auf welche Weise vermag der Phosphor diesen ausgesprochenen Untergang der Organe herbeizuführen und wie wird durch seine Aufnahme in den Körper gleichzeitig die Herabsetzung der oxydativen Vorgänge vermittelt? In Bezug auf den letzteren Punkt hat man sich allgemein darüber geeinigt, dass der Phosphor, welcher als solcher in die Säftemasse resorbirt wird und als solcher alle seine Wirkungen ausübt, unmöglich durch eine einfache Beschlagnahme des von den Blutkörperchen aufgenommenen Sauerstoffs die Uebertragung dieses für die Lebensfähigkeit des Organismus wichtigsten Factors an die Gewebe beschränken könne. Dem widerspricht die bereits oben hervorgehobene Thatsache, dass eine viel zu geringe Substanzmenge zur Herbeiführung selbst tödtlich verlaufender Vergiftungen erforderlich ist <sup>3)</sup>. Höchstwahrschein-

1) Ueber acute Phosphorvergiftung und acute Leberatrophy. Annalen des Charité-Krankenhauses Bd. 15.

2) Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig. Dritter Jahrgang, 1868. S. 114.

3) Vgl. Hermann, Lehrbuch der experimentellen Toxikologie. Berlin 1874. S. 237.



lich handelt es sich hier in erster Linie um einen massenhaften Untergang rother Blutkörperchen innerhalb der Blutbahn selber, dessen näherer Modus uns bisher allerdings noch vollständig entgeht; sodann kommt es durch die unter dem Einfluss des Phosphors stattfindenden Veränderungen an den Wänden der kleineren Gefässe häufig zu reichlichen Hämorrhagien in das interstitielle Bindegewebe der verschiedenen Organe, sowie in das Darmlumen, durch welchen Vorgang gleichfalls eine grössere Menge von Blutkörperchen dem respiratorischen Gasaustausch dauernd entzogen wird. — Wenn aber, wie wir sehen, bereits das Factum der an sich leicht verständlichen Herabsetzung der Oxydationsprozesse in Bezug auf sein Zustandekommen der Erklärung Schwierigkeiten bereitet, so gilt dies in noch viel höherem Maasse von der so rapide eintretenden Wirkung des Phosphors auf den Eiweisszerfall. Man könnte geneigt sein mit Rücksicht auf die unbeträchtliche Giftmenge, welche dieselbe hervorruft, sie als eine fermentative anzusehen und sie mit der Wirkung gewisser im Thierkörper selber vorkommender Fermentsubstanzen zu vergleichen, welchen bekanntlich gleichfalls die Eigenthümlichkeit zukommt, obwohl in geringer Menge nur vorhanden, die beträchtlichsten Quantitäten von Eiweiss in eine Reihe wohlcharakterisirter Spaltproducte zu zerlegen. Diese Vorstellung käme alsdann die gleichfalls vielen Fermenten anhaftende Eigenschaft des Phosphors, Sauerstoff in grösseren Quantitäten zu condensiren und in Ozon zu verwandeln, in besonderer Weise noch zu Hülfe, ein Umstand, auf den schon Schultzen und Riess in ihrer Arbeit <sup>1)</sup>, allerdings von einer anderen Idee ausgehend, aufmerksam gemacht haben. Indessen auch diese Annahme erweist sich bei näherer Betrachtung als eine nur dürftige Aushülfe. Man versteht nemlich nicht recht, auf welche Substanzen die supponirte fermentähnliche Wirkung sich geltend machen soll. Eine directe Spaltung des den zelligen Elementen der Organe angehörenden Eiweisses ist nicht wahrscheinlich, insofern die Beobachtung lehrt, dass beispielsweise die Verdauungssäfte auf das lebende Gewebe der Darmwände, auf deren Oberfläche sie ergossen werden, in keiner Weise die Wirkung auszuüben vermögen, welche ihnen dem in den Körper eingeführten abgestorbenen eiweisshaltigen Ernährungsmaterial gegenüber zu-

<sup>1)</sup> l. c. S. 60.

kommt. Damit würden wir denn auch hier an demselben in der Einleitung bereits berührten Punkt angekommen sein, von welchem aus jedes weitere Verständniss für die Erklärung des pathologischen Gewebszerfalles wie abgeschnitten erscheint, wenn nicht doch ein näheres Nachdenken gerade über die bei der Phosphorvergiftung bis jetzt beobachteten anderweitigen Verhältnisse uns unwillkürlich zu der Aufstellung einer neuen Frage führte, deren Lösung auf experimentellem Wege in scheinbar einfacher Weise möglich zu einem neuen Gesichtspunkt für die Beurtheilung der veränderten Bedingungen des N-umsatzes im kranken Organismus führt. Betrachten wir nemlich jene beiden Haupteigenthümlichkeiten der acuten Phosphorvergiftung, die Herabsetzung der Oxydationsprozesse einerseits, sowie die Steigerung des Eiweisszerfalles andererseits als etwas Zusammengehöriges und eng mit einander Verknüpftes und werfen wir zugleich einen Blick auf die Mehrzahl der übrigen pathologischen Prozesse, welche mit vermehrtem Gewebszerfall einhergehen, so finden wir, dass auch bei den letzteren grossen Theils, wenn nicht stets, Bedingungen vorhanden sind, unter deren Einfluss die Zufuhr von Sauerstoff zu den Organen nothwendig eine Beschränkung erleidet. Diese Ueberlegung findet auch auf das Fieber Anwendung, welches zwar nach der Annahme der meisten Pathologen lediglich der Ausdruck eines nach allen Richtungen hin gesteigerten Stoffumsatzes, d. h. vermehrter Verbrennung ist, bei welchem aber, wie wir in einem späteren Theil dieser Arbeit darthun werden, nichtsdestoweniger mehrfache Factoren thätig sind, deren Gegenwart vom physiologischen Standpunkt betrachtet, die Sauerstoffübertragung an die Gewebe unter allen Umständen beschränken muss.

Wir gelangen so zu der Vorstellung, dass die beiden hervor-  
gehobenen Erscheinungen der vermehrten  $\ddot{U}$ -bildung und der verminderten Oxydation eventuell in einem Causalnexus zu einander stehen und stellen uns demgemäss die Frage zur Beantwortung, welchen Einfluss vermag eine Herabsetzung der Sauerstoffzufuhr überhaupt auf die Grösse des N-umsatzes auszuüben, erfährt letzterer im Gefolge der ersteren eine Steigerung oder nicht? Zur Entscheidung dieser Frage stehen uns, wie auf den ersten Blick ersichtlich, mehrere Wege offen. Einmal können wir die Sauerstoffaufnahme durch eine Beschränkung des Lungengaswechsels hemmen,

indem wir beispielsweise in weiter unten zu beschreibender Weise bei einem Thier, dessen Ernährungsverhältnisse sich unter den für die exacte Ausführung derartiger Versuche nothwendigen Bedingungen befindet, ein Hinderniss in den gröberen Luftwegen anbringen. Oder wir lassen auf das Blut des betreffenden Versuchsobjectes eine Substanz einwirken, welche die Blutkörperchen, ohne sie zu zerstören, für das Geschäft des Gasaustausches weiterhin zum Theil unbrauchbar macht. Oder drittens endlich wir entnehmen dem Thierkörper direct einen Theil jener für die O-übertragung nothwendigen zelligen Organismen. Ich habe von diesen drei Möglichkeiten des Experimentes nur die ersteren beiden in Anwendung gezogen, da über die Wirkung der Blutentziehungen auf den Eiweisszerfall bereits eine Reihe exacter Untersuchungen vorlag, welche von anerkannter Seite ausgeführt, eine Wiederholung derselben unnöthig machte. Dagegen werde ich in einer ausführlichen Kritik dieser letzteren Versuche den Nachweis führen, dass die bisher aus denselben abgeleiteten Schlussfolgerungen, welche von den von mir ihnen zu Grunde gelegten erheblich abweichen und das Punctum saliens, auf welches es nach meinem Dafürhalten hier allein ankommt, nemlich die verminderte Sauerstoffzufuhr, gänzlich ausser Acht lassen, mit den gegebenen Thatsachen nicht vereinbar erscheinen. —

## II. Die Wirkungen des behinderten Lungengaswechsels auf den Eiweisszerfall.

Die Versuche, von denen ich demnächst berichte, wurden, wie die weiter unten mitzutheilenden, welche von der Wirkung des Kohlenoxydgases handeln, sämmtlich an grösseren Hunden im Gewicht von 20,0—25,0 Kilo ausgeführt. Die Thiere befanden sich zur Zeit des Experimentes entweder im Hungerzustande oder mit einer aus Fett und Fleisch bestehenden Kost im N-gleichgewicht. Zur Fütterung war von mir anfangs Rindfleisch, welches in der von Voit beschriebenen Weise sorgfältigst präparirt wurde, später dagegen Pferdefleisch angewandt worden. Letzteres zeichnet sich vor ersterem neben grosser Wohlfeilheit dadurch noch besonders aus, dass es meist weniger von Fett durchwachsen ist und daher seine Benutzung nicht die langwierigen vorbereitenden Manipulationen erfordert, wie die des Rindfleisches <sup>1)</sup>). Das Fett wurde in Form von

<sup>1)</sup> Einige H<sub>2</sub>O-Bestimmungen, welche ich vom Pferdefleisch ausführte, ergaben

Speck verfüttert, welcher nach den im Münchener Laboratorium neuerdings gemachten Erfahrungen sich zu derartigen Versuchen bei Weitem besser eignet, als Schmalz; seinen N-gehalt habe ich mit Hoffmann <sup>1)</sup> zu 0,2 pCt. angenommen. — Was die Aufsammlung des Harns betrifft, so waren die Thiere theilweise darauf abgerichtet, diesen in ein untergehaltenes Gefäss zu entleeren, zum Theil wurde derselbe dagegen durch Katheterismus entnommen. Letzteres ist in bequemer Weise nur bei weiblichen Hunden möglich, auf deren Anwendung ich mich daher allein beschränkte <sup>2)</sup>).

einen mit dem des Rindfleisches so übereinstimmenden Procentgehalt an Feuchtigkeith, dass es überflüssig erschien, dieselben noch durch Bestimmungen des N-Gehaltes zu vervollständigen. Letzteren habe ich daher in Uebereinstimmung mit dem von Voit (s. Zeitschr. f. Biol. Bd. I. S. 97 u. ff.) für das Rindfleisch angegebenen Werth zu 3,4 pCt. N angenommen. [Stohmann (s. Zeitschr. f. Biol. Bd. VI. S. 239) fand nach zwei neuerdings mitgetheilten Analysen den Procentgehalt an N im Pferdefleisch zu 3,4, resp. 3,3]. Ich gebe hier kurz das Resultat zweier der ausgeführten H<sub>2</sub>O-Bestimmungen:

- 1) 76,69 feuchte Subst. = 19,78 trockne, d. i. in 100 Thl. feuchter Subst.  
= 73,95 pCt. H<sub>2</sub>O u. 26,04 pCt. feste Substanz.
  - 2) 21,479 feuchte Subst. = 5,812 trockne, d. i. in 100 Thl. feuchter Subst.  
= 74,81 pCt. H<sub>2</sub>O u. 25,19 pCt. feste Substanz.
- Mittel aus beiden Bestimmungen: in 100 Thl. feuchter Subst. = 74,38 pCt. H<sub>2</sub>O und 25,62 pCt. feste Substanz.

<sup>1)</sup> Zeitschrift f. Biologie Bd. VII. S. 166.

<sup>2)</sup> Ich möchte mir erlauben, hier nochmals für die Benutzung weiblicher Hunde zum Zwecke von Stoffwechseluntersuchungen zu plaidiren, da dieselbe die Ausführung derartigen Versuche ungemein erleichtert, indem sie die überaus lästigen zeitraubenden und zudem nicht an jedem Ort durchführbaren Manoeuvres des Abrichtens unnöthig macht. Eine vorgängige Operation, bestehend in Spaltung des vorderen Theiles der Vulva zum Zwecke, den Harn durch Katheterismus zu gewinnen, ist nicht nöthig, sobald man, was auch in jeder anderen Beziehung empfehlenswerth ist, nur grosse Thiere benutzt. Ich pflegte mich eines ziemlich dicken elastischen Katheters zu bedienen, welchen ich, während die Thiere auf einen hohen Tisch gestellt wurden, in die Urethra unter Leitung des linken Zeigefingers einführte. Man fühlt in dieser Stellung der Hunde die etwa 1 Zoll tief in der Vagina belegene Oeffnung der Harnröhre an der unteren, resp. vorderen Wand der letzteren in Form eines kleinen mit einem flachen Grübchen versehenen Wulstes, bis zu welchem der Finger eingeführt werden muss. Um die Entleerung der Blase möglichst schnell und vollständig zu bewirken, ist es zweckmässig, von aussen einen gelinden Druck auf die Gegend derselben auszuüben. Bei meinen letzten Versuchsreihen habe ich überdies noch die Blase jedesmal nach dem Ab-

Dieselben befanden sich während der versuchsfreien Zeit in grossen mit Blech ausgeschlagenen Käfigen, über deren Boden ein aus dünnen Drahtstäben bestehendes Gitter angebracht war, so dass für den Fall der Entleerung von Harn in den Käfig dieser ohne Verlust aufgefangen werden konnte, eine Vorrichtung, welche im Uebrigen sich als kaum nothwendig erweist, wenn man diese grossen und intelligenten Thiere regelmässig 2 bis 3 mal täglich katheterisirt. Der Harnstoff wurde in allen Versuchen nach der Methode von Liebig, in einer Reihe derselben ausserdem noch nach der von Schultzen und Nencki<sup>1)</sup> modificirten Bunsen'schen Methode bestimmt; in einigen anderen wurden endlich neben der Titrirung noch directe Bestimmungen des N-gehaltes des Harns durch Verbrennen mit Natronkalk nach Schneider-Seegen ausgeführt. Um den respiratorischen Gasaustausch in beliebiger Weise beschränken zu können, war folgende Versuchsanordnung gewählt worden. Nachdem den Thieren mehrere Tage vor Beginn des betreffenden Versuches die Tracheotomie gemacht und behufs Erhaltung einer permanenten Trachealfistel in die Luftröhrenöffnung zunächst eine Canüle von gewöhnlicher Beschaffenheit eingelegt worden war, wurde die letztere während des Experimentes mit der von Trendelenburg<sup>2)</sup> zur Tamponade der Trachea angegebenen Canüle vertauscht. Durch Application derselben erzielte man zunächst einen vollkommen dichten Abschluss der Luftröhre nach oben, so dass die Thiere nunmehr nur noch durch die am Halse befindliche Oeffnung der Tamponcanüle athmen konnten. Diese war mit einem dünnen Gummischlauch verbunden, welcher mittelst Klemmschraube nach Belieben verengert werden konnte. Man war so im Stande jeden Grad von Dyspnoe zu erzeugen und die Sauerstoffzufuhr selbst bis zur ein-

lassen des Harns mit gemessenen Quantitäten lauwarmen Wassers mehrmals ausgespült, indem ich den Katheter durch einen kurzen Gummischlauch mit einem kleinen Trichter verband und in diesen, welcher wenig über das Niveau der Harnröhre erhoben wurde, das Wasser eingoss. — Diese Methode bietet überdies den nicht zu unterschätzenden Vortheil, dass man den Harn zu jeder Zeit unabhängig von dem Willen des Thieres entnehmen kann.

<sup>1)</sup> Die Vorstufen des Harnstoffs im thierischen Organismus. Von O. Schultzen und M. Nencki. Zeitschrift für Biol. Bd. VIII. S. 124.

<sup>2)</sup> Trendelenburg, Beiträge zu den Operationen an den Luftwegen. Archiv für klinische Chirurgie. Bd. XII. S. 112.

tretenden Asphyxie herabzudrücken <sup>1)</sup>). — Sämmtliche Experimente, sowie die an dieselben sich schliessenden Untersuchungen wurden in dem Laboratorium des hiesigen pathologischen Instituts ausgeführt und ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Salkowski, welcher mir die Räume und Mittel seines Laboratoriums in liberalster Weise zur Verfügung stellte sowie mit Rath und That mir stets freundschaftlich zur Seite stand, bei dieser Gelegenheit hierfür meinen Dank auszusprechen. —

Bei einer Uebersicht der weiter unten folgenden Versuchstabellen wird der Leser sofort bemerken, dass die Wirkung des behinderten Lungengaswechsels auf die Harnstoffausscheidung sich in den verschiedenen Experimenten sehr verschieden stark ausprägt. Während in den Hungerversuchen die Ausscheidung von  $\bar{U}$  schon am ersten Tage sich um fast das Doppelte der in der Norm secretirten Menge erhebt, beträgt in den Fütterungsreihen die Steigerung nicht nur relativ, sondern auch absolut weit weniger. Die Ursache hiervon liegt darin, dass bei den ersteren Experimenten die Sauerstoffzufuhr in weit stärkerem Maasse, d. h. bis zur eintretenden Asphyxie herabgedrückt werden konnte, während bei den letzteren eine derartige Steigerung des Eingriffs wegen des unvermeidlich jedesmaligen Eintritts von Erbrechen nicht möglich war. Sodann war auch die Versuchsanordnung bei den Experimenten an den hungernden Thieren insofern eine andere, als die letzteren während der ganzen Versuchsdauer gefesselt auf dem Tisch lagen; eine Anordnung, welche anfänglich, als ich an im N-gleichgewicht befindlichen Hunden experimentirte, anzuwenden verabsäumt worden war. Daher kam es, dass in diesen Fällen wegen des schon bei Anwendung eines geringen Athemhindernisses eintretenden Angstgefühles die Thiere weit lebhaftere Muskelanstrengungen machten, aus dem Käfig herausstrebten und zu wiederholten Malen Harn spontan

<sup>1)</sup> Für den Fall einer Wiederholung der Experimente würde es sich im Uebrigen vielleicht empfehlen, den an der Canüle befindlichen Schlauch nebst Klemmschraube durch eine andere feinere Regulationsvorrichtung zu ersetzen, welche zweckmässiger Weise in der Verwendung von grossen Müller'schen Ventilflaschen bestände. Der respiratorische Widerstand wäre alsdann in die zu überwindende Wassersäule des Inspirationsventils zu verlegen, welche man durch Verschieben des langen unter dem Wasser mündenden Röhrenschenkels in beliebiger Weise vergrössern, resp. verkleinern könnte.

liessen. Alles dies verhinderte die Forcierung der Versuche bis zu dem für die Erhaltung grosser Ausschläge nothwendigen Grade. In den Fällen, in welchen die Thiere gefesselt wurden, waren dieselben so auf den Rücken gelagert, dass in eine unterhalb der erhöhten Dammgegend befindliche Schale aller willkürlich und unwillkürlich entleerte Harn ohne die Spur eines Verlustes abfloss, eine Versuchsanordnung, die ebenfalls nur, wie leicht begreiflich, bei weiblichen Hunden möglich ist. — Die Erscheinungen, welche die Hunde bei den fast bis zur Asphyxie getriebenen Versuchen darboten, waren im Allgemeinen die nehmlichen, welche W. Müller bei Thieren beobachtete, die er in abgesperrten Lufträumen athmen liess. Während die Pulsfrequenz anfänglich, als das Athemhinderniss noch gering war, sich um ein Weniges verlangsamte, die Spannung der Cruralarterien zunahm, stieg die erstere unter Verengerung der Arterien und beträchtlichem Kleinerwerden des Pulses, sobald sich ein stärkerer Sauerstoffmangel bemerkbar machte. Zu gleicher Zeit fingen die Athembewegungen, welche im Beginn den Charakter lebhafter Dyspnoe trugen und von ziemlich beträchtlicher Unruhe der Thiere begleitet waren, an, sich zu verlangsamen und an Intensität abzunehmen. Dies geschah, indem gleichzeitig die sichtbaren Schleimbäute erblassten, einen deutlichen Stich in's Bläuliche annahmen und die kleineren Venenstämmchen an der Basis der Zunge, sowie auf der Conjunctiva sclerae sich energisch dilatirten. Mit einer nunmehr eintretenden beträchtlichen Verlangsamung des Pulses und einem rapiden Sinken der Spannung der Arterien wurden die kaum mehr dyspnoischen, sondern nur noch vertieften Respirationen so langsam, dass die Zahl derselben in der Minute bis auf drei bis vier herabging. Zu gleicher Zeit erweiterten sich die Pupillen ad maximum. In diesem Moment war es geboten, das Athemhinderniss durch Lüftung der an dem Canülenschlauche befindlichen Klemme zu vermindern, wenn anders eine in Folge der auf's Aeusserste herabgedrückten Sauerstoffzufuhr und dadurch bedingten Ermüdung eintretende Paralyse des Herzmuskels nicht den unmittelbaren Tod des Versuchsthieres herbeiführen sollte. Diesem ist, sobald der Versuch bis zum absoluten Stillstand der Athmung fortgesetzt worden ist, häufig nur noch durch energische künstliche Respiration mittelst Blasebalges vorzubeugen. — Was die Erklärung der mit der Zunahme des Athemhindernisses sich

entwickelnden eben angeführten Erscheinungen betrifft, so ist dieselbe eine einfache. Wir haben es neben der verminderten Sauerstoffaufnahme mit der sich äussernden Wirkung der  $\text{CO}_2$ -anhäufung zu thun. Unter dem Einfluss derselben beobachten wir eine anfängliche schwach ausgeprägte Reizung des cerebralen Hemmungsnervensystems, sowie des vasomotorischen Centrums, deren allmählich eintretende Paralyse sich mit einer Ermüdung, resp. Lähmung des respiratorischen Centrums verbindet. — Ich hebe nochmals ausdrücklich hervor, dass die ganze Summe der letzterwähnten Erscheinungen nur bei jenen Thieren zu Tage trat, bei welchen, da sie sich im Hungerzustande befanden, eine Steigerung des Athemhindernisses ohne störende Nebenwirkungen bis zum Maximum möglich war. Mit der Mittheilung dieser letzteren Experimente beginne ich, wobei ich mich auf die Wiedergabe nur der wesentlichsten Punkte aus den Versuchsprotocollen beschränke. —

I. Versuchsreihe. Hund A, grosser schwarzer Jagdhund. Körpergewicht bei Beginn der 13 tägigen Hungerreihe = 23,38 Kilo. Tracheotomie den 5. Juli. Vor Beginn der Reihe (den 17. August) 10 Tage reichliches gemischtes Fressen. Am 24. Aug., d. i. am 8. Hungertage Beginn des Versuches 10 Uhr 30 Min. Vorm. Die Athemnoth erreicht bald eine solche Höhe, dass die Schleimhäute erblassen und die Venen auf der Conjunctiva sclerae selbst in ihren kleinsten, sonst kaum sichtbaren Stämmchen erweitert und geschlängelt erscheinen. Pupillen stark verengert. Nur einmal wird das Respirationshinderniss bis zur absoluten Atheminsufficienz und drohendem Stillstand der Respiration gesteigert. Dieser Zustand ist indess nur ein vorübergehender. Während des ganzen Versuches namentlich in den ersten Stunden starker Speichelfluss, nach Schätzung ungefähr 200 — 300 Ccm. betragend. Vor Beginn dieses Versuches war der Harn durch Katheterismus entnommen worden; während des Versuches hat fast absolute Sistirung der Harnsecretion stattgefunden, so dass die Blase beim Schluss des 6stündigen Experimentes  $4\frac{1}{2}$  Uhr fast leer gefunden wird. Unmittelbar nach Beseitigung der Tamponcanüle  $4\frac{1}{2}$  Uhr athmet das Thier sehr häufig und tief, während die bis dahin blassblauen Schleimhäute und Zunge eine scharlachrothe Farbe annehmen. Das Thier etwas matt, zeigt im Uebrigen weiter keine Abnormität. Lebhafter Durst, erhält aber nur 100 Ccm. Wasser zu saufen. Noch am Abend sind die Scleralgefässe stärker injicirt als normal, desgleichen scheinbar am 25. früh. — Die Temperatur, welche am vorhergehenden Tage =  $38,6^{\circ}$  C. war, ist am Morgen dieses Tages vor Beginn des Versuches =  $38,6$ . Abends 7 Uhr =  $38,6$ . Am nächsten Tage, den 25. Aug. T. M. =  $38,5^{\circ}$  C. A =  $38,6^{\circ}$ .



Tabelle I.

Datum.	Körpergewicht.	Eingenommenes Wasser.	Harnvolumen.	Spec. Gew.	$\frac{+}{\bar{U}}$ nach Liebig.	N aus $\frac{+}{\bar{U}}$ berechnet.	N direct nach Schneider-Seegen.
17. Aug.	23380	500	495	1019,5	22,04 Gr.	10,28	—
18. -	22670	500	300	1021	14,57	6,79	—
19. -	22420	500	265	1022,5	12,32	5,75	—
20. -	22350	425	250	1022	11,44	5,34	—
21. -	22310	325	220	1022	10,28	4,79	4,59
22. -	22140	400	220	1020	9,08	4,23	3,90
23. -	21840	350	271	1020	9,8	4,57	4,25
24. -	21605 <sup>1)</sup>	100	401	1024	13,83	6,45	6,80
25. -	20395	300	280	1027	16,92	7,89	7,49
26. -	20110	360	225	1027	12,52	5,84	5,52
27. -	20650	315	210	1026	11,04	5,15	5,26
28. -	19990	50	175	1030	11,2	5,22	5,04

## II. Versuchsreihe. Hund B. Weissgelber, wohlgenährter Schäferhund.

Tracheotomie den 29. September Drei Tage vor Beginn des Hungers gemischtes Fressen aus Milch, Brod und Speck bestehend, von dem das Thier indess nur wenig verzehrt. Am 5. Hungertage, den 6. October Versuch. Vor Beginn desselben Körpertemperatur = 39,1° C. Das Athemhinderniss wird zu wiederholten Malen bis zur beginnenden Ermüdung der Med. oblongata gesteigert, wobei die Cyanose einen beträchtlichen Grad erreicht, die Pupillen sich stark erweitern, Puls- und Athemfrequenz dagegen weit unter die Norm sinken. Im Allgemeinen macht das Thier wenig intensive respiratorische Anstrengungen, so dass schon bei verhältnissmässig geringer Zunahme des Athemhindernisses Ermüdung der nervösen Centralorgane einzutreten droht; dieses mangelhafte Compensationsvermögen ist vielleicht auf die abnorme Kühle der umgebenden Temperatur zu schieben. Um 3 Uhr Nachm. bleibt plötzlich nach vorausgehender geringer Zunahme der Verengerung des Canülenschlauches die vorher verlangsamte Respiration ganz fort, desgleichen schwindet der Puls und nach 2 durch eine längere Pause getrennten Respirationen liegt das Thier asphyctisch da. Nach Application eines starken Inductionsstromes auf die Nn. phrenici kehren indess Athmung und Puls, dessen Frequenz nun auf über 200 in der Minute bei gleichzeitig stark verminderter Spannung und äusserster Enge der Arterien steigt, bald wieder. Der Versuch wird darauf abgebrochen. Speichelfluss während desselben gering, circa 50—60 Grm. betragend. Die Blase enthält um 3 Uhr Nachm. nur wenig Harn. Das Thier unmittelbar nach Abbruch des Experimentes bis auf geringe Mattigkeit ganz mobil. Abends 7 Uhr Temperatur = 38,6° C., am 7. Oct. T. M. = 38,8, A. = 38,9. In den nächsten Tagen lebhaftes Durstgefühl, so dass am 10. Oct., an welchem Tage der Hund zum ersten Male, um den Einfluss der vermehrten Diurese auf die  $\frac{+}{\bar{U}}$ -ausscheidung zu prüfen, nach Belieben Wasser zu saufen erhält, derselbe Vor-

<sup>1)</sup> Versuchstag. An demselben Mittags 44,0 fester Koth, desgl. am vorhergehenden Tage 60,0 Koth entleert. Der N.-gehalt des Kothes wurde in dieser, wie in den folgenden Hungerreihen unberücksichtigt gelassen.

mittags in kurzen Intervallen gierig 1000 Ccm. und Nachm. nochmals 240 Ccm. Wasser säuft.

Tabelle II.

Datum.	Körpergewicht.	Wasser aufgenommen.	Harnvolum.	Spec. Gew.	Ü nach Liebig.	Ü nach Bunsen.	Bemerkungen.
2. Oct.	20915	0	135	1045	8,68	8,54	Geringer Verlust bei Aufsammlung d. Harns.
3. -	20405	0	145	1045	9,46	9,40	
4. -	19935	0	160	1044	10,25	10,29	60,0 Koth.
5. -	19425	0	150	1043,5	11,42	12,24	
6. -	19035	0	375	1035	21,17	22,35	Versuchstag.
7. -	18315	0	215	1043	18,59	19,44	
8. -	17900	0	140	1047	13,40	14,12	78,0 Koth.
9. -	17555	0	140	1048	13,31	14,03	
10. -	17250	1240	200	1030	13,31	14,21	
11. -	17985	—	—	—	—	—	

III. Versuchsreihe. Hund B. Vor Beginn der Inanition 6 Tage lang reichliches gemischtes Fressen, zum letzten Male am Vormittag des 16. Oct. gefüttert. Beginn des Versuches am 21. Oct. (das ist am 5. Hungertage) 9½ Uhr Vorm.; Dauer bis 3¼ Nachm., also circa 6 Stunden. Das Athlembinderniss wird in diesem Versuch nur bis zur stark ausgesprochenen Dyspnoë und leichter Cyanose gesteigert, ohne dass zu irgend einer Zeit Erblassen der Schleimbäute oder beginnende Ermüdung des Athemcentrums eintritt. Pulsfrequenz 9½ Uhr Vorm. 118, schwankt später zwischen 50 und 60; sehr geringer Speichelfluss. Unmittelbar nach Abbrechen des Versuches ist das Thier sofort ganz munter und zeigt keine Spur von Schwäche. Respirationen nicht besonders vertieft, gleichsam ob keine irgend wie beträchtliche Sauerstoffverarmung des Blutes während des Versuches stattgehabt hätte. Der mit dem Katheter am Abend entnommene Harn zwar etwas blässer, als sonst, aber doch viel concentrirter wie der zur gleichen Zeit nach den beiden vorhergehenden Versuchen von dem nehmlichen Hunde B und dem Hunde A entleerte. Das Volumen des Harns der Nachtperiode anscheinend nicht vermehrt, die Farbe desselben die gewöhnliche. — Kein besonderes Durstgefühl. — In den nächsten Tagen bis zum Schluss der Reihe zu wiederholten Malen Erbrechen, bestehend in einer dünnen wässerigen, stark gallig gefärbten Flüssigkeit; dasselbe allmählich an Häufigkeit zunehmend. Am 24. Oct. Wiederholung des Experimentes, in der Absicht diesmal, die Wirkung einer nur kurz dauernden, aber ad maximum getriebenen Sauerstoffentziehung zu prüfen. Beginn 10¼ Uhr Vorm., Schluss 2½ Uhr Nachm., gesammte Dauer also circa 3½ Stunden. Nachdem zuvor zu wiederholten Malen bereits das Thier in einen der Asphyxie nahen Zustand gebracht war, wird dasselbe kurz vor Beendigung des Experimentes gänzlich asphyctisch gemacht. Pulsfrequenz nach Wiederkehr der Respiration = 232 in der Minute. Das Thier nach Beseitigung der Tamponcanüle äusserst matt, im Laufe des Nachmittags Harn- und Kothentleerung in den Käfig, so dass die Menge des ersteren an diesem Tage sicher etwas grösser, als die in der Tabelle verzeichnete ist. Wegen fortdauernden Erbrechens bereits am 27. Oct. Schluss der Reihe.

Tabelle III.

Datum.	Körpergewicht.	Wasser aufgenommen.	Harnvolum.	Spec. Gew.	$\frac{+}{\bar{U}}$ nach Liebig.	N aus $\frac{+}{\bar{U}}$ berechnet.	N direct nach Schneider-Seegen.	Bemerkungen.
17. Oct.	19255	0	110	1041	8,55 Gr.	3,99	3,82	
18. -	18890	0	95	1045	7,17	3,34	3,13	
19. -	18575	75	82	1048	6,29	2,93	2,70	
20. -	18335	100	80	1048	6,08	2,83	2,74	Temp. M. 38,75° C. A. 38,7.
21. -	18110	0	115	1057	8,52	3,97	4,03	1. Versuch. T. M. 38,4, A. 38,6.
22. -	17660	0	96	1043	6,46	3,01	2,96	T. 38,6.
23. -	17320	300	80	1047	6,95	3,04	3,24	T. 38,6. — 75,0 Koth.
24. -	17230	0	450	1024	12,89	6,01	5,92	2. Versuch.
25. -	16200	0	230	1033	14,89	6,95	7,11	T. M. 38,4, A. 38,5.
26. -	15690	?	115	1046	10,64	4,96	4,92	T. M. 38,6.

Es folgen nunmehr die an im N-gleichgewicht befindlichen Hunden ausgeführten Versuche:

IV. Versuchsreihe. Hund A. (der nehmliche, welcher zur 1. Versuchsreihe gedient hatte). — Nach vorhergehendem gemischten Fressen 2 Tage Hunger, hierauf vom 9.—14. Juli täglich 500 Grm. Fleisch und 100 Grm. Speck, wobei zuletzt noch 3,0 Grm. N pr. Tag zurückbehalten wurden; am 15. und 16. Juli täglich 400,0 Fleisch und 70 Speck, wobei am 16. ebenfalls noch 2,0 N weniger, als der eingeführten Menge entsprach, ausgeschieden werden. Vom 17. Juli ab täglich 350 Fleisch und 70 Speck, mit welcher Kost alsbald N-gleichgewicht eintritt. Am 27. Juli um 1 Uhr Mittags Beginn des Versuches. Das Thier während desselben nicht gefesselt, zeigt lebhafte Dyspnoe mit mässiger Cyanose. Um 2 Uhr Nachm. wird das früh Morgens gefütterte Fleisch zum grössten Theil in noch wenig veränderten Stücken erbrochen. Hierauf Pause von circa  $\frac{1}{2}$  Stunde, während welcher das Erbrochene wieder verzehrt wird. Der Versuch wird nunmehr ohne Unterbrechung bis 7 Uhr 15 Min. fortgesetzt. Den nächsten Morgen befindet sich das Thier anscheinend ganz normal und verzehrt sein Futter in gewohnter Weise.

Tabelle IV.

Datum.	Körpergewicht.	Fleisch u. Fett.	Wasser aufgenommen.	Harnvolum.	Spec. Gew.	$\frac{+}{\bar{U}}$ nach Liebig.	N aus $\frac{+}{\bar{U}}$ berechnet.	Bemerkungen.
23. Juli	23180	350 Fl. u.	160	260	1047	24,70	11,32	T. M. 38,7° C., A. 38,6.
24. -	23180	70 Sp. <sup>1)</sup>	150	297	1046	25,91	12,10	
25. -	23155		0	270	1049	24,43	11,40	
26. -	23030		165	279	1045	25,13	11,73	
27. - <sup>3)</sup>	23075		0	330	1050	27,28	12,73	T. M. 38,6, A. 38,6. 75,0 Koth <sup>2)</sup> .
28. -	22465		170	298	1047	29,20	13,63	T. 38,7.
29. -	22475		400	292	1046	27,44	12,81	
30. -	22700		0	262	1051	25,84	12,05	
31. -	22575		260	262	1047	24,36	11,36	
1. Aug.	22695		35	265	1048	23,47	10,95	
2. -	22605		45	257	1047,5	23,54	10,98	

<sup>1)</sup> N-gehalt der Einnahmen = 12,05 Grm.

<sup>2)</sup> pro Tag 4,94 trockner Koth mit 6,11 pCt. N (d. h. täglich 0,30 N im Koth) entleert.

<sup>3)</sup> Versuch.

V. Versuchsreihe. Hund C. Graugelber Bastard. — Tracheotomie am 6. April. — Vor Beginn der Reihe reichliches gemischtes Fressen, hierauf täglich 500 Fleisch und 100 Speck, wobei vom 8. April an täglich im Mittel 0,65 N angesetzt werden. Den 12. und 14. April Versuch; Dauer desselben am 12. mit mehrfachen Unterbrechungen (darunter eine beinahe  $\frac{1}{2}$ stündige Pause) circa 4 Stunden. Die Dyspnoë zwischen den schwächeren, sich blos durch Zusammenziehung der den Thorax erweiternden Muskeln bis zu den stärksten mit allgemeiner Aufregung des Thieres und heftiger Kopfdyspnoë verbundenen Graden schwankend. — Den 14. April beginnt das Experiment Mittags 12 Uhr, wird indess um 2 Uhr abgebrochen und Nachmittags von 5—7 Uhr fortgesetzt. Mässige Kopfdyspnoë; während beider Versuche kein Erbrechen.

Tabelle V.

Datum.	Körpergewicht.	Fleisch und Fett.	Wasser aufgenommen.	Harnvolum.	Spec. Gew.	$\bar{U}$ nach Liebig.	N aus $\bar{U}$ berechnet.	Bemerkungen.
7. April	21330	500 Fl. u.	120	407	1047,5	36,87	17,2	Temp. 38,8° C.
8. -	21260	100 Sp. <sup>1)</sup>	170	384	1046	34,94	16,35	T. 38,8.
9. -	21350		136	379	1047,5	34,94	16,35	
10. -	21405		88	370	1049	34,04	15,88	
11. -	21415		68	367	1049	34,20	15,96	
12. - <sup>2)</sup>	21415		80	442	1048	37,08	17,30	T. M. 38,9, A. 38,3, 109,0 Koth <sup>2)</sup> .
13. -	21125		148	367	1047,5	34,84	16,25	
14. - <sup>4)</sup>	21215		80	620	1038,5	37,74	17,61	T. M. 38,8, A. 38,6, 50,0 Koth.
15. -	20770		262	464	1034	34,98	16,30	
16. -	20860		334	414	1039	34,11	15,91	
17. -	21120		255	388	1042,5	32,66	15,24	

VI. Versuchsreihe. — Hund C (der nehmliche, welcher zur vorübergehenden Reihe gedient hatte). Nach vorausgegangener 4tägiger Fütterung mit 400 Fleisch und 100 Speck pro Tag, wobei am 28. April noch 24,46 Grm.  $\bar{U}$  ausgeschieden wurden, erhält das Thier vom 29. April an 350 Fleisch und 100 Speck täglich, mit welcher Nahrung alsbald N-gleichgewicht eintritt. Den 4. Mai Beginn des Versuches Mittags 12 Uhr, circa 6 Stunden (mit einer 2stündigen Unterbrechung) dauernd. Während desselben kein Erbrechen, die Dyspnoë wird nur bis zur geringen Betheiligung der Kopfmuskeln und schwacher Cyanose der sichtbaren Schleimhäute gesteigert, da wegen der grossen Aufregtheit des Thieres eine weitere Vermehrung des Athemhindernisses nicht möglich erscheint. —

<sup>1)</sup> N-gehalt der Nahrung = 17,2 Gramm.

<sup>2)</sup> pr. Tag in dieser Reihe 7,34 fester Koth entleert mit 5,93 pCt. N, d. h. 0,43 N täglich in den Fäces.

<sup>3)</sup> Erster Versuch.

<sup>4)</sup> Zweiter Versuch.

Tabelle VI.

Datum.	Körpergewicht.	Fleisch und Fett.	Wasser aufgenommen.	Harnvolum.	Spec. Gew.	$\bar{U}$ nach Liebig.	N aus $\bar{U}$ berechnet.	Bemerkungen.
29. April	20390	350 Fl. u.	290	391	1031	21,62	10,09	
30. -	20470	100 Sp. <sup>1)</sup>	320	361	1034,5	23,68	11,05	
1. Mai	20605		220	342	1036	22,82	10,65	
2. -	20595		326	432	1032,5	25,22	11,77	
3. -	20320		444	308	1041	24,94	11,64	Temp. 38,65° C.
4. -	20620		0	464	1037	28,02	13,07	Versuch. T. M. 38,45, A. 38,1, 111,5 Fleischkoth <sup>2)</sup> .
5. -	20120		325	270	1036	21,84	10,19	T. 38,7.
6. -	20305		278	284	1039,5	22,89	10,68	
7. -	20460		152	289	1044	24,85	11,59	
8. -	20485		90	296	1043	24,15	11,27	
9. -	20445		165	274	1045	24,55	11,45	

Aus den vorstehenden Versuchen geht demnach hervor, dass eine Beschränkung der O-aufnahme von den Lungen aus in der That einen sehr erheblichen Einfluss auf die Menge des ausgeschiedenen Harnstoffs auszuüben vermag. Während bei dem Versuchsthier A am 6. und 7. Hungertage, d. h. also zu einer Zeit, wo die  $\bar{U}$ -ausscheidung bis zu jener im weiteren Verlauf des Hungers längere Zeit gleichbleibenden niedrigsten Stufe herabgesunken war, die mittlere Menge des in 24 Stunden secernirten Harnstoffs 9,44 Gramm betrug, stieg dieselbe am nächsten Tage, den 24. Aug. in Folge des gesetzten Eingriffs auf 13,83 Gramm, um am 25. Aug. die hohe Ziffer von 16,92 Gramm zu erreichen. Nehmen wir an, dass die Wirkung auf die  $\bar{U}$ -ausscheidung in diesem Falle sich bis zum 26. Aug., d. h. also noch 2 Tage über den Versuchstag hinaus äussert und dass die am 27. und 28. ausgeschiedenen Mengen wiederum der Norm entsprechen <sup>3)</sup>, so hat demgemäss das Thier an jenen ersteren 3 Tagen in Summa circa 15,0 Gramm  $\bar{U}$  mehr ausgeschieden, als nach der vor dem 8. Hungertage secernirten Menge

<sup>1)</sup> N-gehalt der Einnahmen = 12,1 Grm.

<sup>2)</sup> Vom 29. April bis 10. Mai täglich 6,63 fester Koth mit 6,02pCt. N, d. h. pro Tag 0,399 N im Koth.

<sup>3)</sup> Bekanntlich nimmt, wie aus den Untersuchungen Voit's hervorgeht, die vorher constante  $\bar{U}$ -ausscheidung an den späteren Hungertagen wiederum um ein Geringes zu.

zu erwarten gewesen wäre. Dies entspricht einem Mehrumsatz von etwas über 200,0 Gramm Muskelfleisch. — Bei dem ersten am Hunde B ausgeführten Hungerversuche, bei welchem die  $\ddot{U}$ -menge an den ersten 4 Hungertagen täglich um ein Geringes zunahm <sup>1)</sup>, stieg dieselbe am Tage des Experimentes, verglichen mit der am vorhergehenden beobachteten von 11,42 Gramm um beinahe 10 Gramm, nemlich auf 21,17, um noch am nächstfolgenden die excessive Höhe von 18,59 zu behaupten; im Mittel eine tägliche Steigerung von nahezu 50 pCt., selbst wenn wir die vom 7. Hungertage ab sich ergebende Mittelzahl von 13,34 Gramm zu Grunde legen. Dabei nach dem Abbrechen des Experimentes bis auf eine geringe, bald vorübergehende Mattigkeit keine Abnormität bei dem Thier zu entdecken und — worauf ich noch ganz besonders aufmerksam mache — die Körpertemperatur sich stets innerhalb der normalen Grenzen bewegend! — Ebenso beträchtlich ist die Zunahme der  $\ddot{U}$ -ausscheidung in dem dritten an diesem Thiere ausgeführten Versuche am 24. Oct., in welchem sie an zwei auf einander folgenden Tagen im Mittel gerade um 100 pCt. die vorher ausgeschiedene Menge übertrifft. Die Thatsache, dass die Mehrabgabe von Stickstoff in diesen 3 Versuchen sich über mehrere Tage hinaus erstreckt, bereitet der Erklärung keine Schwierigkeiten, sobald wir bedenken, einen wie erheblichen Eingriff auf das gesammte Gefässsystem wir durch unsere Experimente ausüben, ein Eingriff, welcher sicherlich in seinen Wirkungen über die verhältnissmässig kurze Versuchsdauer hinaus sich fortsetzend (vergl. das Verhalten der sichtbaren Gefässe beim Hunde A in Versuch I.) von den nachdrücklichsten Folgen auf die weitere Functionsfähigkeit der secernirenden drüsigen Organe begleitet ist. Neben der auf's Aeusserste verminderten Sauerstoffzufuhr ist es die Verengerung der kleinen Arterien und die Stauung des Blutes in den Venen, welche die zarten Epithelien der Niere in ihrer Ernährung so sehr schädigt, dass dieselben längere Zeit ausser Stande sind, den Harnstoff mit gewohnter Energie aus

<sup>1)</sup> Dieses wenngleich geringe Ansteigen der Harnstoffcurve beruht neben dem Fettreichthum des Thieres wohl zum Theil darauf, dass dasselbe bereits 3 Tage vor Beginn der Hungerreihe von seinem aus Brod, Speck und Milch bestehenden Futter nur wenig verzehrt hatte, mithin beim Anfang der Reihe sich schon in einem Zustande unvollkommener Inanition befand.

dem Blute anzuziehen und aus dem Körper zu eliminiren <sup>1)</sup>. — Scheinbar weniger schlagend sind die bei den im N-gleichgewicht befindlichen Thieren ausgeführten Experimente, ein Punkt, auf den oben bereits von uns hingewiesen wurde. Für die Beurtheilung der specielleren Momente, welche auf den geringeren Ausschlag bei diesen Versuchen, bei welchen das Athemhinderniss nur bis zur deutlich ausgesprochenen Dyspnoë mit wenig intensiver und nicht einmal andauernd vorhandener Cyanose gesteigert wurde, von Einfluss waren, verdient vielleicht noch folgende Ueberlegung eine gewisse Berücksichtigung. Aus den Untersuchungen Regnault's und Reiset's wissen wir, dass der Partiardruck der atmosphärischen Luft bis zu einem beträchtlichen Grade erniedrigt werden kann, ohne dass O-aufnahme und CO<sub>2</sub>-abgabe überhaupt eine Aenderung erleiden. Möglich nun, dass selbst nach einmal eingetretener Dyspnoë, welche das erste Zeichen des beginnenden Sauerstoffmangels ist, der Procentgehalt des Blutes an diesem Gase zunächst mit dem steigenden Athemhinderniss relativ langsam abnimmt, um erst bei einem gewissen Grade der Erniedrigung des Druckes der Lungenluft plötzlich und steil bis auf jenen Punkt herabzusinken, bei welchem ein längeres Leben der Thiere nicht mehr möglich ist. So allein vermag ich es wenigstens zu deuten, dass wenn die Athemnoth der hungernden Versuchsthiere einmal auf einen bestimmten Höhepunkt angelangt war, auf welchen sie ohne unmittelbare Lebensgefahr der Thiere dauernd oder wenigstens für längere Zeit erhalten werden konnte, nunmehr häufig eine weitere minimale Zunahme des Athemhindernisses genügte, um schnell jenen der Asphyxie vorübergehenden lähmungsartigen Zustand der Centralorgane des Circulations- und Respirationsapparates herbeizuführen. In diesem eigenthümlichen Verhalten der Curve, welche die Dissociationsgrösse des Hämoglobinsauerstoffs als Function der abnehmenden Spannung darstellt, ist also, wie ich glaube, vielleicht im Besondern noch die Ursache

<sup>1)</sup> Diese nachträgliche Mebrausscheidung von  $\overset{+}{U}$  wird in exquisiter Weise auch bei acuten fieberhaften Krankheiten nach dem Abfall der Temperatur als sogenannte epikritische Harnstoffausscheidung beobachtet und beruht hier, wie ich annehme, gleichfalls auf einer durch das Fieber bedingten Functionsschwäche der Nieren, für welche wir einen palpablen Ausdruck in den so häufig am Leichentisch zu constatirenden anatomischen Veränderungen der Epithelien haben.

dafür zu suchen, dass die Wirkungen des Sauerstoffmangels auf den N-Umsatz sich in der zweiten oben mitgetheilten Series von Versuchen so viel weniger deutlich documentirte, als in der ersten, an hungernden Thieren ausgeführt. Wie dem auch sei, so ist doch auch das Resultat dieser letztbesprochenen Experimente ein positives, welches sich erheblich günstiger gestaltet, wenn wir uns die nur wenige Stunden dauernde Beschränkung des Lungengaswechsels eine ganze 24stündige Periode in Wirkung denken, wobei alsdann die stattgehabte Mehrausscheidung von  $\ddot{U}$  mit dem vier- bis fünffachen zu multipliciren wäre. — Den Resultaten sämmtlicher oben angeführter Versuche ist die Thatsache, dass vermehrte Muskelarbeit ohne Einfluss auf die Grösse des N-Umsatzes sei, als ein ein für alle Mal bewiesenes Factum zu Grunde gelegt und die Mehrausscheidung von  $\ddot{U}$  daher lediglich von uns auf den O-mangel bezogen worden. Die Richtigkeit dieser Anschauung geht zum Ueberfluss noch aus der beim Hunde B ausgeführten zweiten Hungerreihe hervor, in welcher zum Vergleich am 21. Oct., d. i. am 5. Hungertage, ein sechsständiger Versuch mit nur geringer Beschränkung des Lungengaswechsels und am 24. Oct., also am 8. Tage der Inanition ein solcher von nur dreistündiger Dauer, aber mit mehrfacher Steigerung des Athemhindernisses bis fast zur completeen Asphyxie instituiert worden war. Der Mehraufwand an Muskelthätigkeit war in letzterem Versuche zweifellos geringer, als in ersterem und trotzdem der Erfolg des Experimentes ein viel beträchtlicherer. — Von den Erscheinungen, welche die Thiere, speciell die hungernden, als unmittelbare Folge der beschränkten Athmung darboten, sei noch das während des Experimentes fast gänzliche Sistiren der Harnsecretion erwähnt, welches die Folge der unter der Kohlensäureanhäufung stattfindenden Verengerung der kleineren Nierenarterien und des dadurch bedingten verminderten Blutzufusses zu den Glomeruli ist. Dass die später eintretende, häufig nicht unbeträchtliche Vermehrung der Diurese, wie z. B. in dem beim Hunde B am 24. Oct. vorgenommenen Versuch nicht als ursächliches Moment für die Steigerung der  $\ddot{U}$ -ausscheidung angezogen werden darf, erhellt u. A. aus Versuchsreihe II., in welcher das Thier am 9. Hungertage trotz der nicht unbeträchtlichen Zunahme der Harnmenge dieselbe Quantität an  $\ddot{U}$  wie am vorhergehenden Tage ausschied. Dieser



Tag ist dadurch noch ganz besonders interessant, dass an demselben das vorher in steter Abnahme begriffene Körpergewicht unter dem Einfluss der sehr grossen Menge eingeführten Wassers um nicht weniger als 813 Gramm ansteigt. — Es würde sich nunmehr noch fragen, ob die von uns in den obigen Versuchen angenommene Wirkung der verminderten O-zufuhr nicht vielleicht zum Theil auf Rechnung der gehemmten  $\text{CO}_2$ -ausscheidung zu schieben sei. Wenngleich diese Frage erst durch eine Reihe besonderer Experimente zu entscheiden ist, so sei doch hier bereits im Voraus auf die weiter unten mitzutheilenden Untersuchungen hingewiesen, welche darthun, dass eine Steigerung des N-umsatzes ebenso wie in Folge des gestörten Lungengaswechsels auch nach anderen Eingriffen beobachtet wird, welche nicht mit  $\text{CO}_2$ -anhäufung im Blute verbunden sind, dagegen gleichfalls die O-aufnahme, resp. Uebertragung an die Gewebe beschränken. Als sicher kann es dagegen gelten, dass die unter dem Einfluss der behinderten  $\text{CO}_2$ -ausscheidung stattfindende Contraction der kleineren Gefässe, welche den Zufluss von arteriellem Blut zu den Geweben herabsetzen muss, die Wirkung des gehemmten Lungengaswechsels auf indirectem Wege unterstützt. —

### III. Ueber den Einfluss der Kohlenoxydgasvergiftung auf den N-umsatz.

Um die Wirkung der verminderten O-zufuhr auf den Eiweisszerfall unter dem Einfluss einer Substanz zu prüfen, welche die Blutkörperchen unfähig macht, in normaler Weise den Sauerstoff in den Lungen zu binden, lag es am nächsten das Kohlenoxydgas in Anwendung zu ziehen. Ich habe dasselbe in sehr verdünnter Form von den Thieren einathmen lassen, indem ich ein grösseres Quantum Luft von bekanntem Volumen mit einer gemessenen Menge Kohlenoxydgas mischte und auf diese Weise Gasgemenge von verschiedenem, aber bekanntem Procentgehalt an Kohlenoxyd herstellte. Das zu athmende Gemenge befand sich in dem bereits von Traube <sup>1)</sup> zu seinen Versuchen benutzten circa 110 Liter fassenden grossen Gasometer, welches nach Art des Hutchinson'schen Spirometers construirt mit dem Inspirationsventil zweier grosser mit sehr weiten

<sup>1)</sup> Traube, Gesammelte Beiträge zur Pathologie und Physiologie I, S. 398.

Glasröhren und Schläuchen versehener Müller'scher Flaschen verbunden wurde. Eine vollkommen dicht schliessende Schnauzenkappe, welche den Thieren vorgebunden wurde, stand durch einen gleichfalls sehr weiten Schlauch mit dem Gabelrohre der beiden Wasserventile in Verbindung. Bei dieser Anordnung konnten die Hunde ohne Anstrengung das in der leicht beweglichen Trommel des Gasometers befindliche Gemenge einathmen, während der Expirationsstrom nach aussen abgeleitet wurde. Ich brauche kaum zu erwähnen, dass das CO-gas, welches aus Oxalsäure und concentrirter Schwefelsäure dargestellt und in 3 grossen, halb mit Wasser vermischte Natronlauge enthaltenden Woulf'schen Flaschen gewaschen wurde, vollkommen kohlenäurefrei war. Bei der eminenten Giftigkeit des Kohlenoxydes wurden, um eine protrahirtere Wirkung zu ermöglichen, nur Gasgemenge von  $\frac{1}{2}$ —5 pCt. in Anwendung gezogen, welche in grösseren Pausen 1—5 Minuten lang eingeathmet wurden. Aus den Untersuchungen Traube's<sup>1)</sup> wissen wir, dass die Wirkung des CO-gases auf den Circulationsapparat sich in mehreren, deutlich von einander trennbaren Stadien äussert. Während in dem ersten derselben Pulsfrequenz und arterieller Druck, letzterer nach einem unmittelbar vorhergehenden, aber nur kurze Zeit andauernden Sinken schnell gemeinsam in die Höhe gehen, folgt hierauf ein zweites, indem beide ebenso rapide wieder zur Abscissenaxe abfallen und zwar bis auf einen Punkt, der erheblich niedriger liegt, als der vor dem Beginn der Einathmungen beobachtete. Das erste Ansteigen des Druckes und der Pulsfrequenz bezieht Traube auf eine abnorme Erregung des vasomotorischen Centrums unter dem Einfluss des CO, die demselben sich anschliessende Verminderung beider auf eine Reizung des Hemmungsnervensystems des Herzens, während er die der Zunahme des Druckes vorausgehende kurze Phase der Erniedrigung desselben von einer directen schwächenden Wirkung des Gases auf den Herzmuskel abhängig macht. Jenem zweiten eben erwähnten Stadium schliesst sich alsdann noch ein weiteres drittes an, in dem die erniedrigte Pulsfrequenz und der Druck wiederum ansteigen, welches wir indess hier unberücksichtigt lassen. — Ich liess in meinen Versuchen stets eine Unterbrechung dann eintreten, sobald die Vergiftung bis zu dem zweiten, durch die Vaguserregung sich kund-

<sup>1)</sup> l. c. S. 445 u. ff.

gebenden Stadium vorgeschritten war. Häufig beobachtete ich zugleich mit dem Eintritt der Pulsverlangsamung oder unmittelbar nach demselben ein Aufhören der conjunctivalen Sensibilität und einige Male kamen bereits in dieser frühen Periode jene von Traube zuerst entdeckten Doppelpulse, welche man als Pulsus bigeminus bezeichnet, zum Vorschein, beides Symptome, welche die unmittelbarste Lebensgefahr der Versuchsthiere anzeigen. Eine weitere Steigerung der Wirkung habe ich bei der von mir angewandten Art der Application des Gases wohlweislich unterlassen, weil plötzlich eintretende Herzparalyse nach meinen Beobachtungen die Folge davon sein kann. In dem Fortfall der conjunctivalen Reflexerregbarkeit hat man demnach ein willkommenes Zeichen, welches zum momentanen Abbrechen der Einathmungen mahnt. — Die weiteren Intoxicationerscheinungen, welche die Thiere noch darboten, wenn die Vergiftung bis zu diesem Punkte vorgeschritten war, bestanden in einer bisweilen sehr erheblichen, meist aber schnell vorübergehenden Betäubung, nach deren Aufhören kurze Zeit eine geringe Schwäche in den Hinterextremitäten, verbunden mit leichtem Schwancken im Gange und deutlichem Schwindelgefühl zurückblieb. Eine halbe, höchstens eine Stunde später, hatten sich die Thiere meist soweit wieder erholt, dass denselben von dem ihnen verursachten Eingriff nur wenig mehr anzumerken war und die Einathmungen jetzt wiederum aufgenommen werden konnten. — Leider war es mir äusserer Verhältnisse halber nicht möglich, die an im N-gleichgewicht befindlichen Hunden gewonnenen Resultate durch Versuche an hungernden zu vervollständigen. Ich gebe nun wiederum einen kurzen Auszug aus den Versuchsprotocollen. —

I. Versuchsreihe. Hund C (s. vor. Absch.). Nach vorherigem gemischten Fressen und eintägigem Hunger vom 30. December ab täglich 500 Fleisch und 100 Speck, womit alsbald nahezu N-gleichgewicht eintritt. — Am 9. Januar um 1 Uhr 15 Min. Beginn der Einathmung eines 1procentigen Gemenges von dem circa 30 Liter geathmet werden. Pulsfrequenz vorher = 84, nach Aufhören der Einathmung = 122. — Von 2 Uhr 30 Min. ab Wiederaufnahme des Versuches. Es werden circa 60 Liter eines  $\frac{1}{2}$ procentigen Gemenges geathmet und der Hund um 3 Uhr in leicht betäubtem Zustande in den Käfig zurückgebracht. Um 7 Uhr 35 Min. Abends athmet das Thier noch 30 Liter desselben Gemenges, worauf wegen eintretenden Erbrechens der Versuch abgebrochen wird; 179 hüpfende Pulse; das Thier leicht betäubt, frisst bald darnach das Erbrochene wieder auf. Den 10. Januar früh befindet sich dasselbe in völlig normalem Zustande. In dem Harn dieses und der folgenden Tage keine Spur von Zucker nachweisbar.

Tabelle VII.

Datum.	Körpergewicht.	Fleisch und Fett.	Wasser aufgenommen.	Harnvolumen.	Spec. Gew.	† Ü nach Liebig.	Bemerkungen.
4. Jan.	19630	500 Fl. u.	535	803	1023	36,14	
5. -	19565	100 Sp. <sup>1)</sup>	580	785	1024,5	38,1	
6. -	19570		660	710	1025,5	37,86	
7. -	19675		545	745	1028	39,03	
8. -	19515		595	860	1023	38,01	117,5 Koth <sup>2)</sup> .
9. -	19605		415	880	1028	41,93	CO geathmet.
10. -	19375		608	690	1027	39,05	
11. -	19515		565	868	1025	40,36	
12. -	19435		609	880	1024,5	39,95	
13. -	19360		600	876	1023,5	36,70	
14. -	19365		595	780	1024,5	36,89	
15. -	19345		600	790	1023	34,76	
16. -	19240		600	650	1029,5	36,53	103,8 Koth.

II. Versuchsreihe. Hund C. — Nach vorübergehender Fütterung mit täglich 350 Grm. Fleisch und 50 Grm. Speck vom 4. März ab pro Tag 300 Fleisch und 50 Speck, womit vom ersten Tage ab nahezu N-gleichgewicht eintritt. Am 6. März um 12 Uhr 43 Min. Mittags Beginn der Einathmungen eines  $\frac{1}{2}$  procentigen Glasgemenges. Puls vorher = 68—70. Temperatur in den vorhergehenden Wochen wiederholtlich gemessen, schwankt zwischen 38,7 und 39,2° C. — In der Folge wird abwechselnd ein  $\frac{1}{2}$  und 1 procentiges Gemenge geathmet. Die Pulsfrequenz steigt unmittelbar nach Beginn des Versuches auf 135 und bewegt sich später zwischen 170 und 200. Zu keiner Zeit wird die Narcose bis zum Verschwinden der conjunctivalen Reflexerregbarkeit gesteigert. Dauer des ganzen Versuches (mit Einschluss einer 2stündigen Pause von 2 Uhr 33 Min. bis 4 Uhr 38 Min.) bis Abends 7 Uhr 24 Min. Während dieser Zeit athmet das Thier mit fast regelmässigen je 10 Minuten andauernden Pausen 17 mal; Dauer einer jeden Einathmung im Mittel etwa 4—5 Minuten betragend. Ziemlich reichlicher Speichelfluss. Während des Versuches findet durch ein Versehen ein nicht ganz unbeträchtlicher Verlust von Harn statt. Im Harn dieses, sowie der folgenden Tage weder durch die Trommer'sche, noch durch die Gährungsprobe Zucker, auch nur in Spuren, nachweisbar; ebenso giebt die Untersuchung mit dem Polarisationsapparat ein negatives Resultat. —

Am 15. März Wiederholung des Versuches. Derselbe beginnt um 12 Uhr 49 $\frac{1}{2}$  Min. Mittags mit Einathmung eines 2 procentigen Gemenges. Um 2 Uhr 2 Min. setzt, nachdem bis dahin in grösseren Intervallen etwa 120 Liter eingeathmet waren, der immer kleiner werdende Cruralpuls plötzlich aus; das Thier streckt sich, die sichtbaren Schleimbäute werden deutlich, wenngleich nicht sehr intensiv cyanotisch. Völlige Respirationslosigkeit und Insensibilität der Corneae, Zunge hängt intensiv

<sup>1)</sup> N-gehalt der Nahrung = 17,2 Grm.

<sup>2)</sup> in dieser Reihe pro Tag 5,65 trocknen Koth mit 0,31 Gr. N (= 5,56 pCt.) entleert,

roth zum Munde heraus. Nach Einleitung der künstlichen Respiration geht dieser Zustand schnell vorüber, so dass kurze Zeit darauf das Thier mit geringer Unterstützung bereits wieder aufrecht stehen kann. Puls = 207 in der Minute. Es erfolgt nun eine 2stündige Pause, nach deren Ablauf die Athmungen mit einem  $1\frac{1}{2}$ procentigen Gemenge wieder aufgenommen werden. Pulsfrequenz 4 Uhr 15 Min. = 160. Der Versuch wird um 6 Uhr 50 Min., nachdem im Ganzen etwa 250 Liter des  $1\frac{1}{2}$ procentigen verbraucht worden sind, abgebrochen. Puls schwankt in der letzten Stunde zwischen 200 und 240. Nach Beendigung des Versuches ist das Thier zwar ziemlich matt, steht indess ohne Unterstützung, wenngleich mit den Zeichen deutlichen Schwindels.

Tabelle VIII.

Datum.	Körpergewicht.	Fleisch und Fett.	Eingenommenes Wasser.	Harnvolum.	Spec. Gew.	$\frac{+U}{+}$ nach Liebig.	$\frac{+U}{N}$ aus U berechnet.	N direct nach Schneider-Seegen.	Bemerkungen.
1. März	19970	350 Fl. u.	128	323	1042	25,38	11,84	—	
2. -	19830	50 Sp.	244	293	1043	23,08	10,77	—	
3. -	19910		230	354	1035	23,15	10,80	—	
4. -	19835	300 Fl. u.	220	336	1034,5	21,97	10,25	—	
5. -	19795	50 Sp. <sup>1)</sup>	283	318	1038	22,89	10,68	—	Temp. 38,6° C.
6. -	19765		100	362? <sup>2)</sup>	?	26,07	12,16	12,37	T. M. 38,6, A. 38,8° C. CO geathm. 87,1 Koth.
7. -	19175		322	306	1039	25,06	11,69	—	T. 38,9.
8. -	19140		483	245 ?	1039	19,11?	8,92?	—	Beim Auffangen des Harns erhebl. Verlust.
9. -	19495		325	322	1037,5	22,98	10,72	—	T. 38,6° C.
12. -	19400		246	280	1043	22,34	10,42	—	Die Bestimmungen der beiden vorhergehend. Tage verunglückt.
13. -	19450		172	274	1044	22,63	10,56	—	T. 38,65° C.
14. -	19420		138	309	1041	22,80	10,64	—	
15. -	19365		80	436	1040,5	27,64	12,87	12,85	CO geathm. 86,9 Koth.
16. -	18855		205	326	1036	25,16	11,74	11,67	T. M. 38,75, A. 38,9.
7. -	18850		140	232	1044,5	19,99	9,32	9,53	T. 38,7.
8. -	18825		374	280	1042,5	22,79	10,63	10,95	

III. Versuchsreihe. — Hund D. Grosser gelber Hund. — Bereits 4 Tage vor Beginn der Untersuchungsreihe täglich 400 Grm. Fleisch und 70 Grm. Speck, wobei am 12. Juni 29,1 Grm.  $\frac{+U}{+}$  ausgeschieden wurden. — Beginn des Experimentes am 21. Juni Mittags 1 Uhr 30 Min. mit Einathmung eines 4procentigen Gemenges. Puls vorher 90, bald darauf 144 in der Minute. Von 2 Uhr 32 Min. ab wird ein 5procentiges Gemenge geathmet. Zu wiederholten Malen wird während dieses Versuches die Wirkung des Gases bis zu deutlicher Verlangsamung des Pulses — die Frequenz desselben schwankte zwischen einigen 40 Schlägen in der

<sup>1)</sup> N-gehalt der Nahrung = 10,3 Grm.

<sup>2)</sup> Verlust beim Aufsammlen des Harns. — Vom 4. März ab täglich 5,36 festen Koth mit 0,29 Grm. N (= 5,42pCt.) entleert.

Minute und 200 — sowie eintretender Insensibilität der Corneae gesteigert, worauf alsdann jedesmal ein nur kurz dauernder Zustand von Somnolenz eintritt. Im Ganzen athmet das Thier 75 Liter des 4procentigen und 105 Liter des 5procentigen Gemenges. Ende des Versuches 6 Uhr 21 Min. Nachm.; derselbe war durch eine grössere 2stündige Pause unterbrochen. Körpertemperatur an diesem Tage vor Beginn der Einathmungen = 38,9° C. Am nächsten Tage, den 22. Juni ist das Thier sehr schwach, schwankt beim Gehen und verzehrt sein Fressen ohne Gier. Von der vorgesetzten Menge Speck werden nur 30 Grm. aufgenommen. Kein besonderes Durstgefühl. Temperatur Mittags = 39,7° C., Abends = 39,1°. Auch am 23. Juni zeigt sich der Hund noch ungemein scheu und schwach. Temperatur Morgens = 39,15° C., Mittags = 38,95°, Abends = 39,1°. Pulsfrequenz schwankt zwischen 70 und 80. — Am 24. Juni Abends, an welchem Tage die in der Vagina gemessene Temperatur = 38,9° C., die Pulsfrequenz Mittags = 75 Schläge in der Minute betrug, wird, nachdem das Thier während dieses Tages keine besondere Abnormität gezeigt hatte, zum ersten Male eine fast totale Blindheit desselben constatirt. Den nächsten Morgen (25. Juni) wird der Hund regungslos und laut stöhnend im Käfig vorgefunden, in welchem über Nacht Harn- und Kothenleerung stattgefunden hat. Temperatur früh 8 Uhr = 39,8° C. Puls 138 in der Minute. Völlige Apathie und Reactionslosigkeit, starkes Zittern. Am Augenhintergrund mit Hülfe des Ophthalmoskops nichts Abnormes zu bemerken. — Es bildet sich nunmehr im Laufe dieses Tages unter Temperatursteigerung ein zweifellos fieberhafter Zustand heraus, welcher bis über den folgenden Tag hinfortdauert. Temperatur am 25. Juni Mittags = 42,3° C., Abends 7 Uhr = 41,8. Puls = 240. Am Abend tiefes Coma, die Arterien ungemein enge, die Pulswelle sehr klein; fast völlige Reactionslosigkeit selbst gegen starke sensible Reize. In diesem Zustande werden sowohl am 25. wie am 26. zu wiederholten Malen eigenthümlich rhythmische Bewegungen der Vorder- und Hinterextremitäten beobachtet, welche am meisten den pendelartigen Bewegungen beim Laufen ähneln und ganz den Eindruck des Unwillkürlichen und Zwangsweisen machen. Dasselbe Phänomen wurde während der Narcose auch in den verschiedenen mit dem Hunde C vorgenommenen Versuchen, sowie bei einigen anderen Thieren, welche ich gelegentlich zu anderen Zwecken mit CO vergiftet hatte, beobachtet. — Erst am 27. Juni ist der Hund wieder soweit zu sich gekommen, dass er die ihm vorgesetzte Milch allein säuft; es machen sich indess noch intensive Störungen der cerebralen Thätigkeit bemerkbar. Wenn das völlig erblindete Thier, welches beim Gehen immer noch stark schwankt und an den Wänden tastend sich langsam vorwärts bewegt, mit dem nach abwärts geneigten Kopf an irgend einem Hinderniss, z. B. an einer Ecke anstösst, so verharrt es Minutenlang in absoluter Regungslosigkeit, die Stirn an den betreffenden Gegenstand des Anstosses angepresst, um dann plötzlich, wie aus einem Schlaf erwachend seine Wanderung fortzusetzen, bis bei einem neuen sich ihm in den Weg stellenden Hinderniss dasselbe Spiel von Neuem sich wiederholt. Von jenen unwillkürlichen Reitbahnbewegungen, welche neuerdings Munk<sup>1)</sup>, wie es scheint als Symptom einer Basilar meningitis in Folge von Kohlenoxydvergiftung bei einem

<sup>1)</sup> Dieses Archiv. Bd. LXIII.

Hunde beobachtete, konnte in dem vorliegenden Falle nichts bemerkt werden. Die Pupillen zeigten sich an diesem Tage von normaler Weite und Reaction; Lähmungen oder Alteration der Sensibilität waren nicht zu constatiren. Am 30. Juni war der Zustand soweit gebessert, dass der Hund mit Ausnahme der Blindheit und der dadurch bedingten Unsicherheit im Gang keine abnormen Erscheinungen mehr darbot; Temperatur und Pulsfrequenz in den letzten Tagen normal. In den folgenden Wochen hebt sich der Ernährungszustand ganz beträchtlich; es restirt aber eine nicht unerhebliche Störung des Gesichtssinnes. — Auch in diesem Falle konnte Zucker im Harn zu keiner Zeit nachgewiesen werden. —

Tabelle IX.

Datum.	Körpergewicht.	Fleisch und Fett	Wasser aufgenommen.	Harnvolum.	Spec. Gew.	† Ü nach Liebig.	N aus † Ü berechnet.	Bemerkungen.
16. Juni	—	400 Fl. u.	?	230	1058,5	27,66	12,91	
17. -	19940	70 Sp. <sup>1)</sup>	165	232	1059	27,70	12,52	
18. -	19990		284	274	1048,5	27,72	12,93	
19. -	20160		75	286	1052,5	28,90	13,48	
20. -	20085		120	279	1051,5	28,78	13,45	
21. -	20055		0	440	1051 ?	30,32	14,15	CO geathmet, 112,0 Koth <sup>2)</sup> .
22. -	19365	400 Fl. u. 30 Sp.	334	486	1042	37,61	17,55	
23. -	19335	400 Fl. u.	300	338	1046,5	30,69	14,32	
24. -	19405	70 Sp.	355	517	—	34,26	15,98	

Wie der Leser aus den eben mitgetheilten Tabellen ersieht, ist also auch das CO-gas von unzweifelhafter Wirkung auf die Grösse des N-umsatzes. Die Steigerung der Harnstoffausscheidung, welche sich in der mit dem Hunde C angestellten zweiten Versuchsreihe beide Mal über zwei Tage hinaus erstreckt, beträgt in dem Versuch vom 6. März in Summa 6,27 Gramm † Ü über dem Mittel der beiden vorhergehenden Tage (= 22,43 Gr.), demnach ein tägliches Plus von nahezu 14 pCt.; in dem Versuch vom 15. März = 7,62 Gramm † Ü über der vom 12. bis incl. 14. ausgeschiedenen mittleren Menge von 22,59 Gramm, also ein tägliches Plus von 16,8 pCt. Etwas protrahirter und darum weniger in die Augen springend gestaltet sich die Wirkung in dem ersten bei dem nehmlichen Hunde ausgeführten Experiment. Die Rechnung ergibt hier vom 4. bis 8. Januar eine mittlere tägliche Ausscheidung von

<sup>1)</sup> N-gehalt der Einnahmen = 13,7 Grm.

<sup>2)</sup> pro Tag 7,3 festen Koth mit 0,43 N (= 5,92pCt.) entleert.

37,82 Gramm, also etwas mehr, als der Gleichgewichtszahl entsprechen würde. Unter dem Einfluss des CO werden aber vom 9. bis 12. incl. in Summa 10,01 Gramm  $\bar{U}$  über dieser Mittelzahl ausgeschieden, worauf in den nächsten Tagen die Menge des täglich secernirten  $\bar{U}$  abnimmt und am 16. Januar sogar unter die Gleichgewichtszahl sinkt. Beim Hunde D beträgt die Mehrabgabe vom 21. bis 23. Juni incl. in Summa 14,17 Gramm  $\bar{U}$  über der vom 16. bis 20. beobachteten mittleren täglichen Menge von 28,15 Gramm, wobei allein auf den 22. Juni eine Steigerung von 9,46 Gramm oder 33,6 pCt. der Normalzahl kommt, welche allerdings, da an diesem Tage 40 Gramm Speck weniger als am vorhergehenden aufgenommen wurden, möglicher Weise um ein Geringses zu hoch ausgefallen ist. Dass das Maximum der Mehrausscheidung hier erst auf den Tag nach der Vergiftung fällt, ist augenscheinlich auf die nicht geringe Alteration des Indigestionsapparates zurückzuführen, welche sich in der verminderten Fresslust des Thieres äusserte und die wohl eine verlangsamte Resorption der im Darm befindlichen Nahrung am Versuchstage zur Folge hatte, so dass an diesem die abnorme Steigerung des N-Umsatzes nicht genügend zum Ausdruck zu kommen vermochte. Zum Theil auch mag die Ursache davon in den die Vergiftung überdauernden Störungen seitens des Gefässapparates zu suchen sein, von welchen gleichfalls die in den beim Hunde C ausgeführten Experimenten beobachtete, mehrere Tage anhaltende Prolongation der Wirkung abhängig erscheint. Ich halte es für zweifellos, dass die beim Hunde D beobachtete Steigerung des Eiweissumsatzes unabhängig von der erst am 24. Juni zum sichtbaren Ausdruck kommenden und von da ab mit deutlichen Fiebererscheinungen verlaufenden Cerebralaffectio<sup>n</sup> stattgefunden hat. Es geht dies eines Theils aus der Curve der täglichen Harnstoffausscheidung, welche am 22. ihr Maximum erreicht und am 23. einen beträchtlichen Abfall zeigt, sowie anderen Theils aus dem Fehlen aller Fiebererscheinungen an den ersten beiden Tagen nach der Vergiftung hervor. Speciell war die Temperatur des Thieres an diesen Tagen eine sich in ganz normalen Breitengraden bewegende und ebenso zeigte die zu wiederholten Malen gemessene Pulsfrequenz bis auf eine geringe Steigerung am 22. früh keine Zunahme über die Norm. Dagegen scheint



es zweifelhaft, ob die am 24. beobachtete Menge der  $\ddot{U}$ -ausscheidung nicht bereits auf Rechnung des sich nunmehr entwickelnden pathologischen Prozesses zu setzen sei. Welcher Natur der letztere war, ob es sich um eine Affection der Hirnhäute oder der Hirnsubstanz selber, vielleicht eine Hämorrhagie mit Erweichung und secundärer Entzündung, wie beide im Gefolge von Kohlenoxydintoxicationen nicht selten beobachtet werden, handelte, lasse ich dahingestellt sein. — Im Allgemeinen ist die Steigerung der  $\ddot{U}$ -ausscheidung bei den CO-Versuchen auch absolut eine geringere, wie die in den oben mitgetheilten Experimenten über die Wirkung des behinderten Lungengaswechsels bei hungernden Hunden. Möglicher Weise liegt dies zum Theil an dem Applicationsmodus des Giftes, sowie an einer gewissen Resistenz des thierischen Organismus gegen dasselbe im Gegensatz zum menschlichen; wenigstens ist es mir in meinen Versuchen nie gelungen eine auch nur wenige Stunden anhaltende Narcose von der Tiefe, wie sie beim Menschen nach Kohlendunstvergiftung ganz gewöhnlich vorkommt, zu erzielen, obwohl die anderweiten Intoxicationserscheinungen, namentlich von Seiten des Gefässapparates selbst bei kurz dauernder Einathmung der von mir angewandten so verdünnten Gemenge häufig überaus drohender Natur waren. Die Thatsache, dass Kohlenoxydgas eine Einwirkung auf die Grösse des N-umsatzes auszuüben vermag, ist übrigens bereits von Naunyn <sup>1)</sup> constatirt worden, allerdings von einem ganz anderen Gesichtspunkte aus, als derjenige ist, von welchem ich bei der Anwendung des Giftes ausging. Naunyn stellte sich die Frage, ob die in einer Reihe von Fällen von Diabetes mellitus beim Menschen unzweifelhaft stattfindende Steigerung des Eiweisszerfalls auch beim künstlichen Diabetes zu beobachten sei und hier eventuell primär eine Quelle für die Zuckerbildung abgäbe. Er ging dabei von dem Gesichtspunkt aus, dass die Glycogenbildung in der Leber erwiesener Maassen nicht nur von der Zufuhr N-freier, sondern auch N-haltiger Substanzen beeinflusst wird und letztere daher mit das Material für einen Theil des im Organismus gebildeten Zuckers liefern. Da ferner zu einer gewissen Periode und unter bestimmten Verhältnissen, z. B. im Hungerzustande oder bei Zufuhr lediglich

<sup>1)</sup> Naunyn, Beiträge zur Lehre vom Diabetes mellitus. Archiv f. experim. Pathologie und Pharmacologie. Bd. 3.

N-haltiger Nahrung auch beim Diabetes mellitus des Menschen vorwiegend zerfallendes Eiweiss das Substrat für die Zuckerausscheidung bildet, so mag auch von diesem Standpunkt aus die von ihm gestellte Frage als nicht ganz unberechtigt erscheinen. Leider hat nun Naunyn in seinen Versuchen, welche er von Jeanneret ausführen liess, das Kohlenoxyd als Mittel zur Erzeugung des artifi- ciellen Diabetes gewählt. Er würde bei Anwendung einer anderen Methode zur Hervorrufung desselben wahrscheinlich zu einem anderen Resultate gelangt sein. Es ist nemlich a priori viel plausibler, dass die Mehrausscheidung von  $\overset{+}{U}$  beim Diabetiker, so weit dieselbe nicht von der Mehraufnahme von Nahrung abhängt, lediglich ein secundäres Phänomen ist, bedingt durch die abnorme Anhäufung von Zucker in den Säften und Geweben. Der bei Thieren künstlich erzeugte Diabetes ist wie bekannt eine vorübergehende Erscheinung und beruht allem Anschein nach in erster Linie nur auf einer Ueberführung des Leberglycogenvorraths in Zucker. Bei Mangel des Glycogens erweist sich zum Mindesten der Zuckerstich als wirkungslos, wie dies bei hungernden Kaninchen der Fall ist, bei welchen unter dem Einfluss der Inanition das Leberglycogen allmählich schwindet. Würde beim künstlichen Diabetes Eiweiss primär in abnormer Menge zerfallen und das Material für die Zuckerausscheidung mitliefern, so wäre das zuletzt angeführte Factum gar nicht verständlich, ein Einwand, über den sich Naunyn leicht mit der Bemerkung hinwegsetzt, dass beim Hungerthier wegen des Darniederliegens des Stoffwechsels eine Steigerung des N-umsatzes unter dem Einfluss des sonst Diabetes bewirkenden Eingriffs nicht stattfindet. Zu dem geht aber aus meinen eigenen Versuchen mit Bestimmtheit hervor, dass CO auch ohne Zuckerausscheidung vermehrte  $\overset{+}{U}$ -ausscheidung zur Folge haben kann. Ich lasse es unerörtert, ob das Fehlen von Zucker im Harn meiner Versuchsthiere, dessen Auftreten ich unter anderen Verhältnissen nach CO-Vergiftung gleichfalls zu constatiren vermochte, seine Ursache in der Art der Ernährung der Thiere hatte und begnüge mich mit der Hervorhebung, dass der Zuckernachweis in allen Fällen sowohl mit der Trommer'schen, als auch mit der Gährungsprobe (unter Anstellung der nöthigen Controlversuche) und mit Hilfe des Polarisationsapparates versucht wurde, allerdings immer mit negativem Resultate. Da die Mehrausscheidung von  $\overset{+}{U}$  ebenso wie nach Kohlenoxyd in

Folge einer Behinderung des Lungengaswechsels und unter dem Einfluss von Blutentziehungen (s. den folg. Absch.), d. h. unter Umständen, wo von Zuckerausscheidung gar nicht die Rede ist, eintritt, so erblicke ich die Ursache dieser Erscheinung allein in der verminderten Sauerstoffzufuhr zu den Geweben. —

Ehe wir diesen Abschnitt verlassen, haben wir noch kurz die Frage zu beantworten, ob die bei den hier, sowie bei den im vorigen Paragraphen mitgetheilten Experimenten constatirte Mehrabgabe von N in der That auf einer vermehrten Ausscheidung von  $\overset{+}{U}$  beruht, oder ob nicht das Auftreten anderer N-haltiger Körper, welche gleichfalls der regressiven Metamorphose angehören, aber höhere Glieder dieser darstellen, d. h. kohlenstoffreicher als  $\overset{+}{U}$  sind, derselben zu Grunde liegt. Die grosse Uebereinstimmung der in Tabelle II. mitgetheilten  $\overset{+}{U}$ -bestimmungen nach Bunsen, sowie der in Tabelle I., III. u. VIII. angeführten directen N-bestimmungen nach Schneider-Seegen mit den durch die Titrimethode gewonnenen Werthen scheint gegen die letztere Möglichkeit zu sprechen. Als sicher erwiesen erachte ich es zum Mindesten, dass Leucin und Tyrosin, welche wir unter gewissen am Krankenbett zur Beobachtung kommenden Verhältnissen den  $\overset{+}{U}$  fast gänzlich ersetzen sehen und deren Auftreten im Harn man stets mit einer Herabsetzung der oxydativen Vorgänge in Verbindung gebracht hat, bei den von mir behufs Beschränkung der O-zufuhr in Anwendung gezogenen Methoden im Harn nicht vorkamen. Weder ist es mir gelungen, die beiden angeführten Amidosäuren in den Kohlenoxydharnen direct nachzuweisen, noch treten dieselben, wie die Bunsen'schen Bestimmungen ergeben haben, bei den Versuchen mit Behinderung des Lungengaswechsels im Harn auf, da, wie Schultzen und Nencki<sup>1)</sup> gezeigt haben, sowohl die Amide als auch die Amidosäuren durch ammoniakalische Chlorbaryumlösung nicht zersetzt werden. Dagegen erblicke ich in meinen Experimenten eine erneute Bestätigung dafür, dass der Vorgang der Eiweisszersetzung in erster Linie ein Spaltungsprozess ist, welcher unabhängig von der oxydirenden Einwirkung des Sauerstoffs vor sich geht und glaube, dass der weitere Prozess der Harnstoffbildung aus den primär entstandenen Spaltproducten, wenn überhaupt, so nur mit geringer O-aufnahme verknüpft ist.

<sup>1)</sup> l. c. p. 130.

#### IV. Die Aenderungen des Stoffwechsels im Gefolge von Blutentziehungen.

Das Verhalten des Stickstoffumsatzes nach Wegnahme einer grösseren Quantität von Blut aus dem Gefässsystem eines Thieres ist bereits vor einigen Jahren von Bauer <sup>1)</sup> zum Gegenstande einer grösseren Untersuchung gemacht worden. Bauer wollte sich darüber klar werden, auf welche Weise die Fettanhäufung in den Organen, welche man nach Blutverlusten und im Gefolge von Anämie aus anderen Ursachen sehr häufig beobachtet, zu Stande kommt. Er hat in Folge dessen bei seinen an Hunden ausgeführten Experimenten nicht nur das Verhalten des Umsatzes der N-haltigen, sondern auch dasjenige der N-freien Körper in den Kreis der Untersuchung gezogen. Letzteres ist wie bekannt nur bei gleichzeitiger Anwendung einer sicheren Methode zur Ermittlung der Grösse des respiratorischen Gasaustausches möglich, wie solche beispielsweise in der Benutzung des von Pettenkofer construirten Respirationsapparates gegeben ist. Die Versuche Bauer's wurden sowohl an gefütterten wie an hungernden Thieren ausgeführt. Einem etwa 20,0 Kilo schweren Hunde, welcher sich mit einer Nahrung von 500 Gramm Fleisch und 100 Gramm Speck im N-gleichgewicht befand und im Mittel täglich 34,5 Gramm  $\bar{U}$  <sup>†</sup> secernirte, wurden am 7. Tage der Fütterung, an welchem die Harnstoffausscheidung 36,65 Gramm betrug, aus der einen Schenkelvene 400 Ccm. Blut, d. h. beinahe 28 pCt. seiner Gesamtblutmenge entzogen. Es wurden hierauf 5 Tage lang im Mittel täglich 40,3 Gramm  $\bar{U}$  <sup>†</sup> ausgeschieden und zwar betrug die unmittelbare Zunahme am Aderlasstage 6,8 Gramm; im Ganzen gab also das Thier während jener fünf Tage 24,1 Gramm über der Norm ab, was einem täglichen Plus von 13,5 pCt. entspricht. Bei einem zweiten Hunde von gleicher Grösse, welchem während einer Hungerperiode am 8. Tage der Inanition eine Venaesection von 256 Ccm. und bald darauf am 11. nochmals eine solche von 400 Ccm. gemacht wurde, stieg die Harnstoffmenge, nachdem zuvor 6,42 Gramm ausgeschieden worden waren, bereits am ersten Tage um 5,06 Gramm oder 78 pCt.,

<sup>1)</sup> Ueber die Zersetzungs Vorgänge im Thierkörper unter dem Einfluss von Blutentziehungen. Zeitschrift für Biologie. Bd. VIII. S. 567.

während die über mehrere Tage sich erstreckende Gesamtsteigerung sich auf ungefähr 20 Gramm belief. — Die Untersuchungen des Gasaustausches, welche an einem jungen etwa 4,5 Kilo schweren Hunde mittelst des kleinen Voit'schen Apparates ausgeführt wurden, ergaben, wie vorausszusehen, eine nicht unbeträchtliche Abnahme der Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe. Das Sinken beider betrug in einem ersten am hungernden Thier vorgenommenen Versuch nach Wegnahme von 63 Ccm. Blut 20 Stunden nach dem Aderlass für die  $\text{CO}_2$ -ausscheidung 23 pCt., für die  $\text{H}_2\text{O}$ -ausscheidung 33 pCt. und für die O-aufnahme 30 pCt. Dagegen zeigte unmittelbar nach der Blutentziehung die  $\text{CO}_2$ -ausscheidung keine Aenderung und nur  $\text{H}_2\text{O}$ -ausscheidung und O-aufnahme betrugen schon zu dieser Zeit 15 pCt. weniger als zuvor. — In einem zweiten Versuch, bei welchem dasselbe Thier täglich 250 Gramm Fleisch und 50 Gramm Speck erhielt und demselben nach Verlauf mehrerer Tage 100 Ccm. Blut entzogen wurden, sank die  $\text{CO}_2$ -ausscheidung anfänglich, wie bei dem vorhergehenden Versuch gar nicht, während die O-aufnahme sogar um 22 pCt. zunahm. Nach 24 Stunden machte sich indess bereits eine deutliche Abnahme des gesamten Gaswechsels bemerkbar, welche in der Folge so beträchtlich wurde, dass drei Tage später bei immer gleicher Nahrungszufuhr die  $\text{CO}_2$ -abgabe nunmehr 22 pCt. und die O-aufnahme 36 pCt. weniger als früher betrug. Wie endlich aus den Tabellen Bauer's ersichtlich, war selbst drei Wochen später, zu einer Zeit, als das Körpergewicht seine ursprüngliche Grösse wieder erlangt hatte, der Gaswechsel noch nicht zur normalen Höhe zurückgekehrt. — Diese Herabsetzung der Sauerstoffaufnahme, resp. -Uebertragung an die Gewebe in Folge von Blutentziehungen kann nun, wie eine nähere Ueberlegung lehrt, ihren Grund nur in einer Beschränkung der respiratorischen Thätigkeit des Blutes selber durch die Verringerung seiner körperlichen Elemente haben. Sie ist nicht einfach durch eine Wegnahme von Ernährungsmaterial, welches sonst der Zersetzung anheimgefallen wäre, erklärbar, denn die rothen Blutkörperchen zerfallen, wie alles lebende Gewebe (s. weiter unten) normal überhaupt nur in geringer Menge und das durch den Aderlass entzogene Quantum von Plasma ist auf der anderen Seite viel zu gering, um durch seinen Wegfall auch nur annähernd die Abnahme der Oxydationsprozesse zu erklären. Ebenso wenig kann

diese Abnahme aber auf eine Herabsetzung des Seitendrucks in den Gefässen und dadurch bedingte Verlangsamung des die Gewebe durchfluthenden Ernährungsstromes zurückgeführt werden, da es in hohem Grade zweifelhaft ist, ob eine irgend erhebliche und längere Zeit andauernde Druckverminderung nach Wegnahme der hier in Betracht kommenden Blutmengen überhaupt stattfindet <sup>1)</sup>. — Hören wir aber nun, in welcher Weise Bauer den von ihm bei den oben angeführten Experimenten beobachteten Mehrzerfall von Eiweiss erklärt. A priori sollte man erwarten, dass nach einer Blutentziehung der N-umsatz statt einer Zunahme eine Abnahme erleiden, dass die Ausgabe eines gleichviel auf welche Weise eiweissärmer gewordenen Organismus geringere sein müssten, als die eines eiweissreicheren. Auch Bauer macht auf diesen scheinbaren Widerspruch aufmerksam und erklärt den Mehrzerfall von Eiweiss zum Theil durch die Wegnahme einer gewissen Menge in dem Blute enthaltenen circulirenden Eiweisses, dessen Verlust durch den Aderlass grösser als durch die Zersetzung beim Hunger sei, so dass hierdurch das Missverhältniss zwischen Säften und Organen bedeutender würde, als bei dem letzteren <sup>2)</sup>. Es sind nemlich nach ihm die Verhältnisse bei einer Blutentziehung in gewisser Beziehung vergleichbar denen im Hungerzustande; wie während dieses letzteren allmählich sich wegen der fortdauernden Zersetzung des circulirenden Eiweisses und des mangelnden Ersatzes desselben durch die Nahrung ein Missverhältniss zwischen Säften und Organen ausbildet, welches schliesslich eine continuirliche Abnahme der Organe zur Folge hat, genau so würde auch durch den Aderlass das Gleichgewicht zwischen beiden zerstört, nur mit dem Unterschiede, dass hier die Differenz grösser, daher auch der Zerfall der Organe ein bedeutenderer sei als beim Hunger, weil plötzlich eine beträchtlichere Menge (?) cir-

<sup>1)</sup> Der Umstand, dass die  $\text{CO}_2$ -abgabe und bisweilen auch die O-aufnahme (vgl. den oben mitgetheilten zweiten Bauer'schen Resp.-Versuch) unmittelbar nach dem Aderlass keine Aenderung zeigen, darf uns nicht Wunder nehmen, da eines Theils im thierischen Körper Bedingungen für die Aufspeicherung grösserer O-mengen vorhanden sind, wodurch die  $\text{CO}_2$ -bildung bis zu einem gewissen Grade unabhängig von der O-aufnahme wird, anderen Theils aber die unmittelbar nach dem Aderlass gewiss nicht selten eintretenden Aenderungen der Mechanik des Circulations- und Respirationsapparates den Gaswechsel in entgegengesetzter Weise beeinflussen müssen,

<sup>2)</sup> l. c. p. 592 u. ff.

culirenden Eiweisses wegfallt, als durch die fortlaufende Zersetzung dort. Zudem sind nach Bauer die Organe als solche in ihren Ernährungszuständen von einander abhängig, so dass es nicht möglich ist, einem derselben, z. B. dem Blute Substanz zu entziehen, ohne dass alsdann auch die übrigen einen entsprechenden Verlust an Masse erlitten. Aehnlich ist die Anschauung, welche Voit<sup>1)</sup> selber an verschiedenen Stellen seiner Abhandlungen vertritt. Dass etwa die verminderte Sauerstoffzufuhr in Folge der Blutentziehung Ursache des gesteigerten Eiweisszerfalles sein könne, hierüber findet sich in der Bauer'schen Arbeit auch nicht die leiseste Andeutung. Im Gegentheil wird S. 599 gleichsam als Schlussbemerkung der Satz aufgestellt, dass „verminderter Sauerstoffzutritt mit einer der Ursachen von übermässigem Fettreichthum im Körper, aber nicht die Ursache sei, welche den Eiweisszerfall und die Fetterzeugung daraus bedinge“. —

Gegen diese Voit-Bauer'sche Hypothese bemerke ich nun Folgendes: Abgesehen davon, dass es in keiner Weise verständlich ist, weshalb durch den Aderlass das Gleichgewicht zwischen dem Voit'schen Organ — und circulirendem Eiweiss in so viel intensiver Weise gestört wird, als durch die fortlaufende Zersetzung im Hunger, da doch die Wegnahme einer selbst sehr beträchtlichen Menge von Blut immerhin nur mit einem relativ mässigen Verlust von circulirendem Eiweiss verbunden ist, so muss der Vergleich

<sup>1)</sup> Auf Seite 495 und 496 des 7. Bandes der Zeitschr. für Biol. sagt Voit wörtlich: „das Blut sucht sich mit Macht auf seiner Concentration oder einem Minimalgehalt der es zusammensetzenden Stoffe zu erhalten, und wenn ihm durch die Zersetzung in den Organen die Stoffe entzogen worden sind, ihm aber aus dem Darm nicht erneut werden, dann ergänzt es sie aus dem eigenen Körper, das Eiweiss aus dem Organeiweiss, das Fett aus den Fettzellen. Dr. Bauer hat diese Wegnahme von Organeiweiss und die Erhaltung des Gleichgewichtes zwischen Blut und Organe constatirt, als er dem Thiere eine gewisse Portion Blut entzog, wonach viel mehr Eiweiss als vorher zersetzt wurde“; und auf S. 352 des 8. Bandes der Zeitschr. für Biol. bemerkt er weiter: „das Organeiweiss als solches wird nicht zerstört, da es nicht den Bedingungen der Zersetzung unterliegt, sondern nur, soweit als es beweglich oder zu circulirendem wird. Wenn plötzlich das Gleichgewicht zwischen dem Organeiweiss und dem circulirenden gestört wird, so dass verhältnissmässig mehr von ersterem vorhanden ist, z. B. durch einen Aderlass, so wird der Ueberschuss des Organeiwisses nicht mehr festgehalten, er wird zu circulirendem und zerfällt.“ —

mit dem Hungerzustande überhaupt als ein unglücklicher angesehen werden. Dies erhellt sofort bei Betrachtung der an im N-gleichgewicht befindlichen Thieren vorgenommenen Versuche. Bei diesen müsste, wenn überhaupt der Wegfall des in dem entzogenen Blut enthaltenen circulirenden Eiweisses in den Kreis der Betrachtung gezogen wird, die Wirkung ganz die gleiche sein, wie die einer Verminderung der Eiweisszufuhr in der Nahrung; es müsste also nach alt hergebrachter Regel der N-umsatz eine Ab- statt einer Zunahme erfahren, was eben nicht der Fall ist. — Sodann besteht, wie ich mir weiter zu bemerken erlaube, gar nicht ein Gleichgewichtszustand der Organe als solcher untereinander in jener absoluten Weise, wie Voit und Bauer sich ihn denken. Wenn es richtig wäre, was Bauer behauptet, dass es nicht möglich sei „einseitig ein bestimmtes Organ plötzlich ohne wesentliche Aenderungen anders, als die übrigen zu ernähren“, — eine Aeusserung, die sich doch wohl einzig auf die Vermehrung oder Verminderung der Masse beziehen kann — so müsste eine künstliche Vergrösserung der Blutmasse genau dieselben Wirkungen auf den N-umsatz ausüben, wie ihre Verringerung. Man kann aber, worauf wir später noch zurückkommen werden, die Masse des Blutes durch eine Transfusion sehr erheblich vermehren, ohne dass die  $\ddot{U}$ -ausscheidung auch nur annähernd eine Aenderung erleidet, welche dem dem Körper zugeführten Plus an N-haltigem Material entspreche. Hier haben wir also eine Störung des Gleichgewichtes, oder wenn man es so nennen will, des Ernährungszustandes der Organe untereinander in optima forma vor uns und trotzdem ist das Resultat derselben ein völlig negatives. Allerdings stehen die Organe in einem gewissen physiologischen Abhängigkeitsverhältniss zu einander, aber dasselbe ist ein rein functionelles, kein mechanisches, auf die Masse derselben bezügliches. Es kann gestört werden, indem lediglich die Function eines einzelnen Organes beeinträchtigt wird, ohne dass es darum an Masse eine Einbusse zu erfahren braucht. Wenn das Blut die Ernährung der übrigen Organe überhaupt beeinflusst, so kann dies offenbar nur auf zweierlei Weise, entweder dadurch geschehen, dass es ihnen durch sein Plasma, welches sich wechselseitig dem allgemeinen die Gewebe durchsetzenden Irrigationsstrom beimischt, Ernährungsmaterial zuführt oder ihnen durch seine körperlichen Elemente den für den Ablauf der normalen Lebensvorgänge noth-



wendigen Sauerstoff liefert. Da eine jede Vermehrung des plasmatischen Antheils eine Steigerung des N-umsatzes <sup>1)</sup>), eine jede Verminderung aber nothwendig ein Geringerwerden des letzteren zur Folge hat, so kann also, im Einklange mit unserer obigen Betrachtung in dem Wegfall von Plasma oder um mit Voit zu sprechen von circulirendem Eiweiss die Wirkung des Aderlasses schlechterdings nicht gesucht werden und bleibt demnach für die Erklärung derselben nur die verminderte O-aufnahme, resp. -Uebertragung an die Gewebe übrig. Dass dem so ist, geht vollends aus den oben mitgetheilten Experimenten über den Einfluss des behinderten Lungen-gaswechsels und der Kohlenoxydvergiftung auf den Eiweisszerfall hervor, bei welchen es sich allein um eine Beeinträchtigung der Function des Blutes ohne Aenderung seiner Masse handelt und bei welchen die Wirkung schliesslich doch dieselbe wie nach den Aderlässen ist.

Kommen wir demnach so zu dem Schluss, dass eine Verminderung der O-zufuhr zu den Geweben, gleichgültig auf welche Weise dieselbe bewirkt wird, eine abnorme Steigerung des N-umsatzes herbeizuführen im Stande ist, so fragt es sich nunmehr, ob wir für diese Wirkung des O-mangels auch eine genügende Erklärung beizubringen vermögen. Ich kann nicht leugnen, dass mir das Suchen nach einer solchen zunächst einige Schwierigkeiten verursachte. Anfänglich drängte sich mir die Vorstellung auf, dass die Anhäufung, resp. die unvollständige Verbrennung gewisser bei der Zersetzung der Substanzen im Thierkörper entstehender Zwischenproducte die Ursache des abnormen Gewebszerfalles sei, wobei ich namentlich eine Herabsetzung der Alcalescenz der Gewebssäfte im Auge hatte, wie solche durch das sicher constatirte zeitweise Auftreten von Milchsäure im Harn nach Phosphorvergiftung nahe gelegt wurde. Auf den richtigen Weg wurde ich indessen erst durch eine Erklärung meines hochverehrten Lehrers Traube geleitet, welche ich in der Folge in der mir übermittelten Form wiedergebe. Dieselbe erhält dadurch einen ganz besonderen Werth, dass sie die von mir selbständig im Anschlusse an gewisse Erscheinungen der Pathologie (s. d. Einl.) gefolgerten und längere Zeit vorher bereits

<sup>1)</sup> In schönster Weise erhellet diese Abhängigkeit des Umsatzes von der Menge der im Blute, in den Geweben und den Lymphgefässen enthaltenen plasmatischen Bestandtheile aus dem weiter unten zu besprechenden Erfolge der Serumeinspritzungen in das Gefässsystem eines Thieres.

durch Experimente ermittelten Beziehungen zwischen verminderter O-Zufuhr und vermehrtem Gewebszerfall auch vom rein theoretischen Standpunkt zu einer zwingenden Nothwendigkeit erhebt. Es geht diese Traube'sche Erklärung zunächst von einigen bereits in der Einleitung berührten, der normalen Stoffwechselphysiologie angehörenden Thatsachen aus. Wir wissen, dass eine jede Vermehrung oder Verminderung der N-zufuhr in der Nahrung eine entsprechende Aenderung in der Ausfuhr zur Folge hat, so dass letztere fast proportional mit der ersteren steigt, resp. mit ihr sinkt, während beim Eiweiss hunger unter allen Umständen die Abgabe von N schliesslich sich auf ein Minimum reducirt. Wir beobachten ferner, dass gerade diejenige Thätigkeitsäusserung des normalen Organismus, welche neben der Nahrungsaufnahme von hauptsächlichstem Einfluss auf die Grösse des Stoffumsatzes ist, und mit Einpumpung erheblicher Mengen von Sauerstoff in's Blut einhergeht, nemlich die mechanische Arbeit auf den Umfang der Eiweisszersetzung von gar keiner Wirkung ist. Daraus geht nicht nur hervor, dass der Vorgang der Eiweisszersetzung primär ein einfacher Spaltungsprozess ist, welcher unabhängig von der oxydirenden Wirkung des Sauerstoffs stattfindet, sondern wir schliessen hieraus auch weiter auf die wichtige Thatsache, dass dem Thierkörper die Eigenthümlichkeit zukommt, kein lebendes, sondern nur abgestorbenes eiweisshaltiges Gewebsmaterial zersetzen zu können und dass allein die Menge des letzteren, sei es dass dasselbe von aussen in den Körper eingeführt oder in diesem selber erzeugt sei, bestimmend auf die Grösse des Eiweissumsatzes wirkt. In der That lehrt eine nähere Ueberlegung, dass auch die während des completen Eiweiss hungers stattfindende, im Uebrigen auf ein Minimum beschränkte Harnstoffbildung alleinige Folge eines in der Norm in geringem Umfange perpetuirlich vor sich gehenden Absterbens lebendigen Gewebes, resp. zelliger Organismen ist. Für ein solches Absterben haben wir unter Anderem einen Fingerzeig in dem fortdauernd stattfindenden Untergehen rother Blutkörperchen, deren Hämoglobin nach der allgemeinen Annahme das Material für die Bildung des Gallen- und Harnfarbstoffs liefert und zwar durch eine Metamorphose, für welche ganz besonders die neueren Untersuchungen Maly's und Hoppe-Seyler's über die künstlich zu bewirkende Ueberführung von Bilirubin und Hämatin in Urobilin unser Verständniss erweitert haben. Es scheint aber

überhaupt auf einem in der Natur des Lebensablaufes sämtlicher zelliger Organismen gelegenen Gesetze zu beruhen, dass dieselben, nachdem sie durch das Wachsthum einen gewissen Grad der Entwicklung erreicht haben, dem Tode anheimfallen. So sehen wir es an der Haut, an den Nägeln und den Haaren stattfinden und so geschieht es zweifellos mit den zelligen Elementen der übrigen Organe gleichfalls; ja wir haben sogar ein annäherndes Maass für die Energie dieses Vorganges, welcher unter normalen Ernährungsverhältnissen von einer entsprechenden Neubildung begleitet und in seinem Umfange in den verschiedenen Organen ein sehr verschiedener ist, in der Gewichtsabnahme der Organe beim Hunger. Die hierher gehörigen Untersuchungen haben beispielsweise die interessante Thatsache ergeben, dass Neubildung und Untergang lebendiger Gewebssubstanz in den nervösen Centralorganen nur in überaus geringem Maassstabe stattfindet, während die gleichen Vorgänge an den drüsigen Organen und den Muskeln in bei weitem regerer Weise sich vollziehen. Unter normalen Ernährungsverhältnissen ist der Umfang jenes fortdauernden Absterbens der Organe entschieden grösser, als beim Hunger; dies lehrt schon der Umstand, dass bei der Secretion der Drüsen, deren Function während der Inanition sehr vermindert ist, zerfallende zellige Elemente es sind, welche die wirksamen Bestandtheile der Secrete liefern. Die Grösse der N-ausscheidung beim Hunger giebt daher nicht genau das Maass für den Umfang des Unterganges des sogenannten Organeiwisses ab. — Soweit nun das todte Eiweiss der Nahrung nicht zum Ersatz abgestorbenen Gewebes verbraucht, d. h. zur Neubildung organisirter Körpersubstanz verwandt wird, wird dasselbe, wie die Ernährungsversuche an Menschen und Thieren gelehrt haben und von uns in der Einleitung nochmals hervorgehoben wurde, sofort in den Zerfall hineingezogen und der zur Bildung der N-haltigen Endproducte des Stoffwechsels dienende Antheil desselben schnell aus dem Körper entfernt. Die sonach für den Thierkörper sich ergebende Eigenthümlichkeit, dass derselbe durch die ihm innewohnenden zersetzenden Kräfte fortdauernd bestrebt ist, Alles in ihm befindliche überschüssige abgestorbene oder aus solchem entstammende, resp. durch weitere Umwandlungen bereits veränderte N-haltige Material als etwas ihm Fremdes oder so zu sagen Heterogenes zu eliminiren, während lebendes Gewebe von den nemlichen zer-

setzenden Einwirkungen in keiner Weise afficirt wird, diese Eigenthümlichkeit, sage ich, wird durch einige der Pathologie angehörende Thatsachen noch in besonderer Weise bestätigt. So weiss ein Jeder, dass wenn es unter gewissen wohl bekannten Bedingungen, z. B. wegen mangelhafter Blutzufuhr zu einer Necrose im Körper kommt, die necrotischen Partien binnen kürzester Frist entfernt werden und zwar geschieht dies, wenn der Vorgang sich inmitten des gesunden Gewebes vollzieht, durch einen schon anatomisch verfolgbaren localen Zerfallsprozess. Unter Zugrundelegung dieser Deductionen kann es uns jetzt aber auch nicht mehr schwer fallen, die Wirkung des Sauerstoffmangels auf den Eiweisszerfall zu verstehen; es handelt sich bei derselben eben lediglich um den Ausdruck eines im weiteren Umfange erfolgenden Absterbens, eines nekrobiotischen Prozesses an den Geweben. Von der genügenden O-zufuhr ist nicht nur die Lebensfähigkeit des gesamten thierischen Organismus, sondern auch die aller seiner Organe und zelligen Bestandtheile im höchsten Grade abhängig; eine jegliche Beschränkung jener wird naturgemäss durch eine Herabsetzung dieser beantwortet. Ist die Verminderung der Zufuhr eine genügend grosse, so beginnen die Organe abzusterben, wobei die gesteigerte N-ausscheidung uns ein directes Maass für den Umfang dieses Absterbens liefert. — Sind die hier vorgetragenen Anschauungen über die Verschiedenheit der Zersetzbarkeit des lebenden und toten Gewebes richtig, so muss, wie auf den ersten Blick erhellt, eine Vermehrung der Blutmasse durch Transfusion, d. h. Einführung lebenden Gewebes in den Körper entweder von entgegengesetztem Einfluss auf den N-umsatz sein, wie ein Aderlass, oder den Umsatz zum Mindesten in keiner Weise alteriren. Dieses theoretische Postulat haben die neueren Untersuchungen von Tschiriew<sup>1)</sup> und Forster<sup>2)</sup> in

<sup>1)</sup> Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig. IX. Jahrgang: 1874. S. 292.

<sup>2)</sup> Beiträge zur Lehre von der Eiweisszersetzung im Thierkörper. Zeitschr. f. Biologie. Bd. XI. S. 496. Ich selbst war eben mit der Ausführung der Untersuchungen über den Einfluss der Bluttransfusion und Serumeinspritzung auf den N-umsatz beschäftigt, welche ich zur Sicherstellung der hier fixirten Anschauungen über das verschiedene Verhalten des Eiweisses im Thierkörper anzustellen für nothwendig erachtete, als kurz nach einander die Arbeiten von Tschiriew und Forster erschienen und mich der Fortsetzung meiner Versuche überhoben.

übereinstimmender Weise bestätigt; beide Autoren fanden, dass selbst nach sehr umfänglichen Transfusionen die Ü-ausscheidung keine nennenswerthe Steigerung erfährt. Das Controlexperiment zu diesen Untersuchungen, welches in der Einspritzung von Serum, d. h. einer Flüssigkeit, welche nicht lebendes Eiweiss enthält, in das Blutgefässsystem eines Thieres, besteht, ist gleichfalls von Forster ausgeführt worden; er constatirte als Resultat desselben eine Steigerung der N-ausfuhr, welche zum mindesten dem auf diesem Wege eingeführten Plus entsprach. — Eine andere Frage ist natürlich die, worauf denn nun jene so evidente Verschiedenheit in dem Verhalten des lebenden und todten Eiweisses beruht. Wenngleich die endgültige Lösung dieser Frage der Zukunft überlassen bleibt, so kann es doch, wie ich glaube, schon heute kaum bezweifelt werden, dass es sich in letzter Instanz hier um Differenzen in der chemischen Constitution, welche mit dem Eingehen des Eiweisses in die organisirte Form gegeben sein müssen, handelt <sup>1)</sup>).

<sup>1)</sup> Mit dieser Anschauung befinde ich mich, wie ich mir wohl bewusst bin, im Gegensatz zu Voit (vgl. u. A. Zeitschr. f. Biol. Bd. VIII. S. 352), welcher die Bedingungen für den Eiweisszerfall in dem Circuliren, d. h. in der Wechselwirkung des flüssigen oder „beweglichen“ Eiweisses mit den zelligen Bestandtheilen der Organe sucht. Abgesehen davon, dass die letztere Annahme eine bisher in keiner Weise bewiesene ist, so lehren uns namentlich die Erscheinungen auf dem Gebiete der Pathologie mit absoluter Bestimmtheit, dass an dem Gewebe, ehe dasselbe zu zerfallen vermag, unter allen Umständen noch ein gewisser Desorganisationsvorgang statt haben muss, welcher eben das Absterben ist. Möglich allerdings, dass nachdem einmal jener Vorgang sich vollzogen hat, das nunmehr todte Eiweiss, wenn es in den allgemeinen Säftestrom gelangt, in bestimmten Organen, wie z. B. der Leber (vgl. M. Traube l. c. S. 406) vorwiegend zersetzt wird. Weit entfernt davon dem Verdienst Voit's, welcher in seinen Arbeiten die Verschiedenheit in der Zersetzbarkeit des mit der Nahrung aufgenommenen und des an den Organen fester gebundenen Eiweisses immer und immer wieder betont hat, irgendwie nahe treten zu wollen, muss ich mich doch gegen die Unterstellung von Hrn. Forster (l. c. S. 513), dass ich willkürlich die von Voit eingeführten Bezeichnungen des Organ- und circulirenden Eiweisses durch zwei andere, nicht besser gewählte („lebendes und todtes Eiweiss“, vgl. meine vorläufige Mittheilung. Centralblatt für d. med. Wissenschaften. 1875. No. 44.) zu verdrängen beabsichtige, auf das Nachdrücklichste verwahren. Dass Aschebestandtheile und Wasser ebenso nothwendige Bestandtheile des lebenden Gewebes sind, wie Eiweiss, ist mir natürlich auch ohne Hrn. Forster's Bemerkung lange bekannt; ebenso klar aber ist es mir, dass beispielsweise

Einen, wenn vor der Hand auch nur schwachen Anhalt zu Gunsten der Annahme solcher Constitutionsverschiedenheiten bietet der Umstand, dass das Eiweiss uns im Körper in mehrfachen schon heute allgemein unterschiedenen Modificationen entgegentritt; es ist ferner gewiss nicht ohne Bedeutung, dass bestimmte Aschebestandtheile, welche in näheren chemischen Beziehungen zu dem Eiweiss unseres Körpers stehen, wie Kali und Natron eines Theils vorwiegend oder lediglich in den organisirten Bestandtheilen, anderen Theils nur in den plasmatischen Flüssigkeiten desselben vorkommen. — Am Schlusse dieses Abschnittes erlaube ich mir noch darauf hinzuweisen, dass ganz die nehmlichen Differenzen, wie sie lebendes und todttes Gewebe den im Thierkörper thätigen fermentativen Wirkungen gegenüber zeigen, zwischen beiden auch in Bezug auf eine Reihe anderer zwar ähnlicher, aber von jenen ersteren doch genügend unterschiedener Vorgänge — ich meine die Fäulnisprozesse — bestehen.

#### V. Folgerungen aus dem Vorstehenden in Bezug auf die Pathologie des Stoffwechsels.

Es wird manchem der Leser sich bereits vielleicht unwillkürlich der Gedanke aufgedrängt haben, dass derselbe Vorgang an den Geweben, welchen wir als die unmittelbare Ursache der vermehrten N-ausscheidung unter dem Einfluss des O-mangels erkannt haben, auch der gesteigerten  $\ddot{U}$ -bildung in einer Reihe von anderen Fällen, in welchen diese Steigerung nicht von der Nahrungsaufnahme bedingt ist, zu Grunde liegen dürfte. Ich werde mich bemühen, in diesem Abschnitt nachzuweisen, dass die Vermehrung des Eiweisszerfalls unter pathologischen Verhältnissen, gleichgültig unter welchen dieselbe zur Beobachtung kommt, die Folge eines Absterbens lebendiger Körpersubstanz ist. Die Ursachen desselben sind mehrfache und bestehen nicht allein in einer verminderten O-zufuhr zu den

der Kalk in den lebenden Knochen nur deshalb so stabil ist, weil er dort zusammen mit der N-haltigen Grundsubstanz des Knochens in einer anders constituirten chemischen Verbindung enthalten ist, als wenn er Bestandtheil des amorphen Säftestromes ist. Es kommt hier überhaupt nicht auf die blossen Worte sondern auf die Vorstellung an, welche man mit denselben verbindet, und in dieser Hinsicht wird der unbefangene Leser mir sofort einräumen, dass das Circuliren sicher etwas Nebensächliches, Secundäres und nicht die eigentliche Ursache des Zerfalls der Gewebe ist.

Gewebe, wengleich letztere in vielen, vielleicht in allen Fällen das Hauptmoment darstellt. Am Besten lässt sich dies durch eine Betrachtung der Verhältnisse im Fieber darthun, in Bezug auf dessen Wesen, wie oben bereits bemerkt wurde, unsere Ansichten von der der Mehrzahl der Autoren abweichen. A priori scheinen es zwei Bedingungen zu sein, welche hier beim Zustandekommen der vermehrten  $\ddot{U}$ -ausscheidung thätig sind. Die erste derselben ist durch die Erhöhung der Körpertemperatur selbst gegeben. Eine Steigerung derselben, wenn sie künstlich am sonst normalen Organismus durch Erhöhung der umgebenden Temperatur bewirkt wird, hat wie aus den experimentellen Untersuchungen Naunyn's<sup>1)</sup> an Hunden und aus den Beobachtungen von Bartels und in neuerer Zeit von Schleich<sup>2)</sup> am Menschen hervorgeht, vermehrte N-ausscheidung zur Folge. Die Ursache der letzteren ist leicht verständlich, wenn wir uns daran erinnern, dass unter dem Einfluss einer über die Norm erhöhten Körpertemperatur die Gewebe mehr oder minder rasch absterben. Allerdings erstarren die Säugethiermuskeln erst bei einer Anwärmung auf 50° C.; indessen werden wir später darthun, dass die einzelnen Gewebe den verschiedenen, ihre Lebensfähigkeit vernichtenden Einflüssen gegenüber eine sehr verschiedene Resistenz zeigen, dass speciell die Muskeln nicht zu den am wenigsten widerstandsfähigen derselben gehören; sodann ist es mehr als wahrscheinlich, dass die nehmliche Schädlichkeit, also hier die über die Norm erhöhte Temperatur, welche bei einem gewissen Grade und kurz dauernder Einwirkung ein sofortiges Absterben zur Folge hat, bei niedererem Grade und protrahirter Dauer die gleiche Wirkung, wenn auch in langsamerer und weniger umfänglicher Weise auszuüben vermag. — Neben dieser so zu sagen, unmittelbaren Wirkung der Temperatursteigerung finden wir aber zweitens im fiebernden Organismus eine Reihe von Umständen vereint, welche nothwendiger Weise auf das Vermögen desselben, Sauerstoff in normalen Mengen zu binden, beschränkend einwirken müssen. Da das Hämoglobin, d. h. diejenige Substanz, an deren Gegenwart neben gewissen in der Blutflüssigkeit aufgelösten Salzen der Chemismus der Athmung geknüpft ist, mit dem Sauerstoff eine im Zustande

<sup>1)</sup> Archiv für Anatomie und Physiologie. Jahrgang 1870. S. 159.

<sup>2)</sup> Archiv f. exper. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 4. S. 82.

der Dissociation verkehrende Verbindung bildet, so wird naturgemäss ein jeder Factor, welcher die Dissociationsgrösse dieser Verbindung steigert, eine Verringerung der O-aufnahme zur Folge haben. Nun wächst *ceteris paribus* der Grad der Dissociation mit der Zunahme der Temperatur; wir haben also in der erhöhten Körpertemperatur einen Factor, welcher noch auf einem anderen, als dem oben besprochenen directen Wege auf das Absterben der Organe hinwirkt, nemlich durch die Herabsetzung der O-aufnahme in's Blut. Unterstützt wird dieser deletäre Einfluss der veränderten Temperatur durch den Umstand, dass während des Fiebers rothe Blutkörperchen in abnormer Menge zu Grunde gehen, ein Vorgang, auf welchen uns die vermehrte Bildung von Harnfarbstoff im fiebernden Organismus mit Sicherheit zu schliessen gestattet. Wir wissen aber aus den Untersuchungen über die Wirkung der Blutentziehung auf den Gaswechsel, dass ein umfänglicher Verlust an rothen Blutkörperchen unter allen Umständen eine Herabsetzung der O-aufnahme und  $\text{CO}_2$ -abgabe zur Folge hat. Befinden sich endlich während des Fiebers die kleineren Gefässe in einem abnormen Zustande der Contraction — eine Annahme, ohne deren Zugrundelegung eine rationelle Fiebertheorie nun und nimmermehr zu geben ist, so haben wir in diesem Verhalten derselben einen dritten Factor, welcher auf die Beschränkung der O-zufuhr zu den Geweben einzuwirken vermag. Diesen Auseinandersetzungen gegenüber wird mir vielleicht von mancher Seite der Einwand erhoben werden, dass dieselben in Widerspruch zu einer Reihe positiver Beobachtungen stehen, welche darthun, dass die  $\text{CO}_2$ -ausscheidung während des Fiebers eine vermehrte, mithin der fieberhafte Prozess selber nur der Ausdruck einer Steigerung der oxydativen Vorgänge sei. Hiergegen bemerke ich, dass bis jetzt der sichere Beweis für eine solche Steigerung noch nicht geliefert ist. Erst in neuerer Zeit hat Werthheim<sup>1)</sup> uns mit den Resultaten einer an verschiedenen fieberhaften Kranken ausgeführten ausführlichen Reihe von Untersuchungen bekannt gemacht, aus welchen hervorzugehen scheint, dass die Verminderung der  $\text{CO}_2$ -abgabe im Fieber eine nicht seltene, die Vermehrung keinesfalls eine constante Erscheinung ist.

Während sonach die Bedingungen für das Absterben von Körpersubstanz im Fieber ziemlich durchsichtiger Natur sind, gilt dies nicht.

<sup>1)</sup> Deutsches Archiv f. klinische Medicin. Bd. 15. S. 173.



in ganz derselben Weise für die in einem früheren Abschnitt unter der Gruppe der acuten Vergiftungen zusammengefassten und abgehandelten Prozesse. Wir haben an jener Stelle bereits darauf hingewiesen, dass die Wirkung des Phosphors auf den Eiweisszerfall eine bisher gänzlich unverstandene ist. Mit Rücksicht auf den Befund der gleichzeitigen Herabsetzung der oxydativen Vorgänge, welche wir als am Wahrscheinlichsten auf einen abnormen Unter- gang rother Blutkörperchen bezogen haben, erscheint es zwar gerechtfertigt, den vermehrten N-umsatz bei der acuten Phosphor- vergiftung zum Theil auf Rechnung der verminderten O-zufuhr zu setzen. Daneben handelt es sich aber sicher wohl um eine directe Wirkung des Giftes auf die lebende Körpersubstanz selber, durch welche ein partielles Absterben dieser herbeigeführt wird. Dass ein derartiger deletärer, die Lebensfähigkeit der Organe unmittelbar afficirender Einfluss Seitens gewisser toxischer Substanzen besteht, dafür haben wir ein Vorbild in der Wirkungsweise gewisser Nerven- gifte, welche in schnellster und umfänglichster Weise die Erregbar- keit der nervösen Centralorgane zu vernichten vermögen, ohne dass es bisher gelungen ist, den diesen räthselhaften Vorgängen zu Grunde liegenden Chemismus zu ergründen. — Aehnlich wie der Phosphor scheint die arsenige Säure ein directes Gift für die lebende Körper- substanz zu sein, dessen Wirkungsweise uns indessen hier wie dort gleich unklar ist. Dagegen gestalten sich die Verhältnisse bei den Mineralsäuren nach deren Aufnahme in den Organismus, nament- lich wenn dieselbe in einer schliesslich den Tod herbeiführenden Menge erfolgt, fettige Entartung der Organe in ausgedehnter Weise ganz gewöhnlich beobachtet wird, in Bezug auf das Verständniss einigermaassen günstiger. Der plötzliche Eintritt einer übergrossen Säuremenge in die Säftemasse und die dadurch bedingte Herab- setzung der Alkalescentz derselben ist offenbar hier die nächste Ur- sache des an den Geweben sich vollziehenden Destructionsprozesses. Nicht nur die Lebhaftigkeit der Oxydationsprozesse, sondern auch die vitalen Functionen der Organe und der sie constituirenden zel- ligen Elemente an sich sind an einen bestimmten Grad von Alkal- escenz der Gewebssäfte geknüpft. Ich erinnere eines Theils an die neuerdings von Salkowski <sup>1)</sup> grade in Bezug auf die Wirkung der

<sup>1)</sup> Ueber die Möglichkeit der Alkalientziehung beim lebenden Thier. Dieses Archiv. Bd. 58. S. 3.

Säuren wieder in Erinnerung gebrachte Bedeutung, welche die alkalische Beschaffenheit der Lösung vieler organischer Substanzen für deren schnelle Oxydation hat, anderen Theils an die Versuche Ranke's über den ermüdenden und die Erregbarkeit herabsetzenden Einfluss selbst schwacher Säuren, wie  $\text{CO}_2$  auf den Muskel, sowie an die Wiederbelebung der erlöschenden Flimmerbewegung der Epithelien durch Alkalien u. dgl. m. Auch bei den Mineralsäuren handelt es sich also wahrscheinlich um die vereinte Wirkung der verminderten O-übertragung an die Gewebe und einer die Vitalität derselben direct bedrohenden Schädlichkeit. —

Endlich möchte ich hier noch mit einigen Worten des Diabetes mellitus gedenken, bei welchem wenigstens in gewissen Stadien desselben ein abnormer Gewebszerfall stattfindet. Wenn es sich bestätigen sollte, dass die zuerst von Pettenkofer und Voit <sup>1)</sup> für die Erklärung der beim Diabetes zu beobachtenden Stoffwechselanomalien herangezogene Verminderung der O-aufnahme nicht eine secundäre Erscheinung ist, bedingt dadurch, dass ein gewisser Antheil von den beim Stoffumsatz gebildeten Producten unverbrannt ausgeschieden wird, so würden wir, wie leicht ersichtlich, in diesem Unvermögen des Diabetikers O in genügenden Mengen zu binden, eine befriedigende Erklärung für den abnormen Untergang lebendiger Körpersubstanz im Organismus desselben haben. —

Fassen wir nochmals kurz die Bedingungen zusammen, welche wir als bethelligt bei dem Absterben der Organe erkannt haben, so lassen sich dieselben unter folgende drei Rubriken subsummiren:

1) Ueber die Norm erhöhte Körpertemperatur, gleichgültig ob dieselbe durch Zufuhr übermässiger Wärmemengen von aussen resp. Behinderung der Wärmeabgabe oder durch im Organismus gelegene Bedingungen, wie z. B. beim Fieber bewirkt ist. 2) Verminderte O-zufuhr zu den Geweben, verursacht entweder durch den Untergang einer grösseren Menge rother Blutkörperchen oder Erhöhung der Körpertemperatur, oder endlich Zusammenziehung der kleinen die Gewebe mit Blut versorgenden Arterien. 3) Vergiftung der Gewebe durch gewisse toxische, dem Körper einverleibte Substanzen.

Indem wir so es wahrscheinlich zu machen vermögen, dass der gesteigerte N-umsatz unter pathologischen Bedingungen primär

<sup>1)</sup> Ueber den Stoffverbrauch bei der Zuckerharnruhr. Zeitschrift für Biologie. Bd. 3.

seine Ursache in einem Absterben von Körpersubstanz hat, stellen wir durch diesen Nachweis zugleich in ungezwungenster Weise die Uebereinstimmung zwischen den für den normalen und kranken Organismus scheinbar bestehenden Unterschieden her. Wir erkennen, dass die von uns in der Einleitung gestellte Frage, ob zu der Erklärung der pathologischen  $\ddot{U}$ -bildung neben den im normalen Thierkörper die Grösse des Eiweissumsatzes unmittelbar bestimmenden Bedingungen noch die Herbeiziehung einer Reihe anderer, bisher unbekannter Factoren nothwendig sei, sich im negativen Sinne erledigt. Hier wie dort hängt die Grösse des Eiweissumsatzes lediglich von der Menge des im Körper befindlichen todtten Materials ab; der Unterschied besteht allein darin, dass das letztere in einem Falle erst von aussen in dem Körper gelangt, während es im anderen in diesem selber erzeugt wird. — Nunmehr hätten wir nur noch den Nachweis zu führen, dass die von uns auf Grund der experimentellen Untersuchung erschlossenen Vorgänge des Absterbens lebendigen Gewebes auch eine anatomische Unterlage besitzen, mit anderen Worten, dass es gelingt, in den Fällen, in welchen eine abnorm grosse N-ausscheidung uns zu der Annahme eines umfänglicheren Unterganges von Körpersubstanz zwingt, den letzteren an den Geweben sichtbar zu verfolgen. Auch dieser Forderung für den vollständigen Beweis der Richtigkeit unserer Anschauungen vermögen wir gerecht zu werden, indem eine ganze Reihe von Veränderungen der Organe bekannt sind, welche im Gefolge der oben angeführten pathologischen Einwirkungen auf den Körper sich entwickelnd als necrobiotische Prozesse angesprochen zu werden verdienen. In erster Reihe sind hier die sogenannten parenchymatösen Degenerationen der drüsigen Organe anzuführen. Während die dem Stadium der Verfettung der Epithelien vorausgehende „trübe Schwellung“ höchstwahrscheinlich nichts weiter, als ein Imbibitionsvorgang, eine Art Quellung, verbunden mit partieller Gerinnung des eiweisshaltigen Zelleninhaltes ist, wie beide beim Absterben zelliger Organismen allgemein beobachtet werden, ist die Verfettung selber da, wo sie zum Vorschein kommt, nur der Ausdruck des an dem absterbenden Gewebsmaterial weiter sich vollziehenden Zerfallsprozesses. Die Erfahrung, dass fettige Degeneration sehr häufig da zu Stande kommt, wo es sich um mangelhafte Zufuhr arteriellen Blutes zu einem Organ, d. h. also um eines der Hauptmomente handelt, welche

Necrobiose zur Folge haben, ist den Pathologen seit Langem bereits eine geläufige. Man begegnet der Fettentartung unter diesen Umständen an den verschiedensten Organen, sowohl an den drüsigen, wie an den Muskeln, besonders häufig am Herzen, nicht selten aber auch an den willkürlichen Muskeln <sup>1)</sup>. Dieselbe repräsentirt hier, wenn es sich um die Beschränkung des Blutzuflusses zu einem umschriebenen Gefäßgebiet handelt, in ganz localer Weise ausgeprägt denselben Vorgang, welchen wir in anderen Fällen, namentlich nach umfänglichen acuten Blutverlusten oder im Gefolge chronischer Anämie sich über die verschiedenen Gewebe allgemein ausbreiten sehen und für dessen Intensität uns die Summe der im Harn ausgeschiedenen N-haltigen Körper ein Maassstab ist. Indem unter dem Einfluss der mangelhaften Blutzufuhr die Gewebe absterben, gerathen sie unter die Bedingungen des stets im Körper am toten Material sich vollziehenden Zerfallsprozesses, als dessen Ueberbleibsel wir wegen der mangelhaften O-zufuhr die Fettanhäufung constatiren.

Neben jenen mit der „trüben Schwellung“ der zelligen Elemente beginnenden anatomischen Veränderungen der Organe kennen wir ferner eine an den willkürlichen Muskeln vorkommende Form der Degeneration, deren necrobiotischer Charakter gleichfalls unzweifelhaft ist; ich meine die von Zenker entdeckte sogenannte wachs-

<sup>1)</sup> Noch jüngst hatte ich Gelegenheit einen schlagenden Fall derart zu beobachten. Es handelte sich um eine alte 60jährige Frau, welche auf die Traube'sche Abtheilung mit dem Zeichen hochgradigster Stauung im gesammten venösen System kam und bei der kurz vor dem Tode beginnender Brand der Fusszehen und Fersen beiderseits constatirt wurde. Man diagnosticirte als das Wahrscheinlichste eine Endocarditis mit Ablösung von Vegetationspartikelchen der erkrankten Klappen und dadurch bedingter Embolie der Unterschenkelgefässe. Bei der bald darauf statthabenden Autopsie fand sich aber eine ausgedehnte Sclerose des absteigenden Theiles der Aorta mit Geschwürsbildung und an einer Stelle der letzteren ein wandständiger Thrombus, von welchem aus die diagnosticirte Embolie in der That stattgehabt hatte. Im Gefolge dieser war es zu einer äusserst intensiven Fettentartung der gesammten Unterschenkelmuskulatur rechterseits gekommen, so zwar dass keine Spur von unversehrten Muskeln mehr zu erblicken war, dieselben vielmehr in eine gleichmässig hellgelb gefärbte, speckartige Masse verwandelt waren, an der man nur noch eine von dem Faserverlauf der Muskeln übrig gebliebene Streifung zu erkennen vermochte,

artige Degeneration der Muskeln. Man kann, wie Cohnheim<sup>1)</sup> in seiner klassischen Arbeit über die embolischen Prozesse gezeigt hat, dieselbe auf leichte Weise künstlich erzeugen, wenn man die Blutzufuhr zu einem Muskelgebiet beispielsweise zur Froschzunge für längere Zeit total unterbricht, entweder durch eine Massenligatur um die Gefässe oder durch embolische Verstopfung derselben. Sie stellt, wie auch Wehl<sup>2)</sup> neuerdings hervorgehoben hat, nichts weiter als eine Gerinnung des flüssigen Muskelinhaltes dar.

Durch die Zusammenfassung der angeführten anatomischen Veränderungen unter der Rubrik der Necrobiosen gewinnen wir aber auch zugleich in schönster Weise das Verständniss für eine Reihe anderer bisher wenig gewürdigter Thatsachen, welche den Modus betreffen, in dem sich die einzelnen Organe an den Absterbevorgängen betheiligen. Es ist sicher ein nicht unwichtiger Umstand, dass bei gewissen Allgemeinerkrankungen des Organismus bestimmte Organe wie die grossen drüsigen Unterleibsorgane und das Herz vorwiegend anatomisch afficirt werden, während andere, wie z. B. die willkürlichen Muskeln verhältnissmässig selten und nur bei länger dauernder, resp. sehr intensiver Krankheit verändert werden. Ein näheres Eingehen auf die Ursache, welche diesem verschiedenen Verhalten zu Grunde liegt, führt unwillkürlich zur Kenntnissnahme einer neuen gesetzmässigen Thatsache, welche lautet, dass die Organe um so leichter unter die Bedingungen des Absterbens gerathen, je grösser die Thätigkeit derselben ist. Seit Langem bereits hat Traube in seinen klinischen Vorträgen darauf aufmerksam gemacht, dass die fettige Entartung des Herzmuskels, welche sich im Gefolge der verschiedensten Affectionen, namentlich von Klappenfehlern oder anämischen Zuständen entwickelt, während die übrigen Muskeln häufig nichts dergleichen zeigen, in Zusammenhang mit der andauernden oder übermässigen Thätigkeit des Herzmuskels zu bringen sei. Ein physiologisches Verständniss hierfür gewinnen wir aber erst durch die Kenntniss der oben entwickelten Beziehungen zwischen verminderter O-zufuhr und abnormen Gewebszerfall. Es leuchtet nemlich unschwer ein, dass die deletäre Wirkung des O-mangels, d. h. die durch denselben bedingte Gewebsnecrose sich an denjenigen Organen zuerst und vor-

<sup>1)</sup> Untersuchungen über die embolischen Prozesse. Berlin 1872. S. 34.

<sup>2)</sup> Experimentelle Untersuchungen über die wachstartige Degeneration der quergestreiften Muskelfasern. Dieses Archiv Bd. 61. S. 253.

wiegend geltend machen wird, welche schon in der Norm wegen ihrer angestregten Thätigkeit auf eine möglichst reiche O-zufuhr angewiesen sind; dies sind aber eben gewisse drüsige Apparate, wie beispielsweise Leber und Nieren und das unablässig arbeitende Herz. In Bezug auf die Leber, welche ausser durch ihre secretorische Function auch anderweit an den Stoffwechselvorgängen in umfänglicher Weise betheiligt ist, scheint dabei noch der Umstand ganz besonders in Betracht zu kommen, dass dieselbe an sich schon ein O-armes Blut zugeführt bekommt und daher um so leichter auf jede auf sie einwirkende Schädlichkeit reagirt. — Gewisse auf experimentellem Wege ermittelte Thatsachen leihen übrigens dieser Anschauung noch eine besondere Stütze. In seiner oben citirten Arbeit über die embolischen Prozesse hat Cohnheim <sup>1)</sup> dargethan, dass die einzelnen Organe auf eine totale Absperrung der Blutzufuhr in sehr verschiedener Weise reagiren. Während eine Massenligatur um die Ohrgefässe des Kaninchens selbst bei 24stündiger Dauer noch kein Absterben des Ohres zur Folge hat, findet ein solches seitens des Hodens und in noch ausgesprochenerer Weise seitens des Darms und der Nieren bei einer viel kürzeren Dauer der Ligation statt. An diesen letzteren Organen stellt sich bereits bei nur  $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden während der Absperrung der Blutzufuhr Oedem und blutige Infiltration nebst Necrose ein. Bei Weitem länger wird, wie es scheint, dagegen die eine bestimmte Zeit dauernde complete Gefässunterbindung von den Muskeln, beispielsweise denen der Extremitäten vertragen <sup>2)</sup>. Es unterliegt keinem Zweifel, dass eine weitere Verfolgung dieser interessanten Experimente mit Rücksicht speciell auf die hier erörterten Verhältnisse uns noch manche Bereicherung nicht nur in anatomischer, sondern auch in physiologischer und namentlich physiologisch-chemischer Hinsicht bringen wird.

Ueerblicken wir in Kürze nochmals das zuletzt Gesagte, so sehen wir, dass, welcher Natur auch die von aussen auf den thierischen Organismus einwirkenden Schädlichkeiten sein mögen, sei es, dass sie localer oder allgemeiner Art sind, dieselben in erster Linie immer auf eine Vernichtung des Zellenlebens abzielen. Be-

<sup>1)</sup> l. c. p. 43. u. ff.

<sup>2)</sup> vgl. auch Litten, Ueber die Folgen des Verschlusses der Arteria meseraica superior. Dieses Archiv. Bd. 63. S. 303 und 304.

schränkt sich das beginnende Absterben der zelligen Organismen auf die die Gefässwand constituirenden Elemente, so erfolgt unter Umständen nur das, was man Entzündung nennt; erstreckt es sich auf die Bestandtheile der Organe selbst mit Ausschluss der Gefässwand, so resultiren die verschiedenen Formen der parenchymatösen Necrobiose. Häufig haben wir eine Combination beider Prozesse vor uns. In allen Fällen aber, in welchen die Organe in ausgedehnter Weise und acut befallen werden, besitzen wir einen Maassstab für das Absterben in der Menge des durch die Excrete ausgeschiedenen Stickstoffs.

---

## XXIII.

### Anatomische Notizen.

(Fortsetzung.)

#### No. I — XI. (LVIII — LXVIII.)

Von Dr. Wenzel Gruber,

Professor der Anatomie in St. Petersburg.

(Hierzu Taf. VIII — X.)

#### I. (LVIII.) Ueber ein Gelenk zwischen den vorderen Querfortsätzen der rechten Seite des V. und VII. Halswirbels.

(Hierzu Taf. VIII. Fig. 1.)

Vorgefunden an dem Skelete eines jungen Mannes aus der Maceration v. J. 1874—1875. Die Wirbelsäule habe ich in meiner Sammlung aufbewahrt.

VI. Halswirbel. (No. 1.)

Der vordere Querfortsatz jeder Seite (a, a') steht mässig schräg nach aus- und vorwärts und fast gerade hervor. Die innere Hälfte liegt im Bereiche des Foramen transversarium des gemeinschaftlichen Querfortsatzes, die äussere jenseits davon. Die Länge ist beträchtlich (1,5 Cm.); die Höhe, namentlich zu der des hinteren Querfortsatzes betrachtet, ist ungewöhnlich gross (an der inneren Hälfte = 11 Mm., an der äusseren Hälfte von 10 Mm. abwärts). Das Ende des rechten vorderen Querfortsatzes ist stumpf zugespitzt, das des linken abgestutzt. Mehr hinten als vorn sind die Enden zu einem Höcker — Tuberculum caroticum — angeschwollen. Der obere Rand des rechten vorderen Querfortsatzes verläuft schwach S-förmig gekrümmt, derselbe des linken ist zweimal ausgebuchtet<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Unter Wirbeln von 100 Skeleten, die ich gerade zur Verfügung habe, finden