

XXV.

Ueber die Beziehungen der Reaction des Harns zu seinem Gehalt an Ammoniaksalzen.

Von Dr. E. Salkowski, Prof. e. o.

und

Dr. Immanuel Munk.

(Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Institutes zu Berlin.)

Der in der Norm alkalische Kaninchenharn enthält, wie der Eine von uns (S.) gefunden hat¹⁾, nur eine geringe Quantität von Ammoniaksalzen. Gegen diesen Befund kann der Einwand, dass bei der stark alkalischen Reaction des Harns ein Theil des, ursprünglich reichlicher vorhandenen, NH_3 abgedunstet sein könnte, nicht erhoben werden, weil ebenfalls nur geringe Mengen von NH_3 sich in dem Harn finden, der alkalisch entleert, sofort angesäuert wird. Legt man die von uns gefundenen Werthe der Berechnung zu Grunde, so ergibt sich als Mittel aus 17 Normaltagen für 1 Kilo Kaninchen eine tägliche Ausscheidung von 0,0065 NH_3 . Dem gegenüber ist es erwiesen, dass der saure Hunde- und Menschenharn eine erhebliche Menge von Ammoniaksalzen enthält; nach Neubauer²⁾ scheidet ein erwachsener Mensch in 24 Stunden etwa 0,73 NH_3 , nach v. Knieriem³⁾ 0,625 NH_3 aus; etwas höher, auf 0,8—0,9 NH_3 stellt sich nach unseren Bestimmungen⁴⁾ die tägliche Ausscheidung eines Hundes von 20—22 Kilo bei Fütterung mit 400 Grm. Fleisch und 50 Grm. Speck. Dass diese Differenz der Ausscheidungsgrösse nicht etwa nur durch den Unterschied des Körpergewichtes bedingt ist, ergibt sich unmittelbar, sobald wir

¹⁾ E. Salkowski, Ueber den Vorgang der Harnstoffbildung im Thierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. I. S. 17.

²⁾ Journal f. pract. Chem. Bd. 64. S. 183.

³⁾ Zeitschr. f. Biolog. X. S. 274.

⁴⁾ Salkowski a. a. O. S. 53 (Versuchsreihe XIII); aus dem N des NH_4 -Salz in NH_3 umgerechnet.

die NH_3 -Werthe auf die Körpergewichtseinheit reduciren. Es scheidet nemlich 1 Kilo Kaninchen 0,0065, 1 Kilo Hund dagegen 0,043 NH_3 pro die aus. Mithin besteht, soweit die bisherigen Erfahrungen reichen, zwischen dem Pflanzenfresser (Kaninchen) und dem Fleischfresser (Hund) der Unterschied, dass bei gleichem Körpergewicht dieser 6—7 Mal mehr NH_3 ausscheidet, als jener.

Woher rührt nun, fragen wir uns, diese so erhebliche Differenz und in welcher Weise ist dem Verständnisse derselben näher zu treten? Zunächst könnte man daran denken, dass die geringe NH_3 -Ausscheidung eine Eigenthümlichkeit der Pflanzenfresser ist, in gleicher Weise, wie wir bei ihnen eine Reihe anderer Se- und Excrete kennen, welche entweder qualitativ oder quantitativ von denen der Fleischfresser abweichen — Modificationen des Stoffwechsels, welche wir nicht anders zu deuten vermögen, als durch die Annahme, dass die Zersetzungsvorgänge in beiden Thierklassen zum Theil nach verschiedenen Richtungen ablaufen. So bilden z. B. die Pflanzenfresser reichlich Hippursäure, die Fleischfresser dagegen nur geringe Mengen. Der Hippursäure gerade entgegengesetzt würde sich dann die NH_3 -Bildung verhalten. Oder aber: die geringe NH_3 -Ausscheidung der Pflanzenfresser ist einfach bedingt durch die Aufnahme einer rein vegetabilischen Nahrung und die damit zusammenhängende Entleerung alkalischen Harns. Wenn es nun gelingt, bei einem Fleischfresser, der sauren, an NH_3 verhältnissmässig reichen Harn entleert, die NH_3 -Ausscheidung erheblich herabzusetzen dadurch, dass man in seinem Organismus Bedingungen für die Entleerung alkalischen Harns setzt, also ihn nach dieser Richtung dem Pflanzenfresser ähnlich macht, so ist die Auffassung, dass die Grösse der NH_3 -Ausscheidung im Harn in einem ganz directen Abhängigkeitsverhältniss zu seiner Reaction steht, in hohem Grade wahrscheinlich gemacht. An diese Auffassung ist um so mehr zu denken, als neuerdings Walter¹⁾ die Erfahrung gemacht hat, dass Säurezufuhr bei Hunden die Ausscheidung von NH_3 durch den Harn steigert. Welche von den erwähnten beiden Auffassungen die berechtigtere ist, konnte durch einen Stoffwechselversuch geprüft werden.

Zu diesem Versuche wählten wir eine bei täglich 400 Grm. Fleisch und 50 Grm. Speck im N-Gleichgewicht befindliche Hündin

¹⁾ Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. VII. S. 148.

von 20,5 Kilo; die Hündin war dressirt, ihren Harn nicht spontan zu entleeren. Sie wurde zweimal täglich katheterisirt und zur genaueren Abgrenzung der 24stündigen Perioden die Blase mit lauwarmem Wasser ausgespült. Der gesammte Harn von je 24 Stunden wurde nach Feststellung seiner Menge auf ein rundes Volumen verdünnt und aliquote Theile desselben zu den quantitativen Bestimmungen verwandt.

Die Lösung unserer Aufgabe erforderte die Ausscheidung eines alkalischen statt des sauren Harns. Hierzu wählt man zweckmässig kohlensaure oder besser pflanzensaure Alkalien, die bekanntlich im Organismus oxydirt als kohlensaure Verbindungen durch den Harn austreten. Der Hund erhielt an den Versuchstagen je 10 Grm. essigsäures Natron in seine Fleischration eingehüllt, die er ohne Widerwillen verzehrte. Gegen Abend, in der Regel 8 Stunden nach der Einführung des Salzes, wurde der Harn durch den Katheter abgelassen, und da bei seiner starken Alkalescenz eine theilweise Abdunstung des in ihm enthaltenen NH_3 zu befürchten war, sofort mit Salzsäure, mit der er stark brauste, bis zur Neutralisation versetzt. Der am Ende der 24stündigen Periode durch den Katheter entleerte Harn war meist neutral, nur selten noch schwach alkalisch.

Die NH_3 -Bestimmungen führte der Eine von uns (M.) nach der Methode von Schloesing aus, von der er durch eine vergleichende Controlbestimmung auf gewichtsanalytischem Wege dargethan¹⁾, dass sie unter Beobachtung gewisser Cautelen auch für den Hundeharn brauchbar ist, wofern man mit gut filtrirten, eiweissfreien, nicht zu concentrirten Harnen operirt, und zur Abgabe des NH_3 dem Harn 3 Tage Zeit lässt. Die weiter unten folgende tabellarische Zusammenstellung unserer Versuchsreihe führt die Brauchbarkeit der Methode von Schloesing, wenn es dafür überhaupt noch eines Beweises bedürfte, direct vor Augen. Wir sehen, dass an den Normaltagen, wo sich das Thier im N-Gleichgewicht befindet, auch eine genügende Uebereinstimmung der für das ausgeschiedene NH_3 erhaltenen Werthe besteht der Art, dass man von einer dem N-Gleichgewicht parallel laufenden, gleichmässigen NH_3 -Ausscheidung sprechen kann. Zu dem nemlichen Resultate führt

¹⁾ J. Munk, Zur Bestimmung des NH_3 im Harn. Dies. Arch. Bd. 69. S. 361.

übrigens auch unsere (S.) oben angeführte, frühere Versuchsreihe¹⁾. Ausserdem hat der Andere von uns (S.) sowohl an den Normaltagen, als an den Salztagen der ersten Versuchsreihe die NH_3 -Bestimmung nach der neuerdings von Schmiedeberg²⁾ angegebenen Methode ausgeführt, die zwar etwas umständlich, aber offenbar exact ist. Sehr erheblich weichen die nach dieser Methode erhaltenen Zahlenwerthe von denen der Bestimmung nach Schloesing nicht ab; die Abweichung geschieht, soweit unsere Erfahrungen reichen, fast regelmässig in demselben Sinne. Die nach der Methode von Schmiedeberg gefundenen Werthe sind im Durchschnitt etwa 10 pCt. niedriger, als die nach Schloesing erhaltenen. Es führt daher, auch wenn man nur die ersteren NH_3 -Werthe berücksichtigt, die Versuchsreihe genau zu demselben Endergebniss, wie wenn man die Zahlen nach Schloesing den aus dem Versuch zu ziehenden Schlüssen zu Grunde legt.

Ausser dem NH_3 bestimmten wir regelmässig den Gesamtstickstoff nach Schneider-Seegen und das Körpergewicht, um so eine vollständigere Uebersicht zu gewinnen von den Veränderungen des Stoffwechsels unter dem Einfluss der Salzfütterung.

Datum.	Täglich verfüttert.	Wasser gesoffen in Ccm.	Gewicht in Kilo.	Harnmenge in Ccm.	Harn verdünnt auf	Spec. Gew. der Verdünnung.	N nach Seegen.	NH_3 nach Schloesing.	NH_3 nach Schmiedeberg.
1877									
5. Mai	400 Grm. Fleisch, 50 Grm. Speck	271	20,42	279	550	1,027	13,63	—	0,743
6. -	-	232	20,44	261	550	1,029	14,32	0,862	0,776
7. -	-	300	20,6	283	550	1,0285	14,25	0,910	0,7803
8. -	-	269	20,52	325	550	1,0295	14,4	0,884	0,767
9. -	- , 10 Grm. Natr. ä.	300	20,47	465	600	1,032	14,9	0,451	0,291(?)
10. -	- , 10 Grm. Natr. ä.	480	20,28	817	1000	1,0245	15,54	0,455	0,323
11. -	- , 10 Grm. Natr. ä.	400	20,15	621	1000	1,021	14,53	0,425	—
12. -	-	343	20,26	319	600	1,023	13,58	0,883	0,765
13. -	-	240	20,24	282	600	1,022	12,45	0,913	—
14. -	-	313	20,34	279	600	1,023	12,13	0,938	—
15. -	- , 10 Grm. Natr. ä.	400	20,25	443	800	1,022	12,59	0,511	—
16. -	- , 10 Grm. Natr. ä.	315	20,08	432	800	1,0225	12,69	0,468	—
17. -	-	225	20,09	286	600	1,0235	12,28	0,822	—
18. -	-	230	20,06	324	600	1,024	12,03	0,852	—

¹⁾ Salkowski a. a. O. S. 53 (Versuchsreihe XIII.).

²⁾ S. die Arbeit von Walter a. a. O. S. 166.

Es ergibt sich also aus diesen beiden Versuchen zweifellos, dass, sobald bei reichlicher Zufuhr von essigsäurem Natron das Thier alkalischen Harn entleert, auch die tägliche Gesamtausscheidung von NH_3 sofort auf fast die Hälfte ihrer vorherigen Grösse herabsinkt. Dabei ist, was besonders bemerkenswerth, der Gesamtstickstoff des Harns nicht nur nicht verringert, sondern hat vielmehr noch um 3—5 pCt. gegen die Normalperiode zugenommen. In den 8 Normaltagen (6. 7. 8. 12. 13. 14. 17. 18.) sind ausgeschieden 7,064 NH_3 , im Durchschnitt 0,883 NH_3 täglich; an den 5 Salztagen im Ganzen 2,31 NH_3 , mithin nur 0,462 NH_3 pro die.

Wir haben oben erwähnt, dass, während der 8 Stunden nach der Salzzufuhr abgelassene Harn sehr stark alkalisch war, der am Ende des Versuchstages entleerte, also zwischen der 9. und 24. Stunde secernirte Harn in der Regel neutrale Reaction zeigte. Es gelangt also der bei Weitem grösste Theil des verfütterten Salzes in den ersten 8 Stunden zur Ausscheidung durch den Harn. Wie verhält sich nun die NH_3 -Ausscheidung in jeder dieser beiden Perioden? War unsere Auffassung, als hinge die geringere NH_3 -Ausscheidung allein mit der Alkalescentz des Harns zusammen, richtig, so war zu erwarten, dass das durch den stark alkalischen Harn der ersten 8 Stunden ausgeschiedene NH_3 nicht etwa die Hälfte, sondern einen viel geringeren Bruchtheil von der NH_3 -Menge repräsentiren würde, welche mit dem neutralen Harn der späteren 16 Stunden entleert wird. Zur Prüfung dieser Vermuthung untersuchten wir an den Salztagen der zweiten Versuchsreihe (15. und 16. Mai) den Tagesharn, 8 Stunden nach der Salzzufuhr und den Nachtharn, zwischen 9. und 24. Stunde nach der Fütterung entleert, gesondert.

Datum.		Harnmenge.	Harn verdünnt auf	Spec. Gew. der Verdünnung.	N nach Seegen.	NH_3 nach Schloesing.	NH_3 nach Schmiedeberg.	Bemerkungen.
15.	T	257	400	1,0255	5,39	0,0988	0,115	T = Tagharn. N = Nachtharn. Der alkalische Tagharn wurde mit HCl neutralisirt und dann auf 400 Ccm. gebracht.
	N	186	400	1,018	7,2	0,412	—	
16.	T	198	400	1,024	4,79	0,084	—	
	N	217	400	1,021	7,9	0,384	—	

Von der Gesamtmenge des täglich ausgeschiedenen NH_3 entfällt also weniger, als der fünfte Theil auf den stark alkalischen Harn der ersten 8 Stunden, durch den die reichlichste Ausfuhr des gefütterten Salzes stattfindet.

Betrachten wir nunmehr das Verhältniss des ausgeschiedenen NH_3 zu dem Gesamtstickstoff des Harns. Es ergibt sich, dass dieses Verhältniss bei derselben Ernährung resp. im N-Gleichgewicht für den Hund ein ziemlich constantes ist, der Art, dass, wie schon erwähnt und unsere Versuchsreihe zeigt, bei N-Gleichgewicht auch eine annähernd gleichmässige NH_3 -Ausscheidung besteht. An den 8 Normaltagen ist im Ganzen 105,44 N entleert worden, also im Durchschnitt 13,18 N täglich. Für NH_3 des Harns ward oben als Tagesmittel berechnet 0,883, somit verhält sich (bei N-Gleichgewicht)

$$\text{NH}_3 : \text{Ges.-N} = 1 : 14,9.$$

Ziemlich ebenso gross, nemlich 1 : 15,2 ist das Verhältniss von NH_3 zum Gesamt-N des Harns, das sich aus der ebenfalls im N-Gleichgewicht von Einem von uns (S.) angestellten Versuchsreihe¹⁾ berechnet²⁾.

Auch für den Hungerzustand scheint, wie die Versuche von Feder³⁾ zeigen, eine bestimmte Relation zwischen NH_3 und dem Gesamt-N des Harns stattzufinden. An vier Hungertagen (2 in Versuchsreihe I, je 1 in Versuchsreihe II und III) hat Feder gleichzeitig N resp. $\bar{U}$ und NH_3 bestimmt. Ausgeschieden wurde an vier Hungertagen 21,6 N und 1,545 NH_3 , im Durchschnitt 5,4 N und 0,388 NH_3 , also

$$\text{NH}_3 : \text{Ges.-N} = 1 : 14.$$

(Es erscheint bemerkenswerth, dass Feder auf gewichtsanalytischem Wege mittelst der Platinfällung NH_3 bestimmt hat; da nun die von ihm erhaltenen Werthe den unserigen sehr nahe kommen, so liegt darin ein fernerer Beweis für die Brauchbarkeit der Methode von Schloesing.)

1) Salkowski a. a. O. S. 53 (Versuchsreihe XIII.).

2) v. Knieriem fand (Zeitschr. f. Biolog. X. S. 270) für seinen Hund von 3,8 Kilo eine tägliche Ausscheidung von 0,148 NH_3 und 1,5166 N, also $\text{NH}_3 : \text{Ges.-N} = 1 : 11$. Indess war bei ihm auch die Fütterung (Brod und Milch) eine von der unserigen abweichende.

3) Feder, Zeitschr. f. Biolog. XIII. S. 274 ff.

Welche Modification erfährt nun diese Relation zwischen NH_3 und Gesamt-N, die im sauren Hundeharn nur zwischen 1:14 bis 1:15,2 schwankt, wenn der Harn künstlich alkalisch gemacht wird?

Mit dem Tagesharn vom 15. Mai (s. oben) sind ausgeschieden 5,39 N und 0,0988 NH_3 , also

$$\text{NH}_3 : \text{Ges.-N} = 1 : 54.$$

Dagegen mit dem Nachtharn (9.—24. Stunde)

7,2 N und 0,412 NH_3 , mithin

$$\text{NH}_3 : \text{Ges.-N} = 1 : 17.$$

Tagesharn vom 16. Mai: 4,79 N und 0,084 NH_3

$$\text{NH}_3 : \text{Ges.-N} = 1 : 57.$$

Nachtharn vom 16. Mai: 7,9 N und 0,384 NH_3

$$\text{NH}_3 : \text{Ges.-N} = 1 : 20,5.$$

Hier ist das Resultat noch schlagender. Während für den Nachtharn das Verhältniss von NH_3 zu dem Gesamt-N nur wenig zu Gunsten des N gegen die Norm abweicht (1:17—20,5 gegenüber 1:15 der Norm), ist für den alkalischen Harn der ersten 8 Stunden nach der Salzfütterung dieses Verhältniss so ausserordentlich geändert, dass fast nur der vierte Theil von der NH_3 -Menge ausgeschieden wird, die entsprechend dem Gesamt-N des Harns normal darin enthalten sein sollte. Es ist nun nicht ohne Interesse, mit diesen für den künstlich alkalisch gemachten Harn des Hundes gefundenen Beziehungen zwischen NH_3 und dem Gesamt-N diejenigen zu vergleichen, welche für den in der Norm alkalischen Harn des Kaninchens bestehen. Wir legen der Berechnung unsere bisher allein vorhandenen Bestimmungen¹⁾ zu Grunde. An den 17 Normaltagen schieden Kaninchen aus: 13,339 N und 0,202 N als NH_4 -Salz, entsprechend 0,246 NH_3 , mithin täglich

0,785 N und 0,0145 NH_3 . Daraus ergibt sich

$$\text{NH}_3 : \text{Ges.-N} = 1 : 54,1.$$

Dieses Verhältniss kommt sehr nahe demjenigen, das wir für den künstlich alkalisch gemachten Harn des Hundes gefunden haben. Halten wir alle diese theils durch den Versuch, theils durch Berechnung gewonnenen Resultate zusammen, so hat wohl den höchsten Grad von Wahrscheinlichkeit die Auffassung für sich, dass

¹⁾ Salkowski a. a. O. S. 18 — 24 (Versuchsreihe I, III, IV, V.).

die Verminderung der (absoluten, wie relativen) Grösse der NH_4 -Ausscheidung auf die Alkalescentz des Harns zurückzuführen ist oder mit anderen Worten auf die im Organismus entweder normal vorhandenen, oder künstlich gesetzten Bedingungen, von denen die Entleerung alkalischen Harns abhängt.

Eine kurze Erörterung verdienen endlich noch die Verhältnisse des mit dem Harn ausgeführten N, weil sie ein directes Maass für die Grösse der jeweiligen Eiweisszersetzung im Thierkörper abgeben. An den 4 Normaltagen der ersten Versuchsreihe (s. oben) ist ausgeschieden worden 56,6 N, im Mittel pro Tag 14,15 N. An den 3 Tagen, an denen je 10 Grm. Natr. acet. verfüttert wurden, entleerte die Hündin im Ganzen 44,97 N, also 14,97 N täglich. Somit ergiebt sich für die Salztage eine Steigerung des Eiweisszerfalls um je 0,82 N. In der zweiten Versuchsreihe 13.—18. Mai ist diese Zunahme nicht so erheblich; hier steigt die N-Ausscheidung von 12,29 N (Mittel vom 13. und 14. Mai; die Ausscheidung vom 12. muss man wohl noch als unter dem Einfluss der vorhergehenden Fütterung stehend erachten) an den beiden Salztagen auf 12,64 N. Für diese Zunahme des Gesamt-N kommen zwei Momente in Betracht, einmal die gesteigerte Diurese, welche in der ersten Versuchsreihe so erheblich ist, dass die gesammte Harnmenge der drei Salztage fast doppelt so gross ist, als die von 3 Normaltagen, sodann der Einfluss des verfütterten Salzes. Was den letzteren anlangt, so hat Voit für das NaCl gezeigt, dass es in grösseren Dosen eine geringe Steigerung des Eiweisszerfalls zur Folge hat. Das Nehmliche dürfte in gleicher Weise für grössere Dosen anderer Na-Salze, so des salpetersauren, kohlensauren und essigsauren Natron gelten. Der andere Factor, der für die vermehrte N-Ausfuhr berücksichtigt werden muss, die Zunahme der Diurese, ist wiederholentlich überschätzt worden. Nehmen wir zu Gunsten des diuretischen Einflusses für den Augenblick an, dass die gesteigerte N-Ausfuhr einzig und allein durch die reichlichere Harnentleerung bedingt ist, so erweist sich selbst bei dieser Annahme, welche der Steigerung des Eiweisszerfalls durch das verfütterte Salz ganz und gar keine Rechnung trägt, der Einfluss der gesteigerten Diurese auf die N-Ausscheidung als ein nur sehr mässiger; in der ersten Reihe beträgt die N-Zunahme pro Tag $5\frac{1}{2}$ pCt., obwohl die Menge des täglich entleerten Harns auf fast das Doppelte gestiegen ist; in der zweiten Reihe, wo die

Harnmenge um mehr als die Hälfte zugenommen hat, beläuft sich die N-Steigerung auf kaum 3 pCt. Nach dieser und anderen, bei Stoffwechselversuchen wiederholt gemachten Erfahrungen, die gelegentlich mitgetheilt werden sollen, können wir nur A. Fraenkel darin beipflichten, dass der Einfluss der gesteigerten Diurese auf die N-Ausscheidung bei weitem nicht so erheblich ist, wie dies Eichhorst¹⁾ neuerdings behauptet hat.

Die wesentlichen Folgen reichlicher Zufuhr pflanzensaurer Salze bestehen somit

1) in einer Steigerung der Diurese, so dass unter besonders günstigen Umständen die Harnmenge auf das Doppelte steigt,

2) in einer mässigen Vermehrung des Gesamt-N des Harns (im Durchschnitt um $3\text{--}5\frac{1}{2}$ pCt.),

3) in einer ausserordentlichen Verminderung des mit dem Harn ausgeschiedenen NH_3 , der Art dass, so lange der Harn alkalisch, nur etwa der vierte Theil der NH_3 -Menge excernirt wird, welche entsprechend dem N-Gehalt des Harns für die gleichen Zeiten normal entfallen würde. Es kommt der künstlich alkalisch gemachte Harn des Hundes dem in der Norm alkalischen Harn des Kaninchens sehr nahe, nicht nur bezüglich der absoluten, geringen Grösse der NH_3 -Ausscheidung, sondern in Rücksicht auf das Verhältniss des NH_3 zum Gesamt-N des Harns.

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 70, S. 56 ff.