

XXIII.**Ueber Ammoniakausscheidung.**

Vorläufige Mittheilung und Erwiderung an Herrn Hallervorden.

Von Th. Rumpf in Hamburg.

Hallervorden hat in dem 3. Heft des 143. Bandes dieses Archivs eine Arbeit von mir über Ammoniakausscheidung zum Gegenstand einer Erörterung gemacht und dabei einige Irrthümer als der Aufklärung bedürftig bezeichnet.

Er geht dabei von dem Gedanken aus, dass ich die Säuren, an welche das NH_3 gebunden ist, völlig ausser Acht gelassen habe und citirt demgegenüber eigene frühere Resultate, durch welche er die Frage der NH_3 -Ausscheidung für ziemlich erledigt hält.

Die Ergebnisse von Hallervorden waren mir keineswegs unbekannt, und sind auch grösstentheils von mir citirt worden. Ich halte aber Hallervorden's Auffassung in dem allgemeinen Sinne, dass das NH_3 die Function der Säureneutralisation im Körper zu üben hat, für falsch.

In meiner ersten, in diesem Archiv erschienenen Arbeit habe ich mich absichtlich recht zurückhaltend bezüglich der gleichzeitigen Säureausscheidung ausgedrückt. Der Grund lag keineswegs in den fehlenden Säurebestimmungen, sondern in der Thatssache, dass meine Resultate sich mit den Anschauungen der früheren Autoren nicht deckten.

Was mir bei meinen mehrjährigen Untersuchungen vor Allem auffiel, war der Umstand, dass die Ausscheidung des NH_3 und die der Schwefelsäure und Phosphorsäure nicht parallel ging; an dem einen Tage erreichte die Ausscheidung beider Säuren häufig den Höhepunkt, während an demselben Tage wenig NH_3 ausgeschieden wurde; an einem anderen Tage war die NH_3 -Ausscheidung sehr hoch und diejenige der Phosphorsäure und Schwefelsäure sehr gering. Auch die Chlorausscheidung kann z. B. für die Pneumonie kaum in Betracht kommen.

Diese Befunde mussten den Gedanken nahe legen, dass die Verhältnisse viel complicirter sind, als Hallervorden annahm. — Dass anorganische Säuren zu einer Vermehrung der NH_3 -Ausscheidung führen, wie es Hallervorden zuerst für die Salzsäure nachgewiesen hat, konnte auch nach meinen Versuchen mit Phosphorsäure und Schwefelsäure nicht zweifelhaft sein. Aber auch hier fand sich die überraschende Thatssache einer Incongruenz der Ausscheidung beider.

So erhielt ein in Stickstoffgleichgewicht befindlicher 41 jähriger Mann zuerst im Laufe von $3\frac{1}{2}$ Tagen $1,8112 \cdot P_2O_5$.

Diese erfordern zur Bildung von saurem phosphorsauren Ammonium $0,867 NH_3$. Durch diese Phosphorsäureeinfuhr erfolgte nun eine Mehrausscheidung von Ammoniak, welche in 7 Tagen nur 0,1 im Harn betrug, also der erwarteten Menge nicht entsprach. Aber die gleichzeitige Bestimmung der Phosphorsäure vor und während dieser Zeit ergab, dass in 5 Tagen $2,80 = 154$ pCt. der Einfuhr wieder ausgeschieden wurden. Bei einem zweiten Versuch, in welchem die gleiche Menge Phosphorsäure in kaum zwei Tagen gegeben wurde, betrug die Vermehrung der NH_3 - Ausscheidung $2,42$ g, während nur $1,29 P_2O_5 = 71$ pCt. der Einfuhr wieder im Harn erschienen. Es ist also hier weit mehr NH_3 ausgeschieden, als der eingeführten P_2O_5 entsprach, während von letzterer ein beträchtlicher Theil im Körper verblieben ist.

Weiterhin habe ich Einfuhr und Ausscheidung verschiedener Ammoniumsalze bei Hunden und Menschen, sowohl mit Bezug auf das Ammoniak, als auf die zugehörige Säure, mit meinem Assistenten Herrn Dr. Kleine einer eingehenden Untersuchung unterworfen. Ueber die erhaltenen Befunde habe ich auf dem Congress für innere Medicin in Wiesbaden Mittheilung gemacht; für die Leser dieses Archivs und Herrn Hollervorden gestatte ich mir einen kurzen Auszug hier mitzutheilen. Es erscheint mir das auch aus dem Grunde zweckmässig zu sein, weil die ausführliche Publication bis zur Erledigung einiger weiteren Fragen noch längere Zeit ausstehen dürfte.

Der erste Versuch wurde an einem 41jährigen Manne ausgeführt, bei welchem die Bestimmungen des N, des NH_3 , des P_2O_5 und theilweise der gesammten SO_3 über 68 Tage mit dazwischenliegenden Versuchstagen ausgedehnt wurden.

Es ergiebt sich aus diesen Versuchen, dass von dem

ameisensauren NH_3	1,76	pCt.
essigsauren -	5,07	-
phosphorsauren -	29,98	-
sshwefelsauren -	35,86	-
salzauren -	43,25	-

des Ammoniakcomponenten durch den Harn zur Ausscheidung gelangten.

Dieser Ausscheidung des Ammoniakcomponenten gegenüber ergiebt die Untersuchung der Säurecomponenten, dass von der eingeführten Phosphorsäure $70,43$, von der eingeführten Schwefelsäure $56,39$ pCt. im Harn wieder ausgeschieden sind. Es ist also in beiden Fällen weit weniger vom Ammoniakcomponenten zur Ausscheidung gekommen, als vom Säurecomponenten.

Bei dem Vergleich der Ausscheidungstage ergiebt sich aber, dass die Ausscheidung der Säuren viel schneller vor sich geht, als diejenige des Ammoniaks.

Die zweite Versuchsreihe wurde an einem Hunde von 18 kg Gewicht

angestellt, bei welchem ebenfalls N, NH₃ und P₂O₅ untersucht wurden. Hier führten wir die Ammonsalze Anfangs per os, später subcutan ein.

Dabei ergab sich, dass von dem subcutan eingeführten kohlensauren Ammoniak 0,37 pCt. zur Ausscheidung kamen, ein Resultat, welches so gering ist, dass man dasselbe gegenüber 99,63 pCt., welche nicht wieder ausgeschieden wurden, als ein negatives betrachten kann. Dagegen wurden von dem subcutan eingeführten citronensauren Ammonium 23,88 pCt. und von dem subcutan eingeführten Ammonium phosphoricum 87,43 pCt. wieder durch den Harn ausgeschieden. Ueberraschender Weise führte die anfängliche Einführung von phosphorsaurem Ammonium per os zu einer Ausscheidung, welche die Einfuhr übertraf. Die Untersuchung der Phosphorsäureausscheidung ergab aber bei diesem Versuch, dass von dem subcutan eingeführten Säurekomponenten 52,86 pCt. zur Ausscheidung gelangten, während von dem eingeführten Ammoniakkomponenten 87,43 pCt. ausgeschieden wurden.

Etwas anders war das Ergebniss bei einem Phthisiker, bei welchem von dem eingeführten essigsäuren, ameisensauren, phosphorsäuren und schwefelsäuren Ammonsalz nur von dem letzteren 31,47 pCt. des Ammoniakkomponenten zur Ausscheidung gelangten, während sich von dem Schwefelsäurekomponenten nur 5,79 pCt. wiederfinden liessen.

Nach Einfuhr von 6,424 g NH₃ und 13,46 P₂O₅ fand sich keine Ammoniakvermehrung, wohl aber 9,65 pCt. des Phosphorsäurekomponenten im Urin.

Ein weiterer eingehender Versuch wurde bei einem Hunde mit gleichzeitiger Bestimmung der Schwefel- und Phosphorsäureausscheidung durch Harn und Koth angestellt.

Derselbe schied in der Norm (11 Tage) pro Tag 5,46 N, 0,8084 NH₃, 0,6377 SO₃ und 0,688 P₂O₅ durch den Harn, 0,2759 SO₃ und 1,235 P₂O₅ durch den Stuhl aus.

Vom 12. Untersuchungstage ab erhielt er in 6 Tagen 45 g NH₄SO₄ = 11,59 NH₃ und 27,274 SO₃. In dieser Zeit, sowie in weiteren 7 Tagen schied derselbe 65,99 N, 27,783 NH₃, 17,375 SO₃ durch den Harn, 6,243 SO₃ und 28,816 P₂O₅ durch den Koth aus. Es ergiebt sich daraus, dass 5,685 g NH₃ mehr ausgeschieden als eingenommen sind = 149 pCt. der Einnahme. Von der Schwefelsäure wurden im Ganzen durch Harn und Stuhl 23,6182 ausgeschieden. Da die Normalausscheidung in dieser Zeit im Harn und Stuhl 11,8755 g betragen hätte und 27,274 eingegeben sind, so bleibt ein Verlust von 15,53 g SO₃. Es sind somit nur 43,0 pCt. der eingeführten Schwefelsäure wieder zur Ausscheidung gelangt.

Allerdings wird gleichzeitig durch den Harn und vor Allem durch den Koth wesentlich mehr Phosphorsäure ausgeschieden, als normal.

Während die Normalausscheidung dieser 1,923 pro die beträgt, steigt diese Zahl während der Einnahme von SO₃ auf 2,99. Es hat somit die

Zurückhaltung von SO_3 gleichzeitig eine vermehrte Ausscheidung von P_2O_5 bewirkt.

Interessant ist auch, dass die Ausscheidung des gesammten N durch den Harn in dieser Periode beträchtlich geringer ist, als in der normalen Zeit. Da von diesem 34,6 pCt. auf NH_3 entfallen, so muss, in Folge der Ueberschwemmung des Körpers mit schwefelsaurem Ammonium, die Bildung der normalen **Harnstoffmenge** eine wesentliche Beeinträchtigung erlitten haben.

Fassen wir das Resultat dieser Untersuchungen kurz zusammen! Es ergiebt sich zunächst, dass das an schwächere Säuren gebundene Ammoniak leichter im Körper verschwindet, als dasjenige festerer Bindung. So verschwindet das an Kohlensäure gebundene NH_3 fast völlig, wie das auch die Untersuchungen von Münzer und Neustatt aus der Klinik von v. Jacksch vor Kurzem gezeigt haben. Ameisensaures und essigsaures Ammonium lassen das NH_3 theils völlig verschwinden, theils werden nur geringe Mengen desselben wieder ausgeschieden. Von phosphorsaurem Ammonium verschwindet das NH_3 ebenfalls einmal im Körper, während in den meisten Versuchen von diesem, sowie von schwefelsaurem und salzaurem Ammonium ein mehr oder weniger grosser Anteil des Ammoniakcomponenten im Harn zur Ausscheidung gelangt.

Aber diese Ausscheidung kann unmöglich in Bindung an den Säurecomponenten des eingeführten Salzes erfolgen.

Die Untersuchung der ausgeschiedenen Säurecomponenten lässt vielmehr nur den Schluss zu, dass im Körper das betreffende Ammonsalz zu einem mehr oder weniger grossen Theil in seine Bestandtheile zerlegt wird. In einzelnen Fällen scheint die Phosphorsäure rasch eliminiert zu werden, während das Ammoniak in anderweitiger Bindung noch im Körper zurückbleibt; in anderen Fällen wird die eingeführte Säure zurückgehalten. Bezuglich des Chlorammoniums hat übrigens Feder eine ähnliche Zurückhaltung des Chlor im Körper gefunden.

Wenn nun dem Körper die Fähigkeit innewohnt, alle diese Ammonsalze zu zersetzen und je nach augenblicklichem Bedarf die eingeführten Quotienten der Säure auszuscheiden oder zurückzuhalten, so dürfte Hallervorden's Anschaugung, dass das NH_3 im Körper die Function der Säureneutralisation zu üben hat, in dieser einseitigen Fassung nicht gültig sein. Denn da beispielsweise die Phosphorsäure des phosphorsauren NH_3 , in einzelnen Fällen in grösserer Menge und viel rascher aus dem Körper ausgeschieden wird, als das Ammoniak, so kann das Resultat des Prozesses nur in einer gesteigerten Na-Ausfuhr aus dem Körper bestehen.

Bei dem zuletzt angeführten Stoffwechselversuch beim Hunde bleiben aber 60 pCt. der eingeführten Schwefelsäure im Körper, während die Ammoniakausfuhr durch den Harn die Einfuhr um 50 pCt. übersteigt.

Wo bleibt da Hallervorden's Bindung der Säuren durch NH_3 ?

Viel verwickelter gestaltet sich nach diesen Versuchen die Ausscheidung der Ammoniaksalze. Ausserordentlich rasch müssen sich die Wege des NH_3 und der zugehörigen Säure im Körper trennen.

Nach den Untersuchungen von v. Schröder dürfen wir wohl mit Recht annehmen, dass diese Trennung zum Theil in der Leber vor sich geht, zumal sich in dieser für die Schwefelsäure einige Gelegenheit zu anderweitiger Bindung findet. Ich erinnere nur an diejenige mit den aromatischen, zum Theil hochgradig giftigen Verbindungen, weiterhin an das schwefelsäure-haltige Taurin, den Componenten der in der Leber gebildeten Taurocholsäure.

Uebrigens dürfte auch ein kleiner Theil des Ammoniaks in der Leber zur Bildung von Glykocoll Verwendung finden.

Die freiwerdende Phosphorsäure könnte eben so gut zum Aufbau des Lecithins dienen, wie sie mit einer anderen Base weiter im Blute kreisen kann, um hier in mannichfache Wechselwirkungen zu treten oder auch ausgeschieden zu werden.

Denkbar wäre es auch, dass das phosphorsaure Natron sich dem in den Geweben bei dem Zerfall von Eiweiss freiwerdenden NH_3 unter Freigabe des Na an Kohlensäure zur Verfügung stellt, um nach Passage der Leber den gleichen Kreislauf von Neuem zu beginnen. Naturgemäss würde das nicht hindern, dass die Phosphorsäure theilweise durch Chlor aus ihrer Verbindung mit NH_3 ausgetrieben wird. Das Chlorammonium aber, welches der Umwandlung in Harnstoff grossen Widerstand entgegen zu setzen scheint, würde dadurch schon länger im Körper kreisen. Dass aber auch dieses Salz in seine Componenten zerlegt und diese nicht gleichmässig und gleichzeitig ausgeschieden werden, lehren Feder's Untersuchungen.

In welcher Form kreist nun die grössere Menge von Ammoniak im Körper?

In dieser Beziehung sind vielleicht die toxischen Erscheinungen bei der Einfuhr von Ammoniumsalzen von Interesse. Alle Verbindungen des Ammonium, insbesondere die lockeren Bindungen entfalten toxische Wirkungen. Dieselben treten vor Allem nach mehrfach wiederholten subcutanen Injectionen auf. Am stärksten sind dieselben bei kohlensaurem Ammonium, bestehend in Erbrechen, Speichelbluss, grosser Hinfälligkeit, Tremor u. s. w.

Weiterhin war die subcutane Einführung von grösseren Mengen kohlensauren Ammoniaks von einer Nekrose der Haut an der Injectionsstelle gefolgt. Bei solchen Wirkungen des kohlensauren NH_3 ist kaum zu denken, dass dasselbe als wesentlichste Vorstufe des Harnstoffs im Körper kreist.

Aber diese toxischen Eigenschaften der Ammoniumsalze lassen doch daran denken, dass denselben in einzelnen Krankheitszuständen eine Bedeutung zukommt. Ob dabei die Anschauung von Frerichs in der Weise modifizirt wird, dass nicht der Zerfall des Harnstoffs in Ammoniumverbindungen, sondern die mangelnde Umwandlung dieser in Harnstoff zu toxischen Erscheinungen führt, muss die Zukunft lehren.

In dieser Hinsicht erscheint es mir von Wichtigkeit, dass eine gewisse Ueberschwemmung des Körpers mit Ammoniumverbindungen selbst die Bildung der **normalen** Harnstoffmenge hemmt.

Da diese Bildung nach v. Schröder's Untersuchungen in der Leber statt hat, so ergiebt sich aus obigen Befunden die weitere Frage, ob nicht auch in Krankheiten diese Function der Leber leidet.

Es wird naturgemäss noch vieler Untersuchungen bedürfen, ehe diese Fragen sich befriedigend beantworten lassen. Aber Hallervorden wird aus dem Mitgetheilten ersehen, dass die Frage der NH₃-Ausscheidung weit entfernt von dem Abschlusse ist, welchen er anzunehmen geneigt ist.

Ich erkenne aber gern die grossen Verdienste an, welche sich die Schüler Naunyn's und Schmiedeberg's um die Frage der NH₃-Ausscheidung erworben haben.

Aber neue Befunde stellen neue Fragen, wenn dabei auch liebgewordene Anschauungen fallen müssen.

Eine voreilige Zufriedenheit muss zum Stillstand führen.
