

## 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  $\text{NH}_3$  gebunden ist, völlig ausser Acht gelassen habe und citirt demgegenüber eigene frühere Resultate, durch welche er die Frage der  $\text{NH}_3$ -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  $\text{NH}_3$  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 Thatsache, 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  $\text{NH}_3$  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  $\text{NH}_3$  ausgeschieden wurde; an einem anderen Tage war die  $\text{NH}_3$ -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  $\text{NH}_3$ -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 Thatsache einer Incongruenz der Ausscheidung beider.

So erhielt ein in Stickstoffgleichgewicht befindlicher 41jähriger Mann zuerst im Laufe von  $3\frac{1}{2}$  Tagen  $1,8112 \text{ P}_2\text{O}_5$ .

Diese erfordern zur Bildung von saurem phosphorsauren Ammonium  $0,867 \text{ NH}_3$ . 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  $2,80 = 154 \text{ pCt.}$  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  $\text{NH}_3$ -Ausscheidung  $2,42 \text{ g.}$  während nur  $1,29 \text{ P}_2\text{O}_5 = 71 \text{ pCt.}$  der Einfuhr wieder im Harn erschienen. Es ist also hier weit mehr  $\text{NH}_3$  ausgeschieden, als der eingeführten  $\text{P}_2\text{O}_5$  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  $\text{NH}_3$ , des  $\text{P}_2\text{O}_5$  und theilweise der gesammten  $\text{SO}_3$  über 68 Tage mit dazwischenliegenden Versuchstagen ausgedehnt wurden.

Es ergibt sich aus diesen Versuchen, dass von dem

ameisensauren $\text{NH}_3$	1,76 pCt.
essigsauren -	5,07 -
phosphorsauren -	29,98 -
sschwefelsauren -	35,86 -
salzsauren -	43,25 -

des Ammoniakcomponenten durch den Harn zur Ausscheidung gelangten.

Dieser Ausscheidung des Ammoniakcomponenten gegenüber ergibt die Untersuchung der Säurecomponenten, dass von der eingeführten Phosphorsäure  $70,43$ , von der eingeführten Schwefelsäure  $56,39 \text{ pCt.}$  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 ergibt sich aber, dass die Ausscheidung der Säuren viel schneller vor sich geht, als diejenige des Ammoniaks.

Die zweite Versuchsreihe wurde an einem Hunde von  $18 \text{ kg}$  Gewicht

angestellt, bei welchem ebenfalls N,  $\text{NH}_3$  und  $\text{P}_2\text{O}_5$  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 Säurecomponenten 52,86 pCt. zur Ausscheidung gelangten, während von dem eingeführten Ammoniakcomponenten 87,43 pCt. ausgeschieden wurden.

Etwas anders war das Ergebniss bei einem Phthisiker, bei welchem von dem eingeführten essigsauren, ameisensauren, phosphorsauren und schwefelsauren Ammonsalz nur von dem letzteren 31,47 pCt. des Ammoniakcomponenten zur Ausscheidung gelangten, während sich von dem Schwefelsäurecomponenten nur 5,79 pCt. wiederfinden liessen.

Nach Einfuhr von 6,424 g  $\text{NH}_3$  und 13,46  $\text{P}_2\text{O}_5$  fand sich keine Ammoniakvermehrung, wohl aber 9,65 pCt. des Phosphorsäurecomponenten 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  $\text{NH}_3$ , 0,6377  $\text{SO}_3$  und 0,688  $\text{P}_2\text{O}_5$  durch den Harn, 0,2759  $\text{SO}_3$  und 1,235  $\text{P}_2\text{O}_5$  durch den Stuhl aus.

Vom 12. Untersuchungstage ab erhielt er in 6 Tagen 45 g  $\text{NH}_4\text{SO}_4$  = 11,59  $\text{NH}_3$  und 27,274  $\text{SO}_3$ . In dieser Zeit, sowie in weiteren 7 Tagen schied derselbe 65,99 N, 27,783  $\text{NH}_3$ , 17,375  $\text{SO}_3$  durch den Harn, 6,243  $\text{SO}_3$  und 28,816  $\text{P}_2\text{O}_5$  durch den Koth aus. Es ergibt sich daraus, dass 5,685 g  $\text{NH}_3$  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  $\text{SO}_3$ . 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  $\text{SO}_3$  auf 2,99. Es hat somit die

Zurückhaltung von  $\text{SO}_3$  gleichzeitig eine vermehrte Ausscheidung von  $\text{P}_2\text{O}_5$  bewirkt.

Interessant ist auch, dass die Ausscheidung des gesammten  $\text{N}$  durch den Harn in dieser Periode beträchtlich geringer ist, als in der normalen Zeit. Da von diesem 34,6 pCt. auf  $\text{NH}_3$  entfallen, so muss, in Folge der Ueberschwemmung des Körpers mit schwefelsaurem Ammonium, die Bildung der normalen **Harnstoff**menge eine wesentliche Beeinträchtigung erlitten haben.

Fassen wir das Resultat dieser Untersuchungen kurz zusammen! Es ergibt sich zunächst, dass das an schwächere Säuren gebundene Ammoniak leichter im Körper verschwindet, als dasjenige festerer Bindung. So verschwindet das an Kohlensäure gebundene  $\text{NH}_3$  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  $\text{NH}_3$  theils völlig verschwinden, theils werden nur geringe Mengen desselben wieder ausgeschieden. Von phosphorsaurem Ammonium verschwindet das  $\text{NH}_3$  ebenfalls einmal im Körper, während in den meisten Versuchen von diesem, sowie von schwefelsaurem und salzsaurem Ammonium ein mehr oder weniger grosser Antheil 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 Ammoniumsalz zu einem mehr oder weniger grossen Theil in seine Bestandtheile zerlegt wird. In einzelnen Fällen scheint die Phosphorsäure rasch eliminirt zu werden, während das Ammoniak in anderweitiger Bindung noch im Körper zurückbleibt; in anderen Fällen wird die eingeführte Säure zurückgehalten. Bezüglich 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 zurückzubalten, so dürfte Hallervorden's Anschauung, dass das  $\text{NH}_3$  im Körper die Function der Säureneutralisation zu üben hat, in dieser einseitigen Fassung nicht gültig sein. Denn da beispielsweise die Phosphorsäure des phosphorsauren  $\text{NH}_3$  in einzelnen Fällen in grösserer Menge und viel rascher aus dem Körper ausgeschieden wird, als das Ammoniak, so kann das Resultat des Processes 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  $\text{NH}_3$ ?

Viel verwickelter gestaltet sich nach diesen Versuchen die Ausscheidung der Ammoniaksalze. Ausserordentlich rasch müssen sich die Wege des  $\text{NH}_3$  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 schwefelsäurehaltige 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  $\text{NH}_3$  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  $\text{NH}_3$  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, Speichelfluss, 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  $\text{NH}_3$  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 modificirt 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 ergibt 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  $\text{NH}_3$ -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  $\text{NH}_3$ -Ausscheidung erworben haben.

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

Eine voreilige Zufriedenheit muss zum Stillstand führen.

---