

Über das Verhalten der Ammoniakausscheidung bei Phosphorvergiftung.

Inaugural-Dissertation

der medicinischen Facultät zu Königsberg i. Pr.

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt und öffentlich vertheidigt

Freitag den 4. November 1887, Mittags 12 Uhr

von

Richard Engelien,

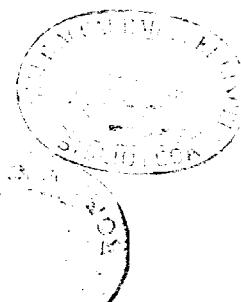
prakt. Arzt.



Opponenten:

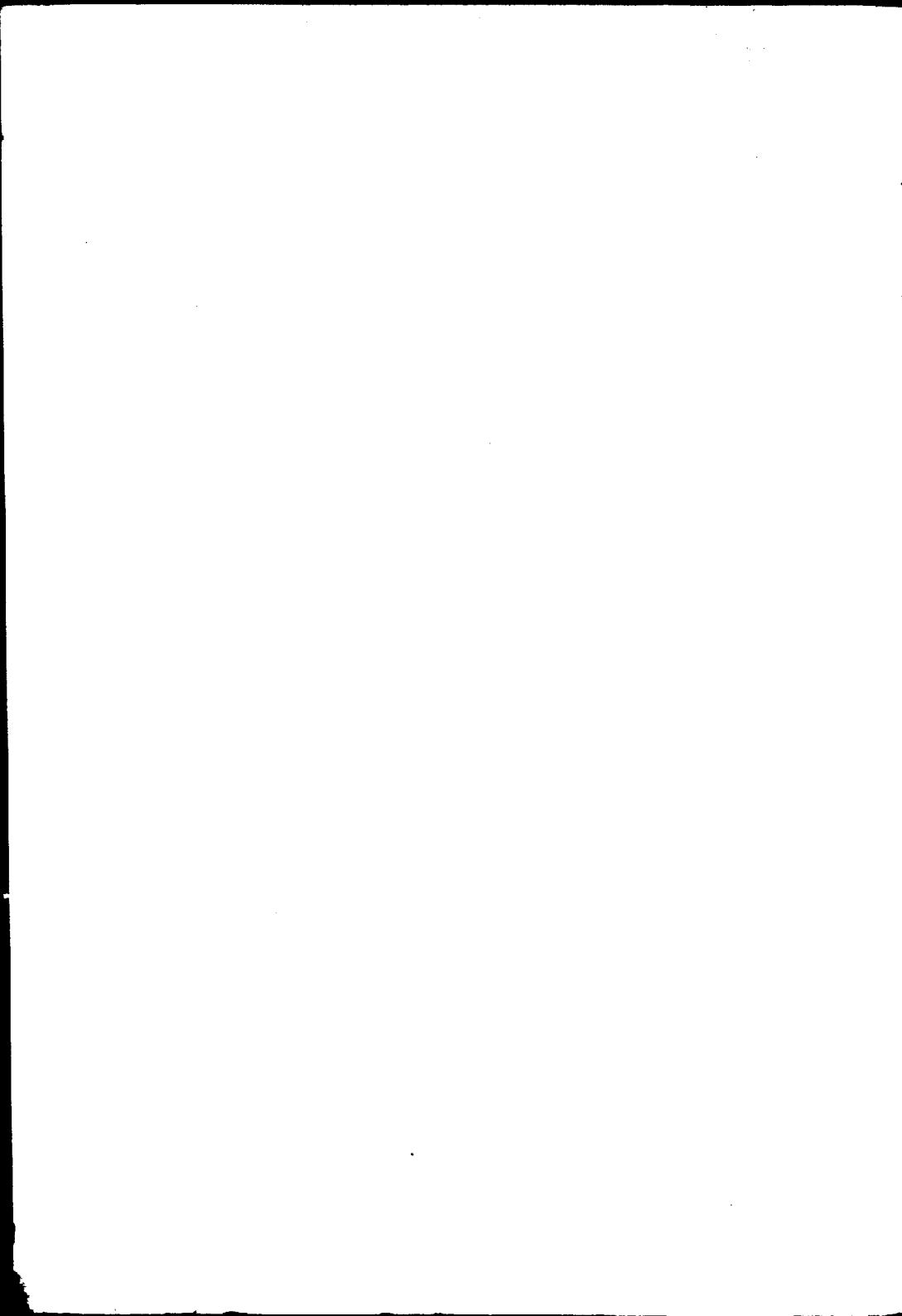
Felix Dolle, cand. med.

Bruno Schmall, cand. med.



Königsberg i. Pr.

Hartungsche Buchdruckerei.



Seinem väterlichen Freunde

Herrn Justizrath Georg Engelbrecht

in Dankbarkeit gewidmet

vom

Verfasser.



Walter¹⁾ hatte bei Kaninchen nach Säurefütterung eine erhebliche Verminderung der Alkaliescenz des Blutes gefunden und weiterhin dargethan, dass der Tod der Kaninchen nach Säurefütterung lediglich in Folge der Verarmung des Blutes an Alkalien eintrat; es gelang ihm, die mit Säuren gefütterten Kaninchen am Leben zu erhalten, wenn er ihnen Alkalien zuführte.

Bei Hunden fand er dagegen auch nach Zufuhr ziemlich erheblicher Säuredosen eine kaum merkliche Herabsetzung der Alkaliescenz des Blutes. Er vermutete daher, dass im Organismus der Carnivoren das Ammoniak die Neutralisation des Blutes durch Säuren verhindere, und fand in der That nach Säurezufuhr bei Hunden eine bedeutende Vermehrung des Ammoniaks im Harn. Ob es sich hier um vermehrte Bildung oder um eine verringerte Umsetzung von Ammoniak im Organismus handle, liess er unentschieden.

1) Archiv für exp. Path. u. Pharmakol. VII, Bd. S. 148. 1877.

Späterhin ist dann das Verhalten der Ammoniakk-ausscheidung Säuren gegenüber, sowohl solchen, die eingeführt, als auch solchen, die bei pathologischen Zuständen im Organismus auftreten, zum Gegenstand eingehender Studien gemacht, und sind dabei eine Reihe wichtiger und interessanter Befunde erhoben.

Hallervorden¹⁾ hat in einer Arbeit „Ueber das Verhalten des Ammoniaks im Organismus und seine Beziehung zur Harnstoffbildung“ nachgewiesen, dass dem Ammoniak im Organismus der Carnivoren zwei Functionen zukommen, die Harnstoffbildende und die neutralisirende. Der grösste Theil des aus dem Eiweisszerfall entstehenden Ammoniaks erleidet eine Umwandlung in Harnstoff, während ein geringerer Theil als Neutralisationsmittel für im Körper entstandene oder ihm zugeführte Säuren verwendet wird.

Zu demselben Resultat gelangt Gähgens²⁾, der bei Säurezufuhr eine Zunahme der Ammoniakk-ausscheidung und Abnahme der Harnstoffausscheidung constatirte. Coranda³⁾ lieferte den Beweis, „dass der menschliche Organismus sich hinsichtlich seiner Ammoniakausscheidung gegenüber Säuren genau ebenso verhält, wie der des Carnivoren.“

Nach diesen Beobachtungen erschien es wahrscheinlich, dass vermehrte Ammoniakausscheidung im Urin mit pathologisch vermehrter Säurebildung im Organismus in ursächlichem Zusammenhange stehe.

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. X. 1878.

2) Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. IV. S. 36. 1880.

3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XII. S. 76. 1880.

So vermutete Hallervorden¹⁾, dass der Grund für die von ihm constatirte hohe Ammoniakausscheidung bei Diabetikern in einer erhöhten Säureausfuhr zu suchen sei.

v. Schroeder²⁾ schloss sich der Ansicht Hallervordens, dass der Grund einer jeden Erhöhung der Ammoniakausscheidung in dem Auftreten einer Säure zu suchen sei, nicht an, meint vielmehr, eine Erhöhung der Ammoniakausscheidung sei auf Störung der Harnstoff bildenden Function der Leber zurückzuführen. Für diese Ansicht schien zu sprechen, erstens dass es Hallervorden in einem Falle von Diabetes mel. mit sehr hoher Ammoniakausfuhr nicht gelungen war, die Ammoniakausscheidung durch Darreichung von Alkalien herabzudrücken, zweitens dass nach Untersuchungen von Stadelmann³⁾ auch bei einzelnen Lebererkrankungen Erhöhung der Ammoniakausscheidung vorkommt.

Nun ist es aber in der That gelungen, bei Diabetikern mit Vermehrung der Ammoniakausscheidung eine pathologische Säurevermehrung im Organismus nachzuweisen.

Zunächst constatirte Stadelmann⁴⁾ die pathologisch vermehrte Säurebildung und bestimmte diese Säure als β -Crotonsäure.

1) Ebendas. Bd. XII. S. 237. 1880.

2) Ebendas. Bd. XV. S. 364. 1882.

3) Deutsch. Archiv f. klin. Medicin. Bd. XXXIII. S. 526.

4) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XVI. S. 419. 1883.

Durch Untersuchungen von Minkowski¹⁾ wurde die vermehrte Säureausscheidung bei Diabetikern bestätigt, gleichzeitig jedoch festgestellt, dass die von Stadelmann als β -Crotonsäure bestimmte Säure im Harn der Diabetiker nicht präformirt auftrete, sondern ein bei der Darstellung entstandenes Zersetzungssproduct ist. Es gelang Minkowski, die bei Diabetikern im Harn ursprünglich vorhandene Säure, die β -Oxybuttersäure, nachzuweisen. — Gleichzeitige Untersuchungen von Külz²⁾ bestätigten diesen Befund.

In einer Arbeit „Ueber die Oxybuttersäure des diabetischen Harns“ hat dann Wolpe³⁾ die Beziehungen der Oxybuttersäure- zur Ammoniakausscheidung eingehender studirt. Er konnte in allen Fällen von Diabetes mit vermehrter Ammoniakausscheidung, das Vorhandensein der Oxybuttersäure bestätigen, und es gelang ihm auch durch Eingabe von doppeltkohlensaurem Natron in allen Fällen eine Verminderung der Ammoniakaufuhr zu erzielen. — In ähnlicher Weise war es auch Stadelmann⁴⁾ gelungen, in einem Fall von Diabetes mel. mit erhöhter Ammoniakausscheidung letztere durch Eingabe von Alkalien herabzudrücken. — Es ist somit der Beweis geliefert, dass in Fällen von Diabetes mel. mit Erhöhung der Ammoniakaufuhr letztere Folge der vermehrten Säurebildung im Organismus ist.

1) Ebendas. Bd. XVIII. S. 35. 1884.

2) Zeitschr. f. Biologie. Bd. XX. S. 165. 1884.

3) Dissertation, Königsberg 1886.

4) Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. XXXVIII. S. 302.

Ad 2 der Schröder'schen Ansicht ist zu bemerken, dass es von Jaksch¹⁾ gelungen ist, bei mehreren Lebererkrankungen eine pathologische Vermehrung der Fettsäuren im Harn nachzuweisen, und man darf daher wohl auch hier die vermehrte Ammoniakausscheidung mit vermehrter Säurebildung in Zusammenhang bringen.

Dass indess auch Störung der Function der Leber erhöhte Ammoniakausfuhr zur Folge hat, kann nach den Minkowski'schen²⁾ Entleberungsversuchen an Gänsen keinem Zweifel mehr unterliegen. Minkowski fand im Harn entleberter Gänse eine bedeutende Vermehrung des Ammoniaks und gleichzeitiges Auftreten erheblicher Mengen von Milchsäure. In welcher Weise in diesem Fall Ammoniak- und Säureausscheidung sich einander bedingen, ist noch nicht aufgeklärt. Minkowski stellt es als das Wahrscheinlichste hin, dass die Milchsäure als der für die synthetische Harnsäurebildung ausser dem Ammoniak erforderliche stickstofffreie Paarling im Organismus der entlebernten Gänse jederzeit in genügender Menge disponibel sei und nur soviel von demselben im Harn erscheine, als zur Neutralisation des Ammoniaks erforderlich ist. Es wäre also hier wahrscheinlich die erhöhte Ammoniakausscheidung nicht, wie z. B. bei Diabetes, Folge, sondern Ursache der Säureausscheidung.

1) Tageblatt der Naturforscherversammlung zu Strassburg 1885.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. XXI.

Nach diesen Beobachtungen erschien es wünschenswerth, diejenigen pathologischen Zustände, in denen bei Säugethieren resp. speciell beim Menschen Milchsäureausscheidung beobachtet ist, näher auf ihre Ammoniakausscheidung zu untersuchen. Milchsäure im Harn ist beim Menschen nach Phosphorvergiftung¹⁾ und bei acuter gelber Leberatrophie¹⁾ constatirt worden. Auch in diesen Fällen handelt es sich um erhebliche Störung der Function der Leber, ersichtlich einmal aus der Verfettung, das andere Mal aus dem rapiden Zerfall des Organs.

In der hiesigen medicinischen Klinik sind in den letzten Jahren zwei Fälle von acuter gelber Leberatrophie und zwei von acuter Phosphorvergiftung zur Beobachtung gekommen und auf ihre Ammoniakausscheidung untersucht worden. Die Untersuchungen sind von Herrn Dr. Minkowski ausgeführt und mir von demselben die Resultate freundlichst zur Verfügung gestellt.

Fall 1.

Acute gelbe Leberatrophie.

Studiosus K., 20 Jahre alt, am 28. Februar 1884 recipirt. Bis dahin gesund, erkrankte er vor drei Wochen an Icterus, der in wenigen Tagen eine sehr erhebliche Höhe erreichte. Die Beschwerden waren so gering, dass K. noch einige Tage vor dem Tode Collegia besuchen konnte. Seit 24 Stunden vollständig

1) Schultzen und Riess: Annalen des Charité-Kranken-hauses zu Berlin Bd. XV. 1869.

komatos. Status am 28. Februar 1884: Kräftig gebauter, junger Mann, Hautfarbe intensiv broncefarben, ebenso die der Scleren. Sensorium vollständig benommen. Von Zeit zu Zeit maniacalische Anfälle. 29. Februar Tod des K. Die Section bestätigt die auf acute gelbe Leberatrophie gestellte Diagnose.

Der Harn, ausserordentlich stark icterisch, in zehnfacher Verdünnung noch deutliche Gmelinsche Reaction, enthält Leucin und Tyrosin in geringen Mengen (erst nach mehrmonatlichem Stehen des eingedampften Alkoholextractes auskristallisiert), keine Milchsäure. — In der Leber bei der Section viel Tyrosin.

$$\begin{aligned} & 0,153\% \text{ NH}_3 \\ & 2,4\% \text{ U}^1) \\ & \text{NH}_3 : \text{U}^+ = 6,4 : 100 \end{aligned}$$

Fall 2.

Acute gelbe Leberatrophie im Puerperium (poliklinischer Fall).

Die Diagnose durch die Section bestätigt. — In der Leber viel Tyrosin. — Urin stark icterisch. In der geringen disponiblen Harnmenge weder Leucin und Tyrosin, noch Milchsäure.

1) Es wurde zur Harnstoffbestimmung das Liebigsche Verfahren gewählt, welches auch Stadelmann bei seinen Untersuchungen anwendete. Da bei diesem Verfahren die Werthe für U jedenfalls zu gross sind, so muss die relative NH₃-Menge noch grösser gewesen sein. Der Nachweis des Harnstoffs wurde in diesem wie in den folgenden Fällen durch Reindarstellung desselben geführt.

$$\begin{array}{r}
 0,102\% \text{ N H}_3 \\
 1,7\% \text{ U} \\
 \text{N H}_3 : \text{U} = 6,0 : 100
 \end{array}$$

Fall 3.

Phosphorvergiftung.

Steinsetzerwittwe Anna R., 33 Jahre alt, hat am 27. März 1884 zehn Schachteln Streichhölzer in Wasser gekocht und das Wasser getrunken. Eine Stunde nach dem Genuss dieses Wassers wird der Magen ausgewaschen. Der Mageninhalt roch intensiv nach Phosphor.

Es traten keine Intoxicationserscheinungen auf. Die Frau bleibt ganz gesund.

Harn nicht icterisch, enthält keine abnormen Säuren.

$$\begin{array}{r}
 0,74475 \text{ N H}_3 \\
 19,55 \text{ U} \\
 \text{N H}_3 : \text{U} = 3,8 : 100
 \end{array}$$

Fall 4.

Phosphorvergiftung.

Antonie F., 29 Jahre alt, trank am 2. Juni 1884, Abends 6 Uhr, Milch, in welcher sie für 10 Pf. Streichhölzer gekocht hatte. Vier Stunden später wurde der Magen ausgewaschen. Zunächst traten keine Beschwerden auf; am 9. Juni Icterus, Pt. wird matt und verliert den Appetit.

Status vom 12. Juni: Kräftig gebaute Person: Sensorium normal, Hautfarbe icterisch, Lebergegend schmerhaft. Sonst nichts Abnormes.

19. Juni: Pt. befindet sich wohl. Icterus und Schmerhaftigkeit in der Lebergegend verschwunden. Pt. wird geheilt entlassen. Der icterische Harn enthält Spuren von Eiweiss, keine Milchsäure.

$$\begin{array}{r} 0,884 \text{ NH}_3 \\ 14,0 \text{ U} \\ \text{NH}_3 : \text{U} = 6,3 : 100. \end{array}$$



In den beiden Fällen von acuter gelber Leberatrophie und in dem Fall von Phosphorvergiftung, in dem es zu Vergiftungserscheinungen gekommen war, findet sich eine geringe relative Vermehrung des Ammoniaks (die normalen Verhältniszahlen von $\text{NH}_3 : 100 \text{ U}$ sind $3-4 : 100$); aber in keinem Fall ist es gelungen, Milchsäure nachzuweisen. Es konnten also diese Beobachtungen keinen Aufschluss über das Verhalten von Ammoniak zur Milchsäureausscheidung geben. Mithin, da die acute gelbe Leberatrophie, eine sehr seltene Krankheit und auch die Phosphorvergiftung bei Menschen nur noch sehr selten zur Beobachtung kommt, blieb nichts anderes übrig als zu versuchen, dieser Frage auf experimentellem Wege näher zu treten.

Da von Schultzen und Riess¹⁾ im Harn mit Phosphor vergifteter Hunde Milchsäure gefunden,

1) Annalen des Charité-Krankenhauses zu Berlin XV. Bd. 1869.

habe ich auf Anregung des Herrn Professor Naunyn folgende Versuche bei Hunden angestellt, obwohl gerade der Hund zu protrahirter Phosphorvergiftung, die hierbei wünschenswerth, sich nach den bisherigen Erfahrungen sehr wenig eignet.

Versuchsanordnung.

Mittelgrosse, kräftige Hunde, von 11 bis 17 Kilo Körpergewicht, wurden in einen Käfig gesperrt und täglich zwei bis drei Mal zum Urinlassen hinausgeführt. Die Hunde waren so dressirt, dass sie den Urin in eine untergehaltene Schale entleerten. Da es bei diesen Versuchen auf eine vollständige Entleerung der Blase nicht so genau ankam, wurde vom Katheterisiren Abstand genommen. Der mit Carbol-säure aufgesammelte Urin wurde vor und nach der Vergiftung auf seinen Gesamtstickstoff- und Ammoniakgehalt untersucht. Der Urin der letzten Tage, speciell der mit vermehrtem Ammoniakgehalt, wurde auf Milchsäure verarbeitet.

Zu den Stickstoffbestimmungen bediente ich mich der Kjeldalschen Methode. Es wurden stets zwei und mehrere Parallelbestimmungen gemacht und zur Tabelle das Mittel zweier gut übereinstimmender Resultate genommen.

Die NH_3 -Bestimmungen wurden nach der Schlössingschen Methode ausgeführt, welche nach den Untersuchungen von Kiesewetter, Hallervorden und Stadelmann genügende Sicherheit bietet.

Auch hierzu wurden von jedem Harn zwei und

mehr Bestimmungen aufgestellt; die Resultate stimmten stets sehr gut überein.

Auf Milchsäure wurde der Harn in folgender Weise verarbeitet: Das Alkoholextract wurde bis zur Syrupdicke eingedampft; der Syrup mit Schwefelsäure angesäuert, mit wenig Wasser in einen Kolben gebracht und mit Aether bis zur Erschöpfung ausgeschüttelt. Nach dem Abdunsten des Aethers wurde der syrupöse Rückstand verdünnt, mit Bleiessig versetzt, filtrirt, dann auf dem Wasserbade digerirt, bis alle Essigsäure verjagt; dann mit kohlensaurem Zink gekocht, kochend filtrirt, das Filtrat eingeengt und zum Krystallisiren aufgestellt.

Die Erfahrung, dass Hunde sich zu protrahirter Phosphorvergiftung sehr wenig eignen, habe auch ich bestätigen müssen, obwohl ich ihnen das Gift auf verschiedene Weise beibrachte. Anfangs wurden in Milch aufgekochte Köpfe der gewöhnlichen alten Schwefelphosphorhölzer gegeben, die dem Hunde, wenn er sie nicht gutwillig nahm, mit der Schlundsonde beigebracht wurden. Dann wurde eine Phosphoremulsion hergestellt und von derselben bestimmte Dosen zunächst auch per os, später subcutan gegeben. Bei subcutaner Injection liess sich jedoch die Dosirung des Phosphors am allerwenigsten beherrschen. Entweder kapselt sich die injicirte Emulsion oder das Phosphoröl vollständig ab, und es treten gar keine Symptome auf, oder die Resorption erfolgt so rapide, dass der Tod bereits nach sehr kurzer Zeit eintritt.

Am besten hat sich die zuletzt angewendete Methode bewährt. Es wurden Kapseln à 1 g. mit Phosphoröl oder Phosphor in Syr. simpl., in welchem der Phosphor durch Schütteln ganz gleichmässig zu verteilen ist, dem Hunde soweit in den Hals geschoben, dass er sie verschlucken musste. Der Hund hatte 4 bis 5 Tage vorher gehungert, so dass der Magen zur Zeit der Vergiftung leer war. Diese Methode bietet den Vortheil der langsamem und sicheren Resorption vom Magen und Darmkanal aus, und man kann dabei auch die Dosirung einigermassen beherrschen, da, wenn schliesslich auch Erbrechen eintritt, doch der grösste Theil der Emulsion an der Magenwand haften bleibt, weil die Dosis klein und der Magen leer ist. — Die Thiere einige Tage vor der Vergiftung und während des ganzen Versuchs hungern zu lassen, empfiehlt sich auch deswegen, weil dann die N-Ausscheidung eine geringe wird und eine vermehrte N-Ausscheidung, wie sie Storch und Bauer¹⁾ bei Phosphorvergiftung beobachtet haben, eher zur Anschauung kommen kann. Nach der Vergiftung werden die Hunde so wie so zu Hungerthieren, da sie dann keine Nahrung mehr zu sich nehmen. Einer absoluten Inanition setzte ich die Thiere nicht aus, sondern gab ihnen täglich etwas Milch und Wasser, weil bei reichlicherer Secretion der Urin auf die oben angegebene Weise bequemer aufzufangen ist.

1) Zeitschr. f. Biologie Bd. VII. S. 63. 1871.

Hund I.

17

Dat.	Menge.	Spec. Gew.	React.	N	NH ₃	NH ₃ : 100N	Bemerkungen.
1886.							
27./7.	1400	1022	alk.	23,137	0,895	3,868	Begnalirung der Fütterung; täglich 1 $\frac{1}{2}$ Fleisch u. $\frac{1}{2}$ Liter Milch u. $\frac{1}{2}$ Liter Wasser.
28./7.	1080	1027	"	28,41	1,01	3,58	Körpergewicht 15800 g.
30./7.	1000	1032	"	31,4	1,04	3,31	" 15500 g.
31./7.	870	1029	"	25,56	0,887	3,47	" 15200 g.
6./8.	900	1027	"	21,946	0,795	3,63	Am 3./8. u. 5./8. 50 Streichhölzer in Milch; $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Eingabe Erbrechen.
8./8.	400	1033	"	9,811	0,3135	3,2	Körpergewicht 14800 g; kein bemerkenswertes Symptom.
9./8.	800	1014	"	8,524	0,493	5,787	Am 7.8. 300 Streichhölzer. Seit 8./8. Mittags icterischer Harn; fortwährendes Erbrechen, blutiger Stuhl. Seit dem 7./8. frisst der Hund nichts mehr, er wird mit jedem Tage matter, kann sich schlusslich kaum auf den Beinen erhalten.
10./8.	500	1024	"	7,161	0,661	3,22	Den 11./8. blutiges Erbrechen, blutiger Stuhl.
11./8.							Mittags †.
							Gewicht am 8./8. 14000 g. am 9./8. 13070 g.

Hund III.

Dat. 1887.	Menge.	Spec. Gew.	React.	N	NH ₃	NH ₃ :100N	Bemerkungen.
15./3.	180	1035	alk.	3,7	0,134	3,62	Körpergewicht 11350 g. Seit d. 10.3. Hunger. Am 14./3. Mittags 0,05 P. (Emulsion mit Milch.)
16./3.	130	1039	"	2,25	0,079	3,50	1/2 Stunde nach Eingabe Milchrechen.
17./3.	580	1020	"	4,75	0,222	4,6	
18./3.	200	1035	sauer	5,59	0,334	5,99	
19./3.	250	1023	"	4,787	0,269	5,6	Körpergewicht 10200 g. 0,01 P. subcutan. Harn icterisch.
20./3.	300	1027	alk.	5,48	0,245	4,5	
21./3.	300	1029	"	4,787	0,3321	6,96	Gew. 9800 g. 0,025 P. per os. 0,025 P. per os.
22./3.		n i c h t	n u n t e r s u c h t.				
23./3.	320	1022	alk.	3,987	0,3789	3,3	
24./3.	200	1041	neutr.	7,49	0,512	7,23	
25./3.	350	1017	alk.	4,728	0,37	7,82	
26./3.	480	1021	neutr.	4,87	0,367	7,3	
27./3. bis 31./3.		n i c h t	u n t e r s u c h t.				
1./4.	350	1033	alk.	8,97	0,458	5,1	Hund sehr abgemagert und schwach. Der Icterus ist geringer geworden. Am 28./3. u. 29./3. 0,05 P. subcutan.
2./4.	350	1010	"	1,347	0,0714	5,3	Deutl. Icterus in d. letzten Tagen nicht mehr auf- getreten. Am 2./4. früh †.
Blasenurin							

Hund III.

Dat.	Menge.	Spec. Gew.	React.	N	NH ₃	NH ₃ : 100 N	Bemerkungen.
1887.							
20./9.	550	1015	schwach sauer	4,428	0,224	5,06	Seit d. 17./9. Hungert.
21./9.	900	1010	„	5,026	0,314	6,24	Körpergew. 17500 g.
22./9.	750	1011	neutr.	4,25	0,217	5,09	0,1 P.
23./9.	500	1009	„	2,1	0,13	6,2	0,05 P.
							Hat Nachts gebröchen, ist heute früh sehr matt, lässt keinen Urin.
							Körpergew. 16000 g.
24./9.	500	1025	„	9,35	0,723	7,73	0,1 P. Deutl. Gallenfarbstoffreaction. Mehrfach., zu-
	280	1025	stark sauer	2,587	0,274	10,50	letzt blut. Erbrechen.
25./9.	incl. Blasenurin						Heute früh d. Urin sehr dunkel u. sauer. Mittags †.

Vier Hunde starben nach der Vergiftung ganz plötzlich unter Krämpfen, ohne vorher ein bemerkenswerthes Symptom der Phosphorvergiftung gezeigt zu haben. Da bei ihnen keine Ammoniakvermehrung nachzuweisen war, habe ich diese Versuche hier nicht aufgeführt.

Genauere Sectionsbefunde an dieser Stelle mitzutheilen, halte ich nicht für nöthig, da die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Organe bei Phosphorintoxication hinreichend exact studirt sind. (Schultzen u. Riess.) Die Fettleber stand in allen Fällen obenan. Mehr oder weniger stark ausgesprochene Verfettungen fanden sich hie und da auch an andern Organen, so am Herzmuskel, den Nierenepithelien, der Intima der Aorta: ferner mehr oder weniger ausgesprochene Ecchymosen, z. B. in der Magenschleimhaut, der Blasenwandung; kleine Infarcte in Milz und Lunge, auch geradezu Blutergüsse, in einem Fall ein sehr erheblicher Bluterguss in die Bauchmuskulatur. In allen Fällen der Magen- und Darminhalt mehr weniger blutig tingirt. Bemerkenswerth erscheint mir, dass auch in den Fällen, in welchen der Exitus letalis plötzlich eintrat, ohne dass vorher irgend welche Vergiftungserscheinungen aufgetreten, stets eine deutliche Fettleber gefunden wurde.

Das Verhalten der Thiere nach der Vergiftung bot nichts Neues. Meistens starben die Hunde plötzlich unter Zuckungen, ohne vorher ausser einer geringen Mattigkeit irgend welche Symptome gezeigt

zu haben. In den drei oben mitgetheilten Fällen wurde der Harn mehrere Tage vor dem Tode deutlich icterisch. Schon vorher hatte sich häufiges blutiges Erbrechen eingestellt, auch die Fäces wurden sehr bald blutig. Die Thiere wurden immer matter und gingen schliesslich somnolent zu Grunde.

In diesen drei Fällen, in denen deutliche Symptome der Phosphorvergiftung auftraten, fand sich eine relativ vermehrte Ammoniakausscheidung im Urin, die zwar gering, aber doch deutlich genug und sicher als Folge der Vergiftung anzusehen ist.

Bei hungernden Thieren hat man allerdings auch eine Vermehrung des Ammoniaks im Urin nachgewiesen und dieselbe dadurch erklärt, dass die Thiere während der Inanition reine Fleischfresser sind, da sie von ihrem eigenen Fleisch leben und somit sogenannte saure Nahrung zu sich nehmen (Coranda). — Bei meinen Versuchen kann jedoch die Vermehrung der Ammoniakausscheidung nicht als Folge der Inanition betrachtet werden, da alle hierzu verwendeten Hunde bereits lange Zeit vor dem Versuch reine Fleischnahrung erhielten, also zur Zeit der Vergiftung bereits unter dem Einfluss saurer Nahrung standen, besonders Hund 2 und 3, welche seit dem vierten bis fünften Tage vor der Vergiftung hungrten. Es muss also die Vermehrung des Ammoniaks hier auf andere Ursachen zurückgeführt werden.

Milchsäure habe ich in keinem Falle nachweisen können, und es sind daher auch diese Versuche leider

nicht geeignet, irgend welchen Aufschluss über einen Zusammenhang von Milchsäure- und Ammoniakausscheidung zu geben.

Auch eine so bedeutende Stickstoffvermehrung, wie sie von Storich und Bauer¹⁾ bei mit Phosphor vergifteten Hunden beobachtet und späterhin auch von Fränkel und Röhmann²⁾ in ähnlicher Weise bei Phosphorhühnern gesehen, habe ich in keinem Falle nachweisen können. Es sind also die Vergiftungen als nicht gelungen zu betrachten, und es bleibt abzuwarten, ob vielleicht glücklichere Versuche Aufschluss über die erwähnte Frage bringen. Leider bin ich durch äussere Verhältnisse genötigt, diese Versuche abzubrechen und muss es Andern überlassen, dies interessante Thema mit hoffentlich glücklicherem Erfolge weiter zu bearbeiten.

Immerhin erscheinen mir die obigen Tabellen wegen der deutlichen Ammoniakvermehrung der Mittheilung werth. Es ist hier das Verhalten der Ammoniakausscheidung ein ähnliches wie weiter oben bei Fall 4 (Phosphorvergiftung) und den beiden Fällen von acuter gelber Leberatrophie.

Ob die Vermehrung der Ammoniakausscheidung in diesen Fällen und bei meinen Versuchen lediglich durch Störung der Function der Leber oder auch durch Säurewirkung zu erklären, muss vorläufig noch dahingestellt bleiben.

1) Zeitschr. f. Biologie. Bd. VII. S. 63. 1871.

2) Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. IV. S. 439. 1880.

Versuche, bei denen eine Säurewirkung durch Phosphorvergiftung zu constatiren war, sind von H. Meyer¹⁾ mitgetheilt. Er fand bei mit Phosphor vergifteten Kaninchen eine Verminderung der Alkaliescenz des Blutes, ähnlich wie sie Walter (siehe oben) bei Kaninchen nach Säurezufuhr entdeckt hatte. — Es hat sich hier aller Wahrscheinlichkeit nach um Milchsäure gehandelt.

Bei Vergiftung mit Arsenik, welcher die oxydative Vorgänge im Organismus in ähnlicher Weise zu beeinflussen scheint wie der Phosphor, auch sonst manche Aehnlichkeit mit dem Phosphor in Betreff seiner Wirkung zeigt, so in der Verfettung der Organe, dem vermehrten Eiweisszerfall, haben H. Meyer und Feitelberg²⁾ Milchsäure im Blute neben verminderter Alkaliescenz desselben nachweisen können. Sie bedienten sich bei diesen Versuchen der Hunde, deren Blut vor und nach der Vergiftung auf seinen CO₂-Gehalt und auf Säuren untersucht wurde. Vor der Vergiftung fanden sie keine abnormen Säuren im Blute, dagegen nach der Vergiftung Milchsäure und verminderde Alkaliescenz des Blutes, ersichtlich aus dem verminderten CO₂-Gehalte desselben.

Das Blut meiner Hunde habe ich nicht auf Säuren untersucht. Der Vollständigkeit wegen jedoch müsste bei ähnlichen Versuchen das Blut darauf untersucht werden, da es denkbar, ja wahrscheinlich,

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XIV. S. 313. 1881.

2) Archiv für Path. und Pharm. Bd. XVII. 304. 1883.

dass geringe Mengen pathologischer Säuren, die eine geringe Vermehrung des Ammoniaks im Urin bedingen, bereits im Blute circuliren, ehe etwas von ihnen im Urin nachzuweisen ist.

Zu denken wäre auch an die Möglichkeit, dass es sich um pathologisch vermehrte Fettsäurebildung handeln könnte, wie sie von v. Jaksch (s. oben) bei einigen Lebererkrankungen gefunden ist.

Um zum Schluss noch einmal in Kürze das Ergebniss meiner Versuche zusammenzufassen: Bei Hunden findet sich nach Phosphorvergiftung, wenn der Tod nicht gar zu schnell eintritt, so dass noch deutliche Symptome der Vergiftung zur Beobachtung kommen, eine pathologisch vermehrte Ammoniakkusscheidung.

Ob die Ursache dafür lediglich in der Störung der Leberfunction zu suchen oder ob auch hier ein Zusammenhang mit pathologischer Säurebildung statt-hat, zu entscheiden, ist vorläufig noch nicht möglich. Als das Wahrscheinlichste muss man annehmen, dass die Milchsäure hierbei eine Rolle spielt, da das Auftreten derselben bei Phosphorhunden durch Schultzen und Riess u. A. nachgewiesen ist.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. B. Naunyn und Herrn Dr. Minkowski für das Interesse, das sie meiner Arbeit schenkten, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

* * *

Thesen.

- I. Bei Magenblutung ist Ausspülen mit kaltem Wasser allen andern Verfahren vorzuziehen.
 - II. Bei Ascitiden in Folge von Tuberculose, Carcinose und Sarcomatose der Organe der Bauchhöhle ist häufige Punction das rationellste therapeutische Verfahren.
-

Vita.

Ich, Richard Engelien, am 28. Februar 1860 in Königsberg i. Pr. geboren, erhielt meine Schulbildung auf dem Königlichen Friedrichscollegium zu Königsberg i. Pr., dem Johanneum zu Lüneburg, der Hauptschule zu Bremen, dem Königlichen Waisenhaus und dem Altstädtischen Gymnasium zu Königsberg i. Pr. Von Ostern 1881 bis Michaelis 1886 studierte ich auf der Albertus-Universität zu Königsberg, mit Ausnahme der Wintersemester 1881/82, in welchem ich in Leipzig, und des Sommersemesters 1882, in welchem ich in Heidelberg studierte. Im Sommersemester 1883 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, im Prüfungsjahre 1886/87 die ärztliche Staatsprüfung und am 26. October 1887 das Examen rigorosum.

Während meiner Studienzeit habe ich die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Privat-docenten besucht:

Albrecht, Baumgarten, Berndsen, Braune, Burrow †, Dohrn, Falkenheim, Gegenbaur, Grünhagen, Hankel, His, Jacobson, Jaffé, Kühne, Langendorff, Lossen, Minkowski, Münster, Naunyn, Neumann, Pape, Pfitzer, Schneider, Schoenborn, Schreiber, Schwalbe, Stetter, Vossius, Wiedemann, v. Wittich †.

Allen diesen verehrten Herren Lehrern sage ich meinen besten Dank.

— — —

1290

