

1533
(Aus dem physiologischen Institut der Universität Lemberg.)

Ueber die
Giftwirkung des Harnes.

Von

Professor Dr. A. Beck.

Bonn, 1898.

Separat-Abdruck aus dem Archiv für die ges. Physiologie Bd. 71.

Verlag von Emil Strauss.

(Aus dem physiol. Institut der Universität Lemberg.)

Ueber die Giftwirkung des Harnes.

Von

Professor Dr. **A. Beck.**

Es ist eine seit Langem bekannte Thatsache, dass der Harn Substanzen enthält, welche für den thierischen Organismus giftig sind — waren doch auf dieser Thatsache die toxischen Theorien über die Uraemie gegründet —, aber eine neue, besonders hervorragende Bedeutung erhielt die Lehre von der Giftigkeit des Harnes erst in den letzten Jahren durch die (diese Lehre betreffenden) von Bouchard¹⁾ und seinen Schülern ausgeführten Arbeiten. Bouchard's Werk über die Autointoxicationen, von dem ein nicht geringer Theil den Untersuchungen der giftigen Eigenschaften des Harnes gewidmet ist, bildete den Ausgangspunkt zahlreicher Untersuchungen auf diesem Gebiete, dabei aber auch zahlreicher Widersprüche.

Von den Ergebnissen der Bouchard'schen Untersuchungen soll hier nur dasjenige kurz angegeben werden, was in das unten zu Schildernde einschlägt.

Nach Bouchard bildet der Harn eine in Bezug auf seine Giftwirkung ziemlich constante Substanz so, dass die zur Tödtung einer Gewichtseinheit des Thierorganismus nothwendige Menge in verhältnissmässig engen Grenzen schwankt und kaum von den Schwankungen im Gehalte der bekannten, beständigen Bestandtheile des Harnes abhängt. Jene Harnmenge, welche zur Tödtung eines Kilogramms Kaninchen genügt (30—60 ccm), und welche Bouchard Urotoxie nennt, bildet die Giftigkeitseinheit, und die Menge der durch ein Kilo menschlichen Körpers in 24 Stunden ausgeschiedenen Urotoxien

1) Bouchard, Sur les poisons, qui existent normalement dans l'organisme et en particulier sur la toxicité urinaire. Comptes rendus t. 102 no. 12. Gaz hebdom. de méd. et de chir. 1886. no. 13. — Ferner: Influence de l'abstinence musculaire et de l'air comprimé sur la variation de la toxicité urinaire. Comptes rendus t. 102. — Endlich: Leçons sur les autointoxications. Paris 1887.

wird von Bouchard urotoxischer Coëfficient genannt. Dieser urotoxische Coëfficient, somit auch die Stärke der Giftwirkung des Harnes hänge von verschiedenen Umständen ab, wie z. B. von geistiger und körperlicher Arbeit, Nahrungsaufnahme, Schlaf, Tageszeit etc. So unterscheide sich nach Bouchard der während des Tages ausgeschiedene Harn vom Nachtharn sowohl durch die Stärke der Giftwirkung wie auch durch deren Qualität. Der Früh- oder Nachtharn, obwohl mehr concentrirt als der Tagesharn, wirke toxisch bedeutend schwächer als letzterer. Während des achtstündigen Schlafes scheide der menschliche Körper kaum $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ der Menge von Giften aus, welche während achtstündigen Wachseins den Körper verlässt. Ausserdem unterscheide sich der Tag- vom Nachtharn auch dadurch, dass, während ersterer Kaninchen unter Symptomen allgemeiner Lähmung tödte und nur selten Krämpfe hervorrufe, letzterer starke Krämpfe herbeiführe, indem derselbe auf das centrale Nervensystem in hohem Grade erregend wirke¹⁾. Diesen Umstand betrachtet Bouchard als einen Beweis, der für die toxische Schlaftheorie sprechen soll. Er folgert nämlich daraus, daß während des Wachseins unter dem Einflusse körperlicher und geistiger Arbeit toxische, narkotische Eigenschaften besitzende Substanzen gebildet werden, welche dank diesen narkotischen Eigenschaften zeitweise Lähmung der Hirncentren, somit Schlaf herbeiführen. Während des Schlafes aber verschwinden diese Körper und an ihrer Stelle werden andere gebildet, deren toxische Eigenschaften antagonistisch zu den ersten wirken, die somit diejenigen Centra zur Thätigkeit erregen, welche unter dem Einflusse jener Substanzen eingeschläfert waren. Dank ihren erregenden Eigenschaften bewirken somit diese Körper, dass der Schlafende unter dem Einfluss schwacher Erregungen wach wird.

Diese Behauptung Bouchard's, welcher auch Preyer zu huldigen scheint, war der eigentliche Ausgangspunkt meiner Untersuchungen über die Giftwirkung des Harnes. Ich machte mir es nämlich Anfangs zur Aufgabe, die Beobachtungen Bouchard's ausführlich zu controliren und zu erweitern. —

Der für die Versuche bestimmte Harn stammte von erwachsenen, im Alter von 22—34 Jahren stehenden Personen (Männern), von denen einige überwiegend mit geistiger Arbeit beschäftigt waren (Assistenten,

1) Bouchard, Sur les variations de la toxicité urinaire pendant la veille et pendant le sommeil. Comptes rendus t. 102 p. 727.

Studenten), andere nur physisch arbeiteten (Instituts-Diener). Alle diese Personen hatten einen ganz normalen Schlaf. Zu den Versuchen wurde „Früh harn“, d. h. dasjenige Excret, welches bald nach dem Erwachen entleert, somit während des Schlafes abgesondert wurde und auch „Abend harn“, i. e. der einige Stunden vor dem Schlafengehen abgesonderte Urin, verwendet. Verglichen wurden selbstredend untereinander die Wirkungen des Früh- und Abendharns von einer und derselben Person. Um den Unterschied zwischen der Wirkung des Früh- und Abendharnes auf das centrale Nervensystem, besonders seine höheren Theile zu untersuchen, beschränkte ich mich nicht allein auf die Beobachtung, ob nach Injection von Urin in den Blutkreislauf bei Kaninchen Krämpfe auftreten oder nicht. Eine derartige Untersuchung wäre zu ungenau, um, wenn sogar dadurch die Ergebnisse Bouchard's bestätigt würden, irgend welche Schlüsse zu gestatten. Können doch Krämpfe verschiedenen Ursprung haben. Sie können die Folge von Erregungen sein in verschiedenen Theilen des centralen Nervensystems von der Hirnrinde bis zum Rückenmark; ja sie können auch, besonders wenn sie local auftreten, ihren Ursprung in den peripheren Organen, in Nerven oder Muskeln nehmen. Aus diesem Grunde wurde in den zu schildernden Versuchen der unmittelbare Einfluss der Harninjectionen auf das centrale Nervensystem, hauptsächlich auf die Erregbarkeit der Hirnrinde untersucht, deren Functionen vor allem während des Schlafes beeinträchtigt sind; in weit geringerem Maasse wurde die Einwirkung solcher Injectionen auf die Reflexthätigkeit des Rückenmarks geprüft.

Die Versuche, welche ich behufs Prüfung des Verhaltens der Erregbarkeit der Hirnrinde, nämlich deren psychomotorischen Sphäre unter dem Einfluss von Harninjection aufstellte, wurden in der sonst üblichen Weise durchgeführt. Es wurde derjenige Rollenabstand des du Bois-Reymond'schen Schlittenapparates als Schwellenwert der Erregbarkeit betrachtet, bei welchem die Reizung einer beschränkten Stelle der Hirnrinde eben noch eine minimale Bewegung beispielsweise der vorderen Extremität hervorrief. Als Versuchsthiere wurden fast ausschliesslich Kaninchen angewendet, welche, wie Bouchard selbst hervorhebt, auf die Einwirkung von Harninjectionen sehr empfindlich sind. Der Urin wurde aus einer Bürette, entweder streng nach der Vorschrift Bouchard's durch die Ohrvene oder auch durch die Femoralvene behutsam eingeführt, in allen Fällen wurde mit grosser Peinlichkeit darauf geachtet, dass die

Flüssigkeit sehr langsam in den Blutkreislauf gelange. Diese Maassregel ist mit Rücksicht auf die bekannte äusserst grosse Empfindlichkeit des centralen Kreislaufapparates bei Kaninchen auch gegen indifferente Flüssigkeiten sehr zu beachten. Oft kann man bei Kaninchen durch rapide Injection in die Vene nur einiger Cubikcentimeter einer ganz unschädlichen Flüssigkeit starke Störungen des Kreislaufes mitunter sogar den Tod des Thieres unter allgemeinen Convulsionen in Folge von Herzlähmung hervorrufen. Die Nichtbeachtung dieses Umstandes kann leicht zu Fehlern besonders in der Bestimmung der letalen Dosis der giftigen Substanz führen.

Vor Beginn der Injection wurde einige Male der Rollenabstand des du Bois-Reymond'schen Schlittenapparates bestimmt, bei welchem die Reizung der entsprechenden Stelle der Hirnrinde noch eine minimale Bewegung der contralateralen vorderen Extremität hervorrief, dann wurde während der Einführung des Harnes von Zeit zu Zeit wieder untersucht, bei welchem Rollenabstand dieselbe Bewegung auftrat. Nebst der Untersuchung der Erregbarkeit der Hirnrinde, lenkte ich auch meine Aufmerksamkeit auf das Auftreten von Krämpfen und zwar nicht nur von prämortalen Convulsionen, sondern es wurde das Verhalten des Thieres während der ganzen Versuchszeit genau beobachtet, besonders aber darauf geachtet, in wie fern überhaupt während der Einführung des Urins in den Kreislauf irgend welche Erregungserscheinungen von Seiten des centralen Nervensystems auftreten. In manchen Versuchen wurde auch der Einfluss geprüft, welchen der Harn auf die Erregbarkeit der Hirnrinde ausübt, wenn derselbe direct auf die Oberfläche derselben applicirt wird. Es wurde zu diesem Behufe die Hirnrinde abwechselnd mit dem zu untersuchenden Harn und mit physiologischer Kochsalzlösung (beide zur Körpertemperatur erwärmt) berieselt, und das Verhalten der Erregbarkeit auf oben angegebene Weise untersucht. Letztere Untersuchungen wurden überhaupt in geringer Anzahl ausgeführt, und da auch die Resultate derselben schwankend und unsicher ausfielen, kann ihnen keine grössere Bedeutung zuerkannt werden.

Bei der Schilderung dieser Versuche ist es kaum thunlich, den Verlauf derselben ganz treu mit allen Einzelheiten wiederzugeben. Da die Untersuchung der Erregbarkeit der Hirnrinde in ziemlich kurzen Zwischenräumen (nach einander) erfolgte, indem oft nach einer Injection einer geringen Portion Urin eine kurze Pause im

Einführen derselben eintrat, während welcher der Einfluss des Harnes auf die Hirnrinde untersucht wurde, war der Verlauf eines jeden Versuches ziemlich lang und würde es viel Raum einnehmen, wollte ich die Versuchsprotokolle ohne Weiteres anführen. Aus diesem Grunde werde ich mich darauf beschränken, Auszüge aus einigen Versuchsprotokollen anzugeben, wobei selbstverständlich darauf geachtet werden wird, dass diese Auszüge annähernd den Verlauf der Versuche wiedergeben, und dass keine von den wichtigeren beobachteten Veränderungen vernachlässigt werde.

I. Versuche mit Abendharn.

Z.	Gewicht des Kanin- chens g	Spec. Gew. des Harns	Dauer vom Be- ginn der Injection Min.	Menge des eingeführ- ten Urins ccm	Rollen- abstand mm	Bemerkungen
I.	1800	1,030	0 4 9 13 15 18 20	0 18 33 43 51 65 67	120 130 140 135 135 135	Starke Krämpfe Tod
II.	1470	1,020	0 4 6 15 25 40	0 8 12 27 39 49	135 150 145 155 150 145	
Berieselung der Hirnrinde mit Harn während 1 Min. 155						
Bespülung derselben mit 0,6 % NaCl . . . 150						
Während weiterer 25 Minuten wurden noch 50 ccm (zusammen 99 ccm) Harn injicirt, welche sodann Tod unter allgemeinen Krämpfen herbeiführten.						
III.	1800	1,021	0 15 27 34 57 62 82 98	0 10 21 34 54 62 101 140	140 145 155 140 120 130 120 115	Schwache, kurz dauernde Krämpfe Mangels an Harn wurde der Ver- such abgebro- chen.

Z.	Gewicht des Kanin- chens g	Spec. Gew. des Harns	Dauer vom Be- ginn der Injection Min.	Menge des eingeführ- ten Urins ccm	Rollen- abstand mm	Bemerkungen
IV.	1330	1,030	0 4 5 13 24 28 31	0 12,5 16 41 51 62 74,5	125 140 130 115 120 130	} Krämpfe Tod unter Kräm- pfen
V.	670	1,030	0 3 10 15 16 19 22	0 21 40 50 54 60 64	130 135 130 120 150 110	
VI.	1200	1,030	0 6 12 30 40	0 5,2 10 20 32	155 145 150 175 150	} Starke Krämpfe Dyspnoë-Erschei- nungen Tod unter un- gemein starken Krämpfen.
VII.	1000	1,015	0 3 6 18 22 32 35 43 54 63 67 77 93	0 15 25 52,5 70 102 122 140 200 242 270 290 368	135 135 130 130 145 130 125 125 120 120 115 90	

II. Versuche mit Frühharn.

I.	1140	1,032	0 5 12 26	0 5,5 8 25	150 145 145 145	Tod
II.	1700	?	0 5 7	0 11 18	155 145 145	

Z.	Gewicht des Kanin- chens g	Spec.Gew. des Harns	Dauer vom Be- ginn der Injection Min.	Menge des eingeführ- ten Urins ccm	Rollen- abstand mm	Bemerkungen
II.	1700	?	11 20 25	30 57 64	125 150 150	
	Berieselung der Hirnrinde mit demselben auf 38° erwärmten Harn während 2 Minuten .					125
	Abspülung mit warmer 0,6 % NaCl-Lösung .					135
	Nochmalige Berieselung mit Harn					120
	Mit 0,6 % NaCl-Lösung					130
	Nach Einführung während 55 Min. 84 ccm Harn					130
						Krämpfe bei 77 ccm
III.	1600	1,035	0 5 11 14 20 23	0 10 22,5 30,5 50 59	150 150 125 125 115 120	
						Ausgesprochene Krämpfe Tod
						64 0
IV.	1430	?	0 4 12 16 23 33	0 10 24,4 30 60 100	140 130 115 120 120 125	
	Nachher steigerte die Berieselung der Hirnrinde mit Harn die Erreg- barkeit derselben auf 140 mm Rollenabstand. Der Tod trat nach Ein- führung von 120 ccm Harn unter starken Krämpfen ein.					
V.	1050	1,029	0 4 13 16 19 23 25	0 15 30 40 50 60 70	110 110 150 145 135 120 0	
						Tod

Betrachten wir die eben angeführten Versuche, so bemerken wir, dass der Einfluss der Harninjectionen auf die Erregbarkeit der Hirnrinde keineswegs constant ist. Wenn auch die Einführung von Harn in den Blutkreislauf bei Kaninchen immer Veränderungen in dem Verhalten der Erregbarkeit der Hirnrinde hervorruft, so zeigen doch diese Veränderungen keinen regelmässigen Verlauf und, was uns hier am meisten interessirt, sind diese Veränderungen nicht davon abhängig ob wir Früh- oder Abendharn injiciren.

Tabelle I.
Untersuchungen mit Abendharn.

Harn- menge auf 1 kg Kanin- chen	I	II	III	IV	V	VI	VII
10 ccm	Schwache Steige- rung der Erregbar- keit	Schwache Steige- rung der Erregbar- keit				Ohne Einfluß	
20 ccm	Rückkehr zur Norm	Steige- rung der Erregbar- keit	Steige- rung der Erregbar- keit	Schwache Steige- rung der Erregbar- keit		Be- deutende Steige- rung der Erregbar- keit	Ohne Einfluß
30 ccm	Sinken der Erregbar- keit	Steige- rung der Erregbar- keit		Sinken der Erregbar- keit	Ohne Einfluß	Rückkehr zur Norm	—
40 ccm	—	—				—	—
50 ccm		—	—	Rückkehr zur Norm		—	Ohne Einfluß
60 ccm	Sinken der Erregbar- keit	—	—	—	Schwa- ches Sinken der Erregbar- keit	—	—
70 ccm		—	—	—		—	Schwache Steige- rung der Erregbar- keit
80 ccm	—	—	—	—	Steige- rung der Erregbar- keit	—	—
90 ccm	—	—	—	—	Starkes Sinken der Erregbar- keit	—	—
100 ccm	—	—	—	—	—	—	Rückkehr zur Norm
110 ccm	—	—	—	—	—	—	—
120 ccm	—	—	—	—	—	—	Sinken der Erregbar- keit

Tabelle II.
Untersuchungen mit Fröharn.

Harnmenge auf 1 kg Kaninchen	I	II	III	IV	V
10 ccm	Ohne Einfluss	Schwaches Sinken der Erregbarkeit	Ohne Einfluss	Schwaches Sinken der Erregbarkeit	Ohne Einfluss
20 ccm		Starkes Sinken der Erregbarkeit	Sinken der Erregbarkeit	Starkes Sinken der Erregbarkeit	—
30 ccm		—	Starkes Sinken der Erregbar- keit	—	Steigerung der Erregbar- keit
40 ccm	—	Rückkehr zur Norm		Starkes Sinken der Erregbarkeit	
50 ccm	—	Rückkehr zur Norm	—	—	Rückkehr zur Norm
60 ccm	—		—	—	
70 ccm	—		—	—	Sinken der Erregbarkeit

Zur leichteren Orientirung stelle ich die Ergebnisse der Seite 5—7 angeführten Versuche in Form vorstehender zwei Tabellen dar, in denen berechnet wurde, welche Veränderungen in der Erregbarkeit der Hirnrinde jede 10 ccm Harn auf 1 kg Kaninchen hervorriefen (siehe Tabelle I und II).

Soll nun aus diesem sehr unregelmässigen Verhalten der Erregbarkeit der Hirnrinde unter dem Einfluss von Urininjectionen, wie er aus den hier angeführten Tabellen zu ersehen ist, überhaupt irgend ein Schluss gezogen werden, so wird derselbe sicherlich nicht jene Behauptung Bouchard's bestätigen, dass die Qualität der Giftwirkung des Harnes für die toxische Ursache des Schlafes spreche. Denn es ist leicht zu ersehen, dass der Abendharn gar nicht häufiger Herabsetzung der Erregbarkeit der Hirnrinde hervorrief, als der Fröharn. Beide Arten von Harn führen überhaupt öfter eine Herabsetzung als eine Steigerung der Erregbarkeit der Hirnrinde herbei. Im geraden Gegentheile zur Anschauung Bouchard's trat in

meinen Versuchen Steigerung dieser Erregbarkeit eher ein nach Injection von Abendharn als von Fröhuharn.

Man könnte nun die oben geschilderten Versuche als einen sicheren Beweis gegen die toxische Schlaftheorie betrachten, wenn das Verhalten der Erregbarkeit der psychomotorischen Rindencentra wirklich den Zustand der ganzen Hirnrinde uns anzeigen würde; wenn die Untersuchung dieser Erregbarkeit wirklich uns belehren würde, ob das Thier wach ist oder schläft. Dem ist aber nicht so. Es ist vielmehr bereits bekannt, dass notorisch schlafmachende Mittel wie Morphin etc. auf die Erregbarkeit der Hirnrinde keinen wesentlichen Einfluss ausüben. Derartige Versuche habe ich ebenfalls gemeinsam mit Dr. Czapliński mit verschiedenen Schlafmitteln ausgeführt und haben wir darin eine Bestätigung dieser Angaben gefunden. Im Stadium tiefsten Schlafes, der leicht am Thier zu bemerken war, und der durch Morphin, Hyosein oder Duboisin herbeigeführt worden ist, war trotzdem die Erregbarkeit der psychomotorischen Rindensphäre nicht merklich herabgesetzt. Andere Schlafmittel, wie beispielsweise Chloroform, verringern allerdings die Erregbarkeit dieser Rindentheile bis zum völligen Schwund derselben.

Ähnlicher Weise kann auch der Umstand, dass Abendharn keine Herabsetzung der Erregbarkeit der Hirnrinde hervorruft, nicht die Möglichkeit ausschliessen, dass dieser Harn etwa schlafmachende Substanzen enthalte, besonders wenn seine Wirkung von derjenigen des Fröhuharns sich dadurch unterscheiden würde, dass er nie Reizerscheinungen hervorriefe, und, was noch viel wichtiger ist, wenn derselbe narkotisiren, das heisst Schlaf des Thieres herbeiführen würde. Mit anderen Worten die angeführten Versuche könnten nicht als Beweis gegen die Annahme Bouchard's betrachtet werden, und nur wenn deren Ergebnisse positiv ausgefallen wären, würden sie für dieselbe sprechen. Da dies aber nicht der Fall war, so bliebe für diese Annahme als Stütze nur jene vielfach erwähnte Beobachtung von der krampferregenden Wirkung des Fröhuharns im Gegensatze zum Abendharn, wenn das Auftreten von Krämpfen hier ohne weitere Untersuchungen als eine Erscheinung der Reizung der Hirnrinde betrachtet werden könnte. Dies ist aber, wie unten gezeigt werden wird, nicht richtig. Doch in allen Versuchen, wo Kaninchen-Harn injicirt wurde, habe ich trotzdem genau darauf geachtet, ob während der Injection Krämpfe oder Lähmungserscheinungen auftraten; es wurde notirt, welche Dosis des eingespritzten Urins diese Symptome

hervorrief und endlich auch nach Bouchard constatirt, ob der Tod unter Krämpfen oder allgemeiner Lähmung eintrat.

Die Ergebnisse dieser Beobachtungen in 53 Experimenten waren folgende:

Von 31 Versuchen mit Fröh'harn erfolgten Krämpfe			
am Anfange der Injection (bis zu 20 ccm auf			
1 kg Kaninchen) in	4	Fällen	
nach grösseren Dosen (bis zu 40 ccm auf 1 kg)	11	"	
Tod unter Krämpfen	25	"	(80,6 0/0)
Ueberhaupt wurden Krämpfe beobachtet in .	26	"	(83,9 0/0)
Keine Krämpfe	5	"	(16,1 0/0)

Von 22 Versuchen mit Abendharn:

Krämpfe nach kleineren Gaben	9	Fälle	
Krämpfe nach grösseren Gaben	14	"	
Tod unter Krämpfen	16	"	(72,7 0/0)
Krämpfe überhaupt	18	"	(81,8 0/0)
Keine Krämpfe	4	"	(18,2 0/0)

Wir ersehen daraus, dass das Auftreten von Krämpfen keineswegs eine ausschliessliche Wirkung von Nachtharn ist, da sowohl nach Injection von Abend- wie auch von Nachtharn Krämpfe eintreten. Ersterer rief sogar nach kleineren Gaben (bis 20 ccm auf 1 kg) häufiger (9 : 23) Krämpfe hervor als letzterer (4 : 31). Schenken wir diesem minder wichtigen Umstande keine Aufmerksamkeit, so können wir im Allgemeinen den Versuchen entnehmen, dass in Bezug auf die erregende Wirkung auf das Kaninchen der Nachtharn vom Abendharn sich nicht unterscheidet. Dieser Umstand wird leicht verständlich werden, sobald wir die eigentliche Ursache der Toxicität des Urins kennen lernen.

Hier mag nur die Thatsache hervorgehoben werden, dass auch in der Qualität der während und nach Harninjectionen auftretenden Erscheinungen, das heisst im Auftreten oder Ausbleiben von Krämpfen ich keinen Beweis für die Hypothese über die toxische Schlafursache gefunden habe. Im Uebrigen wurde jeglicher Zweifel, der darüber noch gehegt werden könnte, durch einen Versuch verscheucht, welchen wir behufs Eruirung des Ursprungs der Krämpfe ausgeführt haben. Ihrem Aussehen nach machten die nach Harninjection bei Kaninchen etwa eintretenden Krämpfe den Eindruck, dass dieselben nicht cor-

ticalen Ursprungs sein müssen. Um in dieser Hinsicht vollkommene Gewissheit zu erlangen, habe ich folgendes Experiment angestellt:

Einem 1530 g schweren Kaninchen wurden mittelst Thermo-cauter beide Hirnhemisphären entfernt. Sodann injicirte ich dem Thiere Fröharn von specifischem Gewichte 1,036 langsam in den Kreislauf. Während der Injection werden die Athemexcursionen rascher, erst treten schwache und ziemlich seltene Krämpfe ein, dann aber nach Einführung weiterer Harnportionen werden dieselben immer häufiger und kräftiger. Nach Injection von 73 ccm Harn erfolgt der Tod unter starken allgemeinen Convulsionen. Die Section erwies, dass beide Hemisphären bis auf ein kleines Stückchen des hinteren Theiles des linken Occipitallappens, welches ausserdem mit den zurückgebliebenen Hirnthteilen in keinem Zusammenhang stand, entfernt worden sind. Jedenfalls war die psychomotorische Rindensphäre beiderseits vollkommen zerstört und die sensorischen Partien mit Ausnahme eines kleinen Theiles beseitigt. Da nun die in dem soeben geschilderten Versuche beobachteten Krämpfe sich keineswegs durch irgend welche Eigenschaften von den bei sonst gesunden Kaninchen, denen Harn injicirt wurde, auftretenden unterscheiden haben, so zeigt dieser Versuch, dass die nach Harninjection auftretenden Reizerscheinungen ihren Sitz nicht in der Hirnrinde, sondern, wie noch unten weiter gezeigt werden wird, in den niederen Hirnthteilen, nämlich im verlängerten Mark, haben.

Eine weitere Consequenz der Beweisführung Bouchard's über die Differenzen in den durch Tag- und Nachtharn hervorgerufenen Symptomen war die Behauptung desselben Autors, dass zwischen beiden HarnGattungen ein gewisser Antagonismus betreffs der toxischen Eigenschaften bestehe derart, dass die beispielsweise durch Tagesharn hervorgerufenen toxischen Erscheinungen gänzlich oder wenigstens theilweise durch Einführung von Abendharn beseitigt werden können. Deshalb solle man — nach Bouchard — bei der Untersuchung der Toxicität des Urins, sich nicht einer Mischung des ganzen während 24 Stunden entleerten Harns bedienen, sondern es müsse gesondert der Abend- und Nachtharn geprüft werden. Denn die Mischung beider Urinarten — so behauptet Bouchard — besitzt nicht eine Giftwirkung von einer Durchschnittskraft zwischen derjenigen beider Bestandtheile, sondern diese Mischung wirkt gewöhnlich schwächer als die Harnportion von geringerer Toxicität.

Aber auch in dieser Hinsicht stimmen die Ergebnisse meiner Versuche mit denjenigen Bouchard's nicht überein. Derartige Versuche habe ich im Allgemeinen nicht viel ausgeführt, da deren Ergebnisse unter einander sehr übereinstimmend ausfielen.

Versuch 1.

- a) Kaninchen *A*, 1100 g schwer, erhielt Abendharn *a* von spec. Gew. 1,027. Bei 21 ccm traten Krämpfe, bei 34 ccm Dyspnoëerscheinungen auf. Der Tod erfolgte nach Einführung von 89 ccm. Es entspricht dies 80,9 ccm auf 1 kg
- b) Kaninchen *B*, 840 g Körpergewicht, erhielt Frühharn *b* von spec. Gew. 1,030. Der Tod ohne Krämpfe nach Einführung von 42,5 ccm, was ausmacht 50,6 ccm auf 1 kg
- c) Einem dritten, 900 g schweren Kaninchen wurde eine aus gleichen Theile der Harne *a* und *b* bestehende Mischung injicirt. Der Tod erfolgte nach Einführung von 57 ccm, somit. . . 63 ccm auf 1 kg

Versuch 2.

- a) Kaninchen *A*, 800 g schwer. Nachtharn spec. Gew. 1,023; letale Dosis betrug 36,5 ccm, somit. 45,6 ccm auf 1 kg
- b) Kaninchen *B*, 850 g. Tagesharn spec. Gew. 1,020; letale Dosis 149,5 ccm 175,8 ccm auf 1 kg
- c) Kaninchen *C*, 740 g. Mischung gleicher Theile der vorher genannten Harne. Letale Dosis 121,5 ccm 164,2 ccm auf 1 kg

Versuch 3.

Zu diesem Versuche wurden sechs Kaninchen verwendet, von denen je zwei mit derselben Harnattung behandelt wurden, indem ihnen gleichzeitig derselbe Harn mit womöglich gleicher Geschwindigkeit (wie immer sehr langsam) injicirt wurde.

- a) Kaninchen *A*, 1250 g schwer, und Kaninchen *A'*, 770 g, erhielten Tagesharn spec. Gew. 1,024. Ersteres starb unter starken Krämpfen nach 104,5 ccm (83,6 ccm auf 1 kg Körpergewicht), das zweite erhielt 78,5 ccm Harn, welche den Tod ebenfalls unter starken Krämpfen herbeiführten (102 ccm auf 1 kg).
- b) Den Kaninchen *B*, 900 g, und *B'*, 720 g, wurde intravenös Frühharn spec. Gew. 1,022 eingespritzt; ersteres starb nach 93 ccm Harn (103,3 ccm auf 1 kg) unter sehr starken Krämpfen, *B'* nach 94 ccm (130 ccm auf 1 kg), Krämpfe traten bei letzterem während der Injection einige Mal auf; Tod ohne Krämpfe.
- c) Die Kaninchen *C*, 770 g, und *C'*, 820 g, erhielten eine Mischung des Früh- und Abendharns. *C* starb nach Einführung von 68 ccm (90 ccm auf 1 kg), *C'* nach 89 ccm (108 ccm auf 1 kg). Bei beiden waren die Krämpfe sehr ausgesprochen.

Zusammenstellung der Resultate aus dem Versuch 3.

Abendharn	$\left\{ \begin{array}{l} A \quad 83,6 \text{ Urot.} \\ A' \quad 102 \quad " \end{array} \right\}$	Mittel 92,8 Urot.	$\left\{ \begin{array}{l} C \quad 90 \text{ Urot.} \\ C' \quad 108 \quad " \end{array} \right\}$	Mischung	Mittel
Frühharn	$\left\{ \begin{array}{l} B \quad 103,3 \quad " \\ B' \quad 130 \quad " \end{array} \right\}$	" 116,6 "			99 Urotoxien

Diese angeführten Versuche liefern den Beweis, dass aus der Wirkung einer Mischung von Früh- und Abendharn kein Antagonismus zwischen den einzelnen Bestandtheilen zu ersehen ist. Sie beweisen im Gegentheil, dass die Kraft der Giftwirkung einer Mischung die Mitte zwischen der Toxicität beider Mischbestandtheile einnimmt, dass somit gemischter Harn in seiner Wirkung auf den Organismus sich so verhält, wie eine Mischung zweier Lösungen einer und derselben toxischen Substanz von ungleicher Concentration.

Dieses Resultat wird ganz klar, nachdem die Ursache der toxischen Wirkung des Harns erkannt wird, da diese Ursache hauptsächlich in einer einheitlichen sowohl im Tag- wie auch im Nachtharn vorhandenen Substanz und nicht in zwei von einander verschiedenen Körpern liegt. Thatsächlich haben mich auch diese Versuche über die Wirkung des Tages- und Nachtharns zur Erforschung der Ursache der Toxicität des Harns im Allgemeinen geführt.

Die giftigen Bestandtheile des normalen Harns.

Wie einerseits darüber, dass Harn überhaupt toxische Eigenschaften besitzt, kein Zweifel vorhanden ist und darin alle Autoren übereinstimmen, so ist man im Gegentheil noch gar nicht darüber einig, welchem resp. welchen Bestandtheilen des Urins eigentlich diese giftige Wirkung zugeschrieben werden soll, obwohl seit Jahren diese für die Pathologie hochwichtige Frage vielfach ventilirt und in zahlreichen Arbeiten ihre Lösung angestrebt wurde. Manche dieser Arbeiten behandeln auch ausführlich die einschlägige Literatur, wesshalb ich mich bei der Angabe derselben nur auf das Wichtigste beschränken werde.

Die Meinungen, welche über die Ursache der Giftwirkung des Harns ausgesprochen worden sind, können in drei Gruppen eingetheilt werden: Die einen schreiben die Giftwirkung des Harns einem oder einigen seiner organischen Hauptbestandtheile zu, andere betrachten die anorganischen Salze als die ausschliesslichen oder hauptsächlich giftigen Substanzen des Urins, andere Theorien endlich, welche ent-

weder manchen der erwähnten Bestandtheile auch toxische Eigenschaften zugestehen, oder überhaupt leugnen, dass die bereits bekannten im Harn vorkommenden Körper giftwirkend wären, beschuldigen in dieser Hinsicht nur gewisse, bisher noch nicht genau bestimmte Substanzen, Toxine, die sich unter physiologischen und pathologischen Zuständen des Organismus quantitativ oder qualitativ verändern.

Von den bekannten organischen Harnbestandtheilen hat der Harnstoff, welcher in grösster Menge hier vorkommt, am meisten die Aufmerksamkeit der Autoren auf sich gelenkt. Die Meinungen über die giftigen Eigenschaften desselben differirten unter einander sehr. Während die einen, wie Mantegazza, Falck, Fleischer¹⁾, Limburg, Gréhant²⁾, Quinquaud³⁾ und Andere auf Grund ihrer Versuche zu dem Schlusse kommen, dass der Harnstoff thatsächlich toxische Eigenschaften besitze, so folgt aus den Untersuchungen Anderer, von denen Richet und Moutard Martin⁴⁾, Feltz und Ritter⁵⁾, Jolyet, Astaschewsky⁶⁾, Bouchard⁷⁾ und Landois⁸⁾ erwähnt seien, dass dieser Körper in mittleren Dosen für den Organismus ganz unschädlich ist. In der That mussten auch jene Autoren, welche dem Harnstoff giftige Eigenschaften zuschreiben, wie aus ihren Versuchen zu ersehen ist, sehr starke Gaben dieser Substanz anwenden, um irgendwelche Störungen oder gar den Tod des Thieres herbeizuführen. Und auch in diesen Fällen versagt oft die Giftwirkung des Harnstoffs, dank ungemein reichlicher Diurese, welche nach Injection dieses Körpers eintritt, und welche rasch die

1) Ueber Urämie. Erlanger physikal. med. Sitzungsber. 11. Febr. 1884.

2) Gréhant et Quinquaud, L'urée est un poison, mesure de la toxique dans le sang. Comptes rendus Bd. 99 no. 8.

3) Quinquaud, Note sur la rétention d'urine. Gaz. des hôpitaux no. 98. 1884.

4) Richet et Moutard Martin, Contribution à l'action physiologique de l'urée et des sels amoniacaux. Gaz. hebdom. de méd. et de chir. 1880, no. 12 und C. R. Bd. 92 no. 9.

5) Expérience démontant, que l'urée pure ne détermine jamais d'accidents convulsifs. Comptes rendus Bd. 86 no. 15.

6) Zur Frage von der Urämie. Petersb. med. Wochenschr. Nr. 27. 1881.

7) loco citato.

8) Ueber die Erregung typischer Krampfanfälle nach Behandlung des centralen Nervensystems mit chemischen Substanzen unter Berücksichtigung der Urämie. Wiener med. Presse Nr. 7—9. 1887.

eingeführte Substanz aus dem Blutkreislaufe entfernt. Aus diesem Grunde mussten die Verfasser, als sie die Giftwirkung des Harnstoffs nachweisen wollten, zu Kunstgriffen Zuflucht nehmen, welche die Aufgabe hatten, den injicirten Harnstoff im Organismus zurückzuhalten, was sie entweder durch Unterbindung des Harnleiters (Gréhaut und Quinquaud¹⁾, Demjanków²⁾), oder durch Entziehung von Wasser (Voit³⁾) erzielt haben. Jedenfalls beträgt die Menge des Harnstoffs, welche in der gewöhnlich letal wirkenden Dose des Harns enthalten ist, kaum mehr als 1 g auf 1 Kilo Thiergewicht, und Jeder, der gelegentlich Harnstoff gesunden Kaninchen intravenös eingeführt hat, beobachtete unzweifelhaft, dass eine derartige Dosis keine Störungen hervorruft, wenn die Diurese nicht verhindert wird. Nun braucht man aber bei der Untersuchung der Toxicität des Harns, nach Einspritzung desselben nie seiner diuretischen Wirkung entgegenzuwirken, und immer wird während derartiger Injectionen, die toxisch wirken, eine mehr oder weniger profuse Harnabsonderung bemerkt. Harnstoff allein kann somit in der Giftwirkung des Urins keine hervorragende Rolle spielen.

Von den anderen organischen Harnbestandtheilen haben die Harnsäure und ihre Salze nicht lange die Aufmerksamkeit der Forscher gefesselt (Gigot Suard, Landois⁴⁾, Rosenthal⁵⁾). Die schwere Löslichkeit der harnsauren Salze macht die Einführung grösserer, etwa wirksamer Gaben unmöglich; die geringe Menge derselben im Harn gestattet nicht, ihnen irgend welche Bedeutung für die Giftwirkung des Harns in toto zuzuschreiben. Oxalsäure und noch andere organische Substanzen befinden sich im Urin in noch winzigerer Menge und können desshalb ganz unberücksichtigt bleiben.

Die Entdeckung der thierischen Basen, Ptomaine und Leukomaine, weiterhin der giftigen Eiweisskörper lenkte die Aufmerksamkeit der mit der Harntoxicität sich beschäftigenden Forscher auf sich, und diese Substanzen wurden auch von Manchen als Hauptfactoren, die dem Harn seine toxischen Eigenschaften verleihen, betrachtet. Aber

1) loco citato.

2) Zur Lehre von der Urämie. Petersb. med. Wochenschrift Nr. 28. 1881.

3) Zeitschrift für Biologie Bd. 4.

4) loco citato.

5) Beitrag zur Ergründung des Wesens des Urämie. Inaug.-Dissertation. Erlangen 1887.

die durch betreffende Versuche gelieferten Thatsachen haben, wie unten gezeigt werden wird, diese Annahme nicht bestätigt.

Diese unsicheren und einander widersprechenden Resultate, welche die Nachsuche nach einem eminenten Gifte unter den organischen Bestandtheilen des Harnes geliefert hat, führten nothwendiger Weise zur Prüfung der Eigenschaften der anorganischen Salze dieses Excretes: Es konnte auch schon a priori mit Rücksicht auf den Gehalt des Urins an mineralischen Verbindungen geschlossen werden, dass diese Verbindungen, besonders die Kalisalze, in der toxischen Wirkung des Harnes eine hervorragende Rolle spielen müssen. In der That haben die Versuche von Astaschewsky¹⁾, Rosenthal²⁾ und in letzter Zeit von Stadthagen³⁾ erwiesen, dass die toxische Wirkung des Harns hauptsächlich von seinem Gehalte an anorganischen Bestandtheilen abhängt. Diese Versuche waren entweder so ausgeführt, dass einzelne Salze des Urins in's Blut oder in die Peritonealhöhle (Rosenthal) eingeführt wurden, oder es wurde der Harn getrocknet und verascht, die gesammten rückbleibenden mineralischen Bestandtheile in Wasser aufgelöst und ihre physiologische Wirkung am Thierkörper geprüft.

Bouchard kommt aber auf dem Wege theoretischer Betrachtungen zu ganz anderen Schlüssen. Dieser Autor leugnet zwar nicht im Ganzen den Antheil der Kalisalze an der toxischen Wirkung des Harnes, aber er schreibt denselben eben auf Grund jener theoretischen Betrachtungen kaum $\frac{1}{5}$ und höchstens $\frac{1}{8}$ der Toxicität zu. Mit Recht hebt aber Stadthagen⁴⁾ hervor, dass selbst diese Betrachtungen Bouchard's zum Schlusse führen müssen, dass die Kalisalze eine Hauptrolle in der toxischen Wirkung des Harnes spielen. Denn in 60 ccm menschlichen Harns, welche Dosis im Mittel 1 kg Thier tödtet, sind etwa 0,1—0,125 g K_2O enthalten, was 0,16—0,20 g KCl entspricht, und von letzterer Verbindung wird Chlorkali in einer Menge von 0,18—0,20 als letale Dosis auf 1 kg Thier angenommen.

Da nun keiner der bekannten Harnbestandtheile als eigentlicher Factor der Giftwirkung für die Bouchard'sche Schule gelten kann, so schreibt sie diese Toxicität einigen, wahrscheinlich sieben Sub-

1) loco citato.

2) Rosenthal, Beitrag zur Ergründung des Wesens der Urämie. Inaug.-Dissertation. Erlangen 1887.

3) Zeitschrift für klin. Medicin Bd. 15.

4) loco citato.

stanzen¹⁾ zu, von denen jede andere physiologische Wirkung entfaltet. So soll eine von denselben Myosis, eine zweite Salivation, eine andere Convulsionen, wieder eine andere Coma etc. hervorrufen. Zu solchem Ergebnisse haben Bouchard's Versuche geführt, in denen er unter Anderem die in Alkohol löslichen von den darin unlöslichen Körpern trennte.

Die geschilderten Gegensätze in den Ansichten betreffs des eigentlichen toxischen Agens im Harn sind bis nun noch nicht gelegt worden, was um so mehr sonderbar erscheint, als die Versuchs-Ergebnisse aller Autoren nicht sehr von einander sich unterscheiden. Alle stimmen darin überein, dass jeder einzelne von den organischen Bestandtheilen geringe oder gar keine toxischen Eigenschaften besitzt, Alle finden, dass die anorganischen Salze des Harns giftig sind; und doch herrscht keine Einigkeit darüber, was im Harn eigentlich tödtlich wirkt.

Nun schien es, angesichts solcher Gegensätze, dass eine Klärung für diese Frage vielleicht durch Bestimmung der Todesursache nach Harninjection, d. h. durch genaue Erforschung der physiologischen Wirkung von Harninjectionen und Vergleichung dieser Wirkung mit derjenigen einiger im Urin enthaltener Substanzen zu finden wäre. Als einen Beweis gegen die Annahme, dass der Tod nach Harninjection die Folge einer Vergiftung durch Kalisalze wäre, wird die Thatsache angeführt, dass der Tod hier durch Lähmung der Athmungscentra eintritt. Die Athmung hört nämlich nach Einführung von Urin in den Kreislauf früher als die Herzthätigkeit auf. Dieses Argument würde von Bedeutung sein, wenn sich die Art der toxischen Wirkung des Gesammtharns von jener der mineralischen Bestandtheile des Harns unterscheiden würde. Wie aber die unten zu schildernden Versuche mit Injectionen von Salzen zeigen werden, ist dies keineswegs der Fall.

Um den Einfluss der Harninjectionen auf den Kreislauf und die Athmung zu untersuchen, habe ich eine neue Serie von Experimenten ausgeführt, in denen ich den Blutdruck in den Arterien, mitunter auch die Athembewegungen registrirte und, während langsam Urin in eine Vene eingeführt wurde, ich das Verhalten des Blutdrucks, des Pulses und der Athmung beobachtete und den Grund der etwa

1) Siehe auch: Charrin, Poisons de l'organisme. Poisons de l'urine. Paris 1893.

auftretenden Veränderungen suchte. Bei eintretendem Tode war ich bestrebt, durch Einleitung künstlicher Athmung zu erfahren, ob die Todesursache wirklich eine Lähmung des Athemcentrums war. Es ist kaum nothwendig, genau alle derartige Versuchsprotokolle anzuführen. Die Einigkeit, mit welcher die Erscheinungen bei Harninjectionen auftraten, gestattet, dass nur als Beispiel zwei Versuche angeführt werden; alle anderen hatten einen ganz ähnlichen Verlauf. Vorher werde ich mir aber erlauben, die Resultate aller derartigen Versuche kurz zu schildern:

Sehr langsames Einführen von Harn in die Venen des Kaninchens übt Anfangs keinen oder höchstens einen sehr schwachen Einfluss auf die Blutdruckcurve und auf die Pulsfrequenz aus. Die Athmung wird bald nach den ersten Harnportionen beschleunigt, und diese Beschleunigung wächst bis zu einer gewissen Grenze in dem Maasse an, als grössere Harnmengen in den Kreislauf gelangen. Jedes etwas raschere Einfliessen des Harns in den Blutkreislauf wird sofort an der Blutdruckcurve kenntlich. Es tritt nämlich bald eine Pulsverlangsamung und Sinken des Blutdruckes ein, welchem mitunter ein kurz dauerndes Steigen vorangeht. Wird in diesem Falle die Injection verlangsamt oder ganz sistirt, so weichen die geschilderten Veränderungen bald, und Alles kehrt zur Norm zurück. Widrigenfalls, d. h. wenn auch weiter mit einer grösseren Geschwindigkeit, als sonst, der Urin in die Vene einfliesst, sinkt der Blutdruck in den Arterien immer mehr, das Thier wird unruhig, es treten nicht selten Krämpfe ein, während der Dauer derselben steigt momentan der Arteriendruck, auf einmal hört die Athmung auf, und nur die Unterbrechung der Einspritzung kann noch, und das auch nicht immer, den Eintritt des Todes verschieben.

Ein ähnliches Bild wurde auch während langsamer Einführung des Harnes, aber nach bedeutend grösseren Dosen beobachtet. Trotz sehr langsamer Injection trat ebenfalls nach einer gewissen Zeit Blutdruckerniedrigung mit der charakteristischen Verlangsamung der Herzthätigkeit ein, welche von Zeit zu Zeit aber durch vorübergehende, die hie und da auftretenden Convulsionen begleitende Drucksteigerungen unterbrochen werden. Unter immer bedeutenderem Sinken des Arteriendruckes und Verlangsamung des Pulses tritt der Tod ein.

Die Athmung wird — wie bereits erwähnt — anfänglich beschleunigt, die Respiration wird dabei tiefer, was aus den Athmungs-

curven zu ersehen ist; die Beschleunigung wird immer bedeutender. Erst wenn die Menge des eingeführten Harnes etwa der Hälfte der tödtlichen Gabe entspricht, tritt an Stelle der Beschleunigung eine Rückkehr zur Norm oder Verlangsamung der Respiration ein. Hie und da nur, besonders nach etwa eingetretenen Krämpfen, werden die Respirationen auf kurze Zeit wieder schneller. Am Ende hört die Athmung ein wenig vor den letzten Herzschlägen auf, aber die vor diesem Stadium eingeleitete künstliche Athmung ändert an dem Bilde nichts und beeinflusst kaum den Verlauf der kymographischen Blutdruckcurve. Wurde künstliche Athmung sehr früh, als die Blutdruckcurve erst zu sinken begann, eingeleitet, so stieg zwar der Druck ein wenig, aber nur dann und auch dies nicht immer, wenn gleichzeitig das Einführen des Harnes in die Venen aufhörte. Sonst, d. h. bei weiterer Einspritzung dauerte die etwa erfolgte Drucksteigerung sehr kurz, und trotz künstlicher Athmung kehrte die Blutdruckcurve zur früheren Form zurück, und unter immer selteneren Steigerungen näherte sich dieselbe dem Nullpunkte.

Es war von Interesse, die Ursache der geschilderten Erscheinungen in der Blutdruckcurve, besonders jener Pulsverlangsamung, welche selbst schon für die Herabsetzung des Blutdruckes genügen konnte, zu ergründen. Versuche, welche ich an Thieren mit durchschnittenen beiden Vagis anstellte, gaben ein von dem oben geschilderten in keiner Weise abweichendes Bild. Es beweist dies, dass die Pulsverlangsamung hier nicht als Folge einer Reizung der Hemmungscentra in der Medulla oblongata zu betrachten ist, was auch die Form der Curve bereits vorher sehr wahrscheinlich machte, sondern dass dieselbe lediglich durch peripher im Herzen auftretende Störungen erzeugt wird. Da nun auch bei atropinisirten Thieren dieselbe Verlangsamung der Herzthätigkeit zu beobachten war, so kann keinem Zweifel unterliegen, dass die Wirkung der Harninjectionen auf die Herzthätigkeit einer Schwächung resp. Lähmung des peripheren motorischen Apparates zugeschrieben werden muss. Ob der Harn auf den Herzmuskel selbst, oder die peripheren Nervenendorgane (ausgenommen die Endigungen der herzhemmenden Nerven) wirkt, kann zwar aus diesen Versuchen nicht entschieden werden, doch ist der erstere Fall durch Analogieschlüsse auf Grund unten zu schildern-der Versuche sehr wahrscheinlich.

Als Beispiel mögen zwei Versuchsprotokolle folgen:

1) 1140 g schweres Kaninchen. Beide Vagi durchschnitten. Es wurde in die Vena jugularis Harn von specifischem Gewichte 1,025 eingeführt. Blutdruckmessung in der Carotis.

Harnmenge	Blutdruck in mm Hg.		Pulsschläge in 1 Minute	Anmerkung
	Maximum	Minimum		
0 ccm	110	86	264	} Die Injection relativ rasch.
3 "	106	92	228	
5 "	115	102	160	

Die Einführung des Harns wird eingestellt; es treten Krämpfe auf und 80 Secunden nach Aufhörung der Einspritzung waren:

	110	92	276	
9 ccm	92	72	252	Langsame Injection
10 "	112	102	156	Atropininjection
	104	90	276	
15 "	116	98	280	Sehr langsame Einspritzung

Es wurden jetzt plötzlich 4 ccm schnell eingeführt; der Blutdruck sank darauf rasch, es traten sehr starke Krämpfe auf, Athmung und Puls hören auf. Künstliche Athmung. Der Blutdruck steigt, Puls verlangsamt:

19 ccm	146	124	108
--------	-----	-----	-----

Die künstliche Athmung wird sistirt, nach 30 Secunden beginnt das Thier selbstständig zu athmen:

	122	102	200
23 ccm	98	73	176
29 "	82	66	168

Auf einmal fällt der Blutdruck auf 0 herab, die Athmung hört nach kurzdauernden Dyspnoëerscheinungen auf, der sehr langsame Puls hört bald gänzlich auf. Künstliche Athmung noch im ersten Augenblick nach Aufhörung der selbstständigen Respiration eingeleitet, bleibt ohne Einfluss auf die Blutdruckcurve.

2) 1260 g schweres Kaninchen. Beide Vagi durchschnitten. Es wurde in die Vena jugularis Harn von spec. Gew. 1,027 eingeführt, Blutdruckmessung in der Carotis.

0 ccm	94	90	252	Atropininjection
4 "	86	80	216	
	86	80	250	
28 "	88	80	204	
36 "	84	76	180	Langsame Infusion (Krämpfe)
67 "	90	72	180	

Harnmenge	Blutdruck in mm Hg.		Pulsschläge in 1 Minute	Anmerkung
	Maximum	Minimum		
88 „	60	48	170	
106 „	44	26	88	(Krämpfe)
	Sistirung der Harninjection; nach 2 Minuten			
112 „	46	32	110	

Hiernach sank der Blutdruck bei weiterer langsamer Fortsetzung der Harninfusion bis auf 0; nach Injection von 130 ccm Harn erfolgte der Tod.

Die geschilderten Versuche sprechen bestimmt dafür, dass der Tod nach Harninjection nicht durch Lähmung der Athmung, sondern in Folge der Lähmung der Herzthätigkeit eintritt. Dass das Athmen früher als der Kreislauf stehen bleibt, kann durch die Annahme erklärt werden, dass in Folge des äusserst niedrigen Blutdruckes die Versorgung der Athmungscentra mit arteriellem Blut ungenügend wird. Auf diese Weise werden diese Centra, am Anfange durch Sauerstoff-Mangel gereizt, bald erschöpft und endlich völlig gelähmt. In der That genügt es, Kaninchen kurz vor dem durch Harninjection herbeigeführten Tode genauer zu beobachten, um in den bei diesen Thieren auftretenden Symptomen, eine ungemein grosse Aehnlichkeit mit den gewöhnlichen Dyspnö-Erscheinungen zu bemerken: Starke Unruhe, tiefe und beschleunigte Respirationen, an denen eine immer grössere Anzahl accessorischer Muskeln Theil nimmt und die von Zeit zu Zeit durch Krämpfe unterbrochen werden, dies ist das Bild, welches der vollkommenen Erschöpfung, Prostration und dem Aufhören der Athmung voranschreitet. Es ist dies ein Bild, wie leicht zu sehen ist, welches beispielsweise bei Verblutung eintritt. Erwägen wir nun noch dazu, dass wir durch Einleiten künstlicher Athmung nicht im Stande sind, das Thier am Leben zu erhalten, auch nicht auf eine relativ kurze Zeit, so sind wir gezwungen anzunehmen, dass der Tod nach Injection von Harn in den Kreislauf beim Kaninchen nicht durch Lähmung der Athmung eintritt, sondern dass diese Lähmung eine secundäre Erscheinung ist, und dass deren nächste Ursache wie auch die Ursache des Todes in der Störung resp. in dem gänzlichen Aufhören der Circulation zu suchen ist.

Die Verlangsamung des Pulses wie auch das Sinken des Blutdruckes, im Allgemeinen die Störung im Kreislaufe findet ihre Erklärung in der Schwächung resp. Lähmung des Herzens entweder des Muskels oder der peripheren nervösen Apparate. Es zeigte dies zur Genüge die Form der Blutdruckcurve, und es braucht nicht dessen

Ursache irgendwo anders, etwa in einer Lähmung der vasomotorischen Centren, gesucht zu werden.

Wenn aber die physiologische Wirkung des Harnes hauptsächlich auf seinem Einfluss auf den Kreislauf beruht, wenn die unmittelbare Todesursache nicht Lähmung der Athmung, sondern Herzlähmung bildet, so fällt eo ipso ein wichtiges Argument gegen die Annahme, dass das Hauptagens in der Giftwirkung des Harnes seine anorganischen Salze bilden.

Diese Annahme wird im Gegentheil durch folgende Versuchsserie, welche ich weiterhin angestellt habe, bestätigt. In diesen Versuchen wurde statt Harn eine Lösung der durch Verbrennung des Harns erhaltenen Asche injicirt. Im Uebrigen war der Verlauf der Versuche derselbe wie in den vorher geschilderten: Registrirung des Blutdruckes, in einigen Fällen Durchschneidung beider Vagi oder dabei auch Atropininjection. Die Asche wurde von Harn erhalten, welcher behufs Vergleichung der Wirkung selbst direct zum Versuch an einem anderen Thier gedient hatte und wurde die Asche in soviel Wasser aufgelöst als vor der Veraschung Harn vorhanden war. Diese Versuche ergaben ganz übereinstimmende Resultate mit denen nach Harninjection. Wir führen ein Beispiel an:

Einem 1650 g schweren Kaninchen mit durchschnittenen Vagis wurden in die Halsvene in 200 ccm H_2O aufgelöste Harnasche, welche aus 200 ccm Harn von specifischem Gewichte 1,027 erhalten wurde, injicirt.

Menge der Lösung in ccm	Blutdruck in mm Hg.		Pulsschläge in 1 Minute	Anmerkung
	Maximum	Minimum		
0	120	108	128	
3	116	106	126	
11	114	103	130	
		Atropininjection		
	110	98	250	
12	106	92	130	
24	112	98	120	
36	110	100	120	
62	126	100	120	
88	96	42	100	Krämpfe
91	84	62	130	

Der Blutdruck in den Arterien, sinkt, steigt dagegen bedeutend in den Venen, die Athmung hört nach Dyspnoëerscheinungen auf. Künstliche Athmung wird eingeleitet.

Menge der Lösung in ccm	Blutdruck in mm Hg.		Pulsschläge in 1 Minute	Anmerkung
	Maximum	Minimum		
	30	24	130	
Nach einem Augenblick athmet das Thier selbstständig.				
	84	80	190	

Der Blutdruck fällt rasch auf 0 herab. Die Athmung hört auf. Die künstliche Athmung bleibt ohne Einfluss.

Dieser Versuch, welcher mit sechs anderen einen ganz gleichen Verlauf hat, zeigt, dass die Wirkung der Lösung der mineralischen Harnbestandtheile mit der Wirkung des Harns selbst identisch ist. In beiden Fällen tritt ein gleiches Sinken des Blutdruckes mit charakteristischer Pulsverlangsamung auf, welche zu völligem Stillstand des Kreislaufes führen; auch hier hat auf die Veränderungen in der Blutdruckcurve, die in Folge der Harninjection eintreten, weder Durchschneidung beider Vagi noch Atropineinspritzung irgend welchen Einfluss. Auch hier endlich hört die Athmung früher als die Herzschläge auf, und die Einleitung künstlicher Athmung vermag das Thier nicht beim Leben zu erhalten. Der Tod tritt somit bei Harn-einspritzung wie bei Injection von Lösung der anorganischen Salze desselben durch Herzlähmung ein.

Erwägen wir nun, dass unter den anorganischen Salzen des Harnes einzig nur die Kalisalze eine der geschilderten ähnliche Wirkung auf das Herz entfalten, was ich auch durch ähnliche Versuche mit Einspritzung 0,4 procentiger KCl-Lösung zu bestätigen Gelegenheit hatte, so müssen wir gezwungen zum Schlusse kommen, dass das Hauptgift des Harnes seine Kaliverbindungen bilden. Die Vergleichung der letalen Gaben der Aschenlösung mit denjenigen des Harnes selbst, von welchem die Asche stammte, bekräftigt ebenfalls sehr diese Behauptung, was bereits durch die oben citirten Autoren hervorgehoben worden ist. Als Beispiel führe ich folgende zwei Versuche an:

1) 35 ccm Harn von specifischem Gewicht 1,024 tödteten ein 730 g schweres Kaninchen, dies entspricht, auf 1 kg Thier berechnet, 48 ccm.

Die letale Dosis einer Aschelösung desselben Harnes betrug für ein 900 g schweres Kaninchen 39 ccm, was 43,3 ccm auf 1 kg Kaninchen entspricht.

2) Ein 930 g schweres Kaninchen stirbt nach Injection von 60 ccm Harnes von specifischem Gewicht 1,020. Es entspricht dies 64,5 ccm auf 1 kg Thier. Eine aus demselben Harn erhaltene Aschelösung tödtet ein 980 g schweres Kaninchen nach Injection von 72 ccm dieser Lösung, somit nach Einspritzung von 73,5 ccm auf 1 kg Kaninchen.

Es folgt aus diesen Zahlen, dass zwischen der Toxicität des Harnes und derjenigen der Lösung seiner anorganischen Salze ein enger Zusammenhang besteht. Der Umstand, dass die Aschelösung in manchen Fällen (wie beispielsweise in dem ersten der hier angegebenen Versuche) stärker giftig wirkte als der Harn selbst, welcher doch ausser den Mineralsalzen noch andere als Gifte betrachtete Substanzen enthielt, findet in der Thatsache seine Erklärung, dass der Harn selbst dank einigen darin enthaltenen Körpern, hauptsächlich dank der Gegenwart von Harnstoff in hohem Grade die Function der Nieren steigert. Dadurch, durch rasche Harnabsonderung wird auch ein Theil der eingeführten giftig wirkenden mineralischen Salze aus dem Organismus rasch ausgeschieden. Thatsächlich habe ich auch nie nach Einführung von aus Harn hergestellter Aschelösung in den Blutkreislauf eine so starke Diurese, wie sie nach Harninjection aufzutreten pflegt, beobachtet.

Um auch den Einfluss zu untersuchen, welchen die Absonderung von Harn durch das Versuchsthier auf das Eintreten der Vergiftungserscheinungen ausübt, wurde in einem Theile der Versuche, von denen unten die Rede sein wird, der vom Kaninchen abgeschiedene Harn aufgefangen. Zu diesem Zwecke wurde auf dem Kaninchenbrett unter das Kaninchen ein entsprechendes in eine Rinne ausgebogenes Blechstück gelegt, über welches der ganze abgeschiedene Harn in ein untergestelltes Gefäss herabfloss. Am Schlusse des Versuches wurde die Harnmenge gemessen. In wie fern die verstärkte Diurese des Kaninchens dazu beiträgt, dass die Wirkung des eingeführten Harnes schwächer ausfällt, werden wir später Gelegenheit haben auseinander zu setzen.

Merkwürdig erscheint der Wechsel der Ansichten. Der Harnstoff, welcher so lange Zeit und von so vielen Autoren als giftiger Körper betrachtet wurde, welchem fast alle jene Symptome, welche nach Harnretention auftreten, zugeschrieben wurden, dieser Körper erweist sich gegenwärtig nicht nur als nicht giftig, sondern im Gegentheil als ein heilvolles Mittel, welches — bei normal functionirenden Nieren und Herzen — zur rascheren Fortschaffung anderer Giftstoffe aus dem Organismus verhilft.

Es ist zwar möglich, dass auch Harnstoff, wenn er in grösserer Menge im Organismus angesammelt wird und die Entfernung desselben aus dem Körper verhindert ist, schädlich wirken kann, wie

dies aus den bekannten Versuchen Voit's¹⁾ zu ersehen ist. In diesem Sinne können wir der Ansicht Stadthagen's²⁾ beipflichten, welcher annimmt, dass, wenn in Folge der herzlähmenden Wirkung der Kalisalze nach Harninjection der Kreislauf schwächer wird und die Harnabsonderung stockt, sich im Körper ausser diesen giftigen Salzen noch Harnstoff anhäuft, welcher zur Giftwirkung des Harnes beitragen kann.

Charrin, welcher diese Aussicht Stadthagens bespricht, drückt sich darüber sehr skeptisch aus und wirft diesem Autor vor: *Il y a là affirmations, suppositions, plutôt que demonstrations*³⁾. Dieser Vorwurf trifft aber in erster Reihe diejenigen Autoren, welche den Kalisalzen nicht die Hauptrolle in der Giftwirkung des Harnes zugestehen wollen, trotzdem ihre eigenen Versuche dafür sprechen. So hat z. B. Charrin selbst gemeinschaftlich mit Roger⁴⁾ gefunden, dass Kaninchenharn stark toxische und zugleich sehr erregende (er ruft heftige Krämpfe hervor) Giftwirkung besitzt, und dass diese Giftwirkung auf die Hälfte geschwächt wird, wenn Kaninchen statt Pflanzenfutter Milch als Nahrung bekommen, wodurch selbstredend die Zufuhr von Kalium beschränkt wird.

Uebrigens darf den kleinen Unterschieden in der Intensität der Giftwirkung des Harnes selbst und seiner Asche keine grosse Bedeutung zugeschrieben werden. Ich habe in meinen Versuchen über die Toxicität des Harnes oft Gelegenheit gehabt mich zu überzeugen, dass solche Unterschiede wirklich bedeutungslos sind. Da wo wir die Wirkung einer toxischen Substanz an zwei verschiedenen Individuen, wenn auch derselben Gattung, vergleichen müssen, kann auch nicht erwartet werden, dass die Wirkung mit einer solchen mechanischen Regelmässigkeit auftreten wird, dass eine immer gleiche Menge der toxischen Substanz auf eine Einheit Körpergewichts des Versuchstieres ausfiele. Um so weniger ist dies zu erwarten, bei der Vergleichung zweier so verschiedenartiger Substanzen wie Harn und seine Aschelösung, oder auch bei Anwendung von blossen Harn, dessen Gehalt so sehr complicirt ist. Individuelle Verschiedenheiten des Thieres spielen auch hier eine nicht geringe Rolle. In der That überzeugt ich mich oft, dass ein und derselbe Harn mit derselben

1) Zeitschrift für Biologie Bd. 4.

2) l. c.

3) Charrin, Poisons de l'organisme. Poisons de l'urine pag. 74.

4) Ibidem S. 116 und 117.

Geschwindigkeit zwei Kaninchen eingespritzt, bei jedem derselben eine andere Intensität der Wirkung entfaltete.

Hier einige Belege:

	Harn specifisches Gewicht	Gewicht des Kaninchens	Letale Dosis	Letale Dosis auf 1 kg Kaninchen berechnet	Verhältniss zwischen den Gaben in beiden Fällen
1)	1,023	{ 770 g 820 "	68 ccm 89 "	90 ccm 108 "	{ 100 : 120
2)	1,024	{ 1250 " 770 "	104,5 " 78,5 "	83,6 " 102 "	{ 100 : 121
3)	1,022	{ 720 " 900 "	94 " 93 "	130 " 103,3 "	{ 100 : 126
4)	1,024	{ 1260 " 830 "	159 " 55 "	126 " 66 "	{ 100 : 191

Diese oft bedeutenden Differenzen (in letztem Beispiele 100 : 191) zwischen der Reaction zweier Thiere gleicher Gattung auf einen und denselben Harn finden ihre Erklärung nicht nur in der Individualität der Thiere, sondern auch in den Eigenschaften der toxischen Substanz selbst. Es wurde bereits hervorgehoben, dass die Wirkung der eigentlichen toxischen Substanz, das heisst der Kaliverbindungen, von anderen Bestandtheilen, von denen wir am besten den Harnstoff mit seinen diuretischen Eigenschaften kennen, beeinflusst wird. Eine je stärkere Diurese der Harnstoff herbeiführt, um so geringer wird die Giftwirkung der Kalisalze ausfallen. Davon also, ob im entsprechenden Falle die Harnabsonderung grösser oder kleiner ausfällt, hängt auch die toxische Kraft des Harnes ab, daher kann auch bei zwei Kaninchen, denen wir Harn einspritzen, der toxische Effect je nach der Diurese verschieden sein.

Es ist auch geradezu befremdend, wie angesichts einer derartigen Unbeständigkeit der Versuchsergebnisse dazu gestrebt werden konnte, mit einer gewissen Präcision (wie dies auch versucht wurde) die Toxicität des Harnes zu bestimmen, deren Schwankungen unter dem Einflusse verschiedener Factoren zu messen etc., den lebenden Organismus — das Kaninchen — als Maassinstrument zu benützen, welches mit einer ungemein exacten Genauigkeit die Menge der durch den menschlichen Körper ausgeschiedenen Gifte angeben sollte. Noch mehr befremdend ist der Umstand, dass in den betreffenden Versuchen, obgleich hie und da nach giftigen Substanzen gespäht wurde, der zur Injection verwendete Harn nicht genauer chemisch untersucht wurde.

Tabelle III.

1	2	3	4	5	6 Gehalt des Harnes				7	8	9
	Körpergewicht des Kaninchens	Speifisches Gewicht des Harnes	Letale Dosis des Harnes	Letale Dosis auf 1 kg Kaninchen	an Asche				Die durch das Thier entleerte Harnmenge	Dauer der Injection	Bemerkung
					a) an festen Bestandtheilen		b) an Asche		c) an K ₂ O		
					α)	β)	α)	β)	α)	β)	
					In der letalen Dosis für 1 kg Kaninchen	In der letalen Dosis für 1 kg Kaninchen	In der letalen Dosis für 1 kg Kaninchen	In der letalen Dosis für 1 kg Kaninchen	In der letalen Dosis für 1 kg Kaninchen	In der letalen Dosis für 1 kg Kaninchen	
					o/o	g	o/o	g	o/o	g	
I	1600	1,034	100	62,5	6,501	4,063	1,139	0,7119	0,3146	0,1965	In I wurde die durch das Thier entleerte Harnmenge nicht gemessen.
II	1550	1,026	65	41,9	4,999	2,095	1,668	0,6989	0,4114	0,1724	
III	1010	1,025	137	135	4,634	6,256	1,262	1,7037	0,2152	0,2905	
IV	1240	1,024	69	55,6	4,390	2,441	1,765	0,9813	0,4101	0,2280	
V	1150	1,019	128	111,3	2,323	2,585	1,064	1,1842	0,1561	0,1737	
VI	1540	1,024	170	110	4,254	4,679	1,817	1,9987	0,2494	0,2743	
VII	980	1,024	47	48	3,545	1,7016	1,604	0,7699	0,3491	0,1676	Derselbe Harn wie Nr. VIII.
VIII	980	1,024	56,5	57,6	3,545	2,0419	1,604	0,9239	0,3491	0,2011	Derselbe Harn wie Nr. VII.
				52,8		1,8717		0,8469		0,1884	Mittel aus Nr. VII und VIII.
IX	570	1,034	26	46	6,086	2,7996	1,571	0,7227	0,3112	0,1432	
X	950	1,030	185	194	4,734	9,1840	2,332	4,5241	0,1815	0,3521	
XI	750	1,024	85	113	3,083	3,4838	1,421	1,6091	0,1999	0,2258	
XII	1070	1,028	72	67,3	3,853	2,5931	1,365	0,9186	0,2738	0,1843	
XIII	1000	1,024	87	87	3,944	3,4313	1,621	1,4103	0,2645	0,2301	
XIV	1120	1,019	168	150	2,591	3,8865	1,349	2,0235	0,1653	0,2469	
XV	1020	1,020	111	109	2,952	3,2177	1,615	1,7513	0,2078	0,2307	

Eine neue Serie von Versuchen, welche ich in dieser Richtung ausgeführt habe, lieferte interessante Ergebnisse, die in der Tabelle III auf Seite 587 dargestellt sind.

In diesen Versuchen wurde in dem zur Einspritzung verwendeten Harn sein Gehalt an Trockensubstanz, Aschenbestandtheilen und Kalisalzen genau bestimmt und procentisch berechnet. Tabelle III enthält in entsprechenden Rubriken: das Körpergewicht des Kaninchens, die letale Dosis des Harnes, die letale Dosis auf 1 Kilo Thiergewicht berechnet, und ausserdem den Procentgehalt an festem Rückstand, Asche und K_2O , auch die Menge dieser Substanzen, welche in der für 1 Kilo Thier letalen Dosis enthalten war. Ausserdem wurde in diesen Versuchen auch die Menge Harn, welche das Thier während der Dauer des Versuches abgesondert hat, notirt.

Die Ergebnisse dieser Versuche, was aus der Tabelle leicht zu ersehen ist, beweisen auf das Bestimmteste, dass die Intensität der Giftwirkung des Harnes von seinem Gehalte an Kaliverbindungen abhängt. Nicht jener Harn war toxischer, welcher im Allgemeinen an festen Substanzen oder an anorganischen Salzen überhaupt reicher war, sondern derjenige wirkte stärker toxisch, welcher mehr Kalisalze enthielt. So z. B. sehen wir, dass der Harn Nr. I mehr Trockensubstanz enthielt als der Harn Nr. II (6,5:5), und doch war die tödtliche Gabe des ersteren grösser als des letzteren (62:42), er war aber ärmer an K_2O (0,31:0,41). Noch deutlicher tritt dieser Unterschied zwischen II und IV einerseits und III, VI und X andererseits hervor. Obwohl die in allen diesen Harnen enthaltene Menge fester Substanzen unter einander wenig différirte (4,25—4,99%), so betrug doch der Werth der Urotoxie, das heisst die zur Tödtung eines Kilogramm Thier nothwendige Harnmenge in den 2 ersten Fällen 42 und 55 ccm, in den 3 letzteren 135, 110 und 194. Diese Unterschiede, wie wir sehen, waren hier sehr bedeutend. In einem geradezu verkehrtem Verhältniss zu diesen giftigen Dosen stehen aber die Zahlen, welche den Procentgehalt an K_2O ausdrücken. Zur besseren Veranschaulichung sollen die entsprechenden Zahlen hier noch einmal wiedergegeben werden:

Harn	Letale Dosis Harn auf 1 kg	Procentgehalt an K_2O
II	41,9	0,4114
IV	55,6	0,4101
VI	110	0,2743
III	135	0,2152
X	194	0,1815

In einem ähnlichen Verhältnisse wie die Kaliverbindungen — aber mit zahlreichen Ausnahmen — stehen noch die Zahlen, welche den Aschengehalt ausdrücken.

Am interessantesten stellt sich die Rubrik 6 c β , die anzeigt, wie viel K_2O in jedem Versuche 1 kg Thier erhalten hat. Die hier befindlichen Zahlen stehen einander ziemlich nahe. Wir sehen nämlich, dass unter 15 Fällen, die für 1 kg Thier tödtliche Dosis K_4O , 10 Mal zwischen 0,17 und 0,27 g schwankte. Dass dieselbe 4 Mal nicht fern von dieser Grenze stand und nur 1 Mal (Versuch X) den Werth von 0,35 g erreichte, also doppelt so gross war als die minimale tödtliche Gabe. Bedeutend grössere Unterschiede in dieser Richtung zeigen die den Aschengehalt (Rubrik 6 b β), noch grössere die den festen Rückstand (Rubrik 6 a β) darstellenden Zahlen. So z. B. enthielten die tödtlich wirkenden Harnmengen VII, II, VI, III und X 1,70 g, 2,09 g, 3,22 g, 4,68 g, 6,26 g und 9,18 g Trockensubstanz und 0,77 g, 0,70 g, 1,75 g, 2,00 g, 1,70 g und 4,52 g Asche.

Es folgt daraus unzweideutig, dass zwischen der toxischen Wirkung des Harnes und seinem Gehalte an K-Verbindungen solch ein enger Zusammenhang vorhanden ist, dass als eigentliches toxisches Agens entweder diese Verbindungen selbst, oder ein in gleichem Verhältniss wie diese im Harn enthaltener Körper, angenommen werden muss. Die erste Annahme ist um so plausibler, als die physiologische Wirkung des injicirten Harnes derjenigen eingeführter Kalisalze sehr ähnlich ist, und dass bisher im Harn irgend andere toxische Substanzen nicht sicher nachgewiesen worden sind.

Noch ein Umstand, welcher aus der Tabelle III hervorgeht, verdient hervorgehoben zu werden. Betrachten wir nämlich näher die Menge Harn, welchen jedes Versuchsthier entleert hat (Rubrik 7), so finden wir hier eine theilweise Erklärung der Schwankungen in der letalen Dosis K_2O (Rubrik 6 c β). Wir sehen hier nämlich, wenn auch nicht ohne Ausnahme, dass in denjenigen Fällen, in denen der Tod des Kaninchens bereits nach einer kleineren Dosis K_2O eingetreten ist, die Menge des vom Kaninchen entleerten Harnes kleiner war als in anderen Fällen, in denen das Thier mehr Kalisalze ertragen hat. Diese Erscheinung ist nicht ohne Bedeutung, und sie weist darauf hin, dass, wie bereits angedeutet wurde, ausser den individuellen Unterschieden zwischen den Versuchsthieren, noch die Schnelligkeit, mit welcher das Thier sich des eingeführten Giftes entledigt, dazu beiträgt, dass die Resultate der Untersuchung der

Toxicität des Harnes so unsicher und mannigfaltig ausfallen. Es zeigt dies auch die Thatsache, welche ich bemerkt habe, und welche auch aus der Tabelle III zu ersehen ist, dass die Gesamtmenge des giftigen *K*, welche nöthig war das Thier zu tödten, dort grösser ist, wo der Procentgehalt desselben kleiner war, wo also mehr Wasser ins Blut eingeführt werden musste, um die toxische Dosis zu erreichen. Denn die stärkere Wasserzufuhr verursachte auch eine ausgiebigere Harnabsonderung. Ein eclatantes Beispiel in dieser Beziehung sehen wir in dem Seite 564 angeführten VII. Versuche. Es ist in jenem Versuche sehr auffallend, dass das 1 kg schwere Thier eine ungemein grosse Harnmenge nämlich 368 ccm vertragen konnte. Diese Harnmenge übertraf fast 7 Mal seine ganze Blutmenge. Wenn wir auch dieses Verhalten dem Umstand zuschreiben wollen, dass der Harn wenig feste Substanzen enthielt (sein specifisches Gewicht betrug kaum 1,015), so bleibt doch die höchst befremdende Thatsache bestehen, dass eine so kolossale Flüssigkeitsmenge dem Kaninchen eingeführt werden konnte, während doch bekanntlich Thiere kaum mehr als eine 3fache Vermehrung des Wassers im Blutkreislauf vertragen. Diese Thatsache kann nur darin ihre Erklärung finden, dass dank der ungemein starken diuretischen Wirkung des dem Organismus einverleibten Harnes, welche Wirkung diejenige einer gleichen Menge Wassers um Vieles übersteigt, das Thier während des Versuches selbst einen beträchtlichen Theil des eingeführten Wassers wieder abgab.

Die Resultate der bisher geschilderten Untersuchungen und Beobachtungen lassen sich folgender Weise zusammenfassen:

1. Der Früh- und Abendharn unterscheiden sich unter einander weder durch ihre Eigenschaft Krämpfe hervor zu rufen noch durch ihre Einwirkung auf die Erregbarkeit der Hirnrinde derart, dass die etwa auftretenden Unterschiede uns zur Annahme der toxischen Schlaftheorie berechtigen sollten. Es lässt sich dementsprechend kein Antagonismus zwischen der physiologischen Wirkung des Nacht- und Tagharns nachweisen.

2. Die in Folge von Harninjection so oft eintretenden Convulsionen sind nicht der Ausdruck einer Erregung der Hirnrinde, denn sie treten auch bei Thieren auf, denen die Hemisphären abgetragen worden sind.

Diese Convulsionen sind höchst wahrscheinlich ein Symptom der Dypnoë, welche durch Störung des Kreislaufs im verlängerten Marke hervorgerufen wird.

3. Das wichtigste giftige Agens des Harnes bilden seine Kalisalze. Die Wirkung des Harnes beruht demnach auch in erster Linie darauf, dass er das Herz lähmt; der Einfluss auf die Athmung, die ebenfalls sistirt wird, ist secundär.

Es lässt sich aber nicht leugnen, dass, wie auch Stadthagen, gestützt auf Lepine's, Schiffer's und eigene Untersuchungen, hervorhebt, ein Theil der toxischen Wirkung des Harnes irgend einem oder einigen der organischen Bestandtheile zugeschrieben werden muss. (Lepine und Stadthagen glauben diesen Bestandtheilen etwa 15% der Giftwirkung zuschreiben zu dürfen.) Es zeigen dies nämlich die Versuche Bouchard's mit alkoholischen Harnextracten, welche sehr wenig ganz indifferente anorganische Salze enthielten und in einer 1—1½ Liter Harn entsprechenden Menge 1 kg Kaninchen tödteten (etwa 20—30 Mal weniger giftig als Harn). Schiffer¹⁾ fand ebenfalls, dass ein derartiges Extract von 1—1½ Liter Harn Kaninchen tödtet und auch sehr energisch Frösche angreift, indem es der Wirkung von Guanidin ähnliche Symptome herbeiführt. Die Nachforschung nach dieser oder einer ähnlichen Substanz blieb resultatlos. Schiffer und Bouchard betrachten das im Harn wirkende Gift, eigentlich die Gifte, als Toxine (Urotoxine), welche im Verdauungscanal als Fäulnisproduct entstehen und von da aus ins Blut und in den Harn gelangen. Doch gelang es Stadthagen trotz sorgfältiger Untersuchung weder giftige Alkaloide, noch eine toxische Albumose, welche nach Gautier den giftig wirkenden Bestandtheil des Harnes bildet, im Harn zu finden. Die einzigen basischen Körper, welche Stadthagen mittelst der Brieger'schen Methode aus dem Harn isoliren konnte, waren: Kreatinin, Ammoniak und Spuren von Trimethylamin. Ersteres wirkt auf normale Thiere nicht giftig, sondern erst nach Exstirpation der Nieren (Goltz und Bogoslowski nach Stadthagen); die Menge des im Harn vorhandenen Ammoniaks und Trimethylamins ist wiederum viel zu klein, um überhaupt in Betracht genommen zu werden.

1) Ueber eine toxische Substanz im Harn. Deutsche medic. Wochenschrift Nr. 16. 1883.

Es soll noch erwähnt werden, das Alkaloide im Harn nachgewiesen haben wollen: Lepine und Guerin¹⁾, obgleich diese Autoren dieselben nicht rein erhalten haben, sondern über ihre Gegenwart aus der Wirkung ätherischer Harnextracte schliessen, ferner Pouchet²⁾, dessen Resultate jedoch von Bouchard³⁾ und Villier's⁴⁾ angezweifelt werden. Godet⁵⁾, welcher unter Gautier's Leitung basische Körper im Harn suchte, kam zum Schlusse, dass nur Spuren dieses Körpers in physiologischem Harn vorhanden sind, während ihrer mehr im pathologischen Urin zu finden sei.

Wir sehen somit aus allem dem, dass unter allen Bestandtheilen des normalen Harnes (nicht ausgenommen diejenigen, welche erst in neuerer Zeit als mehr oder weniger beständige Bestandtheile nachgewiesen wurden) einzig und allein nur die Kalisalze als solche betrachtet werden dürfen, deren toxische Wirkung gar keinem Zweifel unterliegt, und die quantitativ auch im Harn in einem solchen Verhältniss vorhanden sind, dass wir ohne Zögern denselben den grössten, fast den einzigen Antheil in der toxischen Wirkung des Harnes zuschreiben können.

Der gelieferte Nachweis von dem hervorragenden Antheil der Kalisalze in der toxischen Wirkung des Harnes setzt den Werth der durch Bouchard und seine Schüler mit solcher anscheinend grossen Genauigkeit durchgeführten Versuche über die Toxicität des Harnes sehr bedeutend herab, umso mehr, als in diesen Versuchen der Gehalt des Harnes an Kaliverbindungen nicht bestimmt worden ist. Es ist auch nicht zu hoffen, dass die Lehre von der Toxicität des Harnes in jener Form, welche ihr die vielfach erwähnte Schule gegeben hat, die aus der Intensität der Giftwirkung des Harnes, bestimmt mittelst Einführung des Harnes in den Kreislauf von Kaninchen, auf die Menge der im menschlichen Körper producirten Toxine zu schliessen und daraus auch Folgerungen über Veränderungen im Stoffwechsel auszusprechen sich berechtigt fühlt, in Zukunft irgend welche Bedeutung erlangen sollte.

Solch eine complicirte Mischung verschiedener Substanzen, wie sie der Harn darstellt, kann keineswegs als einheitlicher giftiger

1) Sur la présence d'alcaloïdes toxiques dans l'urine. Revue de méd. 1884.

2) Citirt nach Godet.

3) Citirt nach Godet.

4) Citirt nach Godet.

5) Godet, Contribution à l'étude des alcaloïdes de l'urine. Thèse des Paris. 1889.

Körper betrachtet werden, dessen toxische Dosis mit gewünschter Exactheit bestimmt werden könnte. Eine toxische Einheit „Urotoxie“ in toto anzunehmen, ohne auf den veränderlichen Gehalt der einzelnen Bestandtheile Rücksicht zu nehmen von einem urotoxischen Quotienten zu sprechen, welcher das Maass der durch die Gewichtseinheit des menschlichen Organismus producirtten Gifte angeben sollte, zumal die Gifte selbst nicht bestimmt werden, sondern ihre Stärke vermitteltst eines Thierorganismus — eines mehr als unbeständigen Maasses — im Allgemeinen gemessen wird, gehört sicher nicht zu jenen exacten Versuchsmethoden, deren Einführung die moderne Biologie mit immer grösserem Erfolg anstrebt.

Bouchard selbst gibt zwar an, dass die toxische Kraft des Urins in ziemlich weiten Grenzen schwankt, aber aus seinen Arbeiten gewinnt man den Eindruck, dass das Abweichen vom Mittel selten vorkommt, und dass am häufigsten circa 45 ccm Harn (Schwankungen zwischen 30 und 60 ccm) eine Urotoxie bilden. Meine Versuche aber führten mich zu einem ganz anderen Resultate. Ich fand nämlich, dass die Toxicität verschiedener Harne sehr verschieden ist, so dass ein Mittel zu bestimmen kaum möglich ist. Folgende Uebersicht gibt einen Begriff davon:

Unter 56 Versuchen waren:

Urotoxie =	11—16 ccm Harn	3 Mal	(5,36 ‰)	} 46,43 ‰	} 57,14 ‰
„ =	38—40 „ „	3 „	(5,36 ‰)		
„ =	42—51 „ „	11 „	(19,64 ‰)		
„ =	55—68 „ „	12 „	(21,43 ‰)		
„ =	81—95 „ „	9 „	(16,07 ‰)	} 57,14 ‰	}
„ =	98—115 „ „	8 „	(14,28 ‰)		
„ =	126—136 „ „	5 „	(8,93 ‰)		
„ =	150—194 „ „	4 „	(7,14 ‰)		
„ =	368 „ „	1 „	(1,78 ‰)		

Diese Zahlen lehren, dass zwar jene Fälle die häufigsten sind, in denen die sogenannte toxische Einheit des Harnes zwischen 42 und 95 ccm schwankt, es trat dies aber nur in 57 ‰ aller Fälle ein, und die Grenzen, in denen selbst diese Werthe der Toxicität schwanken (42—95), gehen weit auseinander, da die höchste Zahl mehr als zweimal so gross ist als die niedrigste. Wollten wir nur jene Zahlen in Rechnung nehmen, welche der von Bouchard angenommenen Urotoxie am nächsten standen, so finden wir, dass die Zahl jener Fälle, in denen die Urotoxie in unseren Versuchen an-

nähernd in diesen Grenzen schwankten (38—68 ccm), kaum mehr als 46 % aller Fälle betrug und auch hier ist der Unterschied zwischen dem kleinsten und grössten Werthe ziemlich bedeutend, da letzterer wieder beinahe 2 Mal grösser ist als der erstere. Fügen wir noch dazu die bereits erwähnte, gar nicht selten vorkommende Thatsache, dass ein und derselbe Harn, zweien Kaninchen eingespritzt, jedes derselben mit anderer Kraft angreift, so haben wir einen Grund mehr, die Exactheit aller Versuche über die Toxicität des Harnes, betrachtet als eine Methode zur Messung der vom menschlichen Körper ausgeschiedenen giftigen Stoffwechselproducte, zu bezweifeln und die Methode selbst zu verwerfen.

Dieselbe Meinung über den Werth dieser Methode in Bezug auf Hundeharn haben bereits Godard und Slosse¹⁾ ausgesprochen. Diese Autoren verglichen die Toxicität des Harnes von thyreoidektomirten Hunden mit der Toxicität des Harnes von normalen Hunden und sind bei Gelegenheit dieser Versuche zur Ueberzeugung gelangt, dass die Resultate, welche man mit der Harneinführung in einen thierischen Organismus erzielt, sehr unsicher sind und zu keiner irgend welcher Schlussfolgerung berechtigen. Auf Grund von Versuchen, in denen die letzterwähnten Autoren bei einer Reihe von Thieren die letale Dosis von eingespritztem Strychnin bestimmt haben, gelangten sie zum Schlusse, dass nicht einmal bei Einspritzung einer so bekannten und so sicher wirkenden Substanz, wie Strychnin, der thierische Körper als Maass der angewendeten Giftmenge benutzt werden dürfe.

Wenn ich der Lehre von der Toxicität des Harnes (in der oben angegebenen Form) jeden wissenschaftlichen Werth abspreche, so muss doch hinzugefügt werden, dass dabei nur von physiologischem, von einem normalen Organismus ausgeschiedenem Harn die Rede ist. Da in normalem Harn nur die Kalisalze mit Sicherheit als giftige Substanzen angesehen werden dürfen, wird es unbedingt viel wissenschaftlicher sein, wenn überhaupt ein Grund vorhanden sein sollte, die Toxicität des Harnes zu bestimmen, wenn man bei den Versuchen nicht den Harn selbst, diese complicirte Mischung verschiedener Substanzen, deren gegenseitiger Einfluss nicht erkannt

1) Recherches sur la toxicité urinaire des chiens éthyroïdés. Journ. de la soc. roy. des sciences méd. et nat. de Bruxelles. 1893. Nach einem Referate im Centralblatt für Physiologie. 1893.

werden kann, sondern die eigentliche active Substanz anwenden wird, oder mit anderen Worten, wenn man den Gehalt des Harnes an Kalisalzen bestimmen wird.

In die Frage, ob die Untersuchung der Toxicität des Harnes vielleicht in pathologischen Fällen eine Bedeutung habe, soll hier nicht näher eingegangen werden. Aprioristisch erscheint es wahrscheinlich, dass im Verlaufe von pathologischen Processen, welche mit Störungen des normalen Stoffwechsels verbunden sind, und in welchen andere Producte als im physiologischen Zustande entstehen, diese pathologischen Producte giftige Eigenschaften besitzen und nach Uebergang derselben in den Harn diesem Excrete eine toxische Wirkung verleihen können, welche von derjenigen des normalen Harnes quantitativ und qualitativ verschieden sein kann. Auch ist es nicht ausgeschlossen, vielmehr wahrscheinlich, dass im Verlaufe von infectiösen Krankheiten, die durch die betreffenden Mikroorganismen ausgeschiedenen oder unter ihrem Einflusse im Körper entstehenden Gifte, wenn dieselben im Harn erscheinen, in ähnlicher Weise seine Toxicität beeinflussen können. Diese Frage, welche vielfach bearbeitet worden ist und bereits eine beträchtliche Literatur geschaffen hat, soll, wie erwähnt, an diesem Orte nicht weiter berührt werden.
