

## II.

Aus dem Pharmacological Laboratory der University of Michigan  
zu Ann Arbor, Michigan, U. S. A.

### **Ueber das Vorkommen der Carbaminsäure im Menschen- und Hundeharn nach reichlichem Genuss von Kalkhydrat.**

Von

**John J. Abel u. Archibald Muirhead.**

Die Veranlassung zu den im Folgenden beschriebenen Versuchen war ein Fall, welcher in der Praxis unseres Freundes Prof. Dr. V. C. Vaughan vorkam, und welchen derselbe die Güte hatte uns mitzuteilen. Eine Frau hatte ihrem Kinde während längerer Zeit täglich grössere Quantitäten Kalkwassers gereicht und consultirte schliesslich Herrn Vaughan wegen eines belästigenden, der Wäsche des Kindes anhaftenden Geruches nach Ammoniak. Bei der Untersuchung des Kindes fand man weder eine Cystitis noch irgend eine andere Krankheit vor, aber allerdings einen sehr stark ammoniakalischen Harn. Bei dem Aussetzen des Kalkwassers hörte auch der Harn auf, freies Ammoniak zu liefern. Die chemischen Verhältnisse, die hier im Spiel sein konnten, waren für uns so verlockend, dass wir uns vornahmen, die Erscheinung näher zu untersuchen, denn nirgends liess sich in der reichhaltigen Literatur über Kalkresorption oder Kalkausscheidung etwas Näheres über die Art der Alkaescenz nach grossen Kalkgaben finden.

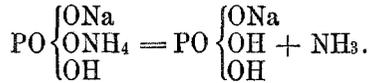
Um der Sache experimentell beizukommen, haben wir Hunde im Alter von ungefähr einem Jahre mit knochenfreiem Fleische gefüttert und uns dabei überzeugt, dass, wie allgemein bekannt, ein saurer Harn geliefert wird. Dann wurde den Hunden Kalk beigebracht und zwar auf die Weise, dass wir jedes Stückchen Fleisch mit einem Ende in einen dicken Brei von gelöschtem Kalk tauchten. Die Hunde wischen nun jedes Stückchen Fleisch am Zimmerboden oder an der das Fleisch enthaltenden Schaal ab, bis ihnen das mit Kalk beschmierte Stück erträglich geworden ist. Wir schätzen, dass

die Hunde dabei wenigstens 8—10 g  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , bei täglich zweimaliger Fütterung, zu sich nehmen, und zwar geschieht dies ohne ein Symptom von gestörter Gesundheit, ausgenommen bei reiner Fleischnahrung eine mehr oder minder hochgradige Verstopfung. Nachdem die Hunde während 4 oder 5 Tagen solche grosse Kalkmengen zu sich genommen haben, zeigt der Harn folgende Eigenthümlichkeiten: Er reagirt alkalisch zu allen Tageszeiten und zwar am stärksten Mittags und Abends und giebt zu allen Tageszeiten Ammoniak an die Luft ab. Dies kann man leicht nachweisen, indem man einen Streifen mit Wasser benetzten rothen Lakmuspapiers in einen Kork klemmt und diesen lose auf eine Flasche setzt, deren Boden mit dem Harn bedeckt ist: immer wird der Streifen in kürzester Zeit tief blau gefärbt; oder man setzt eine flache Schaal mit 20 ccm des frisch gelassenen Harns auf die Platte eines Exsiccators, stellt auf diese eine zweite Schaal, welche 10 ccm Normalschwefelsäure enthält, und lässt beide Schalen unter einer Glasglocke so lange stehen, bis ein im oberen Theil der Glasglocke angebrachter rother, nun blau gewordener Lakmusstreifen wieder roth geworden ist. Da dies immer mehrere Tage in Anspruch nimmt, muss man natürlich ein Präservativmittel wie Thymol zu dem Harn hinzusetzen. Bei einem solchen Versuche fanden wir bei der Zurücktitrirung der Normalschwefelsäure, dass 20 ccm Harn während 5 Tagen 0,00336 g Ammoniak freiwillig abgegeben hatten. In einem zweiten Versuche lieferten 40 ccm Harn nach 9 tägigem Stehen 0,0074 g Ammoniak. Dabei blieb der Harn in beiden Fällen unzersetzt und war bis auf den starken Bodensatz und die oben schwimmenden Stückchen Thymols ganz klar und durchsichtig, auch wurde durch Färbungsversuche und mikroskopische Untersuchung die Abwesenheit von Bacterien constatirt. Die 40 ccm Harn, die schon 0,0074 g Ammoniak an die Normalsäure abgegeben hatten, und welche immer noch geringe Mengen von Ammoniak zu liefern schienen — denn in beiden Bestimmungen war der Lakmusstreifen noch nicht wieder roth resp. violett geworden —, wurden nun noch 10 Tage lang in einem gewöhnlichen, mit Schwefelsäure beschickten Exsiccator stehen gelassen. Dann wurde vom Bodensatz, vom Tripelphosphat und vom Thymol abfiltrirt, durch Zusatz von Wasser auf das ursprüngliche Volumen gebracht und die Hälfte des nun klaren Harns mit Platinchlorid und absolutem Alkohol gefällt und der Niederschlag nach dem Absitzenlassen nach Schmiedeberg auf Ammoniak verarbeitet. Solches konnte aber bei der Zurücktitrirung der vorgelegten Normalschwefelsäure nicht nachgewiesen werden. Man ersieht daraus, dass der vor Fäulniss geschützte Kalkharn nach 3 wöchentlichem

Stehen sein sämtliches Ammoniak an die Luft und an den abfiltrirten Bodensatz abgegeben hatte. Auch entstand kein Niederschlag beim Kochen der anderen 20 ccm dieses ammoniakfreien Harnes, wie es vorher der Fall war, wo man immer einen nach Zusatz von HCl aufbrausenden Niederschlag bekam. Dieser ammoniakfreie Harn enthielt immer noch Kalk in Lösung, denn Zusatz von Essigsäure und oxalsaurem Ammoniak verursachte einen Niederschlag von oxalsaurem Kalk; phosphorsaures Natron bewirkte auch einen Niederschlag. In welcher Form der Kalk in diesem ammoniakfreien, aber noch alkalisch reagirenden Harn vorhanden ist, können wir nicht angeben. In Bezug auf die Abgabe von freiem Ammoniak hätten wir noch hinzuzufügen, dass dies öfters, jedoch nur in sehr geringem Grade, auch bei gewöhnlicher Fütterung bei Hunden zu constatiren ist. So hatte der eine von uns (Abel) im medicinisch-chemischen Institute in Bern einen Hund in Beobachtung gehabt, dessen Harn bei Fütterung mit Pferdefleisch etwas  $\text{NH}_3$  abgab. 20 ccm des Morgenharns über Normalsäure stehen gelassen, bis der schwach blau gewordene Streifen nach 4 Tagen wieder violett geworden, gaben 0,0016  $\text{NH}_3$  an die Normalsäure ab. In einem zweiten Fall gaben 20 ccm des Abendharns während 7 Tagen keine Spur von Ammoniak an die Normalsäure ab. Es muss noch bemerkt werden, dass dieser Hund beim Ankauf die Anzeichen eines noch nicht geheilten Trippers darbot. Ein rother Lakmusstreifen in den am Morgen gelassenen Kalkharn getaucht und dann über Schwefelsäure getrocknet oder an einem säurefreien Ort aufgehängt wird wieder roth, ein Beweis, dass die Alkalescenz des Morgenharns lediglich auf Ammoniak, beziehungsweise auf einer ammoniakliefernden Verbindung beruht. Verdunstet man das Ammoniak aus dem Morgenharn auf dem Wasserbade und bringt den Harn durch Zusatz von Wasser wieder auf das ursprüngliche Volumen, so findet man auch, dass die Reaction umgeschlagen hat — der Harn ist schwach sauer geworden. Bei dem am Mittag und am Abend gelassenen Harn, welcher, wie gesagt, ebenfalls Ammoniak abgibt, ist theilweise die Reaction auf fixe Alkalien zu beziehen, denn ein rothes Lakmuspapier in diesen eingetaucht und über Schwefelsäure getrocknet bleibt blau. Auch bleibt dieser Harn alkalisch nach dem Abdunsten des Ammoniak.

Die mit dem Morgenharn angestellten Versuche beweisen schon, dass das freigewordene Ammoniak nicht durch alkalische Verbindungen ausgetrieben worden ist, denn alkalisch reagirende Verbindungen sind ausser dem Ammoniak in jenem Harn nicht vorhanden, sondern dass es aus einer Verbindung stammen muss, die von selbst

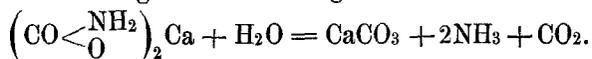
zerfällt. Als eine solche können wir das phosphorsaure Ammoniak-Natron,  $\text{PO} \begin{cases} \text{ONa} \\ \text{ONH}_4 \\ \text{OH} \end{cases}$ , annehmen, welches in wässriger Lösung bekanntlich sich dissociirt und Ammoniak entweichen lässt;



Hier ist aber nicht die Stelle, ausführlich über die Herkunft des Ammoniak zu berichten.

Ferner giebt der Kalkharn zur gleichen Zeit mit dem Ammoniak Kohlensäure an die Luft ab. Dies beweist man auf gewöhnliche Weise, indem man einen mit Kalilauge gewaschenen Luftstrom durch den Harn hindurchstreichen lässt und dann in eine Barylösung leitet. Noch muss erwähnt werden, dass der Kalkharn fast regelmässig trübe entleert wird, und zwar wird die Trübung von schon in der Blase ausgeschiedenen Salzen — meistens Tripelphosphat — verursacht, welche Ausscheidung natürlich durch das freigewordene Ammoniak bedingt wird. Sofort nach dem Auffangen des Harns bildet sich eine Haut auf dessen Oberfläche. Untersucht man diese, so findet man, dass sie aus den sargdeckelförmigen Krystallen des Tripelphosphats besteht, zwischen welchen man oft Aggregate von kugeligen Gebilden zu sehen bekommt, welche sich nach Zusatz von Essig- oder Salzsäure unter Aufbrausen lösen. Diese kugeligen Aggregate von kohlensaurem Kalk lassen sich nur nachweisen, wenn es gelingt, den Hunden sehr viel Kalk beizubringen, und wenn sie einen sehr concentrirten Harn liefern. Aber der Kalkharn enthält die Kohlensäure in einer noch anderen Form, welche als Quelle der beiden genannten Formen, der freien und der als kohlensaurer Kalk auftretenden, angesehen werden muss. Mischt man nämlich den frisch gelassenen Harn mit dicker, frisch bereiteter Kalkmilch, schüttelt tüchtig während 10 Minuten, lässt absitzen, filtrirt, setzt dann einige Tropfen concentrirter Chloreciumlösung und ein wenig reinen krystallinischen kohlensauren Kalk hinzu, schüttelt wieder während 10 Minuten, um etwa gelösten amorphen kohlensauren Kalk völlig zur Abscheidung zu bringen, lässt wieder absitzen, filtrirt und bringt nun das klare Filtrat zum Kochen, so wird kohlensaurer Kalk von Neuem abgeschieden, denn Zusatz von etwas Salzsäure löst den entstandenen Niederschlag unter Auftreten von Kohlensäure. Wir haben uns überzeugt, dass eine Lösung von doppeltkohlensaurem Kalk, bei Gegenwart von etwas Ammoniak, durch die eben beschriebene Behandlung mit Kalkmilch und nachheriges Schütteln mit krystalli-

nischem kohlensaurem Kalk vollständig als neutrales Kalkcarbonat gefällt wird — die wenigen Blasen von Kohlensäure, die bei minder sorgfältigem Arbeiten aus der heissen Lösung nach Zusatz von HCl aufsteigen, sind gar nicht zu vergleichen mit jener Kohlensäureentwicklung, welche bei dem Kalkharn zu sehen ist. Woher stammt nun der beim Kochen ausgeschiedene kohlensaure Kalk? Aus doppelkohlensaurem Kalk kann er nicht entstanden sein; soweit man weiss, bleibt übrig als seine Quelle nur noch der carbaminsaure Kalk. Das Vorkommen dieses Salzes erklärt ungezwungen das ganze Verhalten des Kalkharns, nämlich das Auftreten von so viel freiem Ammoniak, von freier Kohlensäure, das öftere Auftreten von kohlensaurem Kalk im Oberflächen-Sediment, das Ausfallen von Tripelphosphat schon in der Blase, und das Auftreten von kohlensaurem Kalk beim Kochen des mit Kalkmilch ausgeschüttelten Harns. Es sei hier bemerkt, dass das Auftreten von freiem Ammoniak und von freier Kohlensäure nicht auf das Vorhandensein von kohlensaurem Ammoniak zu beziehen ist, und dass man nicht etwa denken soll, dass die Carbaminsäure secundär aus diesem entstanden sei; denn wäre ersteres Salz zugegen, so ist nicht einzusehen, wie sich kohlensaurer Kalk nach obiger Behandlung noch in Lösung befinden sollte, wie es thatsächlich der Fall ist. Der carbaminsaure Kalk ist, wie seit den Arbeiten Drechsel's<sup>1)</sup> bekannt, ein äusserst zersetzliches Salz. Seine klar filtrirte wässrige Lösung zerfällt bei gewöhnlicher Temperatur sehr rasch in Ammoniak, Kohlensäure und kohlensauren Kalk, wie in nachfolgender Gleichung veranschaulicht wird



Beim Erwärmen auf 50° C. oder beim Kochen geschieht diese Zersetzung augenblicklich, sobald aber freies Ammoniak entstanden ist, übt dieses einen verzögernden<sup>2)</sup> Einfluss auf den weiteren Gang der Zersetzung aus. Dies ist besonders merklich an einer sich selbst bei gewöhnlicher Temperatur überlassenen Lösung, denn hier kann es mehrere Tage dauern, bis aller carbaminsaurer Kalk verschwunden ist. Auch in diesem Punkte stimmt das Verhalten des Kalkharns mit dem einer verdünnten Lösung von carbaminsaurem Kalk überein, denn erst nach ungefähr 3 Wochen war die Abgabe von Ammoniak vollendet und trat beim Kochen und Behandeln mit Salzsäure keine weitere Kohlensäureentwicklung auf. Es ist auch nicht unmöglich, dass noch andere Bestandtheile des Harns einen verzögern-

1) Journal für prakt. Chem. (2). Bd. XVI. S. 189.

2) Ebenda.

den Einfluss auf die Zersetzlichkeit der Carbaminsäure ausüben, doch scheint dies nach einigen Versuchen wenigstens für den Harnstoff nicht zu gelten.

Um nun den carbaminsauren Kalk in Substanz aus dem Harn zu gewinnen, verfahren wir nach der Methode von Drechsel.<sup>1)</sup> Der Harn von mehreren Hunden, welche dressirt waren, ihren Harn in ein untergehaltenes Gefäss zu entleeren, wurde bei Fütterung mit Rindfleisch und Kalk täglich auf folgende Weise bearbeitet: Eine reichliche Menge frisch bereiteter, dicker Kalkmilch wurde zum Harn zugesetzt und dieser sodann während 10 Min. tüchtig geschüttelt, kurze Zeit absitzen gelassen und filtrirt. Zum klaren Filtrate wurden einige Tropfen Chlorcalciumlösung und etwas frisch bereiteter krystallinisch kohlensaurer Kalk zugesetzt, ersteres, um etwa unzersetzt gebliebenes kohlensaures Natron in kohlensauren Kalk umzusetzen, und letzteres, um etwa amorph gelösten kohlensauren Kalk sicher zur Abscheidung zu bringen. Nun wurde wieder tüchtig während 15 Min. geschüttelt, absitzen gelassen und direct in etwa das dreifache Volumen auf 0° C. gekühlten absoluten Alkohols filtrirt und hierauf in einem Eisschrank zum Absitzen gebracht. Nach 10—15 stündigem Stehen wurde die Flüssigkeit von dem bräunlichen flockigen amorphen Niederschlag abgehebert und dieser auf ein Saugfilter gebracht, mit absolutem Alkohol und Aether gewaschen und endlich im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet. Nachdem wir eine Woche lang täglich einen solchen Niederschlag in den Exsiccator gebracht hatten, wurden sämtliche Niederschläge zu einem feinen Pulver zerrieben, in Ammoniak von gewöhnlicher Concentration gelöst, filtrirt, mit absolutem Alkohol bis zur bleibenden Trübung versetzt, im Eisschranke absitzen gelassen, wiederum filtrirt, das Filtrat wieder bis zur bleibenden Trübung mit absolutem Alkohol versetzt, wieder im Eisschranke absitzen gelassen, filtrirt und nun mit absolutem Alkohol vollständig ausgefällt. Nach dem Absitzenlassen wurde der Niederschlag auf das Saugfilter gebracht, mit absolutem Alkohol und Aether gut ausgewaschen und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet. Wir haben uns überzeugt, dass in dieser dritten Fällung weitaus mehr carbaminsaurer Kalk enthalten ist, als in den beiden vorangehenden Fällungen. Das Filtrat von der dritten Fällung liefert nach Zusatz von viel Aether nach mehrtägigem Stehen noch ein Präcipitat, welches aber nur wenig Carbaminsäure enthält. Der Niederschlag aus der dritten Fällung mit absolutem Alkohol besteht nach dem Trocknen aus weissen porösen Stücken, welche sich zu einem weissen

1) Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1891. S. 238.

Pulver zerreiben lassen. Dieses löst sich in Wasser zum grössten Theile auf, aber mit leicht gelber Farbe. Seine Lösung, klar filtrirt, trübt sich in kürzester Zeit, beim Kochen sofort, unter Abscheidung eines pulverigen Niederschlags, der sich in Salzsäure unter Aufbrausen auflöst. Während sich die Flüssigkeit beim Stehen oder beim Kochen trübt, wird Ammoniak an die Luft abgegeben. Das Verhalten der Lösung des Niederschlags stimmt also vollkommen überein mit demjenigen einer Lösung von Kalkcarbammat. Aber obiges Verfahren liefert hier ebensowenig wie beim Pferdeharn <sup>1)</sup> ein reines Product, denn auch hier besteht der Niederschlag zum grossen Theil aus ätherschwefelsauren Salzen.

Da bei der Zersetzung des carbaminsauren Kalks zwei Molecul NH<sub>3</sub> auf ein Molecul CaCO<sub>3</sub> auftreten, so wurde versucht, ob nicht die Anwesenheit von Carbaminsäure in dem Niederschlag auf gewichtsanalytischem Wege nachzuweisen sei. Zu diesem Zwecke wurden 1,7035 g des Niederschlags in 200 cem Wasser gelöst, die Lösung schnell in einen Kolben filtrirt und dieser so lange in lebhaftem Sieden erhalten, bis alles Ammoniak ausgetrieben war; dieses wurde in verdünnter Salzsäure aufgefangen. Der durch das Kochen im Kolben ausgeschiedene Niederschlag wurde auf ein Filter gebracht, ausgewaschen und ganz schwach geglüht, gewogen, mit einigen Tropfen kohlen-sauren Ammoniaks versetzt und nochmals schwach geglüht, und so wiederholt bis zur Gewichtconstanz. In diesem Fall wog der schwach geglühte Niederschlag 0,1022 g. Nach halbstündigem Glühen über dem Gasgebläse wog er nur noch 0,0784, demnach hatte er beim starken Glühen 0,0238 CO<sub>2</sub> verloren. Ausser dem Calcium-Oxyd enthielt der stark geglühte Tiegelinhalt nur noch Calciumsulphat. Das von der vorgelegten Salzsäure zurückgehaltene Ammoniak wurde in Platinsalmiak übergeführt und dieser geglüht; das erhaltene Platin wog 0,0579 g = 0,01014 NH<sub>3</sub>. Nach der Proportion CO<sub>2</sub> : 2NH<sub>3</sub> berechnen sich für 0,0238 CO<sub>2</sub> : 0,01839 NH<sub>3</sub>. Nimmt man an, es hätte sich ein basisches Kalksalz der Carbaminsäure durch die Behandlung mit überschüssigem Kalk gebildet, so entstände bei der Zersetzung dieses Salzes nur ein Molecul NH<sub>3</sub> auf ein Molecul CO<sub>2</sub>, denn das basische Salz würde sich nach folgender Gleichung zersetzen: H<sub>2</sub>N.CO.O.CaOH = CaCO<sub>3</sub> + NH<sub>3</sub>. Demnach berechnen sich für 0,0238 CO<sub>2</sub> = 0,00919 NH<sub>3</sub>. In einem zweiten Versuch wurden 1,9302 Niederschlag, welche zum Theil aus einem während der Neujahrsferienzeit gefrorenen und in diesem Zustande 10 Tage lang aufbewahrten Harn gewonnen waren, in der eben beschriebenen Weise

1) Drechsel und Abel, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1891. S. 239.

analysirt. Dass dieser Niederschlag etwas weniger Carbaminsäure enthält, wird wohl auf den Verlust während des Gefrierens und Aufthauens zu beziehen sein. Diese 1,9302 g lieferten 0,0211 CO<sub>2</sub> und 0,0124 NH<sub>3</sub>. Nach der Proportion CO<sub>2</sub>:2NH<sub>3</sub> berechnen sich für 0,0211 CO<sub>2</sub>:0,0163 NH<sub>3</sub>. Nach der Proportion CO<sub>2</sub>:NH<sub>3</sub>, für 0,0211 CO<sub>2</sub>:0,00815 NH<sub>3</sub>.

Da sich die wässrige Lösung des Niederschlags schon in der Kälte rasch zersetzt, wurde eine Analyse ohne zu kochen vorgenommen. Es wurde Alles wie bei den beiden vorangehenden Spaltungen eingerichtet, nur liessen wir einen Strom von mit Schwefelsäure und Kalilauge gewaschenem Wasserstoff durch den Zersetzungskolben hindurchstreichen, um das in Freiheit gesetzte Ammoniak in die Salzsäure enthaltende Vorlage hinüberzutreiben; aber da wir auch hier in den im Kolben entstandenen Niederschlag neben Kalkcarbonat Gyps fanden und eine völlige Austreibung des Ammoniak im Laufe einiger Stunden nicht erzielten, haben wir diese Art der Analyse vorläufig nicht weiter verfolgt. Es wurde nun versucht, etwas von dem Niederschlag noch weiter zu reinigen. Er wurde in Ammoniak von gewöhnlicher Concentration gelöst und nun wieder fractionirt mit Alkohol gefällt. Der bei der dritten Fällung reichlich ausfallende Niederschlag wurde mit absolutem Alkohol und Aether gewaschen und im Vacuum getrocknet. Von diesem Niederschlag, welcher natürlich weniger Carbaminsäure enthalten musste, als die vorher analysirten, wurde 1,99 g zersetzt, wobei 0,0198 g CO<sub>2</sub> und 0,01153 NH<sub>3</sub> gefunden wurden. Es berechnen sich für 0,0198 CO<sub>2</sub> = 0,0153 NH<sub>3</sub>. Wie man sieht, ist auch hier die Analyse eine unbefriedigende. Die Ursache, warum man nicht besser für die Carbaminsäure stimmende Zahlen bekommt, liegt eben darin, dass noch eine andere Verbindung zugegen ist, welche beim Kochen ebenfalls CO<sub>2</sub>, aber kein Ammoniak liefert. Wir schliessen dies aus dem Verhalten der nach dem Kochen abfiltrirten Lösung, welche nach mehrstündigem Stehen oder bei weiterem anhaltendem Kochen nochmals kohlen-sauren Kalk absetzt. Dabei wird aber, wie schon bemerkt, kein Ammoniak abgegeben. Diese Verbindung haben wir noch nicht von dem carbaminsauren Kalk trennen können. Wir nehmen aber die Gegenwart letzterer Verbindung in dem Niederschlag an wegen der Uebereinstimmung im Verhalten seiner wässrigen Lösung mit demjenigen einer Lösung von selbst dargestelltem carbaminsaurem Kalk.

Dass man übrigens die Anwesenheit von carbaminsaurem Kalk durch obige Spaltungsmethode nachweisen kann, beweist folgender Versuch. Es wurden 0,6803 g von einem vor längerer Zeit dargestellten

Präparat von carbaminsaurem Kalk in Wasser gelöst, mit wenig Kalkwasser versetzt und in den Zersetzungskolben filtrirt. Der gelöste, filtrirte Antheil lieferte 0,0265 CO<sub>2</sub> und 0,02029 NH<sub>3</sub>. Nach der Proportion CO<sub>2</sub> : 2NH<sub>3</sub> berechnen sich auf 0,0265 CO<sub>2</sub> : 0,02047 NH<sub>3</sub> — ein genügend übereinstimmendes Resultat bei einer solchen leicht zersetzbaren Verbindung.

Die Carbaminsäure erscheint im Hundeharn nicht allein nach Kalkfütterung. Bekommen Hunde Schlächterabfälle zum Fressen, denen viel junges Knochengewebe beigemischt ist, so bekommt man öfters schwach alkalische Harnen zu sehen, welche ein wenig Ammoniak an die Luft abgeben und alle schon mitgetheilten Reactionen auf Carbaminsäure geben, jedoch in geringerem Grade als der Kalkharn. Wir haben denn auch den Harn von Hunden, denen wir sehr viel junges Knochengewebe, wie Kalbsköpfe und dergleichen, zu fressen gaben, gesammelt und auf den carbaminsauren Kalk enthaltenden Niederschlag verarbeitet.

Von dem gewonnenen Niederschlag wurden 1,4802 g zersetzt. Diese Menge lieferte 0,0071 CO<sub>2</sub> und 0,0036 NH<sub>3</sub>. Der Niederschlag lieferte also kaum mehr als den dritten Theil der Carbaminsäure, welchen der nach Kalkfütterung erhaltene für gewöhnlich liefert. Auch haben wir aus unserem eigenen frischen, immer sauer reagirenden Harn den schon mehrfach erwähnten Kalkniederschlag dargestellt. Der getrocknete Niederschlag, der nur ungefähr 0,5 g betrug, wurde gelöst, filtrirt und das Filtrat in einem Reagenzglas zum Sieden gebracht. Dabei schied sich Kohlensäure enthaltender Niederschlag aus, denn er löste sich in Salzsäure unter Aufbrausen auf, aber wir konnten nicht constatiren, dass ein in einem Kork eingeklemmter Lakmустreifen gebläut wurde. Demnach enthält dieser Niederschlag keine Carbaminsäure. Denn wenn auch jeder normale Harn kleine Mengen von Kohlensäure <sup>1)</sup> enthält, neben NH<sub>3</sub>, Salzen, so tritt doch, wenn wir Kalkhydrat dazu setzen, nicht der Fall ein, den Drechsel <sup>2)</sup> für die Bildung der Carbaminsäure als nothwendig angegeben hat, denn es treffen infolge des Kalkzusatzes nicht CO<sub>2</sub> und NH<sub>3</sub> als solche zusammen, sondern die CO<sub>2</sub> ist ohne Zweifel schon vom Kalk gebunden worden, bevor das NH<sub>3</sub> von diesem in Freiheit gesetzt wurde.

Da die von uns gefundene Carbaminsäure nicht durch unsere Manipulationen entstanden ist, so muss sie von der Niere ausgeschieden worden sein. Da man die Gegenwart von kohlensaurem

1) Pflüger's Archiv. Bd. II. S. 156. Strassburg. Ebenda. BX. VI. S. 93.

2) Journal f. prakt. Chemie (2). Bd. XII. S. 422; Bd. XVI. S. 200.

Ammoniak nicht zugeben kann, aus den schon angegebenen Gründen, wenigstens nicht als Quelle, sondern nur als Spaltungsproduct des carbaminsauren Kalks, so bleibt uns nichts übrig, als die Annahme, dass der carbaminsaure Kalk wirklich von der Niere ausgeschieden wird. Dass sich Carbaminsäure normaler Weise im Hundeblut vorfindet, wenn auch nur in sehr kleinen Quantitäten, ist schon vor Jahren durch Drechsel<sup>1)</sup> nachgewiesen worden.

Hofmeister<sup>2)</sup> hat zwar die Beweiskraft seiner Methode angegriffen, aber Drechsel<sup>3)</sup> hat dann durch sehr genau angestellte Versuche die Richtigkeit seiner ursprünglichen Behauptungen erwiesen. Später ist dann diese Säure auch von Gruber<sup>4)</sup> im Blute nachgewiesen worden, und neuerdings ist ihr Kalksalz von Drechsel und Abel im Pferdeharn aufgefunden worden. Dass dieses intermediäre Stoffwechselproduct unter Umständen geradezu massenhaft im Harn auftreten kann, beweisen auch die schönen Untersuchungen von M. Hahn, Nencki und Pawlow<sup>5)</sup>, welche die Vena portarum bei Hunden in die Vena cava inferior nähten und dadurch eine allmähliche Verödung der Leber erzielten, worauf sie carbaminsaures Ammoniak in grossen Quantitäten im Harn und Blut auftreten sahen. In unseren Versuchen mit Kalkfütterung scheint die Carbaminsäure das Vehikel zu sein, mittelst dessen der überschüssige Kalk aus dem Organismus entfernt wird, da der carbaminsaure Kalk ein in Wasser relativ leicht lösliches Salz ist.

Noch eine Frage ist von pharmakologischem Interesse, und diese betrifft die quantitativen Verhältnisse bei der Ammoniakausscheidung. Wird nach Kalkfütterung täglich mehr oder weniger  $\text{NH}_3$  ausgeschieden, als in der Norm? Verhält sich der Kalk wie die fixen Alkalien, welche, wie wir uns überzeugt haben ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), keinen ammoniakalischen Harn verursachen, aber, wie Munk und Salkowski<sup>6)</sup> gefunden haben die Ammoniakausscheidung herabdrückten, oder umgekehrt? Der eine von uns (Muirhead) hat es übernommen, diese Frage auf experimentellem Wege zu lösen, nach der Abreise des anderen nach Europa. Es wurde ein specielles Futter, bestehend aus reinem, von Fett und Bindegewebe frei präparirtem, auf dem Wasser-

1) Journal f. prakt. Chemie (2). Bd. XII. S. 417.

2) Ebenda (2). Bd. XIV. S. 173.

3) Ebenda (2). Bd. XVI. S. 169 ff. 187.

4) Archiv f. Anat. u. Physiol. 1883. S. 558 unten.

5) Nach gütiger Privatmittheilung.

6) Archiv f. pathol. Anat. 1877. Bd. CXXI. Maly's Jahresber. Bd. VII. 1877. S. 192 u. 194.

bade getrocknetem und nachher zu Pulver gemahlenem Fleische und aus gemahlenen „butter crackers“, bereitet. Gewogene Mengen, bestehend aus 70 g des Fleischmehls und 60 g des Brodpulvers, mit Wasser angefeuchtet, wurden einem 10,95 Kilo schweren Hunde täglich vorgesetzt. Dazu trank der Hund noch täglich circa 400 ccm Wasser. Das Ammoniak wurde an 4 Tagen mittelst der Schmiedeberg'schen Methode bestimmt, dann wurde dem Futter Kalk beige-mischt und nun wieder die tägliche  $\text{NH}_3$ -Ausscheidung bestimmt. Während nun eine sehr gute Uebereinstimmung in den  $\text{NH}_3$ -Ausscheidungen an den Tagen, wo kein Kalk gegeben war, erzielt wurde, waren bei der Tabelle nach Kalkfütterung solche Abweichungen von einem Mittelwerthe, dass der andere von uns (Abel) es unternahm, die  $\text{NH}_3$ -Ausscheidung vor und nach Kalkfütterung nochmals zu bestimmen. Sein hochverehrter Lehrer, Herr Prof. Drechsel in Bern, gestattete es ihm, diese Untersuchung in seinem Laboratorium auszuführen, und unterstützte ihn dabei mit Rath und That in der lebenswürdigsten Weise.

Die Daten zu den in Bern ausgeführten Bestimmungen wären folgende: Es wurde ein grosser, ausgewachsener Hund gewählt. Dieser wog am 8. August 45,5 Kilo und bekam von diesem Tage bis zum 20. August täglich ein Kilo Spratt's Biscuits zu fressen, da es sich gezeigt hatte, dass der Hund freiwillig diese Quantität jeden Tag vertilgte. Es wurde verzichtet auf die Darstellung eines speciellen Futters und auf das Versetzen des Hundes in N-Gleichgewicht, denn man würde wohl auch ohne dies einen Schluss ziehen können, falls die  $\text{NH}_3$ -Ausscheidung, vor und nach Kalkfütterung, bei sonst annähernd gleichen Verhältnissen, insbesondere bei Vermeidung jedes Verlustes an Körpergewicht, von einem Mittelwerthe sehr abweichen sollte.

Nach einigen Vorversuchen mit abgewogenen Mengen von Chlorammonium, dessen Gehalt an  $\text{NH}_3$  mittelst der Schmiedeberg'schen Methode sehr genau bestimmt werden konnte, wurde das vom 14. bis zum 19. August ausgeschiedene Ammoniak bestimmt. Der Harn wurde 3 mal des Tages aufgefangen, und zwar bei dem dazu abgerichteten Hunde in ein untergehaltenes Gefäss. Von dem Morgenharn wurden 20 ccm sofort mit Platinchlorid und absolutem Alkohol gefällt, der Mittagsharn wurde bis zum Abend aufbewahrt und dann mit dem frisch aufgefangenen Abendharn vereinigt und nun 20 ccm dieses gemischten Harnes gefällt. Von einem Mittag bis zum folgenden Mittag galt als ein Tag. Es wurden also täglich zwei Ammoniak-Bestimmungen gemacht. Die Resultate dieser Ammoniak-

bestimmungen ohne Kalkfütterung sind aus der Tabelle ersichtlich. Am 21. August wurde mit der Kalkfütterung angefangen, und zwar so, dass man 2 mal des Tages sehr dicken Kalkbrei in Filtrirpapier einwickelte und die so dargestellte Kapsel dem Hunde in den Rachen schob. Dabei richtete man sich betreffs der zu gebenden Mengen des Kalkbreies ganz nach der Art und Weise, wie der Harn auf diese Medication reagirte; zeigte er nämlich bald die schon erwähnten Eigenschaften des „Kalkharns“, so war die gegebene Menge Kalk ausreichend. Gelatinekapseln sind nicht rathsam als Behälter für den Kalk, denn sie werden im Magen so rasch aufgelöst, dass das freierwerdende, seine Wirkung auf einen Punkt des Magens erstreckende Kalkhydrat Erbrechen verursacht. Am 22. August wurde der Hund wieder gewogen. Das Gewicht betrug nun 47,25 Kilo, er hatte also um 1,75 Kilo seit dem 8. August zugenommen. Am 23. August wurde die erste  $\text{NH}_3$ -Bestimmung nach Kalkfütterung ausgeführt, am 24. August die zweite. Da der Morgenharn immer noch sauer reagirte, so wurde mit den Bestimmungen während des folgenden Tages ausgesetzt. Es muss bemerkt werden, dass sich der Hund während der Kalkverabreichung anscheinend im besten Gesundheitszustand befand, und dass keine Verstopfung zu Stande kam, — und zwar weil die Spratts-Biscuits an und für sich einen losen Stuhlgang verursachen. Leider frass der Hund vom 20. August bis zum 2. September täglich nur zwischen 615 und 900 g von den Spratts-Biscuits; an dieser Thatsache ist aber nicht der Kalk, sondern die vorangehende Ueberfütterung schuld, wie wir nachträglich bei dem Aufhören der Kalkfütterung gefunden haben. Am 6. September wurde der Hund wieder gewogen, sein Gewicht betrug 47,5 Kilo, also nochmals eine Zunahme von 0,25 Kilo. Die Wägungen wurden immer vorgenommen zu gleichen Tageszeiten, nach jeweiliger Entleerung der Blase und des Mastdarms.

Ueberblickt man die Ausscheidungstabelle nach Kalkfütterung, so sieht man, dass beträchtlich weniger  $\text{NH}_3$  während dieser Zeit ausgeschieden wurde, als vorher. Lässt man die Thatsache, dass der Hund während der kalkfreien oder ersten Periode mehr an Körpergewicht zugenommen hat, als in der zweiten Periode, ganz ausser Betracht, da der Einfluss dieser Variation auf die  $\text{NH}_3$ -Ausscheidung schwerlich auf rechnerischem Wege zu bestimmen ist, und nimmt man an, dass die  $\text{NH}_3$ -Ausscheidung proportional der Menge des verzehrten Futters ist, und corrigirt die  $\text{NH}_3$ -Ausscheidungszahlen der zweiten Tabelle gemäss dieser Proportion, so bleibt immer noch ein bedeutendes  $\text{NH}_3$ -Deficit während der Kalkperiode. So wurden ohne Kalkfütterung in 6 Tagen bei einem Kilo Spratts-Biscuits pro Tag im Ganzen 1,6671 g  $\text{NH}_3$  aus-

geschieden, in 5 Tagen bei Kalkfütterung und einer Consumption von im Ganzen 4,060 Kilo Biscuits dagegen nur 0,9332 g NH<sub>3</sub>.

Nimmt man nun an, es wären in den 5 Tagen der Kalkperiode 5 Kilo statt nur 4,060 gefressen worden, und dass die NH<sub>3</sub>-Ausscheidung in demselben Verhältnisse zugenommen hätte, so würde diese für 6 Tage doch nur 1,3790 g betragen haben; es würde demnach immer noch fast 18 Proc. weniger NH<sub>3</sub> in dieser Periode, als in der kalkfreien ausgeschieden worden sein. Ein solches Deficit kann wohl nur als Folge der Kalkhydratwirkung betrachtet werden. Man könnte wohl denken, dass der Kalk einen geringeren Appetit bei dem Hunde, oder eine Beeinträchtigung seiner Magendarmfunctionen verursacht hätte, so dass das Futter während der Kalkzeit weniger gut ausgenutzt wurde. Allein das ganze Verhalten des Versuchstiers, das Aussehen des Kothes und die Thatsache, dass er nach dem Weglassen des Kalks auch nicht wieder mehr frass, sprechen gegen eine solche Annahme. Betreffs der Ausführung der Ammoniakbestimmungen wäre noch hinzuzufügen, dass einige Tropfen Salzsäure zu dem während der Kalkperiode analysirten Harn hinzugesetzt wurden, um die reichlichen Mengen von schon in der Blase ausgeschiedenen Tripelphosphatkrystallen in Lösung zu bringen, da andernfalls viel Ammoniak nicht mit bestimmt worden wäre. Muirhead hatte dies nicht gethan, und daraus erklären sich die wenig übereinstimmenden Zahlen, die in seiner Tabelle nach Kalkfütterung vorkamen; dass er, wie Abel, auch fand, dass weniger NH<sub>3</sub> nach Kalkfütterung ausgeschieden wurde, hätte daher wohl auf die Nichtauflösung des Tripelphosphats geschoben werden können.

NH<sub>3</sub>-Ausscheidung ohne Kalkfütterung.

	Harnmenge in ccm	Reaction	NH <sub>3</sub> in 20 ccm des Harns	NH <sub>3</sub> im Mittag- u. Abend- harn	NH <sub>3</sub> im Morgen- harn	NH <sub>3</sub> im Tagesharn
14. Aug.	Mittags } 359 Abends } Morgens 180	schwach alkal. } sauer } sauer	0,01008 0,01898	0,18093 —	— 0,17082	0,3517 —
15. Aug.	Mittags } 350 Abends } Morgens 250	schwach alkal. } " " } sauer	0,0094 nicht bestimmt	0,1645 —	— 0,1487 <sup>1)</sup>	0,3132 —
16. Aug.	Mittags } 400 Abends } Morgens 280	schwach alkal. } " " } sauer	0,0044 0,01058	0,0880 —	— 0,1481	0,2361 —

1) Dieser Berechnung wurde ein Mittelwerth des in 20 ccm des Morgenharns gefundenen Ammoniak zu Grunde gelegt.

	Harnmenge	Reaction	NH <sub>3</sub> im 20 ccm des Harns	NH <sub>3</sub> im Nittag- u. Abend- harn	NH <sub>3</sub> im Morgen- harn	NH <sub>3</sub> im Tagesharn
17. Aug.	Mittags } 337 Abends } Morgens 250	schwach alkal. } = = } sauer	0,00638 0,0116	0,1075 —	— 0,1450	0,2525 —
18. Aug.	Mittags } 281 Abends } Morgens 218	schwach alkal. } = = } sauer	nicht bestimmt 0,01293	0,13197 <sup>1)</sup> —	— 0,14093	0,2729 —
19. Aug.	Mittags } 253 Abends } Morgens 242	schwach alkal. } = = } sauer	0,00924 0,01024	0,11688 —	— 0,1239	0,2407 —

NH<sub>3</sub> - Ausscheidung während der Kalkfütterung

	Harnmenge in ccm	Reaction	NH <sub>3</sub> in 20 ccm des Harns	NH <sub>3</sub> im Mittag- u. Abend- harn	NH <sub>3</sub> im Morgen- harn	NH <sub>3</sub> im Tages- harn	Gewicht d. verzeirten Biscuits in Kilo
23. Aug.	Mittags } 365 Abends } Morgens 305	schw. sauer } alkalisch } sauer	0,00621 0,00924	0,11643 —	— 0,14091	0,2573 —	0,635 —
24. Aug.	Mittags } 210 Abends } Morgens 257	alkalisch } = } schwach sauer	0,00386 0,01092	0,04053 —	— 0,14032	0,1808 —	0,710 —
25. Aug.	1 Tag ausgesetzt, weil der Morgenharn noch nicht deutlich alkalisch war.						
26. Aug.	Mittags } 360 Abends } Morgens 125	alkalisch } = } =	nicht best. 0,01612	0,1335 <sup>2)</sup> —	— 0,1007	0,2342 —	0,830 —
29. Aug.	Mittags } 240 Abends } Morgens 200	stark alk., giebt } viel NH <sub>3</sub> ab } alk. = = =	0,00672 0,01008	0,08232 —	— 0,1008	0,1831 —	0,875 —
30. Aug.	Mittags } 255 Abends } Morgens 200	stark alk., giebt } viel NH <sub>3</sub> ab } =	0,0084 0,00688	0,1051 —	— 0,0688	0,1739 —	0,625 —
1. Sept.	Mittags } 200 Abends } Morgens 185	= } = } =	0,01192 0,00806	0,1192 —	— 0,0745	0,1937 —	0,830 —
2. Sept.	Mittags } 270 Abends } Morgens 205	= } = } =	nicht best. 0,0047	0,10017 <sup>2)</sup> —	— 0,04817	0,1483 —	0,900 —

Dass grosse Gaben von Kalk beim Menschen einen ganz ähnlichen Harn wie der eben beschriebene Hundeharn verursachen, haben wir auch bewiesen, indem wir einem 4jährigen Knaben während 4 Tagen täglich 2 Theelöffel voll dicken Kalkbreies unter den Speisen

1) Hier wurde der Berechnung ein Mittelwerth für den NH<sub>3</sub>-Gehalt des Mittag- und Abendharns zu Grunde gelegt.

2) Durch Herbeiziehen eines Mittelwerthes von 0,00742 g NH<sub>3</sub> auf 20 ccm Harn berechnet.

vertheilt beibrachten. Auch hier war keine Gesundheitsstörung zu beobachten. Schon gegen Ende des 3. Tages reagirte der Harn wie eine verdünnte Lösung von carbaminsaurem Kalk. Dieser und der Eingangs erwähnte Fall aus der Praxis Vaughan's sind für uns genügende Beweise, dass die Harnverhältnisse beim Menschen und beim Hunde nach der Darreichung von grösseren Mengen gelöschten Kalks ganz die gleichen sind.

Wir möchten Folgendes als die Ergebnisse unserer Untersuchung hinstellen.

1. Der saure Harn eines mit Fleisch genährten Hundes nimmt eine stark alkalische Reaction an nach reichlichem Genuss von Kalkmilch.

2. Dieser Kalkharn giebt viel Ammoniak und Kohlensäure an die Luft ab; schon in der Blase bilden sich Tripelphosphatkrystalle aus, sehr oft lässt sich in ihm ein Sediment von kohlen-saurem Kalk nachweisen; er enthält immer ein Kalksalz in Lösung, welches nicht Bicarbonat ist und doch beim Stehen sich unter Bildung von kohlen-saurem Kalk zersetzt; beim Morgenharn ist die alkalische Reaction eine rein ammoniakalische.

3. Der Kalkharn zeigt alle Eigenschaften einer verdünnten wässrigen Lösung von carbaminsaurem Kalk.

4. Durch Drechsel's Verfahren lässt sich aus einem solchen Harn ein weisses Pulver darstellen, dessen wässrige Lösung sich ebenfalls genau wie eine solche von carbaminsaurem Kalk verhält; jedoch konnten keine befriedigende gewichtsanalytische Bestimmungen der in diesem Pulver enthaltenen Carbaminsäure gemacht werden wegen der Anwesenheit einer noch unbekanntten Verbindung, welche beim Kochen ebenfalls Kohlensäure liefert.

5. Der Kalkharn enthält weniger Ammoniak, als der normale.

6. Der Menschenharn verhält sich nach reichlicher Kalkeinfuhr genau wie der Hundeharn; in beiden Fällen bedient sich der Organismus des leicht löslichen Kalksalzes der Carbaminsäure, um den im Ueberschuss resorbirten Kalk wieder auszuschcheiden.

---