

## Ueber die Bildung von Harnstoff aus Sarkosin.

Von

Prof. E. Salkowski in Berlin.

(Der Redaktion zugegangen am 21. September 1880).

Die Abhandlung von Schiffer<sup>1)</sup>: «Weitere Beiträge zum Verhalten des Sarkosins im thierischen Organismus» nöthigt mich, nochmals auf die Frage nach der Bildung von Harnstoff aus Sarkosin zurückzukommen; ich entschliesse mich dazu um so schwerer als diese Frage nur von secundärer Bedeutung ist, gleichwohl glaube ich mich der mir obliegenden Verpflichtung einer nochmaligen Erörterung derselben nicht entziehen zu können.

Auf Grund meiner Versuche<sup>2)</sup> über das Verhalten des Sarkosins im Organismus war ich zu dem Resultat gelangt, dass ein wechselnder, mitunter ansehnlicher Theil von, dem Organismus zugeführten, Sarkosin in Harnstoff übergeht, wobei ich unentschieden lassen musste, ob ein Theil dieses Harnstoffs Methylharnstoff ist. Dem gegenüber hat Schiffer<sup>3)</sup> eine Abhandlung über denselben Gegenstand mit dem allgemeinen Satz geschlossen, dass die bei Weitem grösste Menge des Sarkosins unverändert ausgeschieden, ein geringer Theil — etwa  $\frac{1}{5}$  —  $\frac{1}{6}$  — in die entsprechende Uramidosäure oder vielmehr deren Anhydrid umgewandelt und ein, wie es scheint, minimaler Bruchtheil zu Methylharnstoff oxydirt werde.

1) Diese Zeitschrift, Bd. VII, S. 479.

2) Id., Bd. IV, S. 56 und 85.

3) Id., Bd. V, S. 206.

Schiffer hat diese Behauptungen aufgestellt, ohne meine Versuche, die zu wesentlich abweichenden Resultaten geführt haben, überhaupt zu berücksichtigen. Ich habe meiner Verwunderung über dieses eigenthümliche Verfahren bereits Ausdruck gegeben<sup>1)</sup> und Schiffer hat sich in Folge dessen zu einer Kritik meiner Versuchsergebnisse herbeigelassen, die meine Anschauungen nicht im Geringsten erschüttert hat. Schiffer beklagt sich bei dieser Gelegenheit über die «zähe» Polemik, die sich in der Frage nach dem Verhalten des Sarkosins entwickelt hat, allein Schiffer trägt selbst die Schuld daran, dass die Polemik sich so lange hinzieht. Hätte Schiffer gleich anfangs seine Bedenken gegen meine Versuche, resp. gegen die Schlussfolgerungen aus denselben ausgesprochen, statt sie zu ignoriren, so würde die Discussion dadurch wesentlich abgekürzt sein und gleichzeitig würde dieses Verfahren dem litterarischen Usus entsprochen haben.

Schiffer sucht nun zunächst für meine Versuche an Hunden den Nachweis zu führen, dass aus meinen Zahlen die Bildung von Harnstoff aus dem Sarkosin nicht hervorgehe. Schiffer berücksichtigt dabei zwei Versuchsreihen, die in meiner Abhandlung als Tabelle V und Tabelle IV bezeichnet sind. Aus Tabelle V berechnet Schiffer eine Harnstoffvermehrung von 1,35 gr. Harnstoff, entsprechend 4,5 gr. Sarkosin<sup>2)</sup>. Ich kann diese Berechnung nicht als ganz stichhaltig anerkennen, weil sie von der Voraussetzung ausgeht, dass die vom Organismus selbst gelieferte Quantität Harnstoff innerhalb der Versuchstage immer genau dieselbe war, eine Voraussetzung, die gewiss nicht ganz streng richtig ist. Für viel richtiger halte ich es, die Harnstoffausscheidung in Relation zu setzen zu dem im Harn ausgeschiedenen Schwefel, wie ich es in meiner Abhandlung gethan. Wie dem nun

1) Diese Zeitschrift, Bd. VII, S. 111.

2) Wenn Schiffer fortfährt «es fehlen also ca. 17,5 gr. Sarkosin», so könnte diese Aeusserung den Anschein erwecken, als ob der Versuch über das Schicksal dieser grossen Quantität keinen Aufschluss ergebe. Das ist natürlich nicht der Fall. Die Vermehrung der Stickstoffausscheidung zeigt vielmehr den Verbleib des Sarkosins.

auch sei, die eine, wie die andere Art der Berechnung zeigt eine Zunahme des Harnstoffs, allerdings nur eine geringe. Schiffer meint, man könne solchen Zahlen gegenüber doch nicht behaupten, dass ein ansehnlicher Theil des Sarkosins in Harnstoff übergeht. Gewiss nicht! dass ein ansehnlicher Theil in Harnstoff übergeht, gilt auch nur für Kaninchen. Ferner wendet Schiffer noch ein, dass in der kleinen Zahl für den Harnstoff noch der Methylharnstoff enthalten sei, ich habe aber den Ausdruck «Harnstoff» stets im generellen Sinne gebraucht und besonders bemerkt, dass ich es dahingestellt lasse, ein wie grosser Theil dieses Harnstoffes methylirt ist.

Wesentlich anders ist die Sachlage bei Tabelle IV. Schiffer berechnet hier die Ausscheidung von Harnstoff an den beiden der Sarkosinfütterung vorhergehenden Tagen zu 11,03 gr., an den Sarkosintagen zu 14,03. Die Differenz würde also 3 gr. betragen. Schiffer hat in diesem Fall zur Ableitung seiner Zahlen meine Angaben über das Gewicht des aus dem Harn ausgefällten salpetersauren Harnstoffs benutzt, trotzdem ich mich ausdrücklich dagegen verwahrt habe, dass man aus diesen Angaben irgend etwas anderes ableiten könne, als eine Zunahme des Harnstoffs im Allgemeinen, ausdrücklich gesagt habe, dass eine Berechnung der Grösse der Zunahme unter den bei den Versuchen obwaltenden Verhältnissen unzulässig sei.

Berechnet man den Harnstoff ebenso, wie es Schiffer in der vorigen Versuchsreihe gethan, aus den Bunsen'schen Bestimmungen, so ergibt sich an den Sarkosinfütterungstagen 5,83 gr. Harnstoff mehr, also doch keine so unbedeutende Zunahme. Noch etwas höher stellt sich die Harnstoffvermehrung, wenn man zur Berechnung der normalen Ausscheidung nicht allein die beiden der Sarkosinfütterung vorangehenden Tage, sondern alle vier vorangehenden Tage heranzieht, wie ich es in meiner Abhandlung gethan habe.

Die Frage, ob und inwieweit die Vermehrung der abgespaltenen CO-Gruppe auf Harnstoff oder Uramidosäure zu beziehen ist, habe ich in meiner Abhandlung ausführlich erörtert und kann desshalb auf diese selbst verweisen.

Bezüglich meines Versuches am Kaninchen, welcher eine weit stärkere Vermehrung des Harnstoffes ergab, sieht Schiffer von einer Prüfung meiner Beweismittel ab, weil, wie er meint, seine Bedenken für dritte kein Interesse haben. Ich will hierüber nicht mit Schiffer rechten, kann aber nicht umhin zu bemerken, dass sich Schiffer, meiner Ansicht nach, in einer vollständigen Täuschung darüber befindet, was zur Widerlegung experimenteller Angaben die Kritik an sich und was die Wiederholung des Versuches überhaupt zu leisten vermag. Nehmen wir den günstigsten Fall an, der zweite Untersucher — Schiffer — käme in einer durchaus unantastbaren und in ihren Ergebnissen unzweideutigen Versuchsreihe zu einem Resultat, das den Angaben des ersten Untersuchers direct widerspricht, so sind damit selbstverständlich die Angaben des ersten Autors, also in diesem Falle die meinigen, nicht widerlegt. Eine Experimentalkritik kann dieses überhaupt nicht anders zu Stande bringen, als durch eine grosse Zahl von entgegenstehenden Beobachtungen: je grösser die Zahl derselben ist, um so mehr wächst die Wahrscheinlichkeit, dass in den Versuchen des ersten Autors Fehler mit untergelaufen sind und die Abweichung des Resultates nicht auf die Individualität des Versuchstieres zurückgeführt werden kann. Ganz anders, wenn es dem zweiten Untersucher gelingt, Fehler in der Versuchsausführung oder logische Fehler in der Beweisführung zu ermitteln: gelingt dieser Nachweis, dann sind die Angaben des ersten Autors werthlos und ein Versuch mit entgegengesetztem Resultat direct beweisend. Aus diesem Grunde ist es sehr zu bedauern, dass Schiffer aus übertriebener Bescheidenheit in seinen Ansprüchen an die Geduld des Lesers und in der naiven Anschauung: wer zuletzt untersucht, hat Recht — dem Leser und mir seine Bedenken vorenthalten hat.

Ich könnte also auch in einem <sup>1)</sup> unantastbaren Versuch mit einem dem meinigen entgegen-

<sup>1)</sup> Schiffer sagt zwar, er habe mehrere Versuche ausgeführt, giebt aber nur von einem die Zahlen, ich kann also auch nur diesen berücksichtigen.

gesetzten Resultat keine Widerlegung meiner Angaben sehen. Nun ist aber der Versuch Schiffer's absolut nicht beweisend. Schiffer legt seiner Berechnung, ein wie grosser Theil des Sarkosins in Harnstoff übergegangen sei, die Annahme zu Grunde, dass das verfütterte Sarkosin vollständig resorbirt sei und in dieser Annahme stört ihn auch der Umstand nicht, dass das Kaninchen, wie er selbst sagt, bei der Sarkosinfütterung Durchfall gehabt hat! Wo liegt die Garantie dafür, dass nicht ein erheblicher Theil des Sarkosins der Resorption entgangen ist? Warum hat Schiffer es nicht für der Mühe werth gehalten, den Gesamtstickstoffgehalt des Harns zu bestimmen und sich auf diesem Wege eine positive Unterlage an Stelle willkürlicher Annahmen über die Menge des resorbirten und des unverändert ausgeschiedenen Sarkosins zu verschaffen? Aus welchem Grunde hat er eine der elementarsten Regeln bei Stoffwechselversuchen mit stickstoffhaltigen Substanzen nicht beachtet? Nehmen wir aber selbst an, dass alles Sarkosin resorbirt sei, so würde dasselbe seinem Stickstoffgehalt nach 3,36 gr. Harnstoff liefern können. Nun ergibt sich nach Schiffer's eigener Rechnung eine Zunahme von 1,82 gr. Harnstoff an den Sarkosintagen, also mehr als der Hälfte des eingegebenen Sarkosins entsprechend. Schiffer hält diese Rechnung, welche den, der Sarkosinfütterung folgenden, Tag noch mit zu der Sarkosinperiode hinzunimmt, freilich für «kaum zulässig»; sieht man sich aber seine Tabelle an, so kann man nicht daran zweifeln, dass die Annahme nicht allein zulässig, nein, dass sie geboten ist. Schiffer hat einem Kaninchen, nachdem die Harnstoffausscheidung am 10. 11. und 12. März festgestellt war, am 13. 7 gr. Sarkosin gegeben, am 14. 3 gr., am 15. kein Sarkosin. Nun ist erstens die Zahl für den 15., den Tag nach der zweiten Sarkosinfütterung, erheblich höher, wie an den Normaltagen, ja selbst höher, als am ersten Sarkosinfütterungstage und es fehlt jede Erklärung für diesen höheren Werth, wenn man ihn nicht von der Sarkosinfütterung ableitet; zweitens ist die Zahl für den 14., den zweiten Tag der Sarkosinfütterung höher, wie

für den 13. (nämlich 0,610 gr.  $\text{BaSO}_4$  für 10 cc. Harn gegen 0,560 gr. am 13.) trotzdem am 13. 7 gr. Sarkosin gefüttert waren — was übrigens viel zu viel ist<sup>1)</sup> — am 14. nur 3 gr. Es ist ganz klar, dass sich die Wirkung des am 13. verfütterten Sarkosins noch auf die nächste 24-stündige Periode erstreckte, folglich muss man auch annehmen, dass sich die Wirkung des am 14. eingegebenen Sarkosins noch am 15. bemerkbar macht.

Aber selbst nach Schiffer's<sup>1)</sup> Annahme, die ich für unzulässig halte, ergibt sich immer noch ein Plus von 1,26 gr. Harnstoff.

Das Resultat des Versuches von Schiffer steht also mit dem meinigen keineswegs in Widerspruch; dass die Harnstoffvermehrung geringer ist, wie in meinem Versuch kann nicht Wunder nehmen; es ist vielmehr selbstverständlich, dass von einer Dosis von 7 gr. mehr unverändert ausgeschieden wird, falls es überhaupt zur Resorption gelangt, wenn diese Quantität an einem Tage gegeben wird, als wenn sie sich auf mehr als zwei Tage vertheilt. Wenn Schiffer meinen Versuch wiederholen wollte, musste er auch meine Versuchsanordnung acceptiren: während ich 11,6 gr. Sarkosin in vier Tagen gegeben habe, giebt Schiffer einem Kaninchen von noch etwas kleinerem Körpergewicht 10 gr. in zwei Tagen und davon nun gar 7 gr. an einem Tage und 3 gr. am anderen! Dass das Resultat unter solchen Umständen nicht genau dasselbe sein kann, sollte Schiffer doch einleuchten.

Schiffer sucht nun weiterhin noch die Bedeutung der aus den Bunsen'schen Bestimmungen abgeleiteten Harnstoffzahlen abzuschwächen, indem er sie fictive nennt und darauf hinweist, dass ein nicht unbeträchtlicher Theil des Sarkosins im Thierkörper in Methylhydantoin und Methylharnstoff übergehe, diese beiden Substanzen aber gleichfalls bei der Bunsen'schen Bestimmung kohlensauren Baryt geben.

Was den Methylharnstoff betrifft, so finde ich darin natürlich kein Argument gegen meine Anschauung, da ich

<sup>1)</sup> Für einen Menschen von 60 kg. Körpergewicht würde das gegen 200 gr. Sarkosin ausmachen, während Schiffer nur 11 gr. gab.

stets von Harnstoff in generellem Sinne gesprochen und ausdrücklich die Möglichkeit offen gelassen habe, dass ein Theil des Harnstoffs Methylharnstoff sein könne. Bezüglich des Methylhydantoin ist die Sachlage eine etwas andere. Die Frage, ob der Harn von Kaninchen nach Fütterung mit Sarkosin Methylhydantoin enthalte, ist als eine noch ganz offene anzusehen. Meine Versuche sprechen dafür<sup>1)</sup>, sind aber nicht als streng beweisend anzusehen. Schiffer selbst hat sich vergeblich bemüht, diesen Nachweis zu führen<sup>2)</sup> — es ist wohl möglich, dass, wie Schiffer selbst vermuthet, der Nachweis darum nicht geglückt ist, weil er zu kleine Mengen Sarkosin verabreichte, jedenfalls hat Schiffer den Nachweis nicht geführt. Da nun ausser meinen Angaben und denen Schiffer's, welche letztere die Frage ganz unentschieden lassen, durchaus keinerlei Angabe über den etwaigen Gehalt des Sarkosinharns von Kaninchen an Methylhydantoin vorliegt, so verstehe ich durchaus nicht, wie Schiffer hiervon wie von einer feststehenden Thatsache sprechen kann. Es ist mir auch wahrscheinlich, dass der Harn etwas Methylhydantoin enthält, gross ist die Quantität jedenfalls nicht und also auch nicht daran zu denken, dass die Zunahme von  $\text{BaCO}_3$  bei der Bunsen'schen Bestimmung auf Methylhydantoin allein beruhen könne.

Nun habe ich aber meine Angabe, dass das Sarkosin beim Kaninchen in Harnstoff übergehe, nicht allein auf die von mir modificirten Bunsen'schen Bestimmungen gegründet, welche gleichzeitig die Menge des abspaltbaren  $\text{CO}$  und  $\text{NH}_2$  angeben, sondern ich habe ausdrücklich angeführt, dass man sich von der Harnstoffvermehrung auf's Eclatanteste überzeugen könne, wenn man den etwas eingedampften Harn der Normalperiode und der Sarkosinperiode mit Salpetersäure fällt. Wenn es Schiffer wirklich um Feststellung des Sachverhaltes und nicht allein um Vertheidigung seines Satzes zu thun war, warum hat er diesen einfachen Versuch nicht ausgeführt? Schiffer sagt, er habe sich dazu nicht veranlasst

1) Diese Zeitschrift, Bd. IV, S. 125.

2) Id. Bd. V, S. 261.

gesehen «gegenüber den zweifellosen Resultaten», welche die Bunsen'schen Bestimmungen ihm ergaben. Sind die Resultate nun wirklich so zweifellos? Ja! können sie es auch nur sein, nach den Daten, welche sein Versuch ihm lieferte?

Analysiren wir, was Schiffer, streng genommen, nachgewiesen hat. Schiffer hat einem Kaninchen, dessen Harn zwei Tage lang annähernd constante Zahlen bei der Bunsen'schen Bestimmung gab, an den beiden darauf folgenden Tagen Sarkosin eingegeben und constatirt, dass danach diese Zahlen an den nächsten Tagen etwas anwachsen. Dieses Anwachsen kann auf der Bildung von Methylhydantoin beruhen oder auf vermehrter Ausscheidung von Harnstoff und wenn auf dieser, so kann das Plus des Harnstoffs vom vermehrten Eiweisszerfall herrühren oder vom Uebergang von Sarkosin in Harnstoff oder von beiden Vorgängen. Welche von diesen Möglichkeiten vorliegt, darüber können die einfachen Bunsen'schen Bestimmungen, wie sie Schiffer ausgeführt hat, natürlich nichts aussagen. Schiffer hat nun aber auch nichts weiter gethan, um zwischen diesen Möglichkeiten zu entscheiden. Es fehlt die Controle über die Menge des resorbirten Sarkosin's, es fehlt jeder Versuch, die Grösse des Eiweisszerfalles zu bestimmen, es fehlt jeder Versuch, zwischen den erwähnten beiden Quellen der Kohlensäure bei der Bunsen'schen Bestimmung — Harnstoff und Uramidosäure — zu entscheiden. Sein Versuch lässt überhaupt keinen Schluss zu. Und durch einen solchen, durchaus lückenhaften Versuch, der ausserdem einen viel zu kurzen Zeitraum umfasst, und bezüglich der Mengen des verfütterten Sarkosins unzweckmässig disponirt ist, will Schiffer eine Versuchsreihe umstossen, welche allen oben genannten Anforderungen zu entsprechen sucht! In der That! Ich habe geglaubt, auf etwas ernsthaftere und sorgfältigere «Widerlegung» resp. Nachprüfung Anspruch machen zu können.

Schiffer erklärt seinerseits die Polemik über das Verhalten des Sarkosins für geschlossen, auch ich bin nur mit Widerstreben an die Widerlegung der Schiffer'schen Aus-

föhrungen gegangen: nur das sachliche Interesse hat mich doch schliesslich dazu bewogen.

Nach wie vor finde ich keine bessere Form, das Resultat meiner Versuche über das Verhalten des Sarkosins auszudrücken, soweit sie die Bildung von Harnstoff aus diesem betreffen, als folgende:

Im Organismus des Kaninchens geht das Sarkosin zum grossen, vielleicht grössten, Theil in Harnstoff über; beim Hund ist die Bildung von Harnstoff viel geringer, aber nachweisbar. Ein Theil des Harnstoff's mag Methylharnstoff sein, bestimmt erwiesen ist dieses nicht. Ueber das Verhalten des Sarkosins beim Menschen stehen mir eigene Erfahrungen nicht zu Gebote.