

## Beiträge zur Physiologie des Kreatinins.

Erste Mittheilung.

Von

cand. med. **Adalbert Gregor,**

Aus dem Laboratorium für angew. med. Chemie des Prof. Dr. Löbisch in Innsbruck.

(Der Redaction zugegangen am 20. September 1900.)

Die in meiner Arbeit Ueber den Einfluss des Alkohols auf die Ausscheidung der reducirenden Substanzen im Harn<sup>1)</sup> festgestellte Thatsache, dass der Genuss alkoholischer Getränke eine ausschliesslich auf ihren Alkoholgehalt zurückzuführende Vermehrung der reducirenden Substanzen des Harnes herbeiführe, legte unmittelbar die Frage nach der Art dieser Körper nahe. Sollen wir hier an die Entstehung einer alimentären Glycosurie denken oder eine Vermehrung der im normalen Harn vorkommenden reducirenden Substanzen annehmen? Letztere Vorstellung liegt um so näher, als die Ansicht, Glycose sei ein normaler Harnbestandtheil, in neuester Zeit durch Lohnstein<sup>2)</sup> heftigen Angriff erfahren hat. Von den in dieser Richtung charakterisirten Substanzen kämen in erster Linie die Harnsäure und das Kreatinin in Betracht, weil ihre normale Ausscheidung hinreichend ist, um sie als einen Hauptbestandtheil der reducirenden Substanzen vermuthen zu lassen, und weil die bekannten Schwankungen ihrer Menge genügen könnten, wesentliche Schwankungen in der Gesamtreduction zu erklären.

Wie ich empirisch fand, reduciren 0,2175 g Harnsäure 100 cem. Peska'scher Lösung. Die Reductionskraft derselben beträgt demnach 0,3706 von der des Traubenzuckers, auf

1 Wiener klin. Wochenschrift 1900 Nr. 16.

2 Allg. Med. Central-Ztg. 1900 Nr. 30 u. ff.

welchen die Ausscheidung an reducirenden Substanzen stets bezogen wird. Wir könnten also vermuthen, dass, da bekanntermaassen die normale Harnsäureausscheidung 0,7—1 g beträgt, 6—10% der Gesamtmenge an reducirenden Substanzen (ca. 3,3 g) Harnsäure seien. Ich glaube aber, dass eine starke Beeinflussung der Gesamtreduction durch die Harnsäure ausgeschlossen werden darf. Da die Harnsäure durch Kupferoxyd viel schwieriger und langsamer reducirbar ist als die übrigen in Betracht kommenden Harnbestandtheile, speciell die Glycose, kann bei Ausführung der Peska'schen Titration die noch nicht zerstörte Harnsäure sich mit dem anderweitig gebildeten Kupferoxydul zu der bekannten unlöslichen Verbindung vereinigen, welche nicht weiter angegriffen wird. Man sieht auch demzufolge bei Anstellung der Titration mit Harnsäure oder harnsäurereichem Harn die weissen Niederschlag sich bald bilden und bis zum Ende der Reaction ungelöst persistiren (die Erdphosphate müssen dabei natürlich ausgeschlossen werden). Es sei hierbei ausdrücklich bemerkt, dass das Gesagte nur für die Untersuchung der Reducionsfähigkeit nach der Methode von Peska gilt, was also für sie in dieser Hinsicht einen Vorzug bedeuten mag.

Was nun das Kreatinin anlangt, werden nach meiner Berechnung 100 cem. Peska'scher Flüssigkeit durch 0,1495 g dieser Substanz reducirt, während zur Reduction der gleichen Flüssigkeitsmenge 0,0802 g Traubenzucker erforderlich sind. Es beträgt daher die reducirende Kraft des Kreatinins 0,6711 von der des Traubenzuckers: ein Werth, der auch annähernd mit der Angabe Johnsons übereinstimmt, nach welcher 4 Moleküle natürlichen und 5 Moleküle künstlichen Kreatinins Fehling'sche Lösung so stark wie 2 Moleküle Traubenzucker reduciren. Da also für natürliches Kreatinin die reducirende Kraft 0,77 der des Traubenzuckers, für künstliches 0,6 beträgt, so verhält sich die reducirende Kraft des von mir aus Harn dargestellten Kreatinins gegen Peska'sche Flüssigkeit, wie das Mittel aus dem künstlichen und natürlichen Johnson's gegen Fehling'sche Lösung. Da nun die Ausscheidung an reducirenden Substanzen im normalen Harn bezogen auf Trauben-

zucker ungefähr 3,3 g, die Menge des täglich ausgeschiedenen Kreatinins 0,5–1,5 g beträgt, ist natürlich an eine Identifizierung der reducirenden Substanzen mit dem Kreatinin nicht zu denken, aber damit auch nicht gesagt, dass die unter gewissen Umständen gefundene Steigerung in der Ausscheidung reducirender Substanzen nicht etwa durch Aenderungen in der Kreatininproduktion bedingt werde. Die Frage liesse sich bei genauer Kenntniss der Ausscheidungsverhältnisse des Kreatinins entscheiden, allein schon die weiter unten des Näheren zu besprechenden Angaben der Autoren über den Einfluss der Muskelthätigkeit, die, wie ich nachgewiesen,<sup>1)</sup> ein Sinken der reducirenden Substanzen im Gefolge hat, auf die Kreatininausscheidung liess mich die Nothwendigkeit erkennen, in eigens daraufhin gerichteten Untersuchungen die spärlichen Litteraturangaben zu ergänzen.

Für die quantitative Bestimmung des Kreatinins kommt heute einzig und allein das umständliche Verfahren Neubauer's und seine von Salkowski<sup>2)</sup> vorliegende Modification in Betracht, da die Methode Kolisch's,<sup>3)</sup> die auf der Fällung des Kreatinins durch Quecksilberchlorid nach Johnson begründet ist, von vornherein ausgeschlossen werden muss, weil, wie Huppert hervorhebt, ein weiterer Zusatz von Quecksilberchlorid neue Fällungen mit sich bringt und nach einer Angabe Wörner's<sup>4)</sup> der Niederschlag auch noch andere stickstoffhaltige Substanzen enthält. Neubauer's und Salkowski's Methode differiren vor Allem darin, dass Neubauer den durch Chlorecalcium gefällten Harn mit Mineralsäuren anzusäuern empfiehlt, offenbar in der Befürchtung, dass in alkalischer Lösung das Kreatinin in Kreatin übergehe, während Salkowski einen ganz kleinen Alkaliüberschuss beim Ausfällen erlaubt, der beim Eindampfen schwinden soll, so dass dann in

1) „Ueber die quantitative Bestimmung der reducirenden Substanzen im Harn nach dem Verfahren von Zdenek Peska“, Centralblatt für Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane, X. Bd., Heft 5, S. 254 ff.

2) Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. X.

3) Centralblatt für innere Medicin 1895, S. 265–269.

4) Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. XXVII.

neutraler oder schwach saurer Lösung gearbeitet würde. Von vornherein wäre Neubauer's Verfahren zu billigen, allein nach meinen Erfahrungen bringt das Ansäuern, sei es mit mineralischen, sei es mit organischen Säuren, es mit sich, dass nach dem Zusatze der alkoholischen Chlorzinklösung zum kreatininhaltigen Alkoholextract keine Kreatininfällung zustande kommt. Wir müssen uns daher hier dem Vorschlage Salkowski's anschliessen, aber bloss auf den von ihm erbrachten Nachweis hin, dass bei seiner Methode nur Verluste von wenigen Centigrammen zu fürchten sind: denn eigentlich wären grössere Schäden zu gewärtigen, da seine Angabe, dass die schwache Alkalescenz schwinde, der alten Erfahrung widerspricht, wonach Harn durch Kochen alkalisch wird. Thatsächlich konnte ich auch einen auffälligen Umschlag der Reaction nie wahrnehmen und es wird eben im besten Falle in neutraler Lösung gearbeitet.

Daneben bringt das Verfahren Salkowski's noch einige praktische Abänderungen der alten Methode, aber es bleiben trotzdem auch an ihm ganz wesentliche Mängel haften. So bisweilen das Ausfallen eines flockigen Niederschlages nach dem Zusatze der Chlorzinklösung, selbst nach vorheriger sorgfältigster Ausfällung mit Chlorecalcium. Diesem Uebelstande nach Voit's Vorgänge zu begegnen, der sich durch einfaches Abfiltriren zu helfen sucht, scheint mir etwas gewagt zu sein, denn fürs Erste fehlt die Sicherheit, dass dieser Niederschlag selbst kein Kreatinin enthalte, und dann ist die Entstehung desselben durchaus nicht unmittelbar an den Chlorzinkzusatz gebunden, sondern bildet oft erst eine Ueberraschung nach dem vorgeschriebenen Stehenlassen über Nacht. Soll nun jetzt auch noch abfiltrirt werden? Sammt den Krystallen, die vielleicht im amorphen Niederschlage verborgen sind? Ein weiterer Mangel, der beiden Methoden anhaftet, ist die Chlornatriumausscheidung während der Entwicklung der Kreatininchlorzinkkrystalle. Um die Bestimmung in solchen Fällen noch zu retten, empfiehlt Salkowski die alkoholische Flüssigkeit abzugliessen und mit einigen Tropfen Wasser die Chlornatriumkrystalle zu entfernen. Thatsächlich ist aber die Bestimmung

nicht mehr zu retten; denn es ist nicht ausgemacht, dass keine geringe Löslichkeit des doch nicht ganz reinen Kreatininchlorzinks in Wasser besteht, zumal da eine Auflösung der Chlornatriumkrystalle nicht sofort erfolgt.

Wir sind also durch diese Umstände darauf hingewiesen, die Wägungen bei der Kreatininbestimmung zu umgehen, und ich möchte daher zwei Verfahren vorschlagen, die sich mir bei meinen Untersuchungen in dieser Hinsicht als zweckmässig erwiesen. Das eine benutzt die früher angeführte Eigenschaft des Kreatinins, Peska'sche Flüssigkeit zu reduciren, zu seiner quantitativen Bestimmung, und zwar werden, wie ich ermittelte, 100 ccm. dieser Lösung durch 0,1195 g Kreatinin reducirt. Doch empfiehlt es sich, wegen der im Verhältniss zur Dextrose immerhin geringeren Reduktionskraft des Kreatinins kleinere Mengen von Reduktionsflüssigkeiten zu wählen, wie ich es für die Reduktionsbestimmung mit niedrig gestellten Harnen angab.<sup>1)</sup>

Das andere Verfahren beruht darauf, den Kreatiningehalt aus dem Stickstoffgehalte der ausgeschiedenen Kreatininchlorzinkmasse zu berechnen. Der von mir eingeschlagene Weg bestand daher im Folgenden:

Ich verfuhr bis zur Ausfällung des Kreatininchlorzinkes genau nach Salkowski, indem ich namentlich durch Vermeidung übermässigen Kalkzusatzes das Erhalten einer nur eben noch alkalischen Reaction anstrebte. Die zur Kreatinin-fällung bestimmten 200 ccm. alkoholischer Kreatininlösung wurden in ein passendes gewogenes Kölbchen gethan und dasselbst die Chlorzinkfällung vorgenommen. Nach der Ausscheidung der Kreatininchlorzinkkrystalle, welche 2—3 Tage in Anspruch nahm, wurde die Flüssigkeit durch ein Wägeröhrchen von bestimmtem Gewichte abgossen, Kolben und Wägeröhrchen entsprechend getrocknet und wieder gewogen. Als Kontrolle oder gleich von vornherein wurde die durch Chlorzink ausgefällte Masse in mit etwas Schwefelsäure angesäuertem Wasser gelöst und auf 100 ccm. gebracht. Hier-von wurden 50 ccm. zu einer Stickstoffbestimmung nach Kjeld-

<sup>1)</sup> Wiener klinische Wochenschrift, 1900, Nr. 16.

dahl verwendet und der Kreatiningehalt aus dem Stickstoffwerthe berechnet, der Rest des aufgelösten Niederschlages diente zur Titration nach Peska. Es sei bemerkt, dass bei der Titration mit Kreatinin eine längere Reactionszeit bis zum Eintritte des Farbumschlages erforderlich ist, als bei der Titration von Zucker.

Den Grad der Uebereinstimmung der drei Methoden mögen folgende Zahlen illustriren.

	Kreatinin, bestimmt durch Wägung	Kreatinin, berechnet aus Stickstoff	Kreatinin, bestimmt durch Reduction
1.	0.1966	0.1942	0.2098
2.	0.1665	0.1686	0.1636
3.	0.1922	0.1966	0.1912
4.	0.2104	0.2154	0.2080

An der Hand dieser Methoden ging ich an die Lösung der oben aufgeworfenen Frage, die sich bei Nichtberücksichtigung der Harnsäurewirkung dahin zuspitzte: Ist die Vermehrung der Reduction nach Alkoholgenuss durch eine Steigerung der Kreatininausscheidung bedingt, oder die Annahme einer alimentären Glycosurie in diesem Falle gerechtfertigt?

Bevor ich aber auf die Besprechung derselben eingehe, möchte ich noch die Beziehungen der Kreatininausscheidung zur Ausscheidung der reducirenden Substanzen im Allgemeinen erörtern, da dieses Verhältniss bis jetzt noch keinerlei Würdigung erfahren zu haben scheint. Da die reducirende Kraft des Kreatinins 0,6711 der des Traubenzuckers beträgt, die tägliche Kreatininausscheidung nach meinen Versuchen mit 1 g im Mittel angeschlagen ist und täglich durchschnittlich 3 g reducirende Substanzen ausgeschieden werden, so ist 21,37% der Gesamtreduction bei normalen Verhältnissen durch die Reduction des Kreatinins verursacht. Da nun aber die Kreatininausscheidung unter gleichen äusseren Verhältnissen eine ziemlich constante bleibt, so sind von dieser Seite keine Schwankungen der Reduction bedingt. Anders liegt die Sache, wo durch besondere Umstände eine wesentliche Veränderung

der Kreatininausscheidung zu Stande kommt. Ich erwartete insbesondere nach dem Genusse stickstoffarmer oder kreatininfreier Nahrung einen entschiedenen Abfall an reducirenden Substanzen; derselbe trat dann auch in Wirklichkeit ein, doch ging die Verminderung der Menge reducirender Substanzen nicht mit der Kreatininabnahme streng parallel einher, so dass ich auf Grund der bis jetzt angestellten Versuche noch nicht entscheiden möchte, wie viel von der so erzielten Verminderung an reducirenden Substanzen auf Kosten der Kreatininabnahme, wie viel auf Kosten eines anderen, vorderhand noch nicht näher zu bezeichnenden Factors zu setzen sei. Wesentlich durchsichtiger liegen die Verhältnisse in den Fällen, in welchen eine Vermehrung der Kreatininausscheidung besteht. So vor Allem bei dem Genusse reiner Fleischkost. Es ist eine seit Voit's Untersuchungen<sup>1)</sup> geläufige Thatsache, dass der Genuss von Fleisch eine Steigerung der Kreatininmenge im Harn nach sich zieht, da das im Fleische zu ca. 0.25%<sup>2)</sup> enthaltene Kreatinin ebenso unverändert abgeschieden wird, wie das Versuchs halber eingenommene. Nun konnte ich aber den Nachweis führen,<sup>3)</sup> dass ausschliessliche Fleischnahrung keine Vermehrung der reducirenden Substanzen nach sich zieht, und man wird daher zur Annahme geführt, dass in diesem Falle eine entgegengesetzte Einwirkung auf die Ausscheidung der reducirenden Substanzen und des Kreatinins statthabe. Derselbe Gegensatz tritt uns aber auch entgegen, wenn wir die Ausscheidung von Kreatinin und reducirenden Substanzen nach energischer Muskelthätigkeit vergleichen. Dass Muskelarbeit keine Vermehrung, ja geradezu eine Verminderung an reducirenden Substanzen bedingt, betonte ich bereits in einer früheren Arbeit<sup>1)</sup>; dass der gleiche Factor eine Vermehrung des Kreatinins zur Folge habe, soll unten näher auseinander gesetzt werden. Vorgreifend möchte ich aber schon hier einige Resul-

1) Ueber das Verhalten des Kreatins, Kreatinin und Harnstoffs im Thierkörper. Zeitschrift für Biologie, Bd. IV.

2) Centralblatt für die Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane, Bd. X, Heft 5, S. 254.

3) L. c., S. 254 u. 256.

tate anführen, welche die in Rede stehenden Beziehungen illustriren.

Die gleichzeitige Untersuchung des Kreatinins und der reducirenden Substanzen ergab bei einem derartigen Versuche an vier aufeinanderfolgenden Tagen nachstehende Werthe:

Datum	Reduc. Subst. bezog. auf Traubenzucker in g	Kreatinin in g	Anmerkung
19. Mai	3.5269	0.9951	
20.	3.5318	1.3067	Muskelthätigkeit
21.	3.1528	1.4569	
22.	—	0.9511	

Man ersieht daraus, dass, da die Ausscheidung an reducirenden Substanzen constant bleibt, die Kreatininmenge aber eine starke Steigerung erfahren hat, eine Verminderung der neben dem Kreatinin die Reduction verursachenden Substanzen stattgefunden hat: denn nach Abzug desjenigen Theiles von der Gesamtreduction, welcher durch die Kreatininvermehrung bedingt ist, lauten die Werthe der reducirenden Substanzen:

Datum	Reducirte Substanz	Anmerkung
19 Mai	3.5269	
20	3.3230	Muskelthätigkeit
21	2.8434	

Ein Absinken der Reductionsmenge ist also klar ersichtlich. Dieses Verhalten der reducirenden Substanzen darf uns im Grunde genommen auch durchaus nicht Wunder nehmen, da es eigentlich nichts Anderes ist, als der Ausdruck einer bei der Diabetes-Therapie geläufigen Erfahrung, nach der durch vorwiegende Fleischkost und lebhaftes Muskelthätigkeit eine Verminderung der Zuckerausscheidung erzielt wird.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> E. Külz, Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus. Marburg 1874.

Albu, Ueber Einfluss starker Muskelthätigkeit (Radfahren) auf Diabetes. Berl. klin. Wochenschrift 1899, 11 u. 12.



Ein analoges Verhalten der reducirenden Substanzen muss unter der Annahme des constanten Auftretens von Dextrose im normalen Harn geradezu gefordert werden.

In keinerlei Widerspruch zu den Versuchen, welche eine Vermehrung des Kreatinins unter gleichzeitiger Verminderung der reducirenden Substanzen ergaben, steht die Beobachtung, dass, falls die Ausscheidung an reducirenden Substanzen in Folge mangelhafter Nahrungszufuhr eine Art Minimum erreicht hat, dass dann eventuelle Schwankungen in der Kreatininausscheidung zur Geltung kommen.

Ein solcher Fall liegt in folgendem Versuche vor:

Datum	Reduc. Subst. bezog. auf Traubenzucker in g.	Kreatinin in g	Anmerkung
31. Juli	2.6004	0.3550	
1. August	2.7706	0.6329	Muskelthätigkeit
2	2.5329	0.3572	

Die Menge von 2,6004 g reducirender Substanzen bedeutet gegenüber der Norm eine beträchtliche Herabsetzung; das Gleiche gilt auch für die Kreatininausscheidung des ersten Tages. Am zweiten Tage findet eine Kreatinvermehrung um 0,2779 g statt. Diesem Ueberschusse entspricht eine Reduction von 0,1865 g Dextrose. Nun beträgt aber die Vermehrung der Reductionsmenge an diesem Tage gegenüber dem vorhergehenden 0,1702 g Dextrose. Man muss also eine Steigerung der Reduction durch Vergrösserung der Kreatininausscheidung annehmen, da an eine entsprechende Variation eines dritten Factors bei diesen Versuchsbedingungen nicht zu denken ist, um so weniger, als der nächste Tag (2. August) ein paralleles Absinken reducirender Substanzen und Kreatinins zeigt.

Dextrose als normalen Harnbestandtheil wieder vorausgesetzt, würde die Erklärung des scheinbar dem ersten Resultate widersprechenden Versuches lauten: Durch die ungenügende Ernährung ward die Dextroseausscheidung auf ihr Minimum herabgesetzt, die dieselbe sonst vermindernde Muskelaction

konnte also keine weitere Veränderung mit sich bringen und die gleichzeitig verursachte Steigerung der Kreatininausscheidung musste also eine Vermehrung der Gesamtreduction mit sich bringen.

Wie liegen nun die gegenseitigen Verhältnisse bei der durch Alkoholgenuss gesetzten Veränderung in der Ausscheidung der reducirenden Substanzen? Kann zur Erklärung der Reductionssteigerung auch hier eine Vermehrung der Kreatininmenge geltend gemacht werden? Nach dem im Vorhergehenden Gesagten erscheint diese Vorstellung allerdings ziemlich unwahrscheinlich, wenn auch die Verfechter der Ansicht, dass der Alkoholgenuss eine Stickstoffvermehrung des Harnes im Gefolge hat, sie durchaus plausibel finden mögen, aus der Stickstoffvermehrung auf Eiweisszerfall — Muskelein-schmelzung — d. i. Freiwerden von Kreatinin schliessend.

Zur Entscheidung der Frage unternahm ich zunächst folgenden Versuch: Nachdem ich durch regelmässige quantitativ und qualitativ gleichbleibende Nahrung eine annähernd constante Ausscheidung an reducirenden Substanzen erzielt hatte, nahm ich ausser der gewöhnlichen Kost noch Mittags und Abends an einem Tage je 500 cem. dunkles Bier ein.

Das Ergebniss des Versuches lautet:

Datum	Harn- menge in cem.	Specificisches Gewicht	Reduc. Subst. bezog. auf Traubenzucker in g	Kreatinin in g	An- merkung
25. Juni	1092	1,022	3,3928	—	
26.	1246	1,025	3,3535	0,8430	
27.	1898	1,016	4,1850	0,8408	Biergenuss
28.	1320	1,020	3,3660	0,8705	
29.	998	1,026	3,3592	—	

Wie aus den Zahlen unmittelbar zu entnehmen ist, bleibt die Kreatininmenge unter dem Einflusse des Bieres unverändert, während die Reduction eine bedeutende Steigerung (0,8315 g = 24,74%) erfährt.

Eine Wiederholung des Versuches ergab das Resultat:

Datum	Harnmenge in ccm.	Specificisches Gewicht	Reduc. Subst. bezog. auf Traubenzucker in g	Kreatinin in g	Anmerkungen
22. Juli	1265	—	3,2009	—	
23.	962	1,026	3,5933	1,3457	
24.	1112	1,025	3,7429	1,0127	Biergenuss
25.	1010	1,025	3,3299	0,9025	
26.	1900	1,016	3,9349	0,6303	Biergenuss
27.	1110	1,023	3,5875	0,8941	

Weit entfernt, die Kreatininmenge zu steigern, ruft der Alkoholgenuss sogar ein entschiedenes Sinken derselben hervor. Der Grund ist naheliegend. Der ungewohnte Alkoholgenuss<sup>1)</sup> mit seinen nichts weniger als wohlthuenden Wirkungen auf den Organismus, hatte eine Verminderung der Appetenz, sehr verminderten Fleischgenuss und daher auch eine Abnahme des Kreatinins im Harn zur Folge. Dass bei regelmässigem und gewohntem Biergenusse, vielleicht auch schon beim Genusse extractärmerer alkoholischer Getränke die Kreatininausscheidung ebenso constant bleiben dürfte, wie bei mir im ersten Versuche, in dem ich auf gleichmässige Nahrungsaufnahme achtete, erscheint mir sehr wahrscheinlich. Weniger eindeutig als die Kreatininwerthe könnten aber die Ausscheidungen an reducirenden Substanzen gefunden werden. Der Alkoholeinfluss auf dieselben wird aber sofort ersichtlich, wenn man in Anbetracht der Schwankungen des Kreatinins von der jedesmaligen Gesamtreduction denjenigen Theil abzieht, der durch die Kreatininreduction bedingt war. Die Zahlen lauten dann:

Datum	Reducirende Substanzen nach Abzug der Kreatininreduction bezogen auf Traubenzucker in g	Anmerkungen
23. Juli	2,6802	
24.	3,0633	Biergenuss
25.	2,7242	
26.	3,5120	Biergenuss
27.	2,9874	

<sup>1)</sup> Verfasser trinkt ausser zu Versuchszwecken Alkohol in keiner Form.

Die Reduction steigt nach dem ersten Biergenusse um 0,3831 g = 14,3%, nach dem zweiten um 0,7878 g = 28,9%.

Es erweist sich sonach auch hier die Steigerung in der Ausscheidung von reducirenden Substanzen unabhängig von der Kreatininausscheidung.

Endlich unternahm ich es noch, die Ausscheidung des Kreatinins und die der reducirenden Substanzen unter Berücksichtigung der Gesamtstickstoffausscheidung unter jenen Verhältnissen zu prüfen, die, wie oben angeführt, sichtlich eine Beeinflussung der Reduction durch das Kreatinin ergab.

Durch knappe, möglichst stickstoffarme Kost suchte ich die Ausscheidung reducirender Substanzen herabzudrücken und prüfte dann den Einfluss des Bieres, den folgende Zahlen veranschaulichen:

Datum	Harnmenge in ccm.	Spec. Gewicht	Reduc. Subst. bezog. auf Traubenzucker in g	Kreatinin in g	Gesamtstickstoff	Anmerkung
29. Juli	1240	1,023	2,5040	0,7151	7,6818	
30. »	1540	1,013	3,4557	0,3543	7,4382	Biergenuss
31. »	1320	1,016	2,6004	0,3550	6,2370	

Das Verhältniss zwischen reducirenden Substanzen und Kreatinin ist hier also ein in gewissem Sinne entgegengesetztes von dem unter gleichen Bedingungen bei gleichzeitiger Muskelthätigkeit beobachteten. Dort eine durch die Kreatininvermehrung verursachte Steigerung der Menge reducirender Substanzen, hier eine Verminderung des Kreatinins und Vermehrung der Substanzen.

Die übereinstimmenden Resultate der drei Bierexperimente führen sonach zu dem nothwendigen Schlusse: die durch den Biergenuss verursachte Vermehrung der reducirenden Substanzen ist nicht auf eine Veränderung in der Kreatininausscheidung zurückzuführen.

Die Feststellung der vorhin auseinandergesetzten Beziehungen zwischen der Ausscheidung an reducirenden Substanzen und des Kreatinins zwangen mich, auch auf die ent-

sprechenden Verhältnisse beider nach Muskelthätigkeit einzugehen, allein hier stiess ich in der Litteratur auf Widersprüche.

Schon Liebig<sup>1)</sup> gibt an, dass die Muskeln wild lebender, gejagter Füchse zehnmal mehr Kreatinin enthalten, als die Muskeln fetter in Gefangenschaft lebender Thiere und wenn er auch dieses Missverhalten wesentlich durch den verschiedenen Fettgehalt bedingt hält, so lag doch auch gerade nach seinen Anschauungen, nach welchen der Sauerstoff bei der Kraftleistung mit Vorliebe die leichter brennbaren Fette und Kohlehydrate und erst, wenn diese in ungenügender Menge dargeboten werden, die Eiweissstoffe angreift, so lag es doch darnach nahe, auch der in beiden Fällen wesentlich verschiedenen Muskelthätigkeit einen Einfluss in dieser Richtung einzuräumen.

Thatsächlich zog auch Sarokin<sup>2)</sup> aus seinen Untersuchungen am ruhenden und tetanisirten Froschmuskel den Schluss, dass beim Tetanus die Gesammtmenge von Kreatin und Kreatinin wachse. Diese Angaben wurden aber von Nawrocki<sup>3)</sup> angefochten, nach welchem Autor die Differenzen im Kreatiningehalte im tetanisirten und geruhten Muskel in die Fehlergrenzen der Bestimmung fallen. Hingegen fand die erste Ansicht ihre Bestätigung durch die Untersuchungen von Sezelkow,<sup>4)</sup> der in den angestregten Muskelgruppen desselben Thieres grössere Kreatinmengen fand, als in den weniger activen, ferner nach durch Rückenmarkdurchschneidung hervor-gebrachter Lähmung eine Kreatininabnahme, nach Tetanisirung eine Steigerung des Kreatiningehaltes nachweisen konnte; Angaben, die auf einen ersten Widerspruch Nawrocki's stiessen.

Diese Gegensätze veranlassten Voit<sup>5)</sup> zu einer Nachprüfung, die als die klassische Arbeit auf diesem Gebiete eingehend zu würdigen ist. Voit untersuchte zunächst den Kreatiningehalt des geruhten, tetanisirten und zeitstarrten Muskels

1) Liebig, Annalen d. Chemie u. Pharm., 1848.

2) Archiv f. path. Anat., 1863.

3) Centralblatt f. d. med. Wissensch., 1866.

4) Centralblatt f. d. med. Wissensch., 1866.

5) l. c. S. 87—92.

und findet, dass in den beiden letzteren Fällen eine Kreatinabnahme zu constatiren sei. Hierauf stellt er sich die Frage: Ist diese Kreatinabnahme auf eine Umwandlung desselben in Kreatinin zurückzuführen? Hierüber stellt er beim Frosch einen quantitativen Versuch an, der ergibt, dass die Kreatinmenge in der That im frischen Muskel die kleinste war, dann kam die aus dem tetanisirten und dann die aus dem zeitstarrten. Allein diesem Versuche möchte ich doch mit Voit keine volle Beweiskraft zuschreiben, weil, wie Voit angibt, die Kreatinchlorzinkkrystalle nach der Fällung in einen Syrup eingeschlossen waren und ihre quantitative Bestimmung durch einfache Schätzung geschah.

Ein zweiter Versuch ergibt aus dem frischen Fleische 0,0666% Kreatinin, aus dem tetanisirten 0,0162%, aus dem starren keines. Daraus zieht nun Voit den Schluss: Beim Tetanus geht eine kleine Menge Kreatin in einen anderen Körper über, der nach meinen jetzigen Erfahrungen nicht als Kreatinin zu bezeichnen ist, obwohl es a priori am wahrscheinlichsten wäre. Jedenfalls steht aber fest, dass durch die Arbeit die Summe von Kreatin und Kreatinin nicht grösser wird.

Dieser Schluss erscheint aber doch nicht einwandfrei; denn da, wie Voit im Folgenden nachweist, Zersetzungen im todten Muskel vor sich gehen, sind die Resultate, die bei dem noch zuckenden Muskel gewonnen wurden, keineswegs auf gleiche Stufe mit jenen zu stellen, bei denen zwischen Tod und Verarbeitung eine mehr oder weniger lange Zeit dazwischen lag. So findet Voit im frischen Rindsmuskel 0,0197 g Kreatinin, im starren davon keine Spur. Da also das im Muskel enthaltene Kreatinin durch Liegen schwindet, darf man aus der Beobachtung, dass kein Kreatinin in einem nicht sofort untersuchten Muskel zu finden ist, in keinem Falle schliessen, dass keines in ihm gewesen; also in unserem Falle, dass Kreatin nicht in Kreatinin übergegangen sei oder Kreatinin gebildet worden wäre; denn es könnte ja Umwandlung oder Bildung thatsächlich stattgefunden haben, das Gebildete aber demselben Loose wie das schon früher im Muskel Enthaltene verfallen sein.

Es ist also klar, die Entscheidung der Frage, ob bei der Muskelthätigkeit eine Kreatininproduktion vor sich gehe, ist durch die vorliegenden Untersuchungen am Muskel nicht gelöst worden. Man sieht sich daher unmittelbar auf die Harnanalyse hingewiesen und ich ging daher, die entsprechenden Untersuchungen am Muskel späterer Zeit vorbehaltend, zunächst daran, von der Beobachtung der Harnausscheidung Aufschlüsse über diesen Punkt zu holen. Aber hier begegnet man denselben Widersprüchen, die früher den Weg verlegten. Auf der einen Seite stehen Voit und Hofmann mit der Behauptung, dass Muskelthätigkeit keine Kreatininvermehrung im Harn bedinge; auf der anderen vertreten neuere Forscher (Grocco, Moitessier) gerade die entgegengesetzte Ansicht.

Um mir daher einen Einblick in die hierbei in Betracht kommenden Verhältnisse zu verschaffen, stellte ich vor Allem eine Reihe daraufhin gerichteter Experimente an.

Durch längere Beobachtung einer sitzenden Lebensweise, energischer Muskelthätigkeit entwöhnt, unternahm ich an einem Nachmittage einen anstrengenden Marsch von 4 Stunden, der nach der folgenden Müdigkeit zu schliessen unter diesen Verhältnissen eine beträchtliche Muskelanstrengung vorstellen musste. Die Versuchsperiode, bei der vollkommen gleichförmige Ernährung beobachtet wurde, ergab folgendes Resultat:

Datum	Harnmenge in cem.	Spec. Gew.	Kreatin in g	Anmerkung
19. Mai	1164	1,022	0,9951	—
20.	1056	1,027	1,3067	Muskelbewegung
21.	878	1,028	1,4569	—
22.	1078	—	0,9511	—

Wie aus den Zahlen klar ersichtlich ist, erhebt sich die Kreatininausscheidung an dem Tage, an welchem die beschriebene Muskelarbeit erfolgte, gegenüber der Kreatininausscheidung am vorhergehenden Tage, die nach meinen Erfahrungen ungefähr dem Normalwerth des von mir täglich

ausgeschiedenen Kreatinins entspricht, um ein Beträchtliches (0,3116 g), erhält sich noch am folgenden Tage auf gleicher Höhe oder zeigt vielmehr noch eine kleine Steigerung und erreicht am dritten wieder ihren gewöhnlichen Werth. Die andauernde Steigerung der Kreatininmenge hat durchaus nichts Befremdendes an sich: denn die Muskelleistung geschah bis 7 Uhr Abends und die in der Rubrik 20. Mai angeführte Harnausscheidung enthielt nur noch die Nachtausscheidung desselben Tages. Ja es erschien im Gegentheil sonderbar, wenn die Kreatininmenge ein nur plötzliches Anwachsen zeigte, während die Müdigkeitsempfindung einen längeren Process anzeigt. Wenn die Kreatininausscheidung als Ausdruck einer die gesteigerte Assimilation begleitenden Dissimilation aufgefasst wird, erscheint ein derartiges Verhalten mit unseren sonstigen physiologischen Vorstellungen vollständig vereinbar. Auch gibt uns die normaliter bis 60 Stunden dauernde Methylenblauausscheidung ein bekanntes Beispiel protrahirter Elimination. Uebrigens hatte ich bereits selbst einmal Gelegenheit,<sup>1)</sup> auf ein analoges Verhalten auch in der Ausscheidung der reduzierenden Substanzen hinzuweisen.

Einen zweiten Versuch verdanke ich der Güte Herrn Professors Malfatti. Er unternahm eine anstrengende 14 Stunden dauernde Radfahrt, wobei fast nur Kohlehydrate als Nahrung aufgenommen wurden. Ebenso wurde am folgenden Tage (6. Juni) fast rein vegetabilische Kost genossen. Die Harnuntersuchung ergab:

Datum	Harnmenge	Spec. Gew.	Kreatinin
5. Juni 8 Uhr früh — 8 Uhr Ab.	576	—	0,6787
5. Juni 8 Uhr Ab. — 6. Juni 8 Uhr früh	575	1030	0,6570
6. Juni 8 Uhr früh — 8 Uhr Ab.	350	1030	0,2522
6. Juni 8 Uhr Ab. — 7. Juni 8 Uhr früh	565	1026	0,3167
7. Juni 8 Uhr früh — 8 Uhr Ab.	610	1024	0,3057

<sup>1)</sup> Wiener klin. Wochenschr., 1900, Nr. 16.



Unter dem Einflusse der Muskelthätigkeit zeigt also der Harn eine bedeutende Kreatininvermehrung. Die Steigerung ist hier stärker als im ersten Versuche, weil einerseits die Muskelaction in den Anfang der die Steigerung enthaltenden Beobachtungsperiode fiel, andererseits wegen des muskulöseren Baues der zweiten Versuchsperson die Muskelleistung eine geringe Veränderung des normalen Stoffwechsels bedingen mochte.

Um aber den Einfluss einer auch nur mässigen Fleischnahrung zu beseitigen, leitete ich einen ähnlichen Versuch durch den längere Zeit dauernden Genuss einer vollständig fleischlosen möglichst stickstoffarmen Kost ein, und als mir die gegenüber der für mich geltenden Norm erhaltenen Stickstoff- und Kreatininwerthe auch nicht die leiseste Spur einer Nachwirkung der reichlicheren Ernährungsform vermuthen liessen, unternahm ich am Morgen des Beobachtungstages eine 3stündige (5—8 Uhr früh) anstrengende Radpartie und ermüdete darauf die übrige Muskulatur durch Turnen.

Zum Resultate erhielt ich:

Datum	Harnmenge	Kreatinin	Gesamt-N	Anmerkungen
30. Juli	1540	0.3543	7.4382	—
31.	1320	0.3550	6.2370	—
1. August	960	0.6329	6.4176	Muskelaction
2.	1348	0.3572	6.3625	—

Die Stickstoffcarenz hat also einen Abfall der Kreatininausscheidung auf fast den dritten Theil des gewöhnlichen Werthes zur Folge. Die Muskelthätigkeit ruft eine Steigerung fast auf das Doppelte hervor. Auch hier ist die Kreatininschwankung eine schärfere als im ersten Versuche, was schon durch die Versuchsanlagen bedingt wurde und auch mit den beobachteten Ermüdungserscheinungen im Einklange steht, die in Folge vorhergegangener Gewöhnung an Muskelthätigkeit jetzt rasch abliefen.

Durch die in den beschriebenen Experimenten gewonnenen Erfahrungen war mir der Schlüssel zum Verständnisse

der von den Autoren angeführten Resultate gegeben und an ihrer Hand soll nun eine Durchsicht der vorliegenden Angaben geschehen.

Wenn Voit den Satz aufstellt: <sup>1)</sup> „Anstrengende Körperbewegung bringt keine wesentliche Aenderung in der Kreatinin-ausscheidung hervor,“ so stützt er sich hierbei auf zwei an Hunden in der Inanition ausgeführte Versuche. Der erste brachte folgendes Ergebniss:

D a t u m	N a h r u n g		Harn- menge	Harn- stoff	Kreati- nin	Kreatin	Koth	Fleisch- umsatz
	fest	Wasser						
8. Juli 1865	—	243	183	15.3	0.570	—	—	209
9.	—	320	133	11.6	0.632	—	—	159
10.	—	367	140	11.6	0.418	—	—	159
11.	—	1000	137	11.2	0.574	—	—	153
12.	—	500	150	12.5	0.854	0.0211	—	171
13.	—	440	141	11.8	1.053	0.0493	—	162

Am 11. Juli, heisst es, musste der Versuchshund 8 Stunden laufen. Hält man sich freilich an das Resultat desselben Tages, dann ist allerdings keine wesentliche Kreatininveränderung wahrnehmbar. Aber wir sahen vorhin, dass die Wirkung unter Umständen auf die folgenden Perioden fallen könne, und thatsächlich sind diese hier auf fast das Doppelte der Vorperiode erhöht. Der zweite Versuch, unter gleichen Bedingungen angestellt, zeigt am Tage der Muskelthätigkeit einen abnorm geringen Kreatininwerth, am folgenden eine Steigerung desselben: leider bricht der Versuch schon hier ab, so dass es unbestimmt bleibt, ob diese Steigerung eine ebenso gewaltige Kreatininvermehrung einleiten sollte wie im ersten Falle oder der dritte Tag einen Rückgang zur Norm brachte.

An der Seite Voit's steht Hofmann: <sup>2)</sup> dessen Tabelle, aus der entnommen werden soll, dass Muskelthätigkeit keine Kreatininvermehrung im Gefolge habe, lautet:

<sup>1)</sup> l. c. S. 100.

<sup>2)</sup> Virchow's Archiv, Bd. 48, 1869.

Datum	Bewegung	Harnmenge	Spec. Gewicht	Kreatinin in 24 Std.
December				
15. — 20.	Bewegung	860	1,025	0,734
20. — 21.	Ruhe	1160	1,025	0,612
21. — 22.	Bewegung	875	1,028	0,620
22. — 23.	Ruhe	1050	1,026	0,711
23. — 24.	Bewegung	970	1,030	0,731 <sup>4</sup>

Ich wüsste wirklich nicht, wie diese Zahlen anders zu deuten wären, als: der erste Bewegungstag zeigt gegenüber dem folgenden Ruhetage eine Steigerung der Kreatininmenge, der nächste Bewegungstag keine wesentliche Veränderung gegenüber der Ruhe, wohl aber der ihm folgende Ruhetag eine lebhafteste Steigerung, die unter dem Einflusse der folgenden Bewegung erhalten bleibt.

Datum	Bewegung	Harnmenge	Spec. Gewicht	Kreatinin in 24 Std.
December				
28. — 29.	Ruhe	1005	1,028	0,665
29. — 30.	Bewegung	1025	1,028	0,687
30. — 31.	Ruhe	1140	1,024	0,719

Hier müsste die Erklärung lauten: an dem dem Bewegungstage folgenden Ruhetage macht sich eine Steigerung geltend:

Datum	Bewegung	Harnmenge	Spec. Gewicht	Kreatinin
Januar				
4. — 5.	Bewegung	940	1029	0,613
5. — 6.	Ruhe	1215	1022	0,744
6. — 7.	Ruhe	1150	1024	0,592
7. — 8.	Bewegung	1100	1030	0,811
8. — 9.	Ruhe	1095	1025	0,605

Auf die Bewegung folgt eine starke Kreatininvermehrung am nächsten Ruhetage: der darauf folgende Ruhetag zeigt einen subnormalen Werth, der am folgenden Bewegungstage in eine lebhafteste Steigerung umschlägt, um dann wieder normal zu werden.

Wie klar ersichtlich, ist in allen Fällen die Muskelaction von einer stärkeren Kreatininausscheidung gefolgt. Freilich kommt die Wirkung nicht immer deutlich zum Ausdruck, da die Versuchsanordnung unzweckmässig erscheint, so dass die Resultate wohl zur Bestätigung einer bekannten, aber unmöglich zur Ableitung einer neuen Thatsache dienen konnten.

Da somit die meinen Befunden scheinbar widersprechenden Angaben weit entfernt, mit der hier vertretenen Ansicht im Widerspruche zu stehen, sogar direkte Beweise für sie bieten, so dürfen wir im Einklange mit den Forschungen von Grocco<sup>1)</sup> und Moitessier<sup>2)</sup> die Behauptung aufstellen: die Muskelthätigkeit verursacht eine Vermehrung der Kreatininausscheidung, die unter verschiedenen Verhältnissen in verschiedenen Ausscheidungsperioden zur Geltung kommt.

Und diese Thatsache erscheint mir von fundamentaler Bedeutung, weil sie zu einem tieferen Verständniss der Physiologie des Kreatinins hinleitet, als es durch die sonst geläufige Anschauung, Kreatinin sei eine Vorstufe des Harnstoffs, gegeben ist: denn fragen wir nach den Gründen<sup>3)</sup> derselben, so finden wir bloss auf die chemische Verwandtschaft beider Körper hingewiesen, wodurch diese Auffassung mehr als ein Wunsch, die fehlenden Vorstufen des Harnstoffs zu ermitteln, charakterisirt ist. Ueberhaupt hatte diese Theorie auch nur so lange Existenzberechtigung, als der Nachweis noch ausstand, dass Kreatinin ein Stoffwechsel-Endprodukt sei. Dieser Nachweis war natürlich durch die Erfahrung, dass per os eingenommenes Kreatinin unverändert abgeschieden wird, nicht gegeben, da, wie Bunge bemerkt,<sup>4)</sup> es gar nicht in unserer Macht liegt, künstlich eingeführte Stoffe dorthin gelangen zu lassen, wo sie in der Norm zersetzt würden, ist aber einwandfrei durch die

1) *Annali di chimica o di farmacia*, IV, 211, 1886.

2) Moitessier, *Infl. du travail muscul. sur l'élim. de la créat.* C. R. Soc. Prot. 1891.

3) Vgl. Bunge, *Lehrb. der physiol. u. pathol. Chem.*, S. 322, 1898.

4) *l. c.* S. 322.

Beobachtung erbracht, dass in der Inanition die gleiche Menge Kreatinin im Harn erscheint, als in der durch die Stickstoffberechnung ermittelten zersetzten Muskelsubstanz enthalten ist.<sup>1)</sup>

Aber ebensowenig wie das Kreatinin als ein mangelhaft oxydiertes Zerfallsprodukt des Eiweisses anzusehen ist, darf es als ein Zerfallsprodukt des Eiweisses überhaupt hingestellt werden: denn es wäre in der That nicht einzusehen, warum unter der im Muskel zersetzten Eiweissmenge ein Theil constant eine besondere Umwandlung erfahre. Weit mehr unserem physiologischen Denken entsprechend erscheint dagegen die Hypothese, das Kreatinin sei ein Produkt eines spezifischen Muskelstoffwechsels, ein Ausdruck für die die Thätigkeit dieses Organes begleitende Dissimilation seiner Bestandtheile.

Für die Berechtigung der aufgestellten Hypothese spricht ferner der Umstand, dass unsere Erfahrungen bezüglich der Kreatininausscheidung durch sie eine zwanglose Deutung erfahren, so die Thatsache, dass die Kreatininausscheidung sich in gewisser Hinsicht unabhängig von der Nahrungsaufnahme erweist, indem selbst bei stickstoffarmer oder kreatininfreier Nahrung Kreatinin im Harn erscheint und sich nach Grocco selbst im Harn ausschliesslich durch Milch ernährter Säuglinge nachweisen lässt, ferner die Beobachtung, dass bei vermindertem Muskelquantum nach Muskelatrophie selbst bei guter Ernährung eine Kreatininabnahme erfolgt,<sup>2)</sup> und die Wahrnehmung Hofmann's, dass febrile Consumption eine Steigerung der Kreatinmenge im Harn bedingt.

Sollte sich die hier skizzirte Ansicht bestätigen, so würde die Kreatininausscheidung in dieselbe Reihe zu stellen sein, wie die Ausscheidung der Harnsäure und der Purinkörper, welche ja heute allgemein als die Produkte eines besonderen, neben dem gewöhnlichen Eiweissstoffwechsel einhergehenden Zellkernstoffwechsels angesehen werden.

1) Vgl. Noorden, Pathol. des Stoffwechsels, 93, S. 169.

2) Langer, Progress. Muskelatrophie mit paralyt. Lendenlordose. Deutsch. Archiv f. klin. Med., 32, 1883.