Über das Vorkommen von Methylguanidin im Harn.

Von

W. Achelis.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Marburg.) (Der Redaktion zugegangen am 24. Oktober 1906.)

Bei ihren Untersuchungen über den Nachweis toxischer Basen im Harn fanden Kutscher und Lohmann¹) im Harn von Hunden, die mit Liebigs Fleischextrakt gefüttert waren, eine Base, die sich als Dimethylguanidin charakterisieren ließ. Auf Veranlassung von Herrn Prof. Kutscher habe ich daraufhin den normalen Menschenharn (Harn von gesunden, nicht schwangeren Frauen, den die hiesige Frauenklinik zur Verfügung stellte)²) zum Ausgangsmaterial von Untersuchungen benützt, deren Resultat im folgenden wiedergegeben sei. Die Methode, die in 2 Versuchsreihen in gleicher Weise angewandt zu demselben Ergebnis führte, war im wesentlichen die von Kutscher und, Lohmann³) angegebene: der Harn wurde möglichst frisch durch Kieselgur filtriert, mit Salzsäure stark angesäuert und dann mit Phosphorwolframsäure ausgefällt. Der entstehende Niederschlag wurde abgesaugt, mit 5% liger Schwefelsäure gut ausgewaschen und mit heißgesättigtem Barytwasser zersetzt. Der Überschuß von Baryt wurde durch Kohlensäure gebunden. Das Filtrat vom Baryumcarbonat, das die kohlensauren Basen enthielt, wurde dann auf dem Wasserbade bis auf etwa 300 ccm eingedampft, mit Salpetersäure schwach angesäuert und mit einer 20% igen Silbernitratlösung versetzt. Von den dadurch ausgefällten Alloxurbasen wurde wiederum abgesaugt und zu dem Filtrat so lange Silbernitrat hinzugegeben, bis es, gegen Barytwasser geprüft, sofort einen braunen Niederschlag hervorrief. Sodann wurde

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XLVIII, S. 422 ff.

²) Herrn Geheimrat Ahlfeld und Herrn Privatdozenten Dr. Rieländer spreche ich für die Abgabe des Ausgangsmaterials meinen besten Dank aus.

³) l. c.

unter Kontrolle von ammoniakalischer Silbernitratlösung¹) mit kaltgesättigtem Barytwasser zunächst das Kreatinin als Silberverbindung ausgefällt, und das Filtrat davon so lange mit Baryt versetzt, bis keine weitere Fällung mehr eintrat. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mehrfach mit Wasser ausgewaschen, sodann mit Wasser verrieben, mit Schwefelsäure angesäuert und schließlich mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Das Filtrat vom Schwefelsilber wurde auf dem Wasserbade vom Schwefelwasserstoff befreit, die darin enthaltene Schwefelsäure durch Zugabe von Barytwasser gebunden, und der Überschuß von Baryt durch Kohlensäure ausgefällt und abgesaugt. Das Filtrat vom Baryumcarbonat wurde dann auf dem Wasserbade stark eingeengt, mit verdünnter Schwefelsäure neutralisiert und von den dabei etwa noch ausfallenden Spuren von Baryumsulfat gereinigt, und dann bis zu wenigen Kubikzentimetern weiter eingedampft. Es gab noch eine schwache Kreatininreaktion.

Nunmehr sollte es mit gesättigter wässeriger Pikrolonsäurelösung ausgefällt werden; aber ein dahin zielender Versuch, der an einer kleinen Probe im Reagenzglas vorgenommen wurde, lieferte auffälligerweise keine Fällung mit Pikrolonsäure, deshalb wurde der ganze Rest der Flüssigkeit wiederum mit Salpetersäure schwach angesäuert und der ganze Gang der Untersuchung mit der fraktionierten Silberfällung usw. noch einmal wiederholt. Jetzt erhielt ich mit Pikrolonsäure einen reichlichen krystallinischen Niederschlag, der des genaueren untersucht werden konnte. Kreatinin war in der Flüssigkeit nicht mehr mit Deutlichkeit nachzuweisen.

Es sei gleich an dieser Stelle bemerkt, daß sich auch in allen späteren Versuchen niemals nach der ersten fraktionierten Silberfällung mit Pikrolonsäure eine Fällung erzielen ließ, sondern immer erst dann, wenn diese Operation ein zweites Mal vorgenommen war; in einem Falle (s. u. Hund I) sogar erst nach der 3. fraktionierten Silberfällung. Es ist dies ein Umstand, der die Ausbeute an Pikrolonat natürlich nur ungünstig beeinflussen kann, weil bei dem wiederholten Umfällen Verluste an

¹) s. Kutscher, Über Liebigs Fleischextrakt (Zeitschrift für Untersuchung der Nahrungs- und Genußmittel, Bd. X, S. 531.

Substanz unvermeidlich sind, selbst bei sorgfältigster Arbeit. Die Ursache dieser auffälligen Erscheinung vermag ich nicht anzugeben. Man muß immerhin annehmen, daß zuerst noch Verunreinigungen durch einen anderen Körper in der Lösung vorhanden waren, welche die Bildung eines Pikrolonates verhinderten und sich erst durch eine nochmalige Behandlung mit Silber usw. beseitigen ließen. Daß diese Verunreinigungen durch kleine Reste von Kreatinin verursacht waren, ist mir nicht wahrscheinlich, wenn auch die Pikrolonsäurefällung erst dann auftrat, nachdem Kreatinin nicht mehr in der Lösung nachzuweisen war. Aber es kann ja ebenso gut irgend ein anderer Körper gewesen sein, dessen letzte Reste schließlich mit in die Kreatininfraktion übergingen.

Die Pikrolonsäurefällung bestand aus gelben mikroskopischen Krystallen. Dieselben wurden scharf abgesaugt, aus kochendem Wasser umkrystallisiert, mit wenig Wasser und Alkohol gereinigt und dann bei 100° getrocknet. 30° l Frauenharn ergaben auf diese Weise ca 0,7 g Pikrolonat. Dasselbe ist in kaltem Wasser schwer löslich: in 100 Teilen Wasser lösen sich nur 0,025 Teile der Substanz; weniger schwer in absolutem Alkohol: in 100 Teilen Alkohol lösen sich 0,06 Teile der Substanz. Es schmilzt unter Aufschäumen bei ca. 270° (ungenau), nachdem es bei ca. 225° eine olivgrüne Farbe angenommen hat, und erwies sich durch die Elementaranalyse als Methylguanidinpikrolonat.

0,152 g Substanz gaben 0,2382 g CO_2 und 0,0632 g H_2O .

0,1516 g der Substanz gaben 38,4 ccm N ; T. = 17°; Ba. = 743 mm. Für $C_2H_7N_3\cdot C_{10}H_8N_4O_5$

		 	 •		
Berechnet:			Gefu	Gefunden:	
C =	= 42,7 º/o		C =	$42,7^{0}$ /0	
H =	$=4,5^{0}/0$		H =	$4,7^{\circ}/^{\circ}$	
N =	$= 29.1^{\circ}/0$		N =	$29,2^{0}/_{0}$	

Da, wie oben erwähnt, derselbe Gang der Untersuchung mit demselben Erfolge an 2 verschiedenen Harnmengen vorgenommen wurde, so dürfte damit das Methylguanidin als ein ständiger Bestandteil des normalen menschlichen Harns nachgewiesen sein.

Die nahe chemische Verwandtschaft zwischen dem Methylguanidin und dem Kreatin resp. Kreatinin mußte den Gedanken nahe legen, daß sich möglicherweise auch Beziehungen finden ließen zwischen dem Auftreten von Methylguanidin im Menschenharn und dem von Kutscher und Lohmann¹) im Hundeharn nachgewiesenen Dimethylguanidin einerseits und dem mit der Nahrung aufgenommenen oder dem beim Eiweißabbau in unserem Körper gebildeten Kreatin anderseits. Stellen Methyl- und Dimethylguanidin lediglich Abbauprodukte des mit der Nahrung eingeführten Kreatins dar, so müßten sie nach absolut kreatinfreier Kost im Harn fehlen, dagegen nach einer ungewöhnlich kreatinreichen Kost in besonders starkem Maße zu finden sein.

Als Ausgangsmaterial zu den dahin zielenden Untersuchungen diente der Harn von 2 Menschen, die während der ganzen Versuchsdauer eine rein vegetabilische (also kreatinfreie) Nahrung aufnahmen. Nachdem unter diesen Vorbedingungen eine ausreichende Harnmenge (14 l) gewonnen war, wurden in einer 2. Versuchsperiode neben der vegetabilischen Nahrung noch ziemlich beträchtliche Mengen von reinem Kreatinin in Wasser gelöst eingeführt, im ganzen 16 g. Auch in dieser Zeit wurden 14 l Harn gesammelt. Um sicher zu sein, daß das Kreatinin oder seine Abbauprodukte auch völlig ausgeschieden seien, wurde der in 48 Stunden nach der letzten Kreatininaufnahme entleerte Harn noch mit zur Untersuchung verwandt.

Gleichzeitig wurde unter denselben Vorbedingungen auch der Harn von 2 Hunden gesammelt, die in beiden Versuchsperioden je 11 l Harn lieferten. Es konnten ihnen während der 2. Versuchsperiode (in 8 Tagen) ca. 50 g reines Kreatinin beigebracht werden. Das hierzu verwandte Kreatinin war zum Teil bei dem oben beschriebenen 1. Versuch aus 30 l Frauenharn dargestellt worden; zum größten Teil aber wurde es mir von Herrn Prof. Kutscher freundlichst zur Verfügung gestellt, der es bei seinen Arbeiten aus dem Liebigschen Fleischextrakt gewonnen hatte.²)

Die Verarbeitung der so erhaltenen 4 verschiedenen Harn-

¹⁾ l. c.

²) Das Kreatinin hatte übrigens auf Menschen und Hunde eine ziemlich starke diuretische Wirkung, die am Harn auch an einer deutlichen Abnahme des spezifischen Gewichtes zu erkennen war.

portionen wurde nach genau derselben Methode vorgenommen, die oben eingehender beschrieben wurde. Die Ausbeute an Pikrolonaten war folgende:

1. 14 l Menschenharn nach kreatinfreier Kost ergaben:

0,347 g Pikrolonat.

- 2. 14 l Menschenharn nach reichlich kreatininhaltiger Kost ergaben: 0,588 g Pikrolonat.
- 3. 11 l Hundeharn nach kreatinfreier Kost ergaben:

0,122 g Pikrolonat.

4. 11 l Hundeharn nach reichlich kreatininhaltiger Kost ergaben: 0,246 g Pikrolonat.

Die gewonnenen Pikrolonate gleichen in bezug auf Krystallform, Schmelzpunkt und Löslichkeit vollständig dem aus dem Frauenharn dargestellten Methylguanidinpikrolonat. Die Elementaranalyse ergab folgende Werte:

1. 0,1993 g Pikrolonat aus dem Menschenharn nach kreatinfreier Kost ergaben 0,311 g $\rm CO_2$ und 0,0822 g $\rm H_2O$.

0,1393 g derselben Substanz gaben 34,3 ccm N; T. = 14,0 ° C.; Ba. = 750 mm.

Für
$$C_2H_7N_3 \cdot C_{10}H_8N_4O_5$$

Berechnet: Gefunden: $C = 42,7^{\circ}/_{\circ}$ $C = 42,6^{\circ}/_{\circ}$ $H = 4,5^{\circ}/_{\circ}$ $H = 4,6^{\circ}/_{\circ}$ $H = 29,1^{\circ}/_{\circ}$ $N = 28,9^{\circ}/_{\circ}$

2. 0,1864 g Pikrolonat aus dem Menschenharn nach reichlich kreatininhaltiger Kost gaben 0,294 g $\rm CO_2$ und 0,0804 g $\rm H_2O_2$.

0,164 g derselben Substanz gaben 41,3 ccm N; T. = 15 ° C. Ba. = 750 mm.

Für $C_2H_7N_3 \cdot C_{10}H_8N_4O_5$

Berechnet: Gefunden: $C = 42.7 \, ^{\circ}/_{\circ}$ $C = 43.0 \, ^{\circ}/_{\circ}$

3. 0,1073 g Pikrolonat aus dem Hundeharn nach kreatinfreier Kost gaben 25,7 ccm N; T. = 14,0° C.; Ba. = 757 mm.

Für
$$C_2H_7N_3 \cdot C_{10}H_8N_4O_5$$

Berechnet:

Gefunden:

 $N = 29,1^{\circ}/_{\circ}$

 $N = 28,3^{\circ}/0$

4. 0,1238 g Pikrolonat aus dem Hundeharn nach reichlich kreatininhaltiger Kost gaben 30,8 ccm N; T. = 15,0° C.; Ba. = 751 mm.

Für
$$C_2H_7N_3 \cdot C_{10}H_8N_4O_5$$

Berechnet:

Gefunden:

 $N = 29,1^{\circ}/o$

 $N = 29,1^{\circ}/0$

Zu C- und H-Bestimmungen reichte die Menge der aus dem Hundeharn gewonnenen Pikrolonate leider nicht aus.

Nach dem Ergebnis dieser Analysen darf man wohl mit Sicherheit annehmen, daß die Pikrolonate, die aus dem Menschenharn sowohl nach kreatinfreier als auch nach stark kreatininhaltiger Kost gewonnen wurden, Methylguanidinpikrolonate sind, ebenso wie das früher aus dem normalen Frauenharn dargestellte. Auch das aus dem Hundeharn nach kreatininhaltiger Nahrung erzielte Prikrolonat muß als Methylguanidinpikrolonat angesprochen werden. Auffallend ist bei der aus dem Hundeharn nach kreatinfreier Nahrung gewonnenen Substanz der geringe N-Gehalt. Doch ist dieser Umstand wohl damit zu erklären, daß neben Methylguanidin auch Dimethylguanidin in dem Harn enthalten war, dessen Pikrolonat nur 280/0 N verlangt. Auch Kutscher und Lohmann1) fanden ja bei ihren Untersuchungen vorwiegend Dimethylguanidin im Hundeharn. Die in allen 4 Harnportionen verhältnismäßig geringe Ausbeute an Pikrolonat muß wohl darauf zurückgeführt werden, daß die wiederholte fraktionierte Silberfällung zu Substanzverlusten führte; am geringsten war die Ausbeute bei dem Hundeharn, bei welchem, wie oben erwähnt, die Ausfällung mit Silbernitrat dreimal vorgenommen werden mußte.

Bezüglich des Zusammenhangs der Methylguanidinausscheidung im Harn mit dem in der Nahrung eingeführten Kreatinin ist zu sagen, daß die Methylguanidinausscheidung gar nicht oder nur in sehr geringem Maße von der Kreatininaufnahme abhängig ist. Denn im Verhältnis zu den großen Mengen des während des Versuchs aufgenommenen Kreatinins (16 und ca. 50 g) ist die bei Mensch und Hund gefundene Steigerung der Methylguanidinausscheidung minimal.

Demnach ist es viel wahrscheinlicher, daß das Methylguanidin zu dem beim Eiweißabbau im Körper gebildeten Kreatin in Beziehung steht. Es könnte als Vorstufe oder als ein Abbauprodukt desselben gelten; denn es geht, soviel wir wissen, ja nur ein Teil des Muskelkreatins als Kreatin oder als Kreatinin in den Harn über. Bei der bekannten Giftigkeit des

¹⁾ l. c.

Methylguanidins ist es aber nicht sehr wahrscheinlich, daß es ein Abbauprodukt des Kreatins darstellt. Vielmehr begründet dürfte die Annahme sein, daß es eine Vorstufe des Muskelkreatins ist, vor deren Giftwirkung der Körper sich dadurch schützt, daß er es zum größten Teil in das ungiftige Kreatin überführt, während er nur einen minimalen und daher unschädlichen Teil unverändert in den Harn übertreten läßt.

Eine weitere Frage ist es, auf welchen Bestandteil des Körpereiweißes das Methylguanidin als Vorstufe des Kreatinins zurückzuführen ist. Das Nächstliegende würde sein, es von dem Arginin abzuleiten, auf das wir auch das bei Oxydationen von Eiweiß gewonnene Guanidin zu beziehen pflegen. Otori¹) macht auf die Möglichkeit eines zweiten im Eiweißmolekül präformierten Guanidinkerns aufmerksam. dieser würde natürlich eventuell für die Bildung des Methylguanidins in Betracht kommen. Die Annahme eines präformierten Methylguanidinkerns im Eiweißmolekül, wozu Jaffé²) geneigt zu sein scheint, ist weniger einleuchtend, denn wenn diese Base unter den Produkten der hydrolytischen Eiweißspaltung bisher dauernd neben dem Guanidin übersehen worden wäre, so müßte sie doch bei den Oxydationsversuchen von Otori³) sowie Kutscher und Otori⁴) zum Vorschein gekommen sein und sich bemerkbar gemacht haben. Das ist aber nicht der Fall gewesen.

Einen interessanten Nebenbefund bildete bei der Verarbeitung der vier verschiedenen Harnportionen die Gewinnung des Kreatinins. Es wurden erhalten:

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XLIII, S. 86 ff.

²) Diese Zeitschrift, Bd. XLVIII, S. 466.

³) l. c.

⁴⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XLIII, S. 93 ff.

Nach den zur Zeit vorliegenden Angaben soll das mit der Nahrung aufgenommene Kreatin und Kreatinin nahezu vollständig als Kreatinin in den Harn übergehen. Dem widersprechen aber die oben mitgeteilten Zahlen. Allerdings kann ein Teil des Kreatinins, bevor es mit Silber gefällt wird, in Kreatin übergehen und sich dadurch der Silberfällung entziehen. Ein anderer Anteil kann verloren gegangen sein, weil das Kreatininsilber nicht ganz unlöslich ist. Diese Verluste, die überdies alle vier Harnportionen in gleicher Weise treffen müssen, sind jedoch keineswegs geeignet, das Verschwinden des mit der Nahrung in reichlichster Menge zugeführten Kreatinins zu erklären. Wir müssen vielmehr, um das Ergebnis obiger Versuche verständlich zu machen, annehmen, daß bei Überschwemmung des Organismus vom Darm aus ein beträchtlicher Teil des Kreatinins zerstört wird. Über den Ablauf dieses Prozesses lassen sich allerdings nur Vermutungen aufstellen. Nach der Resorption muß das Kreatinin den Darm und die Leber passieren, zwei Organe, die nach den Untersuchungen von Kossel und Dakin¹) besonders reich an Arginase sind. Bei der ähnlichen Konstitution von Kreatinin und Arginin läßt sich sehr wohl denken, daß die Arginase auch das Kreatinin angreift und zunächst in Harnstoff und Methylglykokoll spaltet. Für diese Anschauung spricht auch der große Reichtum der Muskeln, die keine Arginase enthalten, an Kreatin. Leider liegen Untersuchungen über die Wirkung der Arginase auf Kreatin und Kreatinin nicht vor.

Immerhin ist es auch nicht ausgeschlossen, daß bei der großen Kreatinineinfuhr nur ein Teil desselben zur Resorption gelangte, während die Hauptmenge in den Kot überging. Aber das ist bei der leichten Löslichkeit des Kreatinins nicht sehr wahrscheinlich; und deshalb wurde auch der Kot nicht mit in den Bereich der Untersuchungen hineingezogen. Diese Möglichkeit wird jedoch bei künftigen Untersuchungen sehr wohl mit in Betracht gezogen werden müssen, weil sie naturgemäß auch von Einfluß sein könnte auf die Beantwortung der Frage, ob das Methylguanidin nicht doch wenigstens zum Teil ein

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XLI, S. 321, und Bd. XLII, S. 182.

Abbauprodukt des Kreatins der Nahrung darstellt, eine Frage, die wir nach unsern bisherigen Resultaten, wie oben erwähnt, mit nein beantworten müssen.

Die Tatsache, daß von Kutscher¹) im Liebigschen Fleischextrakt nicht unerhebliche Mengen von Methylguanidin nachgewiesen wurden, ließ es immerhin als möglich erscheinen, daß ein Teil des im normalen Harn gefundenen Methylguanidins bereits als solches mit der Nahrung dem Körper zugeführt sei. Sollte dies tatsächlich der Fall sein, dann müßten nach künstlicher reichlicher Einverleibung von Methylguanidin besonders große Mengen dieser Base im Harn zu finden sein. Zeit und Material erlaubten es mir leider bisher nur einen Versuch in dieser Richtung anzustellen. Aus ca. 2,5 g Methylguanidingoldchlorid wurde durch Ausfällung des Goldes mit Schwefelwasserstoff das reine Chlorid der Base gewonnen, ca. 1,3 g. Einem Hunde, der während der Versuchsdauer als Nahrung nur Brot und Wasser erhielt, wurde an zwei aufeinander folgenden Tagen je die Hälfte des Salzes subkutan gegeben. Das Tier war in den nächsten beiden Tagen etwas matt, zeigte aber sonst keine auffälligen Vergiftungserscheinungen. Der Harn, im ganzen 3 l, wurde noch 4 Tage nach der letzten Injektion gesammelt und ebenfalls nach der oben beschriebenen Methode verarbeitet. Es wurden daraus 0,167 g Pikrolonat gewonnen. Dasselbe erwies sich durch die Stickstoffbestimmung als ein Gemisch von Methyl- und Dimethylguanidinpikrolonat, indem sein N-Gehalt genau in der Mitte lag zwischen den für beide Körper verlangten N-Werten.²)

Wenn dieser eine Versuch zu einer Schlußfolgerung berechtigt, so würde es die sein, daß nach künstlicher subkutaner Einverleibung von Methylguanidin eine leichte Steigerung der

¹⁾ l. c.

²) cf. oben S. 14 und 15 und die Angaben von Kutscher und Lohmann, l. c.

Methyl-, vielleicht auch Dimethylguanidinausscheidung im Harn zu beobachten ist: aus 11 l Hundeharn wurden bei den früheren Versuchen nur 0,122 und 0,246 g des Pikrolonates erhalten, während hier 3 l Harn 0,167 g lieferten. Mit Sicherheit geht aus dem Versuch aber nur hervor, daß das eingeführte Methylguanidin nicht quantitativ wieder im Harn austritt. Auch eine Steigerung der Kreatininausscheidung war nicht zu beobachten. Die Ausbeute betrug nur etwas über 1,0 g. [Die Versuche, die Jaffé¹) zur Beantwortung dieser Frage anstellte, ließen bisher ebenfalls keine Steigerung der Kreatininausscheidung nach Zufuhr von Methylguanidin erkennen.]

Es sei schließlich noch kurz über das Resultat des Versuches berichtet, das Methylguanidin auf dieselbe Methode im Harn des Pflanzenfressers nachzuweisen. Es dienten hierzu 10 l Pferdeharn.

Daraus wurden 0,533 g eines Pikrolonates gewonnen, das an Schmelzpunkt und Löslichkeit mit dem früher gewonnenen Methylguanidinpikrolonat übereinstimmte und durch die Elementaranalyse mit Sicherheit als solches nachgewiesen wurde.

0,1428 g Substanz lieferten 35,3 ccm N; T. = 13,0° C.; Ba. = 754 mm.

0,1867 g Substanz lieferten 0,2924 g $\mathrm{CO_2}$ und 0,079 g $\mathrm{H_2O}$.

Dieser Versuch ist deshalb von Interesse, weil in der Nahrung der Pflanzenfresser das Kreatinin vollkommen fehlt. Bei ihm können demnach natürlich auch keine Beziehungen zwischen Nahrungskreatinin und Methylguanidin bestehen. Trotzdem scheidet das Pferd, das ich als Typus der Pflanzenfresser gewählt hatte, Methylguanidin im Harn aus, und zwar mindestens ebenso reichlich wie der Fleischfresser (Hund) und Fruchtesser (Mensch).

¹⁾ l. c.

Die Resultate der vorstehenden Arbeit lassen sich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

- 1. Das Methylguanidin ist ein regelmäßiger Bestandteil im Harn von Mensch, Pferd und Hund (bei letzterem findet sich wahrscheinlich außerdem noch Dimethylguanidin).
- 2. Dasselbe muß wohl als Vorstufe des beim Eiweißabbau im Körper gebildeten Kreatins aufgefaßt werden und leitet sich als solche wahrscheinlich von Guanidin enthaltenden Komponenten des Eiweißmoleküls ab.
- 3. Durch reichliche Zufuhr von Kreatinin vom Darm aus und durch subkutane Einverleibung von Methylguanidin läßt sich keine wesentliche Steigerung der Methylguanidinausscheidung im Harn erzielen.
- 4. Das bei sonst kreatinfreier Kost reichlich in Substanz eingeführte Kreatinin erscheint nur zum Teil als solches wieder im Harn.