

Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel, ausgeführt an einem Alkaptonuriker.

Von
Emil Abderhalden und **Bruno Bloch.**

(Aus dem chemischen Institute der Universität Berlin und der medizinischen Klinik, Basel.)

(Der Redaktion zugegangen am 10. Oktober 1907.)

Die Verfolgung des Ablaufs des Eiweißstoffwechsels ist scheinbar eine leichte Aufgabe. Wir haben im Stickstoffgehalt der Proteine eine markante Größe, die uns gestattet, Einnahmen und Ausgaben bei Versuchen über den Eiweißstoffwechsel genau zu kontrollieren. Bei den Schlußfolgerungen, die aus derartigen Untersuchungen im allgemeinen gezogen worden sind, ist die Stickstoffbilanz gewissermaßen als identisch mit der «Eiweißbilanz» betrachtet worden, d. h. ist die Stickstoffbilanz negativ, dann wird angenommen, daß Körpereiß verbrannt worden ist, ist sie positiv, so ist Eiweiß angesetzt worden. Der eine von uns hat bereits wiederholt¹⁾ darauf hingewiesen, daß eine Identifizierung des «Stickstoffstoffwechsels» mit dem Eiweißstoffwechsel zu ganz unrichtigen Schlüssen führen muß und vor allem unseren tatsächlichen Kenntnissen weit vorgreift. Einmal sagt die Ausscheidung des mit dem Eiweiß zugeführten Stickstoffs nichts aus über das Verhalten des Kohlenstoffgerüsts, das ebenfalls mit den Proteinen dem Organismus zugeführt wird. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß manche der verbleibenden Kohlenstoffketten nicht sofort der vollständigen Oxydation unterliegen, sondern noch bestimmt sind, in dieser oder jener Form eine Rolle im Gesamtstoffwechsel zu spielen. Vorläufig ist es unmöglich, nach dieser Richtung durch direkte Versuche Klarheit zu schaffen. Es scheint uns jedoch nicht unwichtig, ausdrücklich darauf hinzuweisen, daß die der zugeführten Stickstoffmenge entsprechende Stickstoffausscheidung durchaus nicht dafür zu sprechen braucht, daß nun das zugeführte Eiweiß vollständig verbrannt worden ist. Somit kommt der Stickstoffbilanz im Eiweißstoffwechsel genau genommen nicht dieselbe Be-

¹⁾ Vgl. u. a. Emil Abderhalden, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Urban u. Schwarzenberg, Berlin/Wien 1906, S. 682 ff.

deutung zu, wie z. B. dem respiratorischen Quotienten im Fett- und Kohlehydratstoffwechsel. Umgekehrt muß hervorgehoben werden, daß kein Beweis dafür vorliegt, daß retinierter Stickstoff unbedingt einem Eiweißansatz entsprechen muß. Es ist vorläufig viel richtiger, auch hier «Stickstoff» und «Eiweiß» scharf auseinander zu halten. Ein lehrreiches Beispiel nach dieser Richtung geben die Versuche des einen von uns mit Samuely,¹⁾ bei denen nach Leucinverfütterung an einen Hund eine ganz auffallende Stickstoffretention stattfand. Es wäre gewiß unrichtig, anzunehmen, daß hier Leucin Eiweiß gespart hat. Alle übrigen Erfahrungen stehen in scharfem Widerspruch mit einer solchen Auffassung. Viel wahrscheinlicher ist die Annahme, daß das schwer lösliche Leucin irgendwo in den Geweben zur Ablagerung gelangt ist, und wahrscheinlich hätte man bei weiterer Verfolgung des Stickstoffstoffwechsels den ganzen retinierten Stickstoff allmählich und vielleicht ganz plötzlich zur Ausscheidung gelangen sehen. Für eine solche Auffassung spricht auch eine Beobachtung des einen von uns mit Schittenhelm.²⁾ Es ließ sich durch Versuche an einem Hunde zeigen, daß der Stickstoff des in der Natur vorkommenden *d*-Alanins bei Zuführung per os in kürzester Zeit im Harn wieder erscheint, während der Stickstoff des in der Natur nicht vorhandenen β -Alanins erst ganz allmählich zur Ausscheidung gelangt. Es ist damals schon darauf hingewiesen worden, wie vorsichtig eine Stickstoffretention in Hinsicht auf den Eiweißstoffwechsel beurteilt werden muß. Nach dieser Hinsicht sind auch Versuche, die wir gemeinsam mit P. Rona³⁾ an einem Alkaptonuriker ausgeführt haben, von Interesse. Es waren *dl*-Phenylalanin und ferner *l*-Tyrosin und *dl*-Phenylalanin enthaltende

¹⁾ Emil Abderhalden und Franz Samuely, Der Abbau des Leucins und des Leucyl-leucins im Organismus des Hundes, Diese Zeitschrift, Bd. XLVII, S. 346, 1906.

²⁾ Emil Abderhalden und Alfred Schittenhelm, Studien über den Abbau racemischer Aminosäuren im Organismus des Hundes unter verschiedenen Bedingungen, Diese Zeitschrift, Bd. LI, S. 323, 1907.

³⁾ Emil Abderhalden, Bruno Bloch und Peter Rona, Abbau einiger Dipeptide des Tyrosins und Phenylalanins bei einem Falle von Alkaptonurie, Diese Zeitschrift, Bd. LII, S. 435, 1907.

Polypeptide per os verabreicht worden. Die erhöhte Homogentisinsäureausscheidung dauerte meist längere Zeit an. Dieser Umstand macht es sehr wahrscheinlich, daß die zugeführten Verbindungen ganz allmählich zum Abbau gelangten, und zwar sprechen alle unsere Erfahrungen dafür, daß gerade derjenige Teil der zugeführten racemischen Polypeptide dem Abbau am längsten widerstand, der die in der Natur nicht vorkommenden Aminosäuren enthielt.

Bei all diesen Versuchen handelt es sich um die Verfolgung des Stickstoffs von nicht direkt eiweißartigen Stoffen und der Einwand könnte berechtigt erscheinen, daß trotzdem für den reinen Eiweißstoffwechsel die Stickstoffbilanz ein klares Bild von dessen Verlauf gibt. Solange der Eiweißstoffwechsel nur einzig und allein nach der Stickstoffeinnahme und -abgabe beurteilt wird, dürfte es schwer sein, Klarheit in diese Fragen zu bringen. Es ist wünschenswert, ja unbedingt zu fordern, daß für den Eiweißstoffwechsel neben dem Stickstoff eine zweite Größe zur Kontrolle für deren Verlauf herangezogen wird. Eine solche Größe ist der Schwefel. Alle als Nahrungstoffe in Betracht kommenden Proteine enthalten Schwefel, allerdings in sehr schwankenden Mengen. Eine Verfolgung der Schwefelbilanz kombiniert mit der Stickstoffbilanz wird ein schon viel klareres Bild des Eiweißstoffwechsels geben als die Berücksichtigung der letzteren allein. Glücklicherweise kennen wir eine Stoffwechselanomalie, welche uns gestattet, noch eine dritte Größe in Rechnung zu ziehen, nämlich die Alkaptonurie. Bei dieser erscheinen, wenn die Anomalie eine vollständige ist, die gesamten aromatischen Bausteine des Eiweißes — Tyrosin und Phenylalanin — in Form der Alkaptonsäuren — im wesentlichen Homogentisinsäure — im Harn. Ihre Bestimmung ist außerordentlich einfach und in engen Grenzen genau. Da die Proteine, die im Stoffwechsel des Organismus eine Rolle spielen, alle aromatischen Bausteine und zwar in annähernd gleichen Mengen enthalten, so muß es in gewissen Grenzen möglich sein, jeden stattfindenden Eiweißzerfall von einem Abbau anderer stickstoffhaltigen Substanzen zu unterscheiden. Vor allem muß die Möglichkeit gegeben sein, die Stickstoffbilanz in Hinsicht auf den Eiweißstoffwechsel besser zu beurteilen. Setzen

wir voraus, daß bei einer bestimmten Ernährung ein bestimmtes Verhältnis zwischen Stickstoff- und Homogentisinsäureausscheidung erreicht sei, so ist für den Fall, daß plötzlich ein gesteigerter Eiweißumsatz eintritt, zu erwarten, daß in engen Grenzen das gefundene Verhältnis bestehen bleibt, d. h. daß beide Größen steigen. Würde nur der Stickstoffwert ansteigen und die Homogentisinsäurezahl sich gleich bleiben, so wäre nach allen unseren Erfahrungen der Schluß wohl gestattet, daß die Mehrausscheidung von Stickstoff nicht einem vermehrten Eiweißumsatz entspricht, sondern daß das Plus an Stickstoff einer anderen Quelle entstammt. Umgekehrt wird man in gleicher Weise retinierten Stickstoff besser beurteilen können. Wünschenswert und noch exakter wäre eine gleichzeitige Verfolgung des Schwefelstoffwechsels. Wir hoffen später mit allen drei Größen operieren zu können, vorläufig mußten wir uns aus äußeren Gründen mit der Feststellung der Stickstoff- und Homogentisinsäureausscheidung begnügen.

Wir haben uns vorläufig folgende Fragen vorgelegt:

1. Entspricht der durch vermehrte Flüssigkeitszufuhr ausschwemmbar Stickstoff vermehrtem Eiweißzerfall, oder handelt es sich um in anderer Form deponierten Stickstoff. Uns schien die klare Beantwortung dieser Frage von größtem Werte, weil es sich zeigen mußte, mit welcher Berechtigung der Stickstoffgehalt des Urines als Indikator für den stattgehabten Eiweißumsatz gelten darf.

2. Stammt der im Harn erscheinende Stickstoff in überwiegender Menge aus dem zugeführten Nahrungseiweiß, oder aber läßt sich der Beweis erbringen, daß Zerfall von Organ- resp. Zelleiweiß die oder wenigstens eine wesentliche Quelle des Harnstickstoffs ist.

Der Umstand, daß eine der gesamten oder doch fast der gesamten zugeführten Stickstoffmenge entsprechende Menge Stickstoff innerhalb der kürzesten Zeit im Urin erscheint, hat zu der Annahme geführt, daß das Nahrungseiweiß sehr rasch zerfällt, und daß sicher der Hauptteil des ausgeschiedenen Stickstoffs auf das aufgenommene Eiweiß zurückzuführen ist. Wir wollen nicht die Gründe, die bereits wiederholt gegen diese

Auffassung geltend gemacht worden sind, hier anführen,¹⁾ sondern uns damit begnügen, darauf hinzuweisen, daß ein Beweis dafür, daß Nahrungs- und Urinstickstoff in einem so direkten Verhältnis stehen, durchaus nicht erbracht ist. Es wäre natürlich für die ganze Auffassung des Eiweißstoffwechsels von allergrößter und ausschlaggebender Bedeutung, wenn es gelänge, den Nachweis zu erbringen, daß und ein wie großer Teil von Zelleiweiß an der Stickstoffausscheidung beteiligt ist, d. h. umgekehrt, ein wie großer Teil des Nahrungseiweißes direkte Beziehungen zu den Zellen und Geweben erlangt.

Wir haben dieses Problem in folgender Weise in Angriff genommen. Wir stellten unsere Versuchsperson auf ein bestimmtes Stickstoffminimum ein und ersetzten dann einen Teil des Nahrungseiweißes durch tief abgebauten Eiweiß. Nun gaben wir an dessen Stelle das gleiche Präparat, dem wir jedoch einen Teil des Tyrosins entzogen hatten. Nehmen wir an, daß bei der Ernährung mit abgebautem Eiweiß sich ein bestimmtes Verhältnis zwischen ausgeschiedenem Stickstoff und der Homogentisinsäure hergestellt habe, so war zu erwarten, daß im Falle des Nahrungseiweißes direkt abgebaut und sein Stickstoff sofort zur Ausscheidung gelangt, die Zuführung desselben Präparates weniger einen Teil des Tyrosins eine Änderung in dem erwähnten Verhältnis herbeiführen müßte. Entspricht hingegen der Harnstickstoff zum größten Teil zerfallenem Zell- und Gewebseiweiß, so war zu erwarten, daß das Verhältnis gleich bleibt, oder was noch plausibler wäre, daß der Stickstoffwert ansteige und zwar deshalb, weil ein Teil des zugeführten Eiweißes infolge des geringen Tyrosingehaltes zur Synthese von Zell- und Gewebseiweiß unbrauchbar wäre — Gesetz des Minimums —. Wir geben zu, daß die ganze Schlussfolgerung keine zwingende ist und auch derartige Versuche an und für sich einstweilen zu keinen eindeutigen und zwingenden Schlüssen führen werden. Bei einer so verwickelten Fragestellung, wie sie gerade das Problem des Eiweißstoffwechsels bietet, muß jedoch jeder neue Weg als ein Fortschritt betrachtet

¹⁾ Vgl. Emil Abderhalden, Lehrbuch der physiologischen Chemie, Urban und Schwarzenberg, Berlin/Wien, 1906, S. 678 ff.

werden. Wir wollen gleich hervorheben, daß wir zu einer klaren Beantwortung der gestellten Frage nicht gekommen sind und zwar aus verschiedenen Gründen. Einmal ist es nicht gelungen, mit tief abgebautem Eiweiß Stickstoffgleichgewicht zu erhalten. Die Versuche haben zu kurze Zeit gedauert, auch besitzen wir zu wenig Erfahrung über derartige Versuche am Menschen. Daß es gelingt, mit tief abgebautem Eiweiß beim Hunde nicht nur Stickstoffgleichgewicht, sondern während langer Zeit Stickstoffretention zu erzielen, hat jüngst der eine von uns mit P. Rona¹⁾ bewiesen. Über das zu unseren Versuchen verwendete Präparat — verdaute Milch — ist folgendes zu sagen. Zur Darstellung der verdauten Milch verwendeten wir Milchpulver. Dieses war 4 Wochen mit Pepsinsalzsäure und nach Neutralisation mit Soda noch 6 Wochen mit Pankreassaft vom Hunde verdaut worden. Die Biuretreaktion war verschwunden. Die Untersuchung des Präparates nach den schon oft an dieser Stelle erwähnten Methoden¹⁾ ergab, daß etwa 30% der vorhandenen Eiweißabbauprodukte noch komplizierterer Natur waren. Der Abbau war aus unbekanntem Gründen kein so vollständiger gewesen, wie bei den Präparaten, die wir zu den Versuchen an Hunden benutzt hatten. Wir wollen hier die auffallende und wichtige Beobachtung hervorheben, daß bei Hunden nur dann gute Resultate erhalten worden sind, wenn die verfütterten Präparate möglichst vollständig abgebaut waren. Offenbar reizen die komplizierteren Produkte die Darmschleimhaut. Es ist möglich, daß die beim Alkaptonuriker erhaltenen Resultate zum Teil auf das weniger weit abgebaute Präparat zurückzuführen sind. Jedenfalls darf ein abschließendes Urteil über die Verwertung von abgebautem Eiweiß beim Menschen noch nicht gefällt werden. Wir enthalten uns vorläufig jeder Diskussion der gefundenen Werte und wollen weitere Versuche abwarten. Aus dem als «verdaute Milch minus Tyrosin» bezeichneten Präparate war $\frac{1}{3}$ des gesamten Tyrosins durch Einengen und Krystallisation entfernt worden. Wie schon angedeutet, gestatten die mit diesem Prä-

¹⁾ Emil Abderhalden und Peter Rona, Weiterer Beitrag zur Frage nach der Verwertung von tief abgebautem Eiweiß im Organismus des Hundes, Diese Zeitschrift, Bd. LII, S. 507, 1907.

parate angestellten Versuche keine bestimmten Schlußfolgerungen. Wir werden auf sie zurückkommen, sobald andere im Gange befindliche Versuchsreihen speziell auch an Tieren abgeschlossen sind.

3. In welchem Umfange vermag beim Menschen Gelatine an und für sich und nach Zusatz fehlender resp. in zu geringer Menge vorhandener Aminosäuren Eiweiß zu ersetzen? Für die Beantwortung dieser in letzter Zeit wiederholt diskutierten Fragestellung¹⁾ schien uns unser Alkaptonuriker von ganz besonderem Werte. Hervorheben wollen wir, daß wir im Gegensatz zu früheren Versuchen nicht nur die in der Gelatine fehlenden Aminosäuren hinzugaben, sondern durch Zusätze auch diejenigen Aminosäuren vermehrten, welche in der Gelatine in geringerer Menge vorhanden sind, als im Durchschnitt in den Nahrungsproteinen. Wir suchten durch diese Zusätze in engen Grenzen alle Aminosäuren in gleichen Mengenverhältnissen zu erhalten, wie sie im Casein vorhanden sind. Vorausgesetzt, daß die Gelatine im Magendarmkanal in gleicher Weise und gleich weit abgebaut wird, wie die gewöhnlichen Proteine unserer Nahrung, so muß nach den erwähnten Versuchen des einen von uns mit P. Rona a priori angenommen werden, daß die Gelatine den übrigen Proteinen gleichwertig gemacht werden kann. Es spricht jedoch vieles dafür, daß die Gelatine im Magendarmkanal nicht so rasch und vollständig zerfällt, wie die sonstigen Proteine unserer Nahrung und gewiß manche Komplexe übrig bleiben, die zur Synthese von Zell- und Gewebsproteinen vielleicht ungeeignet sind.

Die unten stehende Tabelle gibt eine Übersicht über die ausgeführten Versuche. Hervorgehoben sei, daß der Stickstoffgehalt der verabreichten Nahrungsstoffe direkt für jede einzelne Art und für jede Periode bestimmt worden ist. Wir haben uns ferner bemüht, die einzelnen Perioden möglichst lange auszu dehnen, um zu möglichst einwandfreien Resultaten zu gelangen. Die Versuchsperson war dieselbe, an der die kürzlich mitgeteilten Versuche über den Abbau von Tyrosin- und Phenylalanindipeptiden ausgeführt worden sind. Ihr Körpergewicht stieg während des Versuches allmählich von 77 auf 80 kg.

¹⁾ l. c. Vgl. u. a. Peter Rona und W. Müller, Über den Ersatz von Eiweiß durch Leim, Diese Zeitschrift, Bd. L, S. 263, 1906/07.

Datum	Nahrung in g	Gesamt-N- Einnahme in g	Gesamt-N- Ausgabe in g	Stickstoff- bilanz in g	Harn- menge in ccm	Spezif. Ge- wicht	Homogen- tisinsäure in g	Harn- stick- stoff in g	Faeces- stick- stoff in g	Am- moniak in g
28./29. Mai	500 g Milch (2,7 g N)	20,96	19,38	+ 1,58	1680	1022	11,08	17,98	1,4	1,64
	250 „ Brot (3,5 g N)									
	120 „ Käse									
	100 „ Braten (5,1 g N)									
	60 „ Schinken (2,52 g N)									
	53 „ Ei (1,0 g N)									
	140 „ Kartoffeln (0,47 g N)									
	500 ccm Kaffee (0,15 g N)									
	500 „ Bier (0,2 g N)									
	500 g Bouillon									
29./30. »	30 „ Butter	20,96	19,49	+ 1,47	2090	1018	11,2	19,09	1,4	1,44
	70 „ Salat	20,96	19,38	+ 1,58	2370	1015	11,23	17,98	1,4	1,59
	100 „ Äpfel	20,96	19,6	+ 1,36	2000	1019	10,52	18,2	1,4	1,64
	Dies. Nahrung + 5 l Wasser	20,96	23,15	- 2,19	6580	1004	10,18	21,75	1,4	4,36
1./2. Juni	» » ohne »	20,96	19,49	+ 1,47	2490	1015	10,27	18,09	1,4	1,38
2./3. »	» » » »	20,96	19,3	+ 1,66	2570	1016	10,86	17,9	1,4	1,4
3./4. »	» » » »	20,96	18,5	+ 2,46	2290	1014	9,92	17,1	1,4	1,37
4./5. »	» » » »	20,96	18,4	+ 2,56	2150	1016	10,64	17,0	1,4	1,68
5./6. »	» » » »	20,96	18,4	+ 2,56	2150	1016	10,64	17,0	1,4	1,68

Fortsetzung.

Datum	Nahrung in g	Gesamt-N- Einnahme in g	Gesamt-N- Ausgabe in g	Stickstoff- bilanz in g	Harn- menge in ccm	Spezif. Ge- wicht	Homogen- tisinsäure in g	Harn- stick- stoff in g	Faeces- stick- stoff in g	Am- moniak in g
6./7. Juni	250 g Milch (1,35 g N) 165 » Grahambrot (2,64 g N) 80 » Braten (4,1 g N) 60 » Speck (0,12 g N) 750 ccm Kaffee (0,15 g N) 105 g Butter (0,1 g N) 60 » Speck (0,12 g N) 40 » Zucker 60 » grüner Salat 100 » Apfelmus 600 ccm Rotwein 750 » Bier (0,3 g N)	8,88	14,66	— 5,78	2390	1010	5,42	13,3	1,36	1,15
7./8. »	Dieselbe Nahrung, nur statt 165 g, 150 g Grahambrot	8,64	10,76	— 2,12	1970	1009	4,47	9,4	1,36	1,01
8./9. »	Dito	8,64	10,68	— 2,04	1800	1011	4,64	9,32	1,36	1,00
9./10. »	400 g Milch } sonst 600 ccm Kaffee } wie 150 g Brot } oben 100 » Braten }	10,75	10,67	+ 0,08	1450	1014	5,53	9,31	1,36	0,96

Fortsetzung.

Datum	Nahrung in g	Gesamt-N- Einnahme in g	Gesamt-N- Ausgabe in g	Stickstoff- bilanz in g	Harn- menge in ccm	Spezif. Ge- wicht	Homogen- tisinsäure in g	Harn- stick- stoff in g	Faeces- stick- stoff in g	Am- moniak in g
10./11. Juni	Wie 9./10. Juni	10,75	10,29	+ 0,46	1100	1015	5,1	8,93	1,36	0,97
11./12. »	Dito	10,75	10,26	+ 0,49	1870	1009	5,0	9,1	1,16	0,86
12./13. »	Dito	10,75	9,36	+ 1,39	2020	1006	4,15	8,2	1,16	1,21
13./14. »	Dito	10,75	9,85	+ 0,90	1650	1011	4,42	8,69	1,16	0,90
14./15. »	Dito	10,75	10,02	+ 0,73	1840	1009	4,83	8,86	1,16	0,92
15./16. »	Dito	10,75	9,4	+ 1,35	1850	1008	4,38	8,24	1,16	0,81
16./17. »	Statt 100 g Braten 150 g Milchpulver (5,05 g N)	10,66	9,79	+ 0,87	1460	1013	5,58	8,18	1,61	0,75
17./18. »	+ 20 ccm Rhum	10,66	9,49	+ 1,17	1760	1010	5,26	7,88	1,61	0,63
18./19. »	Dito	10,66	9,16	+ 1,50	1540	1011	5,08	7,55	1,61	0,55
19./20. »	115 g Brot (1,84 g N) 400 » Milch (2,16 g N) sonst wie oben minus Braten + 115 g verdaute Milch (5,35 g N), 30 g Mehl (0,7 g N), 20 g Zucker, 200 g Kirschen (0,05 g N)	10,37 (davon 5,35 in Form verdauter Milch) Erbrochen 1,7 g N 10,37 - 1,7 <hr/> 8,67	9,15	- 0,48 (unter Berück- sichtigung des Er- broche- nen)	1370	1012	5,08	7,4	1,75	0,56

Fortsetzung.

Datum	Nahrung in g	Gesamt-N- Einnahme in g	Gesamt-N- Ausgabe in g	Stickstoff- bilanz in g	Harn- menge in ccm	Spezif. Ge- wicht	Homogen- tisinsäure in g	Harn- stick- stoff in g	Faeces- stick- stoff in g	Am- moniak in g
20./21. Juni	115 g Brot } sonst wie 100 » Braten } oben 400 » Milch } minus ver- 2 Fl. Bier } dauter Milch	8,90	8,95	— 0,05	1420	1010	4,69	7,2	1,75	0,57
21./22. »	90 g Brot (1,46 g N) 300 » Milch (1,52 g N) 700 ccm Milch (0,15 g N) 75 g Butter 300 » Apfelmus (0,1 g N) 60 » Speck (0,13 g N) 1 Flasche Bier (0,2 g N) +92 g verdaute Milch } 50 » Milch } 6,0 g 50 » Ei } N 30 » Mehl } 250 » Zucker }	9,85 (davon 4,12 g verdaute Milch) Erbrochen 3,13 g N 9,85 3,13 <u>6,72</u> aufge- nommen	6,72	0	850	1018	3,87	5,47	1,25	0,30
22./23. »	350 g Milch 100 » Brot 100 » Braten 600 » Kaffee 90 » Butter 60 » Speck 60 » Salat 100 » Äpfel 400 » Wein 1 Fl. Bier	9,54	8,71	+ 0,83	1510	1010	4,98	8,46	1,25	0,51

Fortsetzung.

Datum	Nahrung in g	Gesamt-N- Einnahme in g	Gesamt-N- Ausgabe in g	Stickstoff- bilanz in g	Harn- menge in ccm	Spezif. Ge- wicht	Homogen- tisinsäure in g	Harn- stick- stoff in g	Faeces- stick- stoff in g	Am- moniak in g
23./24. Juni	Wie 22./23. Juni	9,54	8,69	+ 0,85	1620	1010	3,84	7,44	1,25	0,57
24./25. »	Dito	9,54	8,64	+ 0,90	1840	1010	4,35	7,39	1,25	0,70
25./26. »	400 g Milch (2,16 g N) 120 » Brot (1,68 g N) 30 » Salami (1,39 g N) 60 » Speck (0,13 g N) 300 » Kartoffeln (1,02 g N) 600 » Kaffee (0,12 g N) 100 » Butter (0,12 g N) 400 » Wein 1 Flasche Bier (0,2 g N) 100 g Äpfel 60 » Salat	7,00	8,62	- 1,62	1760	1010	3,63	7,29	1,325	0,58
26./27. »	Dito	7,00	7,42	- 0,42	1650	1011	4,95	6,1	1,325	0,51
27./28. »	Dito	7,00	6,67	+ 0,33	1620	1009	4,5	5,35	1,325	0,43
28./29. »	Dito, statt 30 g Salami 42 g Milchpulver (1,42 g N)	7,03	7,34	- 0,31	1510	1012	3,73	5,74	1,6	0,45
29./30. »	Dito	7,03	7,65	- 0,62	1760	1010	3,27	6,05	1,6	0,39
30. Juni/1. Juli	Dito	7,03	7,39	- 0,36	1880	1010	3,29	5,79	1,6	0,39
1./2. Juli	30 g verdaute Milch (1,34 g N) in Oblaten an Stelle des Milchpulvers sonst wie oben	6,95	8,71	- 1,76	2780	1008	3,29	6,85	1,86	0,50

Fortsetzung.

Datum	Nahrung in g	Gesamt-N- Einnahme in g	Gesamt-N- Ausgabe in g	Stickstoff- bilanz in g	Harn- menge in ccm	Spezif. Ge- wicht	Homogen- tisinsäure in g	Harn- stick- stoff in g	Faeces- stick- stoff in g	Am- moniak in g
2./3. Juli	Wie 1./2. Juli	6,95	7,86	— 0,91	2570	1007	2,65	6,0	1,86	0,32
3./4. »	Dito	6,95	7,06	— 0,11	2270	1008	2,81	5,2	1,86	0,58
4./5. »	An Stelle der verdaut. Milch 30 g Salami (1,39 g N)	7,00	6,90	+ 0,10	1580	1010	3,75	5,53	1,37	0,40
5./6. »	Dito	7,00	6,77	+ 0,23	1470	1012	3,03	5,4	1,37	0,37
6./7. »	Dito	7,00	6,60	+ 0,40	2170	1008	2,69	5,23	1,37	0,35
7./8. »	Dito	7,00	5,55	+ 1,45	2130	1008	2,74	4,18	1,37	0,39
8./9. »	30 g verdaute Milch minus Tyrosin (1,68 g N) an Stelle von Salami	7,28	7,8	— 0,52	3080	1006	2,54	5,61	2,2	0,38
9./10. »	25 g verdaute Milch minus Tyrosin (1,40 g N)	7,00	7,64	— 0,64	2590	1006	2,8	5,44	2,2	0,38
10./11. »	41 g verdaute Milch minus Tyrosin (2,3 g N), 60 g Grahambrot, sonst wie oben	7,10	7,61	— 0,51	2720	1006	2,24	5,41	2,2	0,33
11./12. »	Dito	7,10	7,97	— 0,87	2785	1007	2,58	5,77	2,2	0,33
12./13. »	300 g Milch (1,62 g N) 60 » Brot (1,19 g N) 250 » Kartoffeln (0,85 g N) sonst wie oben an Stelle von Fleisch 28 g Gelatine (4,08 g N)	8,38 Nahrungs- N 4,3 g Gelatine- N 4,08 g	6,83	+ 1,55	2210	1007	2,17	5,26	1,57	0,34

Fortsetzung.

Datum	Nahrung in g	Gesamt-N- Einnahme in g	Gesamt-N- Ausgabe in g	Stickstoff- bilanz in g	Harn- menge in ccm	Spezif. Ge- wicht	Homogen- tisinsäure in g	Harn- stick- stoff in g	Faeces- stick- stoff in g	Am- moniak in g
13./14. Juli	• Wie 12./13. Juli + 35 g Gelatine (5,2 g N)	9,5 Nahrungs- N 4,3 g Gelatine- N 5,2 g	8,97	+ 0,53	2410	1007	2,48	7,4	1,57	0,50
14./15. »	Dito	9,5	9,53	- 0,03	2220	1008	2,40	7,96	1,57	-
15./16. »	Dito	9,5	9,58	- 0,08	2120	1008	2,62	8,01	1,57	-
16./17. »	Dito	9,5	10,25	- 0,75	1880	1008	2,71	8,68	1,57	-
17./18. »	Dito + Tryptophan 0,5 g Cystin 0,06 » Tyrosin 1,7 » Phenylalanin 2,0 » Leucin 3,5 » Glutamin- säure 3,5 » Asparagin- säure 0,6 » Alanin 1,7 »	10,82 Nahrungs- N 4,3 g Gelatine- N 5,2 g Amino- säuren-N N 1,32 g	10,66	+ 0,16	2190	1010	5,65	9,2	1,46	-
18./19. »	Dito	10,82	10,27	+ 0,55	2140	1011	5,52	8,81	1,46	-
19./20. »	Dito	10,82	10,41	+ 0,41	2250	1010	5,8	8,95	1,46	-

Fortsetzung.

Datum	Nahrung in g	Gesamt-N- Einnahme in g	Gesamt-N- Ausgabe in g	Stickstoff- bilanz in g	Harn- menge in ccm	Spezif. Ge- wicht	Homogen- tisinsäure in g	Harn- stick- stoff in g	Faeces- stick- stoff in g	Am- moniak in g
20./21. Juli	Wie 19./20., jedoch nur 25 g Gelatine + 30 g Speck	9,4 Nahrungs-N 4,3 Gelatine-N 3,8 Amino- säuren-N 1,3	9,32	+ 0,08	2160	1011	5,57	8,18	1,14	—
21./22. »	Dito	9,4	9,17	+ 0,23	2190	1009	5,64	8,03	1,14	—
22./23. »	Dito, minus Gelatine und Tryptophan	5,6	8,44	— 2,84	2260	1008	5,83	6,96	1,48	—
23./24. »	Dito + 35 g Gelatine ohne Aminosäurezusatz	9,5	7,78	+ 1,72	1960	1010	3,43	6,47	1,31	—
24./25. »	Dito	9,5	8,84	+ 0,66	2200	1007	2,95	7,53	1,31	—
25./26. »	Dito	9,5	9,03	+ 0,47	2270	1007	3,16	7,72	1,31	—
26./27. »	Dito	9,5	9,41	+ 0,09	2380	1008	3,31	8,1	1,31	—
27./28. »	Statt 35 g Gelatine 100 g Salami (5,0 g N)	9,3	8,06	+ 1,24	1550	1012	3,36	6,9	1,16	—
28./29. »	Dito + 5 l Wasser	9,3	8,36	+ 0,94	5160	1004	3,06	7,2	1,16	—
29./30. »	Dito (ohne Wasser)	9,3	6,56	+ 2,74	1660	1012	3,12	5,4	1,16	—
30./31. »	Dito	9,3	7,11	+ 2,19	1860	1014	3,3	5,95	1,16	—

Zur Beantwortung des oben angeführten ersten Problems haben wir zwei Versuchsperioden ausgeführt. Die eine umfaßt die Tage vom 28./29. Mai bis 5./6. Juni, und die zweite die Tage vom 27./28. Juli bis 30./31. Juli. In beiden Fällen verabreichten wir viel Wasser. Beide Perioden sind, wie wir gleich bemerken wollen, nicht gleichwertig. Der erste Versuch reiht sich an eine Periode reichlicher Ernährung an, während der zweite Versuch direkt an eine Versuchszeit angeschlossen ist, während der die Versuchsperson meist eine negative Stickstoffbilanz aufwies. Die Beachtung dieses Umstandes ist für die Beurteilung der erhaltenen Resultate von größter Wichtigkeit.

Beim ersten Versuche bewirkte die Eingabe von 5 l Wasser eine ganz beträchtliche Stickstoffausschwemmung. Die vorher reichlich positive Stickstoffbilanz wird stark negativ, wie die folgende Wiedergabe aus obiger Tabelle deutlich zeigt.

Datum	Stickstoffbilanz	Harnstickstoff	Kotstickstoff	Homogentisinsäure	Ammoniak
28./29. Mai	+ 1,58	17,98	1,4	11,08	1,64
29./30. »	+ 1,47	19,09	1,4	11,2	1,44
30./31. »	+ 1,58	17,98	1,4	11,23	1,59
31. Mai/1. Juni	+ 1,36	18,2	1,4	10,52	1,64
5 l Wasser. 1./2. Juni	— 2,19	21,75	1,4	10,18	4,36
2./3. Juni	+ 1,47	18,09	1,4	10,27	1,38
3./4. »	+ 1,66	17,9	1,4	10,86	1,4
4./5. »	+ 2,46	17,1	1,4	9,92	1,37
5./6. »	+ 2,56	17,0	1,4	10,64	1,68

Diese Übersicht ergibt, daß am Tage der Einführung von 5 l Wasser die Stickstoffausscheidung im Urin stark ansteigt, während zu gleicher Zeit die Homogentisinsäuremenge ganz gleich bleibt. Sehr wichtig ist die Tatsache, daß zu gleicher Zeit die Ammoniakausscheidung ganz bedeutend angestiegen ist. Die einfachste Erklärung des erhaltenen Resultates unter Berücksichtigung aller übrigen Er-

fahrungen am Alkaptonuriker ist die, daß durch die Zufuhr des Wassers der Eiweißstoffwechsel als solcher nicht beeinflusst worden ist, sondern daß die vermehrte Stickstoffausscheidung auf die Anschwemmung von Produkten zurückzuführen ist, die in keinen direkten Beziehungen zum Eiweiß mehr stehen, d. h. nicht Eiweiß im strikten Sinne des Wortes sind. Umgekehrt darf eine gefundene Retention von Stickstoff bei einem Stoffwechselfersuch durchaus nicht als Eiweißmast gedeutet werden. Dieser eine Versuch scheint uns zu genügen, um zu zeigen, wie vorsichtig man in der Verwertung von Resultaten von Stoffwechselfersuchen in Hinsicht auf den Eiweißum- und -ansatz sein muß. Ja wir möchten die Forderung ableiten, jeden Versuch über Stickstoffretention durch einen oder besser mehrere Ausschwemmungsversuche zu kontrollieren, am besten unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Schwefel- ausscheidung.

Der zweite Versuch, der gewissermaßen einer langen Periode von Eiweißhunger folgt, hat kein so scharfes Resultat gegeben, weil die Stickstoffausschwemmung eine nur geringe war. Auch hier ist der Homogentisinsäurewert ganz konstant geblieben. Der Grund, weshalb die Stickstoffausscheidung nicht beträchtlicher anstieg, liegt auf der Hand. Bei der lange Zeit dauernden minimalen Eiweißzufuhr sind offenbar wenig Schlacken entstanden und liegen geblieben.

Das zweite gestellte Problem haben wir bereits erörtert. Wir wollen einstweilen, wie schon angeführt, nicht auf die erhaltenen Resultate eingehen, sondern weitere Versuche unter besseren Bedingungen abwarten.

Was nun die Versuche mit Gelatine anbetrifft, so zeigen sie in erster Linie deutlich, wie außerordentlich wichtig es ist, die Versuche möglichst lange auszudehnen und vor allem jedes Resultat durch Nachperioden zu kontrollieren. Zunächst haben wir die Hälfte des Nahrungsstickstoffs durch Gelatine-N ersetzt (4,3 g Nahrungsstickstoff und 4,08 g Gelatinestickstoff). Eine gerade positive Stickstoffbilanz war bei 7,0 g Nahrungsstickstoff erhalten worden. Offenbar sind wir an der Grenze, das Eiweißminimum ist erreicht. An dem ersten Gelatineversuchstage ist

die Stickstoffbilanz ganz auffallend stark positiv, sie sinkt dann trotz gleich bleibendem Nahrungsstickstoff bei etwas vermehrtem Gelatinestickstoff beständig ab, und wird schließlich stark negativ. Zu gleicher Zeit steigt die Ausscheidung der Homogentisinsäure! Würde man aus den beiden ersten Versuchstagen den Schluß gezogen haben, daß die Gelatine etwa die Hälfte des Nahrungsstickstoffs ersetzen kann, so zeigen die weiteren Versuchstage mit aller Deutlichkeit, daß dieser Schluß ganz ungerechtfertigt wäre. Fortwährend steigt der Eiweißverlust und besonders deutlich demonstrieren die steigenden Homogentisinsäurewerte den vermehrten Zerfall von Zell- und Gewebseiweiß. Ohne diese Werte hätte man auch an eine nachträgliche Ausscheidung von retiniertem Gelatinestickstoff denken können. Unter Berücksichtigung des ganzen Versuches kommen wir zu dem eindeutigen Schluß, daß unter den erwähnten Versuchsbedingungen die Gelatine jedenfalls nicht das ganze durch sie ersetzte Eiweiß zu vertreten vermochte. Auf den Umstand, daß in den beiden ersten Tagen die Stickstoffbilanz positiv war, kommen wir noch zurück.

Nun setzten wir 1,32 g Stickstoff in Form von Aminosäuren hinzu. Von diesen waren mit Ausnahme des Phenylalanins alle in der in der Natur vorkommenden Form vorhanden, während die genannte Aminosäure als Racemkörper verabreicht wurde. Die Versuchsperson erhielt nunmehr: 4,3 g Nahrungsstickstoff, 5,2 g Gelatinestickstoff und 1,32 g Aminosäurenstickstoff. Nun wird die Stickstoffbilanz wieder positiv. Die Homogentisinsäurezahlen sind jetzt natürlich unter dem Einfluß des zugeführten Tyrosins und des Phenylalanins gesteigert. Dieser Versuch allein würde beweisen, daß die genannte Menge Gelatine + dem Aminosäuregemisch ausreicht, um etwa die Hälfte des Nahrungsstickstoffs zu ersetzen. Daß dieser Schluß nicht eindeutig ist, beweist die Nachperiode mit Gelatine allein, d. h. ohne Aminosäurezusatz. Auch hier ist die Stickstoffbilanz positiv. Beachtenswert ist allerdings der Umstand, daß sie fortwährend abfällt und unzweifelhaft, wenn der Versuch noch länger gedauert hätte, negativ geworden wäre. Auch die Homogentisinsäurezahlen steigen an. Es ist schwierig, für dieses Verhalten eine klare,

eindeutige Erklärung zu geben. Am plausibelsten erscheint uns die folgende. Die ersten Tage mit Gelatine allein, die auf die Versuchsperiode «Gelatine + Aminosäurezusatz» folgten, standen noch unter dem Einfluß der verfütterten Aminosäuren. Solche waren höchstwahrscheinlich noch im Körper deponiert und kamen mit den Bausteinen der Gelatine zur Verwendung. Für diese Auffassung spricht der hohe Homogentisinsäurewert am Tage des Beginns des Versuches mit Gelatine allein. Offenbar drückt sich hier eine nachträgliche, allmähliche Ausscheidung der zugeführten aromatischen Eiweißbausteine aus. (Vergl. die unter gleichen Bedingungen erhaltenen Homogentisinsäurewerte der Vor- und Nachperiode mit Gelatine allein.) In ähnlicher Weise dürfte die stark positive Stickstoffbilanz am ersten Tage dieser ganzen Versuchsreihe aufzufassen sein. So würde es sich am einfachsten erklären, weshalb die Gelatine in den ersten Tagen einen beträchtlich größeren Nutzeffekt entwickelt, als nach einiger Zeit. In dem Maße, in dem der Organismus seine zur «Ergänzung» der Gelatine zu «Eiweiß» verfügbaren Bausteine hergegeben hat, würden die mit der Gelatine zugeführten wertloser und unbrauchbarer. Mehr möchten wir vorläufig aus den vorliegenden Versuchen nicht herauslesen. Wir glauben, daß die wenigen Gesichtspunkte, die wir vorläufig entwickelt haben, genügen, um zu zeigen, mit welchem Erfolg Fragen des Eiweißstoffwechsels am Alkaptonuriker studiert werden können. Dieser Umstand ist von anderen Gesichtspunkten ausgehend in anderer Richtung bereits von Falta¹⁾ hervorgehoben worden. Unsere Resultate machen uns einerseits noch vorsichtiger in der Beurteilung von Stoffwechselversuchen, sie ermuntern uns jedoch auch andererseits zu weiteren Versuchen in ähnlicher Richtung.

Nachtrag: In der kürzlich gemeinschaftlich mit P. Rona (l. c.) veröffentlichten Arbeit über den Abbau einiger Dipeptide des Tyrosins und Phenylalanins bei einem Falle von Alkaptonurie ist erwähnt, daß subkutan zugeführtes Glycyl-l-Tyrosin die Homogentisinsäureausscheidung vermehrt. Der zu dieser

¹⁾ W. Falta, Der Eiweißstoffwechsel bei der Alkaptonurie. Habilitationsschrift 1904.

Schlußfolgerung führende Versuch ist in der mitgeteilten Tabelle zwar angeführt, jedoch nicht genauer bezeichnet. Er betrifft den 47. Tag. Ferner sei noch angeführt, daß wir auch bei diesem Falle von Alkaptonurie die Haare auf Tyrosin untersucht haben. Die gewonnene Menge an Tyrosin stimmt mit der bei der Hydrolyse von Haaren normaler Individuen gefundenen überein.

Diese Untersuchung ist zum Teil mit Hilfe der Jagow-Stiftung ausgeführt worden.
