

Über die Bildung und Zersetzung des Kreatins bei der Durchblutung überlebender Organe.

Von

R. Gottlieb und R. Stangassinger.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.)

(Der Redaktion zugegangen am 10. März 1908.)

Wir haben in einer früheren Mitteilung¹⁾ über Versuche berichtet, in denen wir das Verhalten des Kreatins und Kreatinins bei der Autolyse verschiedener Organe verfolgten. Es hat sich dabei gezeigt, daß einzelne Organe wie die Muskeln und Niere (Preßsaftversuche) in einem ersten Stadium der Autolyse reicher an Kreatin und Kreatinin werden, daß aber den gleichen Organen — der Leber, Niere und Milz, Nebenniere, Schilddrüse, Lunge²⁾ — auch in hohem Grade die Fähigkeit zukommt, Kreatin und Kreatinin bei der Autolyse zu zerstören oder weiter umzuwandeln. Bei längerer Dauer der Autolyse nimmt der Gehalt an Gesamtkreatinin (Kreatin plus Kreatinin) erheblich ab und zugesetztes Kreatinin unterliegt einer fortschreitenden Zerstörung. Das Verschwinden des präformierten Kreatins bei der Autolyse von Muskeln hatte übrigens, wie wir nachträglich durch freundliche Mitteilung Herrn Prof. Salkowskis erfuhren, auch schon Schwiening³⁾ bei der Digestion von Kaninchenmuskeln mit Chloroformwasser beobachtet, ohne diese Beobachtung jedoch weiter zu verfolgen.

Allen von uns untersuchten Organen (Preßsäften und Organextrakten) kommt die Fähigkeit zur Zersetzung des Kreatins und Kreatinins bei der Autolyse zu. Gleichzeitig beobachteten wir die Entstehung von Kreatinin aus zugesetztem Kreatin. Wir sind geneigt, diese Kreatininzunahme sowie die Zerstörung des Kreatins als fermentative Prozesse aufzufassen, die sich auch intra vitam in den Organen abspielen. Wenn wir diese aus-

1) Gottlieb und Stangassinger, Diese Zeitschrift, Bd. LII, S. 1, 1907.

2) Vgl. Stangassinger in der vorangehenden Mitteilung, S. 295.

3) Schwiening, Virchow's Arch., Bd. CXXXVI, S. 473, 1894.

giebige fermentative Zerstörung des Kreatins bei der Autolyse auf die Vorgänge in den lebenden Geweben übertragen dürfen, so könnte das Kreatin eine ungleich größere Rolle als intermediär auftretendes Stoffwechselprodukt spielen, als man bisher angenommen hat. Es könnte das Kreatin auch in anderen Organen als den Muskeln reichlich gebildet werden, und die Ursache für den im Vergleich zu anderen Organen soviel höheren Kreatingehalt des Muskels wäre vielleicht darin zu suchen, daß das Kreatin im Muskel nicht «frei» enthalten ist¹⁾ und deshalb nicht den gleichen Bedingungen der Zerstörung unterliegt, oder daß die Kreatinbildung im Muskel — besonders während der Arbeit — über die Vorgänge der weiteren Umwandlung überwiegt, während das in anderen Organen intermediär gebildete Kreatin günstigere Bedingungen für seine fermentative Zerstörung findet. Nicht allein in den Muskeln, sondern auch an anderen Stoffwechselstätten wäre demnach an das Freiwerden von Kreatin aus dem Abbau komplizierterer Verbindungen oder an seine Entstehung aus Vorstufen zu denken. Die Vorgänge der Kreatinbildung und Zerstörung könnten ähnlich wie bei der Harnsäure in den einzelnen Organen in verschiedener Weise nebeneinander ablaufen. Das Harnkreatinin würde aber nur den unzerstörten Rest dieses komplizierten Kreatinstoffwechsels darstellen.

Autolyseversuche fordern wenn möglich zu einer Ergänzung durch Versuche von kürzerer Dauer auf, in denen die Leistung der unversehrten Zellen unter Versuchsbedingungen untersucht wird, die sich den vitalen möglichst nähern. Wir haben deshalb Durchblutungsversuche an isolierten Organen angestellt, über die wir im folgenden berichten. Sie haben im allgemeinen gezeigt, daß sich bei der Durchblutung mit körperwarmem defibrinierten Blute die gleichen Veränderungen in dem Gehalte an Kreatin und Kreatinin innerhalb weniger Stunden abspielen, die sich bei der Autolyse nach tagelanger Dauer zeigen. Während wir mit diesen Untersuchungen beschäftigt waren, erschien eine Mitteilung von S. Weber²⁾ zur Kreatinfrage. Ausgehend von

¹⁾ Vgl. Urano. Hofmeisters Beitr., Bd. IX. S. 194, 1907.

²⁾ Siehe Weber, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. LVIII, S. 93, Dezember 1907.

der Untersuchung des Harns eines Tetanuskranken, in welchem Weber und Forschbach¹⁾ einen im Verhältnis zur N-Ausscheidung auffallend hohen Kreatiningehalt beobachteten, haben sich diese Autoren eingehend mit dem Verhalten des Kreatinstoffwechsels bei der Muskeltätigkeit beschäftigt. Weber durchleitete das Herz von Katzen und Hunden mit Ringerscher Lösung und konnte zeigen, daß bei guter Herztätigkeit nach 2½ — 4 stündiger Durchleitung 1,5—3,7 mg Kreatin plus Kreatinin (als Gesamtkreatinin bestimmt) vom Herzen an die Durchleitungsflüssigkeit abgegeben wurde, während dem ruhenden Muskel bei der Durchströmung kein Kreatin entzogen wird. Weber bediente sich wie auch wir der Folin'schen Methode zur Kreatin- und Kreatininbestimmung. Mit Rücksicht auf diese Versuche Webers haben wir von der beabsichtigten Durchblutung von Muskeln Abstand genommen und teilen in folgendem nur unsere Ergebnisse bei der Durchblutung von Leber und Niere mit. Wir haben über die Abnahme des Gesamt-Kreatinins bei der Durchblutung von Hundenerien und über Bildung und Zerstörung des Kreatins zu berichten, die sich bei der Durchblutung der Hundeleber je nach den angewandten Versuchsbedingungen nachweisen lassen.

Wir wandten den Durchleitungsapparat von Brodie²⁾ an, der sich sehr gut zu quantitativen Untersuchungen eignet.

Um die störende Wirkung des Schäumens zu verringern, wurde auf das Durchblutungsgefäß des Apparates, das zur Arterialisierung des Blutes dient, mittels eines guten Glasschliffes noch eine zweite etwa gleichgroße Hälfte als Verlängerung des Reservoirs angepaßt und das venöse Blut durch eine Glasröhre fast bis auf den Boden dieses vergrößerten Reservoirs geführt. Durch diese Anordnung wurde auch die quantitative Reinigung der Gefäße am Schlusse des Versuches erleichtert.

Die Analysen wurden nach dem in unserer früheren Mitteilung geschilderten Verfahren ausgeführt.³⁾

1) Siehe Weber und Forschbach, Zentralblatt für Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels, 1906, Nr. 18.

2) Brodie, Journal of physiology, Bd. XXIX, S. 266, 1903.

3) Zur Abspaltung des in der Niere festgehaltenen Kreatins wurde das Koagulum nach der Essigsäureextraktion nach dem auf S. 316 der vorhergehenden Arbeit von Stangassinger geschilderten Verfahren mit Salzsäure behandelt.

Zunächst seien die Resultate einiger Nierendurchblutungen in Form einer Tabelle wiedergegeben.

Wir haben die Nieren von Hungertieren mit dem Blute des gleichen Tieres durchleitet, dem 125—250 mg Kreatin zugesetzt war. Um der Gefäßverengung entgegenzuwirken und eine gute Durchflußgeschwindigkeit zu erzielen, wurde in zwei Versuchen auf je 100 ccm 0,2 Chloralhydrat von vornherein zugesetzt.²⁾ Die Durchblutungsdauer betrug $3\frac{3}{4}$ —5 Stunden. Der Kreatin- und Kreatiningehalt des Blutes und der durchbluteten Niere wurde nach der Durchleitung getrennt bestimmt. Zum Vergleiche mit den nach der Durchleitung erhaltenen Werten diente die Bestimmung in 200 ccm Blut, die ohne Durchleitung aufbewahrt waren, und die Bestimmung in der anderen Niere des gleichen Tieres.

Wie sich aus der Tabelle S. 326 ergibt, ließ sich in den drei gelungenen Versuchen dieser Anordnung eine ausgiebige Zerstörung von Kreatin plus Kreatinin und außerdem eine deutliche Umwandlung von Kreatin in Kreatinin während der Nierendurchblutung nachweisen. Es fanden sich nach $3\frac{1}{2}$ bis 5stündiger Durchblutung 31—59% des Gesamtwertes an zugesetztem und präformiertem Kreatin plus Kreatinin nicht wieder. Diese bis 135 mg betragende Menge des Gesamtkreatinins war demnach innerhalb der Versuchszeit zerstört oder weiter umgewandelt worden. Gleichzeitig war eine Verschiebung innerhalb des Gesamtwertes von Kreatin plus Kreatinin vor sich gegangen, indem anfänglich neben der großen Menge des dem Blute zugesetzten Kreatins nur eine geringe Menge von Kreatinin im Blute präformiert vorhanden war, während sich nach der Durchblutung bis 24% des zugesetzten und anfänglich vorhandenen Kreatins an Kreatinin vorfand.

Man könnte diese Zunahme des Kreatininwertes bei der leichten Überführbarkeit von Kreatin in Kreatinin als durch die Analyse vorgetäuscht ansehen; um der Niere das Kreatin vollständig zu entziehen, mußten wir das Organ durch Behandlung mit verdünnter Essigsäure aufschließen und dadurch könnte ein Teil des Kreatins in Kreatinin umgewandelt worden sein. Da aber die Analyse von Blut und Niere getrennt

²⁾ Vgl. Fr. Pfaff und Vejnix-Tyrode, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. XLIX, S. 324.

Nierendurchblutungsversuche mit Kreatinzusatz zum Durchleitungsblut (Hungertiere).

Ver- such Nr.	Ursprüng- licher Gehalt an	Kreatin- zusatz	Dauer der Durch- blutung	Nach der Durchleitung bestimmt						
				Kreatinin als solches gefunden in mg	Kreatinin- zunahme in mg	in % des An- fangs- gehalts an Krea- tin	Kreatin + Kreatinin (Gesamt- bestim- mung) in mg	Veränderung des Gesamtwertes Kreatin + Kreatinin in mg	in % des Anfangs- wertes	
1.	Carotislut 200 ccm	1,000	125 in 50 ccm H ₂ O	107,85	3 ³ / ₄ Stundt.	6,480	5,480	61,132	—	50,982
	Niere 44 g	1,072				2,454	1,382	10,454	+	7,032
	Summe . .	2,072				8,934	6,862	6,05	—	43,950
2.	Carotislut 400 ccm	1,408	250 in 100 ccm H ₂ O	215,70	5 Stunden	34,468	33,060	84,160	—	139,772
	Niere 30 g	0,930				5,606	4,676	7,364	+	4,250
	Summe . .	2,338				40,074	37,736	16,79	—	135,522
3.	Carotislut 500 ccm	1,850	250 in 100 ccm H ₂ O	215,70	4 Stunden	52,220	50,370	129,600	—	95,920
	Niere 46 g	1,459				5,400	3,941	28,928	+	24,172
	Summe . .	3,309				57,620	54,311	23,58	—	71,748

ausgeführt wurden und die überwiegende Kreatininzunahme auf die Blutanalyse entfällt, bei der die einfache Koagulation nach unseren Erfahrungen nicht in nennenswerter Weise zur Umwandlung von Kreatin und Kreatinin führt, so muß die Kreatininbildung auf die Durchleitung selbst bezogen werden.

Hingegen ist es nicht mit Sicherheit zu entscheiden, ob das Nierengewebe selbst an der Entstehung von Kreatinin aus Kreatin während der Durchleitung beteiligt ist. Wenn man nämlich Blut allein (ohne Organe) stundenlang bei Körpertemperatur in dem Durchblutungsapparat zirkulieren läßt, so entsteht bei Zusatz von 125 mg Kreatin zu 200 Blut nach 4 Stunden die erhebliche Menge von 39 mg Kreatinin, wie uns ein Kontrollversuch (Versuch 4, S. 328) lehrte, den wir hier anführen. Das Resultat des Versuches stimmt völlig mit unseren Autolyseversuchen überein, in denen wir im Blute die reichliche Gegenwart eines kreatininbildenden Ferments nachgewiesen haben. In dem Kontrollversuch mit Blut allein verschwindet ferner etwa 15% des Gesamtkreatinins während der 4stündigen Durchleitung. Wir führen dies auf die Gegenwart der in den Autolyseversuchen nachgewiesenen zerstörenden Fermente (Kreatase und Kreatinase) im Blute zurück. Wie aber der Vergleich des Blutversuchs mit den Resultaten der Nierendurchblutung zeigt, ist die Kreatinzerstörung bei dem Kontakt mit dem Gewebe der überlebenden Niere eine ungleich ausgiebigere.

Die Ergebnisse der Nierendurchblutungen decken sich somit völlig mit den Resultaten unserer auf einen viel längeren Zeitraum ausgedehnten Autolyseversuche; nur vermag die Niere bei der Durchblutung das gleiche in Stunden zu leisten, was sich bei der Autolyse des Organes erst nach Tagen ausprägt.

Bei der Durchblutung der **Leber** haben wir anfangs die gleiche Versuchsanordnung angewandt. Wir benutzten Hunde, die 24 Stunden gehungert hatten, und setzten die Durchblutung der Leber mit dem Mischblute des betreffenden Hundes und eines zweiten, der gleichfalls 24 Stunden vorher gehungert hatte, 4–5 Stunden lang fort. Die Analyse der Leber¹⁾ sowie des Blutes nach der Leberdurchleitung bot dabei einige Schwierigkeiten.

¹⁾ Über das dabei eingehaltene Verfahren vgl. die vorangehende Mitteilung von Stangassinger, S. 316, Anmerkung.

Doch sind diese Schwierigkeiten nicht imstande, das Resultat der Versuche zu trüben.

Wir sind schon bei den Autolyseversuchen mit Leberextrakten auf den Mißstand gestoßen, daß die nach unserem Verfahren gewonnenen Rückstände, in denen das Kreatinin enthalten ist, gerade bei der Leber fast immer eine rote Eigenfarbe zeigten, die nach der Aufnahme in Wasser bei der kolorimetrischen Kreatininbestimmung nach Folin die Farbe der Jaffeschen Reaktion vortäuschen mußte. Erlaubt ein genügender Kreatingehalt die starke Verdünnung der Farblösung, so fällt der durch die Eigenfarbe bedingte Fehler oft nicht mehr in die Grenzen der Bestimmbarkeit. Bei Verarbeitung der Lebersubstanz¹⁾ ist derselbe aber sehr störend, und da auch die Lösungen, die man bei der Analyse des Blutes erhält, das längere Zeit durch die Leber durchzirkuliert hat, vor der Anstellung der Jaffeschen Reaktion Eigenfarbe zeigen, so bedarf es einer speziellen Erörterung, inwieweit dieser Fehler unsere Resultate beeinflusst hat. Für einen Schluß auf Abnahme des Kreatins bei der Durchleitung der Leber kommt der Fehler natürlich gar nicht in Betracht, denn derselbe kann immer nur ein Plus vortäuschen. Für den Nachweis der Kreatinbildung in den später anzuführenden Versuchen läßt es sich aber berechnen, daß durch die Eigenfarbe der Lösungen, z. B. in Versuch Nr. 8 und Versuch Nr. 9, bei weitem nicht so viel Kreatinin vorgetäuscht werden konnte, als das tatsächliche Plus beträgt. Als den größten durch die Eigenfarbe bedingten Fehler haben wir nämlich bei den Analysen der Lebersubstanz einen Wert gefunden, der bei der kolorimetrischen Bestimmung etwa 10 mg Kreatinin vortäuschen könnte. Bei weiterer Verdünnung müßte dieser Fehler geringer werden, ohne daß bei dem reichlichen Kreatiningehalte der Lösungen die Genauigkeit der Kreatininbestimmung durch die Verdünnung leiden würde. Dennoch haben wir es in solchen Fällen vorgezogen, die Eigenfarbe vorher kolorimetrisch zu bestimmen, und haben diesen Wert ähnlich wie in den auf S. 14 der früheren Mitteilung²⁾ (Anmerkung) angeführten Autolyseversuchen durch eine Differenzbestimmung vor und nach Anstellung der Jaffeschen Reaktion berücksichtigt, indem wir den Wert als Korrektur von dem Kreatininwerte abzogen.

Eine gewisse Schwierigkeit liegt ferner in dem Fehlen eines einwandfreien Wertes für das in der Leber vor der Durchblutung präformierte Kreatin und Kreatinin. In den Nierenversuchen konnten wir mit einigem Recht den Gehalt der anderen Niere an Gesamtkreatinin auch für die in dem durchleiteten Organ vorgebildete Menge der beiden Körper in Anschlag

¹⁾ Vgl. Stangassinger in der vorangehenden Arbeit, S. 316.

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. LII, S. 1.

bringen: da dieser Wert im Vergleich zu dem Kreatinzusatz zum Blute unter allen Umständen ein geringer ist, so konnte aus etwaigen Differenzen zwischen der einen und anderen Niere kein großer Fehler entstehen. In den Leberversuchen waren wir dagegen genötigt, den Kreatingehalt der Leber anderer Hunde, die bei gleichem Fütterungszustand gehalten waren, zum Vergleiche heranzuziehen. Auch bei gut gefütterten Tieren enthält die Leber im Maximum 10 mg Gesamtkreatinin pro 100 g. Eine Überlegung des einzelnen Versuchesresultates gibt darüber Aufschluß, ob dieser Maximalwert von 10 mg pro 100 g für den Anfangsgehalt der Leber an Gesamtkreatinin das Ergebnis beeinflussen kann. Durch die Vernachlässigung dieses Wertes kann z. B. eine Verminderung von 15—20 mg Gesamtkreatinin im Durchblutungsversuch verdeckt werden; es verschwindet aber in den Versuchen Nr. 5 und Nr. 6 soviel mehr von der Gesamtmenge des zugesetzten und anfänglich vorhandenen Kreatins, daß die Zerstörung resp. Umwandlung auch deutlich zutage tritt, ohne daß man den ursprünglichen Kreatingehalt der Leber zu berücksichtigen braucht.

In der folgenden Tabelle stellen wir die Durchblutungsversuche zusammen, die wir an der Leber von Hungertieren und unter Zusatz von 250 mg Kreatin zum Durchleitungsblut angestellt haben. Sie ergeben eine bedeutende Abnahme des Gesamtkreatinins während der Durchleitung von $4\frac{1}{2}$ Stunden Dauer. Das in der Leber präformiert enthaltene Kreatin plus Kreatinin wurde dabei gar nicht in Anrechnung gebracht. Die Zerstörung des Kreatins bei der Durchleitung erscheint darnach geringer, als sie wirklich ist. Rechnet man den immerhin etwas willkürlich angenommenen Wert von 10 mg für 100 g Leber für das präformierte Gesamtkreatinin mit, so ist während des Versuches eine entsprechend größere Abnahme des Gesamtwertes anzunehmen.

In Versuch 7, in dem die Durchblutung nur $2\frac{1}{2}$ Stunden vor sich ging, ist die Kreatinabnahme weit geringer als in den Versuchen von längerer Dauer. Dies legte den Gedanken nahe, ob sich nicht bei kürzerer Dauer der Versuche eine Zunahme des Kreatins bei der Leberdurchblutung nachweisen ließe. Um

die übrigen Bedingungen möglichst in gleicher Weise einzuhalten, wie wir sie bei den bisher angeführten Leberdurchblutungen vor uns hatten, wurde in 3 weiteren Versuchen wiederum Kreatin dem Durchleitungsblute zugesetzt. Da jedoch zu erwarten war, daß Leber und Blut gut gefütterter Tiere reicher an den noch unbekanntem Vorstufen für die Kreatinbildung sein würden als die Gewebe von Hungertieren, so stellten wir diese weiteren Versuche an der Leber gut gefütterter Tiere an, die wir mit dem Mischblute des gleichen Hundes und eines zweiten gutgefütterten Hundes durchbluteten. In zwei Versuchen wurde das Blut $2\frac{1}{2}$ Stunden und in einem dritten, der unter sonst gleichen Bedingungen angestellt war, 5 Stunden lang durch die Leber geleitet. Wie die Tabelle S. 333 zeigt, war das Ergebnis eine deutliche Zunahme des Gesamtkreatinins bei der Durchleitung von $2\frac{1}{4}$ und $2\frac{3}{4}$ Stunden und ein ungefähres Gleichbleiben des Kreatinwertes in dem Versuch 10 von 5 Stunden Dauer, in welchem wir nach dem Ausfall der früheren Versuche mit längerer Durchblutungsdauer am Hungertiere eine sehr erhebliche Abnahme zu erwarten hätten.

Bei einer Kritik der Versuche 8 und 9, die gewiß noch weiterer Ergänzung bedürfen, ist vor allem zu erörtern, ob die Zunahme des Gesamtkreatinins nicht bloß eine scheinbare ist, d. h. durch den Fehler vorgetäuscht wird, daß wir den ursprünglichen Gehalt der durchleiteten Leber an Kreatin plus Kreatinin nicht kennen. Das gesamte Plus steckt am Schluß des Versuches in der allerdings auch strotzend mit kreatinbeschicktem Blut angefüllten Leber. Wir hätten von diesem Kreatiningehalte am Ende des Versuches den Anfangswert noch abzuziehen, den wir aber nur ungefähr nach den Analysen anderer Hundelebern abschätzen können. Nun unterliegt das Gesamtkreatinin in der Leber der Hunde zwar nicht unbedeutlichen Schwankungen; so fanden wir in zwei Lebern von zufällig gleichem Gewicht von 235 g einmal 17,376 und das andere mal 22,86 mg Gesamtkreatinin. Doch geht der Gehalt der kurz nach dem Tode der Tiere entnommenen Leber nicht über 10 mg pro 100 g Leber hinaus. Ziehen wir diesen Maximalwert als Korrektur von den in der Leber nach der Durch-

Leberdurchblutungen mit Zusatz von Kreatin zum Durchleitungsblut (gefütterte Tiere).

Ver- such Nr.	Ursprünglicher Gehalt an Kreatin + Kreatinin in mg Kreatinin	Kreatininzusatz		Dauer der Durchblutung	Nach der Durchleitung bestimmt	
		in mg Kreatinin aus- gedrückt	in mg Kreatinin		Kreatin + Kreatinin in mg Kreatinin	Veränderung des Gesamt- wertes in % des Anfangs- wertes in mg Kreatinin
8.	Carotisblut 600 ccm	9,660	250	2 1/4 Stunden	170,000	- 55,366
	Leber ca. 250 g Summe . .	höchstens 25,0 , 34,660	in 100 ccm H ₂ O		152,734	+ 127,734
9.	Carotisblut 435 ccm	8,665	250	2 3/4 Stunden	168,320	- 56,045
	Leber ca. 180 g Summe . .	höchstens 18,0 , 26,665	in 100 ccm H ₂ O		103,378	+ 85,378
10.	Carotisblut 660 ccm	10,692	250	5 Stunden	216,000	- 10,392
	Leber 235 g Summe . .	höchstens 23,0 , 33,692	in 100 ccm H ₂ O		20,944	- 2,056

leitung gefundenen Werte ab, so ergibt sich immer noch ein beträchtliches Plus in den Versuchen Nr. 8 von 72 mg. in Versuche Nr. 9 von 29 mg.

Unter günstigen Bedingungen läßt sich also bei der Durchblutung der Leber eine Zunahme des Gesamtkreatinins nachweisen. Welche Bedingungen sind es nun, unter denen die früher erwiesene Kreatinzerstörung, und welche sind es, unter denen die Kreatinbildung zutage tritt?

Versuch 10 zeigt jedenfalls, daß der Ausfall im wesentlichen von der Dauer der Durchblutung abhängt. Zu diesem Versuche verwandten wir gleichfalls die Leber eines gut gefütterten Hundes und das Blut solcher Tiere. Dennoch findet sich nach 5stündiger Durchblutung kein Plus an Gesamtkreatinin, sondern unter Berücksichtigung des in der Leber vermutlich enthaltenen Anfangswertes, wenn wir das Maximum für denselben annehmen, sogar eine Kreatininabnahme.

Eine zweite, nicht weniger wichtige Bedingung für den Ausfall der Versuche scheint aber der Ernährungszustand der Versuchstiere zu sein, von denen Leber und Blut stammen. Die 5stündige Durchleitung wie in Versuch 10 hätte bei Hungerblut und Hungerleber nach der Analogie mit den früher besprochenen Versuchen Nr. 5 und 6 eine viel erheblichere Zerstörung von Kreatin ergeben müssen. Hingegen zeigt Versuch 7, daß auch bei der Durchblutung der Hungerleber die Abnahme des anfänglich vorhandenen Wertes nach $2\frac{1}{2}$ Stunden erst eine sehr geringe ist. Wir können noch einen weiteren Versuch (S. 335) mitteilen, in welchem wir eine Hungerleber ohne Zusatz von Kreatin zum Durchleitungsblute $2\frac{1}{4}$ Stunden lang durchbluteten und eine deutliche Zunahme des Gesamtkreatinins feststellen konnten.

Zur Deutung dieser Ergebnisse bei der Leberdurchblutung ist wohl anzunehmen, daß Blut oder Leber oder beide Vorstufen das Kreatin enthalten, aus denen dasselbe entweder bei der Durchleitung der Leber abgespalten wird, oder aus denen es sich im überlebenden Organe bildet. Es überwiegt offenbar bei der Leberdurchblutung anfänglich die Kreatinbildung über die Vorgänge der Zerstörung. Erst wenn die Vorstufen erschöpft sind, tritt die Kreatinzerstörung rein hervor. Bei der

Leberdurchblutung ohne Zusatz von Kreatin zum Durchleitungsblut (Hungertiere).

Ver- such Nr.	Ursprünglicher Gehalt an Kreatin + Kreatinin in mg Kreatinin	Dauer der Durch- blutung	Nach der Durchblutung bestimmt			
			Kreatin- + Krea- tinin in mg Krea- tinin	Veränderung des Gesamtwertes Kreatin + Kreatinin in mg des Anfangs- wertes		
11.	Carotisblut 650 ccm	2 1/4 Stund.	12,571	26.795	+ 14,224	
	Leber 235 g [höchstens 23,0!]		44.141	+ 21,141		
	Summe . . .		35,571	70,936	+ 35,365	+ 100

Leber des gefütterten Tieres ist dies erst später der Fall. Im Blute oder der Leber gut gefütterter Tiere ist eben eine größere Menge dieser Vorstufen anzunehmen. Selbst nach 5stündiger Durchblutung ist deshalb die weitere Umwandlung des anfänglich gebildeten Kreatins noch nicht weit vorgeschritten. Bei der Durchblutung von Hungerleber mit Hungerblut sind die Vorstufen hingegen schon früher erschöpft und nur bei kurzer Dauer der Durchleitung läßt sich die Zunahme erkennen (Versuch 11), während nach 4–5stündiger Durchblutung die Abnahme des Gesamtkreatinins desto deutlicher hervortritt.

Leider erfordert eine zuverlässige Kreatin- und Kreatininbestimmung im Blute so große Blutmengen, daß es uns bisher nicht möglich war, die einzelnen Phasen des vermuteten Vorgangs in einem Versuche zu verfolgen und unsere Annahmen dadurch zu erweisen. Auch sind die Versuche noch durch Durchblutung von Hungerleber mit dem Blute eines gefütterten Hundes sowie der Leber eines gefütterten Hundes mit Hungerblut zu ergänzen, um über die Herkunft der Vorstufen etwas aussagen zu können. Vielleicht wird auch die Durchblutung der Niere gefütterter Tiere ähnliche Verhältnisse ergeben, wie wir sie bei der Leber fanden.

Halten wir die Ergebnisse unserer Leberdurchblutung mit der Feststellung von Weber zusammen, daß das arbeitende

Warmblüterherz Kreatin an die Durchströmungsflüssigkeit abgibt, so erscheint es wahrscheinlich, daß recht verschiedene Organe als Orte der Entstehung des Blutkreatins in Betracht kommen. Die Bildung von Kreatin bei der Durchleitung der Leber gutgefütterter Tiere erscheint in den Versuchen Nr. 8, 9 und 11 recht erheblich. Dabei weist aber die Abnahme des Kreatins bei längerer Dauer des Versuches darauf hin, daß wir wohl von Anfang an neben der Bildung auch weitere Umwandlung des gebildeten Kreatins zu vermuten haben; die letztere überwiegt freilich erst nach dem allmählichen Verbrauch der Vorstufen, läßt aber wohl in jedem Stadium die Größe der Kreatinbildung kleiner erscheinen, als sie in Wirklichkeit sein dürfte.

Es ist deshalb wohl möglich, daß die Leber *intra vitam* eine Hauptbildungsstätte des Kreatins darstellt. Ob es sich dabei um eine synthetische Entstehung des Kreatins aus Vorstufen handelt, oder um ein Freiwerden durch Abspaltung aus größeren Komplexen, darüber sagen unsere Versuche nichts aus. Jaffe¹⁾ konnte die Umwandlung von Glycoeyamin in Kreatin durch einen Methylierungsprozeß im Organismus des Kaninchens nachweisen und sprach bei der Diskussion der Frage, welche Vorstufen beim Abbau der Eiweißkörper der Kreatinsynthese vorausgehen, die Vermutung aus, daß Guanidin oder Methylguanidin als Vorstufen der Kreatinsynthese in Betracht kommen können. Es läge nahe, in der Leber den Ort solcher Kreatinsynthesen zu sehen.

Die Autolyse- wie die Durchblutungsversuche zeigen, daß die Leber des Hundes auch als Kreatinzerstörungsorgan in Betracht kommt. Weitere Untersuchungen müssen erst lehren, welche Rolle ihr einerseits als Bildungsstätte und andererseits als Ort der Kreatinzersetzung im Organismus zufällt. Jedenfalls scheint nach dem Ausfall der Autolyseversuche die Kreatinzerstörung und -umwandlung in den verschiedensten Organen eine recht umfangreiche zu sein. Daß sich dies auch *intra vitam* nicht anders verhält, können wir durch einen Versuch von Nierenexstirpation am Hunde belegen. Wenn die Ausscheidung von Kreatinin durch die Niere der wichtigste Weg für die Beseitigung des Kreatins wäre, so müßte man nach Nierenexstir-

¹⁾ Jaffe, Diese Zeitschrift, Bd. XLVIII, S. 430, 1906.

pation bei Tieren, welche die Operation in gutem Zustande tagelang überleben, eine bedeutende Anhäufung von Kreatin im Blute erwarten. Der Versuch zeigt aber, daß das Kreatinzerstörungsvermögen der Organe ein so großes ist, daß eine Zunahme an Gesamtkreatinin im Blute 6 Stunden nach doppelseitiger Nierenexstirpation überhaupt noch nicht nachweisbar ist, und daß sich die Zunahme auch 48 Stunden nach dem Überstehen der Operation noch in mäßigen Grenzen bewegt. Wir verbluteten in einem derartigen Versuche einen Hund, der 48 Stunden nach der gut überstandenen doppelseitigen Nephrectomie (die Sektion ergab keinerlei Zeichen von Peritonitis) noch nicht urämische Erscheinungen zeigte: es ergab sich eine Zunahme des normalen Gehaltes an Gesamtkreatinin von 2,5 bis 3,0 mg pro 100 Blut auf 8,3 mg pro 100 Blut. Der Kreatininhalt des Blutes hat also deutlich zugenommen, aber die Zunahme ist doch nicht sehr erheblich. Es ist demnach zu vermuten, daß die Zerstörung des Kreatins auch ohne seine Ausscheidung genügt, um den Organismus vor einer Anhäufung des Kreatins zu bewahren. Die Verhältnisse liegen wiederum ähnlich wie bei der Harnsäure, da nach den Versuchen von Burian und Schur¹⁾ die Uricolyse in den Organen nach Nierenexstirpation imstande ist, trotz mangelnder Ausscheidung jede Anhäufung der Harnsäure zu verhindern.

Unsere Versuche bringen nur einen ersten Anfang einer Topographie des Kreatinstoffwechsels in den verschiedenen Organen des Hundes. Mit Sicherheit ist durch dieselben festgestellt, daß Leber und Niere Orte der Kreatinzerstörung resp. -umwandlung sind. Als Stätte der Kreatinbildung lassen unsere Durchblutungsversuche die Leber erkennen, wenn wir auch bisher nur über wenige Versuche verfügen, in denen die Bedingungen (Fütterung der Tiere, kurze Dauer des Versuches) so gewählt waren, daß eine Zunahme des Kreatins auch neben der gleichzeitigen Zerstörung hervortreten konnte. Der Nachweis der Kreatinbildung und der Kreatinzerstörung in der Leber findet aber seine Ergänzung in den in der vorhergehenden Arbeit mitgeteilten Autolyseversuchen.

¹⁾ Burian und Schur, Pflügers Archiv, Bd. LXXXVII, S. 306.