

## Die Ausscheidung von parenteral zugeführtem Kreatin bei Säugetieren.

Von

C. A. Pekelharing und C. J. C. Van Hoogenhuyze.

(Der Redaktion zugegangen am 16. Oktober 1910.)

Während früher das im Harn vorkommende Kreatinin ohne weiteres als von Kreatin herstammend betrachtet wurde, ist in den letzten Jahren von einigen Forschern, Folin,<sup>1)</sup> Mellanby,<sup>2)</sup> Lefmann,<sup>3)</sup> gegen diese Auffassung Zweifel erhoben. Van Hoogenhuyze und Verploegh<sup>4)</sup> aber fanden bei ihren Selbstversuchen einen, wenn auch nur kleinen Teil von per os eingenommenem Kreatin im Harn als Kreatinin wieder und konnten, in Gegensatz zu Mellanby, die Befunde von Gottlieb und Stangassinger (Anhydrierung von Kreatin durch bakterienfreie Extrakte von Leber, Niere und Milz) bestätigen. Auch hoben sie hervor, daß die von Folin und Lefmann mitgeteilten Zahlen nicht imstande sind, die von diesen Forschern in der erwähnten Hinsicht gemachten Folgerungen genügend zu begründen. Neuerdings haben auch Cathcart<sup>5)</sup> und Noel Paton<sup>6)</sup> die Entstehung von Kreatin und von Kreatinin im Organismus unabhängig von einander für höchst unwahrscheinlich erklärt.

Die Ergebnisse der Untersuchungen über die Ausscheidung von Kreatinin und von Kreatin beim Menschen unter normalen und abnormalen Verhältnissen scheinen uns am besten und am einfachsten zu erklären zu sein durch die Annahme,

1) Festschrift, O. Hammarsten gewidmet, 1906.

2) Journal of Physiol., Bd. XXXVI, S. 447.

3) Diese Zeitschrift, Bd. LVII, S. 476.

4) Ibid., Bd. LVII, S. 161, Bd. LIX, S. 101.

5) Journal of Physiol., Bd. XXXIX, S. 311.

6) Ibid., S. 485.

daß Kreatin im Stoffwechsel — nicht nur in den Muskeln, sondern auch in anderen Organen — aus Eiweiß entsteht und, in den Kreislauf gelangt, bei Säugetieren wenigstens, teilweise unter Oxydation weiter zersetzt, zum anderen Teil, in erster Linie in der Leber, in Kreatinin umgesetzt wird, welches dann größtenteils durch die Nieren ausgeschieden wird. Auch neuere Beobachtungen von Ten Doesschate und Van Hoogenhuyze über das Vorkommen von Kreatin im Harn bei Schwangeren, insbesondere bei Eklampsie,<sup>1)</sup> stimmen mit dieser Auffassung überein. Früher ist schon von uns bemerkt worden, daß in dieser Weise auch das Vorkommen von Kreatin im Harn bei Nahrungsentziehung erklärt werden kann, nachdem dann die Verdauungsorgane und also auch bestimmte Leberfunktionen außer Tätigkeit gesetzt werden, sodaß erwartet werden darf, daß dann das in den Kreislauf gelangte Kreatin nicht so gut wie anders anhydriert werden kann.<sup>2)</sup> Nun hat Cathcart gefunden, daß beim Hunger Zufuhr von Kohlenhydraten das Verschwinden des Kreatins aus dem Harn zur Folge hat, Zufuhr von Fett dagegen nicht<sup>3)</sup> — ein Befund, der unserer Auffassung sicher nicht widerspricht, nachdem die Resorption von Kohlenhydraten aus dem Darm die Leberzellen zu kräftiger Wirkung bringt, während das Fett zwar, vom Darm aus, Gallenabsonderung hervorrufen kann, aber ohne mit der Leber in Beziehung zu treten, durch die Chylusgefäße dem Blut zugeführt wird.

Es schien uns inzwischen wünschenswert, aufs neue die Ausscheidung von Kreatin und Kreatinin nach Kreatinzufuhr zu untersuchen und zwar nach parenteraler Zufuhr, da gegen die früher mitgeteilten, hierauf bezüglichen Beobachtungen von Van Hoogenhuyze und Verploegh, und ebenso gegen diejenigen von Plimmer, Dick und Lieb,<sup>4)</sup> eingewendet werden kann, das per os aufgenommene Kreatin sei vielleicht schon im Verdauungstraktus, vor der Resorption, in irgend einer Weise verändert worden.

<sup>1)</sup> Werden bald veröffentlicht werden.

<sup>2)</sup> Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels, 1909, Nr. 8.

<sup>3)</sup> l. c.

<sup>4)</sup> Journal of Physiol., Bd. XXXIX, S. 98.

Wir haben Versuche bei Kaninchen und bei einem Hund angestellt. Die Kaninchen wurden in einem Käfig gehalten, dessen Boden von einer mit zahlreichen kleinen Löchern versehenen Ebonitplatte gebildet wurde. Darunter befand sich eine schräg gestellte Glasplatte, welche den Harn, ohne Verunreinigung mit Kot, nach einem Becherglas abführte. Das Glas wurde jeden Tag morgens um 9 Uhr gewechselt und der gesammelte Harn wurde dann gemessen und weiter untersucht. Das Kreatinin und das Kreatin wurden in der bekannten Weise, nach Folin, bestimmt.

Der Harn eines in der gewöhnlichen Weise gefütterten Kaninchens enthält immer, neben Kreatinin, eine geringe Menge Kreatin. Das ist die Folge der alkalischen Reaktion des Harnes. Denn wenn die Nahrung so gewählt wurde, daß das Tier sauren Harn ausschied — wir gebrauchten dazu Brot und Brei von Maismehl —, so wurde, ebenso wie beim Hund und beim Menschen, nur Kreatinin und kein Kreatin im Harn gefunden. Man darf wohl annehmen, daß bei der gewöhnlichen Nahrung das im Harn enthaltene Kreatin nicht als solches von den Nieren sezerniert, sondern erst beim Verbleib des alkalischen Harns in der Blase aus Kreatinin gebildet worden ist. Um das Weiterstreiten dieser Veränderung in dem schon entleerten Harn zu verhindern, wurde jeden Tag in das zum Auffangen des Harns bestimmte Becherglas 9 ccm 10%ige Essigsäure gebracht.

Mehrere Kaninchen erwiesen sich für unseren Zweck als ungeeignet, da nämlich die Harnausscheidung zu unregelmäßig stattfand, bisweilen sogar volle 24 Stunden ausblieb. Bei drei Tieren war aber die Ausscheidung regelmäßig genug zur Beurteilung des Einflusses vom eingeführten Kreatin, wie aus dem folgenden hervorgeht.

An den in der Tabelle angegebenen Tagen wurde Kreatin in Ringerscher Lösung injiziert, subcutan, oder in eine Ohrvene. Nur einmal wurde dabei Kreatin gebraucht, so wie es von Merck geliefert war, welches 16% Kreatinin enthielt. In allen anderen Fällen wurde Kreatin injiziert, welches mittels Auswaschen mit heißem Alkohol vollständig von Kreatinin befreit war. An 6 Tagen wurde zwischen 9 Uhr morgens und 6 Uhr

Tabelle I.

Kaninchen I erhielt als Nahrung: erst Mohrrüben, Kohlrabi und Heu, dann statt Heu frisch geschnittenes Gras; später Brot und Gras.  
Körpergewicht schwankend um 2 kg.

Tag	Harn ccm	Kreatinin		Krea- tin
		präfor- miert	total	
1. Reihe				
1	93	55	69,5	14,5
2	132	56	72,3	16,3
3	150	60	74,1	14,1
4	118	58,3	70	11,7
5	89	59,2	72	12,8
6	110	63	75,6	12,6
7	104	67,9	120,4	52,5 <sup>1)</sup>
8	106	46,6	55	8,4
9	82	46,8	49,8	3
10	102	68,9	86,1	17,2
11	89	56,4	114,4	58 <sup>2)</sup>
12	136	63	82	19
13	139	70	80,4	10,4
14	121	50	56,6	6,6
2. Reihe				
1	108	71,7	79,6	7,9
2	88	54	57,5	3,5
3	113	64,4	71,5	7,1
4	116	78,3	85,4	7,1
5	108	68,3	69	0,7
6	112	60,8	65	4,2
7	144	104,1	155,5	51,4 <sup>3)</sup>
8	135	69,2	75,9	6,7
9	118	67,3	69,6	2,3
10	126	79,7	85	5,3

Tag	Harn ccm	Kreatinin		Krea- tin
		präfor- miert	total	
2. Reihe				
11	112	70,2	80,1	9,9
12	116	84,2	92,8	8,6
13	120	77,5	85,9	8,1
14	94	62,1	74,6	12,5
15	154	90,4	134,2	43,8 <sup>4)</sup>
16	100	72,3	76,4	4,1
17	104	58,5	58,8	0,3
18	90	70	75,9	5,9
19	90	71,4	79,7	8,3
20	90	77,5	81	3,5
21	105	96,6	130	33,1 <sup>5)</sup>
22	80	70,5	78	7,5
23	50	54,8	61,4	6,6
24	46	54	56,2	2,2
25	58	68,1	116,5	48,4 <sup>6)</sup>
26	70	69,1	88,6	19,5
27	36	37,6	39,4	1,8
28	78	56,9	63,1	6,2
29	70	65,9	70	4,1
30	67	60,3	110,4	50,1 <sup>7)</sup>
31	90	74,4	76,7	2,3
32	99	68,8	72,5	3,7
33	120	69,4	74,7	5,3
34	122	61,7	66,7	5
35	98	82,8	151,6	68,8 <sup>8)</sup>

<sup>1)</sup> 5×19 mg Kreatin in 8 Std.

<sup>2)</sup> 5×19 » » » 8 »

<sup>3)</sup> 5×19 » » » 8 » (16% Krmm.).

<sup>4)</sup> 5×19 » » » 8 »

<sup>5)</sup> 5×19 mg Kreatin in 8 Std.

<sup>6)</sup> 95 mg subcutan auf einmal

<sup>7)</sup> 95 » » » »

<sup>8)</sup> 5×19 mg subc. in 8 Std.

Tabelle I.

Fortsetzung.

Tag	Harn ccm	Kreatinin		Krea- tin
		präfor- miert	total	
2. Reihe				
36	115	51,7	54,7	3
37	96	65,8	72	6,2
38	62	55,4	60,4	5
39	64	61,2	67,9	6,7
40	58	76,2	146,4	70,2 <sup>1)</sup>
41	42	46,4	48,9	2,3
42	58	76,9	85,3	8,4
43	30	33,8	36,8	3

Tag	Harn ccm	Kreatinin		Krea- tin
		präfor- miert	total	
2. Reihe				
44	62	59,7	66,1	6,4
45	68	67	68	1
46	50	50,6	56,6	5
47	82	63,8	132,6	68,8 <sup>2)</sup>
48	52	52,8	57,3	4,5
49	38	40,5	45,5	5
50	40	36	41	5

abends, mit Zwischenräumen von 2 bis 3 Stunden, fünfmal 4,75 ccm einer Lösung unter die Haut injiziert, welche auf 25 ccm 100 mg Kreatin enthielt, an 2 Tagen wurden 95 mg in 9,5 ccm auf einmal subcutan gegeben und an 2 anderen Tagen wurden 100 mg in 10 ccm in eine Ohrvene injiziert.

Die am Tage der Einspritzung angegebenen Zahlen beziehen sich, wie aus dem oben Gesagten hervorgeht, auf den von 9 Uhr morgens dieses Tages bis 9 Uhr des folgenden Tages entleerten Harn.

Nur einmal, nach der zweiten Injektion der ersten Reihe, wurde keine vermehrte Kreatininausscheidung beobachtet. Die gefundene Kreatininmenge war sogar noch kleiner als am Tag vor der Injektion. Zwar stieg sie in den beiden folgenden Tagen an, irgend ein Einfluß der Injektion konnte aber nicht beurteilt werden, da das Tier erkrankt war. Es litt an Darmkatarrh und die Kreatininausscheidung zeigte mehr als eine Woche lang sehr große Schwankungen. Nachdem das Heu im Futter durch frisches Gras ersetzt war, wurde das Tier bald wieder hergestellt und der Versuch konnte fortgesetzt werden.

In den fünf anderen Fällen, wo das Kreatin allmählich

<sup>1)</sup> 100 mg Ohrvene.

<sup>2)</sup> 100 mg Ohrvene.

in kleinen Dosen unter die Haut gespritzt wurde, enthielt jedesmal der Harn am Tage der Injektion mehr Kreatinin als an einem der Tage der Vorperiode.

Zur leichteren Übersicht stellen wir hier die Zahlen zusammen.

Tag der Injektion	mg	Vorperiode		
		Dauer Tage	Mittel mg	Maximum mg
7.1. Reihe	67,9	6	58,9	63,0
7.2. „	104,1	6	66,0	78,3 <sup>1)</sup>
15. „	90,4	7	73,0	84,2
21. „	96,6	5	69,9	77,5
35. „	82,8	3	66,6	69,4

In den beiden Fällen, wo 95 mg Kreatin auf einmal subcutan eingeführt wurden, war der Unterschied weniger deutlich. Zwar war die Kreatininausscheidung am Tag der Injektion und am darauf folgenden Tag höher als das Mittel der vorigen Tage, das Maximum der Vorperiode war aber noch höher. Auffallend ist es, daß in beiden Fällen die Kreatininzahl zwei Tage lang hoch blieb, und daß im ersten Fall (25. Tag der 2. Reihe) am zweiten Tag auch noch 19,5 mg Kreatin (als Kreatinin berechnet) ausgeschieden wurde.

Nach der Einspritzung in die Ohrvene wurde das erstmal (40. Tag, 2. Reihe) eine deutliche Vermehrung der Kreatininausscheidung beobachtet: 76,2 mg gegen ein Mittel von 58,5 und ein Maximum von 65,8 mg in der Vorperiode. Das folgende Mal (47. Tag) aber war das Resultat nicht eindeutig. Zwar betrug die Ausscheidung am Tag der Injektion 63,8 mg Kreatinin gegen ein Mittel der Vorperiode von 55,7 mg, die Ausscheidung war aber in der Vorperiode unregelmäßig und betrug einmal 67, ein anderes Mal sogar 76,9 mg.

Aus diesen Beobachtungen geht also hervor, daß das Kaninchen imstande war, in den Kreislauf eingeführtes Kreatin

<sup>1)</sup> Auch wenn man das miteingeführte Kreatinin, etwa 15 mg, in Abzug bringt, ist die Kreatininmenge größer als in der Vorperiode.

in Kreatinin zu verändern: daß man aber, um schlagende Ergebnisse zu erhalten, die natürlichen Verhältnisse möglichst getreu nachahmen und das Kreatin nicht in größeren Mengen zugleich, sondern allmählich, in kleinen Portionen einverleiben muß.

Wie erwartet werden konnte, wurde ein Teil des eingeführten Kreatins nicht im Harn zurückgefunden. Von den 95 mg Kreatin (nahezu 82 mg Kreatinin entsprechend) erschien nach der portionenweisen Injektion nach Abzug des mittleren Kreatin-gehalts des Harns der vorigen Tage einmal 64,1 mg Kreatin, in den anderen Versuchen kaum die Hälfte oder noch weniger (als Kreatinin berechnet) im Harn. Nach der subcutanen Injektion auf einmal betrug die ausgeschiedene Kreatinmenge im ersten Fall 57, im zweiten 46 mg, während nach unmittelbarer Einspritzung von 100 mg Kreatin (= 87 mg Kreatinin) in das Blut das erstemal 65, das zweitemal 64,4 mg Kreatin im Harn zurückgefunden wurde. Die täglichen Schwankungen der Kreatinin- und der Kreatinausscheidung machen es unmöglich, genau zu berechnen, wie viel von dem einverlebten Kreatin verschwunden ist; so viel aber darf aus den Zahlen wohl abgeleitet werden, daß auch für das Verschwinden, aller Wahrscheinlichkeit nach also für die Zersetzung des Kreatins die Verhältnisse günstiger sind, wenn dieser Stoff allmählich, in kleinen wiederholten Dosen in den Kreislauf kommt, als wenn das Blut plötzlich damit überladen wird.

Bei Kaninchen II wurden ähnliche Ergebnisse erhalten (s. Tab. II).

In zwei Versuchen, am 5. und am 12. Tage, wurde, zwischen 9 Uhr morgens und 6 Uhr abends, mit Zwischenräumen von 2—3 Stunden, fünfmal je 20 mg in 5 ccm Ringerscher Lösung gelöstes Kreatin subcutan eingespritzt. Das erstemal kam von den 100 mg injizierten Kreatins etwa 40 mg Kreatinin im Harn zum Vorschein und dabei 17,8 mg unverändertes Kreatin. Am zweiten Tag war die Kreatininausscheidung wieder etwa 15 mg höher als zuvor: die Kreatinmenge war jetzt aber nicht mehr erhöht. Im zweiten Versuch war die Ausscheidung von Kreatinin und von Kreatin am Tag der Injektion außergewöhnlich niedrig, am folgenden Tag aber enthielt der Harn soviel Krea-

tinin, daß an diesen zwei Tagen zusammen der Betrag ansehnlich höher war als zuvor: 334,2 mg (= 167,1 mg pro Tag), gegen 554,6 mg (= 110,9 mg pro Tag) in den 5 vorangehenden Tagen. Kreatin wurde jetzt sehr wenig, etwa 4 mg mehr als zuvor, ausgeschieden.

Tabelle II.

Kaninchen II. Nahrung: Brot und Mohrrüben.  
Körpergewicht schwankend um 3 kg.

Tag	Harn ccm	Kreatinin		Krea- tin
		präfor- miert	total	
1	109	102,7	112,7	10
2	114	103,8	111	7,2
3	124	106,3	112,6	6,3
4	114	109,1	116,1	7
5	162	144,2	162	17,8 <sup>1)</sup>
6	104	122,1	127,6	5,5
7	152	112	121,6	9,6
8	132	116	122	6
9	136	103,3	112	8,7
10	112	115,3	120,3	5
11	168	108	114,4	6,4
12	120	79	84,5	5,5 <sup>2)</sup>

Tag	Harn ccm	Kreatinin		Krea- tin
		präfor- miert	total	
13	210	165,2	175	9,8
14	74	103,3	105,2	1,9
15	104	102,7	105,8	3,1
16	124	103,5	106,2	2,7
17	132	97,9	104,9	7
18	114	107,3	114	6,7
19	70	25,8	46,2	20,4
20	160	185,1	240	54,9
21	126	118,7	125,9	7,2
22	152	101,3	108,3	7
23	112	99,1	105,2	6,1

Als dagegen bei diesem Kaninchen, am 19. Tag, 100 mg Kreatin in 10 ccm Ringerscher Flüssigkeit gelöst, mittels Injektion in eine Ohrvene auf einmal in die Blutbahn gebracht wurde, enthielt der Harn desselben Tages, neben einer außerordentlich kleinen Menge Kreatinin, schon etwa 15 mg Kreatin mehr als das Mittel der vorigen Tage, während am folgenden Tag die Kreatininmenge kaum ausreichte zum Ausgleich des Defizits des vorigen Tages, und etwa 50 mg Kreatin mehr, als das Mittel der Vorperiode im Harn gefunden wurde.

<sup>1)</sup> 5 × 20 mg Kreatin subcutan in 8 Stunden.

<sup>2)</sup> 5 × 20 „ „ „ „ 8 „

<sup>3)</sup> 100 mg Kreatin Ohrvene.

Auch hier stellte es sich also heraus, daß die Verhältnisse sowohl für die Anhydrierung als für die Zerstörung des injizierten Kreatins viel günstiger sind, wenn dieser Stoff allmählich in den Kreislauf gebracht wird, als wenn das Blut plötzlich damit überladen wird.

Bei einem dritten Kaninchen, das mit Brot und Brei von Maismehl gefüttert wurde, und das demzufolge sauren, kreatin-freien Harn ausschied, war nur einmal ein Versuch möglich, infolge der bei diesem Tier meistens sehr unregelmäßigen Harnentleerung.

Tabelle III.  
Kaninchen III. Körpergewicht 2.5 kg.

Tag	Harn ccm	Kreatinin		Krea- tin	Tag	Harn ccm	Kreatinin		Krea- tin
		präfor- miert	total				präfor- miert	total	
1	168	194	194,1	—	6	150	113	112	—
2	66	110	111,8	—	7	132	194,2	227,5	33,3
3	70	124,6	126	—	8	—	—	—	—
4	80	125	124,7	—	9	88	203,6	214	10,4
5	116	117,5	118	—	10	50	137	137,3	—

Am 7. Tag wurde, im Verlauf von 8 Stunden, fünfmal 20 mg Kreatin subcutan injiziert. Denselben Tag wurde gerade ein Drittel davon als solches wieder ausgeschieden. Am folgenden Tag entleerte das Tier gar keinen Harn und am darauf folgenden Tag wurden noch 10,4 mg Kreatin im Harn gefunden. Daß die Kreatininausscheidung infolge der Einspritzung vermehrt war, kann, auch bei den erheblichen Schwankungen der Kreatininmengen, wohl kaum bezweifelt werden.

Schließlich haben wir einige Versuche bei einem Hund angestellt. Das Tier wurde in einem Meyerschen Stoffwechsellkäfig gehalten, welcher das Auffangen des Harns ohne Verunreinigung mit Kot ermöglichte. Ebenso wie bei den Kaninchen wurde der gesammelte Harn jeden Morgen um 9 Uhr zur Untersuchung weggenommen. Die Injektionen wurden jedesmal subcutan gemacht, mit einer 1%igen Kreatinlösung in Ringerscher Flüssigkeit. Folgende Tabelle enthält die Befunde.

Tabelle IV.

Hund. Nahrung: Brot und täglich ein Hühnerei. + 7,5 kg.

Tag	Harn ccm	Kreatinin		Krea- tin	Tag	Harn ccm	Kreatinin		Krea- tin
		präfor- miert	total				präfor- miert	total	
1. Reihe					2. Reihe				
1	151	149	150	—	1	118	157	156,7	—
2	140	144	143,5	—	2	151	150	149,9	—
3	68	76,4	94,4	18 <sup>1)</sup>	3	108	149	149,3	—
4	172	199	204	5	4	44	101	101,9	—
5	198	233,8	214	—	5	128	201,5	202	—
6	126	142	141,9	—	6	110	169	209	40 <sup>5)</sup>
7	140	141	140	—	7	74	133	133,6	—
8	136	154	155,2	—	8	72	115	116	—
9	165	157	156	—	9	148	231	232	—
10	76	100,9	173	72,1 <sup>2)</sup>	10	80	141	140,8	—
11	178	219,3	220	—	11	120	149	150,4	—
12	136	159,7	160	—	12	96	136	136,7	—
13	120	141	140,9	—	13	65	134,4	135,6	—
14	135	150,7	151,7	—	14	76	126,8	185,9	59,1 <sup>6)</sup>
15	76	102,6	236,8	134,2 <sup>3)</sup>	15	98	147	203,5	56,5
16	110	127,2	127,3	—	16	80	141	140,8	—
17	50	60	59,6	—	17	100	143	144,6	—
18	155	163	163,5	—	18	86	133	132,9	—
19	120	131,4	132	—	19	108	144	145,5	—
20	98	137	136,8	—	20	108	162	172,4	10,4 <sup>7)</sup>
21	134	157,3	212,8	55,5 <sup>4)</sup>	21	112	151,8	163,5	11,7
22	86	115,8	116	—	22	102	154	154,3	—
23	0	—	—	—	23	102	140,2	140	—
24	250	262,9	263	—	24	90	141	142,9	—

1) 5 × 38 mg Kreatin in 8 Stunden, subcutan.

2) 190 „ „ auf einmal, „

3) 190 „ „ „ „ keine Nahrung.

4) 190 „ „ „ „ „

5) 2 × 100 „ „ 9 Uhr und 6 Uhr, „

6) 2 × 100 „ „ 9 „ „ 6 „ „ keine Nahrung zwischen

8 Uhr des 13. und 8 Uhr des 15. Tages.

7) 2 × 100 mg Kreatin 9 Uhr und 6 Uhr, subcutan.

Tabelle IV.

Fortsetzung.

Tag	Harn ccm	Kreatinin		Krea- tin
		präfor- miert	total	
2. Reihe				
25	88	132	131,8	—
26	94	134	133,7	—
27	104	133,4	132,6	—
28	114	153,9	171	17,1 <sup>1)</sup>
29	170	174,2	193,9	19,7
30	94	134,5	134,3	—
31	104	135,4	135,8	—
32	110	129,2	130	—

Tag	Harn ccm	Kreatinin		Krea- tin
		präfor- miert	total	
2. Reihe				
33	106	138,5	138,7	—
34	94	137,5	137,1	—
35	72	144	167	23 <sup>2)</sup>
36	94	160	165,5	5,5
37	100	140	140	—
38	104	121	120,9	—
39	91	118,9	120	—

Nach der ersten Beobachtungsreihe, welche 24 Tage dauerte, wurden die Bestimmungen einige Wochen unterbrochen; der Hund blieb aber in dem Käfig und in der Nahrung wurde keine Änderung vorgenommen. Dann fing die zweite Reihe an, in welcher die Beobachtung während 39 aufeinanderfolgenden Tagen fortgesetzt wurde.

Beim Hund war es möglich, nicht nur den Einfluß einer allmählichen Kreatinzufuhr, sondern auch denjenigen der Aktivität der Verdauungsorgane zu untersuchen.

Dreimal, am 3. Tag der ersten und am 28. und am 35. Tag der zweiten Reihe, wurde die Einverleibung, im ersteren Fall von 190 mg, in den beiden anderen von 200 mg Kreatin, über einen Zeitverlauf von 8 Stunden verteilt. In allen drei Fällen folgte darauf eine sehr deutliche Zunahme der Kreatininausscheidung. Das erstemal wurde am Tag der Injektion sehr wenig Harn gelassen, der übrigens prozentisch ein wenig mehr Kreatinin enthielt als der Harn der vorigen Tage. An den beiden folgenden Tagen aber war die Kreatininmenge beträchtlich größer. Die mittlere Ausscheidung betrug an diesen 3 Tagen 163 mg Kreatinin, während in den ersten 9 Versuchstagen, nach

<sup>1)</sup> 5 × 40 mg Kreatin in 8 Stunden, subcutan.

<sup>2)</sup> 5 × 40 „ „ „ 8 „ „

Abzug von diesen 3, im Mittel 148 mg Kreatinin gefunden wurden. Man kann also sagen, daß von den 190 mg Kreatin, welche eingespritzt waren, etwa 50 mg als Kreatinin von den Nieren ausgeschieden wurden, während dabei nur 23 mg Kreatin unverändert im Harn zum Vorschein kam.

Das zweitemal (28. Tag, 2. Reihe) wurden von 200 mg eingespritztem Kreatin etwa 60 mg als Kreatinin, neben 36,8 mg Kreatin, im Harn gefunden, während das drittemal (35. Tag, 2. Reihe) nach der Injektion von 200 mg Kreatin etwa 35 mg Kreatinin mehr als zuvor und dabei 28,5 mg Kreatin von den Nieren ausgeschieden wurden.

Wenn aber 190 oder 200 mg Kreatin auf einmal, oder nur in zwei Dosen verteilt, subcutan injiziert wurden, war das Resultat anders. Die Kreatininausscheidung überstieg dann das Mittel der vorangehenden Tage nur wenig, während an den Tagen, wo alles auf einmal eingespritzt wurde, mehr Kreatin unverändert von den Nieren entfernt wurde als nach der allmählichen Zufuhr, und zwar: 1. Reihe, 10. Tag 72,1 mg, 21. Tag 55,5 mg. Als in der 2. Reihe am Morgen und am Nachmittag jedesmal 100 mg Kreatin eingespritzt wurden, erschienen am 6. Tag 40, am 20. Tag nur 22,1 mg Kreatin im Harn.

Ogleich man, infolge der täglichen Schwankungen der Ausscheidung, nicht imstande ist, genau zu bestimmen, wieviel des einverleibten Kreatins der Hund als Kreatinin ausschied, soviel kann jedenfalls wohl aus den erhaltenen Zahlen abgeleitet werden, daß in allen den bis jetzt besprochenen Versuchen die Summe des mehr ausgeschiedenen Kreatinins und Kreatins weniger, meistens viel weniger betrug, als die Hälfte der eingespritzten Kreatinmenge. Das war aber nicht so, wenn die Verdauungsorgane in Ruhe waren. Am 15. Tag der 1. Reihe erhielt der Hund keine Nahrung. Von den an diesem Tag einverleibten 190 mg Kreatin kamen an demselben Tag mehr als 143 mg unverändert im Harn zum Vorschein, während an diesem Tag wenig, am folgenden mehr, dennoch nicht ungewöhnlich viel Kreatinin ausgeschieden wurde. Am 14. Tag der 2. Reihe wurden morgens um 9 und nachmittags um 6 Uhr je 100 mg Kreatin eingespritzt, während das Tier am 13. Tag

morgens um 8 Uhr zum letztenmal Nahrung erhalten hatte und bis zum Morgen des 15. Tags ohne Nahrung blieb. Jetzt wurden in zwei Tagen 115,6 mg Kreatin ausgeschieden und dabei, am zweiten Tag, als der Hund wieder Nahrung erhielt, ein wenig mehr Kreatinin als an den vorangehenden und den folgenden Tagen.

Wenn also die Verdauungsorgane nicht arbeiten, wird nicht nur weniger Kreatin anhydriert, sondern auch weniger zersetzt.

Wir glauben deshalb, daß unsere Ergebnisse 1. für die Annahme sprechen, daß bei Säugetieren in den Kreislauf gelangtes Kreatin teilweise zersetzt, teilweise auch, in Kreatinin verändert, von den Nieren ausgeschieden wird, und 2. mit der Auffassung, daß die Tätigkeit der Leber sowohl in bezug auf die Zerstörung als auf die Anhydrierung des Kreatins von großer Bedeutung ist, im Einklang sind.