

Die Verteilung des Harnstickstoffes nach enteraler und parenteraler Eiweißzufuhr.

Von
Sigmund v. Somogyi.

(Mitteilung aus dem physiologischen Institut der Universität Budapest.)

(Der Redaktion zugegangen am 25. Januar 1911.)

Seitdem die Auffassung im Vordergrund steht, daß der Magendarmkanal das Eiweiß darum zu einfacheren Verbindungen abbaut, um die seinem Organismus entsprechenden Moleküle aus denselben aufbauen zu können, wird dem Schicksale des parenteral dem Organismus einverleibten Eiweißes ein erhöhtes Interesse entgegengebracht. Um zu beurteilen, ob der Organismus das parenteral und per os gegebene Eiweiß in gleicher Weise ausnützt, trachteten wir festzustellen, wie der Stickstoff des Harnes sich bei verschiedener Zufuhrweise auf die einzelnen N-haltigen Stoffwechselendprodukte verteilt. Wenn nämlich der Organismus das parenteral zugeführte Eiweiß anders abbaut, als das per os gegebene, so ist es wahrscheinlich, daß die Verteilung des Stickstoffes sich verändern wird.

Wir haben in der Literatur der parenteralen Eiweißzufuhr über die Verteilung des Harnstickstoffes folgendes gefunden. Nach Friedemann und Isaac¹⁾ vergrößerte sich die Menge des Harnstickstoffes nach parenteraler Eiweißzufuhr, die Menge des mit Phosphorwolframsäure fällbaren Stickstoffes war aber ungefähr dieselbe, wie im Hungerzustande. Abderhalden und London²⁾ fanden, daß die Menge des Harnstoffstickstoffes 75,1—82,4 % des gesamten Stickstoffes sei, ob sie alles Eiweiß per os oder einen Teil desselben parenteral gaben.

Der Plan unseres Versuches war der folgende. Wir gaben

¹⁾ Friedemann und Isaac, Zeitschrift f. exp. Path. u. Ther., Bd. I, S. 513 (1905).

²⁾ Abderhalden u. London, Diese Zeitschrift, Bd. LXII, S. 339 (1909).

einem Hunde einmal per os, ein anderes Mal parenteral eine gewisse Stickstoffmenge, dann bestimmten wir die Verteilung des Stickstoffes im Harne. Um die Ausnützung beobachten zu können, haben wir bei der per os und auch bei der parenteralen Eiweißzufuhr den Stickstoffgehalt des Kotes bestimmt.

Wir wählten Pferdeserum, weil man dieses parenteral gut verabreichen kann, ohne damit die Stickstoffausscheidung zu vergrößern, wie es z. B. beim Casein der Fall ist (Michaelis und Rona¹⁾). Wir haben für die Ernährung per os eine größere Menge defibrinierten Pferdeserums im Vakuum bei einer Temperatur von 40—45° C. eingetrocknet, zu Pulver verrieben, und als wir eine genügende Menge gehabt haben, zusammengemischt und daraus den Stickstoff bestimmt. Das so bereitete Serum ist aber zur Ernährung nicht brauchbar, weil es von dem Tiere nicht gern genommen wird. Deshalb haben wir dem 17,2 kg schweren Hunde täglich folgende Nahrung gegeben: 143 g Blutserumpulver, 50 g Stärke und 40 g Fett. Dieses Gemisch kneteten wir zu einigen kleinen Kuchen, backten sie oberflächlich: diese Kuchen hat das Tier mit gutem Appetit auf einmal verzehrt. Zum Trinken hat das Tier soviel Wasser bekommen, als es verlangte. Daß nur die Oberfläche der Kuchen gebacken wurde und sie innen roh waren, also nicht übermäßig denaturiert wurden, davon haben wir uns durch Zerbrechen der Kuchen mehrmals überzeugt. Wir wollten nämlich in den zwei Versuchsreihen das Eiweiß in möglichst gleicher Form einführen.

Um den Nährwert des Blutserums zu bestimmen, mischte Imabuchi²⁾ das koagulierte und getrocknete Blutserum mit Speck: sein Hund erbrach aber diese Mischung und bekam eine Diarrhøe. Wir haben mit unserer Mischung während zweimal zehntägiger Ernährung gar keine Störung beobachtet, nur in einer dritten, nicht aufgearbeiteten Periode trat zweimal Diarrhøe auf, welche einmal ohne jeden Eingriff, das andere Mal nach Eingabe von 3 g Bismuthum subnitricum am nächsten Tage aufgehört hat.

¹⁾ Michaelis u. Rona, Pflügers Arch., Bd. CXXI, S. 163 (1908).

²⁾ Imabuchi, Diese Zeitschrift, Bd. LXIV, S. 1 (1910).

In der parenteralen Periode haben wir dem Hunde täglich 860 ccm defibrinierten Pferdeserums subcutan gegeben, dessen Stickstoffgehalt am 1. und 2. Tage 10,5 g, am 3. und 4. 10,1 g, am 5. 9,9 g, an den zwei letzten Tagen ungefähr ebensoviel war. Wir haben das Serum vor der Einspritzung 2 Stunden lang auf 59–60° C. gehalten, dann auf 37° C. abgekühlt und das filtrierte Serum dem Hunde in der Seiten- und Bauchgegend an mehreren Stellen eingespritzt. Während des Versuches und nach demselben war kein Zeichen einer Infektion bemerkbar. Außerdem hat der Hund wie bei den per os-Versuchen täglich 50 g Stärke und 40 g Fett per os bekommen. Wasser trank der Hund trotz Anbieters keines.

Zwecks Sammeln des Harnes wurde der Hund täglich um 12 Uhr vor der Fütterung katheterisiert. Im Gefäß unter dem Käfig fanden wir nur ausnahmsweise Harn. Die Bestimmungen haben wir möglichst an demselben Tage ausgeführt.

Der Stickstoff wurde nach der Methode von Kjeldahl, Harnstoff,¹⁾ Harnsäure, Ammoniak und Kreatinin²⁾ nach der Methode von Folin bestimmt. Da wir wissen, daß die Menge der Harnsäure bei dem Hund sehr gering ist, aber an seiner Stelle Purinkörper auftreten, so haben wir auch das gesamte Purin auf Grund der Methode Krüger-Schmidt auf folgende Weise bestimmt: Wir haben 100 ccm Harn, 6 g Natriumacetat und 10 ccm Natriumbisulfatlösung (Kahlbaum) zum Sieden gebracht und dann 20 ccm Cuprum sulfuricum-Lösung (10%ig) zugefügt. Der entstandene bräunliche, flockige Niederschlag enthält die gesamten Purinkörper. Diesen haben wir auf ein Filter gebracht und nach gründlichem Auswaschen direkt kjeldahlisiert.

Zur Bestimmung des Kreatinins haben wir nicht den Dubosqschen Apparat benützt, welchen Folin empfohlen hat, sondern das Schmidt-Hänschsche Eintauchkolorimeter. Folin betont nämlich, daß die Vergleichung mit einer 8 mm hohen Kaliumbichromatschicht geschehen muß, so ist es also überflüssig, daß die Dicke beider Flüssigkeitsschichten veränder-

¹⁾ Folin, Diese Zeitschrift, Bd. XXXII, S. 504 (1901).

²⁾ Folin, Diese Zeitschrift, Bd. XLI, S. 223 (1904).

lich sei. Wir haben bei der Firma Schmidt-Hänsch ein Gefäß von 8 mm Breite bestellt und die Bestimmungen mit diesem Apparat ausgeführt. Der Apparat funktionierte tadellos, mit einiger Übung war die größte Differenz der Ablesungen höchstens 0,2 mm. Wir können ihn wegen seiner einfachen, bequemen Handhabung bestens empfehlen.

Indem wir den Stickstoffgehalt von Harnstoff, Ammoniak, Kreatinin, Gesamtpurin addierten und von dem Wert des gesamten Stickstoffes subtrahierten, erhielten wir den Rest N.

Nachdem wir den während der ganzen Periode gesammelten Kot mit Oxalsäure übergossen und im Vakuum bei 55—60° C getrocknet haben, bestimmten wir nach Kjeldahl den N-Gehalt als Mittelwert von 7—8 Bestimmungen. Die Abgrenzung geschah mit Knochenmehl.

I. Tabelle.
Enterale Periode.

	Menge des Harnes ccm	Ge- samt- N g	Harn- stoff- N g	Am- moniak- N g	Krea- tinin- N g	Gesamt- Purin- N g	Harn- säure- N g	Rest- N g
1. Tag	515	6,902	6,074	0,021	0,102	0,035	0,007	0,670
2. "	470	11,685	10,696	0,288	0,058	0,046	0,009	0,597
3. "	700	13,486	12,409	0,247	0,062	0,055	0,011	0,713
4. "	510	15,969	14,065	0,357	0,049	0,051	0,011	1,447
5. "	480	17,808	14,694	0,299	0,035	0,057	0,011	2,823
6. "	470	18,480	15,944	0,247	0,045	0,104	0,017	2,140
7. "	480	17,472	16,062	0,066	0,033	0,057	0,011	1,254
Dasselbe in Prozenten des Gesamt-N.								
1. Tag	—	—	88,01	0,30	1,48	0,35	0,10	9,86
2. "	—	—	91,48	2,48	0,49	0,39	0,08	5,16
3. "	—	—	91,33	2,48	0,46	0,40	0,08	5,97
4. "	—	—	88,07	2,23	0,37	0,31	0,08	9,02
5. "	—	—	83,61	1,69	0,20	0,30	0,07	11,20
6. "	—	—	82,20	1,40	0,29	0,60	0,09	11,51
7. "	—	—	92,48	0,40	0,20	0,32	0,06	6,6
Mittelwert			88,81	1,49	0,49	0,38	0,08	8,83

Indem wir auf die Resultate unserer Versuche übergehen, betrachten wir die Ergebnisse der enteralen Versuchsreihe (s. I. Tab.). Bei derselben betrug der Stickstoffgehalt des Kotes von 7 Tagen 9,907 g. Der Hund hat in dieser Zeit 120,820 g Stickstoff bekommen, also 91,8% desselben ausgenützt. Den Stickstoffgehalt des Kotes haben wir auch bei einer anderen Versuchsreihe bestimmt, wo das Tier in 5 Tagen 90,240 g Stickstoff erhielt, wovon im Kote 8,760 g erschienen, daher 90,22% ausgenützt wurden.

Als Vergleich wollen wir erwähnen, daß M. Müller¹⁾ als er seinen 4,6 kg schweren Hund mit Fleisch und Blutalbumin fütterte, eine Ausnützung von 89% fand: er gab aber nur sehr wenig N: 2,5 g. Der 10 kg schwere Hund von Lehmann²⁾ nützte den N von 5,72 g N-haltigem Fleisch und 1 g N-haltigem Blutalbumin zu 90,2% aus. Salkowski³⁾ gab einem 5,25 kg schweren Hunde ein Gemisch von Blutalbumin, Fleisch und Speck und fand eine Ausnützung des N von 89,97% bei einem 6,7 kg schweren Hunde 96,6, bzw. 95,5%. Imabuchis⁴⁾ Hund nützte den N des Blutkoagulums zu 84 und 89% aus.

Die Verteilung des Harnstickstoffes zeigt die erste Tabelle, aus welcher wir ersehen, daß die Stickstoffausscheidung von Tag zu Tag sich vermehrt, weil nämlich das Tier vorher sehr wenig Stickstoff erhielt, bis es am 4. Tage ungefähr in N-Gleichgewicht kam. Die Vermehrung des Harnstoffstickstoffes hält Schritt mit jener des Gesamtstickstoffes. Wenn der Mehrgehalt des Stickstoffes über jenem des ersten Tages in Form von Harnstoff ausgeschieden worden wäre, was wir nach der Theorie Folins⁵⁾ zu erwarten hätten, dann müßte der prozentuelle Wert etwas steigen: nach der Tabelle bleibt er aber immer gleich, ca. 88%.

Die Menge des Ammoniakstickstoffes verändert sich un-

¹⁾ M. Müller, Pfl. Arch., Bd. CXII, S. 281 (1906).

²⁾ Lehmann, Pfl. Arch., Bd. CXII, S. 339 (1906).

³⁾ Salkowski, Biochem. Zeitschr., Bd. XIX, S. 96 (1909).

⁴⁾ l. c.

⁵⁾ Folin, Amer. Journ. of Physiol., Bd. XIII, S. 45, 66, 117 (1905).

regelmäßig. Die tägliche Menge des Kreatinins ist konstant, der prozentuelle Wert vermindert sich also, welche Erfahrung der Theorie Folin's recht gibt. Die Menge des gesamten Purins sowie auch der Harnsäure nimmt etwas zu; die prozentuellen Werte sind konstant.

Wir fanden in der Literatur über Stickstoffverteilung des normal gefütterten Hundes keine zum Vergleiche heranziehbaren Angaben. Oesterberg und Wolf¹⁾ haben die Verteilung des Stickstoffes bei stickstoffarmer Nahrung bei Hunden untersucht und fanden den Harnstoffstickstoffgehalt kleiner, als wir: als sie aber mehr Stickstoff gegeben haben, hat sich die Menge des Harnstoffstickstoffs plötzlich auf 92,2^o/o gehoben, wie dies auch nach älteren Untersuchungen zu erwarten war. Die Menge des Kreatinins, nach Folin bestimmt, ist bei ihnen konstant, das Ammoniak hingegen veränderlich. Oesterberg und Wolf haben mehr Kreatinin gefunden, als wir. Imabuchi²⁾ fand nach der Methode Salkowskis ebenfalls mehr Kreatinin als wir (die Menge desselben verändert sich bei ihm zwischen 0,36—1,3 g), er gab aber nebst Blutserum auch 100—300 g Fleisch und die Abweichung kann dadurch verursacht sein.

Vor der parenteralen Periode erhielt das Tier einige Tage lang per os etwas mehr Stickstoff in Form von Serumalbumin, als nachher parenteral. Unser erster Plan war, daß wir in einer anderen Periode parenteral dieselbe Stickstoffmenge geben, welche wir bis dorthin per os verabreicht haben, aber in Anbetracht der später zu erwähnenden N-Retention haben wir die Wiederholung des Versuches überflüssig gefunden.

Das Gewicht des während der parenteralen Periode gesammelten Kotes betrug 60 g, sein N-Gehalt war 3,8 g, also ca. 5,6^o/o des zugeführten Stickstoffes (ca. 70 g). Forster³⁾ fand, daß die Menge des Kotes nach parenteraler Eiweißzufuhr jene des Trockenkotes kaum überschreitet. Bei unserem 17,2 kg schweren Hunde können wir täglich 0,16 g Hunger-

¹⁾ Oesterberg u. Wolf, Biochem. Zeitschr., Bd. V, S. 304 (1907).

²⁾ l. c.

³⁾ Forster, Sitzungsber. d. bayr. Akad., math.-phys. Kl., Bd. V, S. 218 (1875).

kot-N berechnen: ¹⁾ die nach parenteraler Eiweißzufuhr gefundene Menge ist beträchtlich mehr.

II. Tabelle.
Parenterale Periode.

	Menge des Harnes	Ge- samt- N	Harn- stoff- N	Am- moniak- N	Gesamt- Purin- N	Harn- säure- N	Rest- N
	ccm	g	g	g	g	g	g
1. Tag	300	5,461	4,707	0,109	0,076	0,009	0,569
2.	200	5,839	5,050	0,115	0,068	0,009	0,606
3.	300	7,614	6,609	0,195	0,094	0,016	0,716
4.	350	6,570	5,347	0,158	0,097	0,013	0,968
5. >	700	8,925	7,613	0,601	0,103	0,017	0,608
6. >	625	8,211 ²⁾	6,953	0,589	0,098	0,02	0,571
7.	900	11,886 ³⁾	10,067	0,907	0,067	0,016	0,845
Dasselbe in Prozenten des Gesamt-N.							
1. Tag	—	—	86,10	2,00	1,40	0,20	10,50
2.	—	—	86,60	1,98	1,16	0,20	10,26
3.	—	—	86,87	2,53	1,23	0,21	9,37
4. >	—	—	81,48	2,42	1,44	0,19	14,66
5. >	—	—	83,85	6,70	1,14	0,19	8,31
6. > ⁴⁾	—	—	83,57	7,17	1,19	0,24	8,07
7. > ⁴⁾	—	—	89,68	7,62	0,64	0,13	2,06
Mittelwert			86,00	4,65	1,17	0,20	9,13

Der Harn enthielt anfangs kein Eiweiß, die Proben waren am dritten Tage negativ; am 5. Tage aber war es schon vorhanden, seine Menge wurde am 6. und 7. Tage quantitativ bestimmt: 9,064 und 8,785 g N oder 14 und 13% des zugeführten Stickstoffs, also ziemlich beträchtliche Mengen.

In der Tabelle fällt uns auf den ersten Blick auf, daß am Tage der ersten Injektion und an den folgenden drei Tagen

¹⁾ Oppenheimer, Handbuch der Biochem., Bd. III, Teil 2. S. 175.

²⁾ Außerdem 1,466 g koagulabler Stickstoff.

³⁾ Außerdem 1,404 g koagulabler Stickstoff.

⁴⁾ Auf gesamten nichtkoagulablen Stickstoff bezogen.

nur 200–350 ccm von den eingeführten 860 ccm Flüssigkeit erscheinen. Dasselbe fand auch Heilner,¹⁾ er deutet dies dahin, daß im Blute Stoffe kreisen, welche, bis sie nicht verbrennen, das Wasser physikalisch zurückhalten. Eine ähnliche Retention beobachteten wir auch bezüglich der Gesamtmenge des ausgeschiedenen Stickstoffes: von den zugeführten 10,0 g N erschienen anfangs nur täglich 4–5 g im Harn. Bei unseren Versuchen ist dies um so auffallender, weil der Hund zuvor an größere Stickstoffmengen gewöhnt war. Dies ist schon an und für sich ein bemerkenswerter Unterschied zwischen parenteraler und enteraler Eiweißzufuhr.

Die prozentuale Menge des Harnstoffstickstoffes unterscheidet sich verhältnismäßig wenig in den zwei Versuchsreihen: bei enteraler Zufuhr ist sie um 2% größer als bei parenteraler. Diese Abnahme kommt teilweise dem Ammoniak zugute, welches während der ganzen parenteralen Periode, besonders aber an den drei letzten Tagen, sowohl im absoluten Werte wie auch prozentual auffallend hohe Werte zeigt. Zu gleicher Zeit wurde die Reaktion des Harnes alkalisch.

Die Vermehrung des Harnstoffes hält auch diesmal Schritt mit der Erhöhung der gesamten Stickstoffausscheidung. Eine Erhöhung des prozentualen Wertes des Harnstoffstickstoffes sehen wir ebensowenig, wie in der per os-Versuchsreihe, aber die prozentualen Werte des Harnstoffstickstoffes und Ammoniakstickstoffes zusammengenommen zeigen zunehmende Vermehrung.

Die Menge des gesamten Purins ist ungefähr konstant, aber prozentual ungefähr dreimal so groß wie bei der per os-Reihe. Die Harnsäure, als ein Teil des gesamten Purins, verhält sich ähnlich.

Bezüglich des Kreatinins fanden wir, daß der Harn die Jaffésche Farbenreaktion, auf welcher die Bestimmung beruht, nicht gibt, ausgenommen den 3. und 4. Tag, wo eine sehr geringe Menge des Kreatinins (0,006–0,008 g N) vorhanden war. Aber auch diese Werte haben wir nur so erhalten können, daß wir anstatt 5–20 ccm Harn genommen

¹⁾ Heilner, Zeitschrift f. Biol., Bd. L, S. 31 (1908).

haben, und auch dann mußten wir eine so hohe Schicht nehmen, daß wir unsere Werte für sehr unsicher halten müssen. Weitere Untersuchungen werden zu entscheiden haben, ob in diesen Fällen nicht Kreatin anstatt des Kreatinins vorhanden war.

Alle diese Unterschiede, welche die Verteilung des Harnstickstoffes bei parenteraler Eiweißzufuhr qualitativ und quantitativ der Zufuhr per os gegenüber zeigen, mahnen uns zu großer Vorsicht, diese zwei Arten der Zufuhr für gleichwertig zu halten.

Zum Schlusse sage ich Herrn Adjunkt Dr. M. Pekár, dem stellvertretenden Direktor des Institutes, und Herrn Assistent Dr. K. v. Kőrösy, die mich mit ihren Ratschlägen unterstützten, meinen besten Dank, sowie auch Herrn E. v. Szukováthy, der mir bei Ausführung der Analysen behilflich war.
