

# Über chemische Gleichgewichte und Endzustände im Stoffwechsel.

Von  
**L. Lichtwitz.**

(Aus der medizinischen Klinik zu Göttingen.)  
(Der Redaktion zugegangen am 11. März 1912.)

Die Erkenntnis der Reversibilität von Fermentreaktionen mußte zu der Frage führen, ob auch in den Organismen Aufbau und Spaltung durch dasselbe Ferment bewirkt wird. Eine Beantwortung dieser Frage ist nicht dadurch möglich, daß es gelingt, ein Gleichgewicht zwischen den Substraten der Reaktion oder eine Verschiebung dieses Gleichgewichtes zu beobachten. Von einem wahren chemischen Gleichgewicht bei Fermentreaktionen darf nur dann die Rede sein, wenn das Ferment wirklich beide Reaktionen bewirkt. Und eine reversible Wirkung ist erst für eine kleine Anzahl von Enzymen bekannt. Aber für alle Fermente, die daraufhin untersucht worden sind, ist eine spezifische Wirkung der Reaktionsprodukte auf den Ablauf des Vorganges beobachtet worden. In einer grundlegenden Untersuchung hat Tammann<sup>1)</sup> bereits vor 20 Jahren festgestellt, daß die Fermentreaktionen unvollständig verlaufen und daß bei dem primären Zusatz eines oder mehrerer Reaktionsprodukte der Prozeß früher stillsteht und zu einem «falschen Gleichgewicht» oder «Endzustand» führt. Diese Erscheinung hat Tammann mit einer lähmenden Wirkung, die die Produkte auf das Ferment haben, erklärt. Die inaktive Modifikation ist nur bei Gegenwart der durch die Reaktion entstandenen Körper beständig. Nach ihrer Entfernung erlangt das Ferment seine ursprüngliche Aktivität wieder, und der

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 16, S. 271, 1892.

Prozeß geht so weit, wie er ohne den Zusatz der Reaktionsprodukte gegangen sein würde.

Nun ist es sehr wohl möglich, daß mit zunehmender Kenntnis der Bedingungen der enzymatischen Vorgänge die Zahl der «Endzustände» immer kleiner und die der wahren chemischen Gleichgewichte immer größer werden wird. Solange aber für das zu untersuchende Ferment der Beweis der Reversibilität seiner Wirkung nicht erbracht ist, kann es nicht erlaubt sein, aus einer Verschiebung des Endzustandes auf die Reversibilität der Enzymreaktion zu schließen.

Wenn also auch nach dieser Frage gerichtete Untersuchungen an Mensch und Tier nicht immer eine Entscheidung darüber bringen können, ob ein wahres Gleichgewicht vorliegt, so kann doch die Beobachtung eines Endzustandes einen Einblick gewähren in die Dynamik intermediär wirksamer Fermente und damit in die Funktion der betreffenden Organe und vielleicht auch von Nutzen sein für die Erkenntnis des Weges, auf dem ein Körper im Stoffwechsel abgebaut wird.

Die Tendenz, Stoffwechselforgänge vom Gesichtspunkt des chemischen Gleichgewichts aufzufassen, lag offenbar, nachdem die physikalische Chemie und die Lehre von der Dynamik der Fermente die Basis geschaffen hatten, nahe, so daß während meiner eigenen Untersuchungen, die bis in das 2. Halbjahr 1909 zurückreichen, eine Reihe hierher gehöriger Beobachtungen mitgeteilt wurden. Zeitlich voran ging eine Bemerkung von O. Neubauer,<sup>1)</sup> daß Isopropylalkohol und Aceton in den Beziehungen eines umkehrbaren Vorgangs zueinander stehen. Im Jahre 1910 folgten die Untersuchungen von O. Neubauer,<sup>2)</sup> L. Blum,<sup>3)</sup> Friedmann und Maase<sup>4)</sup> über Acetessigsäure- $\beta$ -Oxybuttersäurebildung, und die bekannten Entdeckungen von Knoop<sup>5)</sup> und Embden und Schmitz,<sup>6)</sup> die Bildung und Abbau der Amino-

<sup>1)</sup> Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 46, S. 133, 1901.

<sup>2)</sup> Verhandl. des D. Kongresses für innere Med., 1910, S. 566.

<sup>3)</sup> Münch. med. Wochenschrift, 1910, S. 683.

<sup>4)</sup> Biochem. Zeitschrift, Bd. 27, S. 474, 1910.

<sup>5)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 67, S. 489, 1910.

<sup>6)</sup> Biochem. Zeitschrift, Bd. 29, S. 423, 1910.

säuren betreffen. Sodann habe ich<sup>1)</sup> über Gleichgewichte im Endstadium des N-Stoffwechsels (Desaminierung von Aminosäuren, Harnstoffbildung) kurz berichtet.<sup>2)</sup> Die Frage der Ammoniakausscheidung bei Harnstoffzufuhr hat kürzlich Janney<sup>3)</sup> diskutiert. Er ist zu dem Ergebnis gekommen, daß eine Umbildung von Harnstoff in Ammoniumsals im Sinne einer ausgesprochenen Gleichgewichtsreaktion im normalen menschlichen Körper nicht nachweisbar ist.

Die Harnstoffbildung als echte Gleichgewichtsreaktion aufzufassen, liegt keine Berechtigung vor. Nach den Versuchen von Lang<sup>4)</sup> hat Leberbrei nur eine ganz geringe (und nicht überzeugend wirkende) Fähigkeit, aus Harnstoff Ammoniak abzuspalten. Man wird also hier nur von einem Endzustand sprechen dürfen. Die Desaminierung von Aminosäuren ist aber, wie die Beobachtungen von Knoop<sup>5)</sup> und Embden und Schmitz<sup>5)</sup> zeigen, zweifellos ein umkehrbarer Vorgang.

Für chemische Gleichgewichte im Stoffwechsel Reaktionskonstanten berechnen zu wollen, wäre ein aussichtsloses Unternehmen. Der Versuch Janneys, die Gleichgewichtsverhältnisse der Harnstoffzersetzung bei höheren Temperaturen in Parallele zu setzen zu dem Quotienten Gesamt-N : Ammoniak-N im Stoffwechsel, ist ganz zwecklos. Denn wir wissen, daß eine Reaktion, wenn sie durch Fermente bewirkt wird, ihren Endzustand früher erreicht, als wenn sie chemisch geleitet wird. (Tammann.<sup>6)</sup>)

Daß die Harnstoffbildung abhängig ist von der Menge der zugeführten oder intermediär entstehenden Säuren, ist klar und braucht nicht von neuem unter Beweis gestellt zu werden. Wenn es möglich ist, durch extreme Gaben von  $\text{NaHCO}_3$  (60 g

<sup>1)</sup> Verhandl. des D. Kongresses für innere Med., 1911, S. 534.

<sup>2)</sup> s. auch die Diskussionsbemerkung von E. Friedmann-Stähelin.

<sup>3)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 76, S. 99, 1912.

<sup>4)</sup> Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol., Bd. 5, S. 321, 1904.

<sup>5)</sup> l. c.

<sup>6)</sup> Eine physikalisch-chemische Begründung dieser Verhältnisse gibt R. O. Herzog im Einverständnis mit F. Haber in L. Oppenheimer. Die Fermente und ihre Wirkungen, III. Aufl., S. 197.

pro die) die Ammoniakausscheidung bis auf Spuren herabzudrücken, wie es Janney unter seinen zahlreichen Versuchen zweimal gelungen ist, so beweist das gar nichts für das normale Geschehen. Abgesehen davon, daß man durch so gewaltsame Eingriffe den ganzen Organismus in seinem Getriebe stört, bewirkt eine Zufuhr von Alkalicarbonat eine Anreicherung an Kationen. Die Kohlensäure wird, solange der Harn sauer ist, durch die Atmung ausgeschieden, das intermediär entstehende Wasserstoffion wird durch das bei der Hydrolyse der  $\text{NaHCO}_3$  freiwerdende  $\text{OH}'$  neutralisiert, und das Natriumion geht mit den Anionen, die sonst zum Teil als Säuren ausgeschieden werden, in den Harn. Da ein Mehr an Anionen nicht geschaffen werden kann, so muß der Organismus bei dieser überreichen Zufuhr an Kationen die eigene Herstellung an solchen einschränken, d. h. er muß so viel Ammoniak in Harnstoff überführen, wie er irgend kann. Die Störung des Ionengleichgewichts bei der Zuführung großer Alkalidosen ist die Dominante, der die Stoffwechselfvorgänge sich völlig unterordnen müssen, die alle anderen Reaktionen übertönt und verdeckt. Ob die Anreicherung an Natriumionen, die Änderung des osmotischen Druckes und vielleicht der Reaktion, die gesteigerte Diurese den Organismus unterstützt, der Harnstoffbildung günstig ist, das wissen wir nicht. Das Bestreben, Fermentreaktionen, deren Empfindlichkeit gegen äußere Einflüsse man kennt, unter derartigen Bedingungen studieren zu wollen, wie es Janney<sup>1)</sup> prinzipiell tut, ist ganz verfehlt. Daß Janney trotzdem und trotz seines oben zitierten Ergebnisses bei Leberkranken und auch bei einem Gesunden nach Harnstoffdarreichung eine sehr beträchtliche Steigerung der Ammoniakausfuhr beobachtet hat, ist um so bemerkenswerter. Mir selbst ist es bei gleichzeitiger Alkalidarreichung nicht gelungen, die Reaktion hervorzurufen.

Zu dieser Versuchsanordnung kam Janney durch einen Irrtum und die Verallgemeinerung eines Befundes von Heilner,<sup>2)</sup> der gezeigt hatte, daß Harnstoff, in isotonischer Kochsalzlösung Kaninchen subcutan injiziert, eine Steigerung der N-Ausscheidung

<sup>1)</sup> l. c.

<sup>2)</sup> Zeitschrift für Biologie, Bd. 52, S. 216, 1909.



über die des vom Harnstoff gelieferten verursacht. Heilner zitiert selbst ein Versuchsprotokoll von C. Voit, aus dem hervorgeht, daß «per os gegebener Harnstoff nicht den geringsten Einfluß auf die Ausscheidung stickstoffhaltigen Materials ausübt.» Die Versuche von Janney beweisen, soweit man bei der Inkonzanz der täglichen Stickstoffmengen überhaupt einen Schluß ziehen kann, dasselbe. Nur in seinem Fall 19 steigt der N-Gehalt des Harns zu hoch. Aber auch die Harnmenge ist an diesem Tage beträchtlich, sodaß die Annahme einer Ausschwemmung wohl am nächsten liegt. Ich habe sowohl bei den hier mitzuteilenden Versuchen und bei einer Reihe anderer niemals beobachtet, daß beim Menschen und beim Hund per os gereicher Harnstoff einen Eiweißzerfall (zu hohe N-Ausscheidung) macht, ebensowenig wie beim Hunde die subcutane Zufuhr von wässriger Harnstofflösung, die nach Heilner auch beim Kaninchen keine derartige Wirkung hat. Eine Steigerung des Eiweißzerfalls ohne eine Steigerung der N-Ausscheidung ist wohl nicht denkbar. Janney und Neubauer<sup>1)</sup> scheinen aber zu der Auffassung zu neigen, daß man aus einer Steigerung der Titrationsacidität des Harns auf die Bildung intermediärer saurer Produkte und damit auf einen vermehrten Eiweißabbau schließen könne. Die Titrationsacidität des Harns ist eine Größe, die in extremen Fällen einer Acidose parallel geht. Für die Ammoniakmengen, um die es sich hier handelt, kommt ein Vergleich mit der Harnacidität gar nicht in Betracht. Es würde zu weit führen, die Zahl der anderen Bedingungen zu erörtern, von denen die Titrationsacidität des Harns abhängig ist. Der Satz von Janney, «daß die Harnacidität gleichmäßig geht mit der Größe der Ammoniummenge» (S. 115), widerspricht dem Möglichen und der Erfahrung und wird am besten durch Janneys eigene Protokolle widerlegt. Es gibt kaum eins in seiner Arbeit, in dem sich nicht schroffe Gegensätze zwischen Acidität und Ammoniakgehalt des Harns finden.

Ein Beispiel wird genügen:

<sup>1)</sup> Verhandl. des D. Kongresses für innere Med., 1911 (Diskussionsbemerkung).

## Fall 17.

Datum	Acidität	NH <sub>4</sub>
24./25. VI.	+ 23,3	0,3923
25. 26.	+ 30,0	0,7399
27./28.	+ 7,5	0,7032.

Janney sagt, daß es «zur Erreichung einer gleichmäßigen Ammoniakausscheidung von höchster Bedeutung sei, dieselbe durch Alkalizufuhr zur Erreichung konstanter niedriger Werte herabzudrücken». Janney erreicht mit der Alkaligabe vielfach gerade das Gegenteil einer Konstanz, wahrscheinlich weil die Verhältnisse der Resorption des Bicarbonats sehr wechselnde sind. So schwankt in seinem Falle 18 bei einer täglichen Darreichung von 20 g NaHCO<sub>3</sub> die Harnacidität von — 7,0 bis + 11,0 und die tägliche Ammoniummenge von 0,0894 bis 0,5573 g.

Es ist also wohl ohne Zweifel, daß die Beobachtung der Ammoniakausscheidung nach Harnstoffgabe unter den gewöhnlichen Bedingungen eines Stoffwechselversuches erfolgen kann und muß.

Von meinen eigenen Versuchen will ich hier nur die<sup>1)</sup> mitteilen, die einen deutlichen positiven Befund, Steigerung der Ammoniak- und der Aminosäureausscheidung nach Harnstoffzufuhr, ergeben haben. Die Versuche, in denen nichts zu sehen ist, sind an einem Diabetiker, während der Darreichung von Natr. citric. und an einem Stoffwechselgesunden, aber Nierenkranken, angestellt. Es wird genügen, wenn ich diese Tatsache mitteile.

Methodik. Bei konstanter Diät und gleichmäßigem äußeren Verhalten der Versuchspersonen wurde Harnstoff in Mengen von 10—30 g pro die, in 3—5 Portionen über den Tag verteilt, gegeben.

Der Hund bekam die ganze Menge auf einmal per os bzw. subcutan an mehreren Stellen injiziert.

Bestimmung des N nach Kjeldahl, des Harnstoffs nach Mörner-Sjöqvist, des NH<sub>3</sub> nach Krüger-Reich-Schittenhelm, der Aminosäuren durch die Formoltitration.

<sup>1)</sup> Vgl. die Kurven der Versuche 1—3 in «Verhandl. d. D. Kongresses f. inn. Med.», 1911, S. 534 ff.

## 1. 31jährige Frau mit mittelschwerem Diabetes.

Datum	Menge ccm	Zucker g	N g	Harn- stoff-N g	NH <sub>3</sub> -N g	NH <sub>3</sub> -N 100 N	NH <sub>3</sub> -N 100 U-N	Bemerkungen	
10. VI.	2960	237,0	13,39	—	1,751	13,08	—		
11.	2890	261,0	12,15	—	1,288	10,60	—		
12.	1520	83,6	14,56	—	1,277	11,06	—		
13.	1600	24,0	18,27	—	1,688	9,23	—		
14.	1340	8,4	10,59	—	0,972	9,16	—	20 g Na. bicarb.	
15.	1650	11,5	—	—	0,760	—	—		
16.	3060	12,0	30,11	—	0,603	2,00	—	a) 10 g Harnstoff	
17.	2180	48,0	17,76	—	0,655	3,69	—		
18.	1810	54,0	14,74	—	0,397	2,69	—		
19.	Harn verloren								b) 15 g Harnstoff
20.	2510	95,4	18,91	—	0,400	2,12	—		
21.	2450	110,2	16,81	—	0,494	2,94	—		
22.	1650	42,5	14,51	12,50	0,553	3,82	4,43	30 g Na. citric. pro die	
23.	2070	24,8	13,10	12,14	0,466	3,55	3,84		
24.	2110	25,3	13,89	11,89	0,519	3,74	4,37		
25.	2640	21,1	14,79	11,27	0,540	3,65	4,79		
26.	2480	32,2	15,83	13,06	0,623	3,93	4,77		
27.	2880	23,0	26,65	23,74	0,587	2,20	2,47	c) 30 g Harnstoff	
28.	2020	24,2	17,33	14,17	0,568	3,28	4,01		
29.	1940	13,6	14,14	11,30	0,477	3,38	4,22		
30.	2750	13,7	15,98	11,58	1,058	6,62	9,13		
1. VII.	2060	10,3	11,45	8,97	0,811	7,08	9,04		
2.	1350	20,2	13,10	10,10	1,036	7,91	10,27		
3.	1780	14,2	12,80	8,97	1,137	8,87	12,67		
4.	1840	51,6	17,96	12,90	1,794	9,99	13,90		
5.	1490	39,2	20,15	15,81	1,656	8,22	10,47	d) 30 g Harnstoff	
6.	1650	37,7	18,87	10,21 <sup>1)</sup>	2,680	14,20	26,24		
7.	1820	27,3	14,36	10,14	2,205	15,36	21,74		
8.	1800	32,4	17,86	13,05	2,038	11,39	15,25		
9.	2430	23,6	17,53	12,73	1,863	10,63	14,68		
10.	1580	15,8	16,70	12,95	1,805	10,81	13,92		
11.	2440	34,1	14,60	10,73	1,728	11,84	16,05		
12.	1590	—	15,95	—	1,524	9,55	—		

Diät. Bis zum 12. VI. gemischte Kost. Vom 13. VI. bis 17. VI. kohlenhydratfreie Kost mit 17 g N und 1500 Kal. Bis zum 21. VI. Kost mit 18 g N, 100 g Weißbrot und 1780 Kal. Vom 22. VI. Kost mit 17 g N, 100 g Weißbrot und 1750 Kal. Das Weißbrot wurde während

<sup>1)</sup> Dieser Wert ist nur durch eine Analyse ermittelt, da die Parallelbestimmung mißglückte.

der Dauer des Versuches gegeben, um ein Ansteigen der Acidosis zu verhindern. Die Acetonkörper wurden nicht bestimmt. Die qualitativen Reaktionen auf Aceton und Acetessigsäure waren schwach. Nach Beendigung des Versuchs wurde durch einen Gemüsetag und eine nachfolgende Diät mit 12—13 g N rasch Entzuckerung herbeigeführt. Bei 14 g Nahrungs-N stieg die Toleranz für Kohlenhydrate auf 70 g.

Das Protokoll ergibt folgendes: Drei Versuche (a, b, c), während gleichzeitiger Darreichung von 30 g Natr. citric. durch einmalige Gaben von 10, 15 und 30 g Harnstoff eine Steigerung der  $\text{NH}_3$ -Ausscheidung herbeizuführen, sind ergebnislos verlaufen. Im 4. Versuch (d) bewirken 30 g Harnstoff dagegen ein deutliches Steigen des Ammoniaks auf einen vorher nie erreichten Wert am Tage nach der Harnstoffgabe und ein langsames Sinken von diesem Gipfel. Die veränderte Stickstoffverteilung kommt auch zum Ausdruck in der großen Differenz zwischen Gesamt-N und Harnstoff-N. Die Quotienten  $\frac{\text{NH-N}_3}{\text{N}}$  und  $\frac{\text{NH}_3\text{-N}}{\text{U-N}}$  steigen nach der Harnstoffgabe beträchtlich.

Ein Einfluß des gereichten Harnstoffs auf die Zuckerausscheidung besteht nicht und auch die Reaktionen auf Acetonkörper waren unverändert.

Bemerkenswert und sicherlich für die Reaktion günstig ist die langsame sich über Tage hinziehende Ausscheidung des Harnstoffs. Die Patientin neigte überhaupt, wie öfter Diabetiker, zu Stickstoffretentionen. Aus diesem Grunde erschienen mir Zuckerkranken für diese Versuche besonders geeignet.

## 2. 15jähriges Mädchen mit mittelschwerem Diabetes.

Beurteilung des 2. Versuches: Der an 3 aufeinanderfolgenden Tagen gegebene Harnstoff wird auch hier langsam ausgeschieden. Die Ausscheidung ist erst zwei (vielleicht sogar drei) Tage nach der letzten Harnstoffgabe beendet. Ein Teil des Harnstoffs verläßt den Körper rasch und verursacht ein Sinken der Quotienten  $\text{NH}_3\text{-N} : \text{N}$  und  $\text{NH}_3\text{-N} : \text{U-N}$  an den drei Harnstofftagen. Die tägliche Ammoniakmenge steigt an den beiden folgenden Tagen, an denen der Harnstoff noch nicht völlig ausgeschieden ist, erheblich an. Die Differenz zwischen Gesamt-N und Harnstoff-N sind groß, die Quotienten steigen. An den folgenden Tagen Rückkehr aller Werte zu der Höhe,



die sie vor dem Versuch hatten. Bald darauf ein zweiter Anstieg des Ammoniaks zugleich mit einem Steigen der N- und Zuckerausscheidung, während die Acetonkörper unverändert schienen. Ob dieser zweite Gipfel ein zufälliges Ereignis darstellt, kann nicht entschieden werden.

## 2. 15jähriges Mädchen mit mittelschwerem Diabetes.

Datum	Menge ccm	Zucker g	N g	Harn- stoff-N g	NH <sub>3</sub> -N g	Amino- säuren-N g	NH <sub>3</sub> -N	NH <sub>3</sub> -N	Bemer- kungen
							100 N	100 U-N	
3. XI.	1050	12,60	12,42	—	0,944	0,308	7,60	—	
4.	1500	39,00	13,69	11,24	1,037	—	7,57	9,22	
5.	1500	25,50	16,15	13,19	1,356	0,348	8,38	10,27	
6.	1500	24,00	17,79	15,15	1,081	0,303	6,11	6,65	10 g U
7.	2000	14,00	21,31	18,72	1,217	0,488	5,72	6,50	15 „ „
8.	1600	6,40	22,82	19,97	1,179	0,417	5,21	5,90	15 „ „
9.	1750	17,50	17,12	13,70	1,686	0,462	9,88	12,30	
10.	1800	3,60	18,42	14,07	2,241	0,641	12,16	15,95	
11.	1500	7,50	15,83	12,90	1,545	0,526	9,70	11,96	
12.	1500	15,00	13,85	11,25	1,194	0,198	8,62	10,60	
13.	1500	18,00	15,04	11,60	1,460	0,278	9,71	12,60	
14.	1700	18,00	15,61	11,99	1,969	0,287	12,58	16,40	
15.	1500	28,50	16,34	11,91	2,245	0,824	13,75	18,84	
16.	2200	39,60	18,02	12,76	2,441	1,075	13,54	19,15	
17.	1300	12,50	9,48	7,17	1,110	0,379	11,70	15,50	
18.	1500	27,00	18,50	15,31	1,367	0,668	7,38	8,92	

Die Diät war kohlenhydratfrei, mit ca. 14 g N und 1750—1800 Kal. Die Acetonkörper wurden nicht bestimmt. Aceton- und Acetessigsäure-reaktion waren immer schwach positiv und zeigten keine erkennbaren Schwankungen in ihrer Intensität.

Bemerkenswert ist aber, daß der Aminosäuren-N, d. h. der formoltitrierbare N minus NH<sub>3</sub>-N, sowohl dem ersten, wie dem zweiten Ammoniakgipfel folgt.

Im Gegensatz zu dem vorigen Versuche sinkt bei dieser Patientin nach der Harnstoffgabe die Zuckerausscheidung stark ab. Dieser Befund konnte bisher noch nicht wieder erhoben werden. Sollte es aber gelingen, diese Erscheinung wiederholt zu sehen, so wird man auch darin den Ausdruck eines inter-

mediären Vorgangs sehen, wie ihn Lüthje<sup>1)</sup> zur Erklärung der N-Retention bei Diabetikern annimmt, Glykosaminbildung oder vielleicht Aminierung von Säuren durch die größere Ammoniakmenge, die nach Harnstoffgabe (oder bei Harnstoffretention) zur Verfügung steht.

3. Hund Terry.

Weiblicher Foxterrier. Futter: 150 g geschabtes Pferdefleisch, 40 g Schweineschmalz, 50 g Kartoffelbrei, N-Gehalt 6,64 g (Analyse). Das Futter wurde einmal am Tage um 2 Uhr gereicht und sofort quantitativ verzehrt. Der Hund ließ nie spontan Wasser. Er wurde täglich um 10<sup>h</sup> a. m.

Da- tum	Menge ccm	N g	Harn- stoff- N g	NH <sub>3</sub> - N g	Amino- säuren- N g	NH <sub>3</sub> -N		Be- merkungen
						100 N	100 U-N	
1. I.	132	4,90	3,84	0,238	0,096	4,86	6,20	
2.	154	5,36	4,64	0,237	0,138	4,41	5,11	
3.	180	6,52	5,36	0,339	0,171	5,20	6,32	
4.	153	6,14	4,87	0,424	0,122	6,90	8,52	
5.	168	6,58	5,75	0,377	0,147	5,72	7,17	
6.	154	6,42	5,18	0,331	0,134	5,16	6,38	
7.	178	6,52	5,24	0,305	0,164	4,68	5,82	
8.	342	15,50	13,40	0,381	0,215	2,46	2,85	a) 20 g
9.	320	15,38	12,76	0,527	0,260	3,43	4,12	20 »
10.	288	15,11	12,38	0,648	0,349	4,28	5,24	20 » } Harn- stoff per os
11.	128	6,11	4,72	0,547	0,147	8,98	11,60	
12.	124	6,01	4,58	0,457	0,236	7,39	9,52	
13.	143	5,50	4,64	0,398	0,191	7,24	8,58	
14.	138	5,11	3,89	0,350	0,211	6,84	9,00	
15.	174	5,87	4,79	0,370	0,238	6,30	7,94	
16.	324	14,58	13,61	0,353	0,294	2,42	2,59	b) 20 g
17.	290	15,98	14,82	0,547	0,267	3,42	3,68	20 »
18.	310	14,74	13,75	0,448	0,345	3,02	3,26	20 » } Harn- stoff subcut.
19.	180	6,50	4,60	0,796	0,241	12,25	17,32	
20.	181	5,89	4,82	0,384	0,313	6,52	7,97	
21.	184	5,98	4,76	0,497	0,295	8,31	10,45	
22.	125	5,68	4,42	0,422	0,182	7,43	9,55	
23.	132	5,75	3,99	0,332	0,231	5,78	8,31	
24.	158	5,65	4,17	0,528	0,241	9,34	12,65	
25.	184	5,94	4,39	0,455	0,236	7,66	10,35	
26.	188	5,49	4,50	0,359	0,249	6,56	7,97	
27.	175	5,59	4,63	0,348	0,315	6,22	7,52	

<sup>1)</sup> Verhandl. d. D. Kongr. f. inn. Medizin, 1906.

katheterisiert. Der Harn war stets frei von Eisen und von saurer Reaktion. An den beiden letzten Versuchstagen war der Harn ganz schwach alkalisch gegen Lackmus. Der Harn wurde stets ganz frisch verarbeitet. Der Kot wurde so selten abgesetzt, daß der Kot der Harnstofftage nicht gesondert untersucht werden konnte. Es wurde daher auf die Analyse der Faeces überhaupt verzichtet.

**Beurteilung des Versuches.** Der Hund hatte eine sehr gute Konstanz der N-Ausscheidung. Auch der per os und subcutan zugeführte Harnstoff wurde prompt am gleichen Tage ausgeschieden. Ammoniak- und Aminosäurenwerte werden durch die Harnstoffzufuhr beide Male deutlich beeinflußt. Bei a liegt das Maximum der Ausscheidung für beide am 3. Harnstofftage. Bei b ist das Maximum der Aminosäurenausscheidung ebenfalls der 3. Harnstofftag, während die Ammoniakausfuhr am ersten Nachttag den höchsten Wert erreicht. Die Nachwirkung ist auch bei a deutlich. Die rasche Ausscheidung des zugeführten Harnstoffs bewirkt ein Sinken der Quotienten an den Harnstofftagen. An den Nachttagen kommt das Steigen der Quotienten deutlich zum Ausdruck.

Die prompte Ausscheidung des zugeführten Harnstoffs und die gute N-Konstanz gestatteten hier die Ammoniakwerte auf die Stickstoff- und Harnstoffmengen zu beziehen, die im Stoffwechsel gebildet werden.

Der Durchschnitt der täglichen N-Ausscheidung aus den 5 Tagen vor der ersten Harnstoffgabe ist 6,42 g. Der Durchschnitt der 5 Tage vor der ersten Harnstoffinjektion ist 5,72 g. Die endogenen Harnstoffwerte ergeben sich aus der Differenz des ausgeschiedenen und des zugeführten Harnstoffs.

Dann sind die Quotienten folgende:

	$\frac{\text{NH}_3\text{-N}}{\text{Umsatz-N}}$	$\frac{\text{NH}_3\text{-N}}{\text{Umsatz-Harnstoff-N}}$
8. I.	5,93	9,36
9.	8,20	15,38
10.	10,09	21,52
16.	6,16	8,25
17.	9,55	9,62
18.	7,83	10,12

Eine Steigerung der N-Ausscheidung über den Betrag von Umsatz- und Harnstoff-N hat in beiden Versuchen nicht stattgefunden. Die N-Ausscheidung ist im Gegenteil nach den Harnstoffgaben nicht mehr so hoch, wie vorher.

#### 4. 14jährige Patientin mit schwerem Diabetes.

Beurteilung des 4. Versuches: Die  $\text{NH}_3$ -Ausscheidung war bis auf den 1. VII., wo sie um  $33^\circ$  höher war, recht gleichmäßig. An 4 aufeinanderfolgenden Tagen vom 3.—6. VII. wurden je 20 g Harnstoff gereicht. An den drei ersten Tagen wurde der Harnstoff so gut wie völlig ausgeschieden. An den beiden ersten Tagen ist an der  $\text{NH}_3$ - und Aminosäurenausscheidung nichts geändert, am 3. Tag besteht eine unbedeutende Erhöhung des  $\text{NH}_3$ -Wertes und eine größere der Aminosäuremenge, die aber von einem Werte der Vorperiode noch übertroffen wird. An diesem Tage sinkt das Verhältnis von Harnstoff-N : Gesamt-N. Am 4. Tage wird Harnstoff retiniert, dessen Ausscheidung am 7. VII., dem 1. Nachtage, noch fort dauert. An den 3 nächsten Tagen (8.—10. VII.) sinkt die N-Ausscheidung unter den Wert des N-Gehalts der Nahrung. In dieser Periode der N-Retention und noch einen Tag länger geht die Ammoniakausscheidung stark in die Höhe, und auch in der Aminosäurefraktion finden sich etwas erhöhte Werte. Der Quotient  $\frac{\text{U-N}}{\text{Gesamt-N}}$  sinkt, und die Quotienten  $\frac{\text{NH}_3\text{-N}}{\text{Gesamt-N}}$  und  $\frac{\text{NH}_3\text{-N}}{\text{U-N}}$  steigen stark an. Nach dem 11. VII. sinkt die  $\text{NH}_3$ -Menge, um am letzten Beobachtungstage (13. VII.) den Wert der Vorperiode zu erreichen. Die Titrationsacidität schwankt nicht beträchtlich. Sie zeigt vom 8.—10. VII. einen leichten Anstieg, fällt aber am 11. VII., dem Tage der höchsten  $\text{NH}_3$ -Ausscheidung, auf einen Wert, der an der unteren Grenze der hier beobachteten liegt. Auch die Ausscheidung der Acetonkörper zeigt keinen Parallelismus zu der  $\text{NH}_3$ -Menge, was bei der relativ geringen Schwankung ihrer Werte auch nicht zu erwarten ist. Eine Vermehrung der Acetonkörper durch die Harnstoffgaben ist nicht eingetreten. Die Zuckermenge ist unbeeinflusst geblieben.



Hier wurde außer den anderen Stoffen Aceton und Acetessigsäure nach Embden und Schmitz,  $\beta$ -Oxybuttersäure durch Polarisation nach Ätherextraktion und die Titrationsacidität nach Moritz bestimmt.

Datum	Menge ccm	Titrations- acidität pro 100 ccm	Zucker g	N g	Harn- stoff- N g	Harnstoff- N in % vom Ge- samt-N	NH <sub>2</sub> -N g	Amino- säuren- N g	NH <sub>2</sub> -N 100 N	NH <sub>2</sub> -N 100 U-N	Aceton g	Acet- essig- säure g	$\beta$ -Oxy- butter- säure g	Be- merkungen
27. VI.	2000	+ 9,50	12,0	12,40	10,20	82,30	1,141	0,556	9,43	11,48	0,185	0,830	—	
28.	1800	+ 16,00	16,2	14,05	11,46	81,50	1,270	0,626	9,03	11,10	0,337	1,384	4,14	
29.	2250	+ 13,00	39,4	11,93	9,66	80,90	1,455	0,389	13,51	16,68	0,849	1,581	10,80	
30.	2000	+ 14,50	14,0	12,62	10,00	79,15	1,550	0,516	12,28	15,50	0,320	1,231	5,61	
1. VII.	2050	+ 16,00	16,4	13,40	10,68	79,70	2,072	0,520	15,48	19,41	0,258	1,262	3,57	
2.	2350	+ 16,00	20,0	13,85	11,17	80,60	1,518	0,890	10,95	13,60	0,566	1,164	9,20	
3.	2300	+ 16,50	23,0	22,00	18,26	82,90	1,597	0,597	7,26	8,74	1,085	1,360	7,65	20 g Harnstoff
4.	2320	+ 17,00	18,6	21,80	—	—	1,566	0,530	7,18	—	0,199	1,352	5,58	20 „
5.	2850	+ 13,00	27,2	23,21	17,91	77,20	1,755	0,802	7,54	9,78	0,340	1,700	7,58	20 „
6.	2200	+ 12,50	26,4	19,41	15,81 <sup>1)</sup>	81,40	1,480	0,626	7,62	9,35	0,267	1,195	3,11	20 „
7.	2050	+ 18,40	22,5	15,32	11,89	77,50	1,488	0,548	9,70	12,50	0,350	1,810	13,61	
8.	1900	+ 20,00	21,4	12,31	8,89	72,10	2,039	0,613	16,51	22,90	0,612	1,028	6,87	
9.	1800	+ 20,50	21,6	10,58	—	—	2,000	0,747	18,93	—	0,297	1,701	10,48	
10.	1680	+ 21,00	26,8	10,48	—	—	2,400	0,521	23,90	—	0,259	1,503	4,81	
11.	2600	+ 13,00	26,0	13,72	9,26	67,50	2,732	0,731	19,89	29,41	0,574	1,625	9,26	
12.	1770	+ 13,00	14,4	11,03	8,56	77,60	1,810	0,491	16,36	21,08	0,333	1,067	3,68	
13.	1700	+ 10,50	10,4	—	—	—	1,395	—	—	—	0,191	0,880	—	

Die Patientin hatte eine strenge Diät mit ca. 14 g N.

1) Nur durch eine Analyse gewonnener Wert.

Es ist also in diesem Versuch eine Steigerung der Ammoniakausscheidung erst eingetreten, als Harnstoff und nach ihm auch N der Nahrung retiniert wurden.

Das Resultat dieser in den 4 Protokollen mitgeteilten 8 Versuche und der zwei oben erwähnten hier nicht wiedergegebenen Versuche ist folgendes:

4 mal ist durch Darreichung von Harnstoff bei gleichzeitiger Gabe von Natr. citricum keine Steigerung des  $\text{NH}_3$  eingetreten, ebenso 1 mal bei einem Mädchen mit normalem Stoffwechsel ohne Alkalidarreichung.

In den übrigen 5 Versuchen (3 an Diabetikern, 2 am Hund) ist nach Harnstoffdarreichung und bei N-Retention eine Steigerung des Ammoniaks und der Aminosäurenwerte erfolgt, die länger dauerte als die Anwesenheit des Harnstoffs im Körper.

Dieses Resultat steht nicht in Widerspruch mit der Schlussbemerkung II von Janney: «Eine Umbildung von Harnstoff in Ammoniumsalze im Sinne einer ausgesprochenen Gleichgewichtsreaktion ist im normalen menschlichen Körper nicht nachweisbar.»

Wohl aber steht dieser Satz von Janney in Widerspruch zu seinen eigenen Resultaten. In seinem Fall 30b (gesunder Mann) steigt nach einer Gabe von 20 g Harnstoff die Ammoniummenge um das 3—4 fache (Werte der 3 Vortage: 0,0426; 0,0483; 0,0426. Wert des Harnstofftages: **0,1603**. Werte der Nachtage: 0,0753; 0,0209). Die Hauptmenge des Harnstoffs wird am gleichen Tage, ein Rest am ersten Nachtage ausgeschieden. Ein Mehr an N, als dem Harnstoff und der Nahrung entsprechen, ist nicht erschienen. Von einer Eiweißzersetzung kann also keine Rede sein. Daß das geringe Steigen der Titrationsacidität ohne jede Bedeutung ist, braucht nicht mehr betont zu werden.

Die übrigen 5 Versuche an Normalen, die Janney angestellt hat, sind negativ verlaufen, was bei zweien vielleicht auch durch die am Harnstofftage gesteigerte Alkaligabe bedingt ist.

Außerdem hat Janney noch zwei Versuche an Patienten mit Lebercirrhose und einen Versuch an einem Patienten mit leichtem Ikterus angestellt, von denen in der Zusammenfassung

seiner Resultate gar nichts steht. Im Falle 19 (Cirrhosis hepatis) ist nach 20 g Harnstoff trotz einer etwas größeren Alkalimenge am Versuchstage eine sehr beträchtliche Steigerung der Ammoniakausscheidung eingetreten (Werte der 3 Vortage: 0,2656; 9,1076; 0,2176. Harnstofftag: **0,5532**. Werte der 3 Nachtage: 0,2288; 0,2184; 0,2000). In diesem Versuch hat mit einer starken Steigerung der Diurese eine N-Ausschwemmung stattgefunden, die auch an den Nachtagen noch anhält. Die Änderung der Titrationsacidität ist ganz unbedeutend (von 0,0—2,0). Eine ganz sichere Beurteilung dieses Versuches ist nicht möglich. Das Steigen des Quotienten  $\frac{\text{NH}_3\text{-N}}{\text{N}}$  scheint aber dafür zu sprechen, daß hier eine Hemmung der Harnstoffbildung eingetreten ist. In Janneys Fällen 21 (Ikterus) und 9 (Cirrhosis hepatis) ist dieser Erfolg zweifellos eingetreten.

In Fall 21 steigt nach 20 g Harnstoff das Ammonium ganz beträchtlich an (Werte der 3 Vortage: 0,1017; 0,2259; 0,1541. Harnstofftag: **0,3632**. Nachtage: 0,1539; 0,2216). Die Ausscheidung des Harnstoffs scheint am Versuchstage nicht beendet zu sein. Die Titrationsacidität steigt am Harnstofftage um 10,0 auf 0,0, bleibt aber am Nachtage trotz des Absinkens des Ammoniums auf diesem Wert.

Im Fall 9 sind die Ammoniumwerte folgende:

Vortage: 0,1113; 0,1046; 0,1253. Harnstofftag: **0,2965**. Nachtage: 0,0791; 0,0728; 0,0866. Von dem N des Harnstoffs ist im Harn nichts erschienen. Die Belanglosigkeit der Aciditätswerte ergibt sich aus dem Protokoll.

Von den 10 Harnstoffversuchen Janneys haben also sicher 3 ein positives Resultat, ein Ansteigen der Ammoniakausscheidung, ergeben. Eine Nachwirkung tritt bei Janney höchstens im Falle 30b am ersten Nachtage hervor. Auch in diesen Versuchen scheint der Erfolg abhängig zu sein von der Langsamkeit der Harnstoffausscheidung.

Denselben Befund erheben Schittenhelm und Katzenstein<sup>1)</sup> in 2 Versuchen am Hund. Ich lasse die Protokolle hier folgen.

<sup>1)</sup> Zeitschrift f. exp. Pathol. u. Therapie, Bd. 2. S. 542. 1906.

Schittenhelm und Katzenstein.

Hund I. Nahrungs-N 4,78 g. Vom 3.—5. VIII. 10 g U pro die.

Datum	Harn					Umsatz-N
	Menge ccm	N g	(NH <sub>3</sub> )N g	N : (NH <sub>3</sub> )N	Umsatz-N : (NH <sub>3</sub> )N	
29. VII.	355	4,04	0,213	100 : 5,3	—	—
30.	265	3,54	0,213	5,9	—	—
31.	260	3,86	0,176	4,4	—	—
1. VIII.	260	3,22	0,14	4,4	—	—
2.	445	4,16	0,19	4,6	—	—
3.	565	8,29	0,196	2,4	100 : 5,46	3,59
4.	528	7,83	0,213	2,7	6,80	3,13
5. <sup>1)</sup>	340?	5,04	0,184	3,6	8,45	3,76
6.	285	4,2	0,209	4,98	—	—
7.	405	4,48	0,224	5,0	—	—
8.	420	4,24	0,260	6,1	—	—

<sup>1)</sup> Vorperiode: Harn-N, Durchschnitt 3,76 g pro die. Am 5. VIII. Harn zum Teil verloren.

N-Ausscheidung sollte betragen  $3,76 + 4,70$  (Harnstoff 10 g) = 8,46.

$$5,04 : 8,46 = 0,184 : x$$

$$x = (\text{NH}_3)\text{N} = 0,318.$$

Schittenhelm und Katzenstein.

Hund II. 9., 10. und 11. IX. 10 g U = 4,7 g N.

Datum	Menge ccm	N g	(NH <sub>3</sub> )N g	N : (NH <sub>3</sub> )N	Umsatz-N	$\frac{\text{Umsatz-N}}{(\text{NH}_3)\text{N}}$
22. VIII.	340	4,45	0,193	100 : 4,38	3,71	—
23.	320	3,36	0,162	4,99		—
24.	270	3,43	0,132	3,85		—
9.	400	7,91	0,188	2,37	3,71	100 : 5,17
10.	478	9,32	0,208	2,23	3,71	5,60
11.	380	8,93	0,23	2,54	3,71	6,20
12.	485	4,35	0,179	3,72	—	—



Die Rubriken: Umsatz: N und Umsatz-N:  $\text{NH}_3$ -N habe ich hinzugefügt. Im Versuch I ist am 3. Harnstofftag Harn verloren gegangen. Ich habe in der unter dem Protokoll stehenden Rechnung versucht, den Fehlbetrag zu berechnen. Wenn dieser Tag auch keinen ganz genauen Wert gibt, so ist doch eine Steigerung der  $\text{NH}_3$ -Ausscheidung unverkennbar. Da die N-Werte der Vorperiode nicht ganz konstant sind, ist auch die Berechnung des Umsatz-N, d. h. Gesamt-N minus dem N des gereichten Harnstoffs, nicht ganz so exakt wie in meinen Versuchen am Hund. Aber die Steigerung der Verhältnisse Umsatz-N :  $\text{NH}_3$ -N ist ohne Zweifel. Bei Hund I tritt eine Nachwirkung sowohl in den absoluten  $\text{NH}_3$ -Werten wie in dem Verhältnis N :  $\text{NH}_3$ -N hervor.

Aus allen diesen Versuchen geht hervor, daß beim Menschen und beim Hund nach Zuführung von Harnstoff per os (und beim Hund auch subcutan) eine Erhöhung der Ausscheidung des Ammoniaks und der Aminosäuren (d. h. des formoltitrierbaren N) und ein Sinken der relativen Harnstoffmengen auftritt.

Die Reaktion ist nicht bedingt durch einen Eiweißzerfall oder eine Acidose. Die Reaktion ist inkonstant und abhängig von der Schnelligkeit der Ausscheidung und der Menge des zugeführten Harnstoffs, sowie von der Dauer seiner Darreichung.

Daß ein wahres chemisches Gleichgewicht nicht besteht, geht aus den einleitenden Bemerkungen und aus der Tatsache hervor, daß die Störung (Hemmung) der Harnstoffbildung die Anwesenheit des zugeführten Harnstoffs im Körper überdauern kann.

Die Erscheinung kann nur gedeutet werden als eine Verschiebung des Endzustandes, bedingt durch einen lähmenden Einfluß, den das Produkt des fermentativen Vorganges auf das Ferment ausübt.

Diese Deutung stimmt teilweise mit den Beobachtungen und Schlußfolgerungen Tammanns<sup>1)</sup> überein. Die Auffassung Tammanns umfaßt aber nicht die hier beobachtete Nachwirkung.

Diese Nachwirkung könnte man wohl in Parallele stellen

<sup>1)</sup> l. c.

zu der Toleranzschädigung des Diabetikers nach einmaliger übergroßer Zuckergabe. Die Verhältnisse liegen aber in diesem Falle, indem es sich um einen reversiblen Vorgang handelt, viel komplizierter und werden erst diskutierbar sein, wenn für reversible Fermente der Einfluß eines Substrates auf die Aktivität des synthetisierenden und spaltenden Prinzips untersucht sein wird.

Die Untersuchungen von Tammann, die an ungeformten Fermenten angestellt sind, waren nicht geeignet, eine Nachwirkung zu beobachten.

Eine Mitteilung über Versuche, die dieser Frage gelten, werde ich der Redaktion dieser Zeitschrift bald überreichen.

Göttingen, den 12. Februar 1912.