

# Über Stickstoffretentionen bei Fütterung von Harnstoff.

Von

E. Grafe und K. Turban.

(Aus der medizinischen Klinik zu Heidelberg.)

(Der Redaktion zugegangen am 11. Oktober 1912.)

Nachdem durch zahlreiche Arbeiten dieses Jahres<sup>1)</sup> eine erhebliche Stickstoffretention bei Verfütterung von Ammoniumsalzen zugleich mit einer überreichlichen, fast eiweißfreien Nahrung mit voller Sicherheit festgestellt worden ist, entsteht die weitere Frage, ob auch andere Stickstoffverbindungen, z. B. NO, CN etc., einen ähnlichen Einfluß auf die N-Bilanz haben können. Besonderes Interesse mußte zunächst das Verhalten von Harnstoff bieten. Einmal, weil wir wohl annehmen müssen, daß bei Verfütterung von Ammoniumsalzen die  $\text{NH}_3$ -Gruppe außer bei der Leber kaum unverändert an die Körperzellen herantritt, sondern vorher von der Leber in Harnstoff umgewandelt werden wird<sup>2)</sup>. Ferner aber stellt der Harnstoff das Abfallprodukt des Stickstoffwechsels der Zellen dar, was besonders deutlich aus den neuen Untersuchungen von Folin<sup>3)</sup> hervorgeht.

Es fragte sich daher, ob auch die Verfütterung dieser ausgesprochenen Stoffwechselschlacke ähnlich günstig die N-Bilanz beeinflußt wie Ammoniumsalze organischer Säuren.

Bei der nahen chemischen Verwandtschaft zwischen Harnstoff und Ammoniumsalzen war ein ähnliches Verhalten im Körper von vornherein denkbar.

Mit Sicherheit war dies aber nicht vorherzusagen, da neuere Untersucher nach subcutaner Injektion von Harnstoff

<sup>1)</sup> Grafe und Schläpfer, Diese Zeitschrift, Bd. 77, S. 1; Abderhalden, ebenda, Bd. 78, H. 1; Grafe, ebenda, Bd. 78, H. 6; Abderhalden und Hirsch, ebenda, Bd. 80, S. 136; Abderhalden und Lampé, ebenda, Bd. 80, S. 160.

<sup>2)</sup> Vgl. z. B. Schultzen u. Nencki, Zeitschr. f. Biol., Bd. 8, S. 124 (1872); v. Knieriem, Zeitschr. f. Biol., Bd. 10, S. 265 (1874); Salkowski, Diese Zeitschrift, Bd. 1, S. 1 (1877/78). Möglich wäre natürlich auch eine direkte synthetische Verwendung des Ammoniaks schon in der Leber.

<sup>3)</sup> O. Folin und W. Denis, Journal of biol. chem., Bd. 12, S. 141 u. ff., 1912.

(Heilner<sup>1)</sup>) oder oraler Darreichung (Janney<sup>2)</sup>) auch Steigerungen der N-Ausfuhr fanden.

Die in dieser Arbeit mitgeteilten drei Versuche zeigen nun ganz eindeutig, daß ein prinzipieller Unterschied in der Beeinflussung der N-Bilanz zwischen Harnstoff und Ammoniaksalzen nicht besteht.

Eine Versuchsreihe wurde am Hunde durchgeführt, zwei andere an Schweinen. Die Anlage und Technik der Versuche war genau die früher angegebene.

Die Versuche zerfielen in mehrere Perioden, um den Einfluß der gleichen abundanten Kohlenhydratkost allein und nach Harnstoffzulage auf die N-Bilanz gut miteinander vergleichen zu können.

Die Nahrung war die gleiche wie früher; die einzelnen Stoffe wurden von ein und demselben großen Vorrat genommen und zu Ende des Versuchs der N-Gehalt bestimmt, der sich als konstant erwies.

Der Harnstoff, der von dem gleichen Vorrat in mehreren Pulvergläsern luftdicht abgeschlossen aufgehoben wurde, wurde stets der Nahrung in Substanz (3—15 g) zugesetzt. Eine Änderung im N-Gehalt der aufbewahrten Präparate trat, wie fortlaufende Kjeldahl-Analysen bewiesen, nicht auf.

Die tägliche Gewichtsmenge der Nahrung wurde genau festgestellt. blieb an einem Tage ein geringfügiger Rest der Nahrung im Futtertrog zurück, so wurde er mit der neuen Nahrung vermengt. Sobald die Menge größer war, wurde sie genau abgewogen. Da die Nahrung, etwas aufgerührt, ein vollkommen homogenes Gemenge darstellte, konnte man, wie wir früher schon festgestellt hatten, ohne einen nennenswerten Fehler zu begehen, aus dem Gewicht der zurückgewogenen Nahrung auch deren N-Gehalt bestimmen. Es war dies um so eher erlaubt, als von der stets vorher jedesmal gut durchgemischten Nahrung in 2stündigen Abständen kleine Mengen gereicht wurden und eine neue Portion erst dann gegeben wurde, wenn die alte aufgefressen war, nur abends um  $\frac{1}{2}$  11 Uhr wurde der Rest in den Futtertrog geschüttet.

In den beiden ersten in Tab. I und Tab. II mitgeteilten Versuchsreihen beim Hunde und Schwein I dauerte die Fütterung von Harnstoff nur jeweils 5 Tage hintereinander, während im dritten Versuche (bei Schwein III) 24 Tage hintereinander Harnstoff gegeben wurde.

<sup>1)</sup> Heilner, Zeitschr. f. Biolog., Bd. 52, S. 216, 1910.

<sup>2)</sup> Janney, Diese Zeitschrift, Bd. 76, S. 99, 1911/12.

Im ersten Versuche (Tab. I) wird die Vorperiode II von der Fütterungsperiode mit Harnstoff durch eine 5 tägige Periode der Fütterung von Ammoniumcitrat mit Zulage ganz kleiner Eiweißmengen (0,22 g N pro die) getrennt. Es sollte der Einfluß kleiner Eiweißmengen auf die N-Bilanz mit Ammoniumsalzen untersucht werden. Die Bilanz war schwach negativ, der tägliche N-Verlust des Körpers betrug 0,161 g gegenüber 0,756 g in der vorangehenden Vorperiode II bei gleicher Nahrung ohne Zulagen. Günstigere Resultate bei etwas größeren, aber die Abnutzungsquote nicht erreichenden Eiweißmengen sollen demnächst mitgeteilt werden.

In der Hauptperiode II fraß der Hund am letzten Tage leider nur die Hälfte der Nahrung, sodaß weder genügend viel Stickstoff noch hinreichend Kalorien zugeführt werden konnten.

Läßt man unter diesen Umständen diesen Tag für die Berechnung des durchschnittlichen Tagesmittels der Periode fort, so ergibt sich eine tägliche N-Bilanz von + 0,03 g N im Durchschnitt, d. h. es wurde ein vollkommenes Gleichgewicht erreicht.

In gleicher Weise fiel der Versuch bei Schwein I aus, er stellt die Fortsetzung der früher<sup>1)</sup> schon mitgeteilten 19tägigen Versuchsreihe mit Ammoniumcitrat dar.

Die Nachperiode des damaligen Versuchs ist zugleich die Vorperiode des Fütterungsversuchs und wurde daher noch einmal abgedruckt. In dieser Periode, in der die beiden ersten Tage, welche unter dem Einfluß der voraufgegangenen Ammoniumfütterung standen, fortgelassen sind, verlor der Körper im Durchschnitt 1,24 g N täglich.

In der Hauptperiode wurden sehr große Mengen von Harnstoff täglich gegeben (bis 15 g mit fast 7,0 g N), im Durchschnitt 4,87 g N täglich.

Obwohl an 2 Tagen der Kalorienwert der Nahrung ein geringerer war, fiel die Bilanz der 5tägigen Periode schwach positiv aus, + 0,246 g, das bedeutet eine tägliche N-Retention von 0,05 g, d. h. auch in diesem Falle war ein Gleichgewicht erreicht worden.

---

<sup>1)</sup> Grafe, Diese Zeitschrift, Bd. 82, H. 5, S. 1, 1912.

Vergleicht man die hohen Urinwerte an den beiden ersten Tagen der Nachperiode mit den Werten der Vorperiode, so ergibt sich, daß ein Teil des in der Hauptperiode retinierten Stickstoffs in der Nachperiode wieder ausgeschieden ist, unter Zugrundelegung der Kotzahlen und durchschnittlichen Tagesbilanzwerte der Vorperiode etwa 2 g.

Mindestens zwei Drittel des eingeführten Harnstoffstickstoffs sind aber jedenfalls dauernd retiniert worden, wie auch die sehr niedrigen Hungerwerte in den letzten Tagen der Nachperiode zeigen.

Da also ähnlich wie beim Ammoniak auch beim Harnstoff ein kleiner Teil des retinierten Stickstoffs später wieder ausgeschieden wird, konnte nur ein langdauernder Versuch mit Harnstofffütterung sichere Schlüsse gestatten. Je länger die Versuchsperioden dauern, desto weniger kommt eine sekundäre Ausschwemmung in Betracht.

Wir haben daher in dem 3. mitgeteilten Versuch bei Schwein III (Tab. III) das Tier 24 Tage hintereinander mit Harnstoff gefüttert. Leider fraß das Tier nur an 17 Tagen die Nahrung quantitativ, sodaß an einigen Tagen sowohl die Menge des aufgenommenen Harnstoffs wie der verfütterten Kalorien zu gering war, um Defizite zu vermeiden. Da diese Tage wegen der mangelhaften Nahrungsaufnahme aus mehrfachen Gründen nicht einwandfrei sind, soll zunächst von ihnen abgesehen werden. Immerhin aber gestatten auch schon die 17 ganz einwandfreien Versuchstage sichere Schlüsse. An diesen 17 Tagen betrug die Gesamt-N-Einfuhr 46,977 g, die Gesamt-N-Ausfuhr 50,079 g, der N-Verlust also 3,102 g, = — 0,182 g N pro die gegenüber — 0,916 g in der Vorperiode mit der gleichen Nahrung ohne Harnstoffzusatz.

In diesem langen Versuch ist eine nennenswerte nachträgliche Ausschwemmung vorher retinierten Stickstoffs in der Nachperiode nicht aufgetreten, da das Mittel des täglichen N-Verlustes in dieser Periode (—1,02 g N) nicht weit über dem Werte in der 2. Vorperiode (—0,92) liegt.

Die Menge des in der Hauptperiode dauernd retinierten Stickstoffs läßt sich in ähnlicher Weise, wie wir es früher taten, berechnen.

Unter der Annahme, daß die Abnutzungsquote für das Eiweiß in der Hauptperiode die gleiche ist wie in der Vorperiode II, würde sich ein N-Verlust von  $0,92 \times 24 = 22,1$  g ergeben, der tatsächliche N-Verlust betrug aber nur 10,6 g. Durch Vergleich von Vorperiode II und Nachperiode ergibt sich, daß 0,49 g N nachträglich wieder ausgeschieden wurden, mithin wurden  $22,1 - (10,6 + 0,4) = 11,1$  g N dauernd retiniert. Bei der Beurteilung dieser Zahl ist in Betracht zu ziehen, daß darin auch die 7 Tage enthalten sind, an denen wegen ungenügender Nahrungs- und Harnstoffaufnahme die Bedingungen für eine Stickstoffretention gar nicht gegeben waren, sodaß der tägliche N-Verlust an diesen Tagen im Durchschnitt 1,08 g betrug.

Die mitgeteilten Versuche zeigen demnach, daß sich auch durch Verfütterung von Harnstoff zu einer überreichlichen Kohlenhydrat-Kost erhebliche Stickstoffretentionen, vorübergehend sogar ein Gleichgewicht erzielen läßt, ein kleiner Teil des retinierten Stickstoffs wird in den Nachperioden wieder ausgeschieden, die überwiegende Menge wird aber anscheinend dauernd retiniert. Vielleicht handelt es sich wohl auch in diesem Falle um eine Eiweißersparnis, wenn auch die Möglichkeit, daß der Harnstoff in anderer Weise im Organismus verwandt wird, nicht von der Hand gewiesen werden kann.

Deutliche quantitative Unterschiede gegenüber den Ammoniaksalzen bestehen nicht. Der Harnstoff hat für die in Frage stehenden Untersuchungen einige Vorteile vor den Ammoniaksalzen voraus, wegen des hohen Gehaltes an Stickstoff kommt man mit kleineren Mengen aus und die darmreizende Wirkung fehlt fast ganz.

Da für den Harnstoff eine deutliche Stickstoffretention festgestellt ist, ist es möglich, daß dieselbe Eigenschaft bei der gleichen Versuchsanordnung allen Substanzen zukommt, bei deren Verfütterung intermediär oder als Endprodukt Harnstoff im Organismus entsteht.

Dahin gehören außer Eiweiß und Ammoniak die Amine,

einige Amide<sup>1)</sup> (Asparagin) und Aminosäuren und vielleicht noch eine Reihe anderer Stickstoffverbindungen, mit deren Untersuchung wir noch beschäftigt sind.

Für die Nitrate hat der eine von uns<sup>2)</sup> schon vor kurzem mitgeteilt, daß auch mit diesen NO-Verbindungen Stickstoffretentionen sich erzielen lassen.

Für die Erklärung der außerordentlich auffallenden Stickstoffretentionen bei Fütterung von Ammoniaksalzen vermögen die mitgeteilten Versuche mit Harnstoff folgendes beizutragen: Zunächst stützen sie die Annahme,<sup>3)</sup> daß das Ammoniak in Form von Harnstoff im Blut kreist und an die Zellen herantritt. Bei den Stickstoffretentionen nach Fütterung von Ammoniaksalzen ließe sich der Einwand erheben, daß ein Teil des Ammoniaks durch die Lungen den Organismus verläßt. Nach allem, was wir bisher über das Verhalten des Ammoniaks<sup>4)</sup> im Organismus und die Undurchlässigkeit der Lungen<sup>5)</sup> für dies Gas wissen, ist das allerdings äußerst unwahrscheinlich, bei Fütterung von Harnstoff aber wohl ausgeschlossen.

Im übrigen gelten für das Endprodukt des N-Stoffwechsels genau die gleichen Erwägungen, wie der eine von uns<sup>6)</sup> (G.), sie schon für das Ammoniak, das vorletzte Stadium des Eiweißabbaues erörtert hat. Auch hier läßt sich natürlich zunächst nicht entscheiden, inwieweit einfache Gleichgewichtszustände und wieweit Synthesen von Aminosäuren eine Rolle spielen.

Wie schon F. v. Müller<sup>7)</sup> und Abderhalden<sup>8)</sup> hervor-

<sup>1)</sup> Sicher gibt es aber hier Ausnahmen, z. B. nach den Untersuchungen von O. Schultzen u. M. Nencki (l. c.) das Acetamid.

<sup>2)</sup> Grafe, Vortrag auf dem 29. Kongreß für Innere Medizin, Wiesbaden 1912, Verhandlungen S. 513. Die Mitteilung der Versuche, die durch solche am Schwein noch vervollständigt werden, soll demnächst erfolgen.

<sup>3)</sup> Allerdings läßt sich die Möglichkeit, daß im Darne durch Bakterientätigkeit aus Harnstoff Ammoniak entsteht, nicht ausschließen.

<sup>4)</sup> Vgl. Literatur bei Magnus-Levy in v. Noordens Handb. der Pathologie des Stoffwechsels, Bd. 1, S. 115 u. fg., 1906.

<sup>5)</sup> Magnus, Archiv für experim. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 46, S. 100, 1902.

<sup>6)</sup> Grafe, Diese Zeitschrift, Bd. 78, S. 485, 1912.

<sup>7)</sup> Diskussionsbemerkung zu dem Vortrag von Grafe, Verhandlungen des 29. Kongr. f. Innere Medizin, S. 514, Wiesbaden 1912.

<sup>8)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 78, S. 15, 1912.

gehoben haben, reichen für solche Fragen derartige einfache Bilanzversuche nicht mehr aus.

In einer vor wenigen Tagen erschienenen Arbeit hat Pescheck<sup>1)</sup> mitgeteilt, daß, wenn man Natriumacetat zu einer vorwiegend Kohlenhydrate und 3—4 g Eiweiß-N enthaltenden Nahrung, mit der das Tier vorher im N-Gleichgewicht sich befand, zulegt, ein geringer N-Ansatz stattfindet, während mit einem Gemisch der verschiedensten Salze dieser Säure dieser Effekt nicht erzielt wurde. Er hält für möglich, daß es sich bei den mit Ammoniaksalzen beobachteten Stickstoffretentionen nur um eine Salzwirkung handeln kann, ähnlich wie beim Natriumacetat. „Das würde also heißen, daß das Stickstoffatom als solches für den Stickstoffumsatz bedeutungslos wäre.“

Pescheck hat bisher nur einen Versuch mit Natriumacetat mitgeteilt. Die Einzelperioden sind auch in dieser Arbeit sehr kurz (4—5 Tage), immerhin ist die bei gleicher Nahrung schwach negative N-Bilanz durch Zulage von täglich 9,612 g Natriumacetat deutlich positiv geworden.

Solange nicht weitere derartige Versuche vorliegen, die Pescheck in Aussicht stellt, dürfte es schwer sein, zu der von P. angedeuteten Erklärungsmöglichkeit für die Stickstoffretentionen schon Stellung zu nehmen. Die mitgeteilten Versuche mit Harnstoff sprechen jedenfalls kaum für die von Pescheck diskutierte Möglichkeit, denn es handelt sich hier um kein Ammoniaksalz einer organischen Säure.

---

<sup>1)</sup> Biochem. Zeitschrift, Bd. 45, 3. u. 4. H., S. 244, Sept. 1912. — Pescheck hat den Ausdruck «überreichliche Nahrung», den Schläpfer und ich bei Besprechung der früheren Pescheckschen Versuche (Diese Zeitschrift, Bd. 77, S. 3, 1912) für die von ihm gefütterte Nahrung gebraucht hatten, als Vorwurf aufgefaßt. Um einen solchen konnte es sich aber gar nicht handeln, da wir ja, wie Pescheck selbst erwähnt, ähnlich große Nahrungsmengen verfüttert haben. Überreichlich ist gleichbedeutend mit den Bedarf weit übersteigend; auch die von uns verfütterte Nahrung ist in unseren Arbeiten daher sehr häufig als abundant und überreichlich bezeichnet worden (vgl. z. B. die 1. Seite dieser Arbeit); die Einwände gegen die Pescheckschen Versuche beziehen sich, abgesehen von dem nicht immer genau eingehaltenen N-Gleichgewicht, darauf, daß die Perioden viel zu kurz waren und die Nahrung viel Eiweiß enthielt.

## Anmerkung bei der Revision. (G.)

Während der Revision der vorliegenden Arbeit erschien eine Mitteilung<sup>1)</sup> von Abderhalden und Lampe, in der die Autoren meinen langdauernden Versuch beim Hunde Daisy<sup>2)</sup> einer eingehenden Kritik unterziehen.

Obwohl meine kürzlich mitgeteilten Versuche an Schweinen,<sup>3)</sup> in denen mehrere Wochen hindurch große Mengen von Kohlenhydraten und Ammoniaksalzen quantitativ gefressen und erhebliche, bis an das Gleichgewicht heranreichende Stickstoffretentionen beobachtet wurden, meines Erachtens zur Genüge beweisen, wie unberechtigt die Angriffe von Abderhalden und Lampe sind, halte ich es doch für notwendig, auf diese hier im einzelnen einzugehen. Merkwürdigerweise beziehen die Einwände sich hauptsächlich auf den Teil des langen Versuches bei Hund Daisy, der zu dem gleichen Resultate gekommen ist, wie ein Teil von Abderhaldens eigenen Versuchen<sup>4)</sup> und arbeiten z. T. mit Argumenten, die sich auch in ganz ähnlicher Weise gegen einen Teil von Abderhaldens eigenen Versuchsreihen erheben lassen.

Gegen jeden Stoffwechselversuch, in dem das Tier die ihm bestimmte Nahrung nicht quantitativ gefressen und behalten hat, sind theoretisch Einwände möglich; das gilt für einen Teil der Abderhaldenschen Versuche genau so wie für einen Teil der meinigen, die mit noch größeren Schwierigkeiten zu kämpfen hatten, da ich vorwiegend Kohlenhydrate verfütterte. Was nun Abderhaldens Einwände im einzelnen betrifft, so brauche ich auf die Bestimmung des Stickstoffs in der Einfuhr heute nicht noch einmal einzugehen, da ich unter Wiedergabe von Protokollen die genauen Details in meiner letzten Mitteilung<sup>5)</sup> ausführlich besprochen habe. Es ist selbstverständlich, daß der N-Gehalt der Ammonsalze nicht aus

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 82, S. 21 u. ff. 1912.

<sup>2)</sup> Vgl. Diese Zeitschrift, Bd. 78, S. 485 u. ff. 1912.

<sup>3)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 82, S. 347 u. ff. 1912.

<sup>4)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 78, 1. Heft, S. 19, 21, 22, 1912.

<sup>5)</sup> l. c., S. 349 u. 365.

deren Formel berechnet, sondern stets direkt bestimmt wurde.

Auch ein anderer Einwand Abderhaldens beruht z. T. auf einer falschen Deutung meiner Angaben. Obwohl ich in meiner ersten Mitteilung mit Schläpfer (S. 5) schrieb, daß stets «die Nahrung (gewärmt und fein emulgiert) über 15 bis 16 Stunden verteilt, in kleinen 2stündlichen Perioden gegeben» wurde und auf diese Beschreibung für die Fortführung des Versuchs in der zweiten Mitteilung ausdrücklich verwiesen habe, nimmt Abderhalden an, der Hund habe später die Nahrung auf einmal vorgesetzt bekommen. Das war selbstverständlich nicht der Fall, und damit fällt der Einwand, daß durch Verdunstung ein erheblicher Fehler für die N-Bestimmung im Rest entstehen konnte, fort.

Analog wie Abderhalden selbst in den zuerst mitgeteilten Versuchen<sup>1)</sup> habe ich an den Tagen, an welchen die Nahrung nicht quantitativ gefressen wurde, aus dem Gewicht der Gesamtnahrung und des Restes, sowie dem Gehalt der Gesamtnahrung an Stickstoff die Menge des gefressenen Stickstoffs berechnet.<sup>2)</sup>

Gegen diese von ihm selbst geübte Methode der indirekten N-Bestimmung bringt Abderhalden eine Reihe von Bedenken vor, die sich zum Teil auf theoretische Erwägungen, teils auf die Ergebnisse ad hoc angestellter Versuche beziehen. Nur der dritte arbeitet mit Mengenverhältnissen, die ungefähr denen entsprachen, die ich verfütterte.<sup>3)</sup>

Die Differenz zwischen berechneter und gefundener Menge N betrug auf 2,4 g N 0,1768 g. Da von der ursprünglichen Menge 3 mal je 170 ccm festgenommen wurden und dies ver-

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

<sup>2)</sup> Eine genaue Gewichtsbestimmung erfolgte entgegen Abderhaldens Annahme in allen Fällen; da, wo die Brüche einfacheren Proportionen nahe kamen, wurden diese mit der Bezeichnung ca. in die Tabellen eingetragen.

<sup>3)</sup> Die beiden anderen Bestimmungen zeigten genau das entgegengesetzte Resultat wie der 3. Versuch.

mutlich wohl mit einem gewöhnlichen Meßzylinder geschah, der Fehler bis zu 5<sup>0</sup>/<sub>10</sub> und mehr besitzen kann, so läßt sich die Differenz zwischen gefundener und berechneter Stickstoffmenge schon fast allein auf derartige Fehler zurückführen. Aber ganz abgesehen davon fressen niemals die Hunde so vorsichtig von der Oberfläche fort, sondern mischen die Nahrung beim Fressen notwendig durcheinander. Ferner hält Abderhalden für möglich, daß in einem heterogenen Gemisch von Stärke, Zucker, Butter und Wasser «die schließliche Entmischung soweit gehen» kann, «daß hauptsächlich die Flüssigkeit mit dem Ammoncitrat übrig bleibt». <sup>1)</sup> Ein derartiger Fall dürfte wohl bei dem hohen spezifischen Gewicht der Stärke und ihrer Neigung, einen festen Bodensatz zu bilden, physikalisch unmöglich sein. Alle derartigen Versuche und Erwägungen beweisen, selbst wenn sie an und für sich richtig sind, für die tatsächlich in den Fütterungsversuchen vorliegenden Verhältnisse gar nichts. Die Frage, wie weit in derartigen Versuchen eine indirekte Berechnung den gleichen Wert ergibt, wie eine direkte Bestimmung, kann nur so entschieden werden, daß man für einzelne Versuche in der doppelten Weise den Stickstoff bestimmt. Dies habe ich zu wiederholten Malen getan und gebe hier zwei Beispiele wieder:

a) Gewicht der Nahrung 990 g mit einem N-Gehalt von 3,194 g N. Vom Tiere wurden übrig gelassen 483 g. Dieser Rest wurde mit dem doppelten Gewicht Wasser feinst emulgiert und in 25 g N direkt bestimmt. Gefundener Wert: 1,550. Aus dem Gewicht und dem ursprünglichen Stickstoffgehalt berechnet: 1,559 g N. Differenz + 0,009 g.

b) Gewicht der Nahrung 990 g mit 3,194 g N, übrig gelassen 740 g. N im Rest bestimmt = 2,372, aus dem Gewicht berechnet 2,388, also Differenz: + 0,016 g.

Die Differenzen sind sehr gering, so daß die indirekte Berechnung wohl berechtigt ist. <sup>2)</sup> Möglich wäre nur der Ein-

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 82, S. 34.

<sup>2)</sup> Ähnlich günstige Resultate hat Abderhalden anscheinend früher selbst erhalten, ich schließe das wenigstens aus einer Angabe in seiner ersten Arbeit, l. c. S. 25. «Die nicht aufgenommene Flüssig-

wand, daß eine gute Übereinstimmung nicht immer vorhanden zu sein braucht. Der beste Beweis dafür, wie unberechtigt alle diese Einwände von Abderhalden sind, ist die Tatsache, daß er unabhängig von mir in einer langen Versuchsreihe,<sup>1)</sup> die er bisher nicht als fehlerhaft zurückgenommen hat, genau das gleiche Resultat bekommen hat wie ich in dem von ihm angegriffenen Versuche. Tägliche Bilanz bei Abderhalden in 16 Versuchstagen — 0,16, bei mir in 30 Versuchstagen — 0,18.

Alle Einwände, die gegen Versuche mit Restbestimmungen denkbar sind, fallen nun gegenüber der ersten wichtigsten Periode des langen Hunderversuchs, in der das Tier 15 Tage die vorgesezte Nahrung fraß und sich mit dieser ins Gleichgewicht setzte, fort.

Auch Abderhalden gibt zu, daß diese Periode allen Anforderungen an Exaktheit genügt. Wenn er für die Gesamtretention des Körpers während dieser Periode einen etwas anderen Wert wie ich fand (0,59 statt 0,79), so ist dies abweichende Resultat auf einen Druckfehler für die tägliche Bilanz des 29. Versuchstages (0,41 statt 0,21), den ich bereits kürzlich<sup>2)</sup> berichtigt habe, zurückzuführen. Nun will Abderhalden von den 15 Versuchstagen der Periode die letzten 6 für die Berechnung der Bilanz der ganzen Periode fortlassen, weil hin und wieder die Tiere einen Teil der Nahrung erst am anderen Tage fraßen und manchmal breiige Stühle hatten. Da der Kot aber stets quantitativ gesammelt und bestimmt wurde,<sup>3)</sup> und die ganze in der Periode gereichte Nahrung quantitativ bewältigt wurde, so dürfte wohl kaum ein Grund vorliegen, eine Reihe von Tagen für die Beurteilung der Gesamtperiode einfach zu streichen.

keitsmenge wurde zurückgemessen und so das aufgenommene Ammonacetat bestimmt. Von Zeit zu Zeit wurden Stichproben ausgeführt, um festzustellen, ob die berechnete Menge Stickstoff mit der wirklich vorhandenen übereinstimmte.

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 78, S. 19 u. ff. und Bd. 82, S. 72 u. ff. 1912.

<sup>2)</sup> Vgl. Diese Zeitschrift, Bd. 82, S. 347, 1912.

<sup>3)</sup> Die Mengen des Erbrochenen waren stets sehr geringfügig und wurden mit dem Kot zusammen analysiert, so daß die Bilanzwerte eher zu niedrig als zu hoch ausfielen.

Tabelle I. Versuch an Hund Fax.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Ver- suchs- tag	Periode	Datum 1912	Ge- wicht g	Tem- pera- tur ° C.	Nahrung	Brutto- Kalorien pro 1 kg	N-Gehalt der Nahrung	Zulagen zur Standard- Nahrung	Urin- menge ccm	N-Ge- halt des Urins g	Kot pro Periode	N im Kot g	N-Bilanz pro die g	N-Bilanz pro Periode g	Bemer- kungen
1.—7.	Vor- periode I (Hunger)	13.—20. IV.	4600	38,8°	Hunger (Wasser nach Belieben)	—	—	—	—	10,52	—	—	—	—	
8.	Vor- periode II	20.—21. IV.	3800	38,8°	Täglich: 100 g Stärke, 15 g Zucker, 10 g Butter,	ca. 130 Kal.	0,12	0	340	1,293	68 g Kot feucht	0,088	— 1,261	Gesamt-N- Verlust pro Periode = 3,026 g = — 0,7565 g pro die	
9.		21.—22.	—	—	50 ccm Bouillon, 5 Tr. Cibils Fleisch- extrakt, 3 g Knochen- asche, 2 g NaCl,	› 130 ›	0,12	0	190	0,361	15 g trocken	0,088	— 0,329		
10.		22.—23.	—	—	5 Tropf. verd. Eisen- chlorid,	› 130 ›	0,12	0	300	0,587	enthält	0,088	— 0,555		
11.		23.—24.	—	—	400 ccm Wasser	› 130 ›	0,12	0	340	0,912	0,353 g N	0,088	— 0,880		
12.	Haupt- periode I	24.—25. IV.	3700	38,9°	wie vorher	› 130 ›	0,12	1,372 g N (in Form von Ammoncitrat)	450	1,293	309 g Kot feucht	0,184	+ 0,015	Gesamt-N- Einfuhr = 8,344 g N, Gesamt-N- Ausfuhr = 9,152 g. N-Verlust pro die = — 0,161 g	
13.		25.—26.	—	—	nur 15 g Zucker weniger	› 120 ›	0,12	1,372 g N (wie vorher) + 0,221 g N (in Form v. Fleisch)	390	1,820	100 g Kot getrocknet	0,184	— 0,291		
14.		26.—27.	—	—	› › ›	› 120 ›	0,12	desgl.	360	1,855	mit	0,184	— 0,326		
15.		27.—28.	—	—	› › ›	› 120 ›	0,12	›	420	1,712	0,919 g N	0,184	— 0,183		
16.		28.—29.	—	—	› › ›	› 120 ›	0,12	›	320	1,553		0,184	— 0,024		
17.	Haupt- periode II	29.—30. IV.	3600	38,8°	wie in Vorperiode I dazu 20 g Stärke + 15 › Zucker	› 150 ›	0,127	4,633 g N (als Harnstoff)	430	4,825	284 g Kot feucht	0,262	— 0,327	Gesamt-N- Einfuhr = 15,630 g, Gesamt-N- Einfuhr = 16,603 g. In 4 Tagen* N-Ansatz = 0,116 g N = + 0,03 g pro die	
18.		30. IV. - 1. V.	—	—	desgl.	› 150 ›	0,127	desgl.	360	3,699	mit	0,262	+ 0,799		
19.		1.—2.	—	—	› › ›	› 150 ›	0,127	2,317 g N (in Form von Harn- stoff)	280	3,243		0,262	— 1,061		
20.		2.—3.	—	—	› › ›	› 150 ›	0,127	desgl.	260	1,488	1,509 g N	0,262	+ 0,694		
21.		3.—4.	—	—	nur die Hälfte der Nahrung gefressen	› 85 ›	0,064	1,158 g N (in Form von Harn- stoff)	250	2,039		0,262	— 1,079		
22.	Nach- periode	4.—5. V.	3520	38,3°	Hunger	0	0	0	90	1,599	—	—	—		
23.		5.—6.	3200	—	›	0	0	0	170	0,645	—	—	—		

\* Der letzte Tag ist für die durchschnittliche Berechnung fortgelassen, weil sowohl der aufgenommene Gehalt der Nahrung an Kalorien wie an N zu niedrig war.

Tabelle II (Versuch an Schwein I [Fortsetzung des in Bd. 82, S. 369, Tab. I mitgeteilten Versuchs]).

1 Ver- suchs- tag Nr.	2 Periode	3 Datum 1912	4 Ge- wicht g	5 Nahrung	6 Brutto- Kalorien pro 1 kg	7 N-Gehalt der Nahrung	8 N-Gehalt der Zulagen zur Standard-Kost	9 Urin- menge ccm	10 N- Gehalt des Urins g	11 Kot pro Periode	12 N im Kot pro die g	13 N- Bilanz pro die g	14 N-Bilanz pro Periode g	15 Bemer- kungen	
35	Vorperiode	23.—24. V.	—	Täglich: 350 g Stärke	ca.130Kal.	0,252	0	1410	1,230	Kot III	0,180	— 1,158	Der tägliche N-Verlust des Körpers beträgt im Durchschnitt = — 1,24 g N		
36	(Standard- Nahrung	24.—25.	—	80 » Zucker	» 130 »	0,252	0	1220	1,158	52 g	0,180	— 1,086*			
37	ohne Zusatz)	25.—26.	—	25 » Butter	» 130 »	0,252	0	1640	1,420	Trockenkot	0,180	— 1,348			
38		26.—27.	—	100 ccm Bouillon	» 130 »	0,252	0	1400	1,510	mit	0,180	— 1,438			
39		27.—28.	—	5 Tropf. Eisenchlorid 0,1 g Lecithin 2 » Kochsalz 5 » Knochenasche 1 1/2 l Wasser	» 130 »	0,252	0	890	1,241	1,263 g N	0,180	— 1,169			
40	Hauptperiode (Zulagen von Harnstoff)	28.—29. V.	16 500	desgl.	» 130 »	0,252	6,950 g N (als Harnstoff)	1570	6,668	Kot 92 g feucht 35 g trocken mit 1,027 g N	0,205	+ 0,329	Gesamt-N- Einfuhr = 25,461 g. N-Ausfuhr = 25,215 g. N-Bilanz = + 0,246 g = + 0,049 g pro die		
41		29.—30.	—	»	» 130 »	0,252	6,950 g N (als Harnstoff)	1500	5,744		0,205	+ 1,253			
42		30.—31.	—	1095/2095 der Nahrung gefressen	» 112 »	0,20	4,633 g N (als Harn- stoff vom Futter getrennt gegeben)	750	4,440		0,205	+ 0,188			
43		31.V.—1.VI.	—	1545/2095 der Nahrung gefressen	» 110 »	0,18	3,475 g N (als Harnstoff) getrennt gegeben	900	3,856		0,205	— 0,406			
44		1.—2.	—	Nahrung ganz gefressen	» 130 »	0,252	2,317 g N (als Harnstoff)	1050	3,480		0,205	— 1,168			
45	Nachperiode	2.—3. IV.	15 800	desgl.	» 130 »	0,252	0	720	2,583		—	—			
46		3.—4.	—	»	» 130 »	0,252	0	775	1,746		—	—			
47		4.—5.	—	Hunger	0	0	0	380	1,069		—	—			
48		5.—6.	—	»	0	0	0	} 1000	1,706		—	—			
49		6.—7.	—	»	0	0	0						—	—	
50		7.—8.	—	»	0	0	0	} 1100	3,391		—	—			
51		8.—9.	—	»	0	0	0						—	—	
52		9.—10.	—	14 100	»	0	0	0	660	1,010		—	—		

\* In der früheren Tabelle steht hier irrtümlich — 1,076.

Tabelle III (Versuch an Schwein III).

1 Ver- suchs- tag Nr.	2 Periode	3 Datum	4 Ge- wicht g	5 Nahrung	6 Brutto- Kalorien pro 1 kg	7 N-Gehalt der Nahrung	8 N-Zulagen zur Standard- Kost g	9 Urin- menge ccm	10 N- Gehalt des Urins g	11 Kot pro Periode	12 N im Kot pro die g	13 N-Bilanz pro die g	14 N-Bilanz pro Periode g	15 Bemer- kungen
1.—4.	Vorperiode I (Hunger)	27.VI.—1.VII.	10100	Hunger (Wasser nach Belieben)	—	—	—	—	5,766	—	—	—	—	
5.	Vorperiode II	1.—2. VII.	9500	Täglich: 280 g Stärke	ca. 160 Kal.	0,202	0	630	1,840	23 g Kot	0,049	— 1,687	Täglicher N-Verlust des Körpers im Durchschnitt = — 0,916 g	
6.	(Standard-	2.—3.	—	80 „ Zucker	„ 160 „	0,202	0	1255	0,728	feucht,	0,049	— 0,575		
7.	Kost	3.—4.	—	25 „ Butter	„ 160 „	0,202	0	1360	0,738	11 g trocken	0,049	— 0,585		
8.	ohne Zulagen)	4.—5.	—	1 „ Knochenasche 2 „ NaCl 5 Tr. Eisenchlorid 100 ccm Bouillon 1 1/2 l Wasser	„ 160 „	0,202	0	1320	0,969	mit 0,1961 g N	0,049	— 0,816		
9.	Hauptperiode (Zulage von Harnstoff zur Standard- Kost)	5.—6. VII.	9000	desgl.	„ 160 „	0,202	3,7064 g N (als Harnstoff)	750	1,967	s. folgende Seite	0,207	+ 1,7324	s. folgende Seite	
10.		6.—7.	—	„	„ 160 „	0,202	desgl.	320	1,379		0,207	+ 2,3224		
11.		7.—8.	—	„	„ 160 „	0,202		900	4,012		0,207	— 0,3106		
12.		8.—9.	9200	„	„ 160 „	0,202	2,316 g N (als Harnstoff)	1470	5,146		0,207	— 2,835		
13.		9.—10.	—	1395/1395 der Nahrung gefressen	„ 120 „	0,15	1,731 g N (als U)	340	1,293		0,207	+ 0,381		
14.		10.—11.	—	1585/1395 der Nahrung gefressen	„ 130 „	0,18	1,937 „	1060	3,542		0,207	— 1,632		
15.		11.—12.	—	Nahrung quantitativ gefressen	„ 160 „	0,202	2,316 „	1150	3,830		0,207	— 1,519		
16.		12.—13.	—	desgl.	„ 160 „	0,202	desgl.	1340	3,422		0,207	— 1,111		
17.		13.—14.	—	„	„ 160 „	0,202	„	1470	3,385		0,207	— 1,074		
18.		14.—15.	—	„	„ 160 „	0,202	„	1020	1,872		0,207	+ 0,439		
19.	15.—16.	—	„	„ 160 „	0,202	„	710	2,246		0,207	+ 0,065			
20.	16.—17.	—	„	„ 160 „	0,202	„	815	1,907		0,207	+ 0,404			

Tabelle III Fortsetzung.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Ver- suchs- tag Nr.	Periode	Datum 1912	Ge- wicht g	Nahrung	Brutto- Kalorien pro 1 kg	N-Gehalt der Nahrung	N-Zulagen zur Standard- Kost	Urin- menge ccm	N- Gehalt des Urins g	Kot pro Periode	N im Kot pro die g	N-Bilanz pro die g	N-Bilanz pro Periode g	Bemer- kungen
21	Haupt- periode  (Fortsetzung)	17.—18. VII.	—	Nahrung wie vorher	ca.160Kal.	0,202	2,316 g N (als Harnstoff)	1000	2,436		0,207	— 0,125	Gesamt- N-Einfuhr in der Hauptperiode = 57,956 g N, Gesamt- ausfuhr = 68,589 g. An 17 Ver- suchstagen wurde die Nahrung quantitativ gefressen. N-Einfuhr = 46,977 g N-Ausfuhr = 50,079 g N Bilanz = — 3,102 g N = — 0,182 g pro die im Durchschnitt	
22		18.—19.	—	<sup>1245</sup> / <sub>1895</sub> gefressen	› 110 ›	0,132	1,521 g N (als Harnstoff)	1020	2,415		0,207	— 0,969		
23		19.—20.	8700		Nahrung ganz gefressen 500 ccm Wasser weniger	› 160 ›	0,202	2,316 g N (als Harnstoff)	900	2,783		0,207		— 0,472
24		20.—21.	—		<sup>765</sup> / <sub>1895</sub> der Nahrung gefressen	› 90 ›	0,109	1,320 g N (als Harnstoff)	810	2,609	965 g Kot	0,207		— 1,387
25		21.—22.	—		Nahrung ganz gefressen	› 160 ›	0,202	2,316 g N (als Harnstoff)	680	2,724	feucht,	0,207		— 0,413
26		22.—23.	—		desgl.	› 160 ›	0,202	2,316 g N (als Harnstoff)	950	2,375	223 g trocken	0,207		— 0,046
27		23.—24.	—		›	› 160 ›	0,202	2,316 g N (als Harnstoff)	670	2,500	mit	0,207		— 0,189
28		24.—25.	—		<sup>640</sup> / <sub>1895</sub> der Nahrung gefressen	› 70 ›	0,093	1,062 g N (als Harnstoff)	620	2,360	4,977 g N	0,207		— 1,412
29		25.—26.	—		Nahrung, ganz gefressen	› 160 ›	0,202	2,316 g N (als Harnstoff)	670	2,333		0,207		— 0,022
30		26.—27.	—		desgl.	› 160 ›	0,202	2,316 g N (als Harnstoff)	705	2,235		0,207		+ 0,076
31		27.—28.	—		<sup>685</sup> / <sub>1895</sub> der Nahrung gefressen	› 80 ›	0,099	1,137 g N (als Harnstoff)	690	2,961		0,207		— 1,932
32		28.—29.	—		<sup>835</sup> / <sub>1895</sub> der Nahrung gefressen	› 90 ›	0,121	1,387 g N (als Harnstoff)	470	1,880		0,207		— 0,579
33	Nachperiode	29.—30. VII.	9000	<sup>1095</sup> / <sub>1895</sub> der Nahrung gefressen	› 120 ›	0,159	0	400	0,785	Kot nicht analysiert.	0,05	— 0,676	Täglicher N-Verlust des Körpers = — 1,02 g N	
34	(Fortlassen der	30.—31.	—	Nahrung, ganz gefressen	› 160 ›	0,202	0	700	0,981	N-Werte auf Grund	0,05	— 0,829		
35	Harnstoff- zulagen)	31.VII.—1.VIII.	—	desgl.	› 160 ›	0,202	0	460	1,745	der gleich angelegten	0,05	— 1,593		
36		1.—2.	9000	›	› 160 ›	0,202	0	1100	1,148	Vorperiode II angesetzt.	0,05	— 0,996		

Der Ausfall dieser einwandfreien Versuchsperiode sowie der früher mitgeteilten Versuche am Schweine und nicht zuletzt der von einigen Versuchen von Abderhalden selbst beweisen, wie mir scheint, eindeutig, daß nicht mangelhafte Methodik die Ursache der meist weit größeren Retentionen in meinen Versuchen ist gegenüber den meisten von Abderhalden mitgeteilten Reihen.

Wie schon früher<sup>1)</sup> hervorgehoben wurde, müssen die Bilanzen in den Abderhaldenschen Versuchen im allgemeinen ungünstiger ausfallen, weil er vorwiegend Fett gibt, dieses aber, wie schon lange bekannt ist, für eine Eiweißersparnis den Kohlenhydraten bei weitem nachsteht.

Sobald Abderhalden dazu übergehen würde, vorwiegend oder ausschließlich abundante Mengen von Kohlenhydraten zu verfüttern, würden auch seine Bilanzen sich durchwegs günstiger gestalten, so sind sie nur in wenigen Fällen, z. B. in Tabelle III der ersten Arbeit<sup>2)</sup> günstig ausgefallen.

Daß Abderhalden diesen theoretisch allein richtigen und von mir von Anfang an beschrrittenen Weg<sup>3)</sup> nun auch systematisch einschlagen will, glaube ich aus dem folgenden Passus seiner Arbeit entnehmen zu dürfen: «Würden weitere Versuche, die bereits im Gange sind, ergeben, daß sich durch Steigerung der Kohlenhydratzufuhr bei Verabreichung eines Ammonsalzes als einziger Stickstoffquelle eine positive Stickstoffbilanz auf längere Zeit hinaus erzielen läßt, so würde das in Arbeit befindliche Problem einen spezielleren Charakter erhalten.»

<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 82, S. 350 u. ff., 1912.

<sup>2)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 78, S. 22 u. ff., 1912.

<sup>3)</sup> Wenn Abderhalden schreibt, der im Harn ausgeschiedene Zucker müsse mitberücksichtigt werden, so ist dem gegenüber darauf hinzuweisen, daß bei vorwiegender Verabreichung von Stärke in kleinen Zeiträumen eine Reduktion des Harns nur selten beobachtet wird. Es hat nur Zweck diese kleinen Mengen dann zu berücksichtigen, wenn man den Wassergehalt der Kohlenhydrate und deren genauen Brennwert kennt.