

Zur Frage der Stickstoffretentionen bei Fütterung von Harnstoff.

Von
E. Grafe.

(Aus der medizinischen Klinik zu Heidelberg.)

(Der Redaktion zugegangen am 18. Juni 1913.)

Vor einiger Zeit wurde über Versuche an Hunden und am Schwein berichtet,¹⁾ aus denen hervorging, daß es unter geeigneten Versuchsbedingungen gelingt, auch mit Harnstoff ähnlich wie mit Ammoniaksalzen erhebliche N-Retentionen zu erzielen. Dem gegenüber haben Abderhalden und seine Mitarbeiter²⁾ aus eigenen Untersuchungen, die sie über diese Frage anstellten, den Schluß gezogen, daß eine Sparwirkung in bezug auf den Stickstoffstoffwechsel nicht feststellbar war.

Nun ist die Frage, ob überhaupt kleine Retentionen mit Harnstoff eingetreten sind, bei der Versuchsanordnung dieser Autoren m. E. kaum zu entscheiden, da eine einwandfreie Beurteilung der Beeinflussung des Stickstoffhaushaltes durch die Harnstoffzulagen nur dann möglich ist, wenn dieser Periode ein mindestens 3—4-, am besten 6tägiger Zeitraum vorausgeht und folgt, an der genau die gleiche Nahrung ohne die Zulage gegeben wurde. Es ist dies darum nötig, weil bei Überernährung mit Kohlenhydraten das Stickstoffminimum keine konstante Größe ist, sondern, zumal dann, wenn keine

¹⁾ E. Grafe, Diese Zeitschrift, Bd. 78, S. 500 (1912), und E. Grafe und R. Turban, Diese Zeitschrift, Bd. 83, S. 25 (1913).

²⁾ E. Abderhalden und P. Hirsch, Diese Zeitschrift, Bd. 82, S. 1 (1912), und E. Abderhalden und Lampé, Diese Zeitschrift, Bd. 84, S. 218 (1913).

Hungerperiode vorherging, fast regelmäßig erheblich sinkt.¹⁾ Die wahre Größe des Eiweißumsatzes während der Periode mit Zulage der zu prüfenden Substanz läßt sich mithin nur durch Feststellung des Mittelwertes einer gleichartigen Vor- und Nachperiode einigermaßen genau angeben.²⁾ Derartige Perioden mit Standardkost allein fehlen aber in fast allen Versuchen von Abderhalden und seinen Mitarbeitern entweder ganz (vgl. z. B. den Versuch bei Schwein Jo und Hund VII) oder zum Teil (vgl. z. B. Versuch bei Hund V). Auch Hungerperioden bieten dafür keinen Ersatz, zumal dann nicht, wenn sie nur kurz sind und die Diuresis schlecht ist.

In manchen Hunderversuchen sind auch für eine Retention von Stickstoff die verfütterten Kohlenhydratmengen zu gering (z. B. bei Hund VII).³⁾

Bei der geschilderten Unsicherheit in der Beurteilung läßt sich m. E. aus den Versuchen von Abderhalden und seinen Mitarbeitern nur das eine Resultat sicher entnehmen, daß bei der gewählten Versuchsanordnung keine sehr großen Retentionen mit Harnstoff erzielt werden konnten.

Für eine günstige Beeinflussung der Stickstoffbilanz durch Harnstoff ist die Menge und die Art der Verabreichung nicht gleichgültig.

Nach den interessanten Versuchen von Heilner⁴⁾ genügt schon eine verhältnismäßig sehr kleine Menge subcutan injizierten Harnstoffs, um den Eiweißumsatz beträchtlich zu erhöhen, und daß selbst beim Menschen die orale Darreichung von mittelgroßen Dosen von Harnstoff die Stickstoffausscheidung im Harn deutlich steigern kann, hat Janney⁵⁾ an der v. Müllerschen Klinik sicher bewiesen.

Diesen Tatsachen muß bei der Versuchsanordnung na-

¹⁾ Vgl. z. B. den langen Versuch von E. Abderhalden und A. E. Lampé bei Schwein I in Bd. 83, S. 409 (1913).

²⁾ Vgl. darüber auch E. Grafe, Diese Zeitschrift, Bd. 82, S. 351 (1912), und Bd. 84, S. 95 (1913).

³⁾ Abderhalden und Hirsch, l. c.

⁴⁾ Zeitschrift f. Biol., Bd. 52, S. 216 u. ff. (1910).

⁵⁾ Janney, Diese Zeitschrift, Bd. 76, S. 99 (1911—12).

türlich Rechnung getragen werden, d. h. es dürfen keine sehr großen Dosen verfüttert werden und dann diese nur verteilt in kleinen Portionen über den ganzen Tag. Auf der anderen Seite dürfen die Mengen des verfütterten Stickstoffs auch nicht zu klein sein, da sie zur Erzielung starker Retentionen nach den früheren Erfahrungen mit Ammoniaksalzen mindestens das 3fache des Eiweißminimums betragen müssen.

Wenn man durch eine längere Hungerperiode und eine anschließende Fütterung mit Kohlenhydraten allein den Eiweißumsatz stark eingeschränkt hat, kommt man mit Harnstoffmengen aus, die sicher keine toxische Wirkung auf den N-Umsatz entfalten.

Alle diese optimalen Bedingungen für eine N-Retention waren in den früher mit Turban mitgeteilten Versuchen vorhanden und ihre Einhaltung war vermutlich der Grund dafür, daß unsere Resultate besser waren als die von Abderhalden und seinen Mitarbeitern.

In den Versuchen dieser Autoren wurden in der Regel 6,0 g N in Form von Harnstoff verfüttert; eine Angabe darüber, daß die Nahrung in vielen kleinen Portionen, wie ich es stets empfohlen habe, gegeben wurde, findet sich nicht, so daß möglicherweise manchmal sehr erhebliche Mengen von Harnstoff auf einmal zur Resorption kamen. Tatsächlich finden sich in den Versuchen von Abderhalden und seinen Mitarbeitern hin und wieder ganz gewaltige N-Verluste pro die (5,3,¹) 6,16²)³), wie sie bei der gleichen Kost ohne Zulagen sonst nicht beobachtet werden.

Es ist leicht begreiflich, daß unter solchen Umständen erhebliche N-Retentionen nicht zustande kommen können.

Wie außerordentlich viel von der Dosierung solcher für den Stoffwechsel nicht gleichgültiger Substanzen bezüglich der

¹) Abderhalden und Lampé, l. c., Versuch an Schwein Jo (15. Versuchstag), S. 220.

²) Abderhalden und Hirsch, l. c., Versuch II (5. Versuchstag), S. 7.

³) Ich selbst beobachtete einmal bei Fütterung von 10 g Harnstoff-N eine Ausscheidung von 21,0 g N.

Beeinflussung der N-Bilanz abhängt, geht auch sehr deutlich aus den Salpeterversuchen von Abderhalden und Hirsch¹⁾ und mir und Wintz²⁾ hervor:

Bei kleinen Einzelgaben deutliche N-Retentionen, bei großen erhebliche Steigerungen der N-Verluste.

Als neuen Beleg dafür, daß es tatsächlich bei Beobachtung aller obigen Voraussetzungen gelingt, mit Harnstoff erhebliche N-Retentionen zu erzielen, teile ich im folgenden noch einen langen, bisher noch nicht veröffentlichten Versuch³⁾ vom Oktober bis Dezember 1912 mit.

In dieser Versuchsreihe erhielt das Schwein (Nr. X) 40 Tage hintereinander täglich in zahlreichen kleinen Portionen mit der Nahrung 4,7 g Harnstoff-Stickstoff. Die Anlage der Versuche war die gleiche wie in den früher von mir beim Schwein mitgeteilten Reihen.

Der tägliche N-Verlust der 6tägigen Hungerperiode (Vorperiode I) betrug — 2,14 g N, mit der Standardkost allein (ohne Zulagen) büßte das Tier in einer 6tägigen Vorperiode II täglich im Durchschnitt 1,5 g N ein.

Die 40tägige Hauptperiode mit Harnstoffzulagen zerfiel in 3 Abschnitte.

Im I. 15tägigen Teil verlor das Tier täglich nur — 0,06 g N, so daß beinahe ein N-Gleichgewicht erreicht worden war, im II. 9tägigen Teil waren es — 0,28 g, in der 16tägigen Schlußperiode — 0,115 g.

Der mittlere N-Verlust in der 40tägigen Periode der Harnstofffütterung betrug mithin täglich — 0,18 g N. So beweist dieser Versuch genau wie die früher von mir und Turban mitgeteilten Reihen, daß bei günstiger Wahl der Versuchsbedingungen sich mit Harnstoff sehr erhebliche Stickstoffretentionen erzielen lassen.

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 84, S. 189 u. ff. (1913).

²⁾ Erscheint in dieser Zeitschrift.

³⁾ In diesem Falle wurde auch die S-Bilanz genau untersucht. Die darauf bezüglichen Angaben sind in die Tabellen nicht mitaufgenommen, da sie demnächst zugleich mit anderen Versuchen veröffentlicht werden sollen.

Eine der 2. Vorperiode entsprechende Nachperiode zur Feststellung des Verhaltens des Eiweißminimums am Ende des Versuchs konnte leider nicht mehr angeschlossen werden, da das Tier, welches bis zum 51. Versuchstage mit einer einzigen Ausnahme (am 34. Versuchstage) ausgezeichnet gefressen hatte, ziemlich rasch die Nahrungsaufnahme verweigerte, einen kranken Eindruck machte und am 4. XII. starb.

Der Sektionsbefund ergab abgesehen von einer deutlichen Anämie und einer Vermehrung der Pericardflüssigkeit schwere Veränderungen an der Leber, die an anderer Stelle genau beschrieben werden sollen. Ob eine toxische Schädigung, vielleicht infolge der langen Darreichung der großen Harnstoffgaben vorlag, ließ sich zunächst nicht entscheiden.

Tabelle: Versuche mit Harnstoff.

1	2	3	4	5	6	7	8
Ver- suchs- tag	Periode	Datum	Ge- wicht	Standartnahrung	Brutto- kalorien pro 1 kg (bezogen auf 10 kg Gewicht)	N-Gehalt der Standart- kost	N-Gehalt der Harnstoff- zulagen
Nr.		1912	kg			g	g
1		11.—12. X.	14 900		0	0	0
2	Vor-	12.—13.	—	Hunger,	0	0	0
3	periode I	13.—14.	—	Wasser	0	0	0
4		14.—15.	—	ad libitum	0	0	0
5	Hunger	15.—16.	—		0	0	0
6		16.—17.	—		0	0	0
7	Vor-	17.—18. X.	11 300	Täglich:	ca.130Kal.	0,14	0
8	periode II	18.—19.	—	200 g Stärke, 80 g	» 130 »	0,14	0
9	(Standart-	19.—20.	—	Zucker, 25 g Butter,	» 130 »	0,14	0
10	kost	20.—21.	—	1 ccm Cibils Fleisch-	» 130 »	0,14	0
11	allein)	21.—22.	—	extrakt, 5 g Knochen-	» 130 »	0,14	0
12		22.—23.	—	asche, 3 g Kochsalz,	» 130 »	0,14	0
				0,01 g Lecithin,			
				5 Tropfen verdünnte			
				Eisenchloridlösung,			
				600 ccm Wasser			
13		23.—24. X.	11 900	Standartkost	ca.130Kal.	0,14	4,70 g N in Form von Harnstoff in 50 ccm Lösung
14	Haupt-	24.—25.	—	»	» 130 »	0,14	desgl.
15	periode	25.—26.	—	»	» 130 »	0,14	»
16		26.—27.	—	»	» 130 »	0,14	»
17	(Zulagen	27.—28.	—	»	» 130 »	0,14	»
18	von	28.—29.	—	»	» 130 »	0,14	4,69 g N in Form von Harnstoff
19	Harnstoff	29.—30.	—	»	» 130 »	0,14	desgl.
20	zur	30.—31.	—	»	» 130 »	0,14	»
21	Standart-	31.X.—1.XI.	—	»	» 130 »	0,14	»
22	kost)		—	»	» 130 »	0,14	»
23	I. Teil	1.—2.	—	»	» 130 »	0,14	»
24		2.—3.	—	»	» 130 »	0,19	»
25		3.—4.	—	»	» 130 »	0,19	»
26		4.—5.	—	»	» 130 »	0,19	»
27		5.—6.	—	»	» 130 »	0,19	»
		6.—7.	—	»	» 130 »	0,19	»

Fütterung bei Schwein X.

9	10	11	12	13	14	15	16		
Ge- samt- N-Zu- fuhr	Urin- menge	N- Gehalt des Urins	Kot pro Periode	N im Kot pro die (im Mittel)	N-Bilanz pro die	N-Bilanz pro Periode	Bemerkungen		
g	ccm	g	g	g	g				
0	1290	2,33	Kot I	0,44	— 2,77	Gesamt-N- Verlust im Hunger = 12,86 g = — 2,14 g N pro die	Kot zu Anfang der Hungerperiode nicht abgegrenzt		
0	850	1,41	538 g Kot feucht,	0,44	— 2,29				
0	900	3,65	80 g trocken	0,44	— 4,53				
0	465	2,83	mit 2,65 g N	0,441	— 3,27				
0,14	180	1,49	Kot II	0,11	— 1,46			Bei einer N-Einfuhr von 0,84 g Gesamt-N- Verlust mit Standartkost = 9,01 g N pro Periode = — 1,50 g N pro die	1,0 g Carmin
0,14	325	0,82	100 g feucht,	0,11	— 0,79				
0,14	250	0,82	18 g trocken	0,11	— 0,79				
0,14	610	2,12	mit 0,70 g N	0,11	— 2,09				
0,14	650	1,79		0,11	— 1,76				
0,14	720	2,11		0,15	— 2,12				
4,84	580	4,89		0,25	— 0,30	Gesamt-N- Einfuhr in Teil I der Haupt- periode 72,75 g = 4,85 g N pro die, Gesamt-N- Verlust = — 0,87 g pro Periode = — 0,06 g pro die			
4,84	535	5,05	Kot III	0,25	— 0,46				
4,84	430	4,76	379 g feucht,	0,25	— 0,17				
4,84	710	6,14	108 g trocken	0,25	— 1,55				
4,84	485	3,48	mit 3,83 g N	0,25	+ 1,11				
4,83	250	2,99		0,25	+ 1,59				
4,83	760	5,62		0,25	— 1,04				
4,83	720	5,72		0,25	— 1,14				
4,83	610	4,91		0,25	— 0,33				
4,83	780	4,37		0,25	+ 0,21				
4,88	310	4,07		0,25	+ 0,56				
4,88	410	4,30		0,25	+ 0,33				
4,88	240	4,57		0,25	+ 0,06				
4,88	500	4,43		0,25	+ 0,20				
4,88	960	4,49		0,30	+ 0,06				

Schwein X.

Fortsetzung.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Ver- suchs- tag Nr.	Periode	Datum 1912	Ge- wicht kg	Standartnahrung	Brutto- kalorien pro 1 kg (bezogen auf 1 kg Gewicht)	N-Gehalt der Standart- kost g	N-Gehalt der Harnstoff- zulagen g	Gesamt- N- Zufuhr g	Urin- menge ccm	N- Gehalt des Urins g	Kot pro Periode g	N im Kot pro die. (im Mittel) g	N-Bilanz pro die g	N-Bilanz pro Periode	Bemerkungen	
28		7.—8. XI.	10 750	Standartkost, wie vorher	ca.130Kal.	0,19	4,69 (in Form von Harnstoff)	4,88	500	4,83		0,41	— 0,36			
29		8.—9.	—	desgl.	» 130 »	0,19	desgl.	4,88	420	5,17	Kot IV	0,41	— 0,70	II. Teil.		
30	Haupt- periode	9.—10.	—	»	» 130 »	0,10	»	4,88	410	3,82	211 g	0,41	+ 0,65	Bei einer		
31		10.—11.	—	»	» 130 »	0,19	»	4,88	470	4,96	feucht,	0,41	— 0,49	Gesamteinfuhr		
32		11.—12.	—	»	» 130 »	0,19	»	4,88	335	4,23	81 g	0,41	+ 0,24	N-Verlust		
33		12.—13.	—	»	» 130 »	0,19	»	4,88	700	5,35	trocken	0,41	— 0,88	des Körpers		
34		13.—14.	—	—	ca. 1/6 erbrochen	» 100 »	—	—	4,06	750	4,76	mit 3,67 g N	0,41	— 1,11	= — 2,52 g	Ein Teil der Nahrung mit 0,82 g erbrochen.
35		14.—15.	—	Standartkost, wie vorher	ca.130Kal.	0,19	4,69	4,88	250	3,15		0,41	+ 1,32	+ — 0,28 g N	pro die	
36		15.—16.	—	desgl.	» 130 »	0,19	4,69	4,88	320	5,68		0,39	— 1,19			
37		16.—17. XI.	10 750	Standartkost, wie vorher	ca.130Kal.	0,19	4,69	4,88	280	4,48		0,16	+ 0,24			
38		17.—18.	—	desgl.	» 130 »	0,19	4,71	4,90	470	5,59		0,16	— 0,85			
39		18.—19.	—	»	» 130 »	0,19	4,71	4,90	480	3,94		0,16	+ 0,80			
40		19.—20.	—	»	» 130 »	0,19	4,71	4,90	500	4,83	Kot V	0,16	— 0,09	III. Teil.		
41		20.—21.	—	»	» 130 »	0,19	4,71	4,90	320	3,03	171 g	0,16	+ 1,71	Gesamt-		
42		21.—22.	10 500	»	» 130 »	0,19	4,71	4,90	490	3,53	feucht,	0,16	+ 1,21	N-Einfuhr		
43	Haupt- periode	22.—23.	—	»	» 130 »	0,19	4,71	4,90	250	3,92	60 g	0,16	+ 0,82	= 74,23 g,		
44		23.—24.	—	»	» 130 »	0,19	4,71	4,90	260	5,17	trocken	0,16	— 0,43	dabei		
45		24.—25.	—	»	» 130 »	0,19	4,71	4,90	180	4,37	mit	0,16	+ 0,37	N-Verlust		
46		25.—26.	—	—	»	» 130 »	0,19	4,71	4,90	350	5,03	2,08 g N	0,16	— 0,29	des Körpers	
47		26.—27.	—	—	»	» 130 »	0,19	4,73	4,92	710	6,42		0,16	— 1,66	= — 1,84 g	Etwas Urin im Freßnapf wurde mit dem übrigen vereinigt, der Napf aus- gespült und das Spül- wasser mit dem übrigen Spülwasser vereinigt.
48		27.—28.	—	»	» 130 »	0,19	4,73	4,92	510	5,08		0,16	— 0,32	pro Periode		
49		28.—29.	—	»	» 130 »	0,19	4,73	4,92	770	4,94		0,16	— 0,18	= — 0,115 g N		
50		29.—30.	10 300	»	» 130 »	0,19	4,73	4,92	470	5,46	Kot VI	0,30	— 0,84	pro die		
51		30.XI.—1.XII.	—	»	» 130 »	0,19	4,73	4,92	370	4,95	91g feucht, 24 g trocken	0,30	— 0,33			
52		1.—2. XII.	—	nur ca. 3/10 der Nahrung gefressen	» 20 »	—	—	4,92—4,27 0,65	310	2,35	mit 0,9 g N	0,30	— 2,00		Im Rückstand der Nahrung 4,27 g N.	