

Zur Frage des Wesens der Stickstoffretention bei Fütterung mit Ammoniaksalzen.

Von

Dr. Hans Geßler, Assistent der Klinik.

(Aus der medizinischen Klinik zu Heidelberg.)

(Der Redaktion zugegangen am 11. März 1920.)

Vor einigen Jahren konnten Grafe und Schläpfer und gleichzeitig Abderhalden nachweisen, daß durch Fütterung von Ammoniaksalzen bei sonst stickstofffreier Kost eine erhebliche Stickstoffretention zu erzielen ist. Für diese merkwürdige Erscheinung fehlt noch immer eine befriedigende, experimentell gestützte Erklärung. Die Annahme, daß es sich dabei um einen vollständigen Neuaufbau von Eiweiß unter Benützung des verfütterten Ammoniak und der Kohlehydratgruppen handelt, mußte aus verschiedenen Gründen aufgegeben werden.

So rückte die Auffassung in den Vordergrund, daß die Stickstoffspeicherung zwar nicht durch Eiweißsynthese, wohl aber durch Zurückdrängung des Abbaus körpereigenen Eiweißes durch das Ammoniak zu erklären sei. Einerseits mochte dabei die Verwendung des Ammoniak im intermediären Stoffwechsel in Frage kommen, andererseits konnte die Eiweißersparnis durch Alkaliwirkung verursacht sein, was besonders Peschek auf Grund eigener Versuche verfiht. Dieser letzten Deutung fehlen allerdings vorläufig die wesentlichen Grundlagen.

Schließlich bestand noch die Möglichkeit, daß der Stickstoff der verfütterten Ammoniaksalze in irgendeiner unbekanntem, indifferenten Form im Körper zurückgehalten werde, ohne sich wesentlich aktiv am Stoffwechsel zu beteiligen.

Dabei besteht aber die Schwierigkeit, daß in zahlreichen Fällen die zurückgehaltene Stickstoffmenge außerordentlich groß ist und auch in der Nachperiode, in der kein Stickstoff verfüttert wird, nicht zur Ausscheidung kommt, was doch bei einer indifferenten Ablagerung mit Wahrscheinlichkeit zu erwarten wäre.

Es fragt sich nun, auf welchem Weg eine Entscheidung dieser Fragen herbeigeführt werden kann.

Es ist schon seit längerer Zeit bekannt, daß, unter Berücksichtigung der Stickstoff- und Schwefelzufuhr, die Ausscheidung des Schwefels zu der des Stickstoffs in einem bestimmten, in nicht sehr weiten Grenzen schwankenden Verhältnis steht. Daher schien die Annahme gerechtfertigt, daß die Verfolgung der Schwefelausscheidung bei stickstoffarmer Kost ein Bild von der Zersetzung körpereigenen Eiweißes geben würde.

Rosenberg suchte auf diesem Weg auf Veranlassung von Grafe die Frage zu entscheiden. Er fütterte an reichlich, aber stickstofffrei ernährte Tiere Ammoniaksalze, um zu sehen, ob die Stickstoffretention eine Verminderung der Schwefelausscheidung zur Folge hätte. War dies der Fall, dann war erwiesen, daß durch Fütterung von Ammoniaksalzen eine Herabsetzung des Abbaus körpereigenen Eiweißes herbeigeführt wird. — Die angestellten Versuche führten jedoch nicht zum Ziel, da sich herausstellte, daß durch die reichliche Kohlehydraternährung die S-Verluste schon auf so niedrige Werte absanken, daß ein deutlicher Ausschlag nicht mehr zu erwarten war. Bewiesen wurde durch diese Versuche nur, daß der Abbau der Cystingruppe eigene Wege gehen kann und durch Kohlehydrate weit stärker vor der Verbrennung bewahrt wird als die andern schwefelfreien Eiweißbausteine.

Nun bot sich eine neue Möglichkeit durch die Mitteilungen von Taylor und Ringer sowie von Underhill, daß auch beim Hungertier durch Ammoniakfütterung Stickstoffretention zu erzielen ist. Allerdings ist die erreichbare Retention nicht entfernt so groß wie bei den stickstofffrei reichlich ernährten Tieren, aber immerhin ausreichend, um deutliche einwandfreie Ausschläge erwarten zu können.

Weiterhin sind in letzter Zeit umfangreiche Arbeiten erschienen, die mit den zuverlässigsten Methoden Stickstoff- und Schwefelausscheidung während langer Hungerperioden verfolgen. Diese Untersuchungen hatten das schon an sich wahrscheinliche Ergebnis, daß das Verhältnis des ausgeschiedenen N zum S, der Quotient N:S, auch beim Hungertier in sehr engen Grenzen konstant ist. Ich nenne hier die Untersuchungen von Benedict bei einem 31tägigen Hungerversuch am Menschen und die von H. B. Lewis, der einen Hund 39 Tage hungern ließ. Aus diesen Versuchen folgt, daß die Bestimmung der S-Ausscheidung im Hunger ein zuverlässiges Maß für die Größe des Eiweißabbaus abgeben muß, daß also Schwankungen im Eiweißabbau sich sofort durch eine Änderung der S-Ausfuhr bemerklich machen müssen. Die von Wolf und Österberg mitgeteilten Beobachtungen über zeitliche Differenzen in der Ausscheidung von N und S bei Eiweißfütterung kommen dabei als unerheblich nicht in Betracht.

Diese Gleichmäßigkeit der N- und S-Ausscheidung erklärt sich wohl daraus, daß während der Dauer der Versuche im wesentlichen Eiweiß derselben Herkunft und Zusammensetzung, vor allem Muskeleiweiß, zum Abbau kommt. Das Verhältnis N:S ist beim Muskeleiweiß etwa dasselbe wie beim hungernden Organismus.

Die Verwendung dieser genauen Versuchsergebnisse muß bei geeigneter Versuchsanordnung zu einer Entscheidung darüber führen, ob die Fütterung von NH_3 -Salzen beim Hungertier den Eiweißabbau zu beeinflussen vermag, denn eine Verminderung der Zersetzung körpereigenen Eiweißes muß notwendigerweise in einer Verminderung der S-Ausfuhr zum Ausdruck kommen. Geht dagegen der Eiweißabbau unverändert weiter, so wird auch in der S-Ausscheidung keine Änderung eintreten, da man eine isolierte Beeinflussung des Cystinabbaus durch NH_3 -Gaben schwer annehmen kann.

Versuche am Hungertier bieten — abgesehen von der vereinfachten Methodik — noch den wesentlichen Vorteil, daß die nicht abschätzbare Ausscheidung von S mit der Galle in den Darm und seine Rückresorption zum großen Teil ausgeschaltet

wird. Es ist sehr wohl möglich, daß dieser „kleine Schwefelkreislauf“ in den Versuchen von Rosenberg eine wesentliche störende Rolle gespielt hat.

Die auf Veranlassung von Grafe angestellten Versuche gestalteten sich wie folgt:

Die Tiere, kleine Hunde, hungerten bis zum Eintritt gleichmäßiger Stickstoffwerte. Dabei stellten sich auch die Schwefelwerte auf ein gleichmäßiges Niveau ein, wie dies auch bei den Versuchen von Benedict und Lewis der Fall ist: Vorperiode. Dann bekamen sie 5—6 Tage lang eine Zulage von Ammoniumacetat bzw. -citrat mit einem N-Gehalt von 1—1,5 g — Hauptperiode —; hieran schloß sich die Nachperiode von 3—4 Tagen, bis wieder gleichmäßige Stickstoffwerte erreicht waren.

Während des ganzen Versuchs bekamen die Tiere täglich 400—450 ccm Ringerlösung mit Magenschlauch in 2 Portionen, um eine gleichmäßige und ausreichende Durchspülung herbeizuführen. Ferner wurde täglich zur selben Zeit die Blase mit Katheter entleert und gespült. Eine Blaseninfektion trat in keinem Fall ein.

Nur mit dieser Methodik ist es möglich, eine so gleichmäßige Diurese und damit so gleichmäßige Stickstoffwerte zu bekommen.

Bestimmt wurden: der Gesamtstickstoff anfangs nach Kjeldahl, später mit der von Folin angegebenen Mikrokjeldahlmethode, die nach einiger Übung sehr gleichmäßige und mit der gewöhnlichen Kjeldahlmethode vorzüglich übereinstimmende Werte gab. Ferner Ammoniak nach Folin und der Gesamtschwefel ebenfalls nach Folin mit der von Denis angegebenen Modifikation. Auch diese Methode ergab nach einiger Übung zuverlässige Werte. Bei sämtlichen Analysen wurden Doppelbestimmungen gemacht.

Das genaue Ergebnis der Versuche ist in Form von Tabellen angeschlossen.

Bei Versuch I — Tabelle I — betrug die N-Ausfuhr in den 2 letzten Tagen der Vorperiode durchschnittlich 1,775 g pro die, in der Nachperiode 1,643 g. In der Hauptperiode stieg sie bei einer Fütterung von insgesamt 7,062 g N = 1,177

pro die auf 2,829 pro die. Die Retention betrug also nur 0,057 g N pro die = 4,8% der N-Zulage, ein Wert, der durchaus innerhalb der Fehlergrenzen liegt. Die Schwefelwerte betragen in Vorperiode 0,137 g pro die, in der Nachperiode 0,123 g, in der Hauptperiode 0,141 g pro die = 8,5% mehr, als dem Durchschnitt zwischen Vor- und Nachperiode entspricht. Am 1. Tag der Nachperiode stellte sich eine kleine Ausschwemmung von N ein; der den Durchschnitt zwischen Vor- und Nachperiode übersteigende Wert von N an diesem Tag wurde zur N-Ausfuhr der Hauptperiode hinzugezählt. Entsprechend wurde bei Versuch II verfahren.

Bei Versuch II — Tabelle II — wurde bei Fütterung mit Ammoniumcitrat die starke Speicherung von 32% des zugeführten N erzielt. Die N-Ausfuhr betrug in den 3 letzten Tagen der Vorperiode 2,075 g pro die, in der Nachperiode 2,123 g. In der Hauptperiode stieg sie bei einer Fütterung von 7,77 g = 1,554 g pro die auf 3,152 g pro die. Die Retention betrug daher im ganzen 2,503 g N = 0,501 g pro die = 32% des zugeführten Stickstoffs. Die Schwefelwerte betragen in Vorperiode 0,150 g pro die, in der Nachperiode 0,180 g pro die; in der Hauptperiode lagen sie genau in der Mitte = 0,165 g pro die.

Die Werte von Versuch III — Tabelle III — sind: N-Ausfuhr in der Vorperiode = 1,783 g pro die, in der Nachperiode = 1,664 g pro die; in der Hauptperiode bei einer Fütterung von 7,5 g N = 1,5 g pro die betragen sie 2,721. Die Retention betrug also im ganzen 2,513 g N = 0,503 g pro die = 33,5% der Zulage; fast dasselbe Ergebnis wie beim vorhergehenden Versuch. Die Schwefelwerte lagen bei 0,116 g pro die in der Vorperiode, 0,105 g pro die in der Nachperiode und in der Hauptperiode bei 0,110 g gleich dem Durchschnitt zwischen Vor- und Nachperiode.

Die Versuche II und III, die zur Entscheidung der gestellten Frage allein herangezogen werden können, da nur bei ihnen eine Stickstoffretention eintrat, hatten demnach das übereinstimmende Ergebnis, daß die Retention von fast $\frac{1}{3}$ des zugeführten Stickstoffs eine nennenswerte Beeinflussung der

Schwefelausscheidung nicht zur Folge hat. Bei einer so erheblichen Stickstoffretention müßte dies aber wohl unbedingt der Fall sein, wenn sie eine erhebliche eiweißersparende Wirkung hätte. Denn die Annahme, daß auch beim hungernden Organismus die Cystingruppe des Eiweißes besondere Abbauverhältnisse haben könnte, erscheint wenig wahrscheinlich.

Das Ergebnis der angestellten Versuche läßt sich dahin zusammenfassen, daß die durch Fütterung von NH_3 -Salzen beim Hungertier erreichbare starke Stickstoffretention anscheinend nicht darauf beruht, daß das Ammoniak Körperweiß vor dem Zerfall schützt, da ein entsprechender Rückgang der Schwefelausscheidung nicht nachweisbar ist. Vielmehr muß angenommen werden, daß beim Hungertier der Stickstoff im Körper zurückgehalten wird, ohne den Eiweißstoffwechsel wesentlich zu beeinflussen. In welcher Form diese Speicherung erfolgt und was aus dem gespeicherten Stickstoff wird, bleibt vorläufig unentschieden. Zu klären wäre diese Frage nach dem Wesen der N-Retention wohl durch die genaue Analyse eines lange Zeit mit Kohlehydraten und NH_3 -Salzen gefütterten Tieres. — Ebenso wenig läßt sich übrigens vorläufig sicherstellen, ob die N-Retention beim Hungertier und die bei sehr reichlicher Fütterung gleicher Genese und gleichen Wesens sind.

Literatur:

1. Grafe und Mitarbeiter) Diese Zeitschrift,
2. Abderhalden und Mitarbeiter) dort auch ältere Literatur.
3. Taylor und Ringer, Journ. of biol. Chem. Bd. 14 (1913).
4. Underhill, ebenda Bd. 15.
5. Abderhalden, Lehrbuch der physiol. Chemie, 3. Aufl.
6. Peschek, Biochem. Zeitschr. Bd. 45.
7. Benedict, A study of prolonged fasting 1915, Carnegie Publ. No. 203.
8. H. B. Lewis, Journ. of biol. Chem. Bd. 26 (1916).
9. Wolf und Österberg, Biochem. Zeitschrift Bd. 35, 40, 41.
10. Rosenberg, Dissert. Heidelberg 1915.
11. Folin, Handbuch d. biochem. Arbeitsmethoden Bd. 7 (1913).
12. Folin, Diese Zeitschrift Bd. 37 (1902).
13. Folin, Journ. of biol. Chem. Bd. 6 (1909).
14. Denis, ebenda Bd. 8 (1910).

Tabelle I.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Versuchstag	Datum	Temperatur	Gewicht	Flüssigkeit	N-Gehalt der Zufuhr	Urinmenge	N-Gehalt des Urins	NH ₃ N-Gehalt des Urins	N : S	N-Bilanz pro die Periode	S-Bilanz pro die Periode				
		Periode		ccm	g N	ccm	g	g		pro die					
1	1. — 2. 7. 1919	39 ¹	8000	400	—	480	1,646	0,116	0,115	14,3	—1,646	—0,115			
2	2. — 3.	38 ⁴	7700	400	—	440	2,053	0,056	0,139	14,8	—2,053	—0,139			
3	3. — 4.	38 ⁴	7350	400	—	480	2,256	0,057	0,144	15,7	—2,256	—0,144			
4	4. — 5.	38 ⁸	7250	400	—	520	2,364	0,026	0,132	17,9	—2,364	—0,132			
5	5. — 6.	38 ⁶	7050	400	—	500	1,754	0,017	0,127	13,8	—1,754	—0,127			
6	6. — 7.	38 ⁰	6900	400	—	470	1,797	0,025	0,148	12,1	—1,797	—0,148			
7	7. — 8.	38 ⁷	6800	400	1,046 g N CH ₃ COONH ₄	460	2,546	0,038	0,146	—	—1,500	—0,146			
8	8. — 9.	38 ³	6720	400	1,046	515	2,806	0,054	0,141	—	—1,760	—0,141			
9	9. — 10.	38 ⁸	6700	400	1,046	420	2,472	0,050	0,124	—	—1,426	—0,124			
10	10. — 11.	38 ³	6500	400	1,308	480	2,811	0,068	0,145	—	—1,503	—0,145			
11	11. — 12.	37 ⁸	6450	400	1,308	550	3,032	0,054	0,152	—	—1,724	—0,152			
12	12. — 13.	38 ⁰	6300	400	1,308	500	2,746	0,135	0,142	—	—1,438	—0,142			
13	13. — 14.	38 ⁴	6230	400	—	480	2,271	0,047	0,159	—	—2,271 ²⁾	—0,159			
14	14. — 15.	37 ⁴	6150	400	—	460	1,553	0,025	0,117	13,4	—1,553	—0,117			
15	15. — 16.	38 ¹	6100	400	—	550	1,793	0,034	0,139	12,9	—1,793	—0,139			
16	16. — 17.	37 ⁴	5970	400	—	500	1,584	0,033	0,114	13,9	—1,584	—0,114			
17	17. — 18.	37 ⁵	5900	400	—	—	—	—	—	—	—	—			

¹⁾ Berechnet aus Versuchstag 5 und 6. ²⁾ Dabei ist der den Durchschnitt zwischen Vorperiode und Nachperiode übersteigende Anteil der Ausfuhr von Versuchstag 13 mitgerechnet. ³⁾ Berechnet aus dem Durchschnitt zwischen Vorperiode und Nachperiode. ⁴⁾ Berechnet aus Versuchstag 14—16.

Tabelle III.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Versuchstag	Datum	Periode	Temp-eratur	Gewicht	Flüssig-keits-zufuhr	N-Gehalt der Zufuhr	Urin-menge	N-Gehalt des Urins	NH ₃ N	Urin-Gehalt des Urins	N : S	N-Bilanz pro die Periode	N-Bilanz pro die Periode	S-Bilanz pro die Periode	S-Bilanz pro Periode
1	4.—5. 12. 1919	Vorperiode	38 ⁶	6400	400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	5.—6.		—	—	400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	6.—7.		38 ⁴	5700	400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	7.—8.		38 ⁷	5600	450	—	—	430	2,006	0,052	0,140	14,3	—2,006	—0,140	—
5	8.—9.		38 ³	5500	450	—	—	510	1,817	0,052	0,118	15,4	—1,817	—0,118	} 0,116 ¹⁾
6	9.—10.		38 ⁴	5400	450	—	—	520	1,750	0,105	0,114	15,4	—1,750	—0,114	
7	10.—11.	Hauptperiode	38 ³	5300	450	1,5 g N in Form von NH ₄ -Citrat täglich	530	2,771	0,357	0,114	—	—1,271	—0,114	—0,114	} —0,110 pro die = dem Durchschnitt zwischen Vor- und Nachperiode
8	11.—12.		38 ¹	5200	450	—	480	2,743	0,382	0,108	—	—1,243	—0,108	—0,108	
9	12.—13.		37 ³	5100	450	—	510	2,756	0,492	0,102	—	—1,256	—0,102	—0,102	
10	13.—14.		38 ⁰	5000	450	—	500	2,798	0,483	0,107	—	—1,298	—0,107	—0,107	
11	14.—15.		38 ⁰	4900	450	—	470	2,539	0,441	0,117	—	—1,039	—0,117	—0,117	
12	15.—16.		38 ⁰	4800	450	—	500	1,668	0,120	0,106	15,7	—1,668	—0,106	—0,106	
13	16.—17.	Nachperiode	38 ¹	4700	450	—	500	1,612	0,092	0,108	14,9	—1,612	—0,108	—0,108	} 0,105
14	17.—18.		38 ³	4600	450	—	530	1,677	0,106	0,103	16,3	—1,677	—0,103	—0,103	
15	18.—19.		38 ⁰	4500	450	—	500	1,699	0,114	0,104	16,3	—1,699	—0,104	—0,104	
16	19.—20.		38 ¹	4400	450	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

¹⁾ Berechnet als Mittel des Versuchstags 5 und 6. ²⁾ Berechnet aus dem Durchschnitt der Mittelwerte für Vor- und Nachperiode.