

Sitzungsberichte

der

königl. bayer. Akademie der Wissenschaften

zu München.

Jahrgang 1867. Band I.

München.

Akademische Buchdruckerei von F. Straub.

1867.

In Commission bei G. Franz.

Herr Voit spricht:

„Ueber die Beziehungen des Kreatin's und Kreatinin's zum Harnstoff im Thierkörper und das Wesen der Urämie.“

Nachdem unsere Kenntnisse über die Anfangs- und Endglieder der Stoffmetamorphose im Thier eine weitere Ausdehnung erhalten haben, ist es nöthig geworden, den Zwischengliedern wieder eine grössere Aufmerksamkeit zuzulenken und ihre Beziehungen zu einander festzustellen; in dieser Hinsicht ist es namentlich von Wichtigkeit, zu entscheiden, ob die hauptsächlichsten stickstoffhaltigen Zersetzungsprodukte, Harnstoff, Kreatin und Kreatinin gleich als solche aus dem Eiweiss entstehen und unverändert sich erhalten oder ob sie nur vorübergehende Produkte sind, die auf dem Ausscheidungswege in andere übergehen. Ich habe mit einigen meiner Schüler, den Herren Franz Hofmann, Joseph Oertel, Ludwig Riederer und Joseph Zantl, diese Fragen zu beantworten gesucht, und theile in Folgendem der verehrten Classe einige der hauptsächlichsten Resultate mit, die Details sollen in der Zeitschrift für Biologie angegeben und eingehend besprochen werden.

Die Zersetzungsprodukte im Harn und in den Muskeln, welche etwa 45% der Körpermasse ausmachen, sind am besten gekannt.

Im frischen normalen Muskelfleisch findet man bekanntlich Kreatin, nur Spuren von Kreatinin, aber nie Harnstoff. Man nahm früher die Gegenwart ansehnlicherer Mengen von Kreatinin im Muskel an; jedoch ist vorzüglich durch Neubauer's Bemühungen gezeigt worden, dass das Kreatin sich sehr leicht in Kreatinin umwandelt, schon beim Ab-

dampfen einer Lösung mit einigen Tropfen einer Säure, ja sogar ohne Zusatz einer solchen. Da man nun früher meist grössere Mengen bereits sauer gewordenen Fleisches verarbeitete und zum Sieden erhitzte, so entstand wohl durch die Behandlung Kreatinin aus dem Kreatin.

In dem amerikanischen Fleischextrakte, bei dessen Herstellung enorme Quantitäten Flüssigkeit verdampft werden, findet man aus diesem Grunde grösstentheils Kreatinin und nur wenig Kreatin.

Wenn aber Neubauer nach seiner bekannten trefflichen Methode kleinere Mengen ganz frischen Fleisches in Arbeit nahm, dessen Extrakt in wenigen Stunden zur Krystallisation bereit steht, so erschien immer nur eine Spur von Kreatinin und mehr Kreatin, als sonst sich gezeigt hatte. Die Mengen des Kreatins im Fleisch verschiedener Säugethiere scheinen nicht wesentlich verschieden zu sein, denn schon nach Neubauer schwanken die Zahlen bei verschiedenen Individuen derselben Thierspecies in ähnlichen Grenzen; ich habe im Muskel von Ochsen, Hunden, Kaninchen, Füchsen und Menschen in anderer Absicht solche Bestimmungen gemacht, und bei Allen nahezu die gleichen Werthe erhalten.

Da der todtenstarre Muskel sauer reagirt, so könnte man daran denken, ob nicht durch diese Säuerung im Muskel schon Kreatin in Kreatinin umgesetzt wird. Ich habe noch zuckendes und todtenstarres Muskelfleisch desselben Thieres untersucht und in der That in letzterem immer weniger Kreatin gefunden, als in ersterem, aber ich war leider nicht im Stande entsprechend mehr Kreatinin nachzuweisen, im Gegentheil fiel aus frischer Substanz meist etwas mehr Kreatininchlorzink nieder als aus der starren; ich kann bis jetzt nicht angeben, worauf dieses eigenthümliche Verhalten beruht.

Es wird häufig gesagt, der Herzmuskel enthalte auffallend viel Kreatin. Ich kann diess nicht bestätigen; er enthält

immer weniger als die willkürlich beweglichen Muskeln desselben Thieres. Die aus dem Herzmuskel gewonnene Brühe reagirt viel stärker sauer als die der andern Muskeln, und es findet sich darin auch in der That eine nicht ganz unbeträchtliche Menge Kreatinin (0.03%), so dass man hier wohl einen Uebergang des Kreatins in Kreatinin durch die Muskelsäure annehmen kann.

Man hat geglaubt, während der Leistung der Muskeln werde mehr Kreatin gebildet. Liebig hatte einmal aus einem längere Zeit in Gefangenschaft lebenden sehr fetten Fuchse 10mal weniger Kreatin erhalten als aus einem auf der Jagd erlegten gehetzten Thiere. Liebig meinte damals, der Kreatingehalt des Muskels stehe in Beziehung zur Fettmenge desselben; aber die Meisten nahmen an, im gehetzten Thiere d. h. bei der Arbeit werde mehr Eiweiss zersetzt und mehr Kreatin erzeugt. Ich habe das Muskelfleisch zweier im Winter auf der Jagd geschossener magerer Füchse und das eines alten zahmen fettreichen Fuchses untersucht und durchaus keinen Unterschied in der Kreatinmenge entdecken können.

Man hat auch künstlich durch elektrische Reizung Contraktionen und Tetanus in Froschmuskeln hervorgebracht und dann die Kreatinmenge darin mit der geruhter Muskeln verglichen. Nawrocki hat in neuerer Zeit aufs Bestimmteste den früheren Angaben, nach denen nach der Tetanisirung mehr Kreatin vorhanden sein soll, widersprochen; ich habe den nämlichen Versuch mehrere Male gemacht und dann, wenn es mir gelang, die Muskeln bis zum Sauerwerden zu tetanisiren, immer etwas weniger Kreatin gefunden als in den frischen; die tetanisirten Muskeln verhielten sich genau so, wie die saueren, todtenstarren.

Im normalen Muskel findet man keinen Harnstoff. Liebig hat sich in seiner berühmten Arbeit über das Fleisch geäußert: „ich glaube, dass es mir gelungen sein würde,

den Harnstoff darin nachzuweisen, selbst wenn nur ein Milliontel vorhanden gewesen wäre.“ Ich habe, nachdem es mir geglückt war, im normalen Blut immer Spuren von Harnstoff zu finden, aufs Sorgfältigste in allen möglichen Muskelsorten nach Harnstoff gesucht, aber es war mir der Nachweis desselben unmöglich. Ich weiss auch von keiner einzigen Beobachtung der Art von anderer Seite; nur Zalesky theilt in seinen Untersuchungen über den urämischen Process mit, dass im Muskel gesunder Hunde Harnstoff enthalten sei und zwar so viel als im Muskel von Thieren, denen die Nieren vorher ausgeschnitten worden waren. Diess ist mir völlig unbegreiflich; es wäre der Nachweis des Harnstoffes im Muskel gesunder Säugethiere eine für mich sehr wichtige Entdeckung, ich gestehe aber, ich vermag mit aller Leichtigkeit aus den Muskeln nephrotomirter Hunde ganz ansehnliche Quantitäten von Harnstoff darzustellen, während ich bei gesunden Thieren nie etwas dergleichen wahrnahm.

Diese Erfahrungen, das Vorkommen von Kreatin im Muskel, das Fehlen des Harnstoffes darin und die Gegenwart grösserer Mengen von Harnstoff im Harn könnten wohl dafür sprechen, dass das Kreatin in Harnstoff umgewandelt den Körper verlässt, zumal man den letzteren künstlich aus ersterem darstellen kann. Man hatte aber schon früher im Harn Kreatinin und Kreatin entdeckt, und diess zog die Meisten von obiger Vorstellung ab. Im Harn überwiegt nach allen Erfahrungen das Kreatinin das Kreatin oder es kommt nur Kreatinin darin vor (Heintz, Neubauer), man schloss daraus, das Kreatin des Muskels liefere das Kreatinin des Harns.

In dem normalen alkalisch reagirenden Blute finde ich nur Kreatin und kein Kreatinin; ersteres in geringerer Menge als im Muskel; im Blute geht also das Kreatin nicht in Kreatinin über, wie viele meinen. Es sind dann zugleich immer Spuren von Harnstoff vorhanden, was die

meisten, welche das Blut in dieser Hinsicht untersucht haben, ebenfalls angeben (Picard, Wurtz etc.).

Man hat wohl schon die Mengen des täglich im Harn ausgeschiedenen Kreatinins bestimmt, namentlich haben Neubauer, Stopczanski und Munk einige Analysen ausgeführt; aber es ist noch nicht hinlänglich bekannt, welche Schwankungen im Kreatiningehalt unter verschiedenen Verhältnissen, vor Allem bei verschiedener Qualität und Quantität der Nahrung vorkommen und ob dieselben so bedeutend sein können wie die des Harnstoffes.

Bei einem Hunde fanden sich im Tag im Mittel

bei Hunger	0.5 Gmm. Kreatinin
bei 500 Fleisch	1.5 „ „
bei 1500 „	4.9 „ „

Es ist also die Kreatininbildung wie die des Harnstoffes von der Grösse der Fleischzersetzung abhängig. Die Ausscheidung desselben geht jedoch nicht so regelmässig von statten wie die des Harnstoffes.

Zusatz von Kohlehydraten ändert nur in so ferne die Kreatininmenge, als dadurch der Fleischumsatz herabgedrückt wird. Im Hundeharn findet sich immer etwas Kreatin, dessen Menge mit der des Kreatinins steigt; im alkalischen Harn nach Fütterung mit Leim kommt nur Kreatin und kein Kreatinin vor.

Angestrengte Arbeitsleistungen vermehren weder beim Hunde noch beim Menschen die Kreatininmenge im Harne.

Das Kreatin geht in der Niere, wenn bei der Harnabsonderung saure Reaktion auftritt, grösstentheils in Kreatinin über; diess zeigt schon die Erfahrung nach Leimfütterung, wobei in dem alkalischen Harn nur Kreatin vorhanden ist. Der alkalische Pferdeharn enthält, wie ich mich überzeugt habe, zwar nicht unbedeutende Mengen von Kreatinin neben Kreatin, aber man muss bedenken, dass er bei der Abscheidung wegen der Gegenwart doppelkohlensaurer Salze nicht alkalisch ist. Wohl

aber kann man den Harn schon bei seiner Bildung alkalisch machen, wenn man pflanzensaure Salze giebt; ich habe einem Hunde grössere Dosen von essigsaurem Natron beigebracht und darnach nur Spuren von Kreatinin, aber mehr Kreatin im Harne getroffen.

Es wird im Harn annähernd soviel Kreatinin und Kreatin ausgeschieden, als in dem im Körper zersetzten Fleisch enthalten ist. Diese Beobachtung macht es äusserst wahrscheinlich, dass das im Muskel vorhandene Kreatin bei der Zersetzung desselben als solches oder als Kreatinin in den Harn übergeht und sich nicht weiter verändert, z. B. nicht in Harnstoff.

Munk hat beim Hunde und Menschen nach Zumischung von Kreatin unter die Nahrung mehr Kreatinin, aber auch mehr Harnstoff im Harn austreten sehen; er meinte daher, das Muskelkreatin gehe in dem Blute oder der Niere zum Theil wenigstens in Harnstoff über. Meissner sah dagegen nach Injectionen von Kreatin oder Kreatinin die beiden Zersetzungsprodukte enorm schnell im Nierensekrete wieder erscheinen, was nicht für eine Umwandlung in Harnstoff spricht, wenn man nicht annehmen will, dass eben bei der Einspritzung wegen einer Ueberladung des Blutes eine rasche Ausscheidung erfolgt. Ich habe einem Hunde Kreatin und Kreatinin mit der Nahrung gegeben, die ihn genau auf seinem Stickstoffgleichgewicht hielt und in keinem Falle eine Vermehrung der Harnstoffmenge gefunden; Kreatin gieng zum grössten Theile in Kreatinin über, Kreatinin aber machte den Harn vorübergehend alkalisch und wurde zum Theil in Kreatin verwandelt, der Rest konnte als Kreatinin nachgewiesen werden.

Ich muss daher, gestützt auf diese Beobachtungen, die Ueberführung des Kreatin's oder Kreatinin's in Harnstoff im Körper leugnen. Es könnten aber dagegen andere

Beobachtungen bei Thieren, denen die Nieren ausgeschnitten oder die Harnleiter abgebunden worden waren, sprechen.

Während man früher nach beiden Operationen, in Folge derer die Abscheidung der Harnbestandtheile aufgehoben ist, Harnstoff im Blut und den Organen des Körpers in grosser Menge antraf, sprechen sich neuere Autoren (Oppler, Perls, Zalesky) dahin aus, dass nach der Unterbindung der Uretheren, wobei die Niere noch thätig sein soll, Harnstoff im Körper gefunden wird und in den Muskeln nicht auffallend mehr Kreatin als im normalen Zustande; dagegegen soll sich nach der Exstirpation beider Nieren nur wenig Harnstoff im Blut und den Organen, dagegen im Muskel eine bedeutende Quantität von Kreatin nachweisen lassen. Die meisten Physiologen halten es jetzt, auf die Richtigkeit dieser Angaben vertrauend, für ausgemacht, dass der grösste Theil des Harnstoffes aus dem Kreatin hervorgeht, und dass die Nierensubstanz eine wesentliche Function übernehme, indem sie diese Umwandlung bewirke; diess schien auch ganz in Uebereinstimmung mit der Thatsache, dass im normalen Muskel wohl Kreatin, aber kein Harnstoff zu finden ist. Meine vorher mitgetheilten Erfahrungen nach Darreichung von Kreatin und Kreatinin sind einer solchen Annahme nicht sehr günstig; ich habe aber auch vielmals Blut und Muskeln bei verschiedenen Thieren nach der Ausschneidung der Nieren oder der Unterbindung des Harnleiter untersucht und kann darnach den Ausspruch thun, dass wohl nie eine grundlosere Annahme gemacht worden ist, als die von der Fähigkeit der Nieren aus dem Kreatin Harnstoff zu erzeugen.

Meissner allein ist gegen diese rasch um sich greifende Irrlehre aufgetreten, da er bei nephrotomirten Kaninchen viel Harnstoff aus dem Blute darstellen konnte. Ich kann mit aller Bestimmtheit versichern, dass nach der Ausschneidung der Nieren, wenn die Thiere die Operation so lange überleben wie die mit unterbundenen Uretheren und wenn der Harnstoff

nicht durch andere Organe aus dem Körper entfernt wird, ebensoviel Harnstoff im Blut und den Organen sich anhäuft, als nach letzterer Operation; und ich kann versichern, dass nicht der mindeste Unterschied in der Kreatinmenge des Muskels nach beiden Eingriffen besteht. Ebensowenig habe ich die Angabe von Ssubotin, nach dem bei Digestion von Nierensubstanz mit Kreatin Harnstoff auftreten soll, bestätigen können.

Ich bleibe bei der Ansicht, die ich schon lange vertheidige, dass der Harnstoff in den Organen entsteht, im Muskel, Blut etc., je nach Massgabe ihrer Zellenthätigkeit, der grösste Theil also in den Muskeln, da sie 45% der Körpermasse ausmachen und sehr reichlich mit neuem Ernährungsmaterial versorgt werden. Bei Störung der Harnausscheidung fand ich schon früher bei der Cholera unter Umständen im Muskel mehr Harnstoff als im Blute und finde es jetzt bei Thieren nach der Unterdrückung der Harnabsonderung wieder; ich kann diess nicht anders deuten, als dass der Harnstoff da entsteht, wo er zuletzt in grösster Masse sich ansammelt. Es nimmt mich nicht im Mindesten Wunder, wenn man normal keinen Harnstoff im Muskel antrifft; er muss wegen seiner leichten Löslichkeit im Wasser durch den beständig durch die Organe gehenden Flüssigkeitsstrom gleich weggeschwemmt werden. Man hat leider für gewöhnlich die Vorstellung, die Umsetzungsproducte entstünden in einem kleinsten Zeittheilchen in grosser Menge, während doch immer nur eine Spur davon erzeugt wird, die dann alsbald, wenn nicht Störungen eintreten sollen, weggeführt wird. Das im Wasser schwer lösliche Kreatin, das neben dem Harnstoff aus dem Eiweiss hervorgeht, bleibt aber im Muskel in gewisser Menge liegen und nur ein Ueberschuss wird entfernt.

Wenn die Ausscheidung der im Körper gebildeten nicht gasförmigen Zersetzungsprodukte gar nicht oder nur unvollkommen stattfindet, so treten krankhafte Erscheinungen ein;

die man die urämischen nannte, und deren unausbleibliche Folge der Tod ist. Zunächst musste man wohl an eine direkte giftige Wirkung der Harnbestandtheile denken und vor Allem an eine solche des hauptsächlichsten organischen Harnbestandtheiles, des Harnstoffes; als man aber diese Ansicht experimentell zu bestätigen suchte, konnte man nichts derselben sehr Günstiges finden, denn Einspritzungen von Lösungen der Harnbestandtheile ins Blut zeigten sich ziemlich unschädlich.

Dadurch kam man auf die Idee (Lehmann, Frerichs), der Harnstoff werde im Körper in kohlsaures Ammoniak zerlegt, und dieses alkalische Salz bewirke die auffallenden Krankheitserscheinungen; man wollte auch bei der Urämie Ammoniak im Darminhalt, dem Blute und den Athemgasen nachgewiesen haben.

Der Harnstoff geht aber im Organismus nicht so leicht in Ammoniak über, wie man gewöhnlich glaubt. Die meisten neueren Beobachter, die sich zum Nachweis zuverlässigerer Methoden bedienten, verneinen die Gegenwart irgend erheblicher Ammoniakmengen im Blute, den Geweben oder den Expirationsgasen bei der Retention von Harnbestandtheilen. Ich habe aufs Sorgfältigste in der Athemluft von Thieren nach Ausschneidung der Nieren oder Unterbindung der Uretheren nach Ammoniak gesucht, und nie eines gefunden, obwohl es nicht auffallend wäre, wenn man dasselbe träfe, da im Darm häufig eine reichliche Zersetzung des Harnstoffes vor sich geht. Man ist im Stande, bei Fütterungen normaler Thiere mit Harnstoff sämmtlichen aus dem Harn wieder zu isoliren, es konnte sich also keiner im Körper zersetzt haben. Wenn man ausserhalb des Körpers Harnstoff einer gewissen Blutmenge zusetzt, so lässt er sich nach einigen Tagen noch vollständig wieder gewinnen und selbst, wenn das Blut schon faulig riecht, ist noch nicht aller Harnstoff in kohlsaures Ammoniak übergegangen. Nach einem Choleraanfalle wird

der retentirte Harnstoff in sehr grosser Quantität entleert und zwar reagiren die ersten kleinen Portionen des Harns nicht alkalisch, sondern sauer. Der nach Unterbindung der Uretheren in dem oberen Theile derselben sich ansammelnde Harn ist sauer, die Muskelflüssigkeit ebenfalls und im Blute und in den Organen findet sich unveränderter Harnstoff.

Nur an einer einzigen Stelle des Körpers geschieht eine Zersetzung in kohlen-saures Ammoniak und das ist der Darm. Diese längst bekannte Erscheinung haben einige (Jaksch, Treitz) benützt, um durch eine Resorption von Ammoniak vom Darm aus die urämischen Symptome zu erklären. Es wird allerdings der Darminhalt und das Erbrochene vor dem Tode häufig alkalisch und der Harnstoff verschwindet daraus, aber es können diese Flüssigkeiten bis zum Tode sauer bleiben, ohne dass die urämischen Symptome ausbleiben; vor Allem aber ist man, wie gesagt, nicht im Stande, Ammoniak im Körper bei Urämie zu finden. Es ist unmöglich, die Urämie von einem Uebergang des Harnstoffes in Ammoniak abzuleiten.

Ich war auch nicht im Stande, bei meinen Versuchen Anhaltspunkte für die Theorie von Traube zu gewinnen, der von einer Intoxikation des Körpers durch eine Anhäufung der Harnbestandtheile absah und die Symptome des urämischen Processes auf rein mechanischem Wege, durch eine Transsudation aus dem verdünnten Blute ins Gehirn zu erklären versuchte. Das Gehirn der nephrotomirten Thiere ist nicht wasserhaltiger und zeigt nicht die mindesten Veränderungen, auch keine abnorme Ansammlung von Flüssigkeit in den Ventrikeln.

Die Harnbestandtheile wirken nicht für sich giftig, denn sie können in ziemlicher Menge, ohne Schaden zu bewirken, vorhanden sein, sondern sie stören die Vorgänge im Körper nur dann, wenn sie gar nicht mehr entfernt werden. Die

Zurückhaltung aller Zersetzungsprodukte erzeugt, wie Hoppe zuerst aussprach, die Urämie. Man kann kleine Hunde mit grossen Mengen von Harnstoff füttern, es ist nichts Auffallendes an ihnen zu bemerken, sobald sie Wasser saufen können, das sie in diesem Falle in grosser Menge zu sich nehmen, um den genossenen Harnstoff durch die Nieren wieder zu entfernen. Entzieht man ihnen aber das Wasser, stellt man also einen Zustand her, der die rasche Entfernung des Harnstoffes, wie bei der Cholera, hindert, so tritt ein Sturm der heftigsten urämischen Erscheinungen auf. Nicht der Harnstoff, sondern die Störungen, die durch die Ansammlung desselben gesetzt werden, bewirken den Tod.

Die Stauung aller Zersetzungsprodukte oder jedes einzelnen kann das Ende herbeiführen. Zalesky hat nicht Recht, wenn er meint, die Ansammlung des Harnstoffes im Blute könne nicht die Symptome der Urämie machen, da auch bei Vögeln oder Schlangen, die keinen Harnstoff ausscheiden, die charakteristischen Symptome der Urämie eintreten. Ich kann bei der Fütterung mit Harnstoff und Wasserentziehung direct zeigen, dass er sie bewirkt, aber er muss sie nicht bewirken, sondern sie erscheinen auch bei einer Nichtentfernung der Harnsäure und anderer Exkretionsstoffe.

Bei der Urämie werden alle nicht gasförmigen Zersetzungsprodukte zurückgehalten und zwar nicht nur im Blute, sondern in den Organen, welche ich auf Veranlassung von Buhl bei der Cholera zuerst untersuchte. Der Name Urämie ist also eigentlich nicht richtig, wenn er nur eine Anhäufung von Harnbestandtheilen im Blute bezeichnen soll. Die kleinsten Theilchen der Organe sind, indem sie beständig mit der Ernährungsflüssigkeit in Wechselwirkung treten, die Heerde für die Zersetzungen und die Lebenserscheinungen und wenn daraus die dabei entstandenen Produkte nicht weggeschafft werden, sondern sich ansammeln, so können diese Wechselwirkungen, bei denen osmotische Ströme einen

Hauptantheil haben, nicht mehr richtig von Statten gehen; es tritt eine Stockung ein. Wir kennen die mächtige und auffallende Wirkung der Kalisalze auf den Organismus, wenn sie ins Blut gebracht werden, während die Natronsalze in gleicher Menge ganz unschädlich sind; wir wissen, dass in den Geweben und den Blutzellen beinahe nur Kalisalze vorkommen, im Plasma beinahe nur Natronsalze; diese durchgängig vorhandene Verhältniss ist gewiss von der tiefsten Bedeutung; wenn nun ins Plasma Kali gelangt und zwar auf einmal so viel, dass es nicht rasch genug entfernt, oder den Zellen mitgetheilt werden kann, so werden die Vorgänge zwischen umgebender Ernährungsflüssigkeit und Zelle gestört und es muss der Tod erfolgen. Ich bin überzeugt, dass das Kali, das durch die Zersetzung von Fleisch im Körper überflüssig wird und ins Plasma gelangt, bei der Nichtausscheidung einen wesentlichen Antheil an den Symptomen der Urämie hat. Ebenso wird auch die nicht flüchtige Säure, die den Harn sonst sauer macht, und hier nicht entfernt wird, dazu beitragen, denn es ist aus Ranke's schönen Versuchen bekannt, dass die Einspritzung geringer Säuremengen den Muskel ermüdet und zu Leistungen unfähig macht. Ich möchte daher die Wirkung der Retention der Harnbestandtheile mit der Auslöschung eines Feuers durch die sich ansammelnde Asche, oder mit einer Erstickung durch die Nichtausscheidung der nicht gasförmigen Zersetzungsprodukte vergleichen.
