

Über das Verhalten der Asparaginsäure im Organismus.

Von
E. Salkowski.

(Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts zu Berlin.)
(Der Redaktion zugegangen am 27. Juni 1904.)

Das erhöhte Interesse, das in neuerer Zeit wiederum dem Verhalten der Monamino-säuren im Organismus zugewendet wird,¹⁾ veranlaßt mich, eine schon längere Zeit zurückliegende Versuchsreihe zu veröffentlichen, welche den Zweck hatte, die Beteiligung der Asparaginsäure an der Harnstoffbildung festzustellen.

Versuche hierüber sind schon im Jahre 1874 von Knierim²⁾ an einem kleinen Hund angestellt worden, mit dem Resultat, daß die Asparaginsäure in Harnstoff übergeht. — K. gab einem kleinen Hund von 2780 g Körpergewicht an 2 Tagen 32,95 g Asparaginsäure als Natriumsalz. Der N-Gehalt dieser Quantität beträgt 3,39 g. Davon wurden nach K. nicht weniger als 0,78 g mit den Faeces ausgeschieden, nur 2,61 g resorbiert. Diese verursachten eine Zunahme des Harnstoffs um 5,328 g = 2,486 N. Die Differenz = 0,124 N bezieht K. auf Versuchsfehler.

Allein dieser Versuch ist nicht ganz beweisend, weil in demselben der Harnstoff nach der Bunsenschen Methode bestimmt ist, diese aber ganz dasselbe Ergebnis auch dann hat, wenn die Asparaginsäure nicht als Harnstoff, sondern als Uramidobernsteinsäure ausgeschieden wird, und die Möglichkeit, daß die Asparaginsäure als Uramidosäure ausgeschieden wird, nach Analogie des Taurins sowie der aromatischen Amidosäuren, nicht von vornherein in Abrede zu stellen ist. Die Entscheidung darüber, ob Harnstoff oder Uramidosäure vorliegt, ist, abgesehen von den neueren Methoden zur Bestimmung des Harnstoffs als solchen, nur auf Grund der von mir erweiterten Bunsen-

¹⁾ Vergl. Abderhalden u. Bergell, Diese Zeitschr., Bd. XXXIX, S. 9. — Stolte, Hofmeisters Beiträge, Bd. V, S. 15. — Neuberg und Langstein, Archiv f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abth. 1903, S. 514.

²⁾ Zeitschr. f. Biolog., Bd. 10, S. 15.

schen Methode möglich, wie ich in meiner Mitteilung über das Verhalten der in den Magen eingeführten Harnsäure im Organismus in dieser Zeitschrift Bd. XXXV, S. 495, ausgeführt habe. Bezüglich der Ausführung dieses Verfahrens kann ich auf die zitierte Stelle, sowie auf meine früheren Mitteilungen über diesen Gegenstand verweisen, die sich l. c. erwähnt finden.

Der Versuch wurde an einem Kaninchen von 2450 g Körpergewicht ausgeführt, das am Tag 180 g Kartoffeln erhielt, diese allerdings nicht immer vollständig verzehrte. Der Harn wurde in verdünnter Salzsäure aufgefangen, die Perioden durch Ausdrücken der Blase abgegrenzt.

Periode I. 15., 16., 17. Juli. Normalperiode.

Harn mit etwas Wasser auf 420 ccm D 1012.

1. Gesamt-N 1,188 g;
2. Gesamt-S durch Schmelzen mit Salpeter in 70 ccm bestimmt. Diese lieferten $0,1866 \text{ BaSO}_4 = 0,164 \text{ S}$ im ganzen;
3. Bunsensche Bestimmung:
 - a) Erhaltenes BaSO_4 aus 15 ccm Filtrat = 7,5 ccm Harn: 0,167 g
1,125 CO für 420 ccm Harn;
 - b) Alkaleszenzabnahme. 15 ccm Filtrat = 7,5 ccm Harn erfordern vor dem Erhitzen 8,4 ccm $\frac{1}{10}$ Normalsäure, nach dem Erhitzen 5,75 ccm, also Abnahme 2,65 ccm $\frac{1}{10}$. Das ergibt für 420 ccm Harn eine Abnahme um 14,8 ccm Normalnatron.

Periode II. 18., 19., 20. Juli. Fütterungsperiode.

Das Kaninchen erhielt 12,381 g Asparaginsäure als Na-Salz, enthaltend 1,3031 g N, mit der Schlundsonde in den Magen auf 3 Tage verteilt. Der danach entleerte Harn ist stark alkalisch, wird wie gewöhnlich in verdünnter Salzsäure aufgefangen. 470 ccm Harn auf 500 aufgefüllt D 1022.

1. Gesamt-N 1,96 g;
2. Gesamt-S in 75 ccm. Hieraus erhalten 0,1715 BaSO_4 . Daraus berechnet sich für die ganze Quantität 0,1570 S;
3. Bunsensche Bestimmung:
 - a) Erhaltenes BaSO_4 aus 7,5 ccm Harn: 0,239 g = 1,915 CO für 500 ccm Harn;
 - b) Alkaleszenzabnahme 2,3 ccm $\frac{1}{10}$ S = 15,3 ccm Normallauge für die ganze Quantität.

Periode III. 21., 22., 23. Juli. Normalperiode.

Harn: 365 ccm aufgefüllt auf 375 ccm.

1. Gesamt-N 1,575 g;
2. Gesamt-S. Aus 62,5 ccm $0,201 \text{ BaSO}_4 = 0,166 \text{ S}$ für die ganze Periode;

3. Bunsensche Bestimmung:

- a) Erhaltenes BaSO₄ aus 7,5 ccm Harn: 0,2485 g = 1,493 CO für die ganze Periode;
- b) Alkaleszenzabnahme 2,8 ccm $\frac{1}{10}$ S = 14,0 ccm Normallauge für die ganze Periode.

Periode IV. 24., 25., 26. Juli. Normalperiode.

- 1. Gesamt-N 1,294 g;
- 2. Gesamt-S. Aus 50 ccm erhalten: 0,1975 BaSO₄ = 0,163 S für die ganze Periode;

3. Bunsensche Bestimmung:

- a) Erhaltenes BaSO₄ aus 7,5 ccm Harn: 0,230 g = 1,106 CO;
- b) Alkaleszenzabnahme 2,4 ccm $\frac{1}{10}$ Normalnatron = 9,6 Normalnatron für die ganze Periode.

Periode V. 27. und 28. Juli. Fütterungsperiode.

9 g Asparaginsäure = 1,022 N als Na-Salz.

Harn: 340 ccm aufgefüllt auf 360.

- 1. Gesamt-N 1,935 g;
- 2. Gesamt-S. 60 ccm lieferten 0,173 BaSO₄ = 0,143 S in 2 Tagen;
- 3. Bunsensche Bestimmung:
 - a) BaSO₄ aus 7,5 ccm Harn: 0,328 g = 1,892 CO für die ganze Periode;
 - b) Alkaleszenzabnahme 2,5 ccm = 12 ccm Normallauge für die ganze Periode.

Die folgende Tabelle enthält die gefundenen Werte und die berechneten Verhältniszahlen.

Periode	Gesamt-N	CO nach Bunsen	Gesamt-N : CO = 100:	S	S : N	Alkaleszenzabnahme in ccm Normalnatron für die ganze Harnmenge	Be-merkungen
I 3 Tage	1,188	1,125	94,70	0,164	1 : 7,2	14,8	
II 3 Tage	1,960	1,915	97,70	0,157	1 : 11,8	13,3	12,831 Asparaginsäure
III 3 Tage	1,575	1,493	94,79	0,166	1 : 9,5	14,0	
IV 3 Tage	1,294	1,106	85,47 (?)	0,163	1 : 7,9	9,6	
V 2 Tage	1,935	1,892	97,77	0,143	1 : 13,6	12,0	9,0 Asparaginsäure

Aus der Tabelle ergibt sich:

1. Nach der Verabreichung von Asparaginsäure ist im Harn in vermehrter Menge ein Körper vorhanden, welcher bei der Bunsenschen Bestimmung CO_2 liefert. Dieser Körper kann nur Harnstoff sein und nicht Uramidobernsteinsäure. Denn diese würde unter den bei der Bunsenschen Bestimmung herrschenden Bedingungen in Amidobernsteinsäure, Ammoniak und Kohlensäure gespalten werden. NH_3 und CO_2 würden dabei nicht in dem Aequivalentverhältnis 1:1 entstehen, wie beim Harnstoff, sondern in dem Verhältnis $1/2:1$. Die Alkaleszenz der Bunsenmischung müßte also beim Erhitzen stark abnehmen, eventuell bis zum Eintritt neutraler Reaktion. Das ist nicht der Fall gewesen. Die Alkaleszenzabnahme ist vielmehr annähernd ebenso groß, wie in den Normaltagen, folglich kann der CO_2 liefernde Körper nicht Uramidobernsteinsäure, sondern nur Harnstoff sein. Damit steht auch die Entleerung stark alkalischen Harns nach der Verabreichung des asparaginsauren Natron in Einklang. Wäre die Asparaginsäure in Uramidobernsteinsäure übergegangen, so hätte die Reaktion des Harns sich nicht ändern können.

2. Die Verhältniszahlen zwischen N und CO zeigen, daß die Asparaginsäure, soweit sie resorbiert ist, vollständig in Harnstoff übergegangen ist. Würde der Harn normalerweise nur Harnstoff enthalten, so müßte Gesamt-N:CO sich wie 100:100 verhalten. Da das nicht der Fall ist, so ist CO etwas kleiner. Im vorliegenden Fall war, wenn wir die eine zweifelhafte Zahl von Periode IV nicht berücksichtigen, das Verhältnis etwa 100:94,75. An den Asparaginsäuretagen ist die Zahl für CO etwas höher: Dieses deutet darauf hin, daß keine Asparaginsäure oder nur sehr wenig als solche ausgeschieden ist. Denn es ist einleuchtend, daß sich das Verhältnis zwischen N und CO in der beobachteten Weise ändern muß, wenn sich zu dem im wesentlichen, aber doch nicht ausschließlich aus Harnstoff bestehenden Gemisch N-haltiger Körper im Harn noch Harnstoff hinzuaddiert.

Dabei ist nun allerdings eine kleine Einschränkung zu machen. An den Normaltagen ist das Verhältnis von N:CO

= 100:ca. 94,7 gefunden worden. Die Zahl 94,7 ist vermutlich etwas zu hoch, weil in diesen Versuchen der Stickstoff noch nach dem alten Schneider-Seegenschen Verfahren durch Glühen mit Natronkalk im Kolben bestimmt ist, das in normalem Harn wohl etwas zu niedrige Werte liefert. Das wird noch mehr der Fall sein, wenn im Harn eine Amidosäure vorhanden ist, welche natürlich durch Natronkalk schwerer gespalten wird, als Harnstoff. Aus diesem Grunde ist auch der Schluß, daß die Asparaginsäure vollständig in Harnstoff übergegangen und nichts unverändert ausgeschieden ist, nicht mit Sicherheit zu ziehen.

3. Für die Frage, inwieweit die verabreichte Asparaginsäure resorbiert ist, gibt der Versuch keinen ganz sichern Anhalt, da er hierfür wohl etwas zu kurz ist, doch ist diese Frage ja auch nur von sekundärem Interesse.

Als Normaltage sind nur Periode I und IV anzusehen, da Periode III augenscheinlich noch unter dem Einfluß der verabreichten Asparaginsäure steht.

An den 6 Tagen der Periode I und IV ist N ausgeschieden $1,188 + 1,294 = 2,482$ g; in Periode II und III ist ausgeschieden $1,96 + 1,575 = 3,535$ g. Das Plus gegenüber den Normaltagen beträgt 1,053 g, während mit der Asparaginsäure 1,303 g verabreicht waren. Es würden also nur ca. 81% resorbiert sein. Die Berechnung ist natürlich nur zulässig unter der Annahme, daß der Eiweißzerfall in allen vier Perioden derselbe gewesen ist. Die annähernde Konstanz der S-Ausscheidung läßt diese Annahme zu. Dagegen ist der Einwand nicht unberechtigt, daß die Werte für die N-Ausscheidung vielleicht infolge des angewandten Verfahrens zu niedrig gefunden sind, tatsächlich also doch etwas mehr Asparaginsäure zur Resorption gelangt und unverändert ausgeschieden sein könnte.

Für die zweite Dosis der Asparaginsäure ist eine Berechnung nicht zulässig, da die Voraussetzung derselben, die Konstanz des Eiweißzerfalles, nicht zutrifft. Augenscheinlich ist der Eiweißzerfall — sei es infolge der Verabreichung der Asparaginsäure, sei es infolge mangelhafter Nahrungsaufnahme

— gesteigert gewesen, da die Schwefelausscheidung, auf 3 Tage umgerechnet, in dieser Periode 0,215 g betrug gegenüber rund 0,16 g in der vorhergehenden Periode. Führt man ohne Berücksichtigung dieses Umstandes die Berechnung aus, so gelangt man zu einem widersinnigen Resultat über die Größe der Resorption.

An den Normaltagen beträgt die mittlere N-Ausscheidung, auf 2 Tage umgerechnet, 0,824 g; in der Fütterungsperiode 1,935 g. Die Differenz ist also 1,111 g, während mit der Asparaginsäure nur 0,947 g eingeführt sind, und das trotzdem die Wirkung der Asparaginsäure in den der Fütterung nachfolgenden 24 Stunden sicher noch nicht abgeschlossen war. (Aus äußeren Gründen mußte der Versuch abgebrochen werden.) Auch das fehlerhafte Plus an N zeigt mit Bestimmtheit, daß der Eiweißzerfall in dieser Periode gesteigert war. Berechnet man rückwärts aus dem mittleren Verhältnis von S:N (= 1 : 7,55) die auf Periode V aus dem Eiweißzerfall stammende N-Menge, so erhält man hierfür eine N-Ausscheidung von 1,679 g. Unter Benutzung dieser Zahl würde sich eine Resorption von 90% ergeben.

Für die Hauptfrage sind diese Berechnungen indessen belanglos, es steht jedenfalls fest, daß die resorbierte Asparaginsäure zum größten Teil in Harnstoff und nicht in Uramidobernsteinsäure übergegangen, ein Teil vielleicht unverändert ausgeschieden ist.