

Beitrag zum Nucleinstoffwechsel.

Von
Max Dohrn.

(Der Redaktion zugegangen am 5. Juni 1913.)

Es ist zweifellos eine der umstrittensten Fragen des menschlichen Stoffwechsels, in welcher Weise und zu welchem Endprodukt die Nucleine im Organismus abgebaut werden. Zwei Ansichten sind es, die in letzter Linie sich gegenüberstehen: Die Harnsäure ist ein Stoffwechselendprodukt, denn eine Urikolyse findet nicht statt, oder die Harnsäure wird zum Teil weiter gespalten und in der Harnstoffraktion ausgeschieden. Die erste Ansicht wird von Wiechowski¹⁾ vertreten, die letztere von Schittenhelm.²⁾ Die Versuche wurden mit Fütterung von Nucleinsäure gemacht und ergaben bei den einzelnen Menschen außerordentlich schwankende Resultate. Ermittelt wurden im Harn der Gesamtstickstoff, die Harnsäure, die Purinbasen und der Harnstoff. Die in der Nucleinsäure verfütterten Purinbasen wurden in den Purinkörperfraktionen niemals, auch nur annähernd wiedergefunden. Zu erwähnen ist noch eine von Frank³⁾ geäußerte Ansicht, nach welcher nicht jedes Purinmolekül zu Harnsäure werden muß, vielmehr auf direkterem Wege abgebaut wird, sodaß von einer Purinzerstörung und nicht von einer Harnsäurezerstörung zu sprechen ist.

Ich will im folgenden einen Beitrag zu den bereits vorliegenden Stoffwechselversuchen mit Nucleinsäure mitteilen, zumal da sich mein Versuch von denjenigen prinzipiell unterscheidet, die Frank und Schittenhelm veröffentlicht haben. Meine Versuchsperson war ein gesunder junger Mann von

¹⁾ Arch. f. experim. Pathol., Bd. 60, S. 185 (1909).

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 63, S. 269 (1909).

³⁾ Arch. f. experim. Pathol., Bd. 68, S. 349 (1912).

27 Jahren, der im Laboratorium tätig war und gleichmäßig lebte. Die Nahrung während des Versuchs war folgende: 300 g Brot, 80 g Butter, 250 g Äpfel, 200 g Ei und 2 l Milch. Die Nahrung wurde während des Versuchs gleichartig über den Tag verteilt. Brot und Milch wurde auf ihren Stickstoffgehalt regelmäßig untersucht. Die Nucleinsäure war eigens zum Versuch aus Thymus dargestellt; sie enthielt 11,1% N, 14,0% Phosphorsäure und 5,88% Basenstickstoff. Der Versuch wurde ohne jede Störung durchgeführt. Die Analysen wurden sämtlich doppelt ausgeführt und stimmten durchweg fast genau überein. In Fällen einer Differenz war diese so gering, daß eine Wiederholung überflüssig war. Ganz speziell möchte ich hervorheben, daß die Harnstoffbestimmungen nach der Methode von Pflüger-Bleibtreu sehr genau übereinstimmten.

Das wichtigste Resultat und zugleich der prinzipielle Unterschied gegenüber den Versuchen von Frank und Schittenhelm ist darin zu sehen, daß der Harnstoffstickstoff in der Nucleinsäureperiode nicht erhöht ist. Der gegen die Vorperiode nur minimal erhöhte Wert von 12,05 g ist in der Vorperiode bereits 2mal überschritten worden. Während bei Schittenhelm der Harnstoffstickstoff mit dem Gesamtstickstoff parallel ansteigt, ist hier das Gegenteil der Fall; er beträgt in der Vorperiode 87,90%, in der Hauptperiode 86,76% und in der Nachperiode 85,70% vom Gesamtstickstoff. Der Harnsäurestickstoff steigt nur um 50% an, d. h. auf den verabreichten Purinbasenstickstoff berechnet um 9,7%. Der Rest des verfütterten Purinbasenstickstoffs ist nicht wiedergefunden worden. Die Phosphorsäure steigt stark an; die Ausscheidung in Harn und Kot übertrifft die Zufuhr zusammen um 0,76 g. Der eingeführte Gesamtstickstoff wird nicht vollständig wiedergefunden. Die erhaltenen Resultate wird man dahin erklären können, daß fast die gesamte Nucleinsäure vor der Resorption aufgespalten ist und daß die geringe Vermehrung im Harnsäurestickstoff den resorbierten Basenstickstoffanteil darstellt. Es läßt sich denken, daß der größte stickstoffhaltige Anteil der Nucleinsäure im Sinne Franks zerschlagen ist, und daß die Bruchstücke zur Eiweißsynthese verwendet sind.

Datum	Gewicht	Harn						Kot				
		Menge	Gesamt-N	Harnstoff-N	Harnsäure-N	Basen-N	Ammoniak-N	P ₂ O ₅	Menge	Gesamt-N	Basen-N	P ₂ O ₅
4. XII.	65,5	1600	13,12	11,44	0,112	0,018	0,57	3,52	57,5	2,55	0,138	1,80
5.	65,5	1600	13,35	11,95	0,112	0,015	0,58	2,96	38	1,46	0,109	1,84
6.	65,5	1600	13,68	12,00	0,114	0,014	0,63	3,80	43	1,81	0,052	1,35
7.	65,5	1600	13,76	12,35	0,118	0,017	0,64	3,79	27	1,20	0,030	1,35
8.	65,5	1600	13,49	11,86	0,112	0,013	0,65	3,82	23	0,97	0,052	1,01
9.	65,5	1600	13,12	11,23	0,118	0,015	0,64	3,82	32	1,38	0,092	1,24
			13,42	11,80	0,114	0,015	0,62	3,62		1,56	0,079	1,43
10. XII.	66	1600	13,92	12,16	0,121	0,015	0,64	4,45	39	1,67	0,091	2,68
11.	66	1600	13,57	11,90	0,185	0,017	0,64	4,25	31	1,52	0,087	2,47
12.	66	1600	14,20	12,10	0,208	0,015	0,60	4,34	38	1,69	0,096	2,63
			13,89	12,05	0,171	0,015	0,63	4,34		1,63	0,091	2,59
13. XII.	66	2000	13,48	11,74	0,143	0,014	0,59	4,03	50	2,16	0,082	2,75
14.	66	2000	13,76	11,71	0,123	0,015	0,63	3,62	18	0,89	0,058	0,82
15.	66	1600	12,90	11,16	0,101	0,013	0,60	3,40	37	1,69	0,093	1,90
16.	66,3	2000	13,87	12,35	0,121	0,014	0,56	3,76	27	1,21	0,060	1,26
17.	66,2	1600	13,12	11,78	0,101	0,014	0,61	3,62	20	0,84	0,061	1,10
			13,71	11,75	0,118	0,014	0,60	3,89		1,36	0,071	1,41

Am schwierigsten wird es sein, die über die Zufuhr vermehrte Phosphorsäureausscheidung zu deuten. Man könnte annehmen, daß die an den drei Versuchstagen verfütterten 10 g Nucleinsäure einen gesteigerten Zerfall von Nucleinen hervorrufen, deren Stickstoffanteile im Organismus verbleiben, während die Phosphorsäure zur Ausscheidung gelangt.

Ich bin mir bewußt, mit diesem Versuch nur einen Beitrag zur bestehenden Frage zu liefern. Ich teile ihn mit, weil er einen Gegensatz zu den bisherigen Versuchen bildet. Er steht auch im Gegensatz zu den Versuchen von Schittenhelm an Tieren, und es erscheint mir wesentlich darauf hinzuweisen. Will man die Fermentversuche an überlebenden Organen überhaupt auf den lebenden Organismus übertragen, so muß mit einer Sonderstellung für den Mensch gerechnet werden auf Grund der gefundenen Versuchsdifferenzen zwischen menschlichen und tierischen Organen. Da aber bereits Versuche mit tierischen Organen Zweifel in betreff ihrer Übertragbarkeit auf natürliche Verhältnisse erregen müssen, wieviel mehr erst diejenigen mit menschlichen Organen wegen der Schwierigkeit, dieselben frisch zu erhalten. Es ist nicht einzusehen, weshalb Mensch und Tier sich in bezug auf den Nucleinstoffwechsel gleichartig verhalten sollen, da doch die Endprodukte so verschiedene sind. Der mitgeteilte Versuch bestätigt diese Anschauung. Das eine beweist der Versuch sicherlich, daß nämlich meine Versuchsperson die verfütterten Purinbasen nicht in der Harnstofffraktion ausscheidet.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich auf eine Hypothese über Bindung der Harnsäure im Gichtikerblut eingehen, die ich im vorigen Jahre¹⁾ publiziert habe. Es ist das Verdienst Minkowskis, zuerst die Frage angeregt zu haben, in welcher Bindung diese Harnsäure im Blute zirkuliere. Er hatte sich dahin ausgesprochen, daß diese Bindungsweise eine andere als in der Norm sein könnte, und daß die Lösung jener Verbindung nicht an nor-

¹⁾ Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. 74, Heft 5/6 (1912).

maler Stelle von statten gehe. Weiter hatte Minkowski gesagt:¹⁾ «Es lag nahe, auch hier zunächst an die Nucleinsäure zu denken, welche wir als Trägerin der Harnsäurevorstufen, der Purinbasen, im Organismus kennen gelernt haben.» «Nach alledem möchte ich es nicht für unwahrscheinlich halten, daß, wie die übrigen Purinverbindungen, so auch die Harnsäure im Blute und in den Gewebssäften zunächst als Nucleinsäureverbindung auftritt, und daß durch diese Paarung mit dem Nucleinsäurerest nicht nur der Übergang der Purinbasen in Harnsäure, sondern auch die Lösung und der Transport, sowie das weitere Schicksal der Harnsäure im Organismus geregelt wird.» Auf der Suche nach einer greifbaren chemischen Unterlage für seine Hypothese ließ Minkowski von Seo²⁾ in seinem Laboratorium Lösungen von nucleinsaurem Natron und harnsaurem Natron in bestimmten Verhältnissen zusammenbringen. Daß diese erhaltenen Niederschläge nichts als Mischungen sein konnten, ist dann von Schittenhelm³⁾ auf Grund von Nachuntersuchungen mitgeteilt worden.

Nachdem in den letzten Jahren unsere Kenntnisse über die Konstitution der Nucleinsäure insonderheit durch die Arbeiten von Levene bedeutende Fortschritte gemacht hatten, hatte ich die Theorie aufgestellt, daß im Blute des Gichtikers eine Nucleinsäure zirkuliere, deren Purinanteil bereits zur Harnsäure oxydiert war. Ein derartiges Nucleotid war von mir in der angegebenen Arbeit formuliert worden. Diese Form einer Harnsäurebindung im Blute stellt also neben der Minkowskischen Hypothese eine zweite Hypothese dar. Wenn Minkowski sagt⁴⁾ und durch Frank aus seiner Klinik mitteilen läßt,⁵⁾ daß jene von mir aufgestellte Theorie seinen theoretischen Erörterungen entspreche, so kann dies daher zu Mißverständ-

¹⁾ Die Gicht, Wien 1903.

²⁾ Archiv für experim. Pathol., Bd. 58, S. 75 (1907).

³⁾ Zeitschrift für experim. Pathol. u. Ther., Bd. 7, S. 110 (1910).

⁴⁾ Vortrag auf dem 4. Internat. Kongreß f. Physiotherapie am 29. März 1913.

⁵⁾ Archiv für experim. Pathol., Bd. 68, S. 349 (1912).

Beiheft Nr. 10 zur Medizinischen Klinik (1912).

nissen führen. Denn ein Produkt, das man aus Nucleinsäure und Harnsäure darzustellen sucht, entspricht niemals meiner Hypothese. Diese kann sich daher nicht, wie Minkowski in dem zitierten Vortrag aussprach, mit seinen Anschauungen «ziemlich» decken.

Nun hat Schittenhelm¹⁾ meine Theorie für gewagt erklärt, weil er eine derartige Verbindung bisher nirgends gefunden habe. Es ist selbstverständlich, daß mit den bisherigen Untersuchungsmethoden ein solches Nucleotid nicht aufzufinden war. Auf dem diesjährigen deutschen Kongreß für innere Medizin hat jedoch Bass aus dem Institut von Wiechowski über Versuche berichtet, in denen es ihm gelang, im Blute gesunder Menschen Purinbasen nachzuweisen, die an einen noch nicht näher charakterisierbaren Komplex gebunden waren. Es erscheint nicht gewagt, hier den ersten Beweis zu erblicken für das Vorhandensein von Nucleinsäure im Blute — die erste Vorstufe zum fraglichen Nucleotid des Gichtikers. Es liegt mir völlig fern, von mehr als einer Hypothese zu sprechen, aber es besteht für einen Chemiker kein Grund, ein derartiges Nucleotid für gewagt zu halten; gar etwa lediglich deshalb, weil es bisher noch nicht nachgewiesen wurde. Selbstverständlich konnten Schittenhelm und Wiener das Produkt durch Einwirkung von Fermenten auf Nucleinsäure und auf Guanosin nicht erhalten. Ein nur in pathologischen Zuständen stattfindender Prozeß dürfte sich in Organextraktversuchen nicht bewerkstelligen lassen. Levene schrieb mir auf meine Anfrage, daß gegen meine Formulierung nichts einzuwenden sei, und bestätigt meine Ansicht von der leichten Spaltbarkeit der Substanz.

Minkowski hat schon die Frage aufgestellt, warum das mit Harnsäure beladene Blut seinen Harnsäureüberschuß nicht durch die Nieren abgibt. Da eine Retention durch die Nieren allgemein abgelehnt wird, so muß, wie auch Magnus-Levy sagt,²⁾ die Harnsäure im Blute in irgend einer Form festge-

¹⁾ Zeitschrift für experim. Pathol. u. Ther., Bd. 12, S. 360 (1912).

²⁾ Deutsche med. Wochenschrift, Nr. 1 (1909).

halten werden. Wenn wir bedenken, daß bisher ein Beweis für die Form der zirkulierenden Harnsäure als Monourat lediglich durch Berechnungen¹⁾ erbracht ist und durch die auf anfechtbarer Methode beruhenden Blutuntersuchungen, so ist die Behauptung, daß die Harnsäure im Gichtikerblute als Mononatriumurat zirkuliere, ebenso nur eine Hypothese, wie das von mir formulierte Nucleotid. Die Hypothese von Minkowski dürfte auf Grund der Nachuntersuchungen von Schittenhelm hinfällig sein, jedoch sehe ich noch keinen Beweis für die Existenzunmöglichkeit des von mir formulierten Produktes.

¹⁾ Bechhold und Ziegler, Biochem. Zeitschrift, Bd. 20, S. 189 (1909). — Gudzent, Zentralbl. für die ges. Physiol. u. Pathol., Nr. 8 (1910).

Charlottenburg, den 4. Juni 1913.
