

Über die Hypothese der Harnsäurebindung im Organismus.

Erwiderung auf die Bemerkung von Max Dohrn.

Von

O. Minkowski.

(Aus der medizinischen Klinik zu Breslau.)

(Der Redaktion zugegangen am 4. Oktober 1913.)

In Bd. 86 dieser Zeitschrift bringt Max Dohrn¹⁾ einen bemerkenswerten Beitrag zur Lehre vom Nucleinstoffwechsel. Bei dieser Gelegenheit verwarft er sich dagegen, daß die von mir²⁾ vor längerer Zeit ausgesprochene Vermutung, daß die Harnsäure im Organismus in einer Nucleinsäureverbindung zirkulieren könnte, mit der von ihm im vorigen Jahre³⁾ aufgestellten Hypothese von der Existenz einer Nucleinsäure, deren Purinanteil bereits zu Harnsäure oxydiert ist, identifiziert werde. Er meint, eine solche Auffassung könnte zu Mißverständnissen führen.

Es liegt hier in der Tat ein Mißverständnis vor, dessen Aufklärung mir wünschenswert erscheint. Dieses ist offenbar dadurch entstanden, daß ich es nicht mit genügender Deutlichkeit zum Ausdruck gebracht habe, auf welchem Wege ich von den Vorstellungen aus, die ich mir über die Bindung der Harnsäure gebildet hatte, zu einer Versuchsanordnung gekommen bin, wie ich sie Seo⁴⁾ für seine in meinem Laboratorium ausgeführten Untersuchungen empfohlen habe. Auf Grund dieser Seo'schen Versuchsanordnung hat sich offenbar Dohrn, ebenso wie vor ihm andere Autoren, von meiner Annahme eine irrthümliche Auffassung gebildet.

Demjenigen, der meine eigenen Untersuchungen genauer verfolgt hat, hätte es allerdings klar werden können, von welchen Vorstellungen ich ausging. Angedeutet ist dieses auch schon in dem von Seo zitierten und von Dohrn jetzt wiederholten Satz: „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 . . . das weitere

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 86, S. 130, 1913.

²⁾ Verhandl. d. XVIII. Congr. f. innere Medizin, Wiesbaden 1900, S. 438. — Die Gicht, Wien 1903.

³⁾ Zeitschr. f. klin. Mediz., Bd. 74, 1912.

⁴⁾ Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 58, S. 75, 1907.

Schicksal der Harnsäure im Organismus geregelt wird». Aus verschiedenen anderen Stellen meiner Publikationen geht hervor, was ich damit sagen wollte: «Wie die übrigen Purinverbindungen», sollte besagen: «daß die Harnsäure mit Unrecht als eine «Säure» den übrigen Körpern der Xanthinreihe als «Basen» gegenübergestellt wird, daß vielmehr die Harnsäure als ein weiteres Oxydationsprodukt des Purinkerns, als «Trioxypurin», von dem Xanthin als «Dioxyurin» und dem Hypoxanthin als «Oxyurin» sich nur graduell unterscheidet.»¹⁾ Ich sprach ferner von einer «Paarung mit dem Nucleinsäurerest» — nicht mit der Nucleinsäure — und damit meinte ich den purinbasenfreien Rest der Nucleinsäure, die von Schmiedeberg als «Nucleotinphosphorsäure» bezeichnete Atomgruppe.

Die «Nucleinsäureverbindung der Harnsäure», deren Existenz im Organismus ich für möglich hielt, entsprach demnach in der Tat von vornherein durchaus dem, was Dohrn jetzt als «Harnsäure-Nucleotid» bezeichnet. Und auch die Vorstellung, daß die Oxydation der Purin-Gruppe bis zur Harnsäure sich noch im Verbande des Nucleinsäuremoleküls vollziehen könnte, schwebte mir von vornherein vor, indem ich betonte,²⁾ daß die Reihenfolge, in der sich die Spaltungen und Oxydationen an dem Nucleinsäuremolekül vollziehen, für das Schicksal der Puringruppe entscheidend sein könnte. Diese Vorstellung drängte sich mir schon bei dem Versuche auf, der den Ausgangspunkt für alle meine weiteren Untersuchungen über die Harnsäure bildete:³⁾ Ich beobachtete zunächst, daß die Vermehrung der Harnsäure- und der Allantoin-Ausscheidung im Harne, die ich nach Verfütterung von Nucleinsäure gefunden hatte, nicht in gleicher Weise zustande kam, wenn ich dasselbe Nucleinsäurepräparat mit schwacher Salzsäure kochte und die gesamten Spaltungsprodukte verfütterte oder das aus dieser Nucleinsäure dargestellte reine Adenin verabfolgte. Dagegen fanden sich in den Nieren der mit Adenin gefütterten Tiere Ablagerungen von Sphärolithen, die durch die Untersuchungen von Nicolaier⁴⁾ später mit einem Oxydationsprodukt des Adenins, dem 6-Amino-2.8-Dioxyurin, identifiziert werden konnten. Das führte mich zunächst zu der Annahme, daß die Bindung der Puringruppe an den basenfreien Rest der Nucleinsäure eine Vorbedingung für die Oxydation der Puringruppe bis zur Harnsäure sein könnte, daß dagegen die abgespaltene Puringruppe auf anderen Wegen weiter abgebaut werde.

Weitere Versuche zeigten mir aber dann, daß auch präformiert eingeführtes Hypoxanthin zum größten Teil direkt in Harnsäure über-

¹⁾ Verhandl. d. Kongr. f. innere Mediz., 1900, S. 439.

²⁾ Die Gicht, S. 187, Anmerkung.

³⁾ Arch. f. exp. Path., Bd. 41, 1898.

⁴⁾ Zeitschr. f. klin. Mediz., Bd. 45, 1902.

geführt wurde. Ich mußte daher auch noch der Annahme Raum geben, daß vielleicht nur die Desamidierung der Puringruppe, d. h. die Überführung des Adenins in Hypoxanthin, sich innerhalb des Nucleinsäuremoleküls zu vollziehen brauchte, und daß die Oxydation des Hypoxanthins zu Xanthin und Harnsäure nach der Abspaltung des Oxypurins erfolgen könnte. Ich wollte mich zunächst nicht auf eine bestimmte Annahme festlegen und äußerte nur ganz allgemein, daß «das Schicksal der Puringruppe von der besonderen Art ihrer Verkettung mit anderen Atomkomplexen abhängig zu sein scheine».

Ich suchte aber fortdauernd noch darüber Klarheit zu gewinnen, ob nicht doch auch eine Oxydation der Puringruppe bis zur Harnsäure im Verbands der Nucleinsäure möglich wäre. Zu dem Zwecke wollte ich eine Nucleinsäure herstellen, in der an die Stelle der Purinbasen Harnsäure getreten wäre, ich wollte also zunächst Harnsäure an den basenfreien Rest der Nucleinsäure heranbringen. Bei dem damaligen Stande der Kenntnisse war es aber nicht möglich, diese basenfreie Gruppe — deren Konstitution als Pentose-Phosphorsäureverbindung erst später bekannt geworden ist — unzersetzt zu gewinnen. Ich machte mir in dieser Richtung nun eine Beobachtung zunutze, die Schmiedeberg¹⁾ mitgeteilt und so gedeutet hatte, daß die gewöhnliche Nucleinsäure unter gewissen Bedingungen imstande sei, noch größere Mengen von Purinbasen zu binden, daß also gewissermaßen die Nucleinsäure, wie sie aus dem Organismus gewonnen wird, noch ungesättigte Affinitäten für Purinbasen besitze. Ich fand auch zunächst²⁾ — und gleichzeitig hatten auch Kossel und Goto³⁾ diese Beobachtung gemacht —, daß unter ähnlichen Bedingungen wie in den Schmiedebergschen Versuchen mit den Purinbasen die Nucleinsäure große Mengen von freier Harnsäure in Lösung zu halten vermag. Ich glaubte darin einen Hinweis auf die Existenz einer Nucleinsäureverbindung der Harnsäure erblicken zu dürfen, die ich somit nicht als Analogon der gewöhnlichen Nucleinsäure, sondern der Schmiedebergschen «purinbasenreicheren» Nucleinsäureverbindungen betrachtete.

Für die Frage, ob in der Tat das Schicksal der Harnsäure im Organismus von ihrer Bindung im Nucleinsäurekomplex abhängig sei, und ob eine solche Bindung für die Physiologie und Pathologie des Harnsäurestoffwechsels von Bedeutung sein könnte, konnte es vielleicht gleichgültig sein, ob die gesamten, in der Nucleinsäure enthaltenen Purinbasen durch Harnsäure ersetzt, oder ob neben der Harnsäure noch Purinbasen in der Verbindung vorhanden waren. In Ermangelung einer basen-

¹⁾ Arch. für exp. Path. u. Pharm., Bd. 43, S. 72, 1899; Bd. 57, S. 333, 1907.

²⁾ Kongr. f. innere Medizin, 1900.

³⁾ Diese Zeitschrift, Bd 30, S. 473, 1900.

freien Verbindung — wie wir sie heute mit Dohrn als «Nucleotid der Harnsäure» bezeichnen würden — veranlaßte ich daher Herrn Seo, sich zunächst mit der basenhaltigen Nucleinsäure-Harnsäureverbindung zu beschäftigen.

In der Tat ergab nun die Arbeit von Seo eine ganze Anzahl von Beobachtungen, die nicht nur die Existenz einer Nucleinsäureverbindung zu bestätigen, sondern auch für einen Einfluß einer derartigen Bindung der Harnsäure auf ihr Verhalten im tierischen Organismus zu sprechen schienen.

Die Resultate der Seoschen Untersuchungen gelten gegenwärtig als widerlegt. Ich halte zwar die gegen diese Untersuchungen erhobenen Einwände nicht für stichhaltig, doch gebe ich ohne weiteres zu, daß die Frage durch die Untersuchungen Seos noch nicht endgültig entschieden ist. Damals war das Verhalten kolloidaler Lösungen noch nicht so bekannt, wie heutzutage, und ich halte es auch nicht für ausgeschlossen, daß es sich bei jenen Beobachtungen doch vielleicht nur um einen kolloiden Zustand der Harnsäure gehandelt haben könnte, wie sie z. B. Schade und Boden ¹⁾ neuerdings annehmen, um Lösungen, bei denen die Nucleinsäure vielleicht nur die Rolle eines «Schutzkolloids» gespielt hatte.

Aber es müssen diese Verhältnisse noch genauer geprüft werden. Und es kann heute auch die Fragestellung genauer präzisiert werden, nachdem in den letzten Jahren unsere Kenntnisse in bezug auf die Konstitution der Nucleinsäure so große Fortschritte gemacht haben. Mit Versuchen in dieser Richtung beschäftigt sich zurzeit an meiner Klinik mein Assistent, Dr. Severin, und ich hoffe, daß die Resultate seiner Versuche, über die er demnächst berichten wird, zur Klärung der Frage beitragen werden. Einstweilen möchte ich mich darauf beschränken, hervorzuheben, daß ich wohl berechtigt war, zu sagen, ²⁾ daß «meine früher ausgesprochene Hypothese sich ziemlich mit den Anschauungen deckt, die vor kurzem Dohrn entwickelt hat, und daß diese Hypothese noch keineswegs erwiesen, aber auch noch nicht widerlegt und vielleicht einer Prüfung zugänglich ist».

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 83, S. 347, 1913; Bd. 86, S. 238, 1913.

²⁾ Medizinische Klinik, 1913, Nr. 20.