

Über den Nucleinstoffwechsel des Hundes bei Ausschaltung der Leber durch Anlegung einer Eckschen Fistel.

Von

Emil Abderhalden, E. S. London und Alfred Schittenhelm.

(Aus dem physiologischen Institut der tierärztlichen Hochschule, Berlin, der pathologischen Abteilung des K. Institutes für experimentelle Medizin, St. Petersburg, und dem Laboratorium der medizinischen Klinik, Erlangen.)

(Der Redaktion zugegangen am 1. August 1909.)

Eine Vermehrung der Harnsäure im Urin von Hunden, denen eine Ecksche Fistel angelegt ist, haben bereits Nencki und Hahn¹⁾ festgestellt. Lieblein²⁾ hat dann dasselbe Resultat an Hunden, denen er die Leber durch Einspritzung von $n/40\text{-H}_2\text{SO}_4$ in den Ductus choledochus zur Verödung brachte, erzielt und die Erscheinung mit dem ausgedehnten Kernschwund der Leber erklärt, durch welchen Nucleinstoffe zum Zerfall und somit Nucleinbasen, die Vorstufen der Harnsäure, in den allgemeinen Kreislauf gebracht werden. Nencki, Pawlow und Zaleski³⁾ haben dann später diese Erklärung Liebleins für die Harnsäurevermehrung nach Leberausschaltung anerkannt.

Inzwischen sind nun unsere Vorstellungen über den Harnsäurestoffwechsel wesentlich exaktere und verbesserte geworden. Nicht daß wir an der Möglichkeit zweifeln müßten, daß der rapide Zerfall eines nucleinreichen Organes, wie der Leber, den Harnsäurestoffwechsel steigern könnte. Wir wissen aber, daß eine solche Steigerung des Nucleinumsatzes beim Hunde sich nur undeutlich an der Harnsäureausscheidung, dagegen

¹⁾ M. Hahn, O. Masson, M. Nencki und J. Pawlow, Die Ecksche Fistel zwischen der untern Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. XXXII, S. 193, 1893.

²⁾ V. Lieblein, Die Stickstoffausscheidung nach Leberverödung beim Säugetier. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. XXXIII, S. 318, 1894.

³⁾ M. Nencki, J. P. Pawlow und J. Zaleski, Über den Ammoniakgehalt des Blutes und der Organe und die Harnstoffbildung bei den Säugetieren. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. XXXVII, S. 26, 1896.

sehr ausgesprochen an der Allantoinausfuhr kundgibt, und es ist daher auffallend, daß im vorliegenden Falle die Harnsäureausscheidung stark in die Höhe ging. Wenn man nun bedenkt, daß in der Säugetierleber Fermente vorhanden sind, welche sowohl der Harnsäurebildung, wie vor allem der Harnsäurezerstörung dienen, und daß Wiechowski¹⁾ gerade an der Hundeleber die Umsetzung von Harnsäure in Allantoin feststellte, so müßte jetzt noch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß durch Ausschaltung der Leber eine Störung des Nucleinstoffwechsels zustande kommt, welche in einem Defekt der Überführung von Harnsäure in Allantoin, vielleicht auch in einem solchen der Umsetzung der Purinbasen zu Harnsäure zu suchen wäre.

Die Entscheidung dieser Frage, ob also die von früheren Autoren beobachtete Harnsäurevermehrung beim Hunde mit Eckscher Fistel auf eine Überschwemmung des Organismus mit Harnsäurevorstufen durch den Zerfall der Leberzellkerne oder aber auf den Ausfall einer wichtigen Leberfunktion zurückzuführen sei, ließ sich nun recht wohl herbeiführen, indem man den Umsatz exogen zugeführter Nucleinsubstanzen quantitativ beim Eckschen Fistelhund verfolgte.

Wir haben 2 Versuche an 2 Eckschen Fistelhunden gemacht, welche völlig gleichsinnig verliefen. Der eine Versuch berücksichtigt nur die Ausscheidung des Haupttages, während der 2. Versuch nach allen Regeln durchgeführt ist und eine genaue quantitative Betrachtung erlaubt. Zur Verfütterung kam ein Präparat von thymonucleinsaurem Natrium, welches wir uns selbst nach dem bekannten Verfahren von Kossel und Neumann darstellten. Es hatte in dem Zustand, wie es verfüttert wurde (also nicht völlig wasserfrei) 12,6% Stickstoff, 5,1% Purinbasenstickstoff und 13,5% Phosphorsäure. Das Präparat stellte ein weißes Pulver dar, welches vorschriftsmäßig in 4—5% iger Lösung gelatinisierte. Es wurde von den Hunden gut genommen und gut ertragen.

¹⁾ W. Wiechowski, Die Produkte der fermentativen Harnsäurezerstörung durch tierische Organe. Hofmeisters Beitr. zur chem. Physiol. und Pathol., Bd. IX, S. 295, 1907.

Der Gesamtstickstoff wurde nach Kjeldahl bestimmt, das Allantoin nach Wiechowski, die Harnsäure und die Purinbasen nach Krüger und Schmid, die Phosphorsäure nach Neumann.

Versuch I. Der Hund hatte die Operation gut überstanden, und es wurde später durch die Sektion festgestellt, daß sie auch vollkommen gelungen war. Er nahm das Futter gerne und freiwillig und zeigte keinerlei Vergiftungserscheinungen. Er erhielt an einem Tage neben Milch und Brot 20 g Nucleinsäure. Der in den nächsten 24 Stunden gesammelte Urin gab folgende Werte:

Gesamtstickstoff . .	= 7,3	g
Harnsäurestickstoff .	= 0,161	»
Purinbasenstickstoff	= 0,0133	»
Allantoinstickstoff .	= 1,204	»
Gesamtpurinstickstoff	= 1,3783	»

Die prozentische Verteilung der Gesamtpurinausscheidung auf Allantoin, Harnsäure und Purinbasen stellt sich folgendermaßen dar:

Allantoin	ca. 87 0/0
Harnsäure	» 12 0/0
Purinbasen	» 1 0/0

Versuch II. Der Hund hatte die Operation gut überstanden und sich völlig erholt. Durch die spätere Sektion wurde festgestellt, daß die Operation vollkommen gelungen war und keine Anastomosen sich gebildet hatten. Während des Versuchs zeigte der Hund keine Vergiftungserscheinungen und fraß sein Futter gerne und freiwillig. An 3 Tagen (9.—11. V.) erhielt er zu seiner gewöhnlichen, purinfreien Nahrung je 7 g thymonucleinsaures Natrium.

Die Tabelle auf S. 417 gibt die erhaltenen Resultate wieder.

Die Betrachtung der gefundenen Werte ergibt, daß die Umsetzung der zugeführten Nucleinsäure in den Verfütterungstagen nahezu vollkommen vor sich geht und die erhöhte Ausscheidung nur noch einen Tag die Verfütterungsperiode überdauert. Nimmt man den Durchschnittswert vom 7. und 8. V. als normalen Mittelwert des Eckschen Fistel-

hundes und betrachtet an dessen Hand die gesteigerte Ausscheidung der Verfütterungsperiode inklusive des ersten Tages der Nachperiode, so findet man, daß der Zufuhr von 1,071 g Purinbasenstickstoff eine Ausfuhr von 1,044 g Purinstickstoff (Allantoin, Harnsäure und Purinbasen) entspricht, d. h. daß die zugeführten Purinkörper quantitativ umgesetzt wurden. Die gesteigerte Ausfuhr betrifft vor allem den Allantoin- und den Harnsäurestickstoff, während die Vermehrung des Purinbasenstickstoffs kaum ins Gewicht fällt. Eine Steigerung des Gesamtstickstoffs, welche um 0,4 g hinter der Berechnung zurückbleibt, und der Phosphorsäure, die keine vollkommene Beurteilung zuläßt, weil wir die Faeces nicht analysierten, geht mit der gesteigerten Purinausfuhr Hand in Hand.

Die Verteilung des Gesamtpurinstickstoffs auf die einzelnen Faktoren, auf die Mittelwerte der einzelnen Perioden berechnet, ist die folgende:

100 % Purinstickstoff geben für:

Periode	Allantoin %	Harnsäure %	Purinbasen %
7.—8. V.	77	20,5	2,5
9.—11. >	74	25,0	1,0

Die Versuche haben zunächst das Resultat geliefert, daß die Umsetzung der Nucleinsäure und die Desamidierung und Oxydation der Purinbasen trotz Ausschaltung der Leber vollkommen ungestört vor sich geht. Wir konnten weder eine Ausscheidung unzersetzter Nucleinsäure, noch eine abnorm vermehrte Purinbasenausfuhr konstatieren. Die Umsetzung ging vielmehr bis zur Harnsäure glatt und quantitativ vor sich.

Um nun die Ausfuhr von Harnsäure und Allantoin zu beurteilen, muß man die an normalen Hunden gewonnenen Erfahrungen heranziehen. Dabei hat sich aber ergeben, ¹⁾ daß der

¹⁾ A. Schittenhelm, Über die Umsetzung verfütterter Nucleinsäure beim Hund unter normalen und pathologischen Bedingungen. Diese Zeitschrift, 1909, Bd. LXI, S. 464.

Tag 1909	Nahrung	Zulage	Körper- gewicht	Urin- menge	N	Harn- säure- N	Basen- N	Allan- toin N	P ₂ O ₅	Be- merkungen
5. V.	Hunger	—	14 500	800	2,02	0,032	0,0070	0,169	0,393	
6. „	600 ccm Milch 200 g weiches Weißbrot	—	14 050	870	6,62	0,080	0,0091	0,349	0,944	
7. „	600 ccm Milch 300 g weiches Weißbrot	—	13 950	600	4,48	0,057	0,0084	0,247	0,710	
8. „	600 ccm Milch 300 g weiches Weißbrot	—	13 900	500	4,79	0,068	0,0072	0,249	0,568	
9. „	600 ccm Milch 220 g weiches Weißbrot 40 „ Stärke	7 g nuclein- saurer Na	13 950	600	5,33	0,161	0,0098	0,497	1,451	
10. „	600 ccm Milch 220 g weiches Weißbrot 40 „ Stärke	7 g nuclein- saurer Na	13 800	500	5,26	0,129	0,0105	0,514	1,382	
11. „	600 ccm Milch 220 g weiches Weißbrot 40 „ Stärke	7 g nuclein- saurer Na	13 750	600	5,29	0,153	0,0112	0,459	1,446	
12. „	600 ccm Milch 200 g weiches Weißbrot	—	13 800	440	5,06	0,084	0,0067	0,295	0,562	
13. „	600 ccm Milch 200 g weiches Weißbrot	—	13 750	290	3,47	0,049	0,0036	0,148	0,355	Erbrechen!
14. „	Hunger	—	13 630	600	4,02	0,064	0,0064	0,275	0,625	

normale Hund die in der Nucleinsäure verfütterten Purinbasen, ebenso, wie die im endogenen Nucleinhaushalt umgesetzten, beinahe quantitativ als Allantoin ausführt und die Ausfuhr von Harnsäure und Basen nur eine nebensächliche Rolle spielt. Sowohl endogen, wie exogen stellte sich die normale Verteilung des Gesamtpurinstickstoffs im Urin beim Hunde folgendermaßen:

94—97% Allantoin,
2—4 % Harnsäure,
1—2 % Purinbasen.

Dieselben Werte erhält man auch in Hungerversuchen. Vergleicht man damit die in den Eckschen Fistelversuchen gewonnenen Resultate, welche sich folgendermaßen verhalten:

74—87% Allantoin,
12—25% Harnsäure,
1—2,5% Purinbasen,

so erkennt man sofort, daß die Allantoinausscheidung zugunsten der Harnsäureausscheidung prozentualisch wesentlich vermindert ist. Da diese auffallende Erscheinung gleichermaßen im endogenen und exogenen Haushalt zutage tritt, so kann kein Zweifel darüber bestehen, daß als Folge der Leberausschaltung beim Hunde eine Störung der Umsetzung von Harnsäure in Allantoin zustande kommt, als Ausdruck des Ausfalls der harnsäurezerstörenden Funktion der Leber. Übrigens steht damit die Beobachtung von Mendel und White in gutem Einklang,¹⁾ daß man nach Einführung von Harnsäure bei Hunden und Katzen am meisten Allantoin im Urin findet, wenn die Harnsäure nicht in eine periphere Vene, sondern in das Pfortadersystem eingespritzt wird.

Indem somit beim Eckschen Fistelhunde 10—20% der gebildeten Harnsäure der Umsetzung zu Allantoin entgehen, während also der größere Teil immer noch glatt in Allantoin übergeführt wird, ist es fernerhin erwiesen, daß außer der Leber noch andere Organe die Umsetzung der Harnsäure vollziehen.

¹⁾ L. K. Mendel und B. White. On the intermediary metabolism of the purin-bodies. The Production of allantoin in the animal body. Amer. Journ. of physiol., Bd. XII, S. 85, 1904.