VII. Aus der medicinischen Klinik des Prof. Dr. R. v. Jaksch in Prag.

Ueber den Einfluss von Nuclein- und Thyreoidinfütterung auf die Harnsäureausscheidung.

Von Cand. med. Paul Mayer.

Trotzdem man sich in den letzten Jahren eingehend mit der Frage nach der Herkunft und der Ausscheidung der Harnsäure beschäftigt hat und sich eine Reihe von Arbeiten besonders mit dem Einfluss der Nahrung auf die Harnsäureausscheidung befassen, ist man doch noch nicht zu einer vollständig einheitlichen Auffassung hierüber gelangt. Während man früher die Harnsäureausscheidung für durchaus abhängig von dem Eiweissstoffwechsel erklärte und die einen eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung bei rein vegetabilischer Kost annahmen, andere Autoren hingegen gerade eine vorwiegend animalische Nahrung für dieselbe verantwortlich machten, stehen heute die meisten Autoren auf dem Standpunkt, dass die Nahrung, wenn überhaupt, nur einen äusserst geringen Einfluss auf die Harnsäurebildung hat. Vielmehr nimmt man jetzt allgemein an, dass die Harnsäure im Organismus durch den Zerfall der Nucleine gebildet wird, mithin eine Vergrösserung der Harnsäureausscheidung herbeigeführt werden muss durch alle jene Factoren, die einen schnelleren Zerfall der zelligen Elemente des Körpers, speciell der Leukocyten verursachen.

Die Frage nach dem Einfluss nucleinhaltiger Nahrung auf die Harnsäurebildung ist jüngst wieder von Weintraud¹⁾ bearbeitet worden. Er konnte durch Zufuhr von 1½—2 Pfund Thymussubstanz eine beträchtliche Vermehrung der Harnsäureausscheidung erzielen.

Auf Anregung des Herrn Professor v. Jaksch habe ich an seiner Klinik ebenfalls Untersuchungen über den Einfluss nucleinhaltigen Materials auf die Harnsäureausscheidung angestellt, und zwar sowohl mit Thymus wie mit reinem Nuclein. Eine dritte Versuchsreihe sollte den Einfluss von Thyreoidin auf die Harnsäureausscheidung prüfen. Die Versuche wurden sämtlich an solchen Patienten angestellt, deren Allgemeinbefinden ein gutes war und bei denen vor allem keine Stoffwechselanomalieen vorhanden waren. Jeder Versuch erstreckte sich auf neun Tage, an welchen die Versuchspersonen eine ganz gleiche, genau abgewogene Kost erhielten. Der Urin wurde von 24 Stunden zu 24 Stunden gesammelt; alle Harnsäurebestimmungen wurden nach der Methode von G. Hopkins ausgeführt. Diese Methode, welche weit einfacher und schneller ausführbar ist als die Ludwig-Salkowski'sche, hat sich schon seit längerer Zeit auf der Klinik des Herrn Prof. R. v. Jaksch als äusserst exact bewährt.

Bei den Versuchen mit Thymus, über die ich zunächst berichten will, erhielten die Versuchspersonen an jedem der drei Thymustage 100 g Kalbsthymus, also eine weit geringere Quantität, als dies bei Weintraud's Versuchen der Fall war. Trotzdem war die Vergrösserung der Harnsäureausscheidung eine evidente, wie sich dies aus Tabelle I und II — ich bemerke noch dazu, dass jede der angeführten „Harnsäurezahlen“ das Mittel von zwei Versuchen bildet — ergibt.

An den Thymustagen zeigt also die Harnsäureausscheidung eine deutliche Vermehrung, die in dem einen Versuche bis über 0,6 g beträgt. Sofort nach dem Aussetzen der Thymus sinkt sie wieder, um am zweiten und dritten Tage annähernd dieselben Werthe wie vor der Thymusdarreichung zu erreichen. Besonders deutlich zeigt sich die Thymuswirkung, wenn man von den in den drei Perioden erhaltenen Werthen das Mittel nimmt.

Tabelle I. Versuchsperson Sch., 20 Jahre alt.

Datum	Harnmenge in ccm	Harnsäure in g	Mittelwerthe	Leukocyten im cmm	
Mai 1895					
14.—15.	650	0,5648	0,5525	15. Mai: 8400	Normaltage
15.—16.	800	0,5416			do.
16.—17.	1050	0,5512			do.
17.—18.	850	0,6715	0,7913	19. Mai: 8800	Thymustage
18.—19.	1050	0,9192			do.
19.—20.	1250	0,7831			do.
20.—21.	1000	0,6385	0,4971	22. Mai: 8600	Normaltage
21.—22.	900	0,5049			do.
22.—23.	700	0,3479			do.

¹⁾ W. Weintraud, Berl. klin. Wochenschr. 1895, No. 19.

Tabelle II. Versuchsperson W., 24 Jahre alt.

Datum	Harnmenge in cem	Harnsäure in g	Mittelwerthe	Leukocytenzahl im cmm	
Juni 1895					
5.—6.	900	0,5238	0,6032	6. Juni: 7600	Normaltage
6.—7.	1050	0,6940			do.
7.—8.	1000	0,5920			do.
8.—9.	1200	0,9130	1,0633	10. Juni: 7800	Thymustage
9.—10.	1350	1,1552			do.
10.—11.	1200	1,1216			do.
11.—12.	1350	0,8684	0,6471	14. Juni: 7000	Normaltage
12.—13.	1550	0,5419			do.
13.—14.	1500	0,5311			do.

Es ist aus den Tabellen ersichtlich, dass ich innerhalb jeder Periode Leukocytenzählungen vorgenommen habe. Da man bei den Schwankungen, denen die Menge der Leukocyten unter ganz normalen Verhältnissen unterworfen ist, auf eine Differenz von einigen Hundert absolut kein Gewicht legen kann, dürfte sich wohl in diesen beiden Versuchen ein Einfluss der Thymuszufuhr auf die Zahl der Leukocyten nicht erkennen lassen.

Im Gegensatz hierzu konnte ich in meiner zweiten Versuchsreihe, die ich mit reinem Nuclein ausführte, eine Leukocytose durch dasselbe hervorrufen. Das Nuclein wurde in Form der Horbaczewski'schen Pastillen verabreicht, von denen eine jede 0,5 g Nuclein enthält und von denen ich pro die vier — also im ganzen 2 g — gab. Ich theile zunächst das Resultat des ersten Versuches mit. Ueber den zweiten soll später berichtet werden.

Aus der Betrachtung der Zahlen (Tab. III) geht hervor, dass die Nucleinindarreichung ohne jeden Einfluss auf die Harnsäureausscheidung ist, dass jedoch die Anzahl der Leukocyten — was übrigens auch in dem zweiten Versuche der Fall war — während der Nucleintage eine entsprechende Vermehrung aufweist und nach dem Aufhören der Nucleinverfütterung wieder annähernd die ursprüngliche Grösse erreicht, welche Beobachtung mit Angaben von Pichler¹⁾ und anderen Autoren in Einklang steht.

Tabelle III. Versuchsperson H., 37 Jahre alt.

Datum	Harnmenge in cem	Harnsäure in g	Leukocytenzahl im cmm	
Juni 1895				
15.—16.	1600	0,4400	15. Juni: 8600	Normaltage
16.—17.	1750	0,4427		do.
17.—18.	1100	0,5027		do.
18.—19.	1150	0,4439	20. Juni: 13500	Nucleintage
19.—20.	1300	0,4420		do.
20.—21.	1750	0,4620		do.
21.—22.	1250	0,5162	23. Juni: 9800	Normaltage
22.—23.	900	0,4279		do.
23.—24.	1100	0,4400		do.

Was zunächst das Verhältniss zwischen der Menge der Leukocyten und der Harnsäureausscheidung anlangt, so sollte man angesichts der herrschenden Theorie über die Harnsäurebildung bei einer Vermehrung der Leukocyten auch eine Vergrösserung der Harnsäureausscheidung erwarten.

Nun ergibt sich jedoch aus meinen Versuchen die auffällige Thatsache, dass ich einmal — in der Versuchsreihe mit Thymus — eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung erhielt ohne eine mit diesem Symptom einhergehende Leukocytose, und das andere Mal — bei den Nucleinversuchen — eine deutliche Zunahme der weissen Blutkörperchen, ohne dass die Harnsäureausscheidung vergrössert war, eintrat.

Ich glaube aus diesem Ergebniss wohl den Schluss ziehen zu dürfen, dass die Annahme, es bestehe zwischen dem Gehalte des Blutes an Leukocyten und der ausgeschiedenen Menge von Harnsäure eine gewisse Proportion, es gehe mithin eine Vermehrung derselben mit einer Zunahme der Leukocyten parallel, den tatsächlichen Verhältnissen nicht immer entspricht.

Auch scheint es mir nach diesen Resultaten weit berechtigter, anzunehmen, dass die im Nuclein vorgebildeten Xanthinkörper direkt nach ihrer Resorption in Harnsäure umgewandelt werden, als sich vorzustellen, dass das resorbierte Nuclein auf die Bildung und den Zerfall der Leukocyten wirke und so erst indirekt die Harnsäure steigere. Diese Auffassung steht im Einklange mit den Schlussfolgerungen Weintraud's, der auf Grund seiner Beobach-

tungen ebenfalls die letztere Hypothese für durchaus nicht berechtigt hält und weit mehr der ersten Ansicht das Wort redet.

Es bleibt noch die Frage zu beantworten, wieso durch die Einverleibung von Nuclein keine Vergrösserung der Harnsäureausscheidung auftrat, während eine solche doch von vornherein zu erwarten gewesen wäre. Da in den 100 g Thymus meiner ersten Versuchsreihe jedenfalls weit mehr als 2 g Nuclein enthalten waren und man keine Veranlassung nehmen kann, die Vermehrung der Harnsäureausscheidung auf ein anderes Moment zurückzuführen als auf den Nucleingehalt der Thymus, so dürfte der Grund hierfür einfach darin zu finden sein, dass die 2 g Nuclein eine zu geringe Dosis waren, um eine Vergrösserung der Harnsäureausscheidung herbeizuführen. Es steht dies Moment vielleicht in Uebereinstimmung mit der Annahme Weintraud's, dass der Organismus nur aus einem Theil der aus dem Darmanal resorbierten Xanthinbasen Harnsäure bildet, sei es, dass er die Fähigkeit besitzt, die Xanthinbasen zum Theil zu zerstören, sei es, dass sämtliche resorbierte Xanthinbasen in Harnsäure umgewandelt werden, dass aber von der gebildeten Harnsäure ein Theil wieder im Organismus zerstört wird. — So könnte man sich ganz gut denken, dass die in den 2 g Nuclein vorgebildeten Xanthinkörper eine zu geringe Menge bilden, als dass die Ausscheidung der Harnsäure durch sie vergrössert würde.

Das Ausbleiben der Harnsäurevermehrung bei meinen Nucleinversuchen steht auch nicht im Gegensatz zu den Versuchen von Horbaczewski.¹⁾ In einem derselben betrug die Harnsäureproduction 0,689 bis 0,861 g. Es wurden der Versuchsperson 10 g Nuclein verabreicht, und die Harnsäure stieg auf 1 g. Wenn also bei einer Zufuhr von 10 g Nuclein die Harnsäure um circa 0,3 g stieg, ist es erklärlich, dass bei einer Zufuhr von nur 2 g ein Einfluss auf die Harnsäureausscheidung nicht zu erkennen war.

In einem zweiten Versuche mit reinem Nuclein wollte ich eruiere, ob dasselbe ebenso vollkommen resorbiert würde, wie dies Weintraud für die nucleinhaltige Thymussubstanz nachgewiesen hat, indem in seinen Versuchen die Phosphorsäureausscheidung unter dem Einfluss von Thymus beträchtlich anwuchs.

Es wurden zu diesem Behufe in dem 24 stündigen Urin bestimmt: 1) der gesammte Stickstoff nach Kjeldahl, 2) die Harnsäure nach Hopkins, 3) die Gesammtphosphorsäure durch Titrieren mit Uränlösung. Der Stickstoffgehalt der Nahrung, die eine gemischte war, wurde durch wiederholt vorgenommene Analysen möglichst genau festgestellt. Das Ergebniss dieses Versuches ist in der Tabelle IV zusammengestellt.

Tabelle IV. Versuchsperson W., 28 Jahre alt.

Datum	Harnmenge in cem	Stickstoffgehalt der Nahrung	Gesamtstickstoff in g	Harnsäure	Phosphorsäure	Leukocytenzahl im cmm	
Juni — Juli 1895							
29.—30.	1650	16,19	19,25	0,4554	1,91	30. Juni: 7400	Normaltage
30.—1.	1150	16,19	15,37	0,5876	2,67		do.
1.—2.	1050	16,19	15,58	0,7045	2,93		do.
2.—3.	1000	16,19	17,64	0,5750	3,10	3. Juli: 10300	Nucleintage
3.—4.	1200	16,19	18,98	0,7116	3,31		do.
4.—5.	1750	16,19	18,92	0,4655	3,23		do.
5.—6.	1700	16,19	13,80	0,5729	2,6	7. Juli: 7900	Normaltage
6.—7.	1750	16,19	19,35	0,6755	3,2		do.
7.—8.	2300	16,19	17,22	0,3151	2,9		do.

Die Resorption des Nucleins wird durch das Ansteigen der Phosphorsäureausscheidung an den Nucleintagen bestätigt. Die geringe Vermehrung derselben ist ganz entsprechend der kleinen Menge Nuclein; denn es wurden auch in diesem Versuche nur 2 g Nuclein verabfolgt. Die Harnsäureausscheidung blieb wiederum unbeeinflusst. Gerade deshalb schien mir die relativ grosse Zunahme des Gesamtstickstoffs sehr auffallend, denn die vier pro die zugeführten Nucleinpastillen enthielten nach meinen Analysen nur 0,2 g Stickstoff.

Es folgen in einer letzten Versuchsreihe noch zwei Versuche mit Thyreoidin. Das Thyreoidin wurde in Form der Leichtenstern'schen Tabletten verabreicht, von denen an einem Tage vier Stück gegeben wurden. Da bei Zuführung von Schilddrüsensubstanz nicht selten collapsartige Erscheinungen auftreten, musste natürlich eine höhere Dosirung vermieden werden. Ueberdies traten bei der einen Versuchsperson auch schon nach vier Tabletten am dritten Tage der Thyreoidindarreichung unangenehme Erscheinungen auf, bestehend in allgemeinem Unbehagen, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl, die jedoch nach dem Aussetzen der Tabletten

¹⁾ Pichler, Zeitschrift für Heilkunde siehe die demnächst erscheinende Mittheilung.

¹⁾ Horbaczewski, Sitzungsbericht der k. k. Akademie der Wissenschaften in Wien. Math.-naturwissensch. Classe C. Abth. III. April 1891.

sehr bald wieder schwanden. Das Ergebniss dieser Versuche ist in den Tabellen V und VI zusammengefasst.

Tabelle V. Versuchsperson Sch., 20 Jahre alt.

Datum	Harn- menge in cem	Harn- säure in g	Leukocytenzahl im cmm	
Juni 1895				
6.—7.	1750	0,7700	7. Juni: 9400	Normaltage
7.—8.	1400	0,7504		do.
8.—9.	1700	0,7743		do.
9.—10.	1400	0,6153	10. Juni: 8600	Thyreoidintage
10.—11.	1750	0,8592		do.
11.—12.	1700	0,4726		do.
12.—13.	1000	0,4710	14. Juni: 8500	Normaltage
13.—14.	1000	0,6030		do.
14.—15.	700	0,4396		do.

Tabelle VI. Versuchsperson W., 28 Jahre alt.

Datum	Harn- menge in cem	Harn- säure in g	Leukocytenzahl im cmm	
Juni—Juli 1895				
30.—1.	950	0,9300	1. Juli: 7500	Normaltage
1.—2.	800	0,9096		do.
2.—3.	900	0,7128		do.
3.—4.	1150	0,7452	5. Juli: 7700	Thyreoidintage
4.—5.	1350	1,1866		do.
5.—6.	1200	1,0884		do.
6.—7.	1100	0,6160	8. Juli: 7700	Normaltage
7.—8.	1050	0,8526		do.
8.—9.	1450	0,8424		do.

Es lässt sich aus diesen Zahlen kaum ein Einfluss auf die Harnsäureausscheidung erkennen. In dem zweiten Versuche ist allerdings eine geringe Steigerung derselben zu constatiren, auf die ich aber im Hinblick auf das Resultat des ersten Versuches — bei welchem die Bedingungen ganz die gleichen waren — kein grosses Gewicht legen möchte.

Leukocytenzählungen, die ich der Vollständigkeit halber auch hier vorgenommen habe, ergaben, wie zu erwarten war, nicht den geringsten Einfluss der Tabletten auf die Leukocytenmenge.¹⁾

Es beansprucht die vorliegende Mittheilung nur, als Beitrag zur Frage der Harnsäurebildung im menschlichen Organismus zu dienen. Jedenfalls geht aus derselben hervor, dass die Harnsäureausscheidung conform den Angaben anderer Autoren durch Thymusfütterung gesteigert, durch Thyreoidindarreichung dagegen nicht beeinflusst wird.