

Zur Frage der Harnsäurezerstörung beim Menschen¹⁾.

Von

A. Schittenhelm und K. Wiener.

(Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Königsberg i. Pr. [Direktor: Prof. Dr. A. Schittenhelm].)

(Eingegangen am 28. März 1914.)

So gut wir im allgemeinen über den Purinstoffwechsel bei Mensch und Tier orientiert sind, so sehr gehen heute noch die Meinungen in einer der wichtigsten Grundfragen auseinander, der Frage nämlich, ob die Harnsäure beim Menschen ein Stoffwechselendprodukt darstellt oder ob sie noch weiter abgebaut wird. Beim Tier liegen die Dinge völlig klar. Da ist durch zahlreiche Beweise absolut sichergestellt, daß nicht Harnsäure, sondern Allantoin das Stoffwechselendprodukt darstellt, und daß bei Verfütterung von Nucleinsäure die in ihr enthaltenen Purinbasen zum weitaus größten Teil (93—95%) als Allantoin, zum geringsten Teil als Harnsäure und Purinbasen im Urin wieder zum Vorschein kommen. Verfüttert man beim Menschen im genauen Stoffwechselversuch Nucleinsäure, so erscheint nur ein bei den verschiedenen Individuen schwankender Prozentsatz der in ihr verfütterten Purinbasen als Harnsäure im Urin, gleichzeitig steigt der Gesamtstickstoff und mit ihm der Harnstoff jäh an entsprechend der Menge des verfütterten Stickstoffs, ein Zeichen, daß die Resorption und Umsetzung der Nucleinsäure stattgefunden hat. Man mußte darnach annehmen, daß die Purinbasen wie beim Tier in Harnsäure übergeführt und zum Teil als solche ausgeschieden werden, daß aber der fehlende Teil, entsprechend der Vermehrung in der Harnstofffraktion, in dieser zu finden ist, also weiter abgebaut wird. Es darf wohl hier betont werden, daß derartige Versuche, welche so wie so die Schwächen aller Stoffwechseluntersuchungen und aller indirekten Beweiswege an sich haben, nur dann für die Beurteilung der aufgeworfenen Frage herangezogen werden dürfen, wenn sie in exakter Weise durchgeführt sind. Solche Versuche sind von dem einen von uns (Sch.) mit Frank angestellt und neuerdings hat der andere von uns (W.)²⁾ mit verbesserter Versuchsanord-

¹⁾ Die angeführte Literatur ist, soweit nicht besonders bemerkt, in der Monographie von Brugsch und Schittenhelm, *Der Nucleinstoffwechsel und seine Störungen*. Jena 1910, enthalten.

²⁾ Die Arbeit erscheint in kurzem.

nung dasselbe Resultat gefunden. Wir können aber die inzwischen von Dohrn¹⁾ veröffentlichten Versuche nicht als beweiskräftig anerkennen, weil sie in ihrer Anordnung und Durchführung Schwächen zeigen, die ihre beweisende Verwendung entschieden verhindern. Ganz unmöglich erscheint uns der Einwand, daß ein Teil der Nucleinsäure nicht resorbiert sei. Wo wäre denn dann der Stickstoff hingekommen, der doch in entsprechenden Versuchen niemals in den Faeces erscheint. Das wurde durch zahlreiche Tierversuche, wo übrigens quantitativ Allantoin erscheint, bewiesen, das wurde in den verschiedensten Stoffwechselversuchen gezeigt, und neuerdings von Schittenhelms Schüler Ullmann²⁾ angestellte Versuche haben wieder dasselbe Resultat ergeben. Auch die neuen Wienerischen Untersuchungen bringen dasselbe Resultat.

Loewi, Soetbeer und Ibrahim, vor allem aber Wiechowski, haben die Unangreifbarkeit der Harnsäure im menschlichen Organismus behauptet. Sie stützen sich vor allem auf die Tatsache, daß von parenteral applizierter Harnsäure bis zu 80 und 90% im Urin wiederzufinden ist. Man hat dabei aber nicht beachtet, worauf schon Schittenhelm und Seisser und neuerdings Schittenhelms Schüler Ewald³⁾, gestützt auf entsprechende Versuche, hinwiesen, daß nämlich bei parenteraler Injektion der Harnsäure, die zudem noch in stark alkalischer Lösung gemacht werden muß, Störungen des Stoffwechsels auftreten, die zu Kernzerfall und zu gesteigerter Bildung und Ausfuhr endogener Harnsäure (resp. Allantoin) führen und darum die Resultate unübersichtlich machen. Dennoch ist sicher anzunehmen, daß bei parenteraler Zufuhr der Harnsäure mehr davon im Urin zum Vorschein kommt, als bei Verfütterung von Nucleinsäure. Die Verhältnisse liegen ja dabei so, daß die Harnsäure wenigstens zum Teil direkt an die Niere kommt und ausgeschieden wird. Es muß nicht, wie bei enteraler Herkunft (Verfütterung der Vorstufen), die ganze Menge durch die Leber passieren, sondern ein mehr oder weniger großer Teil umgeht diese. Die Leber muß aber beim Menschen als besonders wichtiges Organ für den Nucleinstoffwechsel angesehen werden. Beim Tiere ist durch zahlreiche Organversuche von Schittenhelm, Wiechowski, Batelli und Stern u. a. bewiesen, daß mehrere Organe die Fähigkeit haben, Harnsäure zu bilden und zu zerstören. Dennoch aber zeigte sich in Versuchen am Eckschen Hund (E. Abderhalden, E. S. London und A. Schittenhelm), daß die verfütterten Harnsäurevorstufen nunmehr nicht wie beim normalen Tier nahezu quantitativ als Allantoin im Urin erschienen, sondern zu einem beträchtlichen Teil als Harnsäure. Es war also durch

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie **86**, 130. 1913.

²⁾ Inaug.-Diss. Erlangen 1914.

³⁾ Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **12**. 1913.

Umgehung der Leber eine gewisse Insuffizienz der Harnsäurezerstörung eingetreten. Auch beim Menschen steht nach Organuntersuchungen von Schittenhelm die Leber im Mittelpunkt des Purinstoffwechsels. Die Leber und der Darm sind die einzigen Organe, welche eine lebhaft Harnsäurebildung aus den Purinbasen durchzuführen vermögen. Mit ihnen, namentlich mit der Leber, geht sie aber auch absolut quantitativ vor sich, und der Versuch läuft so leicht und beweisend, wie z. B. die bekannten Versuche mit Rindermilz. Die wichtigste Stätte des enteralen (exogenen) Purinstoffwechsels ist demnach die Leber, der wohl schon in der Darmwand selbst aus den Nahrungsnucleinen gebildete Harnsäure zugeführt wird, die aber alles, was die Darmwand an Purinbasen unoxidiert passieren läßt, mit ihrem hochaktiven und massenhaft vorhandenen Fermenten schleunigst in Harnsäure umwandelt.

Bei dieser Sachlage ist es nicht verständlich, warum neuerdings auf Grund völlig unzureichender Beweise, eigentlich nur aus theoretischen Erwägungen, die auf die längst vorhandenen und bewiesenen Tatsachen keine Rücksicht nehmen, die Behauptung zur Diskussion gestellt wird, daß die Purinbasen gar nicht erst zu Harnsäure würden, sondern als solche, ehe sie Harnsäure werden, der Aufspaltung unterliegen (Frank¹). Gewiß ist ein solcher Vorgang für die Bakterientätigkeit sicher erwiesen und er muß wohl auch für die Methylxanthine angenommen werden. Die Verallgemeinerung widerspricht aber allen Erfahrungen, die wir in so reichem Maße an Tier und Mensch für die Harnsäurebildung gewonnen haben, für welche die Beweise absolut feststehen. Man muß solche Theorien als verwirrend entschieden ablehnen, so lange nicht exakte Beweise beigebracht sind.

Der wunde Punkt des menschlichen Harnsäurestoffwechsels, wegen dem ständig neue Theorien aufgestellt werden, ist die Frage: Gibt es eine Harnsäurezerstörung oder nicht. Auf Grund der bereits angeführten Stoffwechselversuche halten wir sie für bewiesen. Wir geben aber zu, daß der Beweis ein indirekter ist. Dazu kommt, daß es mit menschlichen Organen bis jetzt nicht gelungen ist, eine direkte Harnsäurezerstörung zu erhalten; das mag aber an der Eigenart der Fermente (leichte Inaktivierung oder Zerstörung) liegen. Am schnellsten wäre die Frage entschieden, wenn es gelänge, Abbaustufen zu fassen; darüber wird momentan in dem Laboratorium der Königsberger Klinik lebhaft gearbeitet. Zunächst sind wir darauf angewiesen, immer weitere indirekte Beweise herbeizuziehen.

Von diesen Gesichtspunkten aus haben wir menschliche Organe auf ihren Harnsäuregehalt hin untersucht. Man müßte annehmen, daß, wenn keine Harnsäurezerstörung in den Organen stattfindet, nur

¹) E. Frank, Kongr. f. innere Medizin 1912.

eine Bildung, und dabei die Ausscheidung verschleppt und mangelhaft vor sich geht, in den Organen sich ein relativ reichlicher Harnsäuregehalt finden müßte. Wir waren nun zufällig in die Lage versetzt, die Organe eines 62jährigen Mannes zu untersuchen, der — die Untersuchungen sind noch in Erlangen angestellt und nur kurz mitgeteilt¹⁾ — in der dortigen chirurgischen Klinik wegen eines malignen Nierentumors operiert wurde. Die Exstirpation war nicht durchzuführen. Im Anschluß an die Operation stellte sich sofort eine vollkommene Anurie ein, die nach 6tägiger Dauer zum Tode führte. Die Sektion stellte als Ursache der Anurie eine Thrombose beider Nierenvenen fest.

In diesem Falle wurde also 6 Tage lang Harnsäure gebildet, ohne daß sie abfließen konnte. Man hätte erwarten müssen, daß reichlich Harnsäure in den Organen und Geweben gefunden würde. Dem war aber nicht so. Aus den Organen wurden nur ganz minimale Mengen Harnsäure isoliert, in denen eines 16jährigen Mädchens konnte keine nachgewiesen werden. Man mußte mit der Möglichkeit rechnen, daß Harnsäure in gebundener Form in den Organen vorliegt. Um auch hierüber Klarheit zu erlangen, wurden die Filtrate durch Hydrolyse aufgeschlossen und nochmals analysiert. Das Resultat war wieder negativ.

Wir bringen zunächst die beiden Versuche:

I. Versuch. 62jähriger Mann.

Die Organe wurden 6 Stunden post mortem in Arbeit genommen. Bei allen Versuchen wurde so vorgegangen, daß das in der Fleischhackmaschine zerkleinerte Organ mit ungefähr der 5fachen Menge Wasser versetzt, das Gemenge in der Siedehitze mit Natronlauge alkalisch gemacht und dann rasch durch Zusatz der nötigen Menge Essigsäure von Eiweiß befreit wurde. Im Filtrat hiervon wurden die Purinbasen nach Krüger-Schmid gefällt und auf bekannte Weise isoliert (s. hierüber in der Technik klinischer Untersuchungsmethoden von Brugsch und Schittenhelm, II. Band).

Zur Verarbeitung kamen 1385 g Lunge, 250 g Herz, 250 g Milz und 1785 g Leber. Je 200 g dieser Organe wurden zunächst für sich verarbeitet. In keinem Falle gelang die Isolierung von Harnsäure.

Der Rest der Organe wurde nunmehr auf dieselbe Weise zusammen verarbeitet. Es wurden isoliert: 0,01 g Harnsäure, 0,3 g Xanthin, 0,4 g Adeninpikrat, 0,1 g Hypoxanthinpicrat. Es waren also nur Spuren von Harnsäure vorhanden, dagegen relativ reichlich Purinbasen, namentlich Xanthin.

Das Filtrat der vorigen Fällung wurde vom Kupfer mit H_2S befreit und mit 3proz. Schwefelsäure 6 Stunden am Rückflußkühler gekocht.

¹⁾ Verhandl. der physik.-ökonom. Gesellschaft Königsberg i. Pr. 1912.

Die Flüssigkeit wurde dann mit Natronlauge neutralisiert, mit Essigsäure angesäuert und nun wurden die Purinkörper mit Kupfersulfat-Natriumbisulfid bei Siedehitze gefällt. Die Aufarbeitung des erhaltenen Niederschlags ergab keine Harnsäure.

Es war also keine gebundene Harnsäure vorhanden.

II. Versuch. Organe eines 16jährigen Mädchens, das in der medizinischen Klinik Erlangen unter dem Bild einer perniziösen Anämie gestorben war. Die Sektion bestätigte die Diagnose.

Die Organe wurden wieder so frisch wie möglich in Arbeit genommen.

Es wurden 822 g Leber, 602 g Lunge, 177 g Herz und 90 g Milz in einer Portion zusammen verarbeitet, in einer zweiten Portion noch 177 g Nieren und 435 g Darm.

In diesem Versuch konnte aus den Organen weder frei noch nach Hydrolyse Harnsäure gefunden werden; auch hier fand sich vornehmlich Xanthin.

Die Versuche, besonders das Fehlen größerer Harnsäuremengen in den Organen bei totaler Anurie, scheinen uns ein weiterer Beweis gegen die Annahme der Unzerstörbarkeit der Harnsäure im menschlichen Organismus zu sein. Sie stehen im Einklang mit allen Analysen, welche von Organen überhaupt, auch menschlichen, angestellt wurden. Nie konnte man erhebliche Harnsäuremengen nachweisen.

Der Zufall wollte es, daß wir in Königsberg, im August vorigen Jahres, auch die Organe einer typischen chronischen Gicht untersuchen konnten. Wir analysierten die Organe genau wie die anderen, nur unterwarfen wir hier bei der zweiten Analyse das ganze Organ der Hydrolyse.

Versuch III.

Der Patient J. F. litt seit 25 Jahren an schwerer Gicht mit häufigen typischen Anfällen. Bei der Aufnahme fanden sich zahlreiche Tophi an den Ohrmuscheln sowie Schwellung, Schmerzhaftigkeit und Versteifung beider Hand- und Fuß- sowie sämtlicher Fingergelenke. Patient starb an einer schweren eitrigen Cystopyelitis.

Leber 1550 g. In der Auskochung: Keine Harnsäure, 0,36 g Xanthin, Spuren Guanin, kein Adenin.

Im hydrolysierten Organ: Keine Harnsäure, sehr viel Guanin (1,2 g), 0,2 g Xanthin.

Milz 290 g. In der Auskochung: 10 mg Harnsäure, Spur Xanthin, kein Guanin, kein Adenin.

Im Hydrolysat keine Harnsäure.

Niere 270 g. In der Auskochung: Keine Harnsäure, 0,26 Xanthin, kein Guanin, kein Adenin, im Hydrolysat keine Harnsäure.

Lunge 930 g. In der Auskochung: 15 mgr Harnsäure, Spur Xanthin, kein Guanin, etwas Adenin.

Im Hydrolysat keine Harnsäure, Guanin und Xanthin vorhanden.

Muskel 440 g. In der Auskochung keine Harnsäure, 0,06 g Xanthin, kein Guanin, etwas Adenin.

Im Hydrolysat keine Harnsäure, etwas Guanin, Xanthin und Adenin.

Darm 420 g. In der Auskochung keine Harnsäure, etwas Xanthin und Adenin, kein Guanin.

Im Hydrolysat keine Harnsäure.

Die Untersuchung der Gichtikerorgane hat also das auffallende Resultat ergeben, daß, obwohl in den Gelenken, vornehmlich der Großzehengelenken, wie die Eröffnung zeigte, massenhaft Harnsäure abgelagert war, von den Organen die Milz und die Lunge nur kleine Mengen (10 resp. 15 mgr) Harnsäure ergaben, während die übrigen Organe (es wurden dieses Mal auch große Mengen Muskel verarbeitet) keine Harnsäure enthielten, vor allem auch nicht die Leber. Der negative Befund ist cum grano salis zu nehmen. Es hat sich ja nicht darum gehandelt, die kleinsten Mengen von Harnsäure festzustellen, wie es z. B. bei der Blutuntersuchung nötig ist; die angewandte Methode und die großen Fällungen bergen gewisse Fehlerquellen in sich. Diese sind jedoch für unsere Zwecke zu vernachlässigen. Hier mußten Mengen gefunden werden, wo die kleinen Fehlerquellen nicht in Betracht kommen und Unterschiede gegenüber den anderen, mit derselben Methode ausgeführten Analysen normaler Organe; beides trifft in keiner Weise zu.

Die Befunde scheinen uns recht wichtig zu sein. Sie zeigen, daß dieser Gichtiker seine Harnsäure in den Organen nicht aufgestapelt hat, mit Ausnahme der lange schon bekannten Prädilektionsstellen (Gelenke). Wir registrieren diese Tatsache, die uns in demselben Sinne wie die anderen Versuche zu sprechen scheint. Wir verzichten zunächst aber darauf, die weiteren Schlüsse, die sich aus solchen Befunden ergeben, ausführlich zu diskutieren. Vielleicht gibt sich wieder einmal die Gelegenheit, Gichtikerorgane analytisch zu untersuchen. Weitere Analysen wären sehr erwünscht.