

Zur Theorie der Harnsäurebildung im Säugethierorganismus

von

Prof. Dr. **F. Mareš**,

Assistenten am physiologischen Institute der k. k. böhm. Universität in Prag.

(Vorgelegt in der Sitzung am 14. Jänner 1892.)

Herr Prof. Horbaczewski hat in den Sitzungsberichten der kaiserl. Akademie der Wissenschaften in Wien (mathem.-naturw. Classe, Bd. C, Abth. III) eine Abhandlung über die Bildung der Harnsäure im Säugethierorganismus veröffentlicht, in welcher er die Theorie aufstellt, dass in der Norm die Harnsäure im Organismus beim Zerfalle nucleinhaltiger Gewebe sich bildet, wobei das Nuclein der Zellkerne frei wird, zerfällt und die Muttersubstanzen der Harnsäure liefert; namentlich sei der Zerfall der Leukocyten die Hauptquelle der Harnsäure beim Säugethiere.

Diese Theorie stützt er auf die von ihm experimentell nachgewiesene Thatsache, dass bei der Fäulniss der Leukocyten der Milzpulpa, sowie bei der Fäulniss anderer nucleinhaltiger Organe Harnsäure gebildet wird. Auch das isolirte Nuclein liefert, durch Fäulniss gespalten, Harnsäure. Eine andere Methode der Zersetzung des Nucleins als die durch Fäulniss, um die Vorstufen der Harnsäure abzuspalten, wurde vorläufig nicht aufgefunden.

Nach diesen chemischen Versuchen *in vitro* tritt der Autor an die physiologische Frage heran, ob die Nucleine auch *in vivo* Muttersubstanzen der Harnsäure liefern. Um diese Frage zu beantworten, stellte er physiologische Versuche und Beobachtungen an. Zuerst wurde Kaninchen und Menschen Nuclein

einverleibt; es zeigte sich darnach eine Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäure.

Daraus folgert der Autor, dass auch im Organismus die Harnsäure aus Nuclein sich bilden kann, so dass die Bildung der Harnsäure als Ausdruck des Zerfalles nucleinhaltiger Gewebe betrachtet werden könnte. Diese Gewebe sind, wenn von den epidermoidalen Gebilden und gewissen Drüsen abgesehen wird, die Leukocyten, die zweifellos einem raschen Wechsel unterliegen. Die Schicksale der Leukocyten seien zwar nicht näher bekannt, es dürfte aber keinem Zweifel unterliegen, dass dieselben in den Geweben zu Grunde gehen und dass die Zerfallsproducte derselben offenbar als Nährmateriale für die Gewebe dienen. Unter diesen Zerfallsproducten muss aber auch das Leukocytennuclein und die Zersetzungsproducte desselben auftreten, die aber zur Bildung der Harnsäure beitragen können.

In bester Übereinstimmung mit der Ansicht, dass im Säugthierorganismus in der Norm nur die Leukocyten, respective deren Zerfallsproducte die Muttersubstanzen der Harnsäure abgeben, befinden sich die bis jetzt bekannt gewordenen That-sachen, betreffend das Verhalten des Leukocytengehaltes des Blutes und der Harnsäureausscheidung. Es soll nämlich ein Parallelismus zwischen der Menge der Leukocyten im Blute und der Menge der ausgeschiedenen Harnsäure bestehen.

Der Autor stellt nun Beobachtungen an, um diesen Parallelismus nachzuweisen. So führt er an, dass im Jugendalter, nach Fleischaufnahme, nach Pilocarpininjection vermehrte Leukocytenmenge und vermehrte Harnsäureausscheidung stattfindet; eben solcher Parallelismus zeige sich in einigen pathologischen Zuständen, namentlich in der Leukaemie.

Diese Versuche bilden die Grundlage der von ihm aufgestellten physiologischen Theorie der Harnsäurebildung, dass die Harnsäure ein Zerfallsproduct nucleinhaltiger Gewebe ist, namentlich der Leukocyten.

Ich habe vor fünf Jahren eine Abhandlung über den Ursprung der Harnsäure beim Menschen veröffentlicht (Mareš, sur l'origine de l'acide urique chez l'homme, Archives slaves de Biologie III, 207; Sborník lékařský II, 1. Referirt im Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften 1888, 2; Centralblatt für

Physiologie, I, 444), in welcher ich auf Grund physiologischer Versuche an Menschen zu der Anschauung gelangte, dass die Harnsäure nicht, wie man bisher annahm, eine Vorstufe des Harnstoffes bei der Zersetzung der Nahrungseiweissstoffe darstellt, sondern dass die Harnsäure ein Product der molecularen Veränderungen im Zellenprotoplasma ist, während der Harnstoff aus den zersetzten Eiweissstoffen der Nahrung entsteht. So bildet sich nach der Nahrungsaufnahme die Harnsäure bei der Thätigkeit der Verdauungsdrüsen, bei welcher die Substanz der Drüsenzellen sichtbare materielle Veränderungen zeigt.

Diese Anschauung gründete ich auf folgende physiologische Versuchsergebnisse: 1. Die Harnsäuremenge ist im Hungerzustande individuell constant, am grössten bei jugendlichen Individuen, namentlich bei Neugeborenen. 2. Nach eiweissreicher Nahrungsaufnahme erscheint die Harnsäure gleich in den ersten Stunden vermehrt und ihr Maximum fällt in die sechste bis achte Stunde nach der Nahrungsaufnahme; also augenscheinlich parallel mit der Bildung der Verdauungssecrete. Die Vermehrung des Harnstoffes erscheint aber später, ihr Maximum fällt in die zehnte bis zwölfte Stunde nach der Nahrungsaufnahme und die Harnstoffvermehrung dauert viel länger an als die der Harnsäure; also augenscheinlich entsprechend der Resorption der einverleibten Eiweissstoffe. 3. Pilocarpin, das die Thätigkeit fast sämtlicher Drüsen direct anregt, verursacht eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung.

Diese Versuchsergebnisse wurden von anderen Forschern bestätigt, so namentlich die individuelle Constanz der Harnsäure von Salkowski, ihre Vermehrung nach Pilocarpin-einverleibung von Horbaczewski.

Der causale Zusammenhang der von mir gefundenen physiologischen Thatsachen schien mir am besten durch die Theorie erklärbar, dass die Harnsäure ein Product des Stoffwechsels der Zellen ist, jenes chemischen Processes, der die Grundlage der Thätigkeit der Zellen bildet.

Da die Theorie des Herrn Prof. Horbaczewski, nach welcher die Harnsäure ein Zerfallsproduct der Körpergewebe ist, im Principe das Gleiche besagt, und da Herr Prof. Horbaczewski in seiner Abhandlung das theoretische Resultat meiner

Arbeit, obzwar er dieselbe einigemale citirt, gar nicht erwähnt hat, sehe ich mich veranlasst, den Prioritätsanspruch zu erheben und zu behaupten.

Herr Prof. Horbaczewski hat seine Abhandlung in böhmischer Übersetzung auch im »Časopis českých lékařů« (1891, Z. 38 ff.) abdrucken lassen. Als ich an jener Stelle denselben Anspruch geltend machte, erklärte er, dass die beiden Theorien nicht identisch sind, sondern im Gegentheil einander ausschliessen. Denn ich nähme an, die Harnsäure entstehe durch den Stoffwechsel im Zellenprotoplasma, namentlich bei der Zellenthätigkeit, also durch den vitalen chemischen Process, der die Grundlage der Thätigkeit der organisirten Materie bildet; er aber behaupte, die Harnsäure entstehe beim Zerfall oder Absterben der Zellen, namentlich der Leukocyten, wobei das Zellennuclein frei wird und selbst weiter zerfallen muss, damit die Muttersubstanzen der Harnsäure frei werden.

Das Princip beider Anschauungen ist jedoch offenbar gleich, dass nämlich die Harnsäure ein Product der organisirten Körpergewebe ist und nicht der Nahrungsstoffe. Diese Idee hatte vor uns beiden Niemand so klar und auf Thatsachen gestützt ausgesprochen, wie Herr Prof. Horbaczewski zugibt.

Der Unterschied aber, dass ich den Bildungsprocess der Harnsäure für einen vitalen chemischen Vorgang halte, während Herr Prof. Horbaczewski ihn als einen nekrotischen Zerfallsprocess darstellt, ist secundärer Natur; denn diese Deutung wurde der Theorie erst nachträglich gegeben, sie ist durch die physiologischen Versuche des Herrn Prof. Horbaczewski nicht begründet und sie ist, meiner Meinung nach, für die Theorie wenig vortheilhaft. Dies will ich nun versuchen nachzuweisen.

Der erste physiologische Versuch des Herrn Prof. Horbaczewski besteht darin, dass nach Einverleibung von Nuclein beim Menschen und Kaninchen Vermehrung der Harnsäure erscheint. Daraus schliesst der Autor, dass im Organismus die Harnsäure auch aus Nuclein, beziehungsweise beim Zerfalle nucleinhältiger Gewebe sich bilden kann. Das Nuclein der zerfallenen Zellen stellt also in der Norm die Muttersubstanz der Harnsäure dar.

Weiter aber findet der Autor, dass das einverleibte Nuclein Leukocytose hervorbringt, ebenso wie Pilocarpin und eiweissreiche Nahrung. Das Nuclein wirkt also vielleicht toxisch wie Pilocarpin, es erscheint Vermehrung der Leukocyten und der Harnsäure, obzwar diese viel weniger vermehrt erscheint, als bei Verdauungsleukocytose.

Es ist also fraglich, sagt der Autor, ob diese Harnsäure sich direct aus dem einverleibten Nuclein oder aus den Leukocyten bildet.

Daraus geht aber hervor, dass der physiologische Nachweis, dass das Nuclein auch in vivo die Muttersubstanzen der Harnsäure liefert, nicht gelungen ist. Denn mit demselben Rechte könnte man, gestützt nur auf diesen physiologischen Versuch, das Nahrungseiweiss oder das Pilocarpin als Muttersubstanzen der Harnsäure im Säugethierorganismus ansprechen. Es ist also bloss eine Hypothese, dass das Nuclein auch im Organismus die Muttersubstanzen der Harnsäure liefert, es ist keine physiologisch nachgewiesene Thatsache.

Der zweite physiologische Versuch des Autors besteht in dem Nachweis eines Parallelismus zwischen der Menge der Leukocyten im Blute und der Menge der ausgeschiedenen Harnsäure. Dieser Parallelismus zeigt sich in manchen Fällen; so im Kindesalter, im Hungerzustande und nach reichlicher Fleischnahrung, nach Einverleibung einiger Gifte, in manchen pathologischen Zuständen.

Nun sagt aber der Autor weiter: »Betrachtet man aber diesen Parallelismus näher, so kann man sich gar nicht verhehlen, dass hier zuweilen ein gewisses Missverhältniss besteht. Nach Pilocarpin und Nuclein tritt eine sehr intensive Leukocytose, wie nach Aufnahme grosser Fleischmengen auf, die dieselbe begleitende Harnsäureausscheidung ist aber nicht sehr bedeutend, während nach Fleischaufnahme dieselbe viel anhaltender und bei weitem intensiver ist. Zu erwarten wäre aber vielleicht, dass in allen Fällen, wo die Vermehrung der Leukocytenzahl aus irgend welchem Grunde eine bestimmte Höhe erreicht, immer auch eine gleich grosse Vermehrung der Harnsäureausscheidung auftreten wird. Dabei ist aber Folgendes zu berücksichtigen: Die Grösse der Harnsäurebildung kann nur

von der Menge der zerfallenen Leukocyten abhängig sein. Es ist natürlich, dass, wenn mehr Leukocyten vorhanden sind, auch mehr zerfallen können, jedoch muss nicht in einem jeden Falle dieselbe Menge derselben zerfallen. Weiter ist zu bedenken, dass unter dem Terminus »Leukocyt« keineswegs einheitliche Elemente verstanden werden, und dass es Leukocyten gibt, die gross sind, viel Kernsubstanz haben, viel Nucleïn enthalten, und Leukocyten, die klein sind, kleine Kerne haben und wenig Nucleïn führen. Dass demnach die verschiedenen Leukocyten beim Zerfalle dieselbe Menge von Zerfallsproducten und speciell Harnsäurevorstufen liefern könnten, ist absolut undenkbar. . . . Es ist daher klar, dass nicht in allen Fällen numerisch gleich grosser Leukocytosen auch gleich grosse Harnsäuremengen als Ausdruck derselben auftreten können. Um diese Verhältnisse genau zu verfolgen, müssen die Leukocyten des Blutes nicht nur einfach gezählt, sondern auch auf ihre Eigenschaften, insbesondere auf ihren Nucleïnreichthum untersucht werden, in welcher Richtung aber vorläufig jedwede Erfahrungen und Methoden fehlen. «

Da nun aber in den Versuchen des Herrn Prof. Horbaczewski die Leukocyten des Blutes bloss gezählt wurden, konnte der gesuchte Parallelismus natürlich nicht gefunden werden. Und wenn es auch möglich wäre, die Leukocyten des Blutes auf ihren Nucleïnreichthum zu untersuchen, könnte der gesuchte Parallelismus doch nicht gefunden werden, weil die Leukocyten des Blutes einen kleinen Bruchtheil der Gesamtmenge der Leukocyten vorstellen und die Mehrzahl derselben in der Lymphe, den Lymphknoten, der Milz und den Gewebsinterstitien unberücksichtigt bliebe.

Es scheint aber, dass überhaupt kein genauer Parallelismus zwischen Leukocyten- und Harnsäuremenge bestehen kann; denn nicht nur Leukocyten gehen im Organismus zu Grunde; dieses Schicksal trifft in reichlichem Masse auch die gesammten Epithelien, welche auch Nucleïn enthalten und bei der Fäulniss Harnsäure liefern.

Es ist also der Parallelismus zwischen Leukocyten- und Harnsäuremenge in den Versuchen des Herrn Prof. Horbaczewski nicht nur nicht nachgewiesen worden, sondern vor-

läufig überhaupt nicht nachweisbar. Es bleibt also auch dieser Parallelismus bloss eine Hypothese, er ist keine physiologisch nachgewiesene Thatsache.

Nehmen wir aber an, dieser Parallelismus zwischen der Leukocyten- und Harnsäuremenge bestehe thatsächlich. Dann kann die Entstehung der Harnsäure durch die reichlichere Bildung, als Nebenproduct des Vermehrungsprocesses, oder aber durch den reichlicheren Zerfall der Leukocyten bedingt sein, wenn wir nämlich auch annehmen, dass jener Parallelismus ein direct causaler, nicht aber von einer dritten gemeinsamen Ursache herrührender ist. Nun ist aber die Vermehrung der Leukocyten direct durch ihr Zählen und durch den histologischen Befund der Kariokinese nachweisbar; der Zerfall der Leukocyten bei deren Vermehrung ist aber direct nicht nachweisbar, sondern erschlossen, hypothetisch, wie es ja der Autor selbst auseinandersetzt. Wenn also zum Beispiel nach Pilocarpineinverleibung Vermehrung der Harnsäure und direct nachweisbare Vermehrung der Leukocyten gefunden wird, so scheint es mir näher zu sagen, die Vermehrung der Harnsäure gehe parallel mit der vermehrten Bildung der Leukocyten, als zu sagen, sie gehe parallel mit dem vermehrten Zerfall derselben. Wenn also der Autor sagt, die Harnsäurebildung gehe parallel mit dem Zerfall oder dem Absterben der Leukocyten, so macht er wieder eine Hypothese, die durch seinen physiologischen Versuch nicht begründet ist.

Aus allen dem geht, meine ich, hervor, dass die physiologischen Versuche und Beobachtungen des Autors keine physiologischen Thatsachen, sondern bloss Hypothesen zum Resultate haben.

Es bleibt also die einzige thatsächliche Grundlage der Theorie, dass nämlich bei der Fäulniss nucleinhaltiger Gewebe Harnsäure entsteht. Diese Thatsache ist vom chemischen Standpunkte aus gewiss sehr wichtig. Sie ist aber für sich allein physiologisch nicht verwerthbar; sie könnte wohl direct für die Physiologie der betreffenden Fäulnissorganismen von Belang sein, wie die Bildung von Alkohol aus Zucker für die Physiologie der Hefezellen von Belang ist; für die Physiologie der

Thiere aber, denen die faulenden Organe angehörten, ist sie für sich allein nicht zu verwerthen.

Es ist sehr wichtig zu wissen, dass Harnsäure durch Fäulniss von Nucleïnsubstanzen entsteht. Aber Harnsäure entsteht auch beim Erhitzen einer Mischung von Harnstoff und Glykocoll, wie Horbaczewski gezeigt hat.

Eine in vitro nachgewiesene Bildungsweise der Harnsäure ist an und für sich physiologisch nicht verwerthbar, weil eben eine und dieselbe Substanz auf verschiedene Weise und aus verschiedenen Muttersubstanzen gebildet werden kann.

Für die Bildungsweise der Harnsäure aus Harnstoff und Glykocoll, die doch beide im Organismus disponibel sind, fehlt es im Thierkörper an der erforderlichen Hitze; für die Bildungsweise aus Nucleïn fehlt es an der Fäulniss.

Der Autor verwerthet aber dennoch diese Thatsache zu einer physiologischen Theorie, indem er sagt: »Obzwar bei den Versuchen die Organe, beziehungsweise das Nucleïn, durch Fäulniss gespalten werden musste, um Harnsäure zu erhalten, und im Organismus keine Fäulniss in den Geweben vor sich geht, so besteht doch keine Schwierigkeit für die Annahme einer ähnlichen Spaltung des Nucleïns im Organismus, da analoge Processe bekannt sind und nach Nucleïneingabe eine Vermehrung der Harnsäure constatirt wurde.«

Was die Vermehrung der Harnsäure nach Nucleïneingabe anbelangt, habe ich gezeigt, dass dadurch physiologisch nicht nachgewiesen ist, dass das einverlebte Nucleïn thatsächlich die Muttersubstanz der Harnsäure im Organismus liefert. Es spricht jedoch nichts dagegen, dies als eine wahrscheinliche Hypothese anzunehmen.

Die zur Bildung der Harnsäure aus Nucleïn erforderliche Fäulniss ersetzt nun der Autor durch »bekannte analoge Processe im Organismus«. Man könnte geneigt sein, diese der Fäulniss analogen Processe im Organismus für den vitalen, mit Absorption von Sauerstoff und Exhalation von Kohlensäure verbundenen chemischen Stoffwechsel in der lebenden Zelle zu halten, da die Fäulniss ein ebenfalls an das Leben gebundener chemischer Process ist.

Dann würde aber die Theorie lauten, dass die Harnsäure ein Product des vitalen chemischen Processes in der lebenden Zelle ist, das heisst, die Theorie der Harnsäurebildung des Herrn Prof. Horbaczewski wäre vollkommen identisch mit jener, die ich vor fünf Jahren publicirt habe.

Nun hat aber Herr Prof. Horbaczewski den der Fäulniss analogen Processen im Organismus eine andere Deutung gegeben, indem er sagt, die Harnsäure entstehe beim Absterben, durch den nekrotischen Zerfall der Zelle. Dadurch entsteht ein Unterschied zwischen den beiden Theorien.

Ich habe gezeigt, dass die physiologischen Beobachtungen des Herrn Prof. Horbaczewski nicht beweisen, dass die Harnsäuremenge mit dem Zerfall oder der Nekrose der Leukocyten parallel geht, sondern dass dieser hypothetische Parallelismus eher zwischen der Mehrbildung der Leukocyten und der Harnsäurevermehrung angenommen werden könnte, da die Mehrbildung der Leukocyten direct durch Zählen und histologisch durch Kariokinese nachweisbar ist, während der Mehrzerfall dieser Zellen bei bestehender Vermehrung derselben ganz hypothetisch ist.

Im Übrigen aber überlasse ich es dem Urtheile von Physiologen, zu entscheiden, ob die Deutung des Herrn Prof. Horbaczewski, durch welche er seine Theorie von der von mir aufgestellten unterscheidet, physiologisch begründet und für die Theorie selbst vortheilhaft ist.

Meiner Meinung nach verhält sich die Sache folgendermassen: Vor fünf Jahren habe ich auf Grundlage physiologischer Thatsachen die Idee ausgesprochen, die Harnsäure entstehe in den Körperzellen durch den vitalen chemischen Process, welcher die physische Grundlage der Thätigkeit der Zellen bildet. Ich habe aber nicht näher bestimmen können, welche Substanz in der Zelle bei der Bildung der Harnsäure betheiligt ist; dies war eben eine specielle Frage chemischen Inhalts, auf die ich nicht näher eingehen konnte.

Herr Prof. Horbaczewski hat das Verdienst, diese specielle chemische Frage näher beantwortet zu haben, indem er auf Grundlage chemischer Versuche auf das Nuclein der Zellen als die mögliche Muttersubstanz der Harnsäure hinwies.

Die Theorie der Harnsäurebildung im Säugethierorganismus würde nun lauten: »Die Harnsäure ist ein Product des Stoffwechsels in den lebenden Körperzellen, wobei namentlich die Nucleine der Zellenkerne betheiligt sind.«

Die neuere Zeit hat Beobachtungen gebracht, welche diese Theorie noch näher beleuchten. Den Nucleinkörpern wird nämlich bei der Zellenthätigkeit eine grosse Rolle zugewiesen, namentlich bei der Assimilation und der Vermehrung.

Ich verweise in dieser Beziehung auf die Arbeit von Liebermann (Studien über die chemischen Prozesse in der Magenschleimhaut, Pflüger's Arch. 50, 25), welcher den Nucleinen der Drüsenzellen eine grosse Rolle bei der Secretion der Magensäure zuschreibt, dann auf den Aufsatz von Loew (Physiologische Function der Phosphorsäure, Biol. Centralblatt 1891, 269), wo die grosse Rolle der Nucleine des Zellenkernes bei der Zellenthätigkeit überhaupt besprochen wird.
