

Patho-Physiologisches Institut der Medizinwissenschaftlichen Universität
in Budapest

Die charakteristischen Symptome des Isoleucin-, Lysin- und Methioninmangels bei Ratten und Hunden

Von

JOSEF SÓS und TIBOR KEMÉNY

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 25. November 1955)

Bei den Mangelschäden der essentiellen Aminosäuren sind im allgemeinen die gewöhnlichen Hauptsymptome bekannt, wie die Hypoproteinämie, Hypalbuminämie, Anämie, negatives N-Gleichgewicht, Körpergewichtabnahme. Der Organangriffspunkt der Krankheitsprozesse aber, dann der Mechanismus, die in bezug auf die einzelnen Vitaminmangelschäden bekannt sind, sind in ihrem Zusammenhang mit den Aminosäuren zum größten Teil noch ungeklärt. Freilich, die Diagnose dieser Mangelschäden ist schon deshalb nicht leicht, weil der Mangel essentieller Aminosäuren jeder Art ohne Zweifel zugleich auch eine allgemeine Störung des Eiweißumsatzes bedeutet, deren Folgen die charakteristischen Erscheinungen der durch die einzelnen Aminosäuren bedingten Störungen mehr oder weniger verdecken. Es ist daher nicht verwunderlich, wenn zwischen dem Mangel irgendeiner Aminosäure und dem allgemeinen Eiweißmangel manche keinen wesentlichen Unterschied bemerken konnten (KLIGLER und KREHL).

In dieser Arbeit besprechen wir Vergleichsuntersuchungen in bezug auf 3 Aminosäuren: das Verhältnis zwischen Isoleucin-, Lysin- und Methioninmangel, was sie miteinander gemeinsam haben und welche Unterschiede zwischen ihnen bestehen.

Methodik

Die Untersuchungen wurden an 70—100 g schweren männlichen Albinoratten und 4 kg wiegenden, 3 Monate alten deutschen Schäferhunden (aus gleichem Wurf) durchgeführt.

Die Mangelzustände wurden bei den Tieren durch Diät hervorgerufen. Die Kost der Ratten enthielt 18%, die der Hunde 15% Gesamteiweiß. Die Kontrolldiät enthielt als Haupteiweißquelle Kasein, die Isoleucinmangeldiät Bluteiweiß (Globin und Serum eiweiße [ALBANESE; MITCHELL und SAHYUN], die Lysinmangeldiät Weizenkleber (Gluten [Sós (1)] und die Methioninmangeldiät Leim [KEMÉNY und Mitarbeiter; Sós (2)]. Die übrigen Nährstoffe (Kohlenhydrat, Fett, Mineralstoffe und Vitamine) waren in der für die üblichen halbsynthetischen Diäten charakteristischen optimalen Menge und Verhältnis im Futter enthalten (Fett 10%, komplexe Salzmischung 4%, Vitaminergänzungen, schließlich Stärke ad 100%).

Mit dem Aminosäurebedarf der Tiere verglichen entstanden durch die Diät Mängel folgenden Grades: Methionin 85—90%, Isoleucin 70%, Lysin 70%. Es sei bemerkt, daß wir den Methioninmangel von 66% in einer anderen Versuchsreihe mit einem solchen von 90% in Vergleich stellten und die gleichen Resultate gefunden haben. Es erfolgten die gleichen Krankheitsprozesse und in der gleichen Reihenfolge, nur bei dem geringen Mangel etwas langsamer. Die Tiere gingen in diesem Falle um $\frac{1}{3}$ der Zeit später ein als im Falle des schweren Methioninmangels.

Daraus folgt, daß der Grad des erzeugten Aminosäremangels praktisch als gleich anzusehen ist: der Bedarf ist weniger als zu $\frac{2}{3}$ Teil gedeckt, aber der Mangel ist kein totaler.

Wir haben an 70 Albino-ratten und 9 Hunden (aus dem gleichen Wurf) Vergleichsuntersuchungen durchgeführt. Isoleucin-Mangelkost erhielten 10 Ratten und 2 Hunde, Lysin-Mangelkost 20 Ratten und 3 Hunde, Methionin-Mangelkost 20 Ratten und 2 Hunde. Die Kontrolle bildeten 20 Ratten und 2 Hunde. Außerdem haben wir an einer hohen Zahl Tiere in anderen Versuchsreihen die einzelnen Detailfragen der Krankheitsprozesse untersucht. Diese Resultate haben die Angaben der vergleichenden Versuchsserie unterstützt.

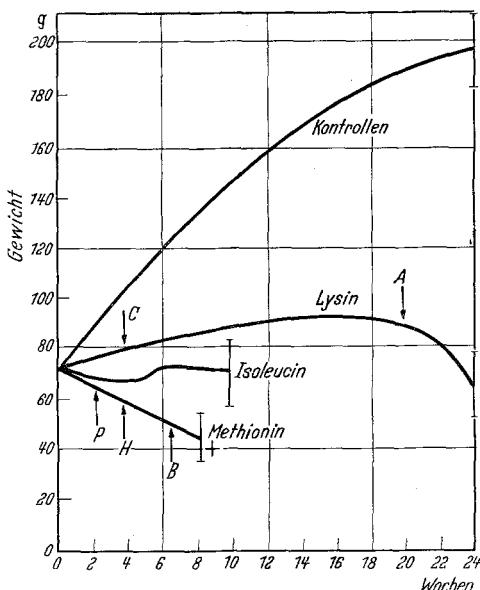


Abb. 1. Kurven der durchschnittlichen Gewichte von Ratten. Durch mangelhafte Methioninzufuhr erfolgen nach rascher Gewichtsabnahme spontane Todesfälle (+). Fehlen Isoleucin und Lysin, bleibt das Gewicht ungefähr unverändert. P Bei Methioninmangel wird Pankreasläsion ersichtlich. H Beginn der Leberverfettung. B Durchschnittlicher Zeitpunkt des Auftretens von Brochekatarrh. C Bei Lysinmangel wird die Betriebsstörung der Cortex cerebri meßbar. A Auftritt der Ataxien und Gleichgewichtsstörungen. Die vertikalen Linien am Ende der Gewichtskurven zeigen die Streuungen

Der Mangel des Isoleucins und des Lysins manifestiert sich bei den Ratten wie bei den Hunden in Form chronischer Schädigungen. Die Tiere nehmen nicht zu, verlieren aber auch kaum merklich vom Anfangsgewicht. Im Lysinmangelzustand setzt nach gewisser Zeit (etwa nach 20 Wochen) eine Körpergewichtsabnahme ein, wonach die Tiere in kurzer Zeit eingehen. Der Methioninmangel dagegen offenbart sich in einem akuten, in kurzer Zeit zur Kachexie und zum Tode führenden Zustand (Abb. 1).

Von den drei Mangelzuständen war bei Lysinmangel in den letzten Wochen der Versuche bei den Tieren eine ausdrückliche Körpergewichts-

Ergebnisse

Die erhaltenen Resultate behandelten wir von zwei Gesichtspunkten aus: 1. im Hinblick auf den allgemeinen Zustand und 2. vom Gesichtspunkt der Organpathologie.

abnahme, Gleichgewichtsstörungen und ataxischer Gang zu beobachten. Während dieser Zustände nahmen die Tiere eine seitwärts geneigte Körperhaltung an, legten den Kopf gewöhnlich auf den Boden und schritten langsam, mit auffallend gespreizten Beinen, wodurch sie eine eigenartige, im Rückgrat gebogene Haltung zeigten (Abb. 2). Ähnliche neurale Erscheinungen pflegt die bei uns sehr selten zur Beobachtung gelangende Rattenvirusinfektion auszulösen. Daß es sich in diesem Falle nicht um eine solche handelte, bewies der Umstand, daß diese Krankheitserscheinungen bei den Tieren in den übrigen Versuchsgruppen nicht auftraten und nur bei den an Lysinmangelkost gehaltenen Tieren zu sehen waren. Durch Einspritzung einer Emulsion verschiedener Organe, hauptsächlich Gehirns dieser die erwähnten Nervenerscheinungen zeigenden Tiere konnte der Krankheitszustand auf gesunde Tiere nicht übertragen werden. Die neuralen Symptome stehen demnach mit der Mangeldiät in Zusammenhang. Durch Lysinmangel bedingte Nervensymptome haben auch schon ALBANESE und Mitarbeiter beschrieben und Gleichgewichtsstörungen haben sie sogar auch bei Menschen sehen können.

Die Vergleichsuntersuchungen der Organ-gewichte der an Mangel-diät gehaltenen Tiere sind in der Tabelle 1 dargestellt.

Man sieht, daß die Lebergewichte der Versuchstiere in sämtlichen Fällen die bei den Kontrolltieren gefundenen Werte übertreffen. In ähnlicher Weise verhalten sich auch die Lungen. Bei den Hunden springt hier die Lysingruppe hervor, indem die Lungengewichte nahezu das Doppelte der Kontrollgewichte ausmachen. Die Nieren waren bei den an Isoleucindiat



Abb. 2. Körperhaltung und ataktisches Gehen der Ratte als Folge von Lysinmangel

Tabelle 1. Relative Gewichte der Organe (g/kg)

Organe	Mangel von			Kon-trolle
	Iso-leucin	Lysin	Me-thionin	
<i>Hunde:</i>				
Leber . . .	54,8	42,3	44,4	33,6
Lungen . . .	17,7	21,5	13,3	11,9
Nieren . . .	11,4	7,9	9,1	4,1
Herz . . .	10,4	10,0	9,8	6,2
Schilddrüse .	0,36	0,17	0,17	0,15
Nebennieren .	0,27	0,29	0,32	0,09
<i>Ratten:</i>				
Leber . . .	45,2	61,0	63,0	58,1
Lungen . . .	10,0	10,8	11,5	9,0
Nieren . . .	16,1	10,3	14,3	10,4
Herz . . .	4,8	5,8	6,1	4,3
Schilddrüse .	0,35	0,22	0,21	0,18
Nebennieren .	0,38	0,38	0,46	0,28

gehaltenen Hunden fast dreimal so groß wie bei den Kontrolltieren. Ebenso haben die Nieren auch im Falle der Lysin- und Methioninmangelkost an Gewicht ausdrücklich zugenommen. Das Herz war in allen drei Fällen wesentlich vergrößert, miteinander verglichen aber war nur ein geringer Unterschied festzustellen. Bemerkenswert ist die bei Isoleucinmangel beobachtbare starke Vergrößerung der Schilddrüse.

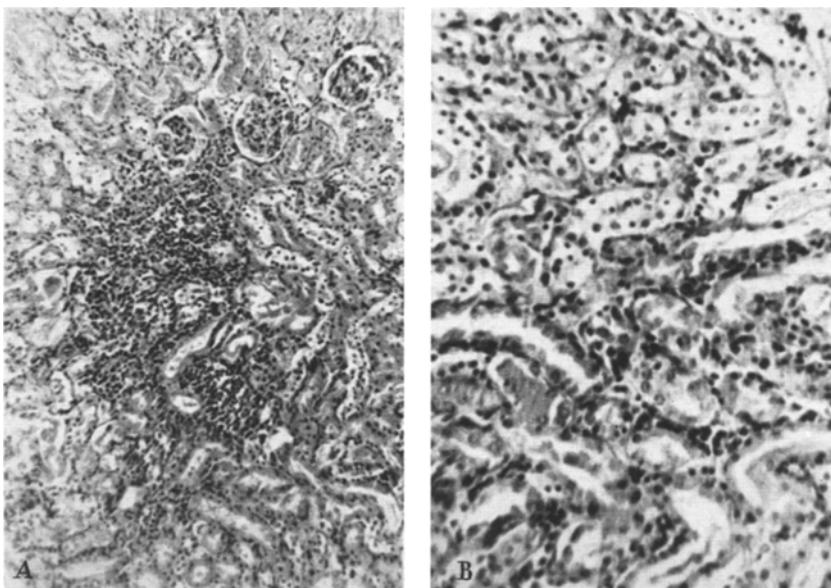


Abb. 3 A u. B. Niere eines isoleucinarm gehaltenen Hundes. A Bild einer Glomerulonephritis in der Rindensubstanz. Ausgedehntes rundzelliges Infiltrat, extracapillares glomerulares Exsudat, ferner Läsion der Tubuli I. und II. Ordnung. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. 150fach vergrößert. B Marksubstanz derselben Niere. Fortgeschrittene Veränderung der Tubuli: Desquamation, ferner Zersplitterung der Zellen. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. 300fach vergrößert

Die Nebennieren waren in allen drei Fällen gleich vergrößert, was nach der anhaltenden Schädigung des Organismus auch zu erwarten war.

Die Gewichtsvergleichung der Organe zeigt bereits die Richtung der weiteren Untersuchung der einzelnen Mangelschäden an, da die während der Versuchszeit erfolgende wesentliche Veränderung der Organ gewichte vermutlich die Resultante eines krankhaften Prozesses ist. Die Untersuchungen ließen folgendes feststellen:

Isoleucin. Die Resultate der Gewichtsmessungen deuteten unverkennbar auf Veränderungen der Nieren und Schilddrüsen hin. Die schwerste Schädigung war mikroskopisch in den Nieren zu sehen. Die Läsionen entsprechen der herdförmigen Glomerulo-Tubulonephrose. In der Rindensubstanz sind Gebietsstreifen zu sehen, wo die Glomeruli von rundzelligen Infiltraten umgeben sind. Die Tubuli, hauptsächlich

in der Rindensubstanz, zeigen das Bild einer fortgeschrittenen parenchymatösen Degeneration (Abb. 3). Eine ähnliche Veränderung haben BOLLAG und KOSZEWSKY an Ratten durch Verabfolgung von Methyl-Tryptophan herbeiführen können. Die Schilddrüsen waren strukturell denjenigen beim Mangel der übrigen zwei Aminosäuren gleich: es waren abwechselnd Gebiete mit Hyperfunktion und Hypofunktion zu sehen.

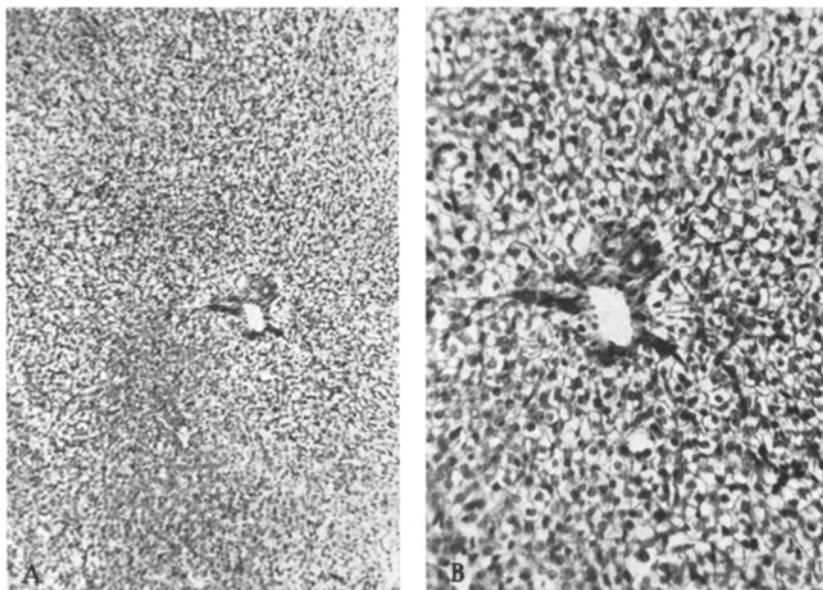


Abb. 4 A u. B. Leber eines lysinarm gehaltenen Hundes. A Die normale Struktur der Leber ist verschwunden. Diffuse polygonalzellige Veränderung. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. 150fach vergrößert. B Dieselbe Leber 300fach vergrößert

Dieser Zustand wird von Sós (1,2) als irritierte, „unruhige“ Schilddrüse bezeichnet. Bezuglich der Leber zeigte sich, daß nahezu die Hälfte der Organe unverändert blieb. Bei der anderen Hälfte war lediglich eine geringgradige parenchymatöse Degeneration zu sehen. Das gleiche gilt im allgemeinen für die Lungen. An den Pankreasen waren anfängliche pathologische Erscheinungen, Eosinophilie und Dissoziation festzustellen.

Bei *Lysinmangel* war die schwerste histologische Veränderung in der Leber zu beobachten, obgleich die Organgewichtsmessungen eine solche eher in der Lunge vermuten ließen. In den Lebern sieht man perilobulär auftretende fortgeschrittene fettige Degeneration (Abb. 4). Die Lungen sind schwer hyperämisch und beim größten Teil der Tiere entwickelte sich eine chronische Pneumonie, wodurch sich die starke Zunahme der Lungengewichte erklären läßt. Nieren, Schilddrüse, Herz und Pankreas waren zum Teil intakt, zum Teil zeigten sie anfängliche Veränderungen.

Es sei noch bemerkt, daß nach den in unserem Institute durchgeföhrten Untersuchungen die bedingten Reflexe der Hirnrinde schon frühzeitig gestört sind, und zwar zu der Zeit schon, als noch an keinem einzigen Organ pathologische Veränderungen festzustellen sind und sogar das Körpergewicht des Tieres noch unverändert ist. Diese Beobachtung und die erwähnte Gleichgewichtsstörung, ferner die Ataxie zeigen, daß der Lysinmangel sich in frühen und ausgeprägten neuralen Symptomen verrät.

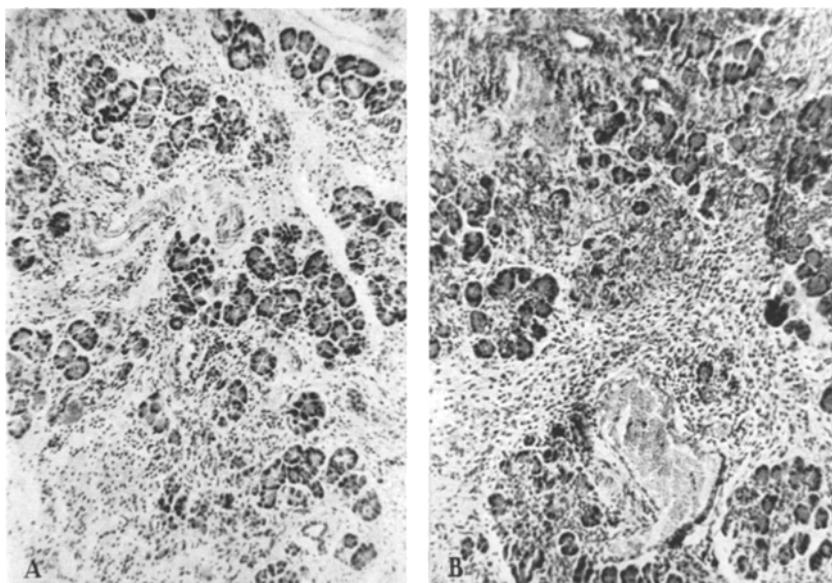


Abb. 5A u. B. Bauchspeicheldrüsen von methioninarm gehaltenen Hunden. A und B Fibrose in den Bauchspeicheldrüsen von 2 Hunden. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. 150fach vergrößert

Methioninmangel. Wie wir bereits in mehreren Mitteilungen berichtet haben [KEMÉNY, VÉGHÉLYI und SÓS (2)] nimmt bei einem solchen am schnellsten das Pankreas Schaden und in einigen Wochen kommt es bei den Ratten zur Entwicklung des fibrocystösen Bildes. Dem folgt die Veränderung der Leber (fettige Degeneration, Nekrose, Fibrose), während in der Lunge sich mit Bronchektasie verbundenes Emphysem entwickelt. Natürlich werden währenddessen auch die übrigen Organe mehr oder weniger geschädigt. Wie unsere gegenwärtigen Untersuchungen zeigen, steht hier bei den Hunden ebenfalls die Pankreasschädigung im Vordergrund, wobei das Bild schwerer Fibrose beherrscht wird (Abb. 5).

Die Nebennieren sind im Falle aller drei Aminosäuren zufolge der Verbreiterung der Rindensubstanz dreimal größer als die der Kontrolltiere. Die Hypertrophie der Nebennierenrindensubstanz kommt also als nichtspezifische Erscheinung zur Beobachtung.

Diskussion

Unsere in bezug auf den Mangel der erwähnten drei Aminosäuren durchgeführten Vergleichsuntersuchungen ermöglichen uns festzustellen, in welchem Organ die Manifestation des pathologischen Prozesses am schnellsten und im schwersten Grade erfolgt. Bei Isoleucinmangel wird die Richtung des Angriffspunktes von den Nieren angezeigt, indem in diesem Falle die schwersten und in kürzester Zeit auftretenden Zeichen der Schädigung in der Niere beobachtet werden. Nierenläsionen sind auch bei Lysin- und Methioninmangel nachweisbar, sind aber als Folgen der Leber- bzw. der Pankreasveränderungen aufzufassen, da sie ums Vielfache leichter sind, bzw. sich viel langsamer entwickeln. Bei Lysinmangel ist die Leber stets erkrankt, die histologischen Veränderungen zeigen sich hier früher und in stärkerem Grade als bei den übrigen Organen, was aber im allgemeinen auch für den Eiweißmangel kennzeichnend ist. Bei Isoleucinmangel fanden wir bei der Hälfte der Tiere eine gesunde Leber. Die Leberschädigung bildet demnach keine fundamentale Erscheinung, sondern ist vielmehr als Folge und Teilerscheinung zu betrachten. Bei Methioninmangel verhält sich die Lage ähnlich. Hier steht im Mittelpunkt des Prozesses das Pankreas. Es ist zu bemerken, daß bei Methioninmangel neben dem Pankreas auch andere Organe sehr schwer geschädigt werden.

In Zusammenhang mit diesen Feststellungen erwähnen wir die Befunde von SOLOMON und Mitarbeitern. Sie untersuchten den freien Aminosäuregehalt in Rattenorganen und fanden die Leber an Lysin am reichsten. Auch an Methionin enthält nach ihnen die Leber die größte Menge und nach unseren eigenen Untersuchungen das Pankreas, während das Isoleucin in der größten Menge in der Niere zu finden war. Unsere eigenen Befunde und die oben erwähnten Feststellungen lassen annehmen, daß der in einem Organ nachweisbare den übrigen Organen gegenüber höchste freie Aminosäuregehalt für das betreffende Organ und seinen speziellen Stoffwechsel kennzeichnend ist. In dem Falle also, wenn wir dem Körper, sei es durch Mangeldiät, oder durch Verabfolgung von Antiaminosäuren, eine Aminosäure entziehen, so ist zu erwarten, daß die schwerste Schädigung in demjenigen Organ auftreten wird, welches am meisten die fehlende Aminosäure entbeht.

Zusammenfassung

1. Isoleucinmangel und Lysinmangel kommen in Form eines chronischen Krankheitsbildes zum Ausdruck, während die Folgen des Methioninmangels im Vergleich damit akut verlaufen. Von den untersuchten drei Aminosäuren wird der Organismus am schwersten durch den Mangel des Methionins betroffen.

2. Die Untersuchung der Organe läßt darauf schließen, daß bei Isoleucinmangel die Veränderungen der Niere, bei Lysinmangel die

Veränderungen des Nervensystems und der Leber und bei Methioninmangel diejenigen des Pankreas die vorherrschenden Organsymptome sind. Es ist anzunehmen, daß in dem Dominieren des Organsymptoms der Aminosäurebedarf bzw. die Empfindlichkeit des betreffenden Organs zum Ausdruck kommt.

Literatur

- ALBANESE, A. A.: J. of Biol. Chem. **157**, 613 (1945). — ALBANESE, A. A., L. E. HOLT, J. E. BRUMBACK, M. HAYES, CH. KADJI and D. M. WANGERIN: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **48**, 728 (1941). — BOLLAG, W., u. B. J. KOSZEWSKI: Virchows Arch. **324**, 428 (1953). — KEMÉNY, T., J. SÓS, P. VÉGHÉLYI, M. HÄNDEL, L. CSALAY u. G. HORVÁTH: Orv. Het. (ung.) **92**, 1160 (1951). — KLIGLER, D., and W. A. KREHL: J. Nutrit. **46**, 61 (1952). — MITCHELL, H., and H. SAHYUN: Protein and amino acids in nutrition. 1948. Reinbold Edit. N. Y. 70—71. — SOLOMON, J. D., C. A. JOHNSON, A. L. SCHEFNER and O. BERGHEIM: J. of Biol. Chem. **189**, 629 (1951). — SÓS, J.: (1) Diss. Budapest 1952. — (2) Mitt. Hung. Acad. Sci., V. Abt. **4**, 309 (1953). — VÉGHÉLYI, P., T. KEMÉNY, J. POZSONYI u. J. SÓS: Acta med. (Budapest) **2**, 155 (1951). — WEISZ, P., J. SÓS, T. GÁTI, Gy. HARMOS u. J. RIGÓ: Vopr. Pitaniya **1956**, Nr 1, 15.

Prof. J. Sós, Budapest IX., Högyes Endre- u. 7—9 (Ungarn)