

## DURCHBLUTUNGSVERSUCHE DES MAGENS.

(Ausgeführt unter der Leitung von Prof. Dr. M. Tsudji.)

### X. Mitteilung. Über das Kreatinproblem des Magens. II.

(Kreatinbildung aus Arginin in der Magenwandung.)

VON

YOSHIRO HONGO.

(Aus der inneren Klinik der medizinischen Fakultät zu Nagasaki, Japan)

(Eingegangen am 22. Oktober 1934)

Aus der theoretischen Erwägung, dass das Arginin in vitro mittels Bariumpermanganats zu Guanidinbuttersäure übergeführt wird, ist schon lange angenommen, dass Kreatin über diese oder ihre weiteren Stufen wie Guanidinessigsäure unter Methylierung im Organismus entstehen dürfte. Während Pommerenig nach Darreichung von Guanidincarbonat an Tiere und Vögel keine Vermehrung ihres Harnkreatins beobachten konnte (1902), ist es seit Jaffe (1906) durch viele Beobachtungen (Donner 1907; Palladin 1905; Thompson 1917) nachgewiesen, dass das Kreatin sich im Harn sowie im Muskel der experimentellen Tiere und Vögel sehr vermehrt vorfindet, wenn sie mit Guanidin oder mit dessen Derivaten oral oder subcutan behandelt worden sind. Untersuchungen darüber, ob das Kreatin direkt aus Arginin herkommt, wurden von Jaffe (1906) und Verploegh (1905), Meyer und Fine (1915), Baumann und Marker (1915) und Lieben und Laszlo (1925) mit negativem Erfolge gemacht. Doch beobachtete Inoue beim Durchblutungsversuche der Leber mit Arginin eine Vermehrung des Kreatins im Blute (1912) und Hines (1912) und Gross und Steenbock (1921) bei subcutaner oder oraler Darreichung des Arginins an Tiere eine Steigerung des Harnkreatins. Ganz kürzlich beobachtete Isota, dass Kreatin und Kreatinin bei Durchblutungsversuche der Leber mit Arginin im Blute sowie in der Galle an Menge deutlich zunahm (1934). Hinsichtlich der Herkunft des Kreatins müssen die Untersuchungen

von Thompson zuerst unter anderen erwähnt werden. Bei Darreichung des Arginins an Tiere und Vögel beobachtete er eine Vermehrung des Harnkreatins, besonders wenn sie mit Methylcitrat subcutan injiziert wurden. Ausserdem injizierte er den experimentellen Tieren bald Arginin mit Cholin, bald Arginin mit Betain, wobei Harnkreatin im ersten Falle grösser als im letzteren vorgefunden wurde. Dass der Kreatinwert des Muskels von Ratten nach subcutaner Injektion mit Cholin deutlich aufsteigt und das Harnkreatin des Kaninchens durch subcutane Darreichung von Cholin und Betain sich sehr vermehrt, wurde schon von Riesser beobachtet (1913 und 1914). Aus seinen Ergebnissen schloss er, dass das Cholin durch die chemische Umsetzung mit Harnstoffen im Organismus das Kreatin liefert. Abderhalden und seine Mitarbeiter bestätigten durch Autolysenversuche von Organbrei mit Arginin und Cholin die Annahme von Riesser, indem das Arginin vermutlich dazu dienen sollte, durch die Arginase des Organbreies den Harnstoff zu liefern (1927, 1928). Also dürfte es zwei Wege zur Entstehung des Kreatins aus Arginin geben. Das Arginin dient nämlich, nach der einen Annahme, nur als Quelle des Harnstoffes unter Voraussetzung der chemischen Umsetzung des Cholins und des Betains, aber nach der anderen Annahme als ein Träger des Guanidinkerns, welcher zur Bildung des Kreatins im Organismus eine Methylierung verlangt. Auf dem Wege der chemischen Untersuchung des Magens mit Arginin, welches ein starker Erreger für Magensaftsekretion ist, beobachtete Muraoka, dass das Arginin in der Magenwand in hohem Masse angegriffen wurde, indem der N in den Histidin- sowie den Ornithinfraktion sehr vermehrt vorgefunden wurde. Aus der Ornithinfraktion konnte er Ornithin-pikrat isolieren, welches durch die Schmelzpunktbestimmung identifiziert wurde. Wenn das Ornithin durch die Arginase in der Magenwandung aus dem Arginin gespalten wurde, müsste andererseits gleichzeitig Harnstoff gebildet werden, wogegen in Wirklichkeit der Harnstoff dabei in der Menge nicht nur keine Andeutung von Vermehrung zeigte, sondern im Gegenteil vermindert nachgewiesen wurde, ganz ähnlich wie die Ergebnisse in den anderen Durchblutungsversuchen mit anderen Substanzen,

wo der Harnstoff im Blute durch ureatische sowie andersartige Wirkungen in der Magenwandung zum grössten Teil verloren ging, worüber Sumida schon ausführlich berichtete.

Weil das Cholin andererseits ein normaler Bestandteil der Magenschleimhaut ist, könnte es möglich sein, auf diesem Wege das Kreatin zu bilden. Wenn die Arginase in der Magenwand fehlt, weil in den Versuchen keine Vermehrung des Harnstoffes nachgewiesen wurde, entsteht aus der konstruktuellen Formel des Arginins die Frage, ob der Guanidinkern, welcher vom Ornithinanteil abgespalten wurde, sich nicht nur zu Histidin, worauf Murakami schon hinwies, sondern auch zu Kreatin umgewandelt mag.

Um auf jeden Fall zuerst zu erfahren, ob das Arginin in der Magenwandung zu Kreatin umgewandelt werden kann, unternahm ich Durchblutungsversuche des Hundemagens mit Arginin. Zum Versuche wurde Hundemagen gebraucht. Im Hauptversuche wurde 1,0–0,5 g Arginin dem Blute zugesetzt. Die Durchströmung dauerte 3 Stunden. Die Bestimmungsmethoden von Kreatin, Kreatinin, Harnstoff und Ammoniak waren ganz gleich denen der vorigen Mitteilung. Wie unten berichtet, nimmt das Kreatin im Blute nach der Durchblutung des Magens gewöhnlich in ganz geringer Menge ab, wogegen im Hauptversuche mit Arginin der Kreatinwert im Blute nach Durchblutung ausnahmslos deutlich aufstieg, und zwar im Durchschnitte von 0,79 mg% bis 1,33 mg%. Die Zunahme betrug also 68% des präformierten Kreatins. Die Verschiebung des Kreatininwertes fand dadurch ganz ähnlich wie im Kontrollversuche in der vorigen Mitteilung statt.

Im Magensaft, welcher während der Durchblutung in den Magen ausschied, wurde 1,53 mg% Kreatin und 1,27 mg% Kreatinin, in der Schleimhaut 3,41 mg% Kreatin und 1,64 mg% Kreatinin und in der Muskelschicht 1,44 mg% Kreatin und 1,30 mg% Kreatinin vorgefunden. Im Versuche wurde der N, welcher in der Harnstofffraktion verloren ging, durchschnittlich zum grossen Teil in der Ammoniakfraktion vorgefunden. Es ist aber noch unklar, ob der N in der letzteren Fraktion restlos aus dem Harnstoff umgewandelt wurde, weil die ureatische Wirkung der Magenschleimhaut nach Sumida nicht kräftig ist.

Versuchsnummer	Vor-Durchblutung mg %	Nach Belastung							Vor und nach Durchblutung		
		belast. Argininmenge mg	sofort nach Belastung mg %	Nach Durchblutung				Ammoniak-N mg %	Harnstoff-N mg %		
				Blut mg %	Magensaft mg %	Schleimhaut mg %	Muskel mg %				
I	1,20 0,74	1000	1,10 0,72	1,34 1,46	0,92 0,51	2,68 2,46	1,50 1,58	Vor	nach	0,56 5,32	10,92 5,46
III	500	1,13 0,84	1,38 1,55	0,94 1,59	1,60 4,00	1,30 1,44	Vor	nach	0,56 7,00	8,32 4,68	
											IV
V	500	1,40 1,03	1,07 1,44	2,07 1,80	1,33 4,30	1,44 1,79	Vor	nach	0,56 4,76	16,24 7,42	
											VI
VII	500	1,99 0,91	1,35 1,39	1,57 1,49	1,36 2,38	1,27 1,16	Vor	nach	0,56 4,76	11,57 4,54	
											im Durchschnitt

Abgesehen von der Möglichkeit, dass das Cholin als Quelle des Kreatins im Organismus dient, ist es aus dem Ergebnisse ganz sicher nachgewiesen, dass Arginin in der Magenschleimhaut in Kreatin umgewandelt wird.

## LITERATUR.

- Abderhalden, E. u. Buadze, S. (1927): *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, **164**, 280.
- Abderhalden, E. u. Buadze, S. (1929): *Med. Klinik*, **25**, 11.
- Abderhalden, E. u. Müller, P. (1927): *Ebenda*, **170**, 212.
- Baumann, L. u. Hines, H. M. (1918): *Journ. of biol. chem.*, **35**, 75.
- Donner, G. (1907): *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, **52**, 225.
- Riesser, O. (1913/14): *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, **86**, 415.
- Gross, E. G. u. Steenbock, H. (1921): *Journ. of biol. chem.*, **47**, 33.
- Hoogenhuyze, C. v. u. Verploegh (1905): *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, **46**, 415.
- Hongo, Y.: *Diese Zeitschrift*.
- Inoue, K. (1912): *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, **71**, 81.
- Isota, I. (1934): *The Journ. of Gastroenterol.*, **9**, 276 u. 465.
- Jaffe, M. (1906): *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, **48**, 430.
- Lieben, F. u. Laszlo, D. (1926): *Biochem. Zeitschr.*, **176**, 403.
- Meyer, V. C. u. Fine, M. S. (1915): *Journ. of biol. chem.*, **21**, 389.
- Palladin, A. et Wallenburger, L. (1915): *C. R. d. la Soc. d. biol.* **78**, 111.
- Pommerenig, E. (1902): *Beiträge z. chem. Physiol. u. Path.*, **1**, 561.
- Sumida, S.: *Diese Zeitschrift*.
- Thompson, W. H. (1917): *Biochem. Journ.*, **11**, 307; (1917): *Journ. of physiol.*, **51**, 111 u. 347; (1921): *Journ. of biol. chem.*, **47**, 33.

