

## **Einflüsse purinreicher Ernährung auf die renale und extrarenale Exkretion von Purinkataboliten bei Dalmatiner-Hunden\*)**

**D. Giesecke und M. Stangassinger**

Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie, Universität München

**Zusammenfassung:** An 8 Dalmatiner-Hunden werden exogene Einflüsse (Purin gehalte der Diät, Xylit-Infusion) auf die Harnsäurekonzentration im Blutplasma sowie Beziehungen zwischen Purinaufnahme und -ausscheidung untersucht. Steigende Purinaufnahme bewirkte einen linearen Anstieg der renalen Exkretion von Harnsäure ( $r = 0,952$ ) und weniger steil von Allantoin ( $r = 0,901$ ). An je 2 Tieren mit niedriger und hoher Purinaufnahme werden mittels Dauerinfusion von ( $2\text{-}^{14}\text{C}$ )-Harnsäure die metabolischen Flüsse im Steady state gemessen. Die extrarenale Exkretionsrate von Harnsäure + Allantoin bei purinärmer und purinreicher Ernährung betrug 2,9 % bzw. 8,5 % der Eintrittsraten. Die Ergebnisse werden vergleichend mit Daten vom Menschen diskutiert und bemerkenswert gute Übereinstimmungen festgestellt.

**Summary:** In eight Dalmatian dogs exogenous effects (dietary purine, xylitol infusion) on plasma uric acid were examined and relationships between purine intake and excretion were established. Increasing purine intake resulted in a linear increase in renal excretion of urate ( $r = 0.952$ ) and a less steep increase of allantoin ( $r = 0.901$ ). In pairs of two animals with low and high purine intakes the metabolic fluxes in steady state were measured by continuous infusion of ( $2\text{-}^{14}\text{C}$ ) urate. The extrarenal excretion rates of urate + allantoin during high-purine and low purine feeding averaged 2.9 % and 8.5 % of entry rates. The results are discussed in comparison with human data and a remarkably good agreement is observed.

**Schlüsselwörter:** purinreiche Ernährung, Purinkataboliten, Exkretionsraten, Dalmatiner

**Key words:** high-purine feeding, purine catabolites, excretion rates, Dalmatian dog

### **Einleitung**

Tiermodelle haben in der Ernährungsphysiologie eine lange Tradition. Sie reicht wissenschaftlich zurück bis zu den Atmungsversuchen von Mayow, Priestley, Scheele und Lavoisier [zit. n. (8)] sowie zu den Verdauungsversuchen von Spallanzani (11) – empirisch wohl bis in die Frühzeit der Domestikation. Die Entdeckung, daß eine Hunderasse größtenteils Harnsäure ausscheidet wie der Mensch (1), hat erst mit der starken

\*) In memoriam Prof. Dr. Hermann Zucker

Zunahme der Gicht in den letzten 25 Jahren großes Interesse geweckt, diese Dalmatiner als Tiermodell für die ernährungsbedingte Hyperurikämie zu verwenden. Allerdings liegt bei den Vertretern dieser Rasse kein Uricase-Defekt vor (9), denn die Aktivität dieses Leberenzymes ist ebenso hoch wie beim Beagle (5): Vielmehr weisen die Leberzellen des Dalmatiners einen Defekt des für Harnsäure spezifischen Transportsystems auf. So bleibt die Aufnahme von Harnsäure in die Leber auf ein unspezifisches, schwaches Transportsystem beschränkt, wie es auch in Hunderythrozyten nachzuweisen war (13). Außerdem wird Harnsäure in der Niere des Dalmatiners größtenteils nicht reabsorbiert, sondern sekretiert (12), so daß letztlich mehr Harnsäure und weniger Allantoin im Endharn erscheint.

Die Voraussetzungen für eine Quantifizierung des Purinkatabolismus einschließlich des Allantoins wurden erst durch die neuen HPLC-Methoden geschaffen (17, 18, 19). Auf dieser Grundlage konnte gezeigt werden, daß im Blutserum von Neuweltaffen sowie bei den meisten Altweltaffen Allantoin bei weitem überwiegt und nur bei den Menschenaffen anstatt dessen Harnsäure in Konzentrationen vorhanden ist, die etwa die Hälfte der beim Menschen vorhandenen Werte von rund 280–380 µmol/l erreichen (13). Ähnlich hohe Werte treten bei nucleinsäurenreicher Fütterung auch beim Dalmatiner auf (4), der daneben weitere Vorzüge aufweist. Wie sich schon frühzeitig herausgestellt hatte (14), werden beim Menschen 30–40 % der Harnsäure extrarenal in den Intestinaltrakt exkretiert. Die Beantwortung der Frage, ob beim Dalmatiner ein ähnlicher Weg vorhanden ist, lag dieser Arbeit als hauptsächliches Ziel zugrunde. Das erforderte eine quantitative Charakterisierung des Endstoffwechsels exogener Purine und ihrer Eliminationswege. Außerdem werden exogene Einflüsse auf den Harnsäurespiegel im Plasma untersucht, über die hier ebenfalls berichtet wird.

## Material und Methoden

### *Versuchstiere und Fütterung*

Die Untersuchungen wurden an 8 adulten, reinrassigen Dalmatinern (je 4 männliche und weibliche) durchgeführt. Diese erhielten in einem Gruppen-Periodenversuch entweder eine purinarme Kontroldiät oder isoenergetische und N-äquivalente Diäten mit steigendem Puringehalt (4). Die Fütterung erfolgte täglich um 8 Uhr ad libitum, Wasser stand während der ganzen Versuchszeit zur Verfügung.

### *Xylit-Infusion*

Um den Einfluß von Xylit auf den Harnsäurespiegel zu prüfen, erhielten die Tiere über eine Flügelkanüle (1,1 × 19 mm) in der Vorderarmvene 100 ml/h physiologische Kochsalzlösung oder eine Xylit-Lösung (Xylit 10 %ig, Pfrimmer, Erlangen) in einer Dosierung von 0,5 g Xylit pro kg Lebendmasse über 1 h infundiert. Der Abfall des Hämatokrit-Wertes betrug bei NaCl-Infusion 6,6–7,9 %, bei Xylitinfusion 2,1–6,5 %. Die Werte wurden auf den Anfangswert korrigiert.

### *Probenentnahme*

Blutproben aus der Vorderarmvene wurden bei frequenter Entnahme mittels Dauerkanüle (1,1 × 1,9 mm, Surflo, Terumo, Japan) gewonnen und in heparinisierten Röhrchen (Sarstedt, Nümbrecht) aufgefangen. Zur Gewinnung von 24-h-Harn-

proben wurden die Tiere in Stoffwechselkäfigen gehalten und die Proben in einem Thymol enthaltenden Gefäß gesammelt. In den Isotopenversuchen erfolgte die Entnahme von Harnproben mittels eines Blasenkatheters (8 Charrier, Rüscher, Rommelshausen).

#### *Infusion von $^{14}\text{C}$ -Harnsäure*

Zur Ermittlung der metabolischen Flüsse erhielten 4 Tiere (D, G: männlich; H, B: weiblich) auf Niederpurin- (D, H) bzw. Hochpurindiät (B, G) eine Dauerinfusion von ( $2\text{-}^{14}\text{C}$ )-Harnsäure (0,2–0,9 kBq/kg u. min) in physiologischer Kochsalzlösung mit 10 ml/h mittels eines Katheters in der V. jugularis (cavafix MT 134, Braun, Melsungen) über 8 h infundiert. Die Entnahme von Blutproben erfolgte in der Plateauphase von 5–8 h.

#### *Exhalationsradiometrie*

Die exspirierte Luft wurde von 5–6 h mittels einer Kopfhaube aus Plexiglas bei einem Luftdurchsatz von  $0,9 \text{ m}^3/\text{h}$  gesammelt und in ein Exhalometer (Friescke & Höpfner, Erlangen) geleitet. In diesem erfolgte die kontinuierliche Messung von  $\text{CO}_2$  mit UR-Spektrometrie und von  $^{14}\text{C}$  mit Methandurchflußzählung.

#### *Analytische Methoden*

Purinverbindungen in den Diäten wurden nach enzymatischer Fraktionierung mittels Phasenumkehr-HPLC (18) bestimmt. Zur Harnsäurebestimmung im Blutplasma (15) diente der Uricquant-Test (Boehringer, Mannheim). Die Bestimmung von Allantoin erfolgte mit einer HPLC-Methode (17). Zur Ermittlung der spezifischen Aktivität werden Harnsäure und Allantoin mittels HPLC mit einer Bondapak-TM/C18-Säule getrennt und die  $^{14}\text{C}$ -Radioaktivität im Flüssigkeitsszintillationszähler (Tricarb, Packard, Frankfurt) gemessen.

#### *Statistische Methoden*

Soweit nicht anderes vermerkt, werden die Ergebnisse als Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) angegeben. Lineare Regressionen und Korrelationskoeffizienten (Pearson) wurden nach Sachs (16) berechnet.

### **Ergebnisse**

#### *Einflüsse auf die Plasmaharnsäure und die renale Purinausscheidung*

Die Tiere reagierten auf steigende Purinaufnahmen mit zunehmenden Harnsäurekonzentrationen im Plasma, die 5 Stunden nach der Futteraufnahme den Maximalwert erreichten und sich nach weiteren 5 Stunden wieder dem Ausgangswert annäherten (Abb. 1). Im Gegensatz dazu kam es nach Aufnahme der purinarmen Kontrolldiät zu einer Erniedrigung der unmittelbar vor dem Futterverzehr (o) maximalen Harnsäurewerte. Da die Tiere nur einmal pro Tag Futter erhielten, befanden sie sich vor der Fütterung in einem katabolen Stoffwechselzustand, der durch die Energiezufuhr wieder aufgehoben wurde.

Auch durch intravenöse Infusion einer Xylit-Lösung ließ sich eine signifikante Zunahme der Harnsäurekonzentration im Plasma auf mehr als doppelt so hohe Werte erzielen (Abb. 2). Der Anstieg des Harnsäurespiegels ( $y$ ,  $\mu\text{mol/l}$ ) stand dabei in einer linearen Beziehung zum Xylit-Dosisstrom  $x$  ( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )

$$y = 0,23x - 59,9; \quad r = 0,881; \quad p < 0,01 \quad (n = 7).$$

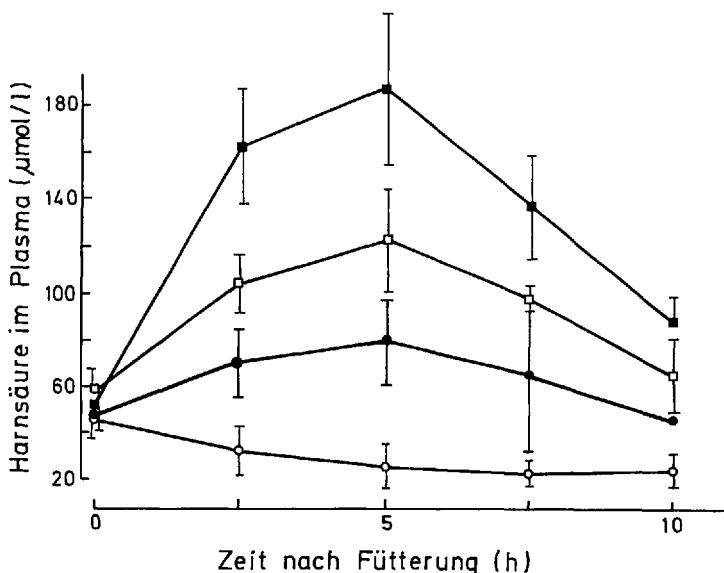


Abb. 1. Zeitlicher Verlauf des Plasma-Harnsäurespiegels ( $x \pm SD$ ) nach der Aufnahme von Mahlzeiten mit verschiedenen Puringehalten bei 8 Tieren: 0,62 (○); 4,37 (●); 8,61 (□) und 12,34 (■) mmol Purine.

Da Dalmatiner außer Harnsäure auch Allantoin ausscheiden, war die Frage von Interesse, ob diese beiden Purinkataboliten in einem konstanten Verhältnis zueinander stehen oder je nach Fütterungsbedingungen und Alter in wechselnden Proportionen auftreten. Wie in Tabelle 1 zusammengefaßt, geht der maßgebliche Einfluß auf das Harnsäure-Allantoin-Verhältnis ebenso wie auf die renale Ausscheidung der Purinmetaboliten von der Purinaufnahme aus. Alterseinflüsse machen sich weniger stark bemerkbar, sind aber bei Welpen auf Milchnahrung im Vergleich zu adulten Tieren bei berechneter purinfreier Kost bzw. bei sehr geringer Purinaufnahme durchaus erkennbar.

Bei purinreicher Ernährung ist der relativ hohe Harnsäure-Anteil bei den Jungtieren gegenüber den Adulten ebenfalls auffällig. Als mögliche Ursache kann eine noch nicht voll entwickelte Kapazität der Uricase oder des verantwortlichen Transportsystems angenommen werden. Im übrigen ist erkennbar, daß bei geringer Purinaufnahme der endogene Purinanteil noch überwiegt, während bei hoher Purinzufuhr die Ausscheidung fast mit der Aufnahme übereinstimmt. Bei maximalem Purinverzehr war offenbar die Verdaulichkeit herabgesetzt oder die extrarenale Ausscheidung erhöht.

Der quantitative Einfluß der Purinaufnahme mit der Nahrung auf die renale Ausscheidung von Harnsäure und Allantoin geht aus den beiden in Abbildung 3 gezeigten Regressionsgeraden hervor. Für purinfreie Ernährung ergab sich die errechnete Ausscheidung von Harnsäure und Allantoin zu  $1,81 \pm 0,27$  mmol bzw.  $1,72 \pm 0,22$  mmol im 24-h-Harn. Diese Anteile von zusammen 3,53 mmol/d dürften der endogenen Purinausscheidung

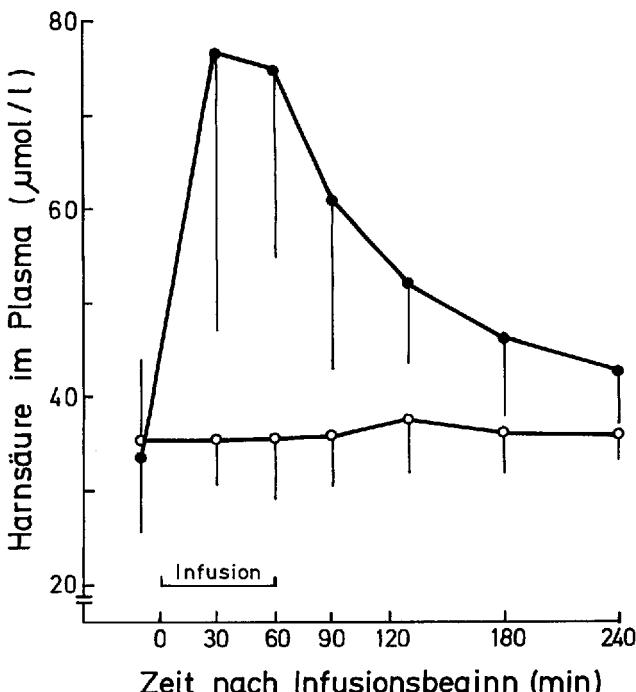


Abb. 2. Zeitlicher Verlauf des Plasma-Harnsäurespiegels ( $x \pm SD$ ) nach i.v. Infusion von Xylitolösung oder physiologischer NaCl-Lösung bei 7 Tieren: Xylit (●), NaCl (○).

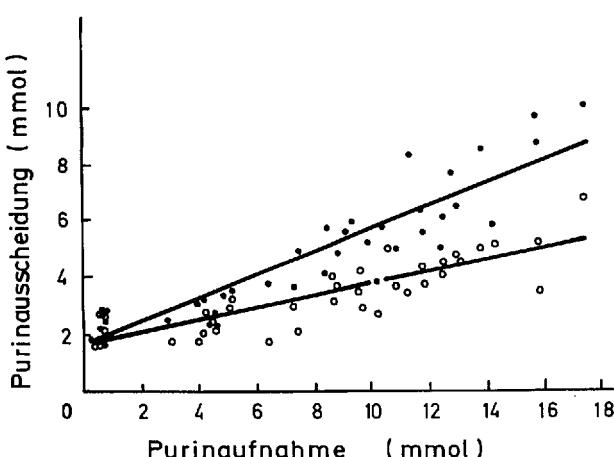


Abb. 3. Beziehungen zwischen der Purinaufnahme pro Tag und der renalen Ausscheidung von Harnsäure und Allantoin bei 8 Tieren in je 8 Sammelperioden ( $\Delta 24$  h): Harnsäure (●)  $y = 0,369x + 1,805$ ;  $r = 0,952$ ;  $p < 0,001$ ; Allantoin (○)  $y = 0,204x + 1,717$ ;  $r = 0,901$ ;  $p < 0,001$ .

Tab. 1. Einfluß von Ernährung und Alter auf die renale Purinausscheidung und auf das molare Verhältnis der Purinkataboliten im Harn.

Tiere (n)	Purinaufnahme mmol/d	renale Purinausscheidung mmol/d	Harnsäure	Allantoin	Quotient mol %
Welpen (5) <sup>a</sup>	0	- <sup>b</sup>	33,4	66,6	0,50
	0 <sup>c</sup>	3,5 <sup>c</sup>	51,3	48,7	1,05
	0,62 ± 0,09	4,42 ± 0,44	52,7	47,3	1,11
Adulte (8)	4,37 ± 0,67	5,36 ± 0,05	54,3	45,7	1,19
	8,61 ± 1,53	8,65 ± 1,12	62,2	37,8	1,64
Welpen (5) <sup>d</sup>	12,40	- <sup>b</sup>	64,3	35,7	1,80
	12,82 ± 2,77	10,67 ± 1,76	60,6	39,4	1,54

<sup>a</sup>) 21 d alt auf Milchnahrung

<sup>b</sup>) nicht ermittelt

<sup>c</sup>) aus der Regression errechnet

<sup>d</sup>) 98 d alt auf Purindiat

zuzuschreiben sein. Wie ersichtlich, stieg mit zunehmender Purinzufluhr die Harnsäureausscheidung stärker als die Allantoinausscheidung. Die zugehörigen Regressionskoeffizienten von  $0,369 \pm 0,074$  und  $0,204 \pm 0,042$  ergaben für die Harnsäure-Ausscheidung eine 1,8fach höhere Zunahme pro aufgenommene Purinmenge (mmol). Aus der Summe beider Regressionskoeffizienten (= 0,573) geht hervor, daß je mmol aufgenommenes Purin nur 57,3 % zur renalen Ausscheidung gelangten. Demnach wurde ein Anteil von rund 43 % der aufgenommenen Purine nicht verdaut bzw. verdaut, aber nicht absorbiert bzw. absorbiert, aber extrarenal eliminiert.

#### *Ermittlung der extrarenalen Purinexkretion*

Um die extrarenale Ausscheidung von Purinmetaboliten zu ermitteln, erhielten 4 Tiere nach mehrwöchiger Adaptation an eine purinarmer (D, H) bzw. purinreiche (B, G) Diät im Anschluß an eine Testmahlzeit eine Dauerinfusion von ( $2\text{-}^{14}\text{C}$ ) Harnsäure zur Berechnung der Eintrittsraten im Steady state (Plateauphase). Gleichzeitig wurde die renale Ausscheidung von Harnsäure und Allantoin nach Sammlung des Blasenharns mittels eines Katheters bestimmt. Aus der Eintrittsraten und der renalen Elimination wurde die extrarenale Elimination berechnet. Die Messung von  $^{14}\text{CO}_2$  in der Expireationsluft während der Plateauphase gab Aufschluß über denjenigen Anteil intestinal exkretierter Purinmetaboliten, der im Darm mikrobiell zu  $\text{CO}_2$  abgebaut und nach Absorption über die Ausatmungs luft eliminiert wurde.

In Tabelle 2 ist neben der Körpermasse zur Zeit des Versuchs die Gesamt- $\text{CO}_2$ -Produktion (Exhalation) angegeben, die als Maß für die Stoffwechselaktivität verwendet werden kann. Obwohl beide Paare die gleiche mittlere Körpermasse aufwiesen, differierten die Tiere D und H beträchtlich. Tier H hatte am Versuchstag eine beträchtlich höhere Stoff wechselrate und einen erheblich stärkeren Appetit (Purinaufnahme) als Tier D. Auffällig ist, daß die  $\text{CO}_2$ -Produktion bei den Tieren auf purinreicher Diät deutlich unter den Werten purinarm ernährter Tiere lag. Infolge der unterschiedlichen Purinaufnahme in Form der Testmahlzeit zu Versuchsbeginn wiesen bei dem purinarm ernährten Paar auch die Eintrittsraten und die renalen Eliminationsraten der Metaboliten Unterschiede auf. Die hohen Eliminationsraten bei H bewirkten offensichtlich relativ niedrige Pool-Größen. Die großen Gruppenunterschiede bleiben davon unberührt.

Die Daten beider Paare sind in Abbildung 4 als Schema der metabolischen Flüsse zusammengefaßt. Von der Brutto-Eintrittsrate der Harnsäure wurden bei purinarmer und purinreicher Ernährung 19,6 % bzw. 36 % zu Allantoin umgesetzt und 18,2 % bzw. 34 % als solches renal eliminiert. Unter denselben Bedingungen der Purinaufnahme gelangten 2,9 % bzw. 8,5 % (Harnsäure + Allantoin) des Brutto-Harnsäure-Zuflusses zur extrarenalen Elimination, 0,003 % bzw. 1,0 % wurden nach intestinaler Reabsorption als Purin- $\text{CO}_2$  mit der Ausatmungsluft abgegeben. Allerdings unterschieden sich darin die Tiere B und G sehr beträchtlich. Ergänzend zu Tabelle 2 und Abbildung 4 ist hier zu vermerken, daß bei den 4 Tieren im Mittel 84 % (80–87 %) der infundierten  $^{14}\text{C}$ -Radioaktivität in Form der exkretierten  $^{14}\text{C}$ -Verbindungen wiedergefunden wurden.

Tab. 2. Metabolische Flüsse von Purinkataboliten bei purinarmer und purinreicher Ernährung während intravenöser Dauerinfusion von ( $2\text{-}^{14}\text{C}$ ) Harnsäure (Plateau-Phase).

	purinarm D	H	purinreich B	G
Körpermasse (kg)	26,0	16,0	20,5	21,5
$\text{CO}_2$ -Produktion ( $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )	602	713	522	535
Purinaufnahme (mmol) <sup>a</sup>	0,33	0,81	29,64	22,10
Poolgröße ( $\mu\text{mol}$ ) <sup>b</sup>				
harnsäure	289,4	211,2	768,3	827,0
Allantoin	209,7	142,4	476,0	753,1
Eintrittsrate ( $\text{nmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )				
Harnsäure (HS)	133	274	713	730
Allantoin (AL)	25	55	263	258
Transfer HS in AL (%)	19	20	37	35
Renale Eliminationsrate ( $\text{nmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )				
Harnsäure	102	220	420	411
Allantoin	22	51	248	242
Extrarenale Eliminationsrate ( $\text{nmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )				
Harnsäure	6	(-1)	30	61
Allantoin	3	4	15	16
Exhalationsrate ( $\text{nmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )				
Purin- $\text{CO}_2^{\text{c}}$	0,015	0,023	0,905	13,517

<sup>a</sup>) in der zu Versuchsbeginn aufgenommenen Testmahlzeit

<sup>b</sup>) berechnet für einen Verteilungsraum von 33 % der Körpermasse (2)

<sup>c</sup>) aus Harnsäure + Allantoin nach intestinaler Exkretion und mikrobiellem Abbau

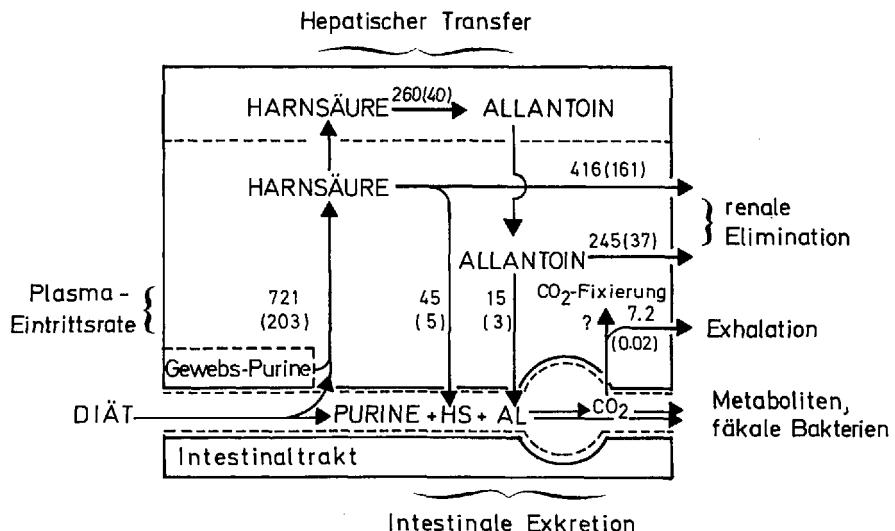


Abb. 4. Metabolische Flüsse von Purinkataboliten ( $\text{nmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) bei purinärmer (Werte in Klammern) und purinreicher Ernährung (vgl. Tab. 2).

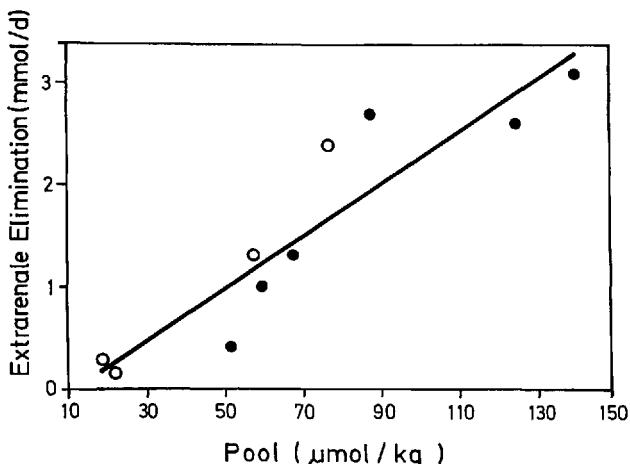


Abb. 5. Beziehung zwischen der Pool-Größe pro kg Körpermasse und der extrarenalen Elimination von Purinkataboliten bei Dalmatinerhund (○) und Mensch (●), Werte nach [10]):  $y = 0,026 \times -0,32$ ;  $r = 0,919$ ;  $p < 0,001$ .

Um die extrarenale Exkretion der Purinmetaboliten einer vergleichenden Bewertung zu erschließen, wurden die für Harnsäure + Allantoin erhaltenen absoluten Raten (mmol/d) gegen die auf die Körpermasse bezogene Pool-Größe aufgetragen (Abb. 5) und in demselben Diagramm entsprechenden Werten vom Menschen gegenübergestellt. Dabei ergab sich eine lineare Regression, die trotz der geringen Anzahl der Werte eine sehr gute Korrelation ( $r = 0,919$ ) aufwies. Daraus ist zu entnehmen, daß die extrarenale Exkretion von Purinmetaboliten hauptsächlich vom Plasma-Pool derselben abhängt und daß in dieser Hinsicht keine Spezies-Unterschiede bestehen.

## Diskussion

Exogene Einflüsse auf den Harnsäurespiegel im Plasma machen sich beim Dalmatiner in ähnlicher Weise bemerkbar wie beim Menschen. So resultierte aus den in Abbildung 1 gezeigten Untersuchungen eine Zunahme der Harnsäure im Plasma von  $1,7 \mu\text{mol l}^{-1} \text{kg}^{-0,75}$  pro g aufgenommene Nucleinsäuren – ein fast identischer Wert, wie er mit  $1,9 \mu\text{mol l}^{-1} \text{kg}^{-0,75}$  von freiwilligen Versuchspersonen bekannt ist (21). Die Summe der beteiligten Prozesse der Absorption, Metabolisierung und Elimination macht sich offenbar bei Dalmatiner und Mensch in dem gleichen Einfluß auf den Plasma-Harnsäurespiegel bemerkbar. Ebenso ergab sich nach Xylit-Infusion ein Anstieg der Harnsäure im Plasma der Dalmatiner von  $230 \mu\text{mol/l}$  pro g Xylit, das pro kg Körpermasse und Stunde infundiert wurde. Der entsprechende am Menschen ermittelte Wert beläuft sich auf  $200 \mu\text{mol/l}$  (3). Zieht man außerdem in Betracht, daß wie beim Menschen so auch beim Dalmatiner männliche Individuen einen signifikant höheren Harnsäurespiegel aufweisen als weibliche (4), so ergeben sich trotz anders-

artiger funktioneller Voraussetzungen für den Harnsäuregehalt im Plasma von Mensch und Dalmatiner recht ähnliche Folgen. Hingegen werden Unterschiede besonders beim Allantoin deutlich, dessen Anteil im Plasma des Menschen mit 0,9 mol% (13) weit unter dem von adulten Dalmatinern mit 38–49 mol% liegt (Tab. 1). Der steigende Harnsäure-Anteil bei erhöhter Purinaufnahme ist nicht nur auf die beschränkte Kapazität des hepatischen Transportsystems (5) zurückzuführen, sondern auch auf den hemmenden Effekt steigender Uracilkonzentrationen (7), wie er für das unspezifische Transportsystem in Hunde-Erythrozyten nachzuweisen war (20). Im übrigen weist Allantoin bei purinreicher Ernährung gegenüber Harnsäure eine doppelt so hohe Halbwertszeit (81 bzw. 38 min) auf (6).

Die renale Elimination endogener Purine ist beim Dalmatiner mit 159 µmol/kg deutlich höher als beim Menschen auf purinfreier Diät mit 25 µmol (10). Darin zeigt sich vor allem der Einfluß der renalen Reabsorption von Harnsäure beim Menschen, allerdings auch die beachtenswerte extrarenale Elimination. Schon Sorensen (14) hatte die intestinale Exkretion von Harnsäure beim Menschen mit 1,2 mmol/d beziffert. Die entsprechenden absoluten Werte beim Dalmatiner auf purinarmer und purinreicher Diät betrugen für Harnsäure + Allantoin 0,18 bzw. 1,8 mmol/d. Das ist im oberen Bereich mehr als beim Menschen. Nur wenn diese Menge auf die hohe renale Eliminationsrate des Dalmatiners bezogen wird, erscheint der Prozentwert wesentlich geringer. Löffler et al. (10) haben beim Menschen für purinfreie und sehr purinreiche Ernährung Werte von 0,85 bzw. 2,38 mmol/d ermittelt. Demnach führen hohe Puringaben bei Dalmatiner und Mensch zu einer ähnlich hohen extrarenalen (intestinalen) Exkretion von Purinkataboliten. Die Beziehung zum relativen Plasma-Pool der Purinkataboliten (Abb. 5) unterstreicht diese gute Vergleichbarkeit.

Insgesamt ist der Dalmatiner damit nicht nur ein brauchbares Tiermodell für ernährungsbedingte Hyperurikämie und Hyperurikosurie, sondern ebenso für die extrarenale Exkretion von Purinkataboliten. Die Beobachtung, daß bei bestimmten Familien Harnsäure renal nicht reabsorbiert wird, was zu erniedrigten Harnsäurekonzentrationen im Plasma führt, wurde als „Dalmatian Dog Syndrome in Man“ charakterisiert. Möglicherweise gewinnt der Dalmatiner erst dann eine nahezu perfekte Modellnatur, wenn es gelungen ist, die Genexpression für das renale Harnsäure-Transportsystem beim Menschen außer Kraft zu setzen, so wie es die Evolution beim Dalmatiner vollzogen hat.

#### Literatur

1. Benedict SR (1916) Uric acid in its relation to metabolism. Harvey lect 11:346
2. Bianchi R, Vitali L, Clarico R (1979) Uric acid metabolism in normal subjects and in gouty patients by chromatographic measurement of <sup>14</sup>C-uric acid in plasma and urine. Metabolism 28:1105
3. Förster H, Hartmann H (1977) Zum Zusammenhang zwischen Kohlenhydrat- und Purinstoffwechsel. Infusionstherapie 4:48
4. Gaebler S, Maier J, Tiemeyer W, Giesecke D (1981) Über den Einfluß von Diäten mit definiertem Nucleinsäuren- und Puringehalt auf den Harnsäurespiegel im Blutplasma von Dalmatiner-Hunden. Zbl Vet Med A 28:494
5. Giesecke D, Tiemeyer W (1984) Defect of uric acid uptake in Dalmatian dog liver. Experientia 40:1415

6. Giesecke D, Gaebler S, Stangassinger M (1989) Quantification and kinetics of purine catabolism in Dalmatian dogs at low and high purine intakes. *Comp. Biochem. Physiol* 92 B:631
7. Giesecke D, Gallenmüller P, Tiemeyer W, Gropp J (1990) Einflüsse purinreicher Ernährung auf Gewichtsentwicklung, Kataboliten im Blutplasma und den Harnsäuretransport von Erythrocyten – eine Modellstudie an Hunden. *Z Ernährungswiss* 29:135
8. Kleiber M (1961) The fire of life – an introduction to animal energetics. John Wiley Inc., New York
9. Klemperer FW, Trimble HC, Hasting AB (1958) The uricase of dogs including the Dalmatian. *J biol Chem* 125:449
10. Löffler W, Gröbner, Medina R, Zöllner N (1982) Influence of dietary purines on pool size, turnover and excretion of uric acid during balance conditions. *Res exp. Med* 181:113
11. Michaelis DCF (1785) Herrn Abt Spallanzani's Versuche über das Verdauungs-Geschäfte des Menschen und verschiedener Thier-Arten. Verlage der Dykischen Buchhandlung, Leipzig
12. Roche-Ramel FC (1977) Excrétion rénale de l'acide urique. *J physiol Paris* 73:891
13. Schreiber G, Tiemeyer W, Flurer C, Zucker H (1986) Purine metabolites in serum of higher primates, including man. *Int J Primatol* 7:521
14. Sorensen LB (1959) The elimination of uric acid in man studied by means of <sup>14</sup>C-labelled uric acid. *Scand J clin Lab Invest* 12, Suppl 54
15. Scheibe P, Bernt E, Bergmeyer HU (1974) Harnsäure-Farbtest mit Uricase und Katalase. In: Bergmeyer HU (Hrsg) Methoden der enzymatischen Analyse. 3. Aufl Verlag Chemie, Weinheim, S 2002
16. Sachs L (1972) Statistische Auswertungsmethoden. Springer, Berlin
17. Tiemeyer W, Giesecke D (1982) Quantitative determination of allantoin in biological fluids by reversed-phase high-pressure liquid chromatography. *Analyt Biochem* 123:11
18. Tiemeyer W, Erbersdobler H, Giesecke D (1981a) Charakterisierung der Nucleinsäurenfraktion und Aminosäuren muster in Einzeller-Proteinen als potentielle Nahrungsmittel. *Z Lebensm Unters Forsch* 173:301
19. Tiemeyer W, Gaebler S, Giesecke D (1981b) HPLC-Analytik von Nucleinsäuren in Nahrungsmitteln sowie von Nucleinsäuremetaboliten in Stoffwechseluntersuchungen. *Landw Forschg, Sonderheft* 38:11
20. Tiemeyer W, Hoferer K, Giesecke D (1986) Uric acid uptake in erythrocytes of Beagle and Dalmatian dogs. *Comp. Biochem. Physiol* 85A:413
21. Zöllner N, Griebsch A, Gröbner W (1972) Einfluß verschiedener Purine auf den Harnsäurestoffwechsel. *Ernährungsumschau* 3:79

Eingegangen 26. Juli 1990

Für die Verfasser:

Prof. Dr. Giesecke, Institut für Tierphysiologie, Veterinärstraße 13, 8000 München 22