

Die Entstehung der Harnsäure aus freien Purinbasen.

Von

Martin Krüger und Julius Schmid.

(Aus der medicinischen Klinik der Universität Breslau.)

(Der Redaction zugegangen am 21. Januar 1902.)

Nachdem die alte Ansicht über die Entstehung der Harnsäure aus Zerfallprodukten des Eiweisses durch mannigfache experimentelle Untersuchungen als unrichtig erkannt worden war, legten theoretische Betrachtungen über die nahe chemische Verwandtschaft zwischen Harnsäure und den früher als «Xanthinbasen» bezeichneten Purinbasen den Gedanken nahe, dass diese Körper auch physiologisch in genetischem Zusammenhange ständen.

Obwohl dahin zielende Versuche zunächst ein negatives Resultat ergaben, forderte die Beobachtung von A. Kossel, dass die in allen Zellkernen vorkommenden und einen wesentlichen Bestandtheil derselben bildenden Nucleine die Purinbasen in hydrolytisch abspaltbarer Form, und zwar in beträchtlicher Menge enthalten, zu erneuten Versuchen auf. Kossel sprach die Ansicht aus, dass die Harnsäure aus den Purinbasen der Nucleine, vielleicht mit Hypoxanthin als Zwischenstufe, entstehen möchte.

Den ersten experimentellen Beweis für den Uebergang von Purinbasen in Harnsäure hat Horbaczewski erbracht, indem er aus nucleinhaltigen Organen durch Digestion mit Blut, je nachdem er bei Ausschluss oder bei Anwesenheit von Sauerstoff arbeitete, Purinbasen oder Harnsäure erhielt. Horbaczewski schliesst aus seinen Versuchen, dass nicht das Nuclein als solches, sondern nur das Kernnuclein zerfallender Zellen, vor allen der Leucocyten, das Material zur

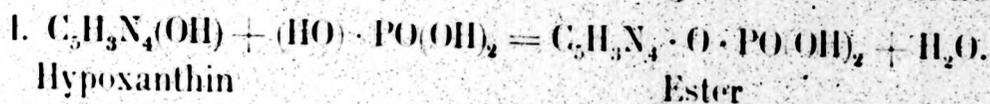
Bildung der Harnsäure liefere, dass demnach mit Vermehrung der Harnsäureausscheidung auch ein vermehrter Zerfall von Leucocyten Hand in Hand geht.

Die weiteren von Horbaczewski selbst angestellten Versuche hätten ihm an der Richtigkeit seiner Ansicht zweifeln lassen sollen: Er verfütterte nämlich aus Milzpulpa hergestelltes Nuclein, also ein chemisches Präparat, an Menschen und Kaninchen und erzielte bei beiden eine vermehrte Harnsäureausscheidung. Somit hat Horbaczewski die zunächst an absterbenden Organen gemachten Versuche mit gleichem Erfolge auf den lebenden Organismus übertragen. Er scheut sich aber, die aus diesem Versuche sich als nächstliegend ergebende Folgerung, welche dem Nuclein als solchem die Harnsäurevermehrung zuschreiben muss, zu ziehen; vielmehr spricht er zur Rettung seiner ursprünglichen Theorie dem Nuclein leucotactische Wirkung zu, d. h. die Fähigkeit, eine vermehrte Bildung und einen vermehrten Zerfall der Leucocyten zu bewirken, so dass schliesslich doch wieder das Kernnuclein das direkte Material für die Harnsäure liefern würde.

Weintraud, der mit vielen Anderen die letzteren Versuche von Horbaczewski, den Einfluss nucleinreicher Nahrung auf die Harnsäureausscheidung, nachgeprüft und bestätigt hat, findet aber nach solcher Nahrung keine bemerkenswerthe Steigerung der Verdauungsleucocytose. Hiernach muss angenommen werden, dass ganz allgemein die basenhaltigen Nucleine die Quelle der Harnsäure sind, gleichgültig, ob diese Nucleine zum Aufbau von Zellkernen verwendet sind oder als Nährstoffe die Blutbahn durchlaufen.

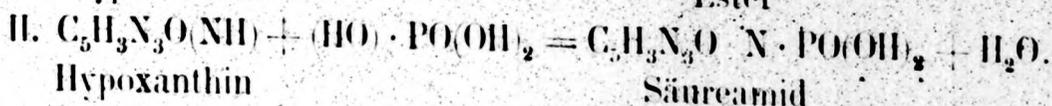
Gemeinsam an der Auffassung von Horbaczewski und Weintraud ist aber, dass die Harnsäure nur durch Oxydation derjenigen Purinbasen entsteht, welche im Molekül der Nucleine und Nucleinsäuren vorhanden sind. Nun wissen wir aber aus Kossel's Untersuchungen, dass in den genannten chemischen Verbindungen die Purinbasen nicht die basischen Antheile salzartiger Körper darstellen, sondern erst nach hydrolytischer Spaltung nachweisbar sind, dass sie somit in festerer Bindung sich befinden müssen. Welcher Art diese Bindung ist,

darüber haben die bisherigen Versuche keinen Aufschluss gegeben. Aller Wahrscheinlichkeit nach werden jedoch die Basen unter Austritt von einem Molekül Wasser mit der Phosphorsäure der Nucleine verkuppelt sein, entweder zu esterartigen Verbindungen, indem eine Hydroxylgruppe der Purinbasen, oder zu säureamidartigen Verbindungen, indem eine Amino- oder Iminogruppe der Basen mit einer Hydroxylgruppe der Phosphorsäure reagiert, wie folgende Formeln zeigen:



Hypoxanthin

Ester



Hypoxanthin

Säureamid

Es drängt sich nunmehr die Frage auf: Ist für die Oxydation der Purinbasen zu Harnsäure die Art der Bindung nothwendig, wie sie im Molekül der Nucleine und Nucleinsäuren vorhanden ist, oder können auch freie Basen in Harnsäure übergehen?

Nach den Ergebnissen der früheren Versuche war die erste Frage entschieden mit »ja« zu beantworten. Denn, wie schon erwähnt, hatten ja alle Fütterungsversuche mit freien Purinbasen in Bezug auf Erhöhung der Harnsäureausscheidung ein völlig negatives Resultat ergeben. Erst Minkowski gelang es vor einigen Jahren, die für die Entstehung der Harnsäure ausserordentlich wichtige Beobachtung zu machen, dass beim Menschen bis 50% des verfütterten freien Hypoxanthins zu Harnsäure oxydirt wird.

Doch nur dem freien Hypoxanthin kommt diese Eigenschaft zu. Freies Guanin und Adenin haben keinerlei Einfluss auf Harnsäurebildung: beim Xanthin ist die Frage noch unerledigt. Freies Guanin erzeugt nach Kerner und Stadthagen weder bei Hunden und Kaninchen, noch auch nach Burian und Schur beim Menschen eine Harnsäurevermehrung; ebenso wenig geht nach Kossel und Minkowski Adenin in Harnsäure über.

Nucleine dagegen, welche Guanin enthalten, wie das aus Pankreas, und solche, welche Guanin und Adenin enthalten, wie die aus Lachsmilch, steigern regelmässig die Harnsäureausfuhr. Besonders beweisend für die verschiedene Wirkung

freien Guanins und Adenins gegenüber denselben Basen als Bestandtheilen von Nucleinen ist der Versuch von Minkowski, bei welchem er nach Verfütterung von Thymus und Lachsmilch die Harnsäure vermehrt fand, dagegen nicht, wenn er die hydrolytischen Spaltungsprodukte jener Nährstoffe eingab, wenn also die Purinbasen durch Kochen mit Säuren unter Aufnahme von Wasser aus den Molekülen der Nucleine abgetrennt waren und die Eigenschaft und Wirkungsweise freier Basen erlangt hatten.

Hiernach gewinnen also Adenin und Guanin nur als Theile des Nucleinmoleküls die Fähigkeit der Oxydirbarkeit zu Harnsäure, während beim Hypoxanthin, als der einzigen von allen Nucleinbasen, diese Eigenschaft der freien Base selbst zukommt und in keiner Weise durch den Eintritt derselben in ein Nucleinmolekül beeinflusst werden soll. Nach Jerome steigert nämlich Hypoxanthinnuclein die Harnsäureausfuhr nicht in höherem Grade als freies Hypoxanthin.

Bei Durchsicht der zuletzt mitgetheilten Resultate ergibt sich nach unserer Ansicht eine Reihe von Widersprüchen, von denen nur die beiden folgenden erwähnt werden sollen:

1. Wenn aus den Versuchen mit freiem Guanin und Adenin einerseits und mit guanin- und adeninhaltigem Nuclein andererseits mit Sicherheit hervorgeht, dass nur die feste Vereinigung der Basen mit den Molekülen der Nucleine denselben die Möglichkeit des Ueberganges in Harnsäure gibt, so soll es nach dem Versuche von Jerome beim Hypoxanthin gleichgültig sein, ob freie oder im Nuclein gebundene Base verabreicht wird. Man sollte doch erwarten, dass, wenn schon freies Hypoxanthin bis zu 50% in Harnsäure verwandelt wird, dies in noch weit höherem Maasse bei Hypoxanthinnuclein der Fall sein müsste.

2. Ist dagegen die Beobachtung richtig, dass hypoxanthinhaltiges Nuclein nicht mehr Harnsäure liefert als freies Hypoxanthin, so ist wiederum unverständlich, weshalb freies Guanin und Adenin absolut keine Harnsäure liefern sollen, trotzdem doch die Stoffwechselversuche mit guanin- und adeninhaltigem Material die Oxydirbarkeit der genannten Basen zu Harnsäure bewiesen haben.

Eine Erklärung der genannten Widersprüche ergibt sich aus der Annahme, dass die eine der beiden Beobachtungen unrichtig ist, entweder die von Jerome, welche die Gleichwerthigkeit freien und gebundenen Hypoxanthins in Bezug auf Harnsäurebildung behauptet, oder jene, nach welcher die freien Basen Guanin, Adenin und Xanthin ohne Einfluss auf Harnsäureausscheidung sein sollen.

Wir haben uns zunächst mit der letzteren Frage beschäftigt und durch Stoffwechselversuche mit den drei genannten Nucleinbasen am Menschen die bisherigen Resultate einer Nachprüfung unterzogen.

Vor Beschreibung des experimentellen Theiles sollen noch zwei Möglichkeiten erörtert werden, welche zur Erklärung der Ausnahmestellung, die das Hypoxanthin unter den Nucleinbasen einnimmt, dienen können.

Erstens wäre es denkbar, dass Hypoxanthin, wie Horbaczewski für sein Nuclein angenommen hatte, eine leucocytische Wirkung ausübt: dann müsste mit der erhöhten Bildung und dem vermehrten Zerfall von Leucocyten auch eine grössere Phosphorsäureausscheidung einhergehen.

Ferner könnte das Hypoxanthin, wenn es im thierischen Organismus auch nicht bis zum Nuclein oder bis zur Nucleinsäure aufgebaut wird, doch durch Paarung mit Phosphorsäure die in den Molekülen jener complicirten Verbindungen vorhandene und für den Uebergang der Basen in Harnsäure erforderliche Bindung eingehen. Ein solches Verhalten des Hypoxanthins müsste aller Wahrscheinlichkeit nach gleichfalls eine Aenderung des Phosphorsäurestoffwechsels zur Folge haben.

Die Synthese des Hypoxanthins zu einem Phosphorsäureester würde auf eine leichtere Esterificirbarkeit dieser Base im Gegensatz zu den anderen Nucleinbasen hinweisen. Hierfür spricht die Existenz des Carnins, einer von Weidel im Fleischextract entdeckten Verbindung, welche gleichfalls nichts anderes als ein Ester des Hypoxanthins sein dürfte und für welche bei den übrigen Nucleinbasen jedes Analogon fehlt.

Von diesem Gesichtspunkt aus mag hier zunächst das

Resultat des Versuches vorweggenommen werden, welcher zur Prüfung der beiden eben erwähnten Hypothesen ausgeführt wurde. Es ergab sich, dass freies Hypoxanthin in einer Menge von je 1,5 g, an zwei aufeinanderfolgenden Tagen einem Menschen verabreicht, absolut keine Steigerung der Leucocytenzahl herbeiführte, obwohl dieselbe Menge der Base, derselben Versuchsperson verabreicht, eine auf 4 Tage sich erstreckende Vermehrung der Harnsäure bewirkte, welche am 2. Tage das $3\frac{1}{2}$ fache des normalen Werthes erreichte. Da auch eine Aenderung im Phosphorsäurestoffwechsel nicht wahrzunehmen war, so ist der Uebergang des Hypoxanthins in Harnsäure offenbar ein direkter.

Hiermit soll selbstverständlich nicht gesagt werden, dass durch einfache Anlagerung zweier Atome Sauerstoff (was beim Vergleich der Constitutionsformeln beider Körper sich als naheliegendster Umwandlungsmodus ergibt) aus Hypoxanthin Harnsäure entsteht; vielmehr wird der thierische Organismus sich bei einem solchen Oxydationsprocesse wohl einer Reihe bisher unbekannter labiler Zwischenglieder bedienen, welche allmählich zum Endgliede, der Harnsäure, überleiten. Die Bezeichnung »direkter Uebergang« soll vielmehr nichts Anderes zum Ausdruck bringen, als dass Hypoxanthin nicht wie die übrigen Nucleinbasen die hochmolekularen Verbindungen des Nucleins und der Nucleinsäure als Vorstufen bei der Bildung der Harnsäure nöthig hat.

I. Der Einfluss des Hypoxanthins auf die Leucocytose und die Phosphorsäureausscheidung.

Die Versuchsperson war derselbe Fr. Fr., welcher sich M. Krüger und J. Schmid zu den Versuchen über Wirkung des Caffeins und Theobromins auf Harnsäure- und Purinbasenausfuhr zur Verfügung gestellt hatte. Er erhielt eine eiweissarme und kohlehydratreiche Kost, bestehend aus 1 Liter Milch, 300 g Milchreis, 350—375 g Brod plus Semmel, 60 g Butter und $\frac{1}{2}$ Liter Bier.

Vom 5. Tage an war das Verhältniss von Gesamtstickstoff zu Phosphorsäureanhydrid ein constantes geworden und

betrug während der nächsten 7 Tage $(3,5-3,9):1$, im Mittel $3,7:1$.

Tabelle I.

| Tag | Harnmenge | Ges.-N. | P ₂ O ₅ | Ges.-N:P ₂ O ₅ | Bemerkungen |
|---------------------------|-----------|---------|-------------------------------|--------------------------------------|--|
| 1. | 835 ccm. | 5,75 g | 1,120 g | 5,1:1 | |
| 2. | 895 | 2,55 | 0,600 | 4,25:1 | |
| 3. | 1030 | 5,93 | 1,565 | 3,8:1 | |
| 4. | 670 | 5,32 | 1,750 | 3,0:1 | |
| 5. | 310 | 5,55 | 1,425 | 3,9:1 | |
| 6. | 675 | 5,91 | 1,570 | 3,8:1 | |
| 7. | 460 | 4,43 | 1,130 | 3,9:1 | |
| 8. | 760 | 5,16 | 1,354 | 3,8:1 | |
| 9. | 320 | 4,17 | 1,178 | 3,5:1 | |
| 10. | 400 | 5,60 | 1,530 | 3,7:1 | |
| 11. | 520 | 5,85 | 1,583 | 3,7:1 | |
| Mittel vom 3.-11. Tag | 572 ccm. | 5,32 g | 1,454 g | 3,7:1 | |
| 12. | 500 ccm. | 5,18 g | 1,413 g | 3,7:1 | Am 11. und 12. Versuchstage Morgens um 1 ² 7 Uhr je 1,5 g Hypoxanthin eingegeben. |
| 13. | 520 | 5,86 | 1,459 | 4,0:1 | |
| Mittel vom 12.-13. Tag | 510 ccm. | 5,52 g | 1,436 g | 3,85:1 | |

Die mittlere Ausscheidung an Phosphorsäureanhydrid betrug 1,454 g.

Als darauf am 11. und 12. Versuchstage Morgens um 1²7 Uhr, vor dem ersten Frühstück, je 1,5 g Hypoxanthin gegeben wurde, nahm die Phosphorsäureausscheidung in keiner Weise zu; sie betrug im Mittel der beiden nächsten Tage um einige Milligramme weniger, 1,436 g; während die Stickstoffausfuhr, der Erwartung entsprechend, etwas zunahm. Das Verhältniss von Gesamtstickstoff zu Phosphorsäureanhydrid war während des ersten Tages, nach Eingabe von Hypoxanthin genau dasselbe, wie an den vorhergehenden Tagen, nämlich: $3,7:1$, und stieg am 2. Tage auf $4,0:1$.

Hypoxanthin ist daher ohne Einfluss auf den Phosphorsäurestoffwechsel.

Aus Tabelle II, in welcher die Leucocytenzahlen angegeben sind, ergibt sich ferner, dass eine Vermehrung der letzteren nach Eingabe von Hypoxanthin nicht eingetreten ist.

Tabelle II. Leucocytenzahl.

| | | 8. Tag | 9. Tag | 10. Tag | *11. Tag | *12. Tag | 13. Tag | 14. Tag |
|-------------|-----------------------------------|--------|--------|---------|----------|----------|---------|---------|
| Morgens | 8 ³ / ₄ Uhr | — | 6 800 | 6 800 | 7 700 | 6 700 | 6 200 | 6 400 |
| | 11 ³ / ₄ „ | — | 10 300 | — | — | 7 600 | 8 200 | — |
| Nachmittags | 1 ¹ / ₂ „ | — | — | 9 800 | 9 800 | 10 000 | — | — |
| | 4 ¹ / ₂ „ | — | — | 8 100 | 10 200 | 9 600 | — | — |
| | 7 ¹ / ₂ „ | 11 000 | 10 400 | 11 000 | 8 400 | 8 600 | 8 800 | — |

Wenn demnach Hypoxanthin keinen vermehrten Zerfall der Leucocyten bewirkt und ferner auch nicht durch Paarung mit Phosphorsäure diejenige esterartige Verbindung liefert, welche im Molekül der hypoxanthinhaltigen Nucleinsäure angenommen werden muss, so kann man nur mit Minkowski annehmen, dass der Uebergang der Purinbase in Harnsäure ein direkter ist.

II. Einwirkung von Hypoxanthin, Adenin, Xanthin und Guanin auf Harnsäure- und Basenausscheidung.

Nach Berechnung von Burian und Schur¹⁾ sind bei dem Minkowski'schen Versuche der Verfütterung von Hypoxanthin beim Menschen 48,6% der Base in Harnsäure umgewandelt. Bei Wiederholung des Versuches fanden die genannten Autoren fast dieselbe Zahl (46,2%²⁾). Sie schliessen daraus, dass die Individualität der Versuchsperson auf die Grösse des Bruchtheils des Nahrungspurin-N, der in Harnpurin-N übergeht, keinen bestimmten Einfluss hat. Da uns die Verallgemeinerung eines nur auf Grund zweier, vielleicht zufällig übereinstimmender Versuche gewonnenen Resultates doch zu gewagt erschien, so haben wir gleichfalls — wie der

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiologie, 80, 280.

²⁾ l. c. S. 316.

Ausfall des Experimentes zeigt, war dies nicht überflüssig den Minkowski'schen Versuch wiederholt, um die Grösse des Ueberganges von Hypoxanthin in Harnsäure auch bei unserer Versuchsperson kennen zu lernen und mit der nach Adenin eventuell auftretenden vergleichen zu können.

Die Versuchsperson erhielt eine fleischfreie Kost, welche vom vierten Tage an — an den ersten drei Tagen waren 2 Eier weniger verabreicht — bestand aus: 6 Eiern, 1 Liter Milch, 60 g Butter, 400—420 g Brod plus Semmel und $\frac{1}{2}$ Liter Bier.

Die Bestimmung der Harnsäure und Purinbasen geschah nach der in dieser Zeitschrift, Bd. XXXII, S. 105, erwähnten Methode.

Es wurden stets Doppelanalysen ausgeführt, deren Mittel in den folgenden Tabellen aufgenommen sind.

Abgesehen vom ersten Tage, an welchem die Harnsäureausscheidung zweifellos noch unter der Wirkung der vorhergegangenen Fleischdiät stand, betrug die tägliche Harnsäurestickstoffmenge 0,1385—0,1624 g, im Mittel 0,1533 g; die Menge des Basenstickstoffes war im Mittel 0,0154 g und das Verhältniss von Gesamtstickstoff zu Harnsäurestickstoff 71,1:1.

Tabelle III.

| Tag | Harnmenge | Ges.-N. | Harnsäure-N | Basen-N | Ges.-N H-N | H-N B-N | Bemerkungen |
|-------------------------|-----------|---------|-------------|----------|---------------|------------|-------------|
| 1. | 760 ccm. | 9,76 g | 0,1810 g | 0,0154 g | 53,9:1 | 11,7:1 | |
| 2. | 910 » | 9,54 » | 0,1425 » | 0,0152 » | 66,9:1 | 9,4:1 | |
| 3. | 1175 » | 9,70 » | 0,1410 » | 0,0165 » | 68,8:1 | 8,5:1 | |
| 4. | 715 » | 10,90 » | 0,1624 » | 0,0164 » | 67,1:1 | 9,9:1 | |
| 5. | 1065 » | 11,27 » | 0,1505 » | 0,0159 » | 74,8:1 | 9,4:1 | |
| 6. | 800 » | 10,96 » | 0,1529 » | 0,0166 » | 71,7:1 | 9,2:1 | |
| 7. | 760 » | 11,01 » | 0,1548 » | 0,0138 » | 71,1:1 | 11,2:1 | |
| 8. | 760 » | 10,22 » | 0,1385 » | 0,0134 » | 73,8:1 | 10,3:1 | |
| 9. | 790 » | 10,98 » | 0,1604 » | 0,0162 » | 68,4:1 | 9,9:1 | |
| Mittel vom 4.-9. Tag | 815 ccm. | 10,89 g | 0,1533 g | 0,0154 g | 71,1:1 | 10,0:1 | |

Interessant ist ein Vergleich dieser Zahlen mit denjenigen,¹⁾ welche sich bei derselben Versuchsperson nach Verabreichung einer Kost, die ausser Milch, Eiern, Fett und Kohlehydraten noch 250 g Fleisch (Kalbsschnitzel, Schinken, Wurst oder gehacktes Rindfleisch) enthielt, ergaben:

| | Ges.-N | H-N | B-N | Ges.-N H-N |
|-------------------------------|---------|----------|----------|---------------|
| Fleischfreie Kost | 10,89 g | 0,1533 g | 0,0154 g | 71,1 : 1 |
| Fleischhaltige Kost | 11,98 | 0,2220 | 0,0166 | 53,7 : 1 |

Während beim Uebergang von fleischfreier zu fleischhaltiger Kost und annähernd gleichem Gehalte des Harnes an Gesamtstickstoff der Basenstickstoff derselbe geblieben ist, zeigt der Harnsäurestickstoff die beträchtliche Zunahme von 0,0687 g N = 0,2061 g Harnsäure, welche Steigerung nach den Versuchen von Minkowski auf den Hypoxanthingehalt des Fleisches zurückzuführen ist.

Am 10. und 11. Tage erhielt unsere Versuchsperson bei unveränderter fleischfreier Nahrung je 1,5 g reines Hypoxanthin, welches aus Adenin — aus Theelauge herrührend — durch Einwirkung salpetriger Säure dargestellt war.

Tabelle IV.

| Tag | Harn- menge | Ges.-N | H-N | B-N | Ges.-N H-N | H-N B-N | Bemerkungen |
|-------------------------------|----------------|---------|----------|----------|---------------|------------|---|
| 10. | 770 ccm. | 10,95 g | 0,3276 g | 0,0163 g | 33,4 : 1 | 20,1 : 1 | Am 10. und 11. Tage wurden je 1,5 g Hypoxanthin eingegeben. |
| 11. | 1050 | 11,64 | 0,5409 | 0,0184 | 21,5 : 1 | 29,4 : 1 | |
| 12. | 885 | 10,75 | 0,3168 | 0,0155 | 33,9 : 1 | 20,4 : 1 | |
| 13. | 780 | 10,41 | 0,1986 | 0,0131 | 52,5 : 1 | 15,2 : 1 | |
| 14. | 605 | 9,68 | 0,1562 | 0,0131 | 61,9 : 1 | 11,9 : 1 | |
| 15. | 610 | 9,31 | 0,1463 | 0,0150 | 63,6 : 1 | 9,8 : 1 | |
| Mittel vom 10. bis 13. Tag | 871 ccm. | 10,94 g | 0,3460 g | 0,0158 g | 35,3 : 1 | 21,3 : 1 | |

Wie aus der Tabelle ersichtlich, steigt schon während

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XXXII, S. 107.

des ersten Tages der Harnsäurestickstoff auf das Doppelte des normalen Werthes, erreicht am zweiten Tage sogar den drei und einhalbfachen Werth, um am dritten Tage auf den des ersten Tages zurückzugehen. An allen drei Tagen machte sich die Steigerung der Harnsäureausscheidung schon durch das Auftreten eines reichlichen Sedimentes bemerkbar, welches am vierten Tage fehlte, obwohl auch da noch die Harnsäure vermehrt war.

Burian und Schur haben bei ihrem schon erwähnten Versuche¹⁾ der Hypoxanthinverfütterung gleichzeitig auf die Basenausscheidung ihr Augenmerk gerichtet, eine Vermehrung des Basenstickstoffes aber nicht constatiren können. Bei unserem Versuche dagegen scheint eine solche, wenn auch nur in dem sehr geringen Betrage von 2 bis höchstens 3 mg, stattgefunden zu haben, so dass etwa 0,15% bis höchstens 0,25% des verfütterten Hypoxanthins zur Erhöhung der Basenstickstoffausfuhr beitragen würde.

Die Oxydation des Hypoxanthins zu Harnsäure war bei unserem Versuche vollständiger, als bei den von Minkowski, Burian und Schur angestellten Experimenten.

3 g Hypoxanthin, mit einem Gehalte von 1,236 g Stickstoff, treiben den normalen Harnsäurestickstoff von 0,1533 g während vier Tagen auf den mittleren Werth 0,346 g. Die absolute Zunahme an Harnsäurestickstoff ist demnach $\frac{1}{4}$ (0,3460 — 0,1533) g = 0,7708 g, oder mit anderen Worten: 62,3% des verfütterten Hypoxanthins sind in Harnsäure übergegangen.

Das Adenin hat Kossel²⁾ bei Hunden mit dem Erfolge verfüttert, dass er einen Theil desselben im Harne wiederfinden konnte. Auf eine harnsäurevermehrende Wirkung hin hat zuerst Minkowski³⁾ diese Base untersucht. Obwohl das Adenin dem Hypoxanthin constitutionell sehr nahe steht, obwohl es sowohl durch chemische Agentien, wie durch bakterielle Wirkung in den letzteren Körper übergeht und man den gleichen Vorgang auch im Organismus höherer Thiere erwarten

1) l. c. S. 315.

2) Diese Zeitschrift. Bd. XII, S. 241.

3) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., 41, S. 387.

sollte, ist nach den Ergebnissen von Minkowski sein Verhalten von dem des Hypoxanthins völlig verschieden. Während Hypoxanthin beim Hunde in geringer Menge, etwa zu 4^o/_o, die Harnsäure steigert und der Hauptmenge nach, wenigstens zu 77^o o, Allantoin liefert — beim Menschen entsteht dieser Körper nicht —, ist nach Verabreichung von Adenin weder eine Zunahme der Harnsäureausscheidung noch das Vorhandensein von Allantoin zu constatiren. Um so bemerkenswerther ist daher, dass Adenin in der Hundeniere eigenthümliche pathologische Veränderungen erzeugt, welche sich durch Ablagerung sphärischer, Harnsäure oder harnsaure Salze enthaltender Gebilde kennzeichnen.

Im Gegensatze zum Hypoxanthin, welches vom Menschen und Hunde in grossen Mengen ohne Schädigung vertragen wird, ruft das Adenin beim Hunde ausserdem starke Entzündungen der Darmschleimhaut und besonders des Duodenums hervor. Aus diesen Gründen hat Minkowski von einem Versuche mit Adenin am Menschen Abstand genommen.

Nun ist aber der Abbau und die Intensität der physiologischen Wirkung ein und derselben Purinbase bei den einzelnen Thiergattungen durchaus verschieden, und die Resultate, welche beispielsweise am Hunde erhalten sind, dürfen daher nicht ohne Weiteres auf das Kaninchen übertragen werden.

Nachdem Herr Dr. Schittenhelm¹⁾ die relativ geringe Giftigkeit des Adenins bei Kaninchen festgestellt hatte, trugen wir keine Bedenken, die Versuche auch am Menschen auszuführen. Zunächst nahm der eine von uns (Kr.) täglich geringere Dosen von 0,1—0,4 g Adenin, später folgte eine dreitägige Periode, während welcher täglich 0,9 g in Dosen von 0,3 g genommen wurde, ohne dass irgend welche Beschwerden sich bemerkbar machten.

Hiernach konnten unserem Patienten am 16. Versuchstage unbedenklich 3 Mal 0,1 g verabreicht werden. Der Erfolg war gegenüber den Ergebnissen der Minkowski'schen Experimente am Hunde ein völlig unerwarteter: die Harnsäure-

¹⁾ Ueber die von ihm angestellten Versuche wird von Herrn Dr. Schittenhelm an anderer Stelle demnächst berichtet werden.

ausscheidung war ebenso wie nach Verabreichung von Hypoxanthin vermehrt.

Um jeden Versuchsfehler auszuschliessen und vor Allem auch die Steigerung der Basenausfuhr deutlicher zu machen, wurde derselbe Versuch am 20. Versuchstage, nachdem Harnsäure- und Basenstickstoff wieder auf die normalen Werthe gesunken waren, noch einmal, aber mit der doppelten Menge Adenins, 0,6 g, wiederholt. Das Resultat war das gleiche: Vermehrung der Harnsäure und Basen.

Tabelle V.

| Tag | Harnmenge | Ges.-N | H-N | B-N | Ges.-N H-N | H-N B-N | Bemerkungen |
|-----|-----------|---------|----------|----------|---------------|------------|---------------|
| 16. | 680 ccm. | 10,52 g | 0,1782 g | 0,0195 g | 59,0 : 1 | 9,1 : 1 | 0,3 g Adenin |
| 17. | 850 » | 11,30 » | 0,1791 » | 0,0156 » | 63,1 : 1 | 11,5 : 1 | |
| 18. | 940 » | 11,30 » | 0,1536 » | 0,0146 » | 73,5 : 1 | 10,5 : 1 | |
| 19. | 530 » | 8,60 » | 0,1267 » | 0,0161 » | 67,9 : 1 | 7,9 : 1 | |
| 20. | 840 » | 12,96 » | 0,2234 » | 0,0269 » | 58,0 : 1 | 8,3 : 1 | 3,02 g Adenin |
| 21. | 625 » | 9,85 » | 0,1777 » | 0,0144 » | 55,4 : 1 | 12,3 : 1 | |
| 22. | 785 » | 10,78 » | 0,1620 » | 0,0158 » | 66,5 : 1 | 10,2 : 1 | |
| 23. | 725 » | 10,91 » | 0,1366 » | 0,0144 » | 79,8 : 1 | 9,4 : 1 | |

In Versuch I sind nach Genuss von 0,3 g Adenin mit einem Gehalte von 0,1554 g Stickstoff 0,0507 g des letzteren als Harnsäurestickstoff und 0,0041 g als Basenstickstoff zur Ausscheidung gelangt.

In Versuch II sind von den 0,3108 g Stickstoff der 0,6 g Adenin 0,1032 g als Harnsäurestickstoff und 0,0115 g als Basenstickstoff im Harne wieder erschienen.

In Procenten ausgedrückt gehen 32,6—33,0% des Adenins in Harnsäure über und 2,6—3,7% passiren, jedenfalls unverändert, den Organismus.

Die Umwandlung des Adenins in Harnsäure ist thatsächlich eine grössere, als die obigen Zahlen angeben. Denn von den fünf Stickstoffatomen des Adeninmoleküls muss das nach E. Fischer's Nomenclatur in 6-Stellung, und zwar in Amidogruppe befindliche Atom, da die Oxydation zu Harnsäure sich

im menschlichen Organismus unter Erhaltung des Purinkerns vollzieht, abgespalten werden. Daher kommen bei der Berechnung von Adenin auf Harnsäure nur vier Atome des Basenmoleküles in Betracht und sind die erhaltenen Zahlen mit $\frac{5}{4}$ zu multipliciren, was die Werthe **40,7%** und **41,2%** ergibt.

Ob unter den unbekanntem Stoffwechselprodukten des Adenins beim Menschen sich Allantoin befindet, haben wir aus Mangel einer Methode, welche zur Bestimmung der geringen zu erwartenden Allantoinmengen geeignet wäre, nicht zu entscheiden vermocht.

Fütterungsversuche mit Xanthin mit Bezug auf die Vermehrung der Harnsäure und der Purinbasen im Harn sind bisher nur zwei gemacht worden, beide mit negativem Erfolge: von Nencki und Sieber¹⁾ an einem Hunde, von Krüger und Salomon²⁾ an einem Kaninchen.

Wenn trotzdem als wahrscheinlich angenommen wird, dass Xanthin ebenso wie Hypoxanthin die Eigenschaft, in Harnsäure überzugehen, besitzt, so geschieht dies wohl nur auf Grund der Vermuthung, dass bei der Bildung von Harnsäure aus Hypoxanthin Xanthin als Zwischenprodukt auftritt. Aber selbst wenn die Oxydation des Hypoxanthins zu Harnsäure durch direkte Anlagerung von zwei Atomen Sauerstoff erfolgen sollte, so würde ausser Xanthin noch ein zweiter Körper, der sich nur durch die Stellung der Sauerstoffatome unterscheiden würde, aber jedenfalls vom Xanthin selbst verschieden wäre, als Zwischenprodukt in Betracht kommen. Da ferner über den Verlauf jener Oxydation im menschlichen und thierischen Organismus bisher nichts bekannt ist, und man über dieselbe daher die mannigfaltigsten Vorstellungen sich machen kann, so konnte auch die etwaige Umwandlung von Xanthin in Harnsäure nicht durch theoretische Erwägungen, sondern nur auf experimentellem Wege bewiesen werden.

Am 24. Tage erhielt unsere Versuchsperson dreimal 0,5 g Xanthin. Thatsächlich war am Tage der Eingabe und dem

¹⁾ Pflüger's Archiv, Bd. 31, S. 347.

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XXXI, S. 184 Anm.).

darauffolgenden eine vermehrte Ausscheidung der Harnsäure, als auch in geringem Maasse der Basen eingetreten.

Tabelle VI.

| Tag | Harn- menge | Ges.-N | H-N | B-N | Ges.-N H-N | H-N B-N | Bemerkungen |
|-----|----------------|---------|----------|----------|---------------|------------|---|
| 24. | 850 ccm. | 11,00 g | 0,1877 g | 0,0186 g | 58,6 : 1 | 10,1 : 1 | Am 24. Tage wurden 3,05 g Xanthin eingegeben. |
| 25. | 635 " | 9,83 " | 0,1752 " | 0,0178 " | 56,1 : 1 | 9,9 : 1 | |
| 26. | 720 " | 10,36 " | 0,1505 " | 0,0164 " | 68,8 : 1 | 9,2 : 1 | |
| 27. | 700 " | 11,30 " | 0,1470 " | 0,0156 " | 76,8 : 1 | 9,4 : 1 | |

Nach den Zahlen der Tabelle VI sind von 0,5520 g Stickstoff, welche in 1,5 g Xanthin enthalten sind, 0,0563 g in Harnsäurestickstoff und 0,0056 g in Basenstickstoff des Harnes übergegangen: das heisst: Xanthin liefert 10,2% Harnsäure und 1% Basen.

Das Guanin hat Kerner¹⁾ in einer Menge von 25 g während vier Tagen an zwei Kaninchen verfüttert, ohne eine Zunahme der Harnsäure constatiren zu können. Da er sich aber zur Bestimmung der Harnsäure der alten unbrauchbaren Methode von Heintz und Schwanert — Versetzen des Harnes mit Salzsäure — bedient hat, so ist sein Versuch nicht entscheidend. Stadthagen²⁾ fand bei einem Hunde nach Eingabe von 6 g Guanin weder die Harnsäure, noch die Basenausfuhr vermehrt. Zu demselben Resultate führten zwei von Burian und Schur³⁾ am Menschen angestellte Versuche: der einen Versuchsperson, einer 25jährigen Hysterica, wurden im Verlaufe von 3 Tagen 7,1 g Guanin, der anderen, einer 19jährigen chlorotischen Patientin, an einem Tage 1,1 g verabreicht.

Um so auffallender ist daher das Ergebniss des von uns angestellten Experimentes. Obwohl uns nur 0,61 g Guanin zur Verfügung stand, welches in einmaliger Dosis am 28. Ver-

1) Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 103, S. 249.

2) Virchow's Arch., Bd. 109, S. 416.

3) Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 80, S. 317.

suchstage eingegeben wurde, war ein Anwachsen der ausgeschiedenen Harnsäure unverkennbar.

Tabelle VII.

| Tag | Harnmenge | Ges.-N | H-N | B-N | Ges.-N H-N | H-N B-N | Bemerkungen |
|-----|-----------|--------|----------|----------|---------------|------------|---------------|
| 28. | 575 ccm. | 9,97 g | 0,1598 g | 0,0158 g | 62,4 : 1 | 10,1 : 1 | Am 28. Tage |
| 29. | 670 | 10,36 | 0,1758 | 0,0162 | 58,9 : 1 | 10,8 : 1 | 0,61 g Guanin |
| 30. | 1145 | 10,14 | 0,1462 | — | 69,4 : 1 | — | eingegeben. |

Wenn die absolute Zunahme an Harnsäurestickstoff am zweiten Tage nach der Eingabe der Base gegenüber dem Durchschnittswerte der ersten sechs Normaltage auch nur 0,0225 g beträgt, so darf andererseits nicht vergessen werden, dass kein einziger der als normal anzusehenden Harnsäurestickstoffwerthe die Zahl 0,1624 g übersteigt, mithin 0,1758 g (s. Tabelle) zweifellos schon eine Mehrausscheidung bedeutet.

Bemerkenswerth ist jedoch, dass, wie aus der Tabelle ersichtlich, dieses geringe Ansteigen der Harnsäure erst am zweiten Tage nach der Eingabe des Guanins erfolgt, während die anderen drei Basen, Hypoxanthin, Adenin und Xanthin, ihre Wirkung schon am Tage ihrer Verabreichung selbst ausüben.

Aus diesem Grunde, sowie in Anbetracht der abweichenden Resultate von Burian und Schur, welche trotz Verwendung bedeutend grösserer Mengen an Guanin keine Aenderung im Stoffwechsel der Purinkörper wahrnehmen konnten, erscheint eine Wiederholung dieses Versuches erforderlich. Aus Mangel an Material haben wir von dieser Wiederholung zunächst Abstand nehmen müssen.

Als Resultate der vorliegenden Versuche am Menschen ergaben sich:

1. Der Uebergang des Hypoxanthins in Harnsäure ist ein direkter, da es weder eine leucotactische Wirkung zeigt, noch eine Aenderung im Phosphorsäurestoffwechsel bewirkt, welche bei einer Synthese der Base zu Nuclein oder wenigstens zu den Vorstufen des letzteren zu erwarten wäre.

2. Denselben Einfluss auf die Harnsäureausscheidung wie Hypoxanthin zeigen auch Adenin und Xanthin und wahrscheinlich auch Guanin.

3. Ein geringer Theil des verfütterten Adenins und Xanthins trägt zur Vermehrung der Purinbasen bei. Derselbe ist beim Hypoxanthin so gering, dass er nur 0,15—0,25% selbst nach Genuss grosser Mengen der Base beträgt. Nach Verabreichung von Guanin ist in Uebereinstimmung mit den Angaben von Burian und Schur eine Veränderung der normalen Basenausfuhr nicht wahrzunehmen.

Die oben angegebenen procentischen Zahlen für die Umwandlung der Purinbasen in Harnsäure sind unter der Voraussetzung berechnet worden, dass die verfütterten Körper auch völlig resorbirt werden. Diese Annahme wird vermuthlich beim Hypoxanthin und Adenin zutreffend sein: bei den schwerlöslichen Basen, dem Xanthin und vor Allem dem Guanin, erscheint jedoch eine vollkommene Resorption ausgeschlossen: ein grosser Theil derselben wird vielmehr unverändert mit den Fäces ausgeschieden werden. Ist dies der Fall, so werden bei den beiden letzten Basen die procentischen Umwandlungswerthe, unter denen doch nur das Verhältniss des in Harnsäure verwandelten Theiles der Basen zur resorbirten Menge derselben verstanden werden kann, bedeutend grösser sein.

Bei Wiederholung der vorliegenden Versuche soll daher gleichzeitig der Resorptionscoefficient der einzelnen Purinbasen bestimmt werden.

Erst wenn auf diese Weise das Verhalten der freien Purinkörper im menschlichen Organismus nach allen Richtungen hin erforscht ist, wird die Entscheidung der Frage in Betracht kommen, ob die, sei es esterartige, sei es säureamidartige Bindung der Basen im Molekül des Nucleins und der Nucleinsäure einen steigernden Einfluss auf die Oxydation zu Harnsäure ausübt, oder ob dieser Vorgang unabhängig von der Bindungsart bei freien und gebundenen Basen in gleich intensiver Weise stattfindet.

Die im Vorhergehenden beschriebenen Versuche wurden während der Monate September und October 1900 ausgeführt.