

Die Herkunft der endogenen Harnpurine bei Mensch und Säugetier.

Vorläufige Mitteilung.

Von

Richard Burian.

Mit einer Kurvenzeichnung.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Leipzig.)

(Der Redaktion zugegangen am 11. Januar 1905.)

Die im nachstehenden kurz besprochenen, noch nicht völlig abschließenden Versuche sind bereits im Jahre 1900 ausgeführt und neben anderen einschlägigen Beobachtungen in meiner (ungedruckten) Habilitationsschrift niedergelegt. Ihre eingehendere Beschreibung soll erst nach Veröffentlichung der dritten von mir gemeinsam mit H. Schur durchgeführten Untersuchung erfolgen. Zu einer vorläufigen Mitteilung in dem gegenwärtigen Zeitpunkte sehe ich mich nur dadurch veranlaßt, daß jetzt immer häufiger für die endogene Harnsäure — auf Grund unzulänglicher Versuche oder gar auf Grund bloßer Spekulation — eine nichtoxydative Entstehung angenommen wird.

Die Frage nach der Herkunft der endogenen Harnpurine des Menschen und der Säugetiere ist bisher noch nicht in befriedigender Weise beantwortet. Nach der Hypothese von Horbaczewski — in ihrer heute gebräuchlichen Fassung — stammen die Purinbasen, welche die endogene Harnsäure liefern, aus den Nucleoproteiden abgestorbener Zellen insbesondere zugrunde gegangener Leucocyten, als der vergänglichsten Zellen des menschlichen Körpers. Und in der Tat: wenn im Organismus durch Zellzerfallsprozesse Purinbasen in Freiheit gesetzt werden, so müssen diese Purinbasen wohl zweifellos durch die im Körper weit verbreitete Xanthinoxidase in Harn-

säure umgewandelt werden, ganz ebenso wie die von außen eingeführten Purinbasen. Keineswegs sicher oder auch nur wahrscheinlich ist es aber, daß die Zellzerfallsprozesse im menschlichen Körper de norma umfangreich genug sind, um täglich die für die Bildung von **0,3—0,6 g** endogener Harnsäure (= **0,1—0,2 g N**) erforderlichen Purinbasenmengen liefern zu können. Diesbezügliche Versuche, die ich in Gemeinschaft mit H. Schur ausgeführt habe, und die erst in unserer dritten Untersuchung mitgeteilt und daher hier nicht erörtert werden sollen, ergaben, daß dies wahrscheinlich bei weitem nicht der Fall ist, sondern daß vermutlich nur ein sehr kleiner Teil der endogenen Harnsäure aus den Nucleoproteiden zerfallener Zellen, speziell abgestorbener Leukocyten hervorgeht.

Wirklich haben mich denn auch weitere Experimente, welche die Harnpurinausscheidung des Menschen bei Muskelruhe und Muskeltätigkeit betrafen, und ganz besonders Versuche über den Purinstoffwechsel des überlebenden Hundemuskels, zu der Überzeugung geführt, daß für die endogene Harnsäure noch eine andere, weitaus ergiebigere Quelle existiert: die Purinbasen (Hypoxanthin), die im Stoffwechsel des lebenden Muskels kontinuierlich gebildet werden.

A. Das Verhalten der menschlichen Harnpurinausscheidung nach Muskelarbeit.

Die **24 stündige** endogene Harnpurinausscheidung des Menschen wird durch Muskelarbeit nicht erheblich verändert;¹⁾ trotzdem sprechen aber bereits vereinzelte in der Literatur verzeichnete Beobachtungen dafür, daß die Muskeltätigkeit auf die Harnsäureausfuhr doch nicht ohne Einfluß ist.²⁾ Tatsächlich

¹⁾ Herter und Smith New-York med. Journ. 1892, S. 617. — Sherman, Journ. of the Amer. Chem. Soc., Bd. 25, S. 1159. — Rockwood, Amer. Journ. of Physiol., Bd. 12, S. 38.

²⁾ Vgl. insbesondere Sivén, Skandin. Arch., Bd. 11, S. 123, der in seiner bekannten Arbeit berichtet (S. 130—133 und 148), daß die rein endogene Harnsäureausscheidung nachts stets geringer ist, als bei Tag — eine Erscheinung, die Sivén bereits vermuten ließ, «daß die Harnsäurebildung im Zusammenhange mit der Muskelarbeit steht».

lassen die **Stundenwerte** der Harnpurinausscheidung einen solchen Einfluß sehr deutlich erkennen. Man führt die Experimente vorteilhaft am Hungernden aus, weil hier die störende Einwirkung der Nahrungsaufnahme wegfällt und sich die stündliche Harnsäure- und Purinbasenausscheidung deshalb — etwa von der 15. Hungerstunde ab — auf ein fast ganz konstantes Niveau einstellt (Hungerstandard der Harnpurinausfuhr.¹⁾ Läßt man die Versuchsperson nun, nachdem dieser Zustand einige Zeit angedauert hat, während einer Stunde intensive Muskelarbeit leisten, so erfolgt hiernach eine stundenlang anhaltende bedeutende Steigerung der stündlichen Harnpurinwerte, die anfangs (in der Arbeitsstunde und eventuell auch in der ersten nachfolgenden Ruhestunde) hauptsächlich die Purinbasen, nachher aber vorwiegend die Harnsäure des Harnes betrifft. Das Harnsäuremaximum tritt meist in der zweiten Stunde nach Beendigung der Muskelarbeit ein. Allmählich sinkt dann die Harnpurinausscheidung wieder auf das Standardniveau ab, das sie gewöhnlich nach 4—5 Stunden neuerdings erreicht. Ja später scheint sie sogar noch unter jenes Niveau herabzugehen; hierauf deutet der Umstand, daß der Standardwert der Harnpurinausfuhr, wenn gleich zu Beginn des Hungerns eine starke Muskelanstrengung statt hatte, stets kleiner (z. B. selbst nur halb so groß) gefunden wird, als bei Hunger ohne vorausgegangene Muskelanstrengung. Aus diesem Verhalten dürfte es sich wohl erklären, weshalb der Effekt der Muskeltätigkeit in den 24 stündigen Werten niemals mit voller Deutlichkeit zum Ausdruck kommt: die Steigerung wird eben durch eine nachträgliche Herabsetzung wieder mehr oder weniger vollständig ausgeglichen.

Einige Beispiele für das Gesagte bringt Tabelle I. Zu dieser Tabelle ist folgendes zu bemerken. Die Versuchsperson war in allen vier Experimenten der Verfasser. An dem Tage, der dem eigentlichen Experimente voranging, wurde in Versuch a und b Muskelruhe eingehalten, in Versuch c und d dagegen durch anstrengendes Turnen und mehrstündige Radfahrt stark ermüdende Muskelarbeit verrichtet. An demselben Tage wurde in jedem der vier Versuche um 2 Uhr nachmittags zum letzten Male eine (purinfreie) Mahlzeit eingenommen.

¹⁾ Vgl. auch Mareš, Arch. slaves de biologie, Bd. 3, S. 207.

Tabelle I.

Stunde	Experimente nach vorausgehender Muskelruhe						Experimente nach vorausgehender Muskelanstrengung					
	Versuch a			Versuch b			Versuch c			Versuch d		
	Harnmenge	Harnpurin-N	mg	Harnmenge	Harnpurin-N ¹⁾	mg	Harnmenge	Harnpurin-N ¹⁾	mg	Harnmenge	Harnpurin-N	mg
	ccm	mg	mg	ccm	mg	mg	ccm	mg	mg	ccm	mg	mg
6—7	36	15,6	14,3	47	11,3	3,0	33	7,3	8,2	25	7,3	0,9
7—8	41	15,8	14,5	63	11,6	2,9	24	7,5	8,5	24	7,4	1,0
8—9	53	15,0	14,7	79	11,4	3,1	34	7,4	8,5	30	7,3	1,2
9—10	28	14,2	12,6	42	8,0	4,6	27	- 10,2	8,9	19	5,4	3,5
10—11	36	35,3	19,0	64	10,6	8,4	50	23,0	22,7	37	16,0	6,7
11—12	52	25,9	25,7	112	18,2	7,5	64	22,1	24,5	54	22,2	2,3
12—1	44	19,0	20,4	142	16,0	4,4	48	10,4	15,6	40	13,7	1,9
1—2	50	15,9	16,7	74	13,3	3,4	37	8,3	10,0	50	9,0	1,0

¹⁾ In Versuch b und d ist der Harnpurin-N als Summe von Harnsäure-N und Purinbasen-N berechnet.

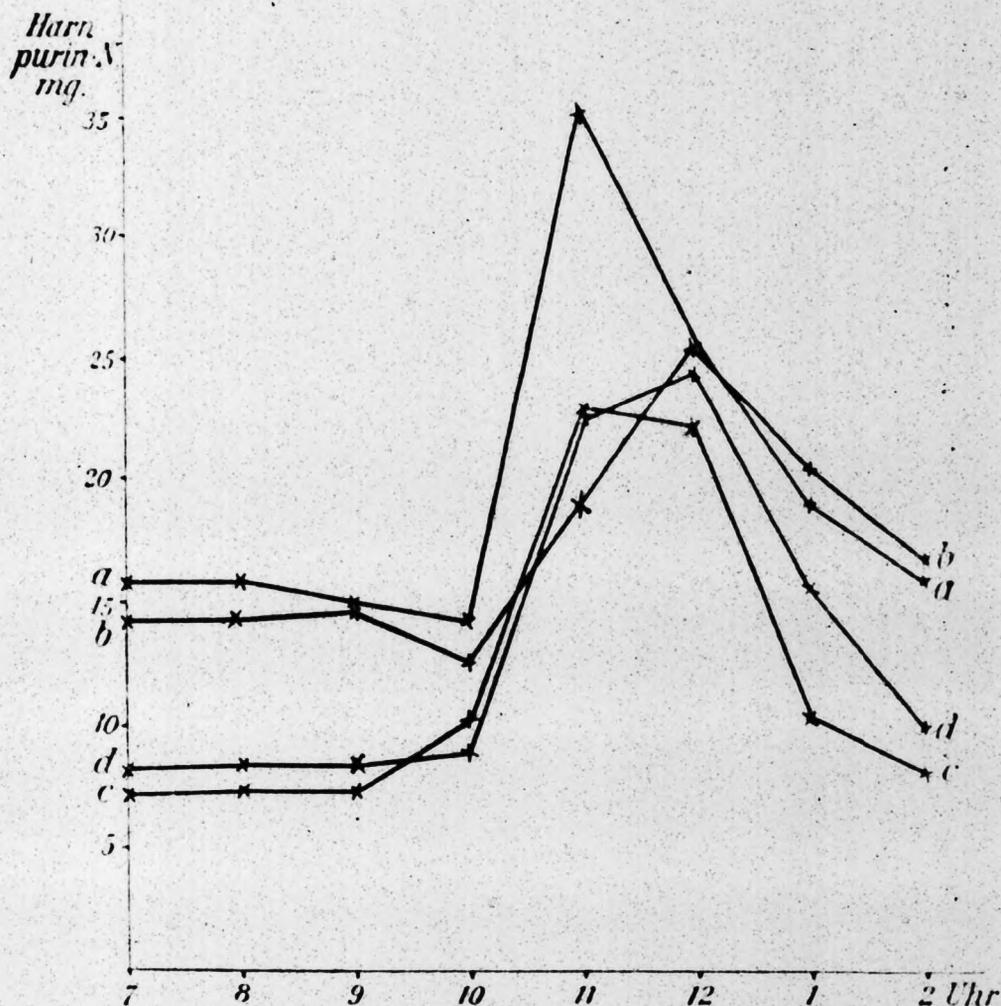
An dem nachfolgenden eigentlichen Versuchstage wurde bei allen vier Experimenten die Zeit von 6–9 Uhr vormittags (17.–19. Hungerstunde) und von 10 Uhr vormittags bis 2 Uhr nachmittags (21.–24. Hungerstunde) im Bett in ruhiger Rückenlage verbracht. Von 9 bis 10 Uhr vormittags, also in der 20. Hungerstunde, wurde Muskelarbeit geleistet, die in ausgiebigen Turnübungen bestand.

Man ersieht aus der Tabelle, daß der Harnpurin-N zwar während der Arbeitsstunde selbst nicht selten verringert ist (Versuch a und b) — offenbar wegen der mit der Muskeltätigkeit regelmäßig verbundenen Abnahme der Diurese; daß er aber sodann über das Standardniveau ansteigt, um in der ersten oder zweiten Stunde nach der Arbeitsleistung sein Maximum zu erreichen. Ganz ähnlich verhält sich auch der Harnsäure-N. Dagegen läßt die Basenausscheidung schon in der Arbeitsstunde selbst trotz der Herabsetzung der Diurese eine Vermehrung erkennen; ihr Maximum tritt früher ein und liegt relativ höher, als das der Harnsäureausfuhr: der Maximalwert beträgt z. B. in Versuch b für die Harnsäure das 1,6fache, für die Basen das 2,8fache des Standardwertes. Da das anfängliche Absinken des Harnpurin-N, wenn es überhaupt zustande kommt, nur geringfügig, das darauffolgende Anwachsen desselben aber recht beträchtlich ist, so resultiert in den vier Versuchen der Tabelle, in denen die Harnpurinausfuhr immer nur bis zum Wiedererreichen des Standardniveaus verfolgt wurde, in Summa eine durch die Muskelarbeit bewirkte absolute Zunahme des Harnpurin-N um 22–39 mg.

In den Versuchen c und d, welche einige (ca. 14) Stunden nach intensivster Muskelanstrengung bei sehr deutlich ausgesprochener Ermüdung begonnen wurde, liegt der Hungerstandard der Harnpurin- resp. der Harnsäureausscheidung wesentlich niedriger, als in den Vergleichsversuchen a und b (7–8 mg statt 14–15 mg Harnpurin-N pro Stunde). Es war hier also auf die anfangs sicher vorhandene und wahrscheinlich sehr erhebliche Steigerung ein tiefes Absinken der Harnpurinausfuhr gefolgt. Die Versuche setzten offenbar gerade in diesem Stadium ein.¹⁾

Die beschriebenen Verhältnisse prägen sich auch in den Harnpurin-N-Kurven der vier Versuche ganz deutlich aus:

¹⁾ Das sehr charakteristische Verhalten des Gesamt-N in den obigen vier Experimenten, sowie andere ähnliche Versuche sollen erst in der ausführlichen Mitteilung besprochen werden.



B. Versuche an überlebenden Hundemuskeln.

Die mitgeteilten Ergebnisse machen einen Zusammenhang zwischen Muskelstoffwechsel und Purinkörperbildung allerdings wahrscheinlich,¹⁾ sie genügen jedoch nicht, um denselben mit Bestimmtheit darzutun. Das Bestehen eines solchen Zusammenhanges scheint mir nun aber durch die Resultate von Durchströmungsversuchen, die ich an überlebenden Hundemuskeln ausgeführt habe, ganz sicher bewiesen zu sein.

¹⁾ Beträfe die durch die Muskeltätigkeit bewirkte Steigerung der stündlichen Harnpurinwerte die Harnsäure und die Purinbasen gleichmäßig, so ließe sich diese Steigerung vielleicht auf eine beschleunigte Ausscheidung bereits gebildeter Harnpurine beziehen; beträfe sie relativ am stärksten die Harnsäure, so könnte man an eine verminderte Zerstörung der letzteren denken. Die Tatsache aber, daß durch die Muskelarbeit anfangs gerade die Basenwerte verhältnismäßig am meisten vergrößert werden, läßt sich weder durch beschleunigte Harnpurinausscheidung, noch durch verringerte Harnsäurezersetzung erklären: sie spricht entschieden dafür, daß es sich um eine vermehrte Bildung von Purinstoffen unter vorübergehender Verschiebung des gegenseitigen Verhältnisses der beiden Komponenten handelt.

Die Technik dieser Versuche kann erst in der eingehenden Mitteilung detailliert beschrieben werden. Es sei nur hervorgehoben, daß ich zwar nicht mit einer pulsierenden Triebkraft («künstliches Herz»), aber mit einem rhythmisch intermittierenden Blutstrom arbeitete: der das Blutreservoir mit der Aortenkanüle verbindende dünnwandige Gummischlauch war durch einen Elektromagneten zugepreßt und wurde nur einmal in der Sekunde für kurze Zeit geöffnet, so daß das Blut durch ihn einige Augenblicke lang unter dem im Reservoir herrschenden Druck abfloß. Diese Einrichtung genügte vollauf, um den sonst eintretenden allmählichen Abfall der Durchblutungsgeschwindigkeit hintanzuhalten, also den von v. Frey¹⁾ beschriebenen günstigen Effekt des «künstlichen Herzens» zu bewirken. Durch bloße Variation der Zeitdauer, während welcher der das Blut zuführende Gummischlauch geöffnet blieb, gelang es ferner, bei unverändertem Durchströmungsdruck die Geschwindigkeit des Blutstromes während Muskelruhe und Muskelreizung gleich groß zu machen.²⁾ Jeder Blutverlust bei der Durchleitung wurde aufs peinlichste vermieden, wobei insbesondere die von v. Frey³⁾ angegebenen Maßnahmen vortreffliche Dienste leisteten.

Zu den Versuchen diente jedesmal der vom Vorderleibe abgetrennte und von den Eingeweiden befreite Hinterleib eines durch Verbluten getöteten kleinen Hundes (von 6–8 kg Gewicht). Als Durchleitungsflüssigkeit wurde stets das mit Ringerscher Lösung auf das 4–5fache Volumen verdünnte defibrinierte Blut eines sehr großen Hundes (20–40 kg Gewicht) verwendet. Durch die Verdünnung erhält man leicht eine hinreichende Flüssigkeitsmenge, um auch bei bloß einmaliger Passage des Blutes durch die Hinterbeine das Experiment über eine genügend lange Zeit erstrecken zu können; eine mehrmalige Passage des bereits zur Durchleitung benützten und sodann wieder arterialisierten Blutes erwies sich nämlich für meine Zwecke deshalb als unvorteilhaft, weil die Harnsäure, die, wie wir sofort sehen werden, von den Muskeln an das Blut abgegeben wird, bei neuerlichem Durchtritt durch die Muskeln wieder einer partiellen Zerstörung unterliegt.⁴⁾ Überdies ist das verdünnte Blut eine ausgezeichnete Durchleitungsflüssigkeit, welche die Muskeln viele Stunden hindurch sehr gut reizbar erhält.⁵⁾

¹⁾ Archiv f. (Anat. u.) Physiol., 1885, S. 538.

²⁾ Bei kontinuierlicher Durchströmung unter gleichbleibendem Drucke fließt bekanntlich durch die arbeitenden Muskeln mehr Blut als durch die ruhenden.

³⁾ l. c. S. 536.

⁴⁾ Vgl. auch Wiener, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 42, S. 388.

⁵⁾ Ringersche Lösung allein, die beim Herzmuskel nicht nur des Frosches, sondern auch der Säugetiere bekanntlich günstige Resultate gibt, ist, wie ich mich überzeugte, unfähig, die Skelettmuskeln des Hundes

Die wichtigsten Resultate der Durchströmungsexperimente waren folgende:

1. Die vor dem Versuche stets vollständig harnsäurefreie Durchleitungsflüssigkeit enthält nach dem Hindurchströmen durch die ruhenden Muskeln ausnahmslos etwas Harnsäure, die sich durch Kristallform und Murexidreaktion in unzweifelhaftester Weise identifizieren läßt. Der geringe (durch das Leukoeytenuclein verursachte) Purinbasengehalt des Blutes erfährt dabei keine merkliche Vergrößerung.

Im intakten Hundekörper wird das Blut durch die Nieren und insbesondere durch das Haupt-Harnsäurezerstörungsorgan, die Leber, fortwährend von der aufgenommenen Harnsäure befreit — ein Vorgang, der bei den Durchströmungsversuchen natürlich wegfällt. Bei den letzteren herrschen in dieser Hinsicht ähnliche Verhältnisse, wie bei den von mir und Schur in unserer zweiten Untersuchung¹⁾ mitgeteilten Experimenten, in welchen — durch Unterbindung der Aorta knapp unterhalb des Zwerchfelles, aber noch oberhalb des Tripus Halleri — Leber und Nieren gleichzeitig aus dem Kreislauf von Hunden ausgeschaltet wurden. Die kleinen Harnsäuremengen, welche bei diesen Versuchen bereits zwei Stunden nach der Operation im Blute nachweisbar waren, stammten offenbar gleichfalls ganz vorwiegend aus den Muskeln.

2. Werden die Muskeln während eines Teiles der Durchströmungsdauer bis zur Erschöpfung mit Induktionsströmen gereizt,²⁾ so nimmt das Blut während dieser «Arbeitsperiode» mehr Purinstoffe auf, als in der vorhergehenden «Ruheperiode», und zwar handelt es sich hierbei in erster Linie um Purinbasen. In den auf die Arbeitsperiode folgenden Stunden erleidet die Purinkörperabgabe seitens des Muskels zunächst noch eine weitere Steigerung, die aber nunmehr fast ausschließlich die Harnsäure betrifft.

erregbar zu erhalten; die letzteren sterben bei Durchspülung mit Ringerscher Lösung sehr rasch ab. Ebenso erwies sich Ringersche Lösung, die mit reinstem Oxvhämoglobin (aus Hundeblood) versetzt war, als nicht brauchbar.

¹⁾ Pflügers Archiv, Bd. 87, S. 306—318.

²⁾ Die (durch ein langsam gehendes Metronom intermittierend gestaltete) Reizung dauerte 1—3 Stunden und erfolgte meist vom Rückenmarke aus mittels der v. Freyschen Drahtelektroden. Sollten die Muskeln nur eines Beines gereizt werden, so wurden nadelförmige Elektroden unter die Haut des betreffenden Beines eingeführt.

Ich halte dies Ergebnis für sichergestellt, obzwar die absoluten Beträge der Zuwächse naturgemäß keine großen sind. Zwei Beispiele sind in Tabelle II verzeichnet, einige weitere Belege werden in der ausführlichen Mitteilung gegeben werden.

Tabelle II.

In 1000 ccm Blut sind enthalten:	Durchströmungsversuch Nr. 5				Durchströmungsversuch Nr. 6			
	Gesamt- purin- körper- N ¹⁾	Harn- säure	Harn- säure- N	Purin- basen- N	Gesamt- purin- körper- N ¹⁾	Harn- säure	Harn- säure- N	Purin- basen- N
	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
Vor der Durch- strömung	3,8	0	0	3,8	4,0	0	0	4,0
Nach der 1. Durch- strömungsperiode (einstündige Ruheperiode)	5,3	5,1	1,7	3,6	5,2	4,8	1,6	3,6
Nach der 2. Durch- strömungsperiode (einstündige Arbeitsperiode) ²⁾	8,6	7,2	2,4	6,2	8,5	6,3	2,1	6,4
Nach der 3. Durch- strömungsperiode (neuerliche einstün- dige Ruheperiode)	—	—	—	—	10,5	17,1	5,7	4,8

Die Strömungsgeschwindigkeit wurde in diesen Versuchen derart reguliert, daß während jeder Periode gerade 1000 ccm Blut (in einmaliger Passage) durch die Muskeln hindurchflossen; die gesamte Blutmenge, die in jeder einzelnen Periode durch das Präparat gegangen war, wurde sodann zur Analyse verwendet. — Daß das Blut schon vor der Durchströmung einen geringfügigen Purinbasengehalt aufweist, erklärt sich aus der Anwendung einer chemischen Methode, bei welcher die im Leukocytennuclein enthaltenen gebundenen Purinbasen mitbestimmt wurden.³⁾

¹⁾ Berechnet als Summe von Harnsäure-N + Purinbasen-N.

²⁾ Reizung beider Beine vom Rückenmarke aus.

³⁾ Ich bediente mich folgender Methode: Das Blut wurde koaguliert, im Filtrate die Harnsäure bestimmt und in der Mutterlauge der letzteren die Purinbasenfällung erzeugt. Das Koagulum wurde mit verdünnter Schwefelsäure zerkoacht und die resultierende Flüssigkeit gleichfalls auf Purinbasen verarbeitet (vgl. Burian u. Walker Hall, Diese Zeitschrift,

Die durch die Muskelarbeit im Purinkörpergehalte des Durchleitungsblutes bewirkte Zunahme ist relativ sehr beträchtlich; dagegen sind die absoluten Werte freilich nur klein. Immerhin liegen die Differenzen aber zweifellos außerhalb der Fehlergrenzen: so z. B., wenn sich in Versuch 6 ergibt, daß das vor der Durchströmung vollkommen harnsäurefreie Blut in der ersten Ruheperiode 4,8 mg, in der zweiten, der Arbeitsperiode folgenden Ruheperiode aber 17,1 mg Harnsäure aufgenommen hat! Es kommt noch dazu, daß die Ausschläge in allen meinen diesbezüglichen Experimenten in derselben Richtung lagen, und daß die Resultate eine höchst bemerkenswerte Analogie mit dem Verhalten der Harnpurinausscheidung des Menschen nach Muskelarbeit erkennen lassen: auch dort betrifft ja die Vermehrung anfangs vorwiegend die Basen und erst nachher hauptsächlich die Harnsäure.

3. Während der Arbeit wächst überdies auch der Purinbasen-(Hypoxanthin-)Gehalt des überlebenden Muskels selbst.

Bei Durchströmung unter andauernder Ruhe nimmt der Xanthinbasengehalt des Hundemuskels (ursprünglich ca. 0,06% Purinbasen-N¹) zunächst ab; er sinkt aber nicht auf Null, sondern scheint sich bloß dauernd auf ein niedrigeres Niveau (ca. 0,04% Purinbasen-N) einzustellen, gleichviel ob die Durchblutung 2, 3, 4 oder 6 Stunden währt. Es beruht dies, wie in der ausführlichen Publikation gezeigt werden soll, nicht auf einer Ausschwemmung des Hypoxanthins, sondern auf einer Abnahme der (kontinuierlichen) Hypoxanthinbildung, die wahrscheinlich mit der Herabsetzung aller Stoffwechselforgänge im durchströmten Muskel zusammenhängt.²) Wird der überlebende Muskel nun bis zur

Bd. XXXVIII, Schlußbemerkung auf S. 395). Diese Methode wurde deshalb angewendet, weil schon beim bloßen Aufkochen des Blutes (behufs Koagulation) ein Teil des Leukocytennucleins unter Purinbasenabspaltung zersetzt wird, die Größe dieses Teiles aber unregelmäßig ist, wodurch Schwankungen in der Purinbasenaufnahme seitens des Durchleitungsblutes fälschlich vorgetäuscht oder aber verdeckt werden könnten. Es erschien deshalb zweckmäßig, immer nur den Gesamtgehalt des Blutes an Purinbasen — freien und gebundenen — zu berücksichtigen. — Näheres über die angewandte Methode wird die ausführliche Mitteilung enthalten.

¹) Vgl. auch Burian u. Schur, Pflügers Archiv, Bd. 80, S. 309, und Burian u. Walker Hall, Diese Zeitschrift, Bd. XXXVIII, S. 392.

²) Vgl. v. Frey, l. c. S. 544—45, der die erhebliche Herabsetzung des Stoff- (insbes. Gas-)Wechsels im durchströmten Muskel auf den durch die Rückenmarksdurchtrennung verschuldeten Wegfall «derjenigen nervösen Impulse, welche der Wärmeregulation dienen», zurückführt.

Erschöpfung gereizt, so steigt sein Purinbasengehalt wieder bis auf das ursprüngliche Niveau oder selbst noch höher an. Diese neuerliche Zunahme der Hypoxanthinbildung ist offenbar eine Teilerscheinung der Steigerung aller Stoffwechselfvorgänge im gereizten Muskel.

Einige Belege hierfür sind angeführt in

Tabelle III.

Durchströmungsversuch Nr.	Dauer der		Prozentgehalt an Purinbasen-N		
	Durchströmung	Reizung	der nicht durchströmten Muskeln	der ruhenden durchströmten Muskeln	der tetanisierten Muskeln
1	6 Std.	3 Std.	—	0,037	0,054
8	4 „	2 „	—	0,043	0,061
2	3 „	1½ „	0,065	0,039	0,060
4	2 „	1 „	0,056	0,044	0,053

Zum Verständnis dieser Tabelle sei erwähnt, daß zur Feststellung des Purinbasengehaltes der nicht durchströmten Muskeln das lebenswarm entnommene Fleisch der Vorderbeine diente, während die Hinterbeine zur Durchblutung verwendet wurden. Die erste Hälfte der Durchströmungsdauer hindurch blieben beide Hinterbeine in Ruhe, in der zweiten Versuchshälfte wurde eines der beiden Beine in der früher angegebenen Weise zur Tätigkeit veranlaßt. — Die chemische Untersuchungsmethode siehe bei Burian und Walker Hall.¹⁾

Ob der Hypoxanthingehalt der Muskeln auch im lebenden Tiere durch Muskelarbeit eine Erhöhung erfährt, habe ich bisher nicht geprüft, weil mir derartige Versuche, bei denen man entweder den Vergleich an verschiedenen Individuen ausführen, oder aber bei ein und demselben Tiere, um ein Vergleichsobjekt zu haben, eine Extremität lähmen müßte, weniger eindeutige Ergebnisse zu versprechen scheinen.

Im Anschlusse an die im vorstehenden aufgezählten drei Ergebnisse der Durchströmungsversuche müssen noch zwei weitere Tatsachen Erwähnung finden, nämlich:

I. daß Hundemuskelextrakt, wovon ich mich mehrfach überzeugt habe, gleich den Auszügen aus Rinderleber oder Milz, zugesetzte Purinbasen in Harnsäure umzuwandeln vermag, daß

¹⁾ l. c., S. 359—361.

der Muskel also ebenfalls die spezifische Xanthinoxydase enthält:¹⁾

2. daß dem Muskel daneben aber auch noch die Fähigkeit zukommt, Harnsäure zu zerstören.²⁾

C. Die Beteiligung der Muskeln am Purinstoffwechsel.

Auf Grund der kurz mitgeteilten Resultate bilde ich mir folgende Vorstellung von der Beteiligung der Muskeln am Purinstoffwechsel.

Im Ruhezustand gibt der Muskel fortwährend auf Kosten des in ihm angesammelten Hypoxanthins³⁾ Harnsäure an das Blut ab. Die Oxydation des Hypoxanthins zu Harnsäure wird durch die im Muskel enthaltene Xanthinoxydase besorgt. Die letztere muß jedoch offenbar derartig lokalisiert sein, daß das Hypoxanthin erst unmittelbar vor dem Austritt aus der Faser in Harnsäure umgewandelt werden kann: denn im Muskel selbst findet man bekanntlich niemals Harnsäure, sondern stets nur Purinbasen.⁴⁾ Ein Teil der durch die Oxydase erzeugten Harnsäure wird vermutlich gleich wieder durch das Zersetzungsferment weiter zerstört. Da der Hypoxanthingehalt des Muskels trotz der kontinuierlichen Harnsäureabgabe im großen ganzen unverändert bleibt, so muß der Muskel notwendigerweise auch schon in der Ruhe ununterbrochen Hypoxanthin neubilden.

¹⁾ Vgl. auch Schittenhelm, Diese Zeitschrift, Bd. XLIII, S. 236. — Aus dem Muskel läßt sich die Oxydase nicht, wie aus der Leber, schon in der Kälte, sondern nur bei Körpertemperatur gut wirksam extrahieren.

²⁾ Dies läßt sich sowohl für überlebenden (durchströmten) Muskel, wie auch für Muskelauszug nachweisen. — Vgl. auch Wiener, l. c., S. 388.

³⁾ In der nachfolgenden Darstellung sind der Kürze halber die gesamten Purinbasen des Muskels schlechtweg als Hypoxanthin bezeichnet.

⁴⁾ Die spezifische Lokalisation der Xanthinoxydase im Muskel ist ein hübsches Beispiel für das, was Hofmeister als «chemische Organisation» bezeichnet.

Während der Arbeit ist diese Hypoxanthinbildung noch gesteigert. Gleichzeitig wächst auch der Purinkörperaustritt aus dem Muskel: doch verläßt hierbei das Hypoxanthin den Muskel größtenteils unverändert — wahrscheinlich deshalb, weil die Wirksamkeit der Xanthinoxydase durch lokalen Sauerstoffmangel beeinträchtigt ist.¹⁾ Trotz ihrer Vergrößerung vermag indessen die Hypoxanthinabgabe während der Muskeltätigkeit der gesteigerten Hypoxanthinbildung nicht nachzukommen, so daß der Hypoxanthingehalt des Muskels zunimmt. Die Purinkörperabgabe seitens des Muskels bleibt deshalb auch in den der Arbeit folgenden Ruhestunden noch eine Zeitlang erhöht, es tritt jetzt aber wieder hauptsächlich Harnsäure aus dem Muskel aus, weil die Oxydase nunmehr wieder zu voller Wirkung kommt.

Nach der hier entwickelten Ansicht nimmt der Muskel bezüglich der Harnsäurebildung eine Sonderstellung im Organismus ein. Durch seinen Gehalt an Xanthinoxydase unterscheidet er sich allerdings nicht wesentlich von diversen anderen Säugetierorganen. Während aber in den letzteren die Oxydase nur dann in Aktion zu treten scheint, wenn aus der Nahrung oder aus zerfallenen Zellkernen Purinbasen in die betreffenden Organe gelangen, liefert der Muskel seiner Oxydase ununterbrochen Hypoxanthin zur Überführung in Harnsäure.²⁾

In quantitativer Hinsicht ist der Anteil des Muskelstoffwechsels an der Bildung der endogenen Harnpurine des Menschen und der Säugetiere wahrscheinlich ein recht erheblicher: dies ergibt sich z. B. aus dem Umstande, daß die (stündliche) endogene Harnpurinausscheidung des Menschen im Zustande intensiver Muskelermüdung, d. h. vermutlich bei verminderter Hypoxanthin-

¹⁾ Für das Bestehen eines Sauerstoffmangels im lebhaft arbeitenden Muskel sprechen auch die Angaben von Araki, Diese Zeitschrift, Bd. XV, S. 367, und von Löwy, Pflügers Archiv, Bd. 49, S. 408.

²⁾ Daß auch noch in anderen (z. B. drüsigen) Organen eine ähnliche kontinuierliche Purinbasenbildung vor sich gehen könnte wie im Muskel, ist zwar nicht von vornherein ausgeschlossen, doch haben mir vielfache darauf gerichtete Versuche bisher keinen Anhaltspunkt dafür gegeben.

bildung im Muskel, manchmal bis auf die Hälfte reduziert ist (vgl. Tab. I, Versuch c und d). Offenbar geht eben von den endogenen Harnpurinen nur ein recht kleiner Teil aus den Nucleoproteiden abgestorbener Zellen, dagegen ein sehr großer Teil aus dem Muskelstoffwechsel hervor. Diese Provenienz erklärt uns auch sehr gut das Verhalten der 24stündigen endogenen Harnpurinausfuhr des Menschen: daß sie nämlich für ein und dasselbe Individuum auch bei starkem Wechsel der Nahrung konstant ist, wofern die Lebensweise im übrigen nur einigermaßen gleichförmig bleibt: daß sie dagegen bei verschiedenen Individuen — und ganz besonders bei solchen von differenter Körperbeschaffenheit (Muskelmasse!) — oft sehr beträchtlich variiert.

Die Konstanz der individuellen endogenen Harnpurin-(Harnsäure-)Werte (auch bei monatelang fortgesetzten Versuchen) ist bereits von einer größeren Anzahl von Nachprüfern, neuerdings insbesondere von Rockwood in einer eingehenden Untersuchung,¹⁾ vollinhaltlich bestätigt worden, sodaß die Diskussion über diesen Punkt jetzt wohl als endgültig abgeschlossen werden darf.

Für die kontinuierliche Hypoxanthinbildung im Muskel gibt es ein vollkommenes Analogon: die dauernde Produktion von Kreatin im Muskel, deren Ausmaß gleichfalls mit dem Tätigkeitsgrade variiert.²⁾ Ebenso, wie bei den Harnpurinen, läßt sich auch beim Harnkreatinin der Säugetiere und des Menschen ein aus dem Kreatin des genossenen Fleisches hervorgehender exogener und ein aus dem Stoffwechsel der Körpermuskulatur stammender endogener Anteil unterscheiden, welcher letzterer bei fleischfreier Kost unmittelbar zur Beobachtung gelangt.³⁾

¹⁾ Amer. Journ. of Physiol., Bd. 12, S. 38.

²⁾ Bei der Muskelarbeit wächst erstens der Gehalt des Muskels an Kreatin (Kreatin hier = Summe von Kreatin + Kreatinin) und zweitens auch die Ausscheidung des Kreatinins im Harne (Szelkow, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1866. und insbes. Monari, Arch. ital. de biologie, Bd. 23, S. 1. — Gregor, Diese Zeitschrift, Bd. XXXI, S. 98). Eigene diesbezügliche Erfahrungen werde ich später veröffentlichen.

³⁾ Macleod, Journ. of Physiology, Bd. 26. Proc. of the phys. Sec. VI, sowie eigene noch unpublizierte Beobachtungen.

Nur liegen beim Kreatinin; weil es im Organismus nicht weiter zersetzt wird, die quantitativen Verhältnisse noch einfacher als bei den Harnpurinen; so deckt sich z. B. das exogene Harnkreatinin quantitativ mit dem Nahrungskreatin.

Wie der Bildungsmodus des Kreatins ist auch die Entstehungsweise des Hypoxanthins im Muskel noch dunkel; nur soviel darf wohl als sicher gelten, daß dabei Nucleine resp. Nucleoproteide keine Rolle spielen. Nach meiner Auffassung, die ich erst in der ausführlichen Mitteilung begründen werde, entstammen das Hypoxanthin und das Kreatin des Muskels ein und demselben Grundprozesse.