

Über den Nucleinstoffwechsel des Schweines.

Von

Alfred Schittenhelm.

(Aus dem Laboratorium der Erlanger medizinischen Klinik.)

(Der Redaktion zugegangen am 30. März 1910.)

In einer Reihe von Arbeiten habe ich gezeigt, daß es nicht angängig ist, das Studium des Nucleinstoffwechsels im tierischen Organismus in einseitiger Weise zu betreiben und etwa aus der Verteilung der Nucleinfermente in den Organen, so wie man sie aus Reagenzglasversuchen mit Organextrakten erhält, sich ein genaues Bild zurechtzukonstruieren, indem eine derartige Untersuchungsmethode einerseits wohl zu wertvollen Resultaten, anderseits aber dennoch zu fehlerhaften Schlußfolgerungen führen kann. Man muß unbedingt die im direkten Fermentversuch gewonnenen Anschauungen vergleichen, durch Änderung der Versuchsanordnung vervollkommen und vor allem den Stoffwechselversuch zur weiteren Beurteilung heranziehen. Wie richtig es ist, bei der Erkenntnis des Nucleinstoffwechsels aus verschiedenen Quellen zu schöpfen, werden wiederum die folgenden Versuche zeigen, welche den Nucleinstoffwechsel des Schweines aufzuklären bestimmt sind. Derselbe schien mir von besonderem Interesse, da im direkten Fermentversuche die Umsetzung von Guanin namentlich in der Leber und Milz sich als mangelhaft erwies und nun die Frage zu lösen war, ob dieses Resultat des Reagenzglasversuchs im Gesamtstoffwechsel des Tieres sich bestätigt.

I. Die Nucleinfermente in den Organextrakten des Schweines.

Es sind bis jetzt nur einige Organe des Schweines auf ihren Fermentgehalt untersucht worden. Jones¹⁾ und seine

¹⁾ W. Jones und Partridge, Über die Guanase, Diese Zeitschrift, 1904, Bd. XLII, S. 343. — W. Jones und Winternitz, Über die Adenase

Mitarbeiter, Partridge, Austrian und Winternitz, haben festgestellt, daß die Milz des Schweines nur Adenase enthält, nicht aber Guanase und Xanthinoxydase; die Leber des Schweines enthält nach ihnen nur Adenase und Xanthinoxydase, aber wie die Milz keine Guanase; das Pankreas endlich führt beim Schweine sowohl Guanase als Adenase, aber keine Xanthinoxydase.

In eigenen Versuchen konnte ich¹⁾ bestätigen, daß die Schweineorgane Leber und Milz sich anders verhalten als die Rinderorgane, indem sie das Guanin nur sehr schwer angreifen. Ein völliges Fehlen der Fähigkeit, Guanin in Xanthin umzusetzen, konnte ich nicht konstatieren; man findet namentlich bei der Milz immer etwas Xanthin, in einem Versuch mehr, im andern weniger, offenbar in Abhängigkeit vom Zustand des gerade verwandten Organes und von der zeitlichen Ausdehnung und der Anordnung des Versuches.²⁾ Ich habe endlich Versuche mit Extrakt von Schweinelunge¹⁾ angestellt, welche zeigen, daß durch ihn wohl Guanin in Xanthin und Adenin in Hypoxanthin umgesetzt wird, daß in ihm aber die Xanthinoxydase fehlt.

Die Versuche sind noch keine vollständigen und umfassen noch nicht sämtliche Organe des Schweines. Es erscheint daher zunächst notwendig, die Lücken auszufüllen. Zu diesem Zweck sind die folgenden Untersuchungen unternommen, welche sich nicht nur auf die Desamidierung und Harnsäurebildung beschränken, sondern auch die Harnsäurezerstörung einbegreifen.

Die Methode der Versuchsanordnung und der Isolierung und Identifizierung der Endprodukte ist in früheren Arbeiten oft genug beschrieben worden, sodaß hier auf eine genauere Ausführung verzichtet werden kann.

Diese Zeitschrift, 1905, Bd. XLIV, S. 1. — W. Jones und C. R. Austrian, Über die Verteilung der Fermente des Nucleinstoffwechsels, Diese Zeitschrift, 1906, Bd. XLVIII, S. 110.

¹⁾ A. Schittenhelm, Der Nucleinstoffwechsel und seine Fermente bei Mensch und Tier, Diese Zeitschrift, 1905, Bd. XLVI, S. 354. —

²⁾ A. Schittenhelm und J. Schmid, Ablauf des Nucleinstoffwechsels in der Schweineleber, Zeitschrift f. exper. Pathol. u. Ther., 1907, Bd. IV, S. 432.

A. Darm und Magen vom Schweine.

800 g Magen und Darm wurden fein zerkleinert, mit 1600 ccm Wasser unter Zugabe von Chloroform gut verrührt und ca. 4 Stunden stehen gelassen. Dann wurde koliert.

1. 400 ccm Extrakt ohne Zusatz gingen mit Toluol und Chloroform versetzt 2¹/₂ Tage lang bei 35° unter Luftdurchleitung.

Es fanden sich Spuren von Xanthin und Hypoxanthin, keine Harnsäure.

2. 400 ccm Extrakt wurden mit 0,4 g in wenig Normalnatronlauge gelösten Guanins ebenso 2¹/₂ Tage lang digeriert.

Guanin konnte nicht mehr gefunden werden. Dagegen wurden 0,32 g Xanthin erhalten, welche ins Nitrat verwandelt wurden. Aus diesem wurde mit Ammoniak freies, reines Xanthin wiedererhalten. Harnsäure war nicht vorhanden.

0,16 g verbrauchten nach Kjeldahl 42,2 ccm n/10-Normalschwefelsäure.

Verlangt für $C_5H_4N_4O_2$: 36,84% N.

Gefunden: 36,92% N.

3. 400 ccm Extrakt wurden mit 0,40 g in wenig Normalnatronlauge gelösten Adenins versetzt und ebenso 2¹/₂ Tage lang digeriert.

Harnsäure war nicht vorhanden. Adenin wurde nur noch in geringen Spuren wiedergefunden. Dagegen wurde 1,0 g typisches Hypoxanthin-pikrat (= 0,37 g Hypoxanthin) erhalten. Dasselbe wurde unter Zugabe von 3 ccm Salpetersäure in Wasser gelöst, die Pikrinsäure mit Benzol durch Ausschütteln entfernt und die Lösung eingeengt. Dabei wurde 0,4 g Hypoxanthinnitrat in typischer Krystallform erhalten, aus dessen wässriger Lösung unter Zugabe von Ammoniak und Einengen Hypoxanthin in reinem Zustand erhalten wurde.

0,12 g verbrauchten nach Kjeldahl 35,2 ccm n/10-Normalschwefelsäure.

Verlangt für $C_5H_4N_4O$: 41,17% N.

Gefunden: 41,06% N.

4. 400 ccm Extrakt wurden mit 0,3 g in wenig Normalnatronlauge gelöster Harnsäure wie die vorstehenden Versuche 2 Tage digeriert.

Es wurden 0,24 g Harnsäure wiedererhalten.

B. Schweinemuskel.

Aus 600 g Schweinemuskel und 1200 ccm Wasser wurde wie üblich ein Extrakt dargestellt.

1. **300** ccm Extrakt wurden ohne Zusatz, wie üblich, 2 Tage unter Luftdurchleitung bei 35° digeriert. Erhalten wurden durch Stickstoffbestimmung der wiederholten Basenfällung **0,06** g Basenstickstoff.

2. **300** ccm Extrakt wurden mit **0,3** g in Normalnatronlauge gelösten Guanins, wie üblich, 2 Tage unter Luftdurchleitung digeriert.

Wiedererhalten wurden **0,05** g Guanin sowie **0,15** g Xanthin, welches, ins Nitrat verwandelt, typische Krystallform zeigte.

3. **300** ccm Extrakt wurden mit **0,33** g in wenig Normalnatronlauge gelösten Adenins wie Versuch 2 digeriert.

Wiedererhalten wurden **0,234** g Adenin (**0,63** g Adeninpikrat mit Sp. 280°). Aus dem eingeengten Filtrat davon schied sich Hypoxanthinpicrat in kleiner Menge als wohlausgebildete, typische Krystalle ab, welche, ins Nitrat umgesetzt, wiederum charakteristische Krystallform zeigten.

4. **400** ccm Extrakt + **0,3** g in wenig Normalnatronlauge gelöster Harnsäure wurden wie Versuch 2 und 3 digeriert.

Wiedererhalten wurden **0,27** g Harnsäure.

C. Schweinelunge.

600 g Organ wurden mit 1200 ccm Wasser wie üblich zum Extrakt verarbeitet.

1. **300** ccm Extrakt wurden ohne Zusatz, wie üblich, 3 Tage unter Luftdurchleitung bei 35° digeriert. Erhalten wurden durch Stickstoffbestimmung der wiederholten Basenfällung **0,023** g Basenstickstoff.

2. **300** ccm Extrakt + **0,3** g in wenig Normalnatronlauge gelösten Guanins wurden wie Versuch 1 3 Tage digeriert.

Guanin wurde nicht wiedererhalten, dagegen **0,25** g Xanthin isoliert.

3. **300** ccm Extrakt + **0,33** g in wenig Normalnatronlauge gelösten Adenins wurden wie Versuch 1 3 Tage digeriert.

Es wurden **0,241 g** Adenin (**0,65 g** Adeninpikrat mit Sp. 280°) wiedererhalten.

Das eingeeengte Filtrat schied **0,1 g** Hypoxanthinpikrat in typischer Krystallform ab; das daraus hergestellte Nitrat zeigte gleichfalls charakteristische Formen.

4. **300 ccm** Extrakt + **0,3 g** in wenig Normalnatronlauge gelöster Harnsäure wurden wie Versuch 1 **3 Tage** digeriert.

Wiedergewonnen wurden **0,22 g** Harnsäure.

D. Schweinenieren.

300 g Organ wurden mit **600 ccm** Wasser wie üblich zu Extrakt verarbeitet.

1. **300 ccm** Extrakt + **0,3 g** in wenig Normalnatronlauge gelöster Harnsäure wurden **2 Tage**, wie üblich, unter Luftdurchleitung bei **35°** digeriert.

Wiedererhalten wurden **0,2 g** Harnsäure.

2. **300 ccm** Extrakt + **0,3 g** in wenig Normalnatronlauge gelösten Guanins wurden wie Versuch 1 **2 Tage** digeriert.

Wiedererhalten **0,12 g** Guanin; im Filtrat ca. **0,1 g** Xanthin.

E. Schweinemilz.

200 g Organ wurden mit **300 ccm** Wasser wie üblich zu Extrakt verarbeitet.

300 ccm Extrakt wurden mit **0,3 g** in wenig Normalnatronlauge gelöster Harnsäure wie die vorstehenden Versuche **2 Tage** digeriert.

Wiedererhalten **0,24 g** Harnsäure; im Filtrat **0,03 g** Xanthin.

F. Schweineleber.

250 g Organ wurden mit **400 ccm** Wasser wie üblich zu Extrakt verarbeitet.

350 ccm Extrakt + **0,3 g** in wenig Normalnatronlauge gelöster Harnsäure wurden wie die vorstehenden Versuche **2 Tage** digeriert.

Es konnte keine Harnsäure wiedererhalten werden.

Wenn man nun die Resultate aus den Versuchen mit Schweineorganen, wie sie von Jones und seinen Mitarbeitern begonnen, von mir vervollständigt wurden, zusammenfaßt, so kommt man zu den folgenden Ergebnissen:

	Guanase	Adenase	Xanthin- oxydase	Uriko- oxydase
Leber . . .	wenig, manchmal fehlend	+	+	+
Milz	wenig, manchmal fehlend	+	—	—
Pankreas . .	+	+	—	—
Lunge . . .	+	+	—	—
Magen-Darm	+	+	—	—
Muskel . . .	wenig	Spuren	—	—
Niere		—	—

Man ersieht also aus den Versuchen, daß die Umsetzung von Adenin in Hypoxanthin mit den Organextrakten des Schweines relativ gut vonstatten geht, während die Umsetzung von Guanin in Xanthin nur in einigen Organextrakten prompt vollzogen wird; die Xanthin oxydase und die Uriko oxydase aber scheinen darnach auf die Leber beschränkt zu sein. Wenn man den großen Unterschied betrachtet, der zwischen den mit Schweineorganen und den mit menschlichen Organen oder mit Organen des Hundes und Rindes angestellten Versuchen besteht, so müßte man eigentlich annehmen, daß derselbe auch im Stoffwechselfersuch zum Ausdruck kommt.

II. Die Umsetzung verfütterter Nucleinsäure beim normalen Schweine.

Soweit ich die Literatur übersehe, sind bis jetzt keine Stoffwechseluntersuchungen am Schweine zur Aufklärung des Nucleinumsatzes ausgeführt worden.

Im folgenden berichte ich über drei derartige Versuche, welche ich in Gemeinschaft mit Herrn Fritz Meier angestellt habe. Wir haben zu diesen Versuchen junge, noch nicht ausgewachsene Schweine verwandt, weil wir glaubten, dieselben

leichter im Stoffwechsel halten zu können, und weil eventuell dabei auch die Frage erörtert werden konnte, ob die verfügbare Nucleinsäure für den Körperhaushalt verwandt wird. Bei einem schnell wachsenden Tier konnte man ein Delizit zwischen Einnahme und Ausgabe erwarten, so daß die letztere hinter der Einnahme zurücksteht, indem ein Teil der verfütterten Nucleinsäure zum Aufbau neuer Zellkerne herangezogen wird.

Wir hielten die Schweine in Stoffwechselkäfigen. Leider ist die Abgrenzung nicht so vollkommen zu machen, wie bei Hunden usw., indem es nicht möglich war, zu katheterisieren. Die Schweine stellen schon dem Versuch mit all ihrer nicht geringen Kraft Widerstand entgegen und machen dabei einen solchen Lärm, daß wir in Anbetracht der klinischen Ruhe sofort davon abstehen mußten. Wir begnügten uns daher, den Urin morgens zu einer bestimmten Zeit wegzunehmen, nachdem wir uns jeweils durch rechtzeitiges Unterstellen eines frischen Glases vergewissert hatten, daß der Morgenurin entleert war. Auf diese Weise erhielten wir eine gleichmäßige Abgrenzung, wenn auch kleinere Schwankungen, die sich jedoch in den Perioden ausgleichen, nicht zu vermeiden waren.

Der Kot wurde, wenigstens im zweiten und dritten Versuch, gleichfalls gesammelt und analysiert. Dabei war jedoch die Abgrenzung infolge der unregelmäßigen Defäkation, die durch eine hartnäckige Obstipation hervorgerufen wurde, nahezu vollkommen unmöglich. Wir mußten uns darauf beschränken, unvollkommene Stuhlperioden zu untersuchen, die jedoch mit genügender Schärfe die Ausnützung namentlich der verfütterten Nucleinsäure zeigen.

Die Methoden zur Analyse waren dieselben wie bei den früheren Versuchen. Als Nahrung gaben wir den Schweinen Milch. Beim 3. Versuch legten wir noch Mehl zu.

Versuch I.

Ein 6—7 Wochen altes Schwein von 9500 g Körpergewicht wurde dauernd mit 1500 ccm Milch täglich ernährt. Während des Versuches nahm das Schwein nur ganz wenig

an Gewicht zu. Nach einer Vorperiode von 5 Tagen erhielt dasselbe 10 g thymonucleinsaures Natrium in Milch gelöst, nach weiteren 6 Tagen nochmals 20 g desselben Präparates ebenso.

Das thymonucleinsaure Natrium gab in dem Zustande, wie es verfüttert wurde, also nicht wasserfrei, sondern nur lufttrocken, folgende Werte: 12,6% Stickstoff und 5,1% Purinbasenstickstoff. Es wurden also zuerst, 0,5 g Purinbasen-N und dann 1,0 g Purinbasen-N verfüttert.

Versuch I.

6--7 Wochen altes Schwein; 9500 g Körpergewicht.

Datum 1909	Nahrung	Ge- samt- N	Harn- säure- N	Purin- basen- N	Allan- toin- N	
23. II.	1500 ccm Milch = ca. 7,5 g N	6,05	0,0053	0,013	0,382	
24.	„	5,25	0,012	0,008	0,382	
25.	„	6,75	0,0063	0,005	0,345	
26.	„	5,53	0,0053	0,014	0,391	
27.	„	6,0	0,0042	0,008	0,355	
28.	„	8,34	0,027	0,036	0,644	10 g thymonuclein- sures Na
1. III.	„	5,46	0,0042	0,008	0,126	
2.	„	6,04	0,018	0,024	0,191	
3.	„	6,64	0,007	0,007	0,202	
4.	„	5,55	0,005	0,008	0,242	
5.	„	6,75	0,007	0,007	0,320	
6.	„	6,61	0,007	0,005	0,342	
7.	„	7,39	0,026	0,057	0,666	20 g thymonuclein- sures Na
8.	„	7,92	0,007	0,008	0,371	
9.	„	5,80	0,007	0,007	0,403	
10.	„	5,79	0,007	0,005	0,289	
11.	„	6,05	—	—	0,239	
12.	—	6,12	—	—	0,277	

Bei Betrachtung des Versuches zeigt es sich, daß der größte Teil der mit der Nucleinsäure verfütterten Purinbasen im Urin in der Allantoinfraktion wieder zum Vorschein kommt, während die Harnsäure- und die Purinbasenfraktion nur eine relativ geringe Steigerung aufweisen. Es hat also das Schwein die verfütterten Purinbasen in seinem Organismus so umgesetzt, wie wir es bereits aus den Versuchen von Kaninchen und Hund kennen. Ein kleiner Teil derselben kam jedoch im Urin nicht wieder zum Vorschein. Es ist nun wohl möglich, daß dieser Teil zur Weiterbildung von Zellkernen herangezogen wurde; es könnte aber auch sein, daß die Resorption der Nucleinsäure bei dem jugendlichen Tier keine quantitative war und der Rest mit den Faeces abgegeben wurde. Leider ist deren Analyse unterlassen worden, so daß sich die Entscheidung für diesen Versuch nicht mit Sicherheit treffen läßt.

Besondere Erwähnung verdient das auffallende Absinken der Allantoinwerte nach der erstmaligen Verfütterung von Nucleinsäure, das sich unmittelbar an die erhöhte Ausfuhr anschließt und vom 1. III. bis 5. III. anhält. Genau dieselbe Beobachtung konnte ich bereits bei der Verfütterung von Nucleinsäure an Hunde machen.¹⁾

II. Versuch.

Ein 8 Wochen altes Schwein mit ca. 7 kg Körpergewicht, welches wieder täglich 1500 ccm Vollmilch bekam mit einem aus zahlreichen Analysen resultierenden Durchschnittswert von 8,7 g N und 3,8 g P_2O_5 , erhielt nach einer Vorperiode von 5 Tagen 3 Tage hintereinander je 20 g Hefenucleinsäure von Bayer-Elberfeld. Letzteres Präparat enthielt in 20 g 0,79 g Stickstoff, 0,37 g Purinbasenstickstoff und 0,68 g P_2O_5 .

Wenn man in diesem Versuche die Einfuhr der in der Nucleinsäure verfütterten Purinbasen und Phosphorsäure der Ausfuhr an Purinabkömmlingen und Phosphorsäure gegenüber-

¹⁾ A. Schittenhelm. Über die Umsetzung verfütterter Nucleinsäure beim Hunde unter normalen und pathologischen Bedingungen. Diese Zeitschrift, 1909. Bd. LXII. S. 80.

Datum 1909	Nahrung			Urin			Kot		Bemerkungen		
	Ge- samt- N	Ge- P ₂ O ₅	Nuclein- Purin- N	Ge- samt- N	ti- säure- N	Harn- Purin- basen- N	Allan- toin- N	Trocken- samt- N		ge- Purin- basen- P ₂ O ₅	
15. V.	8,7	3,8	—	2000	6,1	—	0,014	0,258	—	1 g Allantoin gelöst per os	
16.	8,7	3,8	—	1500	5,5	0,004	0,014	0,192	—		
17.	8,7	3,8	—	1500	5,4	0,006	0,016	0,260	1,2		
18.	8,7	3,8	—	1500	6,4	0,006	0,017	0,233	1,3		
19.	8,7	3,8	—	1500	5,8	0,005	0,017	0,239	1,1		
Durchschnittswert	8,7	3,8	—	—	5,84	0,005	0,0156	0,236	1,2		
Vorperiode.											
20. V.	9,49	4,4	0,37	1500	6,7	0,011	0,033	0,439	1,7		20 g } Hefenelein- säure Bayer- 20 } Elberfeld
21.	9,49	4,4	0,37	2000	6,6	0,007	0,025	0,470	1,6		
22.	9,49	4,4	0,37	2000	6,4	0,010	—	0,794	1,6		
Durchschnittswert	9,49	4,4	0,37	—	6,57	0,009	0,029	0,575	1,63		
Nachperiode.											
23. V.	8,7	3,8	—	2000	6,4	0,011	0,014	0,268	1,2		4,44 0,579 0,026 0,57
24.	8,7	3,8	—	2000	6,1	0,007	0,019	0,252	1,3		
25.	8,7	3,8	—	1500	6,4	0,01	0,020	0,245	1,2		
Durchschnittswert	8,7	3,8	—	—	6,3	0,009	0,018	0,255	1,23		
I. Allantoinperiode per os.											
26. V.	9,06	—	—	1500	7,4	0,007	0,03	0,413	1,3		26,66 0,775 0,036 0,63
27.	8,7	—	—	1500	7,8	0,007	0,03	0,400	1,6		
28.	9,06	—	—	1500	7,9	0,006	0,03	0,583	—		
29	8,7	—	—	1500	6,3	0,004	0,02	0,227	—		

1 g Allantoin in 50 ccm
Wasser gelöst
in dem Rückchen injiziert

steht, so besteht kein Zweifel, daß die Resorption und Umsetzung eine quantitative war. Dabei kommt wie im ersten Versuche der größte Teil der verfütterten Purinbasen, ca. 94%, wieder in der Allantoinfraktion zum Vorschein, während nur ungefähr 2% in der Harnsäurefraktion und der Rest unter den Purinbasen zu finden sind. Auch der Phosphorumsatz ist entsprechend der vermehrten Einfuhr gesteigert und zwar betrifft die Steigerung sowohl die Urin- wie die Kotphosphorsäure.

III. Versuch.

Nach Verlauf von 2 Monaten wurde das zu Versuch II benützte Tier nochmals in Versuch genommen. Das nunmehr 4 Monate alte Schwein wog am Beginn des Versuchs 25,4 kg: es erhielt täglich 1500 ccm Milch und 300 g bestes Weizenmehl, letzteres mit einem Gehalt von 5,37 g Stickstoff und 1,5 g P_2O_5 , so daß die Gesamteinfuhr an Stickstoff 14,07 g und an P_2O_5 5,3 g betrug. Unter dieser Kost nahm das Tier während des Versuchs um 6,2 kg zu, so daß es am Ende 31,6 kg wog. Nach einer Vorperiode von 5 Tagen erhielt das Tier 5 Tage lang Nucleinsäure, die ersten 3 Tage je 10 g, die letzten 2 je 20 g. Das Präparat stammte von Böhringer Söhne in Waldhof, die es in entgegenkommendster Weise zur Verfügung stellten, wofür ich ihnen auch an dieser Stelle danke. Das Präparat enthielt 14,7% Stickstoff, 7,9% Purinbasenstickstoff und 16,8% P_2O_5 .

Auch dieser Versuch ergab wiederum eine gute Umsetzung der Nucleinsäure und eine vollständige Resorption aus dem Darm, welche dadurch gewährleistet wird, daß der Purinbasengehalt des Kotes auch in den Fütterungstagen ein völlig gleiches Niveau behält. Von den mit der Nucleinsäure verfütterten Purinbasen sind 72% in der Allantoinfraktion, nur 0,7% erschienen in der Harnsäure und 2,5% in der Purinbasenfraktion. Es resultiert also ein Fehlbetrag von 25%, welcher jedoch bei dem rapiden Wachstum des Tieres am einfachsten damit zu erklären ist, daß es den Rest zum Aufbau seiner Zellkerne herangezogen hat (s. dieselbe Beobachtung in Versuch I). Die Phosphorsäureausscheidung

Datum 1909	Körper- gewicht	Nahrung			Urin				Kot		Bemerkungen					
		Ge- samt- P ₂ O ₅ N	Ge- samt- Purin- basen- P ₂ O ₅ N	Nuclein- säure P ₂ O ₅ N	Ge- samt- Harn- säure- basen- N	Purin- basen- N	Allan- toin- N	Allan- toin- P ₂ O ₅ N	Trocken- gewicht	Ge- samt- Purin- basen- P ₂ O ₅ N						
Vorperiode.																
28. VII.	25,4 kg	14,07	5,3	—	5,25	0,0095	0,032	0,309	0,97	103	2,77	0,188	2,27			
29.	—	14,07	5,3	—	5,16	0,0074	0,024	0,319	1,14							
30.	—	14,07	5,3	—	5,08	0,0042	0,022	0,157	1,14							
31.	—	14,07	5,3	—	5,5	0,0035	0,027	0,279	1,2	—	0,55	0,037	0,45			
1. VIII.	—	14,07	5,3	—	5,0	0,0042	0,028	0,330	0,9							
Durchschnitt	—	14,07	5,3	—	5,2	0,0058	0,027	0,278	1,07	—	0,55	0,037	0,45			
Nucleinsäureperiode.																
2. VIII.	—	15,54	6,98	1,47	0,79	1,68	—	6,3	0,005	0,040	0,891	1,77	27	1,06	0,054	0,99
3.	—	15,54	6,98	1,47	0,79	1,68	—	5,2	0,016	0,036	0,674	3,04				
4.	—	15,54	6,98	1,47	0,79	1,68	—	5,1	0,005	0,052	0,834	3,3				
5.	—	17,01	8,66	2,94	1,58	3,36	—	7,3	0,006	0,065	1,092	3,5	—	0,21	0,011	0,2
6.	—	17,01	8,66	2,94	1,58	3,36	—	8,02	0,016	0,077	1,384	5,0				
Durchschnitt	—	16,12	7,65	2,06	1,11	2,35	—	6,38	0,010	0,054	0,973	3,32	—	0,21	0,011	0,2
Nachperiode.																
7. VIII.	—	14,07	5,3	—	6,3	0,0042	0,028	0,496	—	35,5	1,47	0,082	1,53			
8.	—	14,07	5,3	—	2,3	0,0035	0,009	0,177	—							
9.	—	14,07	5,3	—	9,9	0,0171	0,043	0,453	—							
10.	—	14,07	5,3	—	7,6	0,0063	0,02	0,378	—	—	0,295	0,016	0,31			
11.	—	31,6 kg	14,07	5,3	5,7	0,0158	0,026	0,368	—							
Durchschnitt	—	14,07	5,3	—	6,4	0,0094	0,025	0,374	—	—	0,295	0,016	0,31			

10 g
10 s
10 s
20 s
20 s
20 s
Hefenuclein-
säure
Röhrlinger
Söhne.

steigt annähernd der Zufuhr entsprechend bis auf ein mäßiges Defizit, welches auch bei ihr zu konstatieren ist. Die Stickstoffbilanz ist dauernd eine stark positive. Das schnell wachsende Tier hält reichlich Stickstoff zurück. Dadurch ist aber eine quantitative Verwertung desselben unmöglich.

Hält man die Erfahrungen aus allen drei Versuchen zusammen, so läßt sich ohne weiteres sagen, daß das Schwein zugeführte Nucleinsäure glatt resorbiert und daß die Umsetzung derselben in seinen Organen zu demselben Endresultat führt, wie wir es bei Hund und Kaninchen aus den Stoffwechsellversuchen kennen, und wie wir es für Rind und Pferd aus Versuchen mit Organextrakten voraussetzen müssen. Die Nucleinsäure wird durch die aufeinanderfolgende Wirkung der Nucleinfermente: Nuclease, Purindesamidase, Xanthinoxidase, Urikooxidase völlig umgesetzt. Es erscheint als Endprodukt des Purinanteils Allantoin, während von den Zwischenprodukten, Harnsäure und Purinbasen, nur ein ganz unbedeutender Teil, ca. 1–5%, als solche zur Ausscheidung gelangen.

In denjenigen Versuchen, während welcher die Tiere weiter wuchsen, Versuch I und namentlich III, ist bemerkenswert, daß es zu keiner völlig quantitativen Ausscheidung der Nucleinsäure kommt. Es spricht dieser Befund dafür, daß die Nucleinsäure der Nahrung für den Aufbau der Zellkernnucleine herangezogen werden kann, ebenso wie das Nahrungseiweiß für den Aufbau des Körpereiwisses. Es empfiehlt sich jedoch sicherlich, zur völligen Entscheidung dieser Frage weitere Versuche anzustellen, die wiederum am zweckmäßigsten an schnell wachsenden Tieren mit reger Zellkernneubildung anzustellen sind. In den vorliegenden Versuchen paßt es zu der geäußerten Ansicht, daß in Versuch II, wo das Tier während des Versuchs im Gewicht völlig stehen blieb, eine quantitative Umsetzung klar konstatiert werden konnte.

Es könnte nun eingewandt werden, daß der Fehlbetrag darum zustande kommt, weil das Schwein im Gegensatz zu anderen Tieren Allantoin weiter zu zersetzen vermag. Es mußte daher festgestellt werden, daß das Allantoin auch für das Schwein unangreifbar ist.

Daß in der Tat das, was wir als Allantoinfraktion bezeichneten, aus Allantoin besteht, zeigte der Umstand, daß es ohne weiteres gelang, aus dem Quecksilberniederschlag durch Zersetzen mit Schwefelwasserstoff und Eindampfen Allantoin in schön krystallinischer Form zu gewinnen, welches den richtigen Schmelzpunkt von 230° hatte, der sich auch nach Vermengen mit einem auf synthetischem Wege gewonnenen Präparate nicht änderte. Ein weiterer Versuch zeigte ferner, daß die Wiechowskische Methode für das Schwein in gleicher Weise zu verwenden ist wie für den Hund und das Kaninchen.

Wir verfütterten nun im Anschluß an den zweiten Versuch 1 g Allantoin gelöst mit der gewöhnlichen Nahrung und verabreichten ferner zwei Tage darnach nochmals 1 g in Wasser gelöstes Allantoin als subcutane Injektion unter die Rückenhaut. Während bei der oralen Verabreichung die Ausscheidung zwei Tage anhielt, war sie nach der subcutanen Applikation schon am Tage der Injektion vollkommen geworden. Beide Versuche gaben ein absolut quantitatives Resultat, so daß ziemlich genau die Menge Allantoin als Zuwachs zur Allantoinausscheidung im Urin hinzukam, welche verfüttert bzw. injiziert worden war.

Es kann darnach keinem Zweifel mehr unterliegen, daß in der Tat das Allantoin für den Organismus des Schweines unangreifbar ist und ein Endprodukt darstellt.

III. Die Purinbasen des Schweineurins.

Wenn auch trotz des differierenden Verhaltens der Organextrakte im direkten Fermentversuch bei den verschiedenen Tieren keinerlei Unterschiede im Stoffwechselfersuch zutage traten, so schien doch die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß die Differenzen zum Vorschein kommen, sobald man die Purinbasen des Urins genauer untersucht. Die in den direkten Fermentversuchen vorhandene Unfähigkeit gewisser Organe, vor allem der Leber und Milz, Guanin anzugreifen, könnte eventuell beim Schweine zu einer geänderten Zusammensetzung der Purinbasen des Urins führen gegenüber z. B. dem Menschen, welcher

in den genannten Organen das Guanin nach dem Fermentversuch umzusetzen vermag.

Eine Untersuchung des Schweineurins ist früher mehrfach angestellt worden, ohne daß jedoch Purinkörper, auch nicht Harnsäure, aufgefunden wurden. Erst Salomon¹⁾ hat speziell darauf untersucht und fand darin Harnsäure und Xanthin, sowie einen guaninähnlichen Körper in ganz geringen Mengen (aus 5 $\frac{1}{2}$ l 0,02 g).

Um eine genügende Menge Purinbasen zur differenzierenden Analyse zu erhalten, wurden dem nunmehr fünf Monate alten Schwein drei Wochen lang täglich 10 g Nucleinsäure Böhringer neben der purinbasenfreien Milch- und Mehlnahrung gefüttert. Jede Tagesportion Urin wurde sofort am Rückflußkühler unter Zugabe von so viel Schwefelsäure, daß das Gemisch 3%ig war, einige Stunden gekocht und nun die Purinbasen mit der Kupfersulfat-Bisulfidmethode isoliert. Die gesammelten Oxydverbindungen der Basen wurden sodann mit Schwefelwasserstoff zerlegt, etwas eingeengt, und in derselben Weise noch zweimal mit Kupfersulfat-Bisulfid zur Reinigung gefällt; dann wurde das die Purinbasen enthaltende Endfiltrat salzsauer eingedampft und zur Entfernung der überschüssigen Salzsäure nochmals mit Alkohol zur Trockene verdampft. Das so erhaltene Basengemisch wurde nach dem Verfahren von Krüger und Salomon²⁾ identifiziert; dabei wurde dasselbe mit Wasser bei gelinder Erwärmung digeriert und der gelöste Teil vom ungelösten durch Filtration getrennt.

Die ungelöste Fraktion wurde mit ca. 100 ccm verdünnten Ammoniaks leicht erwärmt und einige Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dabei blieb 0,1 g Substanz als ungelöster Rückstand, welche sich als Harnsäure erwies, sowohl durch die Krystalform als durch die typische sehr starke Murexidreaktion. Das ammoniakalische Filtrat wurde eingedampft, der Rückstand in 10 ccm 3,3%iger Natronlauge ge-

¹⁾ G. Salomon, Über die chemische Zusammensetzung des Schweineharns. Virchows Archiv, Bd. XCIV, S. 527 (1884).

²⁾ Krüger und Salomon, Die Alloxurbasen des Harns. Diese Zeitschrift. 1898, Bd. XXIV, S. 354.

löst und die Lösung 24 Stunden stehen gelassen. Dabei fiel kein Heteroxanthin aus. Die Lösung wurde nun vorsichtig in verdünnte, 50%ige Salpetersäure tropfenweise unter Umrühren eingetragen. Nach mehrstündigem Stehen im Eisschrank war Xanthinnitrat in typischer Krystallform ausgefallen. Dieses wurde mit etwas verdünntem Ammoniak behandelt und die Lösung eingeeengt, wobei das Xanthin in typischen Schollen analysenrein gewonnen wurde:

0,14 g verbrauchten nach Kjeldahl 36,7 ccm $\frac{1}{10}$ -n-H₂SO₄.

Verlangt für C₅H₄N₄O₂: 36,84% N.

Gefunden: 36,64% N.

Die gelöste Fraktion wurde mit Ammoniak stark übersättigt und 24 Stunden im Eisschrank stehen gelassen. Dabei fiel nichts aus. Es war also kein Guanin vorhanden. Die Lösung wurde zur Entfernung des Ammoniaks eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst, filtriert, genau neutralisiert und mit 1%iger Pikrinsäurelösung versetzt. Es fiel kein Adeninpikrat aus. Nunmehr wurde eingeeengt und einige Zeit stehen gelassen. Es schied sich typisches Hypoxanthin-pikrat ab, aus dessen wässeriger, mit etwas Salpetersäure versetzter Lösung die Pikrinsäure mit Benzol entfernt wurde. Die salpetersaure Lösung wurde nun eingeeengt, wobei 0,65 g Hypoxanthinnitrat in schöner Krystallform erhalten wurden. Die konzentrierte Lösung dieser Verbindung wurde durch vorsichtigen Ammoniakzusatz genau neutralisiert, wonach Hypoxanthin analysenrein herauskam:

0,152 g verbrauchten nach Kjeldahl 40,89 ccm n-H₂SO₄.

Verlangt für C₅H₄N₄O: 41,17% N.

Gefunden: 40,89% N.

In den vereinigten Hypoxanthinfiltraten wurden nochmals die Purinbasen mit Kupfersulfatbisulfid gefällt und die Kupferoxydulverbindungen mit Schwefelwasserstoff zerlegt; das Filtrat wurde eingedampft, der geringe Rückstand in heißem Wasser gelöst, genau neutralisiert und mit 1%iger Pikrinsäurelösung versetzt. Nunmehr wurden 0,09 g Adeninpikrat in nadelförmigen Krystallen erhalten; die Substanz wurde durch den charakteristischen Zersetzungspunkt, der bei 281° gefunden wurde, identifiziert.

Die Purinbasen des Schweineurins bestanden also zum größten Teil aus Hypoxanthin und Xanthin und aus kleinen Mengen von Adenin; Guanin fehlte vollkommen.

Das Resultat stimmt gut überein mit dem Befunde von Harnsäure und Xanthin durch Salomon und mit dem früher von Schittenhelm und Bendix¹⁾ erhaltenen Resultat, daß nämlich Guanin im normalen Schweineurin nicht vorhanden ist. Die Zusammensetzung des Purinbasengemisches im Schweineurin ist ungefähr demjenigen des menschlichen Urines gleich, wie es von Krüger und Salomon²⁾ in ihrer klassischen Untersuchung gefunden wurde. Auch hier können keine besonderen Differenzen festgestellt werden, obwohl der direkte Organversuch dieselben, namentlich in der Guaninumsetzung, außerordentlich scharf zeigt.

Wenn Pecile³⁾ im Harn eines gichtkranken Schweines Guanin fand, so ist dieser Befund nur so zu erklären, daß eine Störung der Fähigkeit, Guanin umzusetzen, eingetreten ist. Darin liegt wohl das Typische der Schweinegicht, welche durch Virchow⁴⁾ und Salomon⁵⁾ als Guaningicht erkannt wurde. Es handelt sich dabei um Ablagerung von Guanin in den Geweben (Muskeln usw.), analog der Einlagerung von Uraten bei der menschlichen Gicht. Es wäre von hohem Interesse, Stoffwechselfersuche an gichtkranken Schweinen durchzuführen. Offenbar ist aber die Guaningicht eine seltene Krankheit oder wird wenigstens selten diagnostiziert; denn alle Bemühungen, derartige Tiere zu bekommen, waren bis jetzt vergebens.

¹⁾ A. Schittenhelm u. E. Bendix, Vergleichende Untersuchungen über die Purinbasen des Urins beim Schweine, Rind und Pferd. Bemerkungen über die Guaningicht der Schweine. Diese Zeitschrift, 1906. Bd. XLVIII, S. 140.

²⁾ R. Krüger und G. Salomon, Die Alloxurbasen des Harns. Diese Zeitschrift, 1898/99, Bd. XXVI, S. 367.

³⁾ Annal. der Chem., 1876, Bd. CLXXXIII, S. 141.

⁴⁾ Virchow, Über Konkretionen im Schweinefleisch, welche wahrscheinlich aus Guanin bestehen. Virchows Archiv, 1866, Bd. XXXV, S. 358.
-- Ders., Die Guaningicht der Schweine, ebenda, 1866, Bd. XXXVI, S. 147.

⁵⁾ Salomon, Chemische Untersuchung eines von Guaninablagern durchsetzten Schinkens, Virchows Archiv, Bd. XCVII, S. 360.