

Über die Umsetzung verfütterter Nucleinsäure beim Hunde unter normalen und pathologischen Bedingungen.

Von

Alfred Schittenhelm.

(Der Redaktion zugegangen am 31. Juli 1909.)

(Aus dem Laboratorium der Erlanger medizinischen Klinik.)

Eine möglichst detaillierte Kenntnis vom Ablauf des Nucleinstoffwechsels im normalen Organismus ist von äußerster Wichtigkeit für das Studium pathologischer Vorgänge. Wenn wir auch durch zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre eine Menge neuer Tatsachen über ihn kennen und uns im großen ein Bild von ihm zu machen in der Lage sind, so bestehen doch noch in grundlegenden Fragen Meinungsverschiedenheiten, welche geeignet sind, verwirrend zu wirken. Manches deutet darauf hin, daß wir bei den einzelnen Tierarten, sicherlich beim Menschen einerseits und beim Tier andererseits mit gewissen Unterschieden zu rechnen haben, und es bleibt daher, um Gewißheit zu erlangen, nichts anderes übrig, als systematisch da und dort den Stoffwechsel zu untersuchen.

Zunächst scheint es mir außerordentlich wünschenswert, für das wichtigste Versuchstier, den Hund, nach Möglichkeit Klarheit zu schaffen. Wenn auch nach dem Gesagten keineswegs die so gewonnenen Erfahrungen ohne weiteres auf andere Tiere oder gar den Menschen übertragen werden können, so ließe sich doch von der sicheren Basis aus manche Frage lösen, welche gemeinsame Gesichtspunkte berührt und deren Beantwortung so indirekt auch für die Kenntnis des Nucleinstoffwechsels anderer Spezies verwertet werden könnte.

Ich will hier nicht auf die Versuche zur Feststellung der verschiedenen Nucleinenzyme in Hundeorganen mittels Extrakten derselben eingehen, da mir die bereits bekannten Ver-

suche zu wenig geklärt scheinen¹⁾ und meine eigenen noch nicht abgeschlossen sind. Sie können auch allein keine endgültige Entscheidung liefern, weil nach meiner auf Grund zahlreicher Untersuchungen gewonnenen Überzeugung hier zunächst nur positive Resultate Beweiskraft haben, die negativen aber mit äußerster Vorsicht verwertet werden müssen. Sie werden jedoch an Wert gewinnen, wenn exakte Stoffwechselversuche zum Vergleich, zur Ergänzung und Erklärung vorliegen. Nur die Verknüpfung vom Stoffwechselversuch mit direkten Organversuchen kann zu einigermaßen sicheren Anschauungen führen.

Im folgenden habe ich mich nun auf den Stoffwechselversuch beschränkt, zunächst mit der Absicht, festzustellen, wie unter normalen Verhältnissen die Umsetzung der verfütterten Nucleinsäure in ihrem quantitativen Verhältnis sich vollzieht, resp. in welchem Verhältnis die Abbauprodukte, der in ihr enthaltenen Purinbasen im Urin wiedererscheinen, eine Frage, welche trotz aller vorhandenen Versuche noch nicht in einwandfreier Weise gelöst ist.

Der Weg, auf dem die Nucleinsäure im Hundeorganismus abgebaut wird, ist im großen ganzen wohl bekannt und deckt sich im allgemeinen mit dem bei allen anderen Säugetieren festgestellten. Die Purinbasen werden aus der Nucleinsäure abgespalten, desamidiert und oxydiert; die so entstandene Harnsäure wird dann in Allantoin übergeführt und als solches ausgeschieden. Daß die Harnsäure beim Hunde zum größten Teil als Allantoin im Harn erscheint, hat zuerst Salkowski²⁾ und dann Minkowski³⁾ nachgewiesen; neuerdings ist auch Wiechowski⁴⁾ mit verbesserter Methode zum selben Resultate gelangt. Wiechowski konnte auch die bereits von Minkowski³⁾

¹⁾ W. Jones und C. R. Austrian, Über die Verteilung der Fermente des Nucleinstoffwechsels, Diese Zeitschrift, 1906, Bd. XLVIII, S. 123 u. ff.

²⁾ Salkowski, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., 1876, Bd. IX, S. 719.

³⁾ O. Minkowski, Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Harnsäure bei Säugetieren, Archiv f. experim. Path. und Pharmak., 1898, Bd. XLI, S. 375.

⁴⁾ W. Wiechowski, Die Bedeutung des Allantoins im Harnsäurestoffwechsel, Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. und Pathol., 1908, Bd. XI, S. 101.

und dann von Poduschka¹⁾ festgestellte Tatsache bestätigen, daß nämlich der Hund eingeführtes Allantoin quantitativ im Harn wiedererscheinen läßt und also nicht befähigt ist, diesen Körper weiter zu zerlegen.

Während aber Minkowski seine Resultate nach Verfütterung der Substanzen erhielt, wählte Wiechowski als Applikationsweise die subcutane Injektion. Es erscheint mir diese Methode der subcutanen Injektion zur definitiven Beurteilung der quantitativen Verhältnisse beim Übergang der Harnsäure in Allantoin, wie überhaupt zum Studium des normalen Ablaufs gewisser Umsetzungen im Organismus, nicht voll geeignet, indem doch wohl ein wesentlicher Unterschied bestehen dürfte zwischen der subcutanen Verabreichung einer Substanz und ihrer Verfütterung. Ist doch der Weg, auf dem die Substanz die Organe und damit den Stoffwechsel passiert, bei diesen beiden Versuchsarten ein ganz verschiedener und deckt er sich doch bei der subcutanen Verabreichungsweise keineswegs mit dem normalen Ablauf! Zudem treten gerade bei subcutanen Harnsäureinjektionen, wie auch Wiechowski selbst betont, häufig Störungen im Stoffwechsel ein, welche den Eingriff als nicht völlig harmlos erkennen lassen. So führt Wiechowski an, daß der Stickstoffstoffwechsel nach Uratinjektionen mächtig gesteigert wird, eine Beobachtung, welche auch Ibrahim und Soetbeer²⁾ für den Menschen festgestellt haben. Auch ich konnte bei intravenöser Applikation von nucleinsaurem Natrium aus ähnlichen Störungen erkennen, wie wenig gleichgültig die Art der Verabreichung für den Stoffwechsel ist, eine Frage, auf die ich ausführlich in einer Arbeit mit Seisser³⁾ berichten werde. Es schien mir nach allem von Wichtigkeit, die Verhältnisse zu studieren bei Verfütterung von Harnsäurevorstufen, und zwar kam aus verschiedenen Gründen zunächst nur die leichtlösliche Nucleinsäure resp. ihr Natriumsalz in Frage.

¹⁾ R. Poduschka, Quantitative Versuche über Allantoinausscheidung, *Archiv f. exp. Pathol. und Pharmak.*, 1900, Bd. XLIV, S. 59.

²⁾ Ibrahim und Soetbeer, Über das Schicksal eingeführter Harnsäure im menschlichen Organismus, *Diese Zeitschrift*, 1902, Bd. XXXV, S. 1.

³⁾ Die Arbeit erscheint in der *Zeitschrift f. exp. Path. u. Ther.*, 1909, Bd. VII, S. 116.

Ich wählte für meine Versuche das α -thymonucleinsäure Natrium, welches ich mir nach der bekannten Methode von Kossel und Neumann selbst anfertigte. Das Präparat stellte ein schönes weißes Pulver dar, welches in 5%iger Lösung vorschriftsmäßig gelatinierte. Die Analyse des wasserhaltigen Präparates ergab einen Stickstoffgehalt von 12,6% und einen Gehalt an Basenstickstoff von 5,1%. Es wurde bei seiner Verfütterung vom normalen Hund ohne jede Reaktion gut vertragen. Hungerhunde jedoch erbrachen zuweilen darnach. Es konnten aber bei der Sektion nie pathologische Veränderungen im Intestinaltractus oder sonstwo, vor allem auch nicht in der Niere, nachgewiesen werden.

In den folgenden Versuchen sind der Gesamtstickstoff wie üblich nach Kjeldahl, die Harnsäure und Purinbasen nach Krüger und Schmid, wobei übrigens vorsichtshalber der Urin an den Nucleinsäurefütterungstagen mit Schwefelsäure (3%) am Rückflußkühler mehrere Stunden gekocht wurde, das Allantoin nach Wiechowski bestimmt. Erwähnt sei hier, daß Harnstoffbestimmungen nach Mörner und Sjöqvist, wie sie z. B. Spiro¹⁾ für den Hunderversuch angibt, ungenaue Werte geben, da das Allantoin zu einem mehr oder weniger großen, wechselnden Prozentsatz als Harnstoff mitbestimmt wird. Neuerdings ist übrigens auch von anderer Seite die Unbrauchbarkeit der Spiroschen Methode betont worden.²⁾

Ich will hier sofort einige Bemerkungen zu der Allantoinbestimmung von Wiechowski einschalten, soweit dieselbe zur Anwendung in Hunderversuchen gekommen ist. Sie hat sich mir dafür zweifellos als außerordentlich wertvoll erwiesen. Es scheint mir jedoch, als ob die Werte, welche man erhält, ein klein wenig zu hoch liegen. Es mag dies darin seinen Grund haben, daß auch im Hundeurin trotz äußerster Vorsicht, genau, wie man es beim menschlichen Urin unter Anwendung derselben Bestimmung regelmäßig in außerordentlich hohem Grade erfährt, stets eine geringe Menge andersartiger stickstoffhaltiger

¹⁾ K. Spiro, Zur Methodik der Ammoniak- und Harnstoffbestimmungen im Harn, Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Path., 1907, Bd. IX, S. 481.

²⁾ P. E. Howe und P. B. Hawk, Vergleichende Untersuchungen mit der Spiro- und Folinischen Ammoniak- und Harnstoffbestimmungsmethode, Journ. of Biol. chem., 1909, Bd. V, S. 477—484.

Substanz mitgerissen wird. Ich schließe das daraus, weil ich bei einigen Versuchen, in denen ich das Allantoin aus dem Quecksilberniederschlag darstellte, ein so großes Defizit von Allantoin erhielt, daß es sich nicht ohne weiteres völlig durch methodische Fehler erklären läßt. Ich will hier einen Versuch genauer anführen. In einer größeren Menge allantoinreichen Hundeurins habe ich die verschiedenen Fällungen nach Vorschrift von Wiechowski der Reihe nach durchgeführt und schließlich auf diese Weise eine große Menge von allantoinhaltiger Flüssigkeit erhalten, welche weder einen Niederschlag mit Phosphorwolframsäure, noch mit Bleiacetat, noch mit Silberacetat gab. Durch eine Stickstoffbestimmung des Quecksilberniederschlags aus einer bestimmten Menge (100 ccm) ermittelte ich den Allantoingehalt dieser Flüssigkeit nach Wiechowski. Zur Reindarstellung des Allantoins nahm ich darauf so viel von der Flüssigkeit, daß ich gerade nach der vorausgegangenen quantitativen Bestimmung 0,5 g Allantoin erwarten mußte. Diese Menge wurde, da ich früher die Beobachtung machte, daß bei Anwendung der Quecksilberfällung in großen Flüssigkeitsmengen wohl infolge der ungenauen Neutralisation schlechte Resultate erzielt werden, in kleinen Portionen von 100 und 150 ccm nach vorheriger genauer Neutralisation mit Quecksilberacetat gefällt. Die vereinigten Quecksilberniederschläge wurden, nachdem sie gründlich mit Wasser gewaschen waren, mit Schwefelwasserstoff in der Hitze unter ständigem Rühren mit dem automatischen Rührapparat zersetzt, klar filtriert und eingedampft. Der stark gefärbte Rückstand mußte noch einmal mit Tierkohle, die dann zur Vermeidung von Verlusten mehrmals ausgekocht wurde, entfärbt werden. Die vereinigten Filtrate ergaben nach dem Einengen nun eine Menge von 0,35 g reinem Allantoin, welches einen genauen Schmelzpunkt von 232° (unkorr.) ergab. Die Differenz zwischen der nach der quantitativen Bestimmung verlangten und der schließlich als reines Produkt erhaltenen Allantoinmenge betrug also 0,15 g, was einem Verlust von ca. 30% entsprechen würde. Es erscheint mir dieser Verlust bei der einfachen Darstellung doch reichlich hoch und ich nehme daher eine geringe Ungenauigkeit der Methode im Hundeharn an, so daß etwas zu hohe Werte erhalten werden. Die Fehlerquelle kann jedoch keine bedeutende sein und kommt daher praktisch für den Hundeurin kaum in Betracht.

Über meine Erfahrungen am menschlichen Urin und an dem Urin des Schweines werde ich später gesondert berichten.

Zu den folgenden Versuchen ist noch zu bemerken, daß der Urin täglich durch gleichzeitiges Katheterisieren genau abgegrenzt wurde. Der Kot ist in Perioden gesammelt; sein Purinbasengehalt wurde nach Krüger und Schittenhelm ermittelt.

I. Normalversuche.

Versuch I (hierzu Tabelle I und II). Der Versuch wurde an einer Foxhündin durchgeführt, welche zunächst ins Stickstoff- und Körpergleichgewicht gebracht wurde. Der eigentliche Versuch beginnt am 1. XII. 08. Das Fleischpulver, welches das Tier als Stickstoffnahrung erhielt, war Pferdefleisch, welches, von Fett und Sehnen nach Möglichkeit befreit, durch die Fleischhackmaschine getrieben, auf dem Wasserbad getrocknet und dann pulverisiert worden war. Das tägliche Fressen bestand in 11 g Fleischpulver, 20 g Stärke, 20 g Schmalz und 20 g Dextrose. Hierzu erhielt das Tier vom 6. – 8. XII. täglich 8 g thymonucleinsaures Natrium und ebenso am 14. und 15. XII.; das Präparat wurde ohne weiteres genommen und gut vertragen. Am 19. XII. erhielt das Tier 2,5 g thymonucleinsaures Natrium in 100 ccm Wasser gelöst, langsam in die freipräparierte vena jugularis; die Injektion wurde sehr gut vertragen. Das Tier ist nachher bald wieder lebhaft wie zuvor. In den nächsten Tagen frißt es sein Fressen wohl auf, aber nicht, wie sonst, auf einmal, es muß ihm vielmehr in mehreren Portionen gereicht werden. Das Tier geht am 29. XII. infolge einer zu hohen Dosis Coffein an Krämpfen ein. Die Sektion ergibt nirgends etwas Pathologisches; vor allem ist der Intestinaltractus vollkommen frei von Entzündung.

Wie die Tabelle zeigt, hat sich der Hund während des ganzen Versuches in tadellosem Gleichgewichtszustand gehalten. Was zunächst die Ausscheidung von Stickstoff und Purinbasen mit dem Kot anbelangt, so bestehen hier derart gleichmäßige Verhältnisse, daß aus ihr ohne weiteres eine restlose Resorption des verfütterten nucleinsauren Natriums hervorgeht. Man kann also bei der weiteren Betrachtung den Kot ruhig ausschalten, dessen Purinbasenmenge als tägliche Ausscheidung außerordentlich gering ist.

Sieht man sich die Werte für den Urin an, so erkennt man, daß die Allantoinausscheidung weit im Vordergrund steht. Von der Gesamtmenge der Purinabkömmlinge des Urins (Harnsäure, Purinbasen und Allantoin) macht die Allantoinausschei-

Tabelle I (Foxhündin).

| Datum 1908 | Nahrung | Zulage | Kör- per- ge- wicht | Urin | | | | Kot | | |
|---------------|---|---|------------------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| | | | | Ge- samt- N | Harn- säure- N | Purin- basen- N | Allan- toin- N | Trocken- gewicht | N | Basen- N |
| 24. XI. | 14 g Fleischpulver 20 » Stärke 20 » Schmalz 20 » Dextrose = 1,7 g N | — | 3540 | 1,13 | 0,0013 | 0,0011 | 0,120 | 22 g | 1,5 g = 0,21 g täglich | 0,033 g = 0,005 g täglich |
| 25. » | desgl. | — | 3545 | 1,33 | 0,002 | 0,0018 | 0,115 | | | |
| 26. » | » | — | 3535 | 1,27 | 0,0014 | 0,001 | 0,13 | | | |
| 27. » | » | — | 3540 | 1,13 | 0,0011 | 0,0014 | 0,122 | | | |
| 28. » | » | — | 3552 | 1,04 | 0,0031 | 0,0028 | 0,109 | | | |
| 29. » | » | — | 3557 | 1,06 | 0,0028 | 0,0021 | 0,101 | | | |
| 30. » | » | — | 3564 | 1,12 | 0,0024 | 0,0018 | 0,112 | | | |
| 1. XII. | 11 g Fleisch Rest wie früher = 1,34 g N | — | 3560 | 1,19 | 0,0021 | 0,0011 | 0,135 | 12,5 g | 1,31 g = 0,26 g täglich | 0,028 g = 0,006 g täglich |
| 2. » | desgl. | — | 3575 | 1,15 | 0,0021 | 0,0018 | 0,109 | | | |
| 3. » | » | — | 3572 | 1,01 | 0,0018 | — | 0,106 | | | |
| 4. » | » | — | 3577 | 1,01 | 0,0024 | 0,0021 | 0,112 | | | |
| 5. » | » | — | 3558 | 0,99 | 0,0021 | — | 0,109 | | | |
| 6. » | » | 8 g thymo- nucleins. Na per os | 3570 | 1,84 | 0,009 | 0,0035 | 0,513 | 10 g | 1,13 g = 0,28 g täglich | 0,025 g = 0,006 g täglich |
| 7. » | » | » | 3588 | 1,86 | 0,012 | 0,010 | 0,502 | | | |
| 8. » | » | » | 3605 | 2,20 | 0,025 | 0,015 | 0,521 | | | |
| 9. » | » | — | 3570 | 1,19 | 0,0012 | 0,0012 | 0,111 | 13 g | 1,18 g = 0,29 g täglich | 0,033 g = 0,009 g täglich |
| 10. » | » | — | 3580 | 1,05 | 0,0025 | 0,0028 | 0,120 | | | |
| 11. » | » | — | 3575 | 1,09 | — | — | 0,114 | | | |
| 12. » | » | — | 3580 | 0,98 | — | — | 0,120 | | | |
| 13. » | » | — | 3590 | 1,01 | 0,0028 | 0,0014 | 0,115 | | | |
| 14. » | » | 8 g nuclein- saurer Na per os | 3592 | 1,99 | 0,015 | 0,015 | 0,474 | 6 g | 0,54 g = 0,27 g täglich | 0,012 g = 0,006 g täglich |
| 15. » | » | » | 3605 | 1,88 | 0,015 | 0,011 | 0,491 | | | |
| 16. » | » | — | 3580 | 1,36 | 0,005 | 0,0014 | 0,141 | 20 g | 1,49 g = 0,21 g täglich | — |
| 17. » | » | — | 3593 | 1,08 | 0,002 | 0,002 | 0,115 | | | |
| 18. » | » | — | 3595 | 1,18 | 0,0026 | 0,0018 | 0,110 | | | |
| 19. » | » | 2,5 g nuclein- saurer Na intravenös | 3567 | 1,58 | 0,0063 | 0,0796 | 0,215 | | | |
| 20. » | » | — | 3520 | 1,49 | 0,0020 | 0,0020 | 0,133 | 20 g | 1,49 g = 0,21 g täglich | — |
| 21. » | » | — | 3532 | 1,51 | 0,0036 | 0,0024 | 0,149 | | | |
| 22. » | » | — | 3530 | 1,25 | 0,0018 | 0,0020 | 0,109 | | | |

dung 96,8% aus, während die Harnsäureausscheidung nur 1,8%, die Purinbasenausscheidung nur 1,4% beträgt. Nach Verfütterung von 8 g thymonucleinsaurem Natrium erscheint der gesamte Purinbasenanteil desselben in der Periode vom 6.—8. Dezember sofort in den Tagen der Verfütterung quantitativ wieder; die Berechnung ergibt 102%; davon fallen auf Allantoin 95%, auf Harnsäure 3% und auf Basen 2%; das Verhältnis hat sich also in keiner Weise geändert. Die per os zugeführten Purinbasen werden genau in demselben Verhältnis umgesetzt und ausgeschieden, wie die des endogenen Haushaltes. — Die 2. Verfütterungsperiode vom 14.—15. XII. führt ganz genau zu demselben Resultate; nur schleppt hier die Ausscheidung noch einen Tag (16. XII.) nach, was sowohl aus der Stickstoff-, wie aus der Harnsäure- und Allantoinausscheidung zu ersehen ist. An Stelle der verfütterten 0,82 g Basenstickstoff hat man 0,81 g Stickstoff in Form von Allantoin, Harnsäure und Basen wiedererhalten, also ungefähr 99%; an der wiedergewonnenen Menge beteiligt sich das Allantoin mit 94%, die Harnsäure und die Basen je mit 3%. — In der Injektionsperiode endlich am 19. XII. zeigt sich mit absoluter Klarheit, wie unbrauchbar die Injektionsmethode zum Studium des quantitativen Abbaues ist. An Stelle der 0,13 g Basenstickstoff des injizierten nucleinsauren Natriums erhält man 0,24 g wieder d. h. 177%. Es ist also weit mehr ausgeschieden worden, als zugeführt wurde. Es ist dies ein Zeichen für eine erhebliche Stoffwechselstörung, die sich auch in der nachhaltenden Vermehrung der Stickstoffausscheidung kundgibt. Sehr deutlich kommen die veränderten Verhältnisse zum Vorschein, wenn man die Summe der wiedererhaltenen Purinabkömmlinge detailliert, indem dann nur 64% auf das Allantoin, 34% auf die Purinbasen und 2% auf die Harnsäure fallen. Es liegt in diesem Ergebnisse der deutlichste Beweis dafür, daß es nicht gestattet sein darf, auf Grund der Ergebnisse von subcutanen und intravenösen Injektionen auf die normalen Verhältnisse Schlüsse zu ziehen.

Die Tabelle II soll einen schnellen Überblick über die Resultate dieses vorzüglich gelungenen Versuches geben.

Tabelle II (Foxhündin).

Tägliche Durchschnittswerte von Versuch I.

| Datum 1908 | Nahrung | | Urin | | | | | Kot Gesamt- N |
|---------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------|--|----------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|
| | Ge- samt- N | Nuclein- säure- Purin- N | Ge- samt- N | Gesamt- Purin- + Allantoin- N | Harn- säure- N | Purin- basen- N | Allan- toin- N | |
| 1.—5. XII. | 1,34 | — | 1,07 | 0,1178 | 0,0021 | 0,0017 | 0,114 | 0,26 |
| 6.—8. » | 2,34 | 0,41 | 1,97 | 0,5365 | 0,015 | 0,0095 | 0,512 | 0,28 |
| 9. » | 1,34 | — | 1,19 | 0,1134 | 0,0012 | 0,0012 | 0,111 | 0,28 |
| 10.—13. » | 1,34 | — | 1,03 | 0,1217 | 0,0026 | 0,0021 | 0,117 | 0,29 |
| 14.—15. » | 2,34 | 0,41 | 1,99 | 0,512 | 0,015 | 0,014 | 0,483 | 0,27 |
| 16. » | 1,34 | — | 1,36 | 0,1474 | 0,0050 | 0,0014 | 0,141 | 0,21 |
| 17.—18. » | 1,34 | — | 1,13 | 0,1172 | 0,0023 | 0,0019 | 0,113 | 0,21 |
| 19. » | 1,66 | 0,13 | 1,58 | 0,3009 | 0,0063 | 0,0796 | 0,215 | 0,21 |
| 20.—22. » | 1,34 | — | 1,42 | 0,1356 | 0,0025 | 0,0031 | 0,130 | 0,21 |

Tabelle III (Schnauzer).

| Datum 1908 | Nahrung | Zulage | Körper- gewicht | Urin | | | | |
|---------------|---|---------------------------|--------------------|-------------------|--|----------------------|-------------|----------------------|
| | | | | Ge- samt- N | Gesamt- Purin- + Allantoin- N | Harn- säure- N | Basen- N | Allan- toin- N |
| 16. XII. | 14,3 g Fleisch 30 » Fett 30 » Zucker 22 » Stärke = 1,83 g N | — | 5225 | 1,92 | 0,160 | 0,004 | 0,002 | 0,154 |
| 17. » | desgl. | — | — | 1,43 | 0,1420 | 0,0024 | 0,0016 | 0,138 |
| 18. » | » | — | — | 1,85 | 0,1664 | 0,0032 | 0,0032 | 0,160 |
| 19. » | » | — | 5250 | 1,76 | 0,1442 | 0,0021 | 0,0021 | 0,140 |
| 20. » | » | 8 g nuclein- saurer Na | 5280 | 2,22 | 0,4233 | 0,016 | 0,0033 | 0,404 |
| 21. » | » | » | 5165 | 2,50 | 0,5502 | 0,033 | 0,0062 | 0,511 |
| 22. » | » | — | 5170 | 1,86 | 0,1999 | 0,0043 | 0,0026 | 0,193 |
| 23. » | » | — | 5197 | 1,12 | 0,1165 | 0,0024 | 0,0021 | 0,112 |
| 24. » | » | — | 5262 | 1,45 | — | — | — | — |

Versuch II (Tab. III). Der Versuch wurde an einem Schnauzer durchgeführt, welcher wiederum zunächst ins Stickstoff- und Körpergleichgewicht gebracht wurde. Das tägliche Fressen bestand aus 14,3 g Fleischpulver, 10 g Fett, 30 g Zucker, 22 g Stärke. Hierzu erhielt das Tier am 20. und 21. XII. je 8 g thymonucleinsaures Natrium, welches ebenso gut ertragen wurde, wie in Versuch I.

Der Versuch ist ganz ähnlich verlaufen, wie der Versuch I. Von den 0,82 g Purinbasenstickstoff am 20. und 21. XII. erscheinen im Urin unter Anrechnung der am 22. XII. noch erhaltenen Mehrausscheidung 0,72 g wieder, d. h. ca. 88⁰/₀; davon entfallen 93⁰/₀ auf das Allantoin, 6⁰/₀ auf die Harnsäure und 1⁰/₀ auf die Purinbasen. Daß die Berechnung keine genau quantitative ist, liegt wohl daran, daß der Hund nicht ganz so fein einstellte, wie der Hund im Versuch I. Jedenfalls aber bestätigt der Versuch mit Sicherheit die quantitative Umsetzung und die Tatsache, daß das Allantoin die wesentlichste Steigerung erfährt.

Wenn man sich vor Augen hält, daß der Hundeorganismus so enorm intensiv die Purinbasen bis zum letzten Abbauprodukt, dem Allantoin, umsetzt, so versteht man ohne weiteres, daß bei Untersuchung seines Blutes, selbst nach Zufuhr von reichlich nucleinhaltigem Material, keine Harnsäure gefunden wird, weil eben höchstens in ganz minimalen Mengen, welche dem Nachweis entgehen, die Harnsäure zum Kreisen kommt. Ähnlich dürfte es auch beim Rinde stehen. Auf diese Weise erklären sich sehr einfach die negativen Erfolge diesbezüglicher Untersuchungen, wie sie neuerdings wieder Salecker¹⁾ ausführte. Man braucht da nicht auf komplizierte Bindungstheorien zurückzugreifen. Solche Beweise entbehren jeder tatsächlichen Grundlage.

II. Hungerversuch.

Es schien mir nun wichtig, die Frage zu entscheiden, wie sich die Ausscheidungsverhältnisse im Hunger gestalten.

¹⁾ P. Salecker, Untersuchungen über den Harnsäuregehalt des arteriellen Blutes, Deutsch. Arch. f. klin. Med., 1909, Bd. XCV, S. 353.

Dabei stellte es sich heraus, daß die Verfütterung der Nucleinsäure im Hunger mit Schwierigkeiten zu kämpfen hat, weil der Hund leicht darauf erbrach. Der folgende Versuch veranschaulicht die Verhältnisse.

Versuch III (hierzu Tabelle IV). Der Versuch wurde an dem Schnauzer angestellt, welcher bereits zu Versuch II benutzt worden war. Am 12. und 13. I. und ebenso am 17. I. wurden je 8 g thymonucleinsaures Natrium verfüttert. Doch erbrach der Hund in beiden Fällen und es konnte leider nicht verhindert werden, daß ein kleiner Teil, am 13. I. offenbar ein recht erheblicher, in das unter dem Käfig stehende Uringlas hineinfloß. Dagegen gelang eine am 24. I. angestellte Fütterung mit 5 g thymonucleinsaurem Natrium ohne Störung. Das Präparat wurde ihm in Wasser gelöst per Schlundsonde eingegeben. Am 27. Hungertag ging der Hund ein. Die Sektion ergab keinen pathologischen Befund, insbesondere keine Abnormität im Intestinaltractus.

Von Underhill und Kleiner¹⁾ sowie von Wiechowski²⁾ liegen bereits Angaben vor, daß das Allantoin ein ständiger Bestandteil des Hungerharns vom Hunde ist. Meine Untersuchung bestätigt diese Beobachtungen, wie nicht anders zu erwarten war, und zeigt ferner, daß die Ausscheidungsverhältnisse der Harnsäure, der Basen und des Allantoins in ihren quantitativen Beziehungen keinerlei Änderung erfahren. Weder die Gesamtmenge der Purinabkömmlinge im Harn, noch ihre Verteilung auf die einzelnen Komponenten ändert sich beim Übergang aus der Periode des Stickstoffgleichgewichts in den des Hungers.

Auch die Verfütterung von Nucleinsäure hat im Hunger dieselben Wirkungen wie beim gefütterten Hunde. Die ersten zwei Verfütterungsperioden vom 12.—13. und vom 17. I. können zu einer genauen quantitativen Betrachtung nicht herangezogen werden, infolge des Erbrechens, wo-

¹⁾ Fr. Underhill und J. Kleiner, Der Einfluß des Hydrazins auf den intermediären Stoffwechsel des Hundes, Journ. Biol. Chem., 1908, Bd. IV, S. 165.

²⁾ Wiechowski, l. c.

Tabelle IV (Schnauzer).

| Datum | Hunger- tag | Körper- gewicht | Urin | | | | |
|----------|----------------|--------------------|-------------------|----------------------|-------------|----------------------|---|
| | | | Ge- samt- N | Harn- säure- N | Basen- N | Allan- toin- N | |
| 4. I. 09 | 1. | 5035 | 1,28 | 0,0021 | 0,0021 | 0,151 | |
| 5. » | 2. | 4925 | 1,57 | 0,0021 | 0,0018 | 0,111 | |
| 6. » | 3. | 4860 | 1,30 | 0,0014 | 0,011 | 0,111 | |
| 7. » | 4. | 4785 | 2,25 | 0,0042 | 0,0046 | 0,155 | |
| 8. » | 5. | 4655 | 1,57 | 0,0018 | 0,0021 | 0,126 | |
| 9. » | 6. | 4590 | 2,04 | 0,0052 | 0,0018 | 0,144 | |
| 10. » | 7. | 4520 | 1,89 | 0,0021 | 0,0025 | 0,141 | |
| 11. » | 8. | 4432 | 1,71 | 0,0021 | 0,003 | 0,136 | |
| 12. » | 9. | 4477 | 2,45 | 0,013 | 0,0054 | 0,323 | 8 g nucleins. Na in 300 ccm H ₂ O per Schlundsonde. |
| 13. » | 10. | 4350 | 3,25 | 0,030 | 0,171 | 0,231 | 8 g nucleins. Na in 300 ccm H ₂ O per Schlundsonde. Erbrechen. |
| 14. » | 11. | 4220 | 1,54 | 0,047 | 0,008 | 0,273 | |
| 15. » | 12. | 4170 | 1,69 | 0,002 | 0,003 | 0,093 | |
| 16. » | 13. | 4125 | 1,55 | 0,003 | 0,007 | 0,030 | |
| 17. » | 14. | 4105 | 2,40 | 0,0084 | 0,099 | 0,204 | 8 g nucleins. Na in 300 ccm H ₂ O per Schlundsonde. Erbrechen nach 1½ Stunden. |
| 18. » | 15. | 3990 | 1,88 | 0,0021 | 0,006 | 0,028 | |
| 19. » | 16. | 3910 | 1,54 | 0,0018 | 0,0014 | 0,054 | |
| 20. » | 17. | 3840 | 1,78 | 0,0011 | 0,0015 | 0,070 | |
| 21. » | 18. | 3780 | 1,74 | Spuren | Spuren | 0,074 | |
| 22. » | 19. | 3730 | 1,65 | 0,0018 | 0,0020 | 0,082 | |
| 23. » | 20. | 3685 | 1,27 | Spuren | Spuren | 0,102 | |
| 24. » | 21. | 3700 | 2,38 | 0,0030 | 0,0120 | 0,290 | 5 g nucleins. Na in 200 ccm H ₂ O per Schlundsonde; keinerlei Störungen. |
| 25. » | 22. | 3610 | 1,62 | 0,0018 | 0,0020 | 0,152 | |
| 26. » | 23. | 3550 | 1,68 | 0,0013 | 0,0018 | 0,109 | |
| 27. » | 24. | 3485 | 1,66 | 0,0017 | 0,0021 | 0,116 | |
| 28. » | 25. | 3430 | 1,86 | 0,0018 | 0,0054 | 0,106 | |
| 29. » | 26. | 3295 | 2,32 | 0,0025 | 0,0029 | 0,137 | |
| 30. » | 27. | 3220 | 2,71 | 0,0025 | 0,0025 | 0,139 | |

Exitus letalis.

durch dem Urin Nucleinsäure sich beimengte, was zu dem scheinbaren hohen Anstieg seines Basengehaltes führte. Man kann aber doch bei Ausschaltung der Purinbasenrubrik erkennen, daß sich hier die Allantoinausfuhr recht wesentlich erhöht, unverhältnismäßig mehr als die der Harnsäure. Klar zum Ausdruck kommen die Verhältnisse in dem 3. ungestört verlaufenen Versuche am 24. I., in welchem die Ausscheidung im Urin noch auf den nachfolgenden Tag übergreift. Verfüttert wurden 0,26 g Purinbasenstickstoff und im Urin wiedergefunden wurden 0,25 g in Form von Harnsäure-, Basen- und Allantoinstickstoff, d. h. 98%. Sie verteilen sich so, daß 95,0% auf das Allantoin, 4% auf die Purinbasen und 1,0% auf die Harnsäure fallen, also ungefähr genau das Resultat des Normalversuches. Der Hunger wirkt offenbar in keiner Weise störend und etwa, wie so manchmal auch für den Purinumsatz behauptet wird, oxydationsherabsetzend. Ist es doch bereits der 21. Hungertag, an dem die glatte Umsetzung der Nucleinsäure erfolgte!

Auf eine interessante Erscheinung des Versuches, welche ich allerdings nicht befriedigend erklären kann, möchte ich noch hinweisen. Im Anschluß an die Verfütterung der Nucleinsäure stellte sich vom 15. I. ab ein jäher Absturz der Allantoinausscheidung ein, welche ihren tiefsten Punkt am 18. I. mit 0,028 g Allantoinstickstoff erreicht, um von da an wieder langsam anzusteigen. Es muß sich hier um eine sehr ausgeprägte Einschränkung des Kernstoffwechsels handeln, denn auch die Werte für Harnsäure und Basen sind an den untersten Grenzen angelangt. Daß es sich nicht etwa um eine Lähmung des fermentativen Apparates handelt, beweist der Umstand, daß die am 17. I. verfütterte Nucleinsäure bis zum Allantoin gut umgesetzt wurde. Derselbe Versuch beweist auch, daß es sich nicht um verminderte Ausscheidungsfähigkeit handeln kann. Die Analyse des Erbrochenen ergab, daß 0,18 g Basenstickstoff vom Verfütterten in Abzug zu bringen sind. Der Hund hat demnach 0,23 g Basenstickstoff erhalten. Als im Urin wieder erhalten aber berechnen sich 0,26 g; darnach ist alles prompt ausgeschieden worden. Es muß sich also um eine Einschrän-

kung des an sich intakten Nucleinstoffwechsels handeln, hervorgerufen durch die Fütterung von Nucleinsäure.

III. Alkoholversuche.

Die Frage der Alkoholeinwirkung auf den Nucleinumsatz schien mir von besonderem Interesse, weil bekanntlich von verschiedenen Seiten ein Einfluß des Alkohols auf den menschlichen Purinstoffwechsel konstatiert wurde. Ich verzichte darauf, all die älteren Arbeiten zu zitieren, in denen über die Menge der eingeführten Purinbasen man kein sicheres Urteil sich bilden kann und darum auch die Ausfuhr nur schwer zu berechnen ist; zudem war die angewandte Methodik noch nicht ausgebildet genug, um einwandfreie Resultate zu geben.

Von Wichtigkeit ist vor allem die Feststellung von Pollak,¹⁾ daß bei Alkoholikern, wie beim Gichtkranken, eine Verlangsamung und Verringerung der Harnsäureausscheidung charakteristisch sei; ein ähnliches Resultat erhielt Bloch.²⁾ In jüngster Zeit ist die Frage von Landau³⁾ ausführlich bearbeitet. An einer größeren Anzahl von Fällen kommt er zu dem Schlusse, daß zwar Alkoholdarreicherung die Ausscheidung der Purinkörper individuell beeinflusse, daß aber doch gewöhnlich die Ausscheidung der endogenen Purine gesteigert sei, die Ausscheidung der exogenen Harnsäure sei infolge von verminderter Durchlässigkeit der Nieren gegenüber der Harnsäure herabgesetzt. Ich möchte sofort bemerken, daß Landau Beweise für die Herabsetzung der Harnsäureausscheidung wohl in seinen Stoffwechselfersuchen erbringt; dagegen bleibt er den Beweis für die Annahme der verminderten Nierendurchlässigkeit schuldig. Das Problem ist mithin noch keineswegs gelöst. Bekanntlich ist

¹⁾ Pollak, Über Harnsäureausscheidung bei Gicht und Alkoholismus, Deutsch. Arch. f. klin. Med., 1906, Bd. LXXXVIII, S. 224.

²⁾ Bloch, Beiträge zur Kenntnis des Purinstoffwechsels beim Menschen, Deutsch. Arch. f. klin. Med., 1905, Bd. LXXXIII, S. 499.

³⁾ Landau, Beiträge zur Lehre vom Purinstoffwechsel und zur Frage über den Alkoholeinfluß auf die Harnsäureausscheidung, Deutsches Archiv f. klin. Med., 1909, Bd. XCV, S. 280.

diese Frage auch für die Erklärung der Gicht von großem Interesse.¹⁾

Wenn nun auch Mensch und Hund, wie bereits hervorgehoben wurde, in ihrem Nucleinstoffwechsel erhebliche Verschiedenheiten zeigen dürften, die vor allem darauf hinauslaufen, daß der Hund in größter Menge Allantoin als Endprodukt ausscheidet, während wir beim Menschen Harnsäure als quantitativ hervorragenden Purinabkömmling im Urin finden, so schien es mir doch nicht aussichtslos, im Hundexperiment die Einwirkung von Alkohol zu prüfen. Wenn es sich um eine Schädigung des Fermentapparates handelte im Sinne einer Verlangsamung, so müßte diese zum Ausdruck kommen auch bei Veränderung des Endproduktes; andererseits ist es nicht ohne weiteres zu erwarten, daß die von manchen Autoren angenommene spezifische Schädigung des Nierenfilters für die Harnsäure sich nun gleichermaßen auf das leichter lösliche Allantoin übertragen würde.

Ich war nun der Ansicht, daß man am besten chronisch alkoholische Hunde zu den Versuchen verwandte, und habe daher zwei Tiere dauernd mit Fleischabfällen gefüttert, welche zuvor mit einem Gemisch von Äthyl- und Amylalkohol getränkt waren. Dadurch, daß ich beide zugleich aus einem Gefäß fressen ließ, erreichte ich, daß die Hunde sofort eifrig darauf losgingen und trotz des intensiven Alkoholgeruchs alles auffraßen. Bald nach dem Fressen kamen die Hunde zumeist ins Taumeln und in Schlaf, ein Zeichen dafür, daß der Alkohol in genügender Menge aufgenommen war. Die so vorbereiteten Hunde wurden dann in Versuch genommen.

Versuch IV. (Tabelle V.) Der Hund Dackel bekam seit etwas über einen Monat alkoholisches Futter; vom 26. I. ab erhielt er täglich 15 g Äthyl- und 5 g Amylalkohol in 100 bis 150 ccm Wasser per Schlundsonde. Vom 29. I. bis 1. II. ließ ich den Hund hungern unter Weiterverabreichung des Alkohols. Vom 2. II. ab erhielt er als Futter 30 g Trockenfleisch, 50 g Fett, 10 g Rohrzucker, 10 g Dextrose, dazu während des ganzen

¹⁾ Brugsch und Schittenhelm, Zur Stoffwechselfathologie der Gicht. *Mittel.* 1—7. *Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther.*, 1907, Bd. IV.

Versuchs Alkohol, und zwar wurde er morgens gefüttert und mittags durch die Sonde mit Alkohol in oben genannten Quanten bedacht. Nach letzteren bekam er regelmäßig seinen Rauschzustand und verfiel dann ca. 1—2 Stunden in einen mehr oder weniger tiefen Schlaf. Am 13. I. erhielt er 10 g nucleinsaures Natrium durch die Sonde zusammen mit dem Alkohol; er erbrach aber nach einiger Zeit davon. Das quantitativ Aufgesammelte ergab einen Stickstoffgehalt von 0,46 g. Der Hund hatte demnach 6,35 g bei sich behalten mit einem Stickstoffgehalt von 0,8 g und einem Basenstickstoffgehalt von 0,324 g. Vom 19. II. ab hungert der Hund unter Alkohol. Am 24. II. erhielt er wieder 25 ccm Alkohol (13 ccm Amyl- und 12 ccm Äthylalkohol) und 8 g thymonucleinsaures Natrium in 300 ccm Wasser per Sonde. Die Dosis war offenbar zu groß; der Hund ging nach ca. 1 Stunde im Coma ein. Die Autopsie ergab sehr blutreiche Organe; keine Lebercirrhose, keine Nierenaffektion.

Aus der Tabelle ergibt sich zunächst, daß die endogenen Werte für Allantoin, Harnsäure und Basen erheblich höher liegen wie in den früheren Versuchen. Während z. B. der Hund von Versuch I im Durchschnitt täglich 0,0021 g Harnsäure-, 0,0017 g Basen- und 0,114 g Allantoinstickstoff ausschied (zusammen 0,1178 g Purin-N), führt der Hund des vorliegenden Versuches im Mittel 0,0059 g Harnsäure-, 0,0052 g Basen- und 0,292 g Allantoinstickstoff (zusammen 0,3031 g Purin-N) aus, also nahezu dreimal soviel. Bemerkenswert ist, daß das Verhältnis der drei Körper zueinander ziemlich konstant bleibt, indem das Allantoin ca. 96,5%, die Harnsäure ca. 2%, die Basen ca. 1,5% der Gesamtpurinausscheidung ausmachen. Die Steigerung der endogenen Ausfuhr ist wohl zurückzuführen auf die Differenz im Körpergewicht (Hund von Versuch I = 3500 g, Hund von Versuch IV = 18000 g); jedoch dürfte die Alkoholzufuhr noch weiter steigernd gewirkt haben. Inwieweit jeder der beiden Faktoren maßgebend ist, müßte noch genauer festgestellt werden.

Die Verfütterung der Nucleinsäure am 13. II. führt, wie immer, zu einer gesteigerten Ausscheidung aller drei Bestand-

Tabelle V (Dackel).

| Datum 1909 | Nahrung | Zulage | Körper- gewicht | Ge- samt- N | Harn- säure- N | Purin- basen- N | Allan- toin- N | Bemer- kungen |
|---------------|--|--|--------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-------------------|
| 9. II. | 30 g Fleischpulver 50 » Fett 10 » Rohrzucker 10 » Dextrose (= 3,84 g N) + Alkohol | — | 18000 | 3,86 | 0,0053 | 0,0053 | 0,294 | |
| 10. » | desgl. | — | | 4,20 | 0,0063 | 0,0044 | 0,282 | |
| 11. » | » | — | | 4,01 | 0,0056 | 0,0056 | 0,301 | |
| 12. » | » | — | | 3,21 | 0,0063 | 0,0056 | 0,291 | |
| 13. » | » | 6,35 g nu- cleinsaures Natrium = 0,324 g Basen-N | | 3,88 | 0,0083 | 0,0139 | 0,656 | |
| 14. » | » | — | | 3,25 | 0,0049 | 0,0063 | 0,333 | |
| 15. » | » | — | | 3,59 | 0,0048 | 0,0056 | 0,325 | |
| 16. » | » | — | 18000 | 3,42 | 0,0044 | 0,0056 | 0,358 | |
| 17. » | » | — | | 3,20 | 0,0068 | 0,0068 | 0,302 | |
| 18. » | » | — | | 2,72 | 0,0084 | 0,0070 | 0,316 | Frißt schlecht |
| 19. » | Hunger | — | | 1,76 | 0,0042 | 0,0042 | 0,296 | |
| 20. » | » | — | | 2,36 | 0,0035 | 0,0042 | 0,266 | |
| 21. » | » | — | | 3,08 | 0,0042 | 0,0035 | 0,285 | |
| 22. » | » | — | | 3,92 | 0,0049 | 0,0035 | 0,277 | |
| 23. » | » | — | 16400 | 4,28 | 0,0049 | 0,0044 | 0,244 | |

teile, welche am intensivsten und anhaltendsten das Allantoin betrifft. Es ist bemerkenswert, daß nicht wie bei den früheren Versuchen die Ausfuhr am 2. Tag nach der Verfütterung wieder völlig normal ist, sondern daß sie noch zwei weitere Tage anhält. Da jedoch am Tage der Nucleinzufuhr bereits mehr Gesamt-purinstickstoff ausgeführt wurde, als der Zufuhr unter Zurechnung des endogenen Wertes entspräche, so muß die Steigerung als indirekte Folge betrachtet werden, die vielleicht auf ähnlichen Ursachen beruht, wie die unverhältnismäßig vermehrte Allantoinausfuhr nach intravenöser Allantoineinfuhr beim Kaninchen (Schittenhelm und Seisser). In den wenigen Hungertagen sieht man einen geringen Abfall der Allantoinausfuhr.

Wie sich die Verhältnisse gestalten, wenn sich Alkohol und Hunger kombinieren, zeigt der folgende Versuch. (Versuch V, Tab. VI.) Der Hund, ein Spitzer, war seit 2 Monaten, wie der Hund von Versuch IV, mit Fleischabfällen gefüttert, die mit Alkohol getränkt waren. In den letzten Tagen erhielt er morgens sein Futter und mittags Alkohol (10 ccm Äthyl- und 5 ccm Amylalkohol) per Schlundsonde.

Dieselbe Alkoholdosis wurde ihm während des ganzen folgenden Hungerversuches mit Ausnahme des 3. III. verabreicht. Es sind drei Fütterungsversuche mit Nucleinsäure dazwischen gelegt, von denen jedoch nur der am 7. III. ungestört verlief.

Auch in diesem Versuch findet man wiederum die hohen endogenen Werte. An den Fütterungstagen steigt die Ausfuhr gleichmäßig an, ohne wesentliche Störung des Verhältnisses. Die auffallend hohe Basenzahl am 15. III. ist bedingt durch Einfließen wieder ausgebrochener Nucleinsäure in den Urin.

Der Versuch am 7. III. nahm einen ungestörten Verlauf und gestattet daher eine einwandfreie Betrachtung. Es fällt in diesem Versuch sofort auf, daß die Allantoinvermehrung mindestens drei, wahrscheinlich sogar vier Tage anhält, um dann jäh unter das frühere Niveau stark abzusinken. Hier liegt aber nicht, wie im vorhergehenden Versuch, eine indirekte Steigerung vor, sondern die Ausscheidung der zugeführten Nucleinsäure verläuft anstatt, wie normalerweise in zwei Tagen, in diesem Versuch in vier Tagen. Man findet also hier eine verlangsamte Ausscheidung genau, wie beim menschlichen Alkoholversuch, nur daß hier das Allantoin dieselbe anzeigt. Der Hund hatte keinerlei nephritische Erscheinungen und auch die später vorgenommene mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab keinerlei Anhalt für eine Erkrankung derselben. Es liegt darum nahe, auch hier eine verlangsamte Umsetzung anzunehmen, wie sie für den Menschen ja bereits in gewissen Krankheitszuständen wahrscheinlich gemacht ist. Inwieweit man derartige Störungen unter den vorliegenden Bedingungen mehr oder weniger regelmäßig findet, ist ein noch zu lösendes Problem.

Tabelle VI (Spitzer).

| Datum 1909 | Hunger- tag | Körper- gewicht | Ge- samt- N | Harn- säure- N | Purin- basen- N | Allan- toin- N | |
|---------------|----------------|--------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|--|
| 25. II. | 1. | 14300 | — | — | — | — | Täglich 10 ccm Äthyl- und 5 ccm Amylalkohol. |
| 26. » | 2. | | — | — | — | — | |
| 27. » | 3. | | 5,15 | 0,0035 | 0,0077 | 0,272 | |
| 28. » | 4. | | 5,67 | 0,0058 | 0,0127 | 0,323 | |
| 1. III. | 5. | | 5,07 | 0,0042 | 0,0096 | 0,292 | |
| 2. » | 6. | | 5,54 | 0,0072 | 0,0035 | 0,560 | 10 g nucleinsaures Natrium; Erbrechen. |
| 3. » | 7. | | 4,02 | 0,0035 | 0,0035 | 0,246 | Kein Alkohol. |
| 4. » | 8. | | 4,66 | 0,0084 | 0,0063 | 0,353 | |
| 5. » | 9. | 12200 | 4,62 | 0,0063 | 0,0058 | 0,357 | |
| 6. » | 10. | | 4,74 | 0,0050 | 0,0058 | 0,310 | |
| 7. » | 11. | | 5,48 | 0,0058 | 0,0084 | 0,487 | |
| 8. » | 12. | | 5,19 | 0,0042 | 0,0077 | 0,421 | 8 g nucleinsaures Natrium; ungestörter Verlauf. |
| 9. » | 13. | | 4,24 | 0,0035 | 0,0067 | 0,374 | |
| 10. » | 14. | | 3,66 | — | — | 0,333 | |
| 11. » | 15. | | 3,35 | — | — | 0,224 | |
| 12. » | 16. | | 3,56 | — | — | 0,263 | |
| 13. » | 17. | 11200 | 2,83 | — | — | 0,288 | |
| 14. » | 18. | | 2,66 | — | — | 0,296 | |
| 15. » | 19. | | 4,05 | 0,012 | 0,137 | 0,504 | |
| 16. » | 20. | | 2,72 | 0,0037 | 0,013 | 0,372 | |
| 17. » | 21. | | 2,72 | 0,0063 | 0,0058 | 0,213 | |
| 18. » | 22. | | 2,63 | — | — | 0,269 | |
| 19. » | 23. | 10400 | 2,54 | — | — | 0,269 | |

Interessant scheint mir der jeweilige vertiefte Abfall der Allantoinausscheidung nach der Verfütterungsperiode, welcher in Parallele zu setzen ist zu der gleichartigen Beobachtung von Versuch III, wenn auch die Intensität keine ganz so große ist.

Die Versuche sind zu mühsam und zeitraubend, als daß ich sie in größerem Umfange, so wie es wünschenswert wäre, um bestimmte Schlüsse zu erlauben, anstellen könnte. Sie scheinen mir aber doch entschieden zu zeigen, daß der Hunderversuch, welcher ja noch zahlreiche Variationen gestattet, wohl bis zu einem gewissen Grade geeignet ist, zum Studium des Nucleinstoffwechsels unter pathologischen Bedingungen herangezogen zu werden. So müßte man z. B. die bekannten Bleiversuche von Lüthje¹⁾ mit der verbesserten Methode und verschiedener Variierung wiederholen. Es ist dann wohl möglich, daß man durch Summation von Schädlichkeiten Störungen des Purinstoffwechsels hervorrufen kann, welche noch intensiver sind, wie die wenigen meiner Versuche.

¹⁾ Lüthje, Beiträge zur Kenntnis der Alloxurkörperausscheidung, Zeitschr. f. klin. Med., 1896, Bd. XXXI.