

Über die Fermente des Nucleinstoffwechsels menschlicher Organe.

Von
Alfred Schittenhelm.

(Aus dem Laboratorium der Erlanger medizinischen Klinik.)
(Der Redaktion zugegangen am 22. Oktober 1909.)

In Verfolgung meiner Untersuchungen über die Fermente des Nucleinstoffwechsels in tierischen Organen habe ich in Gemeinschaft mit Schmid¹⁾ Versuche mit Extrakten menschlicher Organe angestellt, die von Kindern stammten, welche während oder bald nach der Geburt gestorben waren. Wir fanden damals, daß Guanin durch die Extrakte der Niere, der Leber, der Muskeln, der Lunge, des Darmes und der Milz desamidiert und in Xanthin umgesetzt wird, und daß ferner Adenin durch den Extrakt der Niere, der Muskeln und vielleicht der Leber (Versuch mit nucleinsaurem Natrium) desamidiert und in Hypoxanthin übergeführt wird, während bei Verwendung von Extrakten der Lunge und des Darmes ein größerer Teil des Adenins wiedergefunden wurde. Wir führten damals auch Versuche über die Harnsäurezerstörung durch, welche zur Annahme einer Urikolyse in verschiedenen Organen führte.

Die Verwendung kindlicher Organe zu solchen Versuchen bietet zweifellos einige Schwierigkeiten, auf welche ich bereits mit Künzel²⁾ hingewiesen habe. Wir haben uns damals auch nur deshalb damit begnügt, weil es uns nicht möglich war, Organe Erwachsener so frisch zu erhalten, als zu derartigen

¹⁾ Schittenhelm und Schmid, Ablauf des Nucleinstoffwechsels in menschlichen Organen. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1907, Bd. IV, S. 424.

²⁾ W. Künzel und A. Schittenhelm, Zur Frage des Nucleinstoffwechsels beim Menschen. Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. des Stoffwechsels, 1908, Nr. 19.

Versuchen wünschenswert schien. Künzel und ich haben ferner betont, daß eine Nachprüfung mit den gewichtigeren Organen Erwachsener äußerst wünschenswert sei; ich bin damit seit nahezu 1 $\frac{1}{2}$ Jahren beschäftigt und habe auch schon seinerzeit mit Künzel eine vorläufige Mitteilung davon gemacht.¹⁾ Wir stellten damals bereits fest, daß die menschliche Leber in ausgiebigstem Maße Harnsäure zu bilden imstande ist. «Diese harnsäurebildende Funktion stellt sich bei den in üblicher Weise mit Extrakten angestellten Versuchen nahezu so intensiv und ebenso instruktiv dar, wie zum Beispiel die Versuche mit dem klassischsten Organ für den Nachweis der Harnsäurebildung aus Purinkörpern, der Rindermilz.»

Diese Untersuchungen, bei deren Beginn ich mich noch der Hilfe von Herrn Dr. Künzel zu erfreuen hatte, habe ich bis heute fortgesetzt. Dieselben erstrecken sich über eine so lange Dauer, weil es, besonders im Semester, nur selten möglich war, die Organe so frisch zu erhalten, als es mir für eine einwandfreie Untersuchung wünschenswert schien. Immerhin ist es mir durch das Entgegenkommen des pathologischen Instituts gelungen, eine stattliche Reihe von Versuchen durchzuführen, in denen die dazu verwandten Organe spätestens 5 bis 6 Stunden post mortem zur Verarbeitung kamen. Durch die Freundlichkeit von Herrn Prof. Graser konnte ich auch eine Reihe frisch amputierter Glieder resp. deren Muskulatur zu den Versuchen heranziehen.

Meine Untersuchungen sind zwar noch nicht absolut vollständig, indem z. B. Versuche mit Pankreas fehlen. Immerhin geben sie ein genügend klares Bild, welches in einigen nebensächlichen Punkten später noch vervollständigt werden kann. Ich stehe jetzt am Ende einer größeren Reihe von Ferment- und Stoffwechselversuchen, von denen bereits einige publiziert sind²⁾ und welche mir die Möglichkeit geben, den Nucleinstoff-

¹⁾ l. c.

²⁾ A. Schittenhelm, Über die Umsetzung verfütterter Nucleinsäure beim Hunde unter normalen und pathologischen Bedingungen. Diese Zeitschrift, Bd. LXII, S. 100; Abderhalden, London und Schittenhelm, Über den Nucleinstoffwechsel des Hundes bei Ausschaltung der

wechsel von Mensch, Hund und Schwein von mehreren Gesichtspunkten aus zu betrachten.

In der vorliegenden Mitteilung will ich mich im wesentlichen an den Menschen halten. Was zunächst die fermentative Umwandlung von Guanin in Xanthin anbelangt, so gelang mir dessen Nachweis in den Extrakten der menschlichen Leber, des Darmes, des Muskels, der Lunge und der Niere, und nur der Milzextrakt versagte bis zu einem gewissen Grade, indem daraus Guanin zu einem größeren Teil wiedererhalten und nur eine kleinere Menge Xanthin gefunden wurde; da in diesem einen Versuche nur 50 g Milzsubstanz verwandt werden konnten, die Fermentlösung also eine sehr verdünnte war, so ist darin schon eine Erklärung für die geringere Wirksamkeit zu suchen. Ich stehe nicht an, auch der menschlichen Milz die Fähigkeit der Umwandlung von Guanin in Xanthin zuzuerkennen, da ich neben dem Guanin geringe Mengen Xanthin finden konnte, und da dieses Resultat sich deckt mit dem bei Verwendung kindlicher Organe erhaltenen und mit einem früheren Versuch,¹⁾ wo bei Verwendung einer 200 g schweren Milz eine Umsetzung von Guanin in Xanthin sicher konstatiert werden konnte.

Ich übergehe jetzt zu der Umwandlung von Adenin in Hypoxanthin. Diese geht keineswegs so prompt und quantitativ vor sich wie die Umsetzung von Guanin zu Xanthin. Ich konnte sie aber mit absoluter Sicherheit nachweisen in dem Extrakt der Lunge, in beschränkterem Maße auch in dem der Niere und des Darmes. Ein fragliches Resultat gaben der Muskel- und der Leberextrakt, aus denen beiden die Hauptmenge des Adenins wiedergewonnen wurde. Die Milz konnte ich mangels Materials auf Adenase noch nicht untersuchen.

Eine ausgiebige Harnsäurebildung konnte nur in der menschlichen Leber konstatiert werden und auch da nur aus

Leber durch Anlegung einer Eckschen Fistel. Diese Zeitschrift, 1909, Bd. LXI, S. 490; s. a. Schittenhelm und Seißer, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap., 1909, Bd. VII, S. 116.

¹⁾ A. Schittenhelm, Der Nucleinstoffwechsel bei Mensch und Tier. Diese Zeitschrift, 1905, Bd. XLIV, S. 369.

Guanin. Es wurden ferner kleine Mengen Harnsäure auch aus dem Darm gewonnen (zweiter Darm), aber dieselben nahmen weder im Guanin- noch im Adeninversuche zu.

Verweilen wir zunächst bei diesen Resultaten menschlicher Organe, so fällt sofort die gute Übereinstimmung der Guaninversuche mit den Resultaten der mit kindlichen Organen ausgeführten Versuche von Schmid und mir auf. Bei den Adeninversuchen bestehen geringe Differenzen. Die Niere war da und dort wirksam, dagegen bestehen quantitative Differenzen bei der Lunge, dem Darm, dem Muskel und vielleicht der Leber. Diese Differenzen sind, wie ich betonen möchte, nur quantitativer Natur, indem das eine Mal nur Spuren einer Umsetzung, das andere Mal ein erheblicher Grad derselben und umgekehrt konstatiert werden konnte. Solche Differenzen überraschen aber keineswegs, denn wir finden sie auch in den Guaninversuchen. So setzt z. B. der eine Muskelextrakt Guanin in einer bestimmten Zeit zu einem großen Prozentsatz um (3. Muskel, Versuch c), während ein anderer Extrakt in derselben Zeit völlig unwirksam ist (2. Muskel, Versuch a): so setzt ferner ein Leberextrakt in 36 Versuchsstunden 0,3 g Guanin quantitativ in Harnsäure um (1. Leber, Versuch c und d), während ein anderer nach 48 Stunden nur 0,15 g Harnsäure und noch 0,2 g Xanthin ergibt (4. Leber, Versuch b). Worin diese differierende Wirksamkeit verschiedener Organextrakte ihre Ursache hat, läßt sich mit Bestimmtheit schwer sagen. Es können dafür zahlreiche Möglichkeiten angeführt werden. Ich möchte hier nur eine erwähnen, welche einen experimentellen Hintergrund hat, das ist die Hemmung der Fermentreaktion durch andere Substanzen. Eine solche Hemmung konnten Künzel und ich¹⁾ bei der Xanthin-oxydase und beim urikolytischen Ferment in Versuchen feststellen, und auch Battelli und Stern²⁾ berichten über die Gegenwart hemmender Substanzen, die bisweilen die Existenz

¹⁾ W. Künzel und A. Schittenhelm, Über die gegenseitige Beeinflussung der Fermente des Nucleinstoffwechsels. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., 1908, Bd. V, sowie Über den zeitlichen Ablauf der Urikolyse. Ebenda.

²⁾ F. Battelli und L. Stern, Untersuchungen über die Urikase in den Tiergeweben. Biochem. Zeitschr., 1909, Bd. XIX, S. 219.

des urikolytischen Fermentes verdecken können. Sodann möchte ich eine Beobachtung anführen, welche gleichfalls hierher ge-

nach einem von Wiechowski¹⁾ angegebenen Verfahren für Fermentkonservierung herzustellen, zeigte sich, daß bereits das Trocknen des Organes (Rindermilz, Menschenleber) die Xanthin-oxydase äußerst intensiv schädigt. Mit vorher ausgezeichnet wirksamer Menschenleber gelang es, nachdem sie getrocknet war, überhaupt nicht mehr, Guanin in Harnsäure überzuführen, obwohl Xanthin entstand. Rindermilz, deren frischer Extrakt in einer Stunde 0,3 g Guanin glatt quantitativ in Harnsäure überführte, wirkte in trockenem Zustand in den ersten 24—36 Stunden überhaupt nicht, dann erst begann sie wieder Harnsäure zu bilden. Rinderniere dagegen, in derselben Weise behandelt, behielt ihre harnsäurezerstörende Fähigkeit auch in getrocknetem Zustand in ausgiebigem Maße. Hält man sich diese experimentellen Resultate vor Augen, so kann es einen nicht wundernehmen, daß man auch in frischen Organen Differenzen vorfindet. Wohl möglich, daß derartige Hemmungen bei der Stoffwechselfeucht ebenfalls eine Rolle spielen.

Meine jetzigen Untersuchungen mit menschlichen Organen sind also wohl in Einklang zu bringen mit den früher in Gemeinschaft mit Schmid erhaltenen Resultaten.

Es ist hier der Platz, auf Versuche einzugehen, welche Jones mit Winternitz²⁾ und Miller³⁾ jüngst publiziert hat, und welche eine Nachuntersuchung meiner mit Schmid erhaltenen Resultate bilden. Jones kannte offenbar die Mitteilung von Künzel und mir⁴⁾ nicht, in welcher die intensive Harnsäurebildung in der menschlichen Leber schon lange festgestellt ist.⁵⁾

Jones und Miller fassen ihre Resultate zusammen.

¹⁾ W. Wiechowski, Eine Methode zur chemischen und biologischen Untersuchung überlebender Organe. Hofmeisters Beiträge, 1907, Bd. IX, S. 232.

²⁾ W. Jones u. Winternitz, Diese Zeitschrift, 1909, Bd. LX, S. 180.

³⁾ J. R. Miller und W. Jones, Über die Fermente des Nucleinstoffwechsels bei der Gicht. Diese Zeitschrift, 1909, Bd. LXI, S. 395.

⁴⁾ l. c. Stoffwechselzentralblatt.

⁵⁾ In den beiden Arbeiten von Jones und seinen Mit-

Darnach fehlt Adenase in allen Organen; die Milz hat keine von beiden Amidasen; Xanthinoxidase ist im Überschuss in dem Zeller vorhanden, aber nur diesem einen Organe vorbehalten. Guanase findet sich in der Leber, Niere und Lunge; in verschiedenen Organen kann man eine Spur von Hypoxanthin finden, welches aber offenbar keine Beziehung zu den Fermenten des Nucleinstoffwechsels hat und «Präformiertes Hypoxanthin» zu nennen ist.

Legt man diese Jonesschen Feststellungen als Maßstab an den menschlichen Purinstoffwechsel, so käme man zu der Ansicht, daß der Mensch Adenin überhaupt nicht angreifen kann. Auf dieser Grundlage müßte man dann erwarten, daß, wo der Mensch täglich in seiner Nahrung eine mehr oder weniger große Menge Adenin zu sich führt, er dieses Adenin im Harn reichlich ausscheidet und zwar ganz besonders, wenn man z. B. Thymonucleinsäure verfüttert. Das ist aber nicht der Fall. Die Basenmenge steigt nur sehr wenig an und überhaupt ist im Urin das Adenin in relativ geringer Menge vertreten, in weit geringerer Menge wie das Hypoxanthin und das Xanthin. Krüger und Salomon¹⁾ konnten in ihrer bekannten Arbeit aus 10000 l Urin 10,11 g Xanthin, 8,50 g Hypoxanthin und nur 3,54 g Adenin isolieren. Diese längst bekannten Tatsachen müssen doch unbedingt zu der Folgerung führen, daß das mit Organextrakten erhaltene Resultat des absoluten Fehlens der Adenase in den Versuchen von Jones und seinen Mitarbeitern nicht der Wirklichkeit d. h. dem vitalen Stoffwechselablauf entsprechen kann.

In der Tat zeigen ja meine Versuche, daß es zweifellos menschliche Organe gibt, welche Adenin umzusetzen vermögen. Dies beweisen die mit den Extrakten der Niere, der Lunge

arbeitern findet sich eine, gelinde gesagt, sehr temperamentvolle Polemik gegen mich. Ich will nicht gleiches mit gleichem vergelten, da nach meinen Erfahrungen mit Jones darauf nur eine Steigerung seiner Affekte erfolgen würde, die den Boden der wissenschaftlichen Diskussion gar zu oft verläßt.

¹⁾ M. Krüger und G. Salomon, Die Alloxurbasen des Harnes. Diese Zeitschrift, 1898/99, Bd. XXVI, S. 367.

und des Darmes gewonnenen Resultate. Meine persönliche Ansicht geht ferner dahin, daß das von Jones als «präformiertes Hypoxanthin» bezeichnete Hypoxanthin ein Rest der vitalen Organfunktion ist, Kraft deren Adenin in Hypoxanthin umgesetzt wurde, die aber aus irgend welchen Gründen (hemmende Substanzen?) im überlebenden Organ nicht mehr nachgewiesen werden kann. Vielleicht bringen hier Durchblutungsversuche Aufschluß. Jedenfalls aber darf man unter keinen Umständen die mit den Organextrakten gewonnenen Resultate ohne weiteres auf den vitalen Stoffwechsel übertragen. Positive Resultate sind ja wohl zu verwerten, aber negative können nur unter Berücksichtigung anderer Untersuchungsmethoden (Stoffwechseluntersuchungen usw.) mit Vorsicht verwendet werden.

Das führt mich auch auf die Frage nach der Natur der Purindesamidase. Jones wirft mir vor, daß ich aus Neid und Eigensinn seine Guanase und Adenase nicht anerkennen will. Die Sache liegt aber so, daß ich immer zugab, daß quantitative Unterschiede in der Umsetzungskraft einzelner Organe dem Guanin (z. B. der Schweineleber und Schweinemilz) und dem Adenin gegenüber bestehen.¹⁾ Ich konnte aber auch in den Organen, wo Jones z. B. die Umsetzung von Adenin leugnete, Hypoxanthin, wenn auch in kleinen Mengen, finden und ich freue mich, daß Jones jetzt dasselbe Resultat berichtet («präformiertes Hypoxanthin»). Ich meine, diese Feststellung ist von großer Wichtigkeit, wie ich schon oben ausgeführt habe. Ähnlich erging es mit Xanthin. Ich habe nun auch noch die meisten Organe des Schweines und des Hundes zu Versuchen benutzt und in der Tat stößt man da auf Organe, welche, z. B. beim Hunde die Muskeln, eine Funktion, die Umsetzung des Adenins in Hypoxanthin, nahezu völlig vermissen lassen. Es mag also wohl zutreffen, daß in der Tat die Purindesamidase sich aus zwei Fermenten zusammensetzt,

¹⁾ A. Schittenhelm, Der Nucleinstoffwechsel und seine Fermente bei Mensch und Tier. Diese Zeitschrift, 1905, Bd. XLIV, S. 354; ders., Bemerkungen zu der Mitteilung von W. Jones und C. R. Austrian usw. Diese Zeitschrift, 1906, Bd. XLVIII, S. 571 usw.

welche beim Absterben des Organes verschieden reagieren. Übrigens möchte ich hier erwähnen, daß es vielleicht auch nötig sein wird, die Xanthinoxydase in zwei Fermente zu teilen, eines, welches Hypoxanthin, und eines, welches Xanthin oxydiert. Ich bin dabei, darüber Klarheit zu schaffen.

Ich komme nun zu den Resultaten der Harnsäurezerstörung. Wiechowski¹⁾ hat gegen die Resultate von Schmid und mir mit kindlichen Organen eingewandt, daß sie mit zu kleinen Harnsäuremengen angesetzt waren und zu lange gingen, so daß die zerstörende Wirkung des Alkalis zutage kam, welche er und Wiener durch Experimente erweisen konnte. Zunächst schien mir der Einwand nicht plausibel, weil doch bei den analog durchgeführten Versuchen mit harnsäurebildenden Rinderorganen stets trotz alkalischer Reaktion eine absolut quantitative Ausbeute an Harnsäure gefunden werden konnte. Nun war aber infolge der Kleinheit der kindlichen Organe die Lösung in den von Wiechowski beanstandeten Versuchen zumeist dünner, aber alkalireicher und dadurch könnte das Eintreten einer schädigenden Wirkung des Alkalis bei den kindlichen Organen im Gegensatz zu den Rinderorganen erklärt werden. Die Versuche mit den Organen Erwachsener sprechen für Wiechowskis Auffassung. Es sind zwar manchmal, besonders beim Muskel, Verluste an Harnsäure zu verzeichnen, welche entschieden für einfache methodische Fehler etwas groß erscheinen. Jedoch sind sie anderseits nicht groß genug, um eine Urikolyse²⁾ sicher zu beweisen.

Ich bin nun weit davon entfernt, diesem scheinbaren Fehlen des urikolytischen Fermentes, welches übrigens auch Battelli

¹⁾ W. Wiechowski, Über die Zersetzlichkeit der Harnsäure im menschlichen Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., 1909, Bd. LX, S. 185.

²⁾ Wiechowski schlägt vor, das von mir sogenannte urikolytische Ferment nach dem Vorschlag von Battelli und Stern Urikase zu heißen, und Jones nennt es Urikolase. Beide Benennungen sollen zum Ausdruck bringen, daß es sich um eine Oxydase handelt. Ich finde, daß man dem Wort «Urikase» die Oxydase nicht ansieht; denn die Endigung «ase» kann doch auch ein anderes Ferment haben. Will man konsequent sein, dann muß man Urikooxydase sagen. Man hätte sonst ruhig bei der Urikolyse bleiben können.

und Stern¹⁾ feststellten, den Wert beizulegen, welchen ihm Wiechowski gibt, und nun jede Harnsäurezerstörung strikte zu leugnen. Ich stehe auf dem Standpunkt, daß auch die anderen von Wiechowski beigebrachten Beweise für eine Unfähigkeit des menschlichen Organismus, Harnsäure zu zerstören, keine zwingenden sind. Ich werde auf die einzelnen Beweisglieder in anderen Arbeiten eingehen. Ich will hier nur vor allem betonen, daß es mir nicht angängig erscheint, die Resultate des Stoffwechselfersuches, der uns doch sicherlich zwingendere Beweise liefert, wie der negative Organversuch, ohne weiteres zu vernachlässigen. Übrigens gibt vor allem auch der Versuch am Hunde mit Eckscher Fistel zu denken.²⁾ Die Leber ist, wie Wiechowski und Battelli und Stern angeben und wie ich auch selbst in diesbezüglichen Versuchen feststellen konnte, das einzige Organ beim Hunde, mit dem man im Reagenzglas (Extraktversuch) eine sichere Zerstörung nachweisen kann. Dennoch geht die Harnsäurezerstörung bei ihrer Ausschaltung auch weiterhin vorzüglich vor sich und zeigt nur einen relativ geringen Defekt. Die Differenz zwischen Extrakt- und Stoffwechselfersuch ist also beim Hunderversuch eklatant und man muß trotz der negativen Extraktversuche unbedingt eine vitale Harnsäurezerstörung in anderen Organen annehmen, welche post mortem dem Nachweis entgeht.

Ich muß nun ganz besonders das Vorgehen von Jones³⁾ zurückweisen, welcher das Resultat der eingehenden Stoffwechseluntersuchungen von Brugsch und mir über die Gicht durch einen Organversuch glatt über den Haufen werfen zu dürfen sich berechtigt hält. Jones' Versuch mit der Gichtleber besagt nur, wie alle anderen Versuche auch, daß man mit menschlichen Organextrakten eine Harnsäurezerstörung nicht sicher beweisen kann. Geht es mit anderen menschlichen Organen nicht, so wird es mit denen eines Gichtkranken auch nicht anders sein. Jones³⁾ verfällt

¹⁾ l. c.

²⁾ l. c.

³⁾ J. R. Miller und W. Jones, Über die Fermente des Nucleinstoffwechsels bei der Gicht. Diese Zeitschrift, 1909, Bd. LXI, S. 395.

immer wieder in denselben Fehler, zu meinen, daß ein negativer Versuch mit überlebenden Organen ohne weiteres Beweiskraft für den lebenden Organismus habe. Wie wenig Organversuch und Stoffwechselversuch zusammenstimmen, wird weiterhin die Arbeit von Frank und mir¹⁾ zur Genüge zeigen, welche zudem ergibt, daß den Anschauungen von Brugsch und mir, welche stark mit der Harnsäurezerstörung im menschlichen Organismus rechnen, keineswegs der Boden entzogen ist.

Im folgenden bringe ich meine Versuche detailliert. Die Methodik ist jeweils kurz angeführt. Ich habe mich in allem genau an das früher ausführlich beschriebene Verfahren gehalten.²⁾

A. Leber.

1. Leber. Dieselbe stammte von einem Kranken, der wegen gangränöser Hernie operiert wurde, aber 1 Tag darnach an Peritonitis starb. Tod 7 Uhr früh, Sektion nach 5 Stunden. Die Leber wurde sofort verarbeitet.

Das Gewicht der in der Fleischhackmaschine zerkleinerten Leber betrug 1500 g, welche in drei Liter destillierten Wassers aufgeschwemmt und mit Toluol und Chloroform versetzt wurden. Nach 5 Stunden wurde koliert und durch Watte filtriert: Mit diesem Extrakt wurden die Versuche sofort angesetzt.

a) 300 ccm Extrakt ohne Purinzusatz gehen unter Chloroform und Toluolzusatz 1½ Tage lang bei 35° unter Luftdurchleitung.

Erhalten wurden 0,02 g Harnsäure.

b) 300 ccm Extrakt + 0,3 g in wenig Normalnatronlauge gelösten Guanins gehen mit Toluol und Chloroform versetzt bei 35° unter Luftdurchleitung 22 Stunden.

Übrigens möchte ich darauf aufmerksam machen, daß in dieser Arbeit das Protokoll so gut wie ganz fehlt. Man kann nicht ersehen, wie lange nach dem Tode die Organe in Arbeit genommen wurden, wieviel davon verwandt wurde usw.

¹⁾ F. Frank und A. Schittenhelm, Über die Umsetzung verfütterter Nucleinsäure beim normalen Menschen. Diese Zeitschr., 1909, Bd. LXIII, S. 269.

²⁾ A. Schittenhelm, Über die Harnsäurebildung und die Harnsäurezerstörung in den Auszügen der Rinderorgane. Diese Zeitschrift, 1905, Bd. XLV, S. 121.

Es wurde kein Guanin mehr erhalten. Dagegen fand sich 0,16 g Xanthin und 0,09 g Harnsäure.

c) und d) Je 300 ccm Extrakt + je 0,3 g in wenig Normalnatronlauge gelösten Guanins gehen wie Versuch b 36 Stunden lang.

Die Versuche wurden zusammen verarbeitet. Guanin und Xanthin wurden nicht gefunden. Dagegen fanden sich 0,52 g Harnsäure.

0,2 g Substanz verbrauchten nach Kjeldahl 47,7 ccm $\frac{1}{10}$ -n- H_2SO_4 .

Berechnet für $C_5H_4N_4O_3$: 33,33 % N.

Gefunden: 33,39 % »

e) 300 ccm vorher aufgekochten Extraktes + 0,3 g in wenig Normalnatronlauge gelösten Guanins gingen wie Versuch b 84 Stunden lang.

Erhalten wurden 0,32 g Guanin, kein Xanthin, keine Harnsäure.

Mithin war das Guanin nicht umgesetzt worden.

f) 300 ccm vorher aufgekochten Extraktes + 0,3 g in wenig Normalnatronlauge (ca. 5 ccm) gelöster Harnsäure gehen unter Chloroform und Toluol bei 37° und beständiger Luftdurchleitung $3\frac{1}{2}$ Tage.

Wiedererhalten 0,25 g Harnsäure.

Demnach 16,7 % Verlust.

g) 300 ccm vorher aufgekochten Extraktes + 0,3 g in 5 ccm Normalnatronlauge gelöster Harnsäure gehen ebenso 12 Stunden lang.

Wiedererhalten 0,18 g Harnsäure.

Demnach Verlust 40 %.

h) Dasselbe wie unter g 36 Stunden lang.

Wiedererhalten 0,24 g Harnsäure.

Demnach Verlust 20,0 %.

2. Leber. Dieselbe stammte von einem Kranken, der an Miliartuberkulose gestorben war. Die Leber wurde 6 Stunden nach dem Tode verarbeitet. Der Extrakt wurde, wie beschrieben, aus 1100 g Lebersubstanz und 2000 ccm Wasser hergestellt, nach 5 Stunden koliert und sofort in Versuch genommen.

a) 300 ccm Extrakt ohne Zusatz gingen mit Chloroform und Toluol 1 Tag bei 35° unter Luftdurchleitung.

Erhalten wurden 0,07 g Harnsäure.

b) 900 ccm Extrakt + 0,5 g in wenig Normalnatronlauge gelösten Guanins wurden mit Toluol und Chloroform 3 Wochen lang gut verkorkt im Brutschrank bei 39° gelassen.

Bei der Verarbeitung fand sich kein Guanin mehr, dagegen 0,35 g Xanthin.

0,2 g Substanz verbrauchten nach Kjeldahl 52,3 ccm $\frac{1}{10}$ -n-H₂SO₄.

Berechnet für C₅H₄N₄O₂: 36,84% N.

Gefunden: 36,61% »

c) 300 ccm Extrakt + 0,3 g in wenig Normalnatronlauge gelösten Guanins gingen unter Zusatz von Chloroform und Toluol bei 35° und ständiger Luftdurchleitung 1 Tag.

Erhalten wurden 0,27 g Harnsäure, kein Guanin, kein Xanthin.

d) 300 ccm Extrakt + 0,3 g in wenig Normalnatronlauge gelöster Harnsäure gingen ebenso 1 Tag lang.

Wiedererhalten 0,3 g Harnsäure.

e) 300 ccm Extrakt + 0,3 g in wenig Normalnatronlauge gelöster Harnsäure gingen ebenso 36 Stunden lang.

Wiedererhalten 0,29 g Harnsäure.

3. Leber. Dieselbe war von einem Kranken, welcher an einer Phthisis pulmonum zugrunde gegangen war. Dieselbe kam 4 Stunden post mortem zur Verarbeitung und zwar wurde der Extrakt aus 980 g Lebersubstanz und 1800 ccm Wasser bereitet. Die Versuche wurden, ohne zu kolieren, mit der ganzen Suspension angesetzt, sodaß sie bereits 5 Stunden post mortem im Gange waren.

a) 300 ccm Suspension + 0,3 g in Natronlauge gelöster Harnsäure gehen unter Luftdurchleitung bei 35° mit Chloroform und Toluol 20 Stunden lang.

Wiedererhalten 0,3 g Harnsäure.

b) 300 g Suspension + 0,3 g in Natronlauge gelöster Harnsäure gehen ebenso 24 Stunden.

Wiedererhalten 0,32 g Harnsäure.

c) 300 g Suspension + 0,3 g in Natronlauge gelöster Harnsäure gehen ebenso 64 Stunden.

Wiedererhalten 0,33 g Harnsäure.

d) 300 g Suspension + 0,3 g in Natronlauge gelösten Guanins gehen 4 Tage.

Erhalten 0,3 g Harnsäure.

4. Leber. Dieselbe stammt von einer Kranken, welche an einem Uteruscarcinom starb. Die Sektion fand 5 Stunden post mortem statt; die Leber wurde sofort verarbeitet.

Das Gewicht der in der Fleischhackmaschine zerkleinerten Leber betrug 1000 g, welche in 1200 ccm destillierten Wassers aufgeschwemmt und mit Toluol und Chloroform versetzt wurden. Nach 5 Stunden wurde koliert. Mit der Kolatur wurden die Versuche angesetzt.

a) 300 ccm Extrakt ohne Zusatz gehen unter Chloroform- und Toluolzusatz 2 Tage lang bei 35° unter Luftdurchleitung.

Erhalten wurden 0,06 g Harnsäure.

b) 300 ccm Extrakt + 0,3 g in wenig Normalnatronlauge gelösten Guanins gehen mit Toluol und Chloroform versetzt bei 35° unter Luftdurchleitung zwei Tage.

Es wurden erhalten 0,15 g Harnsäure und 0,2 g Xanthin. Guanin war nicht mehr nachweisbar.

c) 300 ccm Extrakt + 0,3 g in wenig Normalnatronlauge gelösten Adenins gehen mit Toluol und Chloroform versetzt bei 35° unter Luftdurchleitung 2 Tage.

Es wurden 0,14 g Harnsäure erhalten.

0,13 g Substanz verbrauchten nach Kjeldahl 30,8 ccm $\frac{1}{10}$ -n-H₂SO₄.

Verlangt für C₅H₄N₄O₃: 33,33 % N.

Gefunden: 33,17 % »

Aus dem Filtrat der Harnsäure konnten 0,25 g Adeninpikrat mit dem Schmelzpunkt 280° (= ca. 0,1 g Adenin) gewonnen werden.

Das Filtrat des Adeninpikrates wurde mit Salpetersäure versetzt und die Pikrinsäure mit Benzol entfernt. In der so erhaltenen schwach gefärbten Lösung wurde mit Kupfersulfat-Bisullit gefällt. Auf diese Weise wurden noch einige Zentigramme

Substanz erhalten, welche sicher kein Adenin, wahrscheinlich Hypoxanthin darstellten.

d) 300 ccm Extrakt + 0,25 g in wenig Normalnatronlauge gelösten Adenins wurden bei 35° wie üblich unter Luftdurchleitung 4 Tage lang gehalten.

Es wurden 0,18 g Harnsäure erhalten.

Im Filtrat der Harnsäure ließ sich durch die Pikrinsäurefällung kein Adenin mehr nachweisen.

Die Lösung wurde wieder mit Salpetersäure versetzt und mit Benzol entfärbt. Die durch Fällung mit Kupfersulfat-Bisulfit gewonnene Substanz betrug 0,03 g. Beim Lösen in Wasser blieb ein kleiner ungelöster Rückstand, welcher die Murexidprobe gab. Die Lösung gab wiederum mit Pikrinsäure keine Fällung; es war also sicher kein Adenin mehr vorhanden. Die pikrinsäurehaltige Basenlösung wurde eingeengt, wobei sich kuglige Krystalle abschieden, welche jedoch infolge der geringen Menge nicht näher identifiziert werden konnten.

5. Leber. Das Organ stammte von einer Patientin, welche ganz plötzlich infolge innerer Verblutung durch Ruptur eines Aneurysmas der Bauchaorta gestorben war. Die Sektion fand 4 Stunden post mortem statt.

Das Gewicht der in der Fleischhackmaschine zerkleinerten Leber betrug 1100 g, welche in 1800 ccm destillierten Wassers aufgeschwemmt und mit Toluol und mit Chloroform versetzt wurden. Nach ca. 4stündigem Stehen wurde koliert.

a) 300 ccm Extrakt wurden ganz frisch sofort ent-eiweißt und in der eiweißfreien Lösung eine Basenbestimmung vorgenommen.

Erhalten wurden 0,02268 g Basenstickstoff.

b) 300 ccm Extrakt ohne Zusatz gehen unter Chloroform- und Toluolbeigabe 2 Tage unter Luftdurchleitung bei 35°.

Erhalten wurden unter Anwendung der Horbaczewski-schen Umfällung 0,06 g Harnsäure.

c) 300 ccm Extrakt + 0,4 g in wenig Normalnatronlauge gelösten Guanins gehen 1³/₄ Tage wie üblich.

Erhalten wurden 0,38 g Harnsäure, Spuren von Xanthin; kein Guanin.

d) 300 ccm Extrakt + 0,33 g in wenig Normalnatronlauge gelösten Adenins gehen wie üblich 2 Tage.

Erhalten wurden 0,1 g Harnsäure und 0,62 g Adenin-pikrat (= 0,24 g Adenin). Im Filtrat des Adenin-pikrats nur mehr minimale Fällung; also kein sicher nachweisbares Hypoxanthin.

e) 300 ccm Extrakt + 0,33 g in wenig Normalnatronlauge gelösten Adenins gehen wie üblich 4½ Tage.

Erhalten wurden 0,05 g Harnsäure und 0,5 g Adenin-pikrat. Im Filtrat geringe Fällung.

B. Darm.

1. Darm. Der Darm stammte von derselben Leiche wie die 3. Leber. Er wurde sofort fein zerkleinert und 600 g mit 1200 ccm Wasser zu Extrakt angesetzt. Nach 5 Stunden wurde koliert: mit der Kolatur wurden die Versuche sofort fertiggestellt.

a) 300 ccm Extrakt ohne Zusatz gingen mit Chloroform und Toluol unter Luftdurchleitung bei 35° 1½ Tage lang. Es wurden nur Spuren von Basen erhalten.

b) 300 ccm Extrakt + 0,3 g in Natronlauge gelösten Guanins gingen wie Versuch a 36 Stunden.

Wiedererhalten kein Guanin; dafür 0,23 g Xanthin.

0,15 g Substanz verbrauchten nach Kjeldahl 39,5 ccm 1/10-n-H₂SO₄.

Berechnet für C₅H₄N₄O₂: 36,84% N.

Gefunden: 36,86% .

c) 300 ccm Extrakt + 0,3 g in Natronlauge gelöster Harnsäure gingen wie Versuch a 36 Stunden.

Wiedererhalten 0,26 g Harnsäure.

2. Darm. Das Organ stammte von einem an Carcinoma ventriculi operierten und durch Verblutung aus der Operationswunde gestorbenen Patienten. Die Sektion fand 6 Stunden post mortem statt.

Das sofort zerkleinerte Organ wog 700 g und wurde mit 1100 ccm Wasser unter Zusatz von Toluol und Chloroform angesetzt. Nach ca. 3 Stunden wurde koliert.

a) 400 ccm Extrakt ohne Zusatz gingen wie üblich, mit Toluol und Chloroform versetzt, 2 Tage.

Erhalten wurden 0,05 g Harnsäure; im Filtrat derselben waren noch Purinbasen, deren Stickstoffgehalt 0,0063 g betrug.

b) 400 ccm Extrakt + 0,4 g in wenig Normalnatronlauge gelösten Guanins gingen, wie üblich angesetzt, unter Luftdurchleitung 2 Tage lang.

Erhalten wurden Spuren Harnsäure, kein Guanin, dafür 0,36 g Xanthin.

0,12 g Substanz verbrauchten nach Kjeldahl 31,6 ccm $\frac{1}{10}$ -N-H₂SO₄.

Verlangt für C₅H₄N₄O₂: 36,84% N.

Gefunden: 36,86% »

c) 400 ccm Extrakt + 0,33 g in wenig Normalnatronlauge gelösten Adenins gehen wie üblich 3 Tage lang.

Wiedererhalten 0,6 g Adeninpikrat (= 0,222 g Adenin) mit S. P. 282°.

Aus dem Filtrat konnten geringe Mengen Hypoxanthins in Form des charakteristischen Pikrates gewonnen werden (ca. 0,1 g); zur weiteren Identifizierung wurde das Hypoxanthin-pikrat in wenig Wasser unter Zusatz von 2 ccm Salpetersäure gelöst, die Pikrinsäure durch Ausschütteln mit Benzol entfernt und nunmehr auf wenige Kubikzentimeter eingengt. Es kristallisierte das Hypoxanthinnitrat in typischer Krystallform aus.

C. Muskel.

1. Muskel. Von einem wegen Fungus genu amputierten Beine wurden die Muskeln sofort nach vollendeter Amputation herauspräpariert und verarbeitet. Die Muskeln waren stark atrophisch und mit Fett durchsetzt. Sie wurden fein zerkleinert; die erhaltene Muskelmenge von 250 g würde mit 600 ccm Wasser, etwas Chloroform und Toluol ca. 10 Minuten lang geschüttelt und dann der ganze Brei zu den Versuchen verwandt.

a) 200 ccm Suspension + 0,3 g in Natronlauge gelöster Harnsäure wurden sofort auf Harnsäure verarbeitet.

Wiedergefunden 0,26 g Harnsäure.

b) 300 ccm sofort aufgekochter Suspension + 0,3 g in Natronlauge gelöster Harnsäure gingen unter Luftdurchleitung bei 35° mit Toluol und Chloroform 48 Stunden.

Wiedererhalten 0,28 g Harnsäure.

c) 300 ccm Suspension + 0,3 g in Natronlauge gelöster Harnsäure gingen wie b) 33 Stunden lang.

Wiedererhalten 0,25 g Harnsäure.

2. Muskel. Ein wegen arteriosklerotischer Gangrän des Fußes im Oberschenkel amputiertes Bein wurde sofort nach der Amputation verarbeitet. Der Muskel sah braunrot aus. 400 g wurden mit 800 ccm Wasser unter Schütteln zu einer Suspension verarbeitet, welche sofort verwandt wurde.

a) 300 ccm Suspension + 0,3 g in Natronlauge gelösten Guanins wurden 24 Stunden unter Luftdurchleitung mit Toluol und Chloroform bei 35° gehalten. Darnach wurde das Ganze mit 9 ccm konzentrierter Schwefelsäure am Rückflußkühler gekocht und auf Purinkörper verarbeitet.

Es wurden 0,28 g Guanin wiedererhalten, kein Xanthin, keine Harnsäure.

Der Muskel hat also keinerlei Wirkung geäußert.

b) 300 ccm sofort aufgekochter Suspension + 0,3 g in Natronlauge gelöster Harnsäure wurden mit Toluol und Chloroform bei 35° unter Luftdurchleitung 24 Stunden gehalten.

Wiedergefunden 0,26 g Harnsäure.

c) 300 ccm Suspension + 0,3 g in Natronlauge gelöster Harnsäure wurden genau wie b) 12 Stunden gehalten.

Wiedererhalten 0,25 g Harnsäure.

d) 300 ccm Suspension + 0,3 g in Natronlauge gelöster Harnsäure wurden wie b) 24 Stunden gehalten.

Wiedererhalten 0,24 g Harnsäure.

3. Muskel. Von einem wegen Fungus genu amputierten Beine wurden sofort nach der Amputation die Muskeln wie gewöhnlich verarbeitet (400 g Muskeln + 800 ccm Wasser). Die Muskeln waren leidlich gut erhalten, zeigten aber reichlich Fetteinlagerung.

a) 300 ccm Suspension + 0,3 g in Natronlauge gelöster Harnsäure gingen 1 Tag unter Luftdurchleitung bei 35° mit Chloroform und Toluol.

Wiedererhalten 0,18 g Harnsäure.

Verlust demnach 40%.

b) 300 ccm Suspension + 0,3 g in Natronlauge gelöster Harnsäure gingen 1 Tag unter Luftdurchleitung bei 35° mit Chloroform und Toluol. Das Ganze vor der Verarbeitung am Rückflußkühler mit 10 ccm H₂SO₄ 3 Stunden gekocht.

Wiedererhalten 0,20 g Harnsäure.

Demnach Verlust 34%.

c) 300 ccm Suspension + 0,3 g in Natronlauge gelösten Guanins gingen ebenso 1 Tag.

Wiedererhalten 0,1 g Guanin und 0,2 g Xanthin.

4. Muskel. Ein wegen Fungus genu amputiertes Bein wurde sofort nach der Amputation verarbeitet. Gut erhaltene Muskulatur. Dieselbe wurde durch ein Sieb getrieben.

200 g Muskelbrei wurden mit 300 ccm Wasser, etwas Chloroform und Toluol gründlich durchgeschüttelt, mit 0,5 g in Natronlauge gelöster Harnsäure versetzt und 1 Tag unter Luftdurchleitung bei 35° mit Chloroform und Toluol gehalten.

Wiedererhalten 0,3 g Harnsäure.

Demnach Verlust 40% Harnsäure.

5. Muskel. Ein wegen einer im Anschluß an einen Pferdebiß eingetretenen Phlegmone am 5. Tag amputierter Unterarm wurde 2 Stunden nach der Amputation verarbeitet. Der sehr gut erhaltene, kräftige Muskel wurde durch ein Sieb getrieben.

85 g Muskelsubstanz wurden mit 200 ccm Wasser, etwas Chloroform und Toluol kräftig durchgeschüttelt und mit 0,2 g in Natronlauge gelöster Harnsäure versetzt. Das Ganze kam zunächst 1 Stunde in die Schüttelmaschine bei 18° und wurde dann 1 Tag bei 35° unter Luftdurchleitung mit Chloroform und Toluol gehalten.

Wiedererhalten 0,11 g Harnsäure.

Also Verlust von 45 g Harnsäure.

6. Muskel. Der Muskel stammte von einem wegen Fungus genu amputierten Beine, welches sofort nach der Amputation verarbeitet wurde.

500 ccm Suspension wurden mit 0,5 g in Normalnatronlauge gelösten Guanins versetzt und unter Zugabe von Chloroform und Toluol im Brutschrank ohne Luftdurchleitung bei 37° gehalten. Nach 5 Tagen wurde das Ganze verarbeitet.

Guanin wurde nicht wiedererhalten. Dagegen 0,38 g Xanthin.

0.15 g Substanz verbrauchten nach Kjeldahl 39,8 ccm $\frac{1}{10}$ -n- H_2SO_4 .

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

Gefunden: 37,14% »

7. Muskel. Der Muskel stammte von einem Patienten, der wegen eines Carcinoma recti operiert war und andern Tags an einer Blutung starb. 5 Stunden post mortem Autopsie. 200 g fein zerkleinerte Substanz wurden mit 300 ccm Wasser gut verrührt und ca. 4 Stunden stehen gelassen, dann koliert.

350 ccm Extrakt wurden mit 0,41 g in wenig Normalnatronlauge gelösten Adenins wie üblich angesetzt und 3 Tage unter Luftdurchleitung bei 35° gehalten.

Wiedererhalten wurden 0,83 g Adeninpicrat (= 0,308 g Adenin) mit dem Schmelzpunkt 280° .

Im Filtrat schieden sich beim Einengen typische Krystalle von Hypoxanthinpicrat ab; dieselben gaben ins Nitrat umgesetzt die charakteristischen Krystallformen des Hypoxanthinnitrats.

Es war also neben dem Adenin auch Hypoxanthin nachgewiesen.

D. Lunge.

Die Lunge stammte von derselben Patientin wie die 5. Leber. Das Gewicht des durch die Fleischhackmaschine mehrfach zerkleinerten Organs betrug 500 g, welche mit 900 ccm Wasser unter Zugabe von Toluol und Chloroform aufgeschwemmt wurden. Nach ca. 4stündigem Stehen wurde koliert.

a) 300 ccm Extrakt ohne Zusatz gehen wie üblich unter Toluol und Chloroform 2 Tage lang bei 35° unter Luftdurchleitung.

Erhalten wurden geringe Basenmengen, keine Harnsäure.

b) 300 ccm Extrakt + 0,3 g in wenig Normalnatronlauge gelösten Guanins gehen wie üblich 2 Tage.

Erhalten wurden weder Guanin noch Harnsäure, dagegen 0,3 g Xanthin. Ins Nitrat verwandelt, gab dasselbe die typische Krystallform. Das Nitrat wurde durch Ammoniak zerlegt und

die Lösung eingedampft. Dabei wurde das Xanthin analysenrein erhalten.

0,17 g Substanz verbrauchten nach Kjeldahl 44,9 ccm n-H₂SO₄.

Verlangt für C₅H₄N₄O₂: 36,84% N.

Gefunden: 36,98% »

c) 300 ccm Extrakt + 0,33 g in wenig Normalnatronlauge gelösten Adenins gehen wie üblich 2 Tage..

Erhalten wurden 0,2 g Adeninpikrat (= 0,07 g Adenin). Im Filtrat krystallisierten beim Einengen 0,55 g Hypoxanthin-pikrat (= 0,205 g Hypoxanthin) in typischer Krystallform. Das Pikrat wurde in Wasser unter Zusatz von ca. 3 ccm Salpetersäure gelöst, die Pikrinsäure mit Benzol entfernt und die Lösung auf wenige Kubikzentimeter eingengt. Beim Erkalten schieden sich die Krystalle des Hypoxanthinnitrats in typischer Form ab. Das Nitrat wurde wiederum in Wasser gelöst und das Hypoxanthin mit Ammoniak in Freiheit gesetzt. Durch Einengen wurde das Hypoxanthin in reinem Zustand erhalten.

0,09 g Substanz verbrauchten nach Kjeldahl 26,3 ccm ¹/₁₀-n-H₂SO₄.

Verlangt für C₅H₄N₄O: 41,17% N.

Gefunden: 40,91% »

E. Milz.

1. Milz. Das Organ stammte von derselben Patientin wie die 5. Leber. Das Gewicht des zerkleinerten Organs wog 100 g. Es wurde mit 300 ccm H₂O usw. angesetzt und nach ca. 4 Stunden koliert.

300 ccm Extrakt + 0,3 g in wenig Normalnatronlauge gelöster Harnsäure gingen wie üblich 2 Tage unter Luftdurchleitung.

Wiedererhalten 0,28 g Harnsäure.

2. Milz. Das Organ stammte von demselben Patienten wie der 7. Muskel. Das zerkleinerte Organ wog nur 50 g. Es wurde mit 250 ccm Wasser unter Zusatz von Toluol und Chloroform verrührt und ca. 3 Stunden stehen gelassen; dann wurde koliert.

250 ccm Extrakt wurden mit 0,3 g in wenig Normalnatronlauge gelösten Guanins wie üblich angesetzt und 3 Tage lang unter Luftdurchleitung gehalten.

Wiedererhalten 0,2 g Guanin; im Filtrat kleine Mengen Xanthin (als Xanthinnitrat identifiziert).

F. Niere.

Das Organ stammte von demselben Patienten wie die 2. Milz und der 7. Muskel. Die zerkleinerte Niere (160 g) wurde mit 300 ccm Wasser unter Zusatz von Chloroform verrührt und ca. 3 Stunden stehen gelassen; dann wurde koliert.

300 ccm Extrakt wurden mit 0,25 g in wenig Normalnatronlauge gelösten Guanins und 0,25 g ebenso gelösten Adenins versetzt und 3 Tage lang wie üblich unter Luftdurchleitung bei 35° gehalten.

Guanin war nicht mehr nachzuweisen; dafür wurden 0,2 g Xanthin erhalten, welche, ins Nitrat umgesetzt, typische Krystallform gaben.

Vom Adenin wurden 0,148 g wiedererhalten (0,42 g Adeninpikrat mit dem Schmelzpunkt 280°). Im Filtrat schieden sich beim Einengen 0,27 g Hypoxanthinpikrat in typischer Krystallform aus. ¹Dieselben wurden, wie bereits beschrieben, ins Nitrat umgesetzt und zeigten wiederum charakteristische Krystallformen. Zur Analyse reichte die Menge nicht aus.
