XXVI.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Königsberg i/Pr.

Ueber die Bildung der Harnsäure aus dem Hypoxanthin.

Von

Dr. W. v. Mach,
prakt. Arzt.

Ueber die Entstehung der Harnsäure und über das Organ, in welchem sie gebildet wird, hat sich in den letzten Jahrzehnten eine Reihe von verschiedenen Ansichten entwickelt. Zalewsky¹⁾ fand, dass bei Hühnern und Gänsen nach Unterbindung der Ureteren sich harnsaure Salze in den Geweben ablagerten. Da er andererseits bei Schlangen nach Exstirpation der Nieren keine derartige Ablagerung in den Geweben nachweisen konnte, so schloss er daraus, dass in der Niere die Bildungsstätte der Harnsäure sei. Eine grosse Reihe von Untersuchungen widersprach jedoch der von Zalewsky aufgestellten Behauptung. Strahl und Lieberkühn machten schon viel früher Nierenexstirpationen an Hunden und Katzen, ohne zu eindeutigen und sicheren Resultaten zu gelangen. Ebensowenig Erfolg hatte Abeles²⁾ mit der Durchblutung überlebender Nieren. Die Exstirpation anderer Organe, wie sie zur Entscheidung dieser Frage mehrfach vorgenommen wurde, führte zu einem zu schnellen Tode der Thiere, als dass die dabei gemachten Bestimmungen irgend welche Schlüsse zulieszen. Für Zalewsky's Ansicht sprach aber die von Bartels³⁾, Frerichs⁴⁾ und Fleischer⁵⁾ gemachte Beobachtung, dass bei Nierenerkrankungen, speciell bei der Schrumpfniere, eine deutliche Verminderung der Harnsäure im Urin sich constataren liess. Salkowski⁶⁾ fand

1) Untersuchungen über den urämischen Process. Tübingen 1866.

2) Wiener akadem. Sitzungsberichte. S. 87.

3) Handbuch der Krankheiten des Harnapparates. 1875.

4) Bright'sche Nierenkrankheit. 1851.

5) Arch. f. klin. Med. XXIX. Bd.

6) Pflüger's Arch. V. Bd.

keine Harnsäureverminderung bei Nierenerkrankungen, was ihn zu der Behauptung veranlasste, dass die Untersuchungen der vorher genannten Forscher wegen der mangelhaften Untersuchungsmethoden, die ihnen ihrerzeit zu Gebote gestanden haben, zu fehlerhaften Resultaten geführt hätten. Endlich wies Schröder¹⁾ durch eine grosse Anzahl von Versuchen nach, dass im Organismus der Vögel und Schlangen auch ausserhalb der Nieren Harnsäure producirt werden könne.

Virchow und nach ihm Ranke hatten wegen der Thatsache, dass im Harn Leukämischer sich stets bedeutend mehr Harnsäure vorfindet, als im normalen Harn, die Milz als Bildungsstätte der Harnsäure angenommen.

Unterdessen war die Aufmerksamkeit der Forscher auch noch auf ein anderes Organ gelenkt worden, auf die Leber. Meissner²⁾ hatte zuerst die Ansicht ausgesprochen, dass in der Leber bei Säugethieren die Hauptmasse des Harnstoffs, bei Vögeln der Harnsäure gebildet werde, weil er bei seinen Untersuchungen in der Leber von Hunden und Hühnern mehr Harnstoff und Harnsäure vorfand, als in den anderen Organen. Gscheidlen³⁾ widersprach dieser Behauptung auf Grund mehrerer Experimente. Munk⁴⁾ fand im Gegentheil, dass im Hundeblood mehr Harnstoff enthalten sei, als in der Leber. Mittlerweile war durch die Untersuchungen von Schultzen und Nencki⁵⁾, v. Knieriem⁶⁾, Schmiedeberg⁷⁾, Salkowski⁸⁾, Hallervorden⁹⁾ und Andere der Nachweis erbracht worden, dass eine grosse Reihe von Amidosäuren und Amidn, Glykokoll, Leucin, Asparagin und Asparaginsäure, ferner auch kohlenstoffreiches Ammoniak im Organismus der Säugethiere in Harnstoff umgewandelt wird. Hierdurch angeregt stellte v. Schröder¹⁰⁾ Versuche an, um zu prüfen, „ob bei Durchblutung isolirter Organe ein Uebergang der Harnstoffvorstufen in Harnstoff stattfindet“, und fand, dass ein derartiger Umwandlungsprocess allein in der Leber zu Stande kommt, dass kein anderes Organ, weder Muskel noch Niere, diese Umwandlung hervor-

1) Arch. f. Anat. u. Phys. Phys. Abth. 1880.

2) Zeitschr. f. rat. Med. 3. Folge. XXXI. Bd.

3) Ueber den Ursprung des Harnstoffs im Thierkörper. Leipzig 1871.

4) Pflüger's Arch. XI. Bd.

5) Zeitschr. f. Biologie. VIII. Bd.

6) Ebenda. X. Bd.

7) Dieses Arch. VIII. Bd.

8) Zeitschr. f. phys. Chemie. I. Bd.

9) Dieses Arch. X. Bd.

10) Ebenda. XV. Bd.

bringen kann. Gleichzeitig zeigte er, dass Harnstoff, wie es Schmiedeberg schon vorher als wahrscheinlich hingestellt hatte, durch Synthese aus kohlensaurem Ammoniak entsteht; ferner, dass im Vogelorganismus durch eingeführtes Ammoniak eine Vermehrung der Harnsäure eintritt. Später versuchte v. Schröder¹⁾ auch diese Frage endgültig durch die Ausschaltung der Leber aus der Circulation bei Hunden zu entscheiden. Er constatirte, dass nach diesem Eingriff eine Umwandlung des eingeführten Ammoniaks in Harnstoff nicht eintrat. Indessen blieben die Hunde nach der Operation nicht länger als 1½ Stunde am Leben, eine Zeit, die für die Untersuchungen von Stoffwechselvorgängen meistens nicht genügt. Schliesslich gelang es Minkowski²⁾ durch eine grosse Reihe von Leberexstirpationen an Gänsen den directen Beweis zu liefern, dass der Uebergang des Ammoniaks und der Amidosäuren in Harnsäure nur dann möglich ist, wenn die Leber normal functionirt. Wurde die Leber aus der Circulation ausgeschaltet, so trat diese Umwandlung nicht ein. Die Thiere lebten noch 12—24 Stunden nach der Operation. Er fand bei seinen Versuchen im Harn der Gänse, an denen er die Operation ausgeführt hatte, ausser der sehr erheblichen Verminderung der Harnsäure eine beträchtliche Vermehrung des Ammoniaks, ferner constatirte er grosse Mengen von Milchsäure, die im normalen Harn fehlt. Letzterer Befund macht es sehr wahrscheinlich, dass die Milchsäure in innigem Zusammenhang mit der Harnsäurebildung stehe, dass das milchsaure Ammon ebenfalls als Vorstufe der Harnsäure anzusehen sei. Ein vollständiges Versiegen der Harnsäureausscheidung nach der Leberexstirpation konnte Minkowski niemals beobachten. Andererseits fiel die Ammoniakausscheidung immer geringer aus, als es dem bei normalen Thieren in der Harnsäure ausgeschiedenen Stickstoff entsprach. Hieraus musste er folgern, dass nicht die ganze Harnsäure aus Ammoniak entstehe, sondern auch andere stickstoffreiche Substanzen an ihrem Aufbau theilnahmen. Es lag sehr nahe, als solche Harnsäurevorstufen die Xanthinkörper anzunehmen, die ja schon durch ihre chemische Zusammensetzung eine nahe Beziehung zur Harnsäure bekunden. Die Xanthinkörper sind nach den Untersuchungen Kossel's³⁾ Spaltungsproducte der Nucleïne, die ihrerseits wieder aus der Substanz der Zellkerne stammen.

Wenn es bisher auch noch nicht gelungen ist, auf chemischem Wege eine directe Ueberführung der Xanthinkörper in Harnsäure zu

1) Dieses Arch. XIX. Bd.

2) Ebenda. XXI. Bd.

3) Arch. f. physiol. Chemie. III. Bd.

erreichen, so spricht doch eine Reihe von Thatsachen dafür, dass sie zur Harnsäurebildung eine Beziehung haben müssen, und zwar, dass sie als Vorstufen aufzufassen sind. Wir finden bei Thieren (Vögeln, Reptilien), deren Blut reich an kernhaltigen Elementen ist und deren Muskeln nach Kossel's¹⁾ Beobachtung viel reicher an Hypoxanthin sind, als die der Säugethiere, eine erheblich grössere Harnsäureproduction. Chrzonszczewski²⁾ und Pawlinoff³⁾, welche die Zalewsky'schen Versuche weiter fortsetzten, fanden, dass die Harnsäureablagerungen sich namentlich in der Nähe der Zellkerne vorfinden. Die vermehrte Harnsäureausscheidung im Harn Leukämischer ist wohl auch in Zusammenhang zu bringen mit der Vermehrung der weissen Blutkörperchen, welche ja zugleich eine Vermehrung der kernhaltigen Elemente bedeutet. Dafür spricht, dass bei der Leukämie ausser der Harnsäure nur noch die Xanthinkörper eine Vermehrung erfahren. Gegen die Auffassung, dass aus den Xanthinkörpern Harnsäure entsteht, wendet Stadthagen⁴⁾ auf Grund der Untersuchungen Kossel's ein, dass die Quantität des Nucleïns und damit auch die Menge der Stickstoffbasen im Organismus bei den verschiedenen Ernährungszuständen wenig veränderlich ist. Experimentelle Untersuchungen, in wie weit eine Veränderung der Gesamtmenge der Xanthinkörper nach der Nahrungseinnahme eintritt, sind jedoch bisher nicht gemacht worden. Die Beobachtung von Demant und Kossel⁵⁾, dass im Hungerzustande nur eine sehr geringe Abnahme der Stickstoffbasen eintritt, lässt es trotzdem nicht unmöglich erscheinen, dass ein geringer Procentsatz der Harnsäure aus den Xanthinkörpern hervorgeht. Endlich nimmt Stadthagen zu Gunsten seiner Behauptung noch eine Beobachtung von Naunyn in Anspruch, dass in pleuritischen Ergüssen sich etwas Harnsäure nachweisen liess und dass die Harnsäuremengen um so mehr abnahmen, je zellenreicher das Exsudat wurde. Doch spricht auch dieses nicht unbedingt gegen die Annahme, dass im normalen Stoffwechsel Hypoxanthin in Harnsäure übergehe.

Es ist bereits eine Reihe von experimentellen Untersuchungen angestellt worden, um über das Schicksal der Xanthinkörper Aufschluss zu erhalten. Jaffe hat Hunde mit Hypoxanthin gefüttert, ohne zu irgend welchen Resultaten zu gelangen. Auch Baginsky

1) Arch. f. physiol. Chemie. VII. Bd.

2) Virchow's Arch. 55. Bd.

3) Ebenda. 66. Bd.

4) Ebenda. 91. Bd.

5) Arch. f. physiol. Chemie. VII. Bd.

und Salomon konnten bei Fütterungsversuchen nur das Verschwinden der Substanz constatiren, sprachen sich aber auch dahin aus, dass es weiter oxydirt werde. Es schien mir lohnend, diese Versuche an Vögeln fortzusetzen und zwar nach zwei Richtungen hin, einmal, wie sich die Harnsäureausscheidung nach Hypoxanthinfütterung verhält, andererseits, wie sie sich gestaltet, wenn die Leber, das einzige Organ, in dem die Harnsäurebildung aus Ammoniak zu Stande kommt, ausgeschaltet wird.

A. Wie verhält sich im Vogelorganismus die Harnsäureausscheidung nach Hypoxanthinfütterung bei normal functionirender Leber?

Die beiden zur Beantwortung dieser Frage veranstalteten Versuche wurden in folgender Weise ausgeführt. Ein Hahn wurde in einen v. Knieriem'schen Käfig gesperrt. Jeden Morgen um 8 Uhr wurde er gewogen und dreimal zu bestimmten Tagesstunden gefüttert. Von den Excrementen wurden täglich Stickstoffbestimmungen gemacht, bis sich Stickstoffgleichgewicht eingestellt hatte, d. h. bis die Excremente mehrere Tage hintereinander einen annähernd gleichen und annähernd denselben Gehalt an Stickstoff zeigten, wie die eingeführte Nahrung. Dann wurde zu der gewöhnlichen Nahrung noch Hypoxanthin gegeben in Dosen à 0,2 g, im Ganzen mindestens 1 g, und die Stickstoffbestimmungen so lange fortgesetzt, bis das Versuchsthier sich wieder im Stickstoffgleichgewicht befand. Zur Bestimmung wurden (jedesmal) die Excremente gewogen, mit einem Pistill, wenn erforderlich, unter Wasserzusatz verrieben. Der an Consistenz und Farbe vollständig gleichmässige Brei wurde wieder gewogen, in 5 Theile getheilt, je 2 zur Stickstoff- und Harnsäurebestimmung, 1 zur Bestimmung der Trockensubstanz, diese Theile in vorher gewogene Kolben gebracht, gewogen und dann entsprechend weiter verarbeitet.

Zum Nachweis des Stickstoffgehaltes bediente ich mich des Kjeldahl'schen Verfahrens in der von Pflüger und Böhlund modificirten Form. Die beiden hierzu bestimmten Excrementportionen wurden mit 20 ccm eines Gemisches, das zu gleichen Theilen aus reiner und rauchender Schwefelsäure bestand, versetzt, bis zur Entfärbung erhitzt, mit Natronlauge übersättigt, in Zehntelnormalschwefelsäure überdestillirt und dann mit Zehntelnormalnatronlauge zurücktitirt. Als Indicator diente Rosolsäure.

Um die Harnsäure quantitativ zu bestimmen, wurden die betreffenden Kothmengen mit heissem absolutem Alkohol bis zur Entfärbung extrahirt, filtrirt, mit kaltem Alkohol nachgewaschen, der

Filterrückstand getrocknet, mit 1—1½ Proc. Natronlauge erhitzt und dann kalt filtrirt. Das Filtrat wurde erwärmt und mit concentrirter Essigsäure stark übersäuert. Nach 48 Stunden wurde die ausgefallene Harnsäure auf gewogenem Filter gesammelt, gewogen, auf Verbrennbarkeit, Krystallform und auf Murexidreaction geprüft.

Obgleich sowohl bei den Stickstoff- als auch bei den Harnsäurebestimmungen immer verschieden grosse Quantitäten verwandt wurden (1,6—4,7 g und 5,5—16,8 g), so stimmten doch die Resultate fast ausnahmslos genau überein.

Die 5. Portion wurde so lange getrocknet, bis sich Gewichtsconstanz ergab.

Ich lasse hier die Tabelle des ersten Versuches folgen.

TABELLE I.

Datum	Körpergewicht	Nahrung	Gew. der Excrem.	Gew. der Trockensubstanz	N der Einnahme	N der Ausgabe	Harnsäure	N der Harnsäure	Bemerkgn.
15./V. 86	Grm.	40 g Gerste	Grm.	Gramm	Gramm	Gramm	Grm.	Gramm	
1. Tag	1890	u. 50 g H ₂ O	35,7	11,806	0,756	0,8407	—	—	—
2. "	1870	"	47,6	13,947	0,756	0,8610	1,218	0,4056	—
3. "	1870	"	35,2	9,947	0,756	0,8633	1,216	0,405	—
4. "	1860	"	35,7	8,782	0,756	0,8526	1,342	0,4469	—
					0,4116				
5. "	1850	"	47,1	14,457	0,756	1,3645	2,049	0,6823	1,0 g Hypoxanthin
					1,1676				
6. "	1860	"	45,1	11,277	0,756	1,00595	1,601	0,5331	—
7. "	1840	"	33,1	8,325	0,756	0,6706	1,180	0,3929	—
8. "	1860	"	34,4	8,895	0,756	0,7695	—	—	—

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, folgte der Hypoxanthineingabe eine bedeutende Vermehrung der Harnsäure, eine Vermehrung, die sich über 2 Tage erstreckt und circa 0,6—0,7 g beträgt, d. h. also, dass, wenn eine Oxydation des Hypoxanthins zu Harnsäure eingetreten ist, 60—70 Proc. Hypoxanthin in diesem Fall den Oxydationsprocess durchgemacht haben. Auffällig ist es aber, dass die Vermehrung der Stickstoffausgabe grösser ist, als dem N-Gehalt des eingeführten Hypoxanthins entspricht. Es könnte sich somit um einen Zerfall von Organeiwiss handeln, der entweder zufällig eintrat, oder durch das Hypoxanthin bewirkt wurde. Um hierüber Klarheit zu erhalten, wurden bei dem nächsten Versuch ausser den erwähnten Bestimmungen noch solche zum Nachweis des Schwefelgehaltes gemacht, ferner auch Ammoniakbestimmungen.

Was die letzteren anlangt, so bediente ich mich dazu des Schlösing'schen Verfahrens. Die gewogenen Excrementmengen

wurden mit verdünnter Schwefelsäure erwärmt, in eine Glasschale gebracht, mit Kalkmilch bis zu deutlicher Alkalescentz versetzt und mit 10 ccm Viertelnormalschwefelsäure unter eine Schlössing'sche Glocke gestellt. Nach 4—6 Tagen wurde die Säure mit Viertelnormalnatronlauge zurücktitrirt. Auch hier wurden immer 2 Parallelbestimmungen von ungleichen Mengen gemacht, deren Resultate sehr genau übereinstimmten.

Zur Bestimmung des Schwefelgehaltes benutzte ich die Trockensubstanzen. Dieselben werden mit einigen Cubikcentimetern Kalilauge und mit circa 8 g Salpeter — beide Reagentien wurden vorher untersucht, ob sie schwefelfrei waren — in einer Platinschale zu einer gleichmässig breiigen Masse verrieben und dann verbrannt. Die in der Schale zurückgebliebene glänzend weisse Masse wurde in Wasser gelöst, mit reiner Salzsäure übersäuert, warm mit Chlorbaryum versetzt; das sich ausscheidende schwefelsaure Baryum wurde auf gewogenem Filter gesammelt, getrocknet und gewogen.

TABELLE II.

Datum	Körpergewicht	Nahrung	Gew. der Excrem.	Gew. der Trockensubstanz	N der Einnahme	N der Ausgabe	Harnsäure	N der Harnsäure	Ammoniak	Schwefel	Bemerkgn.
1886	Grm.	40 g Gerste und 50 g Wasser	Grm.	Gramm	Gramm	Gramm	Gramm	Gramm	Gramm	Gramm	
1./XI.	1795		44,0	12,36	0,5404	0,6270	0,7726	0,2573	0,0642	0,162	—
2.	1785	"	37,4	9,412	0,5404	0,6237	0,7526	0,2506	0,0628	0,161	—
3.	1760	"	38,9	11,126	0,5404	0,5532	0,7858	0,2617	0,0592	0,160	—
4.	1750	"	34,6	9,95	0,5404	0,5154	0,7808	0,2600	0,0582	0,127	—
					0,4941						1,2 g
5.	1750	"	36,3	9,148	0,5404	0,9511	1,5372	0,5119	0,0862	0,148	Hypo-xanth.
					1,0345						
6.	1740	"	37,4	10,421	0,5404	0,5563	0,8254	0,2749	0,0635	0,191	—
7.	1730	"	41,0	11,644	0,5404	0,5291	0,7667	0,2553	0,0648	0,205	—
8.	1725	"	34,9	9,967	0,5404	0,5436	0,7144	0,2379	0,0645	0,133	—

Dieser Versuch hat also ebenfalls eine Harnsäurevermehrung ergeben, die in diesem Falle circa 60 Proc. des eingeführten Hypoxanthins entspricht. Das Resultat weicht etwas von dem vorigen ab. Es ist diesmal weniger Stickstoff ausgeschieden, als eingeführt; die Schwefelbestimmung am Tage nach der Hypoxanthineingabe ergibt eine Verminderung des Schwefels, so dass an einen gesteigerten Zerfall von Organeiwiss hier nicht gedacht werden kann. Ob die geringe Ammoniakvermehrung (0,02) irgend eine Bedeutung hat, lässt sich nicht sagen. Sie kann sehr wohl durch die vermehrte Säureproduction bedingt sein. In beiden Versuchen wurde der Alkohol-extract aus der Harnsäurebestimmung zum Nachweis von Hypoxanthin

verwendet. Das Extract wurde auf Syrupconsistenz eingedampft, mit Wasser gelöst und stark ammoniakalisch gemacht, filtrirt. Das Filtrat wurde mit ammoniakalischer Silberlösung ausgefällt. Der sehr geringe Niederschlag, der jedesmal entstand, wurde in wenig heisser Salpetersäure vom spec. Gew. 1,1 gelöst, worauf sich beim Erkalten wenige krystallinische Niederschläge von salpetersaurem Hypoxanthinsilber bildeten. In beiden Versuchen wurden nur unwäg-bare Mengen gefunden. Der Hahn war während der ganzen Dauer der beiden Versuche munter und frisch, frass und trank wie früher. Die Hypoxanthineingabe erfolgte beim ersten Versuch zweistündlich, beim zweiten einstündlich.

B. Wie verhält sich die Harnsäureausscheidung im Vogelorganismus nach Fütterung mit Hypoxanthin, wenn die Leber ausgeschaltet ist?

Auch hier wurden mehrere Versuche ausgeführt, von denen die ersten kein positives Resultat ergaben; wahrscheinlich war das Hypoxanthin, welches in Oblaten per os gegeben worden war, gar nicht oder nur zu einem sehr geringen Theil resorbirt. Daher soll hier nur der letzte Versuch angeführt werden, bei dem das Hypoxanthin in verdünnter (0,7 proc.) Natronlauge gelöst subcutan injicirt wurde.

Als Versuchsthier diente eine Gans im Gewicht von 6000 g, die vom Abend vor dem Versuchstage ab kein Futter erhalten hatte. Mittags 2 $\frac{1}{4}$ Uhr erhielt sie die erste Injection von 0,2 g Hypoxanthin, gelöst in circa 8 ccm Flüssigkeit. Darauf wurde nach der von Minkowski¹⁾ angegebenen Methode die Lebergefäße unterbunden; um 2 $\frac{3}{4}$ Uhr wurde die Gans vom Operationstisch losgebunden, wobei eine spontane Entleerung der Cloake stattfand. Um 3 Uhr wurde die zweite Injection, ebenfalls 0,2 g Hypoxanthin enthaltend, gemacht, dann mit einstündlichen Zwischenräumen weitere Dosen à 0,2 g verabfolgt, bis die Gans 1 g Hypoxanthin erhalten hatte. Die letzte Injection wurde also um 6 Uhr gemacht. Die Gans sah anfangs sehr unwohl aus, erholte sich jedoch sehr bald und machte einen recht munteren Eindruck, trank ziemlich reichlich Wasser. Um 6 Uhr wurde der entleerte Urin fortgenommen (1. Portion) und eine neue Schale untergestellt. Um 12 Uhr Nachts wurde die 2. Portion fortgenommen. Die 3. Portion bildete die von 12 Uhr bis zum erfolgten Tode entleerte Urinmenge. Bald nach 12 Uhr fing das Thier an somnolent zu werden. Wann der Exitus eingetreten ist, wurde nicht beobachtet. Am nächsten Morgen wurde die Section gemacht. Zunächst wurden

1) Dieses Arch. XXI. Bd.

diejenigen Stellen genau untersucht, an denen die Injectionen gemacht worden waren; nirgends zeigte sich eine entzündliche Reaction. Die Leber war von grün-brauner Farbe, sehr morsch, in allen Theilen, auch in den hinteren an der Vena cava gelegenen Theilen vollständig nekrotisch. Zwischen den unmittelbar nach der Unterbindung der Lebergefäße in die Leber gemachten Einschnitten fand sich auch jetzt kein Blut. Nach diesem Sectionsbefunde ist mit Sicherheit anzunehmen, dass die Leber aus der Circulation vollständig ausgeschaltet war.

Die drei Harnportionen wurden gesondert verarbeitet.

I. Portion beträgt 90 ccm, zeigt schwach saure Reaction, 1,008 specifisches Gewicht, dünnflüssige Consistenz.

II. Portion 180 ccm, spec. Gewicht 1,005, saure Reaction; zeigt ebenfalls dünnflüssige Consistenz.

III. Portion 96 ccm, spec. Gewicht 1,011, saure Reaction, stark grün gefärbt, bedeutend dickflüssiger, als die beiden ersten Portionen.

Es wurden überall Parallelbestimmungen ausgeführt. Zur Bestimmung des Stickstoffgehaltes wurden 3–10 ccm, des Ammoniaks 3 ccm, der Harnsäure die Reste verwendet. Das Verfahren, die Harnsäure zu bestimmen, gestaltete sich hier bedeutend einfacher, weil der Harn flüssig war. Der Harn wurde auf dem Wasserbade eingedampft, der syrupähnliche Rückstand mit 95proc. Weingeist aufgeköcht, der alkoholische Auszug mit dem Niederschlag stehen gelassen. Nach 24 Stunden wurde der Niederschlag abfiltrirt, mit kaltem Weingeist nachgewaschen, dann in verdünnter Natronlauge (1,5 Proc.) unter Erwärmen gelöst, warm filtrirt, das Filtrat mit Essigsäure übersäuert u. s. w. Der zurückgebliebene Alkoholextract wurde zur Milchsäurebestimmung verwendet, er wurde eingedampft und, nachdem der Alkohol vollständig verdunstet war, mit Schwefelsäure stark übersäuert und mehrmals mit Aether ausgeschüttelt; der Aether wurde abgossen, mit etwas Wasser gewaschen, dann verdunstet. Es blieb eine stark saure Masse von Syrupconsistenz zurück, die mit basischem Bleiacetat einen geringen Niederschlag lieferte. Derselbe wurde abfiltrirt, das Filtrat durch Schwefelwasserstoff bleifrei gemacht, filtrirt und mehrmals unter Wasserzusatz eingedampft, um die Essigsäure zu entfernen. Zu dem Rückstand wurde Wasser zugesetzt, dann wurde das Ganze mit kohlensaurem Zinkoxyd gekocht, filtrirt, eingeengt und dann stehen gelassen, worauf sich eine reichliche Menge von krystallinischem fleischmilchsauren Zink niederschlug. Die Masse, welche nach Abgiessen des Aethers zurückgeblieben war,

wurde zur Bestimmung des Hypoxanthins verwendet. Sie wurde mit Ammoniak versetzt, filtrirt, mit Silberlösung gefällt u. s. w. Es liessen sich nur geringe Spuren von Hypoxanthin nachweisen.

TABELLE III.

Portion	N	Harnsäure	N der Harnsäure	Differenz	Ammoniak	N des Ammoniak	N der Einnahme	Hypoxanthin	Milchsäure
I.	0,1806	0,1906	—	—	0,0956	—	—	—	—
II.	0,4229	0,506	—	—	0,102	—	—	—	—
III.	0,2106	0,2057	—	—	0,0916	—	—	—	—
Summa	0,8141	0,9023	0,3005	0,5136	0,2882	0,2429	0,4117	Spuren	1,6
Ohne Hypoxanthineingabe	0,38	0,14	0,033	—	0,2314	0,1706	—	—	—

Das Gesamtergebnis ist auch in diesem Fall eine bedeutende Vermehrung der Harnsäure, entsprechend circa 60 Proc. des eingeführten Hypoxanthins. Die Ammoniakausscheidung ist wohl kaum als vermehrt zu bezeichnen, da auch Minkowski bei manchen Versuchen, bei denen die Gans circa 16 Stunden vor der Operation gehungert hatte, annähernd gleiche Mengen erhalten hatte. Die ausgeschiedene Harnsäuremenge ist schon absolut so gross, dass sie auf das eingeführte Hypoxanthin bezogen werden darf; denn so grosse Mengen von Harnsäure scheidet eine Gans nach der Entleberung sonst nicht aus. Minkowski fand in seinen Versuchen in maximo 0,14 Harnsäure bei Hungerthieren, 0,25 nach vorangegangener Fleischnahrung. Ausserdem aber spricht Folgendes sehr bestimmt dafür, dass die hier ausgeschiedene Harnsäure von dem eingegebenen Hypoxanthin abstammt.

Nach Minkowski's Untersuchungen gestaltet sich nämlich die Harnsäureausscheidung nach der Leberexstirpation so, dass die Harnsäure sofort in den ersten Stunden eine rapide Abnahme bis zu Spuren erleidet. Bei meinem Versuche enthält die dritte Portion noch relativ sehr viel Harnsäure, nämlich gleich 32 Proc. des Gesamtstickstoffes, der Harnsäuregehalt der zweiten Portion betrug 39 Proc. des gesammten N, die erste Harnportion steht in der Mitte mit 35 Proc. Wir müssen annehmen, dass die in der ersten Portion ent-

haltene Harnsäuremenge zu einem kleinen Theil noch in der Leber gebildet ist. Die Harnsäurequantitäten, die in den beiden letzten Portionen enthalten sind, stammen nicht mehr aus der Leber oder doch nur zu einem so minimalen Theile, dass dies vollständig ausser Acht gelassen werden kann. Sie sind also, sowie auch das Hauptquantum der ersten Portion, aus einer anderen Quelle hervorgegangen, als welche nur das in den Organismus eingeführte Hypoxanthin gelten kann. Die beiden ersten Versuche haben nur den Beweis geliefert, dass der Vogelorganismus die Fähigkeit besitzt, Hypoxanthin in Harnsäure überzuführen, geben uns aber keinen Anhalt, auf welche Weise diese Umsetzung erfolgt. Es konnte ein einfacher Oxydationsprocess vorliegen, andererseits konnte der Process auch so verlaufen, dass durch Zersetzung des Hypoxanthins zuerst Ammoniak gebildet wurde und dann aus diesem durch Synthese Harnsäure entstand. Für die Richtigkeit der letzteren Auffassung schien die beim 2. Versuch eingetretene geringe Ammoniakvermehrung zu sprechen. Beim 3. Versuch haben wir die Leber, in welcher nach Schröder's und Minkowski's Untersuchungen einzig und allein Harnsäure sich synthetisch aus Ammoniak aufbauen kann, aus dem Kreislauf ausgeschlossen. Es kann also in diesem Falle die Harnsäurevermehrung nicht dadurch zu Stande gekommen sein, dass aus Ammoniak, als einem Zerfallsproducte des eingeführten Hypoxanthins, sich Harnsäure gebildet hat. Wir kommen also zu folgendem Schluss: Der Vogelorganismus besitzt die Fähigkeit, eingeführtes Hypoxanthin durch Oxydation in Harnsäure zu verwandeln, und diese Fähigkeit ist keine Function der Leber.

So wenig erlaubt es nun auch ist, die Resultate von Stoffwechselversuchen an Vögeln ohne Weiteres auf Säugethiere zu übertragen, so scheint es mir doch vollkommen gerechtfertigt, in diesem Fall das hier gewonnene Resultat für das Verständniss des Stoffwechsels der Säugethiere zu verwerthen: Als letztes Stoffwechselproduct, in welchem die Hauptmasse des N im Urin ausgeschieden wird, tritt bei den Säugethiern statt der Harnsäure offenbar der Harnstoff auf. Die Synthese dieses findet in der Leber statt, so gut wie bei den Vögeln hier die Synthese der Hauptmasse der Harnsäure statthat. Daneben wird auch beim Säugethier constant eine gewisse N-Menge als Harnsäure in dem Urin ausgeschieden. Die Bildung dieser geringen Harnsäuremenge ist von der Leber unabhängig. Sie erfolgt durch einfache Oxydation des Hypoxanthins, welches seinerseits aus den Nucleïnen her stammt.

Die Arbeit ist auf Anregung des Herrn Prof. Dr. Naunyn im Laboratorium der medicinischen Klinik zu Königsberg ausgeführt. Bei meinen Untersuchungen hatte ich mich der unermüdlichen Unterstützung des Herrn Dr. Minkowski zu erfreuen.

Königsberg i/Pr., Januar 1888.