

XIX.

Aus der II. medicin. Klinik der Universität Berlin.

Zur Stoffwechselfathologie der Gicht.

VII. Mittheilung¹⁾.

Das Verhalten verfütterter Purinbasen bei der Gicht.

Von

Theodor Brugsch und **Alfred Schittenhelm.**

(Mit 1 Curve im Text.)

Wir hatten in früheren Versuchen gefunden, dass es sich bei der Gicht (d. h. der sogenannten „Stoffwechselgicht“²⁾) um eine Anomalie des ganzen fermentativen Systems der Harnsäurebildung und Harnsäurezerstörung, also des Nucleinstoffwechsels handelt. Diese Anomalie charakterisirt sich durch eine verlangsamte und verringerte Harnsäurebildung und durch eine verlangsamte Harnsäurezerstörung. Die Verlangsamung des Purinstoffwechsels betrifft nicht nur den endogenen Factor der Harnsäurebildung bezw. -Zerstörung, sondern auch den exogenen.

Wir haben in unserer Mittheilung VI unsere diesbezüglichen Ergebnisse zusammengefasst und können auch dort auf deren Begründung verweisen.

Unsere damaligen Versuche waren mit Verfütterung von Nucleinsäure angestellt, indessen schon damals hatten wir betont, dass bei derartigen Versuchen eine Reihe fermentativer intermediärer Processe, die den stufenweisen Abbau der Nucleinsäure bis zur Harnsäure vermittelt, einzeln zu verfolgen ist. So muss die Nucleinsäure durch die Darmwand resorbirt werden, dann in der Darmwand und vielleicht in anderen Organen durch ein Ferment (Nuclease) gespalten werden; die ammoniakhaltigen Basen (Guanin und Adenin) müssen weiter durch ein Ferment (Purindesamidase — Schittenhelm) desamidisirt und das gebildete Xanthin bezw. Hypoxanthin durch eine Xanthinoxidase in Harnsäure übergeführt werden; die Harnsäure wird schliesslich durch ein urikolytisches Ferment wieder zerstört, wobei Harnstoff bezw. Ammoniak ent-

1) Cf. hierzu Brugsch-Schittenhelm, Diese Zeitschrift. 1907. Bd. 4 Mittheilung I—VI, ferner diese Zeitschrift. Bd. 2.

2) Centralbl. für Stoffwechselfathologie. 1907. No. 22.

steht, zum Theil unverändert ausgeschieden. Man hat also eine Summe von fermentativen Processen vor sich, die man im einzelnen nicht beurtheilen kann, wenn man sich auf die Verfolgung des exogenen Purinstoffwechsels nach Verfütterung von Nucleinsäure beschränkt.

Schon damals hoben wir hervor, dass wenn man aus dem sogenannten exogenen Harnsäurestoffwechsel auf den endogenen Harnsäurestoffwechsel Rückschlüsse ziehen will, dass man dann nicht nur versuchen müsste, Anhaltspunkte über die Harnsäureelimination zu gewinnen, sondern auch über die Harnsäurezerstörung und über die Grösse der Harnsäurebildung.

Wir hoben hervor, dass die Grösse der Harnsäurebildung sich in detaillirter Weise dadurch zeigen liesse, dass man statt Nucleinsäure Xanthin, Hypoxanthin, weiter dann Adenin und Guanin einzeln verfüttert, schliesslich auch methyilirte Purine und dass man die Menge der ausgeschiedenen Basen, der Harnsäure und des Harnstoffes bestimmt.

Dieser Aufgabe haben wir uns nachträglich unterzogen und wenn unsere Versuche auch noch nicht als abgeschlossen gelten können, vor allem weil uns das Material zur Verfütterung nicht in so reichlichem Maasse zur Verfügung stand, dass wir unsere Versuche im grossen Maassstabe durchführen konnten, so glauben wir doch, dass die Versuche geeignet sind, unsere Kenntniss vom Wesen der Gicht insofern zu vertiefen, als dadurch der Anfang gemacht ist, gewisse Anhaltspunkte über die Leistung specieller Fermente bei der Gicht im Stoffwechselversuche zu gewinnen.

Unsere Beobachtungen liegen Stoffwechselversuche an einem 48jährigen Kellner zu Grunde.

Diagnose: Arthritis urica. In der Anamnese keine gichtische Heredität. 1890 zum ersten Male typischer Gichtanfall in beiden Grossehngelenken und im linken Fussgelenke. Seitdem ab und an kleine Tophi an den Ohrmuscheln. Seit 1890 jährlich wiederholt Gichtanfälle. Ende November 1907 letzter Gichtanfall (Grossehngelenk rechts; Kniegelenk und Fussgelenk rechts, einige Zeit später wird in gleicher Weise auch das linke Bein heimgesucht). Anfang Dezember Einlieferung in die Charité. Während des Aufenthaltes hier (3. Dezember 1907 bis 25. Januar 1908) kein Anfall. Potus (Bier) zugegeben.

Status: mittelgrosser Patient, kräftig gebaut, gutes Fettpolster. Gewicht 76 kg.

Innere Organe ohne Befund. Linke Ohrmuschel zeigt einige kleine stecknadelkopfgrosse, Harnsäure (Murexidprobe) enthaltende Tophi. Urin frei von pathologischen Bestandtheilen.

Der Patient wurde vom 4. Dezember an auf eine purinfreie Diät gesetzt, die etwa 8—8,5 g Stickstoff pro Tag enthält; 3 Tage später wird der Stoffwechselversuch begonnen.

Unser Gichtiker, der sich jenseits des akuten Stadiums befindet, zeigt einen niedrigen endogenen Harnsäurewerth (unternormalen Werth zwischen 0,0—0,3¹⁾), wie er nach unseren Untersuchungen für die Mehrzahl der Gichtiker charakteristisch ist. Das Verhältniss des Harnsäure-

1) Vergl. Brugsch-Schittenhelm, diese Zeitschrift. Bd. IV. S. 493.

Periode I.

Tag No.	Urin-menge	N	Ü-N	Ü in g	Basen-N	$\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}}$
1	1000	6,16	0,0896	0,2688	0,0056	16
2	1540	7,837	0,0914	0,2742	0,0061	15
3	1210	7,054	0,0996	0,2988	0,0095	10,5
4	1210	7,054	0,0996	0,2988	0,0095	10,5
5	1400	7,560	0,0952	0,2856	0,0080	11,9
Durchschnitt			0,0951	0,2852	0,0077	

stickstoffes zum Basenstickstoff schwankt über 10, ist also eher hoch, denn niedrig zu bezeichnen (Periode I).

Wir haben nun diesem Gichtiker zunächst in zwei Perioden je 1 g chemisch reinen Hypoxanthins verfüttert¹⁾.

Periode II.

Tag No.	Urin-menge	N	Ü-N	Ü in g	Basen-N	$\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}}$	
6	1400	7,784	0,1436	0,4308	0,0080	18	1 g Hypoxanthin per os.
7	1250	7,165	0,1006	0,3018	0,0062	16	
8	1400	7,240	0,0948	0,2844	0,0067	14	
9	1440	7,450	0,0887	0,2661	0,0069	13	

Periode III.

Tag No.	Urin-menge	N	Ü-N	Ü in g	Basen-N	$\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}}$	
10	1600	7,846	0,1462	0,4386	0,0082	18	1 g Hypoxanthin per os.
11	1200	7,762	0,0856	0,2568	0,0056	15	
12	1050	7,362	0,0738	0,2314	0,0065	11	
13	740	7,571	0,0786	0,2358	0,0060	12	

Verfolgt man die Harnsäurestickstoffausscheidung in der II. Periode, so erhebt sich der Harnsäurewerth am sechsten Tage, dem Tage, an dem Mittags 12 Uhr 1 g Hypoxanthin verabreicht wurde, auf 0,1436 g; er überragt also um $0,1436 - 0,0951 \text{ g} = 0,0485 \text{ g}$ den endogenen Harnsäurewerth der Vorperiode I. Am Tage danach übersteigt der Harnsäure-N-Werth noch um $0,1006 - 0,0951 = 0,0055$ den endogenen Harnsäure-N-Werth und am 8. Tage ist der normale endogene Harnsäure-N-Werth wieder erreicht. Es sind mithin im ganzen 0,0540 g Harnsäure-N auf das verfütterte Hypoxanthin zu beziehen. Da 1 g Hypoxanthin = 0,412 g Stickstoff enthält, sind von diesem Hypoxanthin-N 13,1 pCt. als Harnsäure-N wieder zum Vorscheine gekommen. Da sich der Basen-N am Tage und Nachtag der Hypoxanthinverfütterung nicht vermehrt hat (eine renale Retention von Harnsäure müssen wir nach unseren bereits früher

1) Das Hypoxanthin wurde uns in freundlichster Weise von der chemischen Fabrik Böhringer und Söhne in Waldhof bei Mannheim zur Verfügung gestellt.

publicirten Erfahrungen bei der Gicht ablehnen), so bleibt keine andere Erklärung übrig, sofern die Resorption des Hypoxanthins vollständig war, und dafür spricht die Kothanalyse beim nächsten Hypoxanthinversuch in der Periode III, dass die fehlenden 86,9 pCt. des Hypoxanthin-N als Harnstoff bzw. Ammoniak ausgeschieden worden sind.

Ganz ähnlich gestalten sich die Verhältnisse der Hypoxanthinverfütterung am 10. Tage in der Periode III. Es wird hier auf 1 g Hypoxanthin für 0,1462—0,0951 g Ü-N = 0,0511 über den endogenen Werth mehr ausgeschieden, während allerdings der Harnsäure-N-Werth des 11. Tages, also des Nachtages bereits etwas unter dem durchschnittlichen endogenen Werthe der I. Periode liegt. Auch am 11. und 12. Tage zeigt sich der endogene Basenwerth nicht nennenswerth verändert. Es sind also von dem verfütterten Hypoxanthin-N (= 0,412 g N) in der III. Periode als Ü-N 12,4 pCt. wieder zum Vorschein gekommen. Da der Basen-N des Koths der ganzen III. Periode 0,0336 g N beträgt, so ist anzunehmen, dass das Hypoxanthin hier ganz und gar resorbirt worden ist; wir müssen also schliessen, dass die fehlenden 87,6 pCt. des Hypoxanthin-N als Harnstoff-N bzw. NH_3 -N wieder zum Vorschein gekommen sind.

Betrachtet man die Harnsäure-Curve nach der Hypoxanthineinwirkung unter den Gesichtspunkten, unter denen wir früher (l. c.) die Harnsäure- und Basenausscheidung nach Nucleinsäureverfütterung betrachtet haben, so fällt vor allen Dingen die Schnelligkeit auf, mit der das Hypoxanthin in Harnsäure übergeführt wird und ferner die gering anhaltende Nachwirkung auf die Harnsäureausscheidung. Es bleibt dafür keine andere Erklärung übrig als die, dass die Harnsäurebildung aus Hypoxanthin beim Gichtiker relativ schnell vor sich geht. Es ist zweckmässig, hier das Verhalten des Gesunden gegenüber der Hypoxanthinverfütterung entgegenzustellen.

Martin Krüger und Julius Schmid haben s. Zt. sehr exakte Versuche über die Entstehung der Harnsäure aus freien Purinbasen¹⁾ angestellt und wir führen, um die Verhältnisse der Hypoxanthinverfütterung beim Gesunden zu zeigen, den entsprechenden Versuch der Autoren an:

Tag No.	Harn-menge	Ges.-N	Ü-N	Basen-N	Ü-N Basen-N	Bemerkungen.
10	770	10,95	0,3276	0,0163	20,1 : 1	Am 10. u. 11. Tage wurden je 1,5 g Hypoxanthin eingegeb.
11	1050	11,64	0,5409	0,0184	29,4 : 1	
12	885	10,75	0,3168	0,0155	20,4 : 1	
13	780	10,41	0,1986	0,0131	15,2 : 1	
14	605	9,68	0,1562	0,0131	11,9 : 1	
15	610	9,31	0,1463	0,0150	9,8 : 1	

Auch hier steigt schon während des ersten Tages der Harnsäurestickstoff auf das Doppelte des normalen endogenen Werthes (0,1533 g) an, erreicht am zweiten Tage sogar den drei- und einhalbfachen Werth, um am dritten Tage auf den des ersten Tages zurückzugehen. Also

1) Kossel's Zeitschrift f. physiol. Chemie. 34. Bd. H. 5 u. 6.

auch hier sehen wir ein schnelles Ansteigen der Harnsäureausscheidung nach der Hypoxanthinverfütterung, was auf eine schnelle Harnsäurebildung aus dem verfütterten Hypoxanthin schliessen lässt. Während aber in unseren Versuchen von dem Hypoxanthin-N nur 13,1 pCt. bezw. 12,6 pCt. als Harnsäure-N ausgeschieden worden sind, zeigen sich in dem angeführten Versuche von Krüger und Schmid 62,3 pCt. des verfütterten Hypoxanthins als Harnsäure-N wieder. Zu einem grossen Theile beruht die Differenz wohl darauf, dass bei Krüger und Schmid 3 g an 2 Tagen verfüttert wurde, wodurch die Harnsäurebildung eine weit grössere und dadurch die Harnsäureausscheidung eine relativ umfangreichere werden musste.

Andererseits berechnen Burian und Schur aus einem Minkowskischen Versuche mit Hypoxanthinverfütterung beim Menschen eine Umwandlung der verfütterten Base in Harnsäure zu 48,6 pCt. Bei Wiederholung des Versuches fanden die Autoren 46,2 pCt. des Hypoxanthins in Harnsäure umgewandelt. Auch diesen Werthen gegenüber bleiben die Harnsäureausscheidungen bei unserm Gichtiker noch niedrige nach der Verfütterung derselben Base. Man könnte vielleicht auf die Vermuthung kommen, dass das Hypoxanthin nur zu einem Theile zu Harnsäure oxydirt und als solche ausgeschieden worden sei, zu einem Theile aber als Hypoxanthin im Körper zurückgehalten sei. Das erscheint uns aber als eine fern abliegende Vermuthung, die umso unwahrscheinlicher wird, wenn man die Purinbasenausscheidung der nächsten Tage nach der Hypoxanthinausscheidung betrachtet, aus der doch hervorgeht, dass freies Hypoxanthin in nennenswerther Menge sich schon einen Tag nach der Hypoxanthinverfütterung nicht mehr im Kreislauf befinden kann, weil mit Wahrscheinlichkeit sonst, sich eine Vermehrung der Basenausscheidung vorfinden müsste (vergl. zum Beispiel hier die von uns angeführte Tabelle von Krüger und Schmid).

Man könnte (in Analogie der von uns früher bei Nucleinsäure gemachten Befunde) auf die Vermuthung kommen, dass sich zwar die Harnsäurebildung aus Hypoxanthin relativ schnell vollzieht, aber immerhin nicht so schnell, dass eine plötzliche Ueberschwemmung des Blutes mit Harnsäure, die aus Hypoxanthin stammt, stattfindet, vielmehr würde die allmählich gebildete Harnsäure, weil sie dem Blute langsamer zufliesst, in grösseren Umfange oxydirt werden können.

Es würde sich dann also um ein gleiches scheinbar paradoxes Verhalten, wie bei der relativ niedrigen Harnsäureausscheidung nach Nucleinsäureverfütterung, handeln, die wir in unseren früheren Untersuchungen aus der verlangsamten Harnsäurebildung erklärt haben (vergl. hierzu unsere Mittheilung III im IV. Bande dieser Zeitschrift).

Wir möchten dieser Annahme folgende Erwägungen entgegenstellen: Zunächst erscheint es uns zweifelhaft, dass wir bei Verfütterung von 1 g Hypoxanthin unter gleichen Verhältnissen beim Gesunden immer ganz ähnliche Werthe der Harnsäureausscheidung antreffen. Finden sich doch bei Nucleinsäureverfütterung selbst beim Gesunden so schwankende Werthe für den exogenen Harnsäure-N, dass es uns gewagt erscheint, bei den wenigen bisher in der Literatur vorliegenden

Versuchen über exogenen Harnsäure-N nach Hypoxanthinverfütterung einen bestimmten „Integrativfactor“ aufstellen zu wollen. Hauptsächlich spricht uns aber gegen die obige Annahme die Schnelligkeit der exogenen Harnsäureausscheidung und vor Allem deren Beendigung, die uns ein Maass der Schnelligkeit der Harnsäurebildung aus Hypoxanthin giebt, und da müssen wir doch sagen, dass die Harnsäurebildung aus Hypoxanthin an Schnelligkeit bei der Gicht durchaus nicht dem Versuche am Normalen nachsteht. Der Abbau des Hypoxanthins scheint uns also bei unserem Gichtiker in normaler Weise vor sich zu gehen.

Während bei dem Abbau des Hypoxanthins nur ein oxydirendes Ferment, das das Hypoxanthin zu Harnsäure oxydirt, in Kraft tritt, wobei allerdings die Harnsäure zum Theil noch durch das urikolytische Ferment abgebaut wird, müssen bei dem Abbau des Guanins und des Adenins noch desamidirende Fermente in Kraft treten, so dass die Stufenleiter der Fermente bereits complicirter liegt: Purindesamidase, Xanthin-oxydase, urikolytisches Ferment. Wir haben nun auch das Verhalten des Gichtikers gegenüber verfütterten Aminopurinen — Guanin und Adenin — geprüft und möchten, ehe wir unsere Versuche berichten, die in der Literatur niedergelegten Normalversuche hier anführen.

Nachdem Kossel das Adenin bei Hunden verfüttert hatte mit dem Erfolge, dass er einen Theil desselben im Harne wiederfand, untersuchte Minkowski das Adenin auf seine Harnsäure vermehrende Wirkung beim Hunde, indessen ohne eine solche, noch den Uebergang in Allantoin feststellen zu können. Da Adenin beim Hunde starke Entzündungen der Darmschleimhaut, besonders des Duodenum, hervorruft, hatte Minkowski von einer Verfütterung der Base beim Menschen Abstand genommen.

Nachdem Schittenhelm¹⁾ die relativ geringe Giftigkeit des Adenins bei Kaninchen festgestellt hatte, konnten Krüger und Schmid²⁾ die Bedenken, welche Minkowski an der Verfütterung dieser Base am Menschen hinderten, fallen lassen; so stellten die beiden Autoren einen Normalstoffwechselversuch mit Verfütterung von Adenin an, den wir für unseren Versuch durchaus als Normalversuch zu Grunde legen können. Wir führen deswegen die Beobachtung Krüger's und Schmid's genau an:

Tag No.	Harn-menge	Ges.-N	Ü-N	Basen-N	Ü-N Basen-N	Bemerkungen.
16	680	10,52	0,1782	0,0195	9,1	0,3 g Adenin.
17	850	11,30	0,1791	0,0156	11,5	
18	940	11,30	0,1536	0,0146	10,5	
19	530	8,60	0,1267	0,0161	7,9	
20	840	12,96	0,2234	0,0269	8,3	3 : 0,2 g Adenin.
21	625	9,85	0,1777	0,0144	12,3	
22	785	10,78	0,1620	0,0158	10,2	
23	725	10,91	0,1366	0,0144	9,4	

Nach Genuss von 0,3 g Adenin (am 16. Tage) mit einem Gehalte von 0,1554 g Stickstoff sind 0,0507 g der letzteren als Harnsäurestickstoff und 0,0041 g als Basenstickstoff zur Ausscheidung gelangt.

1) Archiv für exper. Path. und Pharm. 1902. Bd. 47. S. 432.

2) l. c.

Im Versuch II am 20. Tage sind von den 0,3108 g Stickstoff der 0,6 g Adenin 0,1032 g als Harnsäurestickstoff und 0,0115 g als Basenstickstoff im Harn wieder erschienen.

In Procenten ausgedrückt sind 32,6—33,0 pCt. des Adenins in Harnsäure übergegangen und 2,6—3,7 pCt. haben jedenfalls unverändert den Organismus passirt.

Nach Krüger und Schmid „ist die Umwandlung des Adenins in Harnsäure thatsächlich eine grössere, als die obigen Zahlen angeben. Denn von den fünf Stickstoffatomen des Adeninmoleküls muss das nach E. Fischer's Nomenclatur in 6-Stellung, und zwar in der Amidogruppe befindliche Atom, da die Oxydation zu Harnsäure sich im menschlichen Organismus unter Erhaltung des Purinkerns vollzieht, abgespalten werden. Daher kommen bei der Berechnung von Adenin auf Harnsäure nur vier Atome des Basenmoleküls in Betracht und sind die erhaltenen Zahlen mit $\frac{5}{4}$ zu multipliciren, was die Werthe 40,7 pCt. und 41,2 pCt. ergibt.“

Dem möchten wir nun die Befunde an unseren Gichtikern bei Adeninverfütterung gegenüberstellen.

Periode V.¹⁾

Tag No.	Urin-menge	N	Ü-N	Ü in g	Basen-N	$\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}}$	Bemerkungen.
22	1070	7,710	0,0809	0,2427	0,0066	12,3	
23	1120	7,624	0,0815	0,2445	0,0066	12,4	
24	1120	8,01	0,0814	0,2442	0,0082	10,0	
25	1450	7,27	0,0862	0,2586	0,0091	9,5	
26	1275	8,12	0,0855	0,2565	0,0092	9,3	
Durchschnitt			0,0831	0,2493	0,0080		

Periode VI.

Tag No.	Urin-menge	N	Ü-N	Ü in g	Basen-N	$\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}}$	Bemerkungen.
27	1240	8,216	0,104	0,372	0,0210	5,0	0,7 g Adenin.
28	1320	8,026	0,143	0,489	0,0264	5,5	
29	1260	7,923	0,124	0,462	0,0182	6,8	
30	1180	8,006	0,102	0,306	0,0140	7,3	
31	1220	7,764	0,089	0,267	0,0090	9,9	

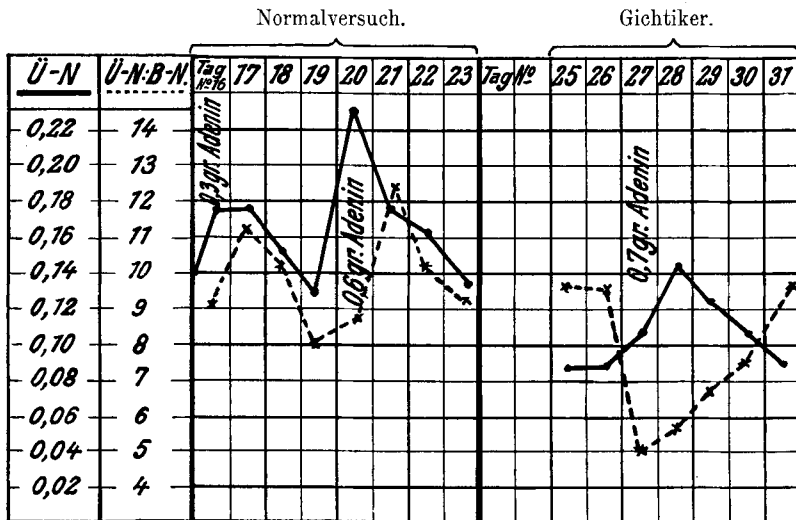
Betrachten wir zunächst die Curve der Harnsäureausscheidung, so sehen wir allerdings den Beginn des Harnsäureanstieges über den mittleren endogenen Werth der Vorperiode bereits am Tage der Adeninverfütterung; beendigt ist die Mehrausscheidung der Harnsäure über diesen endogenen Werth hinaus, erst am 3. Tage nach der Adeninverfütterung, da am 4. Tage danach wieder ungefähr der endogene Harnsäurewerth der Vorperiode erreicht ist.

Die Mehrausscheidung der Harnsäure an dem 27.—31. Tage gegenüber dem endogenen Werth der Vorperiode (0,083 g Ü-N) beträgt 0,147 g Ü-N. Es sind also von den eingenommenen 0,3626 g N der 0,7 g Adenin 40,5 pCt. als Harnsäure-N wieder zum Vorschein gekommen.

1) Die Periode IV ist hier nicht mit aufgeführt worden.

Die Mehrausscheidung der Basen in der Periode VI beträgt gegenüber dem endogenen Basenwerthe der V. Periode insgesamt 0,0486 g Basen-N; es sind also von dem hier per os eingenommenen Adenin-N (0,3626 g) 1,3 pCt. als Basen- (wahrscheinlich Adenin-)N wieder ausgeschieden worden.

Da, wie oben bereits erwähnt, bei der Berechnung von Adenin auf Harnsäure nur vier Atome des Basenmoleküls in Betracht kommt, so muss der für die Harnsäure erhaltene Werth von 40,5 pCt. noch mit $\frac{5}{4}$ multiplicirt werden, was alsdann den Werth von 50,63 pCt. aus Adenin gebildeter Harnsäure ergibt. Diese Werthe stimmen nun auffallend gut mit den von Krüger und Schmid gefundenen Zahlen für den Gesunden überein; indessen, wenn man die zeitliche Folge des Adeninsatzes aus der Harnsäure- und Basenausscheidung verfolgt, so zeigen sich doch einige wichtige charakteristische Unterschiede, die sich am besten in Curven ausdrücken lassen:



Beim Normalversuch geht der Umsatz des Adenins, d. h. die Harnsäurebildung schneller vor sich als beim Gichtiker, beim Gesunden ist sie schneller beendet. Charakteristisch ist hier besonders die Curve des Quotienten $\frac{\text{Harnsäure-N}}{\text{Basen-N}}$. Beim Gichtiker bleibt nach Adeninverfütterung das Verhältniss weit länger ein engeres als beim Gesunden, ein Beweis dafür, dass die Harnsäureumbildung aus Adenin beim Gichtiker langsamer verläuft als im Normalversuch.

Weniger verwertbar erscheinen uns die an unserm Gichtiker durchgeführten Versuche mit Guanin.

Es sei zunächst der Versuch mit Verfütterung von 1 g salzsauren Guanins wiedergegeben (Periode VII).

Die Erhöhung des endogenen Harnsäure-N-Werthes nach der Guaninverfütterung am 36.—39. Tage gegenüber dem endogenen Harnsäure-N-Werth der V. Periode (= 0,0831) ist so gering, dass aus Guanin-N

Periode VII.

Tag No.	Urin-menge	N	Ü-N	Basen-N	Ü in g	$\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}}$	Bemerkungen.
35	1400	7,962	0,0823	0,0073	0,2469	11,3	1 g salzsaures Guanin per os.
36	1460	7,844	0,0899	0,0102	0,2697	8,8	
37	1420	7,536	0,1091	0,0102	0,3273	10,7	
38	1820	8,124	0,1063	0,0106	0,3189	10,3	
39	1500	7,964	0,0924	0,0105	0,2772	8,8	

nur 0,0653 g Harnsäure-N sich herleiten können. Die Erhöhung des endogenen Purinbasen-N an diesen Tagen gegenüber dem endogenen Purinbasen-N der V. Periode beträgt gleichfalls nur 0,0083 g N, ein Werth, der relativ niedrig ist.

Es tritt die Frage an uns heran, was ist mit dem Rest des Guanin-N geschehen? Die Untersuchung des Kothes auf Purinbasen (am 36. bis 39. Tage), ergab den relativ hohen Purinbasenwerth von 0,124 g Purin-N. Dieser Werth erscheint uns weit höher als normal und wir stehen nicht an, diese Erhöhung des Koth-Purin-N auf eine schlechte Resorption des Guanins zurückzuführen. Auf diese Weise erklären sich ohne weiteres die niedrigen exogenen Harnsäure-N- und Purinbasenwerthe nach Guaninverfütterung. Die schlechte Resorption würde übrigens auch die geringen Harnsäure- und Basenausscheidungszahlen erklären, die man bisher am Normalversuche nach Guaninfütterung beim Menschen (wie beim Hunde) erzielt hat. So hat Stadthagen¹⁾ bei einem Hunde nach Eingabe von 6 g Guanin weder die Harnsäure, noch die Basenausfuhr vermehrt gesehen. Ein gleiches Resultat erzielten Burian und Schur²⁾ in zwei Versuchen am Menschen; der einen Versuchsperson (einer 25jährigen Hysterica) wurde im Verlaufe von 3 Tagen 7,1 g Guanin gegeben, einer anderen, 19jährigen chlorotischen Patientin, an einem Tage 1,1 g.

Dagegen fanden allerdings Krüger und Schmid nach einmaliger Verfütterung von nur 0,61 g Guanin ein unverkennbares Anwachsen der Harnsäure.

Wir führen hier den betreffenden Versuch von Krüger und Schmid an:

Tag No.	Harn-menge	Ges.-N	Ü-N	Basen-N	$\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}}$	Bemerkungen.
28	575	9,97	0,1598	0,0158	10,1	0,61 g Guanin.
29	670	10,36	0,1758	0,0162	10,8	
30	1145	10,14	0,1462	—	—	

Krüger und Schmid halten das, wenn auch geringe Ansteigen der Harnsäureausscheidung erst am Tage nach der Guaninverfütterung für bemerkenswerth, „während die anderen drei Basen, Hypoxanthin, Adenin und Xanthin“ ihre Wirkung schon am Tage ihrer Verabreichung selbst

1) Virchow's Arch. Bd. 109. S. 416.

2) Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 80. S. 317.

ausüben. Wir glauben, dass sich diese Ausnahme durch die von uns durch die Purinbasenvermehrung des Kothes gezeigte schlechtere und schwerere Resorption des Guanins erklärt.

Aus diesem Grunde halten wir auch eine Verwerthung unseres Guaninversuches zur Beurtheilung der gichtischen Fermentanomalie gegenüber dieser Base für nicht zulässig, wenngleich wir indessen hervorheben müssen, dass in unserem Guaninversuche (Periode VIII) die lange Dauer (2—3 Tage) der, wenn auch geringen exogenen Harnsäureausscheidung auffällt, die man vielleicht im gleichen Sinne wie bei dem Adeninversuche deuten könnte¹⁾.

Schliesslich möchten wir noch erwähnen, dass wir bei unserm Gichtiker einen Versuch mit Verfütterung von α -thymonucleinsaurem Natron angestellt haben und dass sich hier dieselben typischen Verhältnisse finden, wie sie in unserer Mittheilung III (l. c.) eingehend beschrieben worden sind. Der Vollständigkeit halber möchten wir auch diesen Versuch hier anführen.

Periode VIII.

	Tag No.	Urin- menge	N	Ü-N	Basen-N	$\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}}$	Bemerkungen.
Periode VI.	31	1220	7,764	0,0891	0,0090	9,9	
Periode VII.	32	1830	7,826	0,0942	0,0104	9,1	5 g α -thymonuclein- saurer Na = 0,674 g N
	33	1600	8,024	0,1131	0,0146	5,5	
	34	1460	8,131	0,0922	0,0110	9,3	
Periode VIII.	35	1400	7,962	0,0823	0,0073	11,3	

Die exogene Harnsäureausscheidung in der VII. Periode, d. h. die Erhöhung der Harnsäurewerthe nach der Nucleinsäureverfütterung am 32.—34. Tage, beträgt gegenüber dem endogenen Werth der V. Periode (0,0831) = 0,0502 g Harnsäure-N und 0,012 g Basen-N (gegenüber dem endogenen Werthe von 0,0079 g Basen-N; V. Periode). Da der Basengehalt von 5 g Thymonucleinsäure, die zugeführt wurden, 0,31 g beträgt, so sind von dem zugeführten Basen-N 16,2 pCt. als Harnsäure-N und 4 pCt. als Basen-N wieder ausgeschieden worden; der Rest als Harnstoff, wie sich aus der N-Curve zu ergeben scheint. Den Verlauf der Harnsäure-, Basen- und Stickstoffausscheidung nach der Nucleinsäurezufuhr dürfen wir auch in unserm Falle als charakteristisch für die Gicht-Fermentanomalie ansehen, da er sich gegenüber der Norm als „verlangsamt“ erweist (vergl. hierzu Mitth. III).

Fassen wir die Resultate unserer Versuche zusammen, so können wir Folgendes sagen:

Bei einem jugendlichen Patienten mit gesunden Nieren, bei dem wir

1) Anmerkung während der Correctur: Ein neuerdings ganz gleich angelegter Guaninversuch an einem Gichtiker ergab eine exogene Ü-N-Ausscheidung von 0,08 g Ü-N nach Verfütterung von 1 g salzs. Guanin. Die Ausscheidung dauerte 3 Tage lang.

die klinischen Zeichen einer Arthritis urica feststellen konnten, finden wir die typischen Zeichen einer Stoffwechselgicht: endogener Harnsäuregehalt des Blutes, niedriger endogener und constanter Harnsäuregehalt des Urins und beim exogenen Harnsäureversuch mit Nucleinsäureverfütterung eine verschlepte und verringerte Harnsäureausscheidung. Dieser Gichtiker muss also die von uns in früheren Versuchen explicirte Fermentanomalie des gesammten fermentativen Apparates des Nucleinstoffwechsels aufweisen, die sich auf folgende Fermente erstrecken kann: 1. Nuclease, 2. Purindesamidase, 3. Xanthinoxidase, 4. urikolytisches Ferment.

Dass das urikolytische Ferment im Nucleinstoffwechsel nothgelitten (aber keineswegs völlig ausgeschaltet ist), bedarf keiner Hervorhebung mehr. Die Function der Xanthinoxidase hat sich, soweit aus dem Studium der Verfütterung von Hypoxanthin eine Beurtheilung im Stoffwechselversuche überhaupt möglich ist, nicht wesentlich — gegenüber der Norm — beeinträchtigt gezeigt; dagegen erscheint die fermentative Leistung der Purindesamidase im Sinne einer verlangsamten Arbeit nach dem Adenin- (und Guanin-?) Versuche als geschädigt. In wieweit etwa schliesslich die Nuclease, d. h. das die Nucleinsäure spaltende Ferment, nothgelitten hat, lässt sich isolirt im Stoffwechselversuche nicht ersehen. Ein Uebertritt ungespaltener Nucleinsäure in den Harn, bezw. in das Blut hat sich weder beim Gesunden noch Gichtiker nach Nucleinsäure feststellen lassen. Diese Versuche sind z. Th. von Herrn Dr. Pincussohn auf unsere Veranlassung im Laboratorium der II. med. Klinik, z. Th. von uns selbst durchaus mit negativem Erfolge vorgenommen worden. Wir werden indessen an anderer Stelle eingehend noch auf die Frage der Anwesenheit der Nucleinsäure bezw. einer (durchaus hypothetischen) Nucleinsäure-Harnsäureverbindung im Blute eingehen.

Wir können also aus diesen, immerhin noch wenigen Versuchen für den vorliegenden Fall schliessen, dass die Fermentanomalie der Gicht hauptsächlich in einer Störung des urikolytischen Ferments und der Purindesamidase (vielleicht auch der Nuclease?) zu bestehen scheint, weit weniger bezw. gar nicht in einer Störung der Xanthinoxidase.

Man könnte auf den Gedanken kommen (und es ist uns thatsächlich dieser Gedanke von anderer Seite geäussert worden), die Beeinträchtigung nicht nur der Urikolyse, sondern auch der Harnsäurebildung, die sich im vorliegenden Falle hauptsächlich auf die Störung der Desamidase concentrirt, sei ein compensatorischer Vorgang. In der That ist ja, da die Harnsäurebildung beim Gichtiker eingeschränkt ist, dieser besser daran, als wenn die Harnsäurebildung nicht gestört wäre. Indessen erscheint uns diese Auffassung zu teleologisch, ist es doch von vornherein weit wahrscheinlicher, dass das zusammengehörige Fermentensystem — sei es angeboren, sei es auf Grund von Noxen: Blei, Alkohol etc. — in gleicher Richtung beeinflusst wird, wobei natürlich die empfindlichsten Fermente am erheblichsten geschädigt werden müssen. Fermentschädigungen als Compensationerscheinungen aufzufassen, halten wir zunächst für völlig hypothetisch.

Schliesslich möchten wir es nicht unterlassen, nochmals ausdrücklich hervorzuheben, dass die scheinbar isolirtere Schädigung der purin-desamidirenden Fermente neben der Schädigung des urikolytischen Fermentes (vielleicht auch der Nuclease) vorläufig nur an dem einen Falle von uns festgestellt werden konnte. Es wäre ja durchaus möglich, dass sich andere Gichtiker etwas anders hierin verhalten. Wir haben uns indessen schon jetzt zur Veröffentlichung unserer Beobachtung entschlossen, weil sie weitere Gesichtspunkte in der Beurtheilung der Stoffwechselfathologie der Gicht zu bieten in der Lage ist.

Zur Frage der Methodik bemerken wir, dass sie sich in allen Punkten mit der von uns in früheren Untersuchungen (l. c.) geübten deckt.
