

Untersuchungen über die Entstehung der Harnsäure im Säugethierorganismus

von

J. Horbaczewski.

(Vorgelegt in der Sitzung am 4. Juli 1889.)

I. Über den Einfluss des acrylsauren Natrons auf die Harnsäure- ausscheidung beim Menschen.

Da die Harnsäure ein Derivat der Acrylsäure ist und beim Menschen nach Einnahme grösserer Gaben von Glycerin, aus welchem Acrylsäure durch Wasserabspaltung leicht entsteht, in vermehrter Menge ausgeschieden wird,¹ war es denkbar, dass sich dieselbe im Säugethierkörper auf synthetischem Wege aus Acrylsäure und einem stickstoffhaltigen Derivate, z. B. Harnstoff bildet. Es wurde ein diesbezüglicher Versuch angestellt, indem einem im Stickstoffgleichgewichte befindlichen jungen Manne acrylsaures Natron gereicht und die ausgeschiedene Harnsäure bestimmt wurde. Der Versuch bestätigte die ausgesprochene Erwartung nicht.

Im Nachfolgenden sind die Resultate des Versuches, der einiges Interesse doch vielleicht beanspruchen dürfte, kurz mitgeteilt.

Die tägliche Nahrung des Versuchsmannes bestand aus:

1. Wurst 200 g mit	8·26 g N
2. Brod circa 200 g mit	2·75 g N
3. Käse 50 g mit	2·39 g N
4. Bier 1000 cm ³ mit	0·65 g N
5. Butter 50 g mit	0·10 g N
6. Reis 100 g mit	0·98 g N
7. Kochsalz 2 g	—
Zusammen	15·13 g N.

¹ J. Horbaczewski und F. Kaněra, Über den Einfluss von Glycerin, Fett und Zucker auf die Harnsäureausscheidung. Sitzungsber. der kais. Akad. d. Wissensch., Bd. 93, II. Abth., April-Heft.

(Die Wurst wurde für den ganzen Versuch auf einmal bereitet. Aus Kornmehl, dessen Stickstoffgehalt bestimmt wurde, wurde für jeden Versuchstag ein Laibchen Brod gebacken. Schweizerkäse, Butter und Reis wurden für den ganzen Versuch angekauft.) Nachdem der Versuchsmann sich mit obiger Nahrung durch einige Tage ernährt hatte, wurde mit der Gesamt-Stickstoff- und Harnsäurebestimmung im Harne und der Bestimmung des Stickstoffs in den Fäces begonnen, und zwar wurde der Stickstoff volumetrisch, die Harnsäure nach Ludwig bestimmt. Nach sechs Normaltagen erhielt der Versuchsmann an drei nachfolgenden Tagen acrylsaures Natron. Dasselbe erwies sich (in den dargereichten Gaben wenigstens) als nicht giftig und wurde ohne alle Beschwerden vertragen. Die Versuchsergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

Versuchstag	Harn in 24 Stunden					Fäces in 24 Stunden		Körpergewicht in kg	Es wurde Acrylsäure eingenommen in Form von acrylsaurem Natron
	Menge in cm^3	Specificisches Gewicht	Reaction	Gesamtstickstoff g	Harnsäure g	Menge g	Stickstoff g		
1	1960	1·013	Stark sauer	11·90	0·604	50·35	1·25	54·90	—
2	1050	1·025	„	13·28	0·639	50·35	1·25	—	—
3	1510	1·017	„	14·49	0·653	50·35	1·25	—	—
4	1560	1·014	„	13·10	0·637	50·35	1·25	—	—
5	1200	1·025	„	14·65	0·672	50·35	1·25	55·20	—
6	1690	1·018	„	14·82	0·696	50·35	1·25	—	—
7	1710	1·016	Sauer	13·25	0·686	50·35	1·25	—	0·25 g
8	870	1·025	Schwach alkalisch	11·18	0·440	50·35	1·25	—	1·0 g
9	1940	1·011	„	13·77	0·582	50·35	1·25	55·00	2·0 g
10	1630	1·015	Schwach sauer	14·88	0·603	50·35	1·25	—	—

An den sechs Normaltagen schied der Versuchsmann pro die durchschnittlich 13.71 g im Harne und 1.25 g in Fäces = 14.96 g Gesamtstickstoff aus, während in der täglichen Nahrung 15.13 g Stickstoff enthalten waren. Es befand sich daher der Versuchsmann annähernd im Stickstoffgleichgewichte. Harnsäure hat derselbe in der Normalperiode durchschnittlich pro Tag 0.65 g ausgeschieden. Das Verhältniss der Harnsäure zum Gesamtstickstoff im Harne ist wie $1 : 21.08$. Nach Einnahme des acrylsauren Natrons gelangten im Mittel pro Tag 13.27 g Stickstoff im Harne und 0.58 g Harnsäure zur Ausscheidung. Das Verhältniss der Harnsäure zum Harnstickstoff ist wie $1 : 22.90$. Man ersieht aus den mitgetheilten Resultaten, dass nach Einnahme des acrylsauren Natrons die ausgeschiedene Harnsäuremenge absolut und relativ vermindert ist. Der Grund dieser Verminderung dürfte durch die Wirkung des kohlen-sauren Natrons bedingt sein, da der Harn an zwei Acrylsäuretagen schwach alkalisch reagirte und etwas kohlen-saures Natron enthielt. Über die Schicksale des acrylsauren Natrons im Körper ist aus dem Versuche nicht viel Sicheres zu entnehmen, wahrscheinlich oxydirt sich dasselbe im Körper zu kohlen-saurem Natron und wird als solches durch den Harn ausgeschieden.

II. Über das Verhalten der Harnsäureausscheidung bei der Lebercirrhose.

Die Untersuchungen von Minkovski¹ ergaben, dass die Leber bei Vögeln an der Harnsäurebildung sich wesentlich be-theiligt, und dass die Harnsäure wahrscheinlich in derselben, und zwar auf synthetischem Wege aus Milchsäure und Ammoniak entsteht. Bei Säugethieren spielt die Leber eine wichtige Rolle bei der Harnstoffbildung, wie die in neuerer Zeit ausgeführten Versuche lehrten. Ob die Leber beim Säugethier auch an der Harnsäurebildung irgendwie betheiligt ist, ist nicht bekannt. Die Prüfung dieser Frage am Säugethiere bietet, abgesehen von ver-schiedenen Momenten, schon aus diesem Grunde Schwierigkeiten, weil es nicht leicht ist, ein passendes Versuchsthier zu finden. Um über diese Frage einigen Aufschluss zu erhalten, wurde die

¹ Über den Einfluss der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel. Archiv für experim. Path. u. Pharmacol., 21.

Harnsäureausscheidung beim Menschen bei einer Erkrankung, die mit Vernichtung des Lebergewebes einhergeht, geprüft, da die Annahme berechtigt ist, dass die Harnsäureausscheidung bei einer derartigen Erkrankung vermindert sein muss, wenn die Harnsäurebildung in der Leber stattfindet, oder wenn die Leber an diesem Prozesse überhaupt irgendwie theilnimmt. Es wurden in zwei Fällen von hochgradiger Lebercirrhose, die ein lethales Ende nahmen, Bestimmungen der Harnsäure (nach Ludwig) und des Gesamtstickstoffes (volumetrisch) im Harn vorgenommen. Die Patienten befanden sich im hiesigen allgemeinen Krankenhause an der zweiten medicinischen Klinik des Herrn Prof. Maixner, der die grosse Freundlichkeit hatte, alles zu veranlassen, dass die Versuche ausgeführt werden konnten und die nothwendigen Daten über den Krankheitsverlauf und Ausgang mitzutheilen.

Die Kranken erhielten während des Versuches die gewöhnliche gemischte Spitalskost, während die medicamentöse Behandlung zu dieser Zeit bei denselben ausgesetzt wurde.

Erster Fall.

Forejt, 41 Jahre alt, wurde auf die Klinik am 11. März 1888 aufgenommen. Patient ist angeblich seit sieben Monaten krank, Potator, schlecht genährt, Muskulatur atrophisch, trockene Epidermis, Ödem der unteren Extremitäten. Unterleib bedeutend vergrössert (Umfang 111 *cm*), bis zum Epigastrium mit freier Flüssigkeit gefüllt. Temperatur normal. Die Leberdämpfung beginnt am fünften Rippenknorpel (beziehungsweise fünften Rippe) und reicht 4 *cm* tief hinab; Milz bedeutend vergrössert. Appetit gering. Täglich zwei weiche Stühle. Am 20. März wurden aus der Bauchhöhle 14 *l* seröser Flüssigkeit durch Punction entleert, worauf die Leber bedeutend heruntersank. Der Rand derselben ist stumpf, die Oberfläche mässig körnig. Am 16. April abermalige Punction mit Entleerung von 17·75 *l* Flüssigkeit, worauf sich Frösteln, Erbrechen und Diarrhoë einstellten. 28. April abermals Erbrechen, Patient apathisch. 3. Mai abermalige Punction mit Entleerung von 17·25 *l* Flüssigkeit. 6. Mai Collapstemperatur, cholaemische Symptome, Erbrechen, Tod.

Klinische Diagnose: Cirrhosis hepatis.

Die Section bestätigte die klinische Diagnose (Leberdurchmesser: 19·5, 16 und 6·5 *cm*).

Bei der chemischen Analyse des Harnes wurden folgende Resultate erhalten:

Datum	Harmenge in 24 Stunden, <i>cm³</i>	Specificisches Gewicht	Reaction	Harnsäure in 24 Stunden <i>g</i>	Gesammitstickstoff in 24 Stunden <i>g</i>	Verhältnis der Harnsäure zum Stickstoff	
1888 14./3.	460	1·029	Sauer	0·5023	8·33	1:16·6	
15./3.	450	1·029	„	0·4401	7·11	1:16·2	
16./3.	440	1·027	„	0·3120	6·36	1:20·4	
17./3.	440	1·028	„	0·3709	6·96	1:18·8	
18./3.	410	1·029	„	0·3739	6·97	1:18·6	
19./3.	430	1·027	„	0·4356	8·15	1:18·7	
20./3.	1320	1·014	„	0·4884	9·56	1:19·6	Punction um 9 Uhr Früh.
21./3.	670	1·019	„	0·4637	7·91	1:17·02	

Zweiter Fall.

Tomek, 28 Jahre alt, wurde am 11. September 1888 auf die Klinik aufgenommen. Patient litt seit drei Jahren mehrere Male an Haemataemesis. Potator, anämisch, schlecht genährt, trockene Epidermis, Unterleib bedeutend vergrößert (Umfang 107 *cm*). In der Bauchhöhle, 3 *cm* über dem Nabel reichend freie Flüssigkeit. Leberdämpfung vom fünften Rippenknorpel (beziehungsweise sechster Rippe) bis 2 *cm* oberhalb des Rippenbogens. Herz normal, Temperatur normal, Milz bedeutend vergrößert. Linksseitiger Hydrothorax. Am 28. September 1888 wurden durch Punction 10·5 *l* seröser Flüssigkeit entleert. Die Punctionen mussten öfters wiederholt werden und zwar am 18. November (12·5 *l* Flüssigkeit), am 18. December (16·5 *l* Flüssigkeit), am 9. Jänner 1889 (19 *l* Flüssigkeit), am 4. Februar 1889 (15·5 *l* Flüssigkeit), am 23. Februar 1889 (16 *l* Flüssigkeit), am 3. April 1889 (19·5 *l*

Flüssigkeit), am 18. April 1889 (15·5 l Flüssigkeit). Am 20. April 1889 trat Collaps ein und Tod.

Klinische Diagnose: Cirrh. hepatis, tumor lienis chron., hydrops univers.

Die Section bestätigte die klinische Diagnose (Lebergewicht 760 g).

Die Analyse des Harns ergab folgende Resultate:

Datum	Harmenge in 24 Stunden, cm^3	Specificches Gewicht	Reaction	Harnsäure in 24 Stunden g	Gesamtstickstoff in 24 Stunden g	Verhältniss der Harnsäure zum Stickstoff	
1888							
14./12.	460	1·017	Sauer	0·344	4·89	1:14·2	
15./12.	470	1·020	"	0·361	5·85	1:16·2	
16./12.	270	1·022	"	0·210	3·64	1:17·3	
17./12.	410	1·021	"	0·270	4·44	1:16·5	
18./12.	350	1·021	"	0·257	4·88	1:15·1	Punction um 6 Uhr Abends.
19./12.	500	1·022	"	0·385	6·29	1:16·1	
20./12.	280	1·023	"	0·290	4·75	1:16·4	

Bei Beurtheilung der Frage, ob auf Grund der mitgetheilten Resultate auf eine Verminderung oder Vermehrung der Harnsäureausscheidung geschlossen werden kann, kommt nur das relative Verhältniss der Harnsäure zum Gesamtstickstoff in Betracht. Wenn auch zugegeben werden muss, dass dieser Modus der Beurtheilung nicht ganz sicher ist, und dass die Feststellung einer normalen Mittelzahl, beziehungsweise des oberen und unteren Grenzwertes für das Verhältniss der Harnsäure zum Gesamtstickstoff nicht sehr leicht ist, so muss doch dieser Weg als der einzig mögliche gewählt werden.

Für den ersten untersuchten Fall ergibt sich das Verhältniss der Harnsäure zum Gesamtstickstoff im Mittel aller Versuchs-tage wie 1:18·11 (Maximum 1:16·15, Minimum 1:20·4). Im zweiten Falle ist das Verhältniss im Mittel 1:16·4 (Maximum

1:14·2, Minimum 1:17·3). Die auf Grund zahlreicher Beobachtungen bei Gesunden gefundenen Verhältnisszahlen schwanken innerhalb ziemlich weiter Grenzen, so dass das Verhältniss der Harnsäure zum Harnstoff wie 1:40 bis 1:60, oder auf Gesamtstickstoff umgerechnet, wie 1:19 bis 1:28 angenommen werden muss.

Aus dem Vergleiche dieser Zahlen mit den bei den obigen Versuchen erhaltenen geht hervor, dass bei der Lebercirrhose die relative Menge der zur Ausscheidung gelangenden Harnsäure nicht vermindert ist. Eher ist der Schluss gestattet, dass die Harnsäure in vermehrter Menge ausgeschieden wird. Wenn nun bei einer Erkrankung, bei der das Lebergewebe schwindet, normale oder eher grössere als normale Harnsäuremengen gebildet werden, so kann mit grösster Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass beim Menschen in der Leber die Harnsäure nicht entsteht, und dass die Leberfunction mit der Harnsäurebildung überhaupt nicht zusammenhängt. Man wird in dieser Ansicht bestärkt, wenn man die Resultate der Bestimmungen des Harnstoffes bei verschiedenen Lebererkrankungen berücksichtigt. So ergaben die Beobachtungen von Hallervorden¹ und Stadelmann,² dass bei Lebererkrankungen, die mit Vernichtung des Lebergewebes einhergehen, die Harnstoffausscheidung vermindert, die Ammoniakausscheidung dagegen vermehrt ist. Da sich in der Leber Harnstoff bildet, sind diese Resultate vollkommen erklärlich. Würde sich in der Leber des Menschen auch Harnsäure bilden, so müssten auch ähnliche Ausscheidungsverhältnisse für die Harnsäure gefunden werden.

III. Über die Bildung der Harnsäure aus der Milzpułpa und Blut.

Es ist schon seit langer Zeit bekannt, dass an Leukämie leidende Kranke abnorm grosse Mengen von Harnsäure (mitunter über 5 g pro 24 Stunden) durch den Harn ausscheiden. Diese abnorme Harnsäurebildung bei der Leukämie suchte man unter

¹ Über Ausscheidung des Ammoniaks im Urin bei pathologischen Zuständen. Archiv für experim. Path. und Pharm., 12.

² Über Stoffwechselanomalien bei einzelnen Lebererkrankungen Deutsches Archiv für klin. Med., 33.

Anderem auch mit der bei dieser Erkrankung auftretenden bedeutenden Vermehrung der weissen Blutkörperchen im Blute, der für diese Krankheit am meisten charakteristischen anatomischen Veränderung in Zusammenhang zu bringen, ohne dass es gelungen wäre, einen experimentellen Beweis zu erbringen, dass ein solcher Causalnexus thatsächlich besteht. Unter Zugrundelegung dieser naheliegenden Annahme und in weiterer Consequenz unter Voraussetzung, dass die Leucocythen auch in der Norm beim Säugthiere sich an der Harnsäurebildung betheiligen, wurden diesbezüglich directe Versuche unter möglichster Einhaltung von Bedingungen, wie sie im Thierkörper statthaben, angestellt.

Als Versuchsmateriale dienten zunächst die in grosser Menge Leucocythen enthaltende Milzpulpa und defibrinirtes Blut von Kälbern,¹ die im vollkommen frischen Zustande, noch thierwarm zu Versuchen verwendet wurden. Die Milz wurde rasch ausgequetscht (das Pressen ist nicht durchführbar), die erhaltene Pulpa sofort mit dem Blute möglichst gut gemischt, die Mischung in eine etwa 1 l fassende Drechsel'sche Waschflasche hineingegeben, in einen auf etwa 37—40° C. erwärmten Brutofen hineingestellt und durch dieselbe ein langsamer Luftstrom (1 bis 1½ l Luft pro Stunde) geleitet. Das Erwärmen auf die oben genannte Temperatur und Durchleiten von Luft dauerte 5 bis 8 Stunden, worauf die Mischung über die Nacht im langsam auskühlenden Brutofen ruhig stehen blieb. Nun wurde dieselbe auf Harnsäure geprüft, während eine zweite Probe, die die gleiche Menge desselben Blutes und derselben Pulpa enthielt, als Controlprobe auf Harnsäure sofort verarbeitet wurde.

Die Harnsäurebestimmungen wurden folgendermassen ausgeführt: Das Gemisch von Milzpulpa und Blut wurde in die vier-

¹ Bei der Wahl der Thierspecies ergaben sich manche Schwierigkeiten. Schliesslich wurden doch Versuche mit Milz und Blut von Kälbern ausgeführt, da anzunehmen war, dass man dabei am sichersten zu entscheidenden Resultaten gelangt, weil junge, sich mit Milch nährenden Kälber (wie Wöhler, Nachr. d. k. Gesellsch. d. Wissensch. zu Göttingen, 1849, fand) reichlich Harnsäure produciren, und ferner, weil zu erwarten war, dass die Zellen dieser jungen Organismen einen regen Stoffwechsel haben werden. Bei der Beschaffung auch dieses Materials ergaben sich leider ziemlich bedeutende Schwierigkeiten.

bis fünffache Menge einer siedenden, etwa 1% Kochsalzlösung hineingegossen, die Flüssigkeit mit Essigsäure schwach angesäuert, aufgeköcht und kochend heiss durch Faltenfilter filtrirt. Der Niederschlag wurde nach dem Abtropfen der Flüssigkeit (sammt Filtern) wieder in siedendes Wasser hineingeworfen, aufgeköcht und wieder filtrirt, worauf diese Operation noch einmal wiederholt wurde und alle erhaltenen Filtrate auf etwa 200 bis 300 cm^3 eingeengt wurden. Von dem sich nach dem Eindampfen gewöhnlich in geringer Menge abscheidenden Niederschlage wurde die Flüssigkeit heiss filtrirt, nach dem Auskühlen schwach ammoniakalisch gemacht mit einem Gemisch von ammoniakalischer Silberlösung und Magnesiamixtur ausgefällt und weiter nach der Methode von Ludwig verfahren, indem der abfiltrirte und ausgewaschene Niederschlag in der Wärme mit Schwefelnatrium zersetzt, das Filtrat mit Salzsäure angesäuert, eingedampft, die abgeschiedene Harnsäure abfiltrirt, mit Wasser, dann mit Alkohol gewaschen, getrocknet, hierauf mit Schwefelkohlenstoff und dann mit Äther gewaschen, bis zur Constanz getrocknet und gewogen wurde. Es kam manchmal vor, dass mit der abgeschiedenen Harnsäure sich auch etwas Schwefelsilber ausschied. In diesem Falle wurde die Harnsäure in einigen Tropfen reiner Lauge gelöst, filtrirt, worauf das angesäuerte Filtrat nach dem Eindampfen meistens reine Harnsäure lieferte. Manchmal war auch die auf diese Weise abgeschiedene Harnsäure noch immer nicht rein, und in diesem Falle musste die Fällung mit ammoniakalischer Silberlösung und Magnesiamixtur noch einmal wiederholt werden, wobei der zersetzte Niederschlag immer vollkommen reine Harnsäure gab.

Eine Reihe in der angegebenen Weise ausgeführter Versuche ergab zweifellos die Thatsache, dass aus der Milzpulpa und dem Blute unter den oben erwähnten Verhältnissen sich wirklich Harnsäure bildet, denn während im frischen Blute und in frischer Milzpulpa entweder gar nicht bestimmbare oder nur eben bestimmbare Spuren von Harnsäure vorhanden sind, findet man in einer eben solchen Probe derselben nach mehrstündigem Erwärmen auf etwa 40° C. und Durchleiten von Luft nicht ganz unbedeutliche Mengen. Die nachfolgende Tabelle enthält die erhaltenen Resultate.

Versuchsnummer	Verwendete Blutmenge in <i>g</i>	Verwendete Milz- pulpamenge in <i>g</i>	Erwärmt auf 37—40° C. und Luft durch- geleitet durch	Nach dem Erwärmen ist die Mischung gestanden durch	Gefundene Harn- säuremenge in <i>mg</i>	In der Control- probe gefundene Harnsäuremenge in <i>mg</i>
1	295	35	7 Stunden	15 Stunden	34·2	Quantitativ nicht bestimmbare Spuren
2	413	60	8 "	11 "	59·2	
3	450	60	7 "	15 "	61·7	
4	450	60	5 "	8 "	48·1	
5	450	45	6 "	13 "	51·9	—
6	500	70	7 "	14 "	76·8	—
7	320	40	6 "	15 "	39·7	—
8	400	45	6 "	14 "	48·7	1·5
9	400	100	7½ "	12 "	143·7	—

Erwägt man, dass im Säugethierorganismus unter normalen Verhältnissen nur relativ geringe Harnsäuremengen gebildet werden und andererseits, dass die Versuchsbedingungen nicht so günstig sind wie im lebenden Organismus, so müssen die bei den Versuchen erhaltenen Harnsäuremengen ziemlich bedeutend erscheinen.

Die erhaltenen Resultate ergeben zunächst, dass die Menge der gebildeten Harnsäure *ceteris paribus* von der verwendeten Pulpamenge und der Versuchsdauer abhängt.

Dass die Milzpulpa bei dieser Harnsäurebildung eine sehr wesentliche Rolle spielt, geht aus folgenden Versuchen, bei denen Blut und Pulpa und parallel Blut allein in Versuchen verwendet wurde, hervor.

450 *g* Blut und 60 *g* Milzpulpa gaben beim Versuche 61·7 *mg* Harnsäure (Versuchsnummer 3 der Tabelle), während 450 *g* desselben Blutes allein bei ganz gleicher Behandlung 2·0 *mg* Harnsäure lieferten.

450 *g* Blut und 45 *g* Milzpulpa gaben beim Versuche 51·9 *mg* Harnsäure (Versuchsnummer 5 der Tabelle), während 450 *g* desselben Blutes bei gleicher Behandlung 1·3 *mg* Harnsäure lieferten.

500 *g* Blut und 70 *g* Milzpulpa gaben beim Versuche 76·8 *mg* Harnsäure (Versuchsnummer 6 der Tabelle), während 500 *g* des selben Blutes bei gleicher Behandlung 1·2 *mg* Harnsäure lieferten.

Diese Versuche ergeben zweifellos, dass hauptsächlich die Milzpulpa Stoffe enthält, aus welchen sich durch Einwirkung des Blutes Harnsäure bildet, und die daher zweckmässig als Vorstufen der Harnsäure bezeichnet werden können. Dieselben lassen sich auch durch kochendes Wasser aus der Milzpulpa extrahiren, wie folgender Versuch zeigt:

Milzpulpa wurde mit verdünnter Kochsalzlösung und Wasser ausgekocht, die Lösung ziemlich stark eingedampft, von der geringen Menge des nach dem Eindampfen abgeschiedenen Niederschlages abfiltrirt und die erhaltene concentrirte, klare Lösung in zwei gleiche Theile getheilt. Die eine Hälfte der Lösung wurde mit 500 *g* frischen Blutes vermischt und in üblicher Weise durch 7 Stunden erwärmt und durch 15 Stunden bei Zimmer-temperatur stehen gelassen. Die andere Hälfte wurde auf den Harnsäuregehalt geprüft. Die mit Blut digerirte Extracthälfte lieferte 25·3 *mg*, während die zweite, sofort auf Harnsäure verarbeitete 6·3 *mg* Harnsäure enthielt und 500 *g* Blut allein, ebenso wie die erste behandelt, nur 1·2 *mg* Harnsäure gaben. Es lassen sich demnach aus der Pulpa durch siedendes Wasser Stoffe extrahiren, die durch Einwirkung des Blutes Harnsäure liefern.

Über die Natur dieser Verbindungen konnten noch keine eingehenden Versuche angestellt werden; vor Allem muss hier an Nucleine und deren Zersetzungsproducte (Xanthinkörper) gedacht werden, worüber weitere Versuche Aufschluss geben werden.

Es dürfte wohl kein Zweifel darüber bestehen, dass nur die lymphatischen Elemente der Milz, die die Hauptmasse der Milzpulpa ausmachen, diese Vorstufen der Harnsäure bilden, da die Annahme, dass dieselben auch in den neben diesen Elementen in der Pulpa enthaltenen Gewebetrümmern der Milz, die hauptsächlich aus Bindegewebe und elastischem Gewebe neben einer geringen Menge von Muskeln bestehen, gebildet werden sollten, ganz unwahrscheinlich ist. Um einen strikten Beweis in dieser Hinsicht zu liefern, wäre es nothwendig, diese lymphatischen Elemente im reinen Zustande zu isoliren und mit denselben directe Versuche anzustellen. Die Ausführung derartiger Ver-

suche stösst aber auf unüberwindliche Schwierigkeiten, da keine Methode bekannt ist, nach welcher diese Elemente im reinen Zustande erhalten werden könnten, ohne dass dieselben bei der Reinigung abgetödtet, und ohne dass Bestandtheile derselben ausgewaschen werden würden. Ein solcher Versuch ist daher von vorneher aussichtslos. Directe diesbezüglich angestellte Versuche führten auch zu keinem entscheidenden Resultate.

Es wurde schon oben erwähnt, dass in drei Fällen Blut allein zu Versuchen verwendet, und dass dabei auch eine geringe Harnsäurebildung beobachtet wurde, indem bei diesen Versuchen im Ganzen 2 *mg*, respective 1·3 *mg*, respective 1·2 *mg* Harnsäure erhalten wurden. Aus diesen Versuchen kann der Schluss gezogen werden, dass sich auch im Blute die Vorstufen der Harnsäure in geringer Menge bilden und ferner, dass dieselben nicht in den rothen Blutkörperchen entstehen. Bedenkt man nämlich, dass die rothen Blutkörperchen 40—50% des Blutgewichtes ausmachen dürften (genauere Analysen des Kalbblutes scheinen nicht vorzuliegen), so müsste sich aus dieser Menge der rothen Blutkörperchen, da bei den Versuchen 450—500 *g* Blut verwendet wurden, jedenfalls mehr Harnsäure bilden, wenn berücksichtigt wird, dass nach Zusatz von 30—40 *g* Milzpulpa zum Blute eine mehr als zehn- oder zwanzigfache Harnsäuremenge erhalten wird. Die geringe Harnsäurebildung im Blute allein erklärt sich aber am einfachsten dadurch, dass im Blute eine geringe Menge von Leucocythen enthalten ist, die eine geringe Menge von Vorstufen der Harnsäure, die dann zu Harnsäure werden, produciren, was auch von vorneher erwartet werden muss.

Es sei gestattet, hier noch über einige Beobachtungen, die die erwähnte Harnsäurebildung aus Milzpulpa, respective aus den lymphatischen Elementen derselben und dem Blute einigermaßen beleuchten, zu berichten.

Bei diesem Prozesse spielt auch das Blut anscheinend eine nicht unwesentliche Rolle, denn als 45 *g* frische Milzpulpa statt mit Blut mit 450 *g* etwa einprocentiger Kochsalzlösung vermischt, auf Bluttemperatur erwärmt und mit Luft in üblicher Weise behandelt wurden, wurden aus denselben nur 7·4 *mg* Harnsäure erhalten, während 45 *g* derselben Pulpa mit 450 *g* Blut gemischt und ebenso behandelt 51·9 *mg* Harnsäure lieferten. Eine sichere

Deutung dieses Befundes ist vorläufig kaum möglich — wahrscheinlich dürften die Unterschiede der Resultate beider Versuche hauptsächlich dadurch bedingt sein, dass die lebendigen Elemente der Pulpa durch Kochsalzlösung ziemlich rasch abgetödtet werden, während dieselben im frischen Blute durch längere Zeit lebendig erhalten werden und daher mehr Stoffwechselproducte zu produciren in der Lage sind.

Eine wesentliche Rolle spielt bei diesem Prozesse die Temperatur. In einer Mischung frischen Blutes und frischer Milzpulpa bildet sich zwar auch bei Zimmertemperatur Harnsäure, jedoch ist die Menge derselben viel geringer, als wenn man die Mischung auf 37—40° C. erwärmt.

413 g Blut und 60 g Milzpulpa gaben nach dem Erwärmen und Durchleiten von Luft 59·2 mg Harnsäure (Versuchsnummer 2 der Tabelle), während eine ebensolche Quantität von Blut und Pulpa, die während der ganzen Versuchsdauer bei Zimmertemperatur (15—20° C.) gestanden sind, nur 7·0 mg Harnsäure lieferten.

Ein ebenso ausgeführter Versuch mit 450 g Blut und 60 g Milzpulpa ergab 48·1 mg, respective 5·0 mg Harnsäure.

Ein weiterer Versuch mit 450 g Blut und 45 g Milzpulpa ergab 51·9 mg, respective 7·8 mg Harnsäure.

Die Frage, ob bei diesem Prozesse der Sauerstoff eine Rolle spielt, wäre nach den erhaltenen Resultaten zu bejahen. Es ergab sich zunächst, dass die Harnsäure sich auch dann bildet, wenn das Gemisch von frischem Blute und frischer Milzpulpa auf Bruttemperatur erwärmt wird, ohne dass durch die Mischung Luft geleitet werden müsste.

450 g Blut und 45 g Milzpulpa auf 40° C. durch 6 Stunden erwärmt und mit Luft behandelt, dann durch 19 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, gaben 51·9 mg Harnsäure, während eine gleiche Probe desselben Blutes und derselben Pulpa, ebenso behandelt, aber ohne Luftdurchleiten, 49·7 mg Harnsäure lieferten.

500 g Blut und 70 g Pulpa durch 6½ Stunden auf 40° C. erwärmt und mit Luft behandelt, dann durch 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, gaben 76·8 mg Harnsäure, während die analoge Probe ohne Luftbehandlung 72 mg Harnsäure gab.

Es übt daher die Luftbehandlung keinen sehr grossen Einfluss auf die Harnsäurebildung, obzwar bei dieser Versuchsanordnung, wie es scheint, doch ein wenig mehr Harnsäure entsteht, wenn gleich die Unterschiede sehr geringfügig sind.

Diese Versuche beweisen allerdings gar nicht, dass bei dem ganzen Prozesse der Harnsäurebildung der Sauerstoff keine Rolle spielt, weil bei den Versuchen immer frisches, mit Sauerstoff gesättigtes Blut verwendet wurde, welches jedenfalls mehr als genügende Mengen von Sauerstoff, die zur Bildung der erhaltenen Harnsäuremengen nothwendig wären, enthält. Wesentlich andere Resultate wurden erhalten, als das beim Versuche verwendete Blut durch Evacuiren venös gemacht wurde. Bei dieser Versuchsanordnung sank die Menge der gebildeten Harnsäure, jedoch nicht auf 0 herab, wahrscheinlich aber nur aus diesem Grunde, weil aus dem Blute der Sauerstoff in Ermangelung entsprechender Apparate zur vollständigen und raschen Evacuierung niemals vollständig entfernt werden konnte.

320 *g* Blut und 40 *g* Pulpa wurden in einer mit einem Hahn versehenen Drechsel'schen Waschflasche evacuirt, so dass das Blut venös wurde. Die Flasche wurde dann mit Wasserstoff gefüllt und durch 6 Stunden auf 40° C. erwärmt und durch 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Bei der Untersuchung wurden 9·7 *mg* Harnsäure gefunden, während die in üblicher Weise angestellte Controlprobe 37·7 *mg* Harnsäure lieferte.

Ein weiterer, in ähnlicher Weise mit 400 *g* Blut und 45 *g* Pulpa angestellter Versuch ergab 12·4 *mg*, respective 53·1 *mg* Harnsäure.

Aus diesen Versuchen kann daher der Schluss gezogen werden, dass bei dieser Harnsäurebildung die Anwesenheit von Sauerstoff nothwendig ist.

Weitere Versuche wurden angestellt, um den Einfluss von Chinin, benzoësaurem und salicylsaurem Natron auf die Bildung der Harnsäure aus Pulpa und Blut zu prüfen, da, wie bekannt, diese Substanzen die Harnsäurebildung beim Menschen ziemlich bedeutend beeinflussen. Die Resultate diesbezüglicher Versuche können kurz dahin zusammengefasst werden, dass die erwähnten Verbindungen dem Gemisch von Blut und Pulpa in einer Menge

von etwa $1-4\text{‰}$ zugesetzt, die Harnsäurebildung nicht aufheben. Die erhaltenen Versuchsergebnisse zeigten zwar keine genügende Konstanz, um sichere Schlüsse aus denselben ziehen zu können, scheinen aber zu ergeben, dass durch die erwähnten Verbindungen die Bildung der Harnsäure aus Pulpa und Blut überhaupt nicht wesentlich modificirt wird.

Einen grossen Einfluss auf die Harnsäurebildung übt das Erhitzen der Pulpa auf 100°C . Verwendet man nämlich bei einem Versuche eine Partie einer ganz frischen, noch lebendige Elemente enthaltenden Pulpa und beim zweiten Versuche eine zweite Partie derselben Pulpa nach dem Erhitzen derselben auf 100°C ., so erhält man im zweiten Falle viel weniger Harnsäure.

450 g Blut und 60 g auf 100°C . erhitzte Milzpulpa gaben nach dem Erwärmen und Durchleiten von Luft durch 5 Stunden und nachherigem Stehenlassen durch 8 Stunden $16\cdot 0\text{ mg}$, während die Controlprobe, enthaltend dieselbe Menge Blut, aber nicht-erhitzte Milzpulpa, nach derselben Behandlung $78\cdot 1\text{ mg}$ Harnsäure lieferte.

450 g Blut und 45 g auf 100°C . erhitzte Milzpulpa gaben nach dem Erwärmen und Durchleiten von Luft durch 6 Stunden und nachträglichem Stehen durch 13 Stunden $32\cdot 3\text{ mg}$, während die Controlprobe desselben Blutes und derselben Milzpulpa nach ebensolcher Behandlung $51\cdot 9\text{ mg}$ Harnsäure gab.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass bei der Behandlung der erhitzten Pulpa mit frischem Blute weniger Harnsäure entsteht als bei Verwendung von frischer Pulpa. Es ist nicht anzunehmen, dass durch einfaches Erhitzen der Pulpa auf 100°C . die Vorstufen der Harnsäure zerstört werden sollten, weil, wie oben berichtet, das durch Auskochen der Pulpa mit Wasser erhaltene und stark eingedampfte Extract, mit Blut behandelt, Harnsäure lieferte. Eine sichere Erklärung dieses Versuches ist vorläufig nicht möglich; vielleicht bilden sich in der frischen, lebendige Elemente enthaltenden Pulpa bei Behandlung mit Blut die Vorstufen der Harnsäure weiter, während die Bildung derselben in gekochter Pulpa aufgehoben ist, aus welchem Grunde im ersten Falle mehr, im zweiten Falle weniger Harnsäure gefunden wird.

Schliesslich muss noch über eine Beobachtung berichtet werden, die von Wichtigkeit ist. Die Harnsäure wird nämlich

bei der Fäulniss ziemlich rasch zerstört. Es wurden zu 500 *g* defibrinirten Kalbsblutes 200 *mg* harnsaurer Natron zugesetzt und das Blut durch 3 Tage bei 20—25° C. stehen gelassen, wobei dasselbe in Fäulniss gerieth. Die Untersuchung desselben ergab nur Spuren von Harnsäure. Ähnliches wurde auch mit der Milzpulpa beobachtet. Wurde Milzpulpa mit Blut gemischt, die Mischung mit fauler Flüssigkeit inficirt, auf 40° C. erwärmt und in der Wärme stehen gelassen, bis intensivere Fäulniss auftrat, so wurde schon nach 24 Stunden in derselben keine Harnsäure gefunden. Daraus geht hervor, dass man sich bei Anstellung der Versuche mit Pulpa und Blut vor intensiverer Fäulniss hüten muss, weil sonst sogar ganz negative Resultate erhalten werden können.

Die oben mitgetheilten Versuche wurden mit Milzpulpa und Blut von jungen Kälbern ausgeführt, können daher nicht ohne Weiteres auf den Menschen bezogen werden, da es sich möglicher Weise beim Menschen doch um andere Verhältnisse handelt. Um diese Frage zu prüfen, wurde ein Versuch mit Menschenblut und Menschenmilzpulpa angestellt. Das Blut wurde einem starken, an chronischem Eccem der Hände leidenden, sonst aber gesunden Manne durch Aderlass entzogen und defibrinirt. Die Milz stammte aus der Leiche eines an Tuberculose verstorbenen Mannes und war, wie selbstverständlich, nicht frisch.

300 *g* Menschenblut und 75 *g* Pulpa durch 9 Stunden auf 40° C. erwärmt und mit Luft behandelt, dann durch 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, gaben 8·6 *mg* Harnsäure, während in der sofort verarbeiteten Controlprobe (130 *g* desselben Blutes und 35 *g* derselben Pulpa) keine bestimmbare Menge der Harnsäure enthalten war. Es lieferte daher die Menschenmilzpulpa und Blut relativ viel weniger Harnsäure als bei analogen Versuchen mit Kälbermilzpulpa und Blut erhalten wurde. Der Versuch fiel aber doch positiv aus, woraus daher auf ähnliche Verhältnisse beim Menschen, wie sie beim Kalbe gefunden wurden, geschlossen werden kann. Die relativ geringe Harnsäurebildung dürfte sich zur Genüge dadurch erklären, dass die Milz nicht frisch war, und dass dieselbe der Leiche eines an

Auszehrung gestorbenen Menschen entstammte, was auch nicht gleichgiltig sein dürfte.

Nachdem die im Vorstehenden mitgetheilten Versuche ergeben haben, dass bei Einwirkung frischen Blutes auf Milzpulpa, beziehungsweise die lymphatischen Elemente derselben, sich Harnsäure bildet, und nachdem andererseits durch zahlreiche Beobachtungen sichergestellt ist, dass bei der Leukämie, bei welcher Erkrankung die Zahl der lymphatischen Elemente (vor Allem der Leucocythen) im Blute bedeutend vermehrt ist, auch die Harnsäureausscheidung bedeutend vermehrt ist, ist der Schluss gerechtfertigt, dass der Grund der erwähnten Vermehrung der Harnsäurebildung wenigstens bei der linealen Leukämie durch die Anwesenheit einer grösseren als normalen Menge der lymphatischen Elemente im Blute liegt. Es wäre übrigens möglich, dass die Harnsäure zum Theile schon in der riesig vergrösserten Milz entsteht, jedoch jedenfalls nicht in grosser Menge, da in der Milz nur Spuren von Harnsäure gefunden werden.

Es ist naheliegend, diese Verhältnisse zur Erklärung der Harnsäurebildung beim Säugethiere in der Norm heranzuziehen und anzunehmen, dass die Harnsäurebildung beim Säugethiere auch in der Norm durch Einwirkung lebendigen Blutes auf die in demselben constant enthaltenen lymphatischen Elemente (vor Allem Leucocythen) erfolgt. Zu Gunsten dieser Annahme können folgende Thatsachen angeführt werden: Es ist bekannt, dass die Zahl der Leucocythen im Blute im nüchternen Zustande relativ gering ist, und dass dieselbe sofort nach der Nahrungsaufnahme bedeutend steigt. Die neueren Untersuchungen von Hofmeister und von seinem Schüler Pohl¹ ergaben, dass nach Aufnahme eiweissreicher Nahrung eine bedeutende „Verdaunungsleucocytose“ auftritt, die aber in kurzer Zeit abklingt.

Andererseits ergaben andere Beobachtungen, dass die Harnsäureausscheidung während des Hungers vermindert, sofort nach der Nahrungsaufnahme dagegen bedeutend vermehrt ist. Schon vor 35 Jahren beobachtete H. Ranke,² dass die Harnsäureausscheidung während des Hungers gering ist, dass dieselbe

¹ Archiv für experim. Path. und Pharm., 25.

² Beobachtungen und Versuche über die Ausscheidung der Harnsäure. Habilitationsschrift, München 1858.

nach der Nahrungsaufnahme sofort bedeutend steigt, um aber nach einigen Stunden auf ein geringes Maass abzufallen. In neuerer Zeit machte dieselbe Beobachtung Mareš,¹ der während des Hungers eine verminderte, sofort nach der Nahrungsaufnahme aber eine bedeutend vermehrte Harnsäureausscheidung, die aber nur kurze Zeit andauerte, fand. Diese Beobachtungen ergeben, dass zwischen der Menge der Leucocythen im Blute gesunder Menschen und der Menge der von denselben durch den Harn ausgeschiedenen Harnsäure ein Parallelismus besteht. Ein ähnlicher Parallelismus ergibt sich, wenn man die Angaben über die Zahl der Leucocythen im Blute von Menschen verschiedenen Alters, Geschlechtes, Ernährung etc. mit den Angaben über die Ausscheidung der Harnsäure bei solchen Menschen vergleicht. Kinder haben mehr Leucocythen im Blute als Erwachsene, scheiden auch relativ mehr Harnsäure als Erwachsene aus. Frauen haben weniger Leucocythen im Blute, scheiden auch relativ weniger Harnsäure als diese aus. Gut genährte Individuen haben im Blute mehr Leucocythen als schlecht genährte, scheiden auch mehr Harnsäure als diese letzteren aus u. dergl. Diese Andeutungen mögen vorläufig genügen, um darzuthun, dass es nicht ungerechtfertigt ist, anzunehmen, dass beim Säugethiere auch in der Norm die Harnsäurebildung im Blute durch Einwirkung desselben auf die Leucocythen vor sich geht.

Die definitive Entscheidung dieser Frage, sowie die Deutung aller, die Harnsäureausscheidung bei verschiedenen Krankheiten und bei Einwirkung verschiedener Stoffe auf den Organismus betreffenden Befunde muss weiteren Untersuchungen überlassen bleiben.

An die oben mitgetheilten Versuche knüpfen sich so zahlreiche Fragen, dass die Lösung derselben längere Zeit erfordern dürfte.

Weitere Versuche sind bereits im Gange und dürften einige bald zur Mittheilung gelangen, so namentlich Versuche über das Verhalten der lymphatischen Elemente anderen Ursprunges, beziehungsweise der Organe, die dieselben enthalten, sowie über das Verhalten anderer Gewebelemente des Säugethierkörpers bei Einwirkung frischen Blutes.

¹ Sbornik lék., II, 1887.