fleissige, mit scrupulöser Sorgfalt durchgeführte Arbeit hat die Frage, ob der Zucker zu den normalen Harnbestandtheilen zu zählen, freilich nicht zum definitiven Abschluss gebracht, wohl aber den schlagenden Beweis geliefert, dass sämmtliche zur Lösung dieser Frage in Anwendung gezogene Methoden noch mit manchen Fehlerquellen und Unsicherheiten behaftet sind. Da die werthvolle Arbeit keinen Auszug gestattet, so begnüge ich mich damit, hier die von Seegen erhaltenen Resultate mitzutheilen. Diese sind :

- 1) Es fehlt uns an einem verlässlichen Reagens um sehr kleine im Harn gelöste Zuckermengen unzweifelhaft und mit Ausschluss jeder analog wirkenden Substanz festzustellen.
- 2) Es sind darum alle Annahmen über das Vorkommen kleiner Zuckermengen im Harn in manchen physiologischen wie in manchen pathologischen Zuständen, als nicht unzweifelhaft erwiesen anzusehen.
- 3) Der normale Harn enthält keinen Zucker in der Menge, in welcher solcher unzweifelhaft nachgewiesen werden kann.
- 4) Der normale Harn enthält kleine Mengen reducirender Substanzen. Dass ein Theil derselben Zucker sei, ist mit unseren heutigen Hilfsmitteln nicht endgültig festzustellen.

Ueber das Vorkommen von Bernsteinsäure in Hunde- und Menschenharn. Salkowsky*) unterwirft zunächst die von Meissner und Koch**) zur Auffindung der Bernsteinsäure im Urin befolgte Methode, welche sich bekanntlich auf die Unlöslichkeit des bernsteinsäuren Natrons in absolutem Alkohol gründet, einer Prüfung. Beim Hundeharn soll aus der wässerigen Lösung des Alkoholniederschlags das bernsteinsäure Natron direct herauskrystallisiren und ist dann natürlich leicht zu erkennen. Koch hat ganz dieselbe Methode angewendet, er stützt sich aber vorzugsweise auf die mikroskopischen Krystallformen des bernsteinsäuren Natrons und der Bernsteinsäure und hat nur Reactionen angestellt, wenn es die Menge der erhaltenen Säure zulies. Allein Salkowsky hält die alleinige mikroskopische Prüfung in diesem Falle und zwar mit Recht für ungenügend, da sie für sich allein zur Sicherstellung einer Reaction nicht ausreicht.

*) Archiv d. Physiolog. Bd. 4, p. 91.

**) Zeitschr. f. ration. Medic. 3. R. Bd. 24, p. 97, u. p. 264.

Für den menschlichen Harn ist die Meissner'sche Methode nach Salkowsky aber auch unzureichend. Es ist unmöglich, kleine Mengen von bernsteinsaurem Natron von der grossen Masse der durch den Alkohol gefällten Chloralkalien zu trennen, die das erstere im besten Fall etwa um das 50fache überragen. Die Salze haben ungefähr gleiche Löslichkeitsverhältnisse, und dass die Trennung in der That ziemlich unsicher ist, geht aus der eigenen Aeusserung Meissner's hervor, dass das bernsteinsaure Natron «meistens» vor den Chloralkalien herauskrystallisire. Dass eine solche Trennung in der That nicht gelingt, davon kann man sich leicht überzeugen, wenn man zu dem betreffenden Alkoholniederschlag bernsteinsaures Natron zusetzt. Falls die Menge des bernsteinsauren Natrons gegenüber den Chloralkalien zu gering ist, fällt Meissner die Lösung mit Eisenchlorid und zersetzt den Niederschlag, der bernsteinsaures Eisenoxyd enthält, mit Ammoniak. Verarbeitet man menschlichen Harn, dem man etwas Bernsteinsäure zugesetzt hat, nach dieser Methode, so hat der durch das Eisenchlorid bewirkte Niederschlag nicht die Eigenschaften des bernsteinsauren Eisenoxyds. Er enthält nebenbei noch eine Menge anderer unbekannter Substanzen, die seine Eigenschaften durchaus ändern, so löst er sich mit brauner Farbe in Ammoniak; ja es gelang Salkowsky überhaupt nicht, aus diesem Niederschlag Bernsteinsäure zu isoliren. Koch gibt übrigens nicht an, wie er dieses schliesslich bewirkt hat. Auffallend ist es ferner immerhin, dass Koch bei Genuss von $\frac{1}{2}$ Pfd. Butter 20 resp. 30 Grm. äpfelsaurem Kalk, 1 Pfd. Spargel immer nur Spuren von Bernsteinsäure findet und Meissner schon im folgenden Jahre angibt, dass der Harn in der Regel Bernsteinsäure enthalte bis zu der enormen Quantität von 1,2 Grm. bernsteinsaurem Natron, so dass dadurch die früheren Schlüsse Koch's über die Entstehung der Bernsteinsäure aus den genossenen Substanzen offenbar gänzlich illusorisch werden. Hier liegt eine Differenz vor, die der Aufklärung bedarf. Meissner gibt l. c. nichts von der Untersuchungsmethode an, man begeht also wohl keine böswillige Insinuation, wenn man annimmt, dass er von der früher befolgten nicht abgewichen sei.

Der stete Misserfolg bei Untersuchungen nach der Meissner'schen Methode führte Salkowsky zu einer genaueren Prüfung derselben, und zahlreiche Versuche, in denen er die einzelnen Stadien der Methode theils an reinem, theils an mit Bernsteinsäure versetztem Harn prüfte, brachten ihn zu dem Resultate, dass die Methode von Meissner zur Auffindung kleiner Quantitäten von Bernsteinsäure, auch für den

Hundeharn, überhaupt nicht ausreicht, ferner dass es ebensowenig gelingt, die Bernsteinsäure von vornherein in einen unlöslichen Niederschlag überzuführen, dass man vielmehr die Anwendung des Aethers nicht umgehen kann.

Meissner hält die Extraction mit Aether für unsicher*). Salkowsky hatte früher bereits nachgewiesen, dass die dagegen erhobenen Bedenken für reine angesäuerte Lösungen von bernsteinsaurem Natron unbegründet sind**) — man erhält bei genügend oft wiederholter Extraction bis zu 95 Proc. der Bernsteinsäure —, man könnte indessen annehmen, dass die Gegenwart von anderen Substanzen, Salzen etc. den Uebergang der Bernsteinsäure in den Aether erschwert. Allein auch dagegen kann Verf. Zahlen anführen.

10 Grm. Kochsalz und 0,201 bernsteinsaures Natron wurden in Wasser gelöst, mit Schwefelsäure stark angesäuert und mit 3 mal erneuten Portionen Aether (im Ganzen c. 1 Liter) geschüttelt. Verf. erhielt 0,071 Bernsteinsäure, während erhalten werden sollte 0,088, mithin 80,7 Proc., trotzdem die Menge der Chloralkalien 50 mal so gross war, wie die des bernsteinsauren Natrons (durch Glühen der in der Platinschale befindlichen Säure überzeugte sich Salkowsky, dass keine Chloralkalien beigemischt waren). Auch wenn es sich um relativ grosse Mengen Bernsteinsäure handelt, ist das Resultat befriedigend.

10 Grm. Kochsalz und 4,358 lufttrockenes bernsteinsaures Natron; ebenso verfahren; erhalten 1,548 Bernsteinsäure = 81,3 Proc. der darin enthaltenen. Dagegen gelang die Wiederauffindung der Bernsteinsäure nie so vollständig, wenn Salkowsky die gemeinschaftliche Lösung beider Salze nach starkem Ansäuern mit Schwefelsäure mit Alkohol fällte und die Bernsteinsäure im alkoholischen Auszug bestimmte. In dem durch Alkohol bewirkten Salzniederschlag war durch Auflösen, Ansäuern und Schütteln mit Aether Bernsteinsäure nachweisbar. Das bernsteinsaure Natron war also trotz des grossen Ueberschusses von Schwefelsäure nicht vollständig zersetzt, sondern ein Theil des Salzes als solches gefällt. Aber auch die Summe ergab keine so hohe Procentzahl wie gewöhnlich. Endlich überzeugte sich Salkowsky noch durch Versuche, dass die einmalige Extraction mit Aether, auch wenn man grosse Mengen desselben anwendet, durchaus unzureichend ist.

*) Zeitschr. f. rat. Medicin. 3. Reihe. Bd. 24, p. 110.

**) Archiv d. Physiolog. Bd. II. pag. 369.

Salkowsky hatte demnach bei seinem Verfahren die Fällung mit Alkohol vermieden, da die Salze nicht schaden und stets mit 3 mal erneuten Portionen Aether extrahirt.

Für Hundeharn fällt das Verfahren demnach sehr kurz aus. Derselbe wird mit Baryt gefällt, aus dem Filtrat der überschüssige Baryt durch Schwefelsäure entfernt, mit Salzsäure neutralisirt, eingedampft. Die concentrirte Lösung wird mit Schwefelsäure stark angesäuert und mehrmals mit Aether geschüttelt, dieser dann abdestillirt. Aus dem Rückstand krystallisirt meistens die Bernsteinsäure nach einigem Stehen heraus. Falls dieses nicht geschieht, erwärmt man mit Salpetersäure. Die auskrystallisirte Säure wird durch Abpressen und Umkrystallisiren aus ätherhaltigem Alkohol gereinigt. Sie wurde als solche constatirt durch den Schmelzpunkt (180—182°), die Sublimation, den starken Hustenreiz, den die Dämpfe verursachen und das sehr charakteristische Verhalten gegen neutrales essigsaures Blei (Niederschlag, der sich im Ueberschuss leicht löst, beim Erwärmen und Schütteln dann als schweres, krystallinisches Pulver ausfällt).

Immerhin ist die Auffindung kleiner Mengen weit schwieriger, wie in dem blossen Gemisch mit Kochsalz und unter 0,20 Bernsteinsäure auf 500 CC. Urin wird sie unsicher.

Von den erhaltenen Resultaten hat Salkowsky leider nur negativ zu berichten.

Salkowsky fütterte einen kleinen Hund, der sich in einem sehr zweckmässigen Drahtkäfig befand, 30 Tage lang mit Pferdefleisch und Schweineschmalz unter Zusatz von Wasser und Kochsalz. Er verzehrte in der Zeit 15 Pfd. Fleisch und $3\frac{3}{5}$ Pfd. Schmalz. Das Verhältniss war also ungefähr 1 : 4 (wie bei Meissner). In den ersten Tagen vertrug der Hund die grosse Menge Schmalz nicht recht, später befand er sich durchaus wohl dabei und wurde sehr fett. Zum Zweck der Untersuchung wurde stets der Harn von je 3 Tagen vereinigt. Vor der angegebenen Fütterung (bei Fütterung mit Speiseresten, Fleischabfällen etc.) erwies sich der Urin nach dieser Methode frei von Bernsteinsäure, ebenso in den nächsten Tagen, ebenso am 4., 5. und 6., ebenso am 7., 8. und 9. Den Harn der übrigen 21 Tage verarbeitete Salkowsky in Portionen von je 3 Tagen bis zur Extraction mit Aether und vereinigte dann die Aetherextractrückstände. Bei längerem Stehen bildeten sich darin ziemlich reichlich kleine Krystalle, die mikroskopisch der Hippursäure sehr ähnlich aussahen. Sie gaben bei der Lücke'schen Reaction einen zimmtartigen

Geruch, mögen also wohl Hippursäure gewesen sein. Von Bernsteinsäure war wieder auch nach dem Erwärmen mit Salpetersäure keine Spur zu finden.

Für menschlichen Harn ist die Methode unzureichend, wenigstens nicht so sicher wie für den Hundeharn und es ist Salkowsky überhaupt nicht gelungen, ein Verfahren zu finden, welches bei Controlversuchen genügende Resultate gab. Schwierigkeiten verursacht namentlich die Anwesenheit grösserer Mengen von Hippursäure. Sie ist zwar in Wasser weit unlöslicher wie die Bernsteinsäure und ein Theil lässt sich auch durch Lösen des Rückstandes in heissem Wasser und Erkaltenlassen abscheiden, jedoch verursacht die gleichzeitige Gegenwart anderer Substanzen eine weit grössere Löslichkeit derselben in Wasser. Die Trennung durch Umwandlung in Natronsalze und Fällen mit absolutem Alkohol befriedigte gleichfalls nicht. Einen guten Erfolg schien die Ueberführung beider in Bleisalze zu versprechen. Das neutrale bernsteinsäure Blei ist nämlich in heissem Wasser so unlöslich, dass die Lösung durch Schwefelsäure kaum getrübt, durch H_2S nur schwach gebräunt wird, während sich das hippursäure Blei sehr reichlich in heissem Wasser löst.

24,127 Grm. der kochenden Lösung gaben 1,1985 Grm. bei 100^0 getrockneten Rückstand. 1 Theil erfordert demnach 19,13 Wasser zur Lösung. In der That lässt sich ein reines Gemisch von Hippursäure und Bernsteinsäure nach Ueberführung in Natronsalze sehr schön danach trennen, allein in dem erwähnten Gemisch aus dem Urin bei Gegenwart so vieler anderer Substanzen blieb auch dieser Versuch erfolglos.

Nach dem angegebenen Verfahren untersuchte Salkowsky den Urin von Fieberkranken erfolglos, ebenso erfolglos seinen Urin von fünf Tagen (die Aetherextracte vereinigt). Nach der Meissner'schen Methode hatte der Verf. eine ziemlich grosse Zahl von Urinen untersucht, stets vergeblich. Die Untersuchung scheiterte schliesslich immer daran, dass aus dem Eisenchloridniederschlag nichts weiter herauszubringen war.

Salkowsky zweifelt nicht daran, dass der Hundeharn bei Fütterung mit Fleisch und Fett unter Umständen Bernsteinsäure enthält — denn dafür hat Meissner stringente Beweise gegeben, aber er bezweifelt, dass dieses constant ist. Das Vorkommen der Säure im Menschenharn kann Salkowsky bis jetzt nicht als erwiesen anerkennen.