

Ueber das Auftreten von Xanthin im Harn;

von Dr. med. *E. Dürr.*

Um die Einwirkung der Schwefelbäder zu Limmer, einer kalten Schwefelquelle in der Nähe von Hannover, auf den Stoffwechsel zu prüfen, führte ich eine Harnuntersuchung aus. Ich badete dort bei einer genau regulirten Temperatur des Wassers von 27° R. in einem 500 Liter enthaltendem Bade. Ich verweilte genau eine halbe Stunde in dem Wasser. Vor dem Beginn des Badens untersuchte ich meinen Harn auf seine Bestandtheile während zwei Perioden von sechs Tagen, wobei die letzte dem Baden unmittelbar vorherging. Zuerst bestimmte ich die Menge des Harns und der genossenen Flüssigkeiten, das specifische Gewicht, die Reaction des Harns, dann die darin enthaltene Quantität von Harnstoff und Kochsalz durch die bekannten Titrimethoden mit salpetersaurem Quecksilberoxyd. Ferner wurde die Phosphorsäure, Schwefelsäure und Harnsäure untersucht. Um eine genauere Bestätigung meiner Versuche zu erlangen, führte ich die nämlichen Bestimmungen der Harnbestandtheile bei einem anderen Herrn aus, der zu derselben Zeit die Bäder benutzte und sich mit mir in möglichst gleichartigen Verhältnissen der Beschäftigung, Nahrung und Bewegung befand.

Die gefundenen Mengen der Harnbestandtheile entsprachen dem normalen Verhalten. Die Reaction war immer sauer, gewöhnlich stark sauer. Die geringen Veränderungen der Zahlen in der zweiten Untersuchungsreihe vor dem Beginn des Badens bei I, die mir angehören, erklären sich aus der höheren Lufttemperatur, die sich gerade in den Tagen bis zu 25 und 26° R. Nachmittags steigerte. Daher war die Menge des Harnstoffs und Kochsalzes sehr bedeutend und die der übrigen Bestandtheile bewegte sich ziemlich an der

höheren Grenze des Normalen. Die Zahlenwerthe bei II entsprechen durchaus der Norm, wie man es in den späteren Jahren findet. Um den Körper erst eine längere Zeit dem Einflusse des Schwefelwassers auszusetzen, nahm ich erst, nachdem wir sieben Bäder genommen hatten, die Untersuchung wieder auf. Ich führte die Bestimmungen sechs Tage hindurch aus und nach weiteren dazwischen liegenden sechs Bädern die zweite Untersuchungsreihe. Endlich untersuchte ich noch, nachdem 24 Bäder genommen waren, sieben Tage nach dem letzten Bade den Harn drei Tage hindurch, um zu erforschen, ob die Einwirkung des Schwefelwassers noch länger fortdauere. Die Untersuchungen ergaben folgende Durchschnittszahlen :

I.

	Getrunken Cubikcentimeter	Harnmenge Cubikcentimeter	Spec. Gewicht	Kochsalz Grm.	Chlor Grm.	Harnstoff Grm.	Phosphorsäure Grm.	Harnsäure Grm.	Schwefelsäure Grm.
Erste Reihe vor dem Baden	1903	907	1030	15,366	9,319	35,756	2,329	0,546	2,041
Zweite Reihe vor dem Baden	2166	923	1030	16,365	9,925	38,863	2,581	0,684	2,587
Erste Reihe während d. Badens	1460	1098	1023,8	8,461	5,131	28,949	2,247	0,547	2,082
Zweite Reihe währ. d. Badens	1700	1030	1029,1	3,702	2,245	32,728	2,441	0,676	2,458
Nach dem Baden	1675	1086	1029	3,91	2,371	31,483	2,826	0,822	3,119

II.

Erste Reihe vor dem Baden	1984	1372	1017,5	17,155	10,405	31,452	2,237	0,219	1,996
Zweite Reihe vor dem Baden	2020	1320	1017,5	16,946	10,278	30,214	1,973	0,221	2,148
Erste Reihe während d. Badens	1468	1375	1016,1	6,665	4,042	28,471	1,971	0,315	2,006
Zweite Reihe währ. d. Badens	1608	1210	1018,6	2,842	1,723	29,273	1,802	0,378	2,165
Nach dem Baden	1696	1355	1018,1	3,141	1,905	31,595	2,067	0,299	2,243

Die Veränderungen, welche in der Ausscheidung der Harnbestandtheile durch das Baden herbeigeführt wurden, sind denen ähnlich, wie sie nach dem Gebrauch anderer warmer Bäder erfolgen. Nur die Kochsalzausscheidung findet sich bis zu verschwindend kleinen Mengen vermindert. Zuerst glaubte ich, es werde das Kochsalz im Körper zurückgehalten, später aber fand ich in einer Untersuchung von Prof. Voit die Angabe, daß im Harn ein stickstoffhaltiger Körper auftreten könne, der durch Sublimat gefällt wird. Indem dieser Körper sogleich mit dem Sublimat einen Niederschlag bildet, verhindert er das Sichtbarwerden des salpetersauren Quecksilberharnstoffs, der erst dann entsteht, wenn alles Chlor in Sublimat übergeführt ist, und stört somit die Liebig'sche Titrimethode zur Chlorbestimmung mit salpetersaurem Quecksilberoxyd. Ich unternahm vergleichende Bestimmungen des Chlors mit salpetersaurer Silberlösung an einem der letzten Beobachtungstage. Hierdurch stellte sich denn wirklich ein bedeutend höherer Chlorgehalt heraus, als ich mit der Quecksilberlösung gefunden hatte. Aus dem Chlorsilber berechnete sich die tägliche Chlormenge bei mir auf 7,392 Grm. gegen 2,619 Grm. aus der Quecksilberbestimmung. Ebenso fand ich bei II. mit Silber 4,745 Grm. gegen 1,504 Grm. aus dem Quecksilber. Es war somit der Beweis geliefert, daß hier ein anderer Bestandtheil im Harn aufgetreten war, der die Liebig'sche Methode im hohen Grade ungenau machte und die so bedeutenden Differenzen in der gefundenen Chlormenge herbeiführte. Es handelte sich nun um die Bestimmung des fraglichen Körpers. Ich untersuchte den Harn anderer in Limmer badender Personen mit den beiden Lösungen und erzielte ähnliche Differenzen. Da die Badesaison sich schon ihrem Ende nahte, gelang es nicht, genügendes Material zu einer genaueren Bestimmung zu erhalten, zumal von dem fraglichen Körper bei den Ver-

suchen, ihn rein darzustellen, viel verloren ging. Im nächsten Jahre wurde sogleich beim Beginne der Saison die Arbeit wieder aufgenommen, und Herr Aug. Stromeyer führte die genauere Analyse aus. Er fand, daß der in Frage stehende Körper *Xanthin* ist, und bediente sich des folgenden Verfahrens, um es aus dem Harn auszuschcheiden.

„Der Harn ward mit Kalkmilch gefällt, wodurch Phosphorsäure, ein Theil der Harnsäure und Schleim entfernt wurden. Das Filtrat ward mit Salzsäure möglichst genau neutralisirt und mit Quecksilberchlorid gefällt. Der Niederschlag ward möglichst durch Decantation ausgewaschen und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Das bräunliche Filtrat ward eingedampft, mit Bleioxydhydrat gekocht, wodurch ein brauner Farbstoff und Harnsäure entfernt wurden. Dann ward das aufgelöste Bleioxyd mit Schwefelwasserstoff abgeschieden. Nun ward stark eingedampft, wo beim Erkalten nun das Xanthin mit noch viel Harnsäure sich abschied. Ferner in kochendem Wasser gelöst wurde es mit salpetersaurem Silberoxyd gefällt, darauf krystallisirte beim Erkalten eine krystallinische Verbindung von Xanthin mit salpetersaurem Silberoxyd aus. Diese ward in verdünnter kochender Salpetersäure gelöst, wodurch die Harnsäure zerstört wird. Nach Kochen mit Thierkohle und beim Erkalten auskrystallisirt zeigte sich die Xanthinverbindung ziemlich farblos. Sie wurde wieder in kochendem Wasser gelöst, mit Ammoniak und noch etwas Silberlösung gefällt, wo eine gallertartige Verbindung von Xanthin mit 2 Atomen Silberoxyd niederfällt, die dann nach dem Auswaschen mit Schwefelwasserstoff zersetzt wurde. Das Filtrat, abgedampft, lieferte nun endlich das Xanthin.“

„Wenn man das Xanthin in Salpetersäure heiß auflöst und im Wasserbade abdampft, bleibt ein gelber Rückstand, der sich in Kalilauge mit orangegelber Farbe löst. Bis fast zur Trockene abgedampft erschien die Lösung violettroth.“

„Zur genaueren Bestimmung wurden 0,05 Grm. Xanthin mit Natronkalk verbrannt und lieferten 0,285 Platinsalmiak, entsprechend 0,0179 Stickstoff oder 35,8 pC. 0,0478 Xanthin gaben 0,28 Platinsalmiak = 0,01759 Stickstoff = 36,1 pC. Xanthin enthält 36,8 pC. Stickstoff, Sarkin dagegen 41,2 pC. und Guanin 46,35. — Dann wurden 0,02 Grm. Xanthin mit Kupferoxyd gegläht und die Menge des entstandenen Kupfers und daraus sich ergebend die des zur Verbrennung erforderlichen Sauerstoffs durch Auflösen in schwefelsaurem Eisenoxyd und Titriren des entstandenen Eisenoxyduls mit Chamäleon bestimmt. Es waren 0,0207 Sauerstoff verbraucht.“

„Das Xanthin ist zusammengesetzt $C^{10}H^4N^4O^4$, das Atomgewicht = 152. Es erfordert 20 Atom Sauerstoff = 160, oder 105 auf 100 Xanthin. Gefunden waren 103,5. Sarkin würde 129, Guanin 121 auf 100 Theile erfordern.“

„0,01 Grm. Xanthin löst sich in 4,0 CC. siedendem Wasser = 400 Theilen. Am andern Tage hatte sich pulverförmiges Xanthin wieder abgeschieden. Es wurde daher alles wieder aufgelöst und zu 20 CC. verdünnt. Nun schied sich nichts mehr aus; 1 Theil Xanthin verlangt also 2000 Theile kaltes Wasser. Sarkin löst sich in 80 Theilen kochendem und 300 Theilen kaltem Wasser.“

„Sehr empfindlich für Xanthin ist Sublimatlösung, indem ein Theil in 30000 Wasser gelöst noch eine sichtbare Trübung ergiebt; in 40000 aber nicht mehr.“

Das Xanthin ist schon von Strecker und anderen Forschern im normalen menschlichen Harn nachgewiesen; doch weiß man bis jetzt noch nichts Genaueres über die Bedingungen seines Auftretens und seine Bedeutung für den Stoffwechsel. Dafs sich in sehr seltenen Fällen Blasensteine aus Xanthin bilden, ist bekannt. Bei einer längere Zeit hindurch fortgesetzten Untersuchung meines Harns mit gleichgestellten Quecksilber- und Silberlösungen gelang es mir einigemal, das Auftreten von Xanthin nachzuweisen. Als wahrscheinlichen Grund dieser Erscheinung konnte ich allein, da das

Xanthin sich nur einige Tage hindurch zeigte, eine bedeutende Veränderung des Wetters betrachten.

Um ferner zu prüfen, ob die Erscheinung des Xanthins auch durch anderweitige Einwirkungen des Schwefels auf den Organismus eingeleitet würde, genofs ich eine Zeit lang 10 Gran Lac sulphuris täglich, später ein Scrupel; doch das Resultat war ein gänzlich negatives. Weiter untersuchte ich den Harn von Kranken, die im hiesigen städtischen Krankenhause mit einer starken Schwefelsalbe behandelt wurden. Wirklich gelang es mir häufig, hier Xanthin nachzuweisen.

Um die Menge des entleerten Xanthins approximativ schätzen zu können, verschaffte ich mir künstlich aus Guanin dargestelltes Xanthin. Von diesem setzte ich zu 20 CC. einer $\frac{1}{2}$ pC. Kochsalz, 1 pC. Harnstoff und Glaubersalz enthaltenden Lösung abgewogene Mengen von $\frac{1}{4}$ bis 20 Milligrm. Es entspricht diese Lösung 10 CC. Harn, der auf sein doppeltes Volumen verdünnt ist. Bei der Bestimmung des Chlors durch Quecksilberlösung zeigte sich nun, daß schon der kleinste Zusatz von Xanthin die Schärfe der Reaction vermindert. Waren 2 bis 4 Milligrm. Xanthin der Lösung zugesetzt, so erfolgte der Harnstoffquecksilberniederschlag früher, ehe die erforderliche Menge der Quecksilberlösung zugetröpfelt war, schon wenn ich 8 CC. davon, anstatt der verlangten 10 CC., verbraucht hatte. Bei einem Zusatz von 6 Milligrm. Xanthin endlich bewirkten einige Tropfen Quecksilberlösung schon eine starke Fällung. Die nämlichen Proben mit normalem Harn ausgeführt ergaben übereinstimmende Resultate.

Es folgt hieraus, daß wir bei einem Harn, bei dem uns die Chlorbestimmung mit der Quecksilberlösung ganz im Stich läßt, ungefähr 0,6 Grm. Xanthin auf 1000 Theile vermuthen dürfen, also mehr als die in der Norm entleerte Harnsäure beträgt. War die Reaction nicht aufgehoben, aber

bedeutend gestört, so können wir auf einen Gehalt von nahezu 0,2 bis 0,4 Grm. im Liter Harn schliessen.

Das in Rede stehende Verfahren dient auch als einfachste Methode, um die Gegenwart von Xanthin im Harn zu erkennen. Man fällt den Harn mit Barytlösung aus, neutralisirt das Filtrat genau, und tröpfelt Sublimatlösung zu. Entsteht sogleich ein weisser, flockiger Niederschlag, so zeigt dies die Anwesenheit von Xanthin an. Nur muss man sich beim Neutralisiren vor einem Ueberschuss von Säure hüten, da der weisse Niederschlag schon in ziemlich verdünnten Säuren löslich ist. Der Zusatz von Sublimatlösung ohne vorgängige Ausfällung mit Barytwasser kann über die Gegenwart von Xanthin nicht entscheiden, da auch die Harnsäure einen ähnlichen Niederschlag mit Sublimat bildet. In fast jedem normalen Harn erfolgt nach längerem Stehen durch Sublimatzusatz eine weissliche Trübung und ein geringer Niederschlag.

Schliesslich möchte ich noch ein Verfahren in Vorschlag bringen, um die Liebig'sche Titirmethode, wenn sie durch Xanthin unanwendbar geworden ist, wieder ausführbar zu machen. Es ist eine grosse Erleichterung, wenn man sich dieses Verfahrens der Chlorbestimmung bei ausgedehnten Harnuntersuchungen bedienen kann und nicht zu der Ausfällung mit Silberlösung zu greifen braucht, die einen bedeutend gröfseren Zeitaufwand erfordert. Man fällt zuerst eine bestimmte Menge des xanthinhaltenden Harns mit Barytlösung aus, neutralisirt mit Salpetersäure und tröpfelt gemessene Mengen von Sublimatlösung hinzu und setzt dies so lange fort, bis nach längerem Stehen kein Niederschlag mehr erfolgt. Dann filtrirt man und setzt zu einer abgemessenen Menge des Filtrats in gewohnter Weise die Quecksilberlösung hinzu. Durch Rechnung findet sich dann leicht die in dem Harn enthaltene Chlormenge. Einige Versuche mit dieser Methode habe ich angestellt und genügende Resultate ge-

wonnen; leider war es mir nicht möglich, sie in hinreichender Menge auszuführen, um zu einem endgültigen Urtheil über dieß Verfahren zu gelangen. Doch glaube ich es zu einer weiteren Prüfung empfehlen zu können.

Notiz über die Einwirkung der Salzsäure auf Zinkamid;

von Dr. *Hermann Peltzer*.

Die Verbindungen des Ammoniaks mit den Chlorüren und Sauerstoffsalzen der Metalle bieten für die Aufstellung einer rationellen Formel noch immer große Schwierigkeiten dar. Einerseits giebt es nur für wenige hierher gehörige Körper Anhaltspunkte für die Annahme einer Substitution und Bildung eines Metallammoniums, andererseits trägt die so erhaltene, in den meisten Fällen complicirtere Formel zur Versinnlichung der chemischen Eigenschaften dieser Verbindungen wenig bei.

Sind sie wirklich substituirte Ammoniak- oder Ammonium-Verbindungen, so darf man erwarten, daß sie sich direct aus Metallamiden darstellen ließen; oder eine Vergleichung der durch Addition von Säure und Metallamid dargestellten Körper mit den auf gewöhnlichem Wege erhaltenen Ammoniak-Verbindungen würde direct darthun, ob nicht gerade hier die Isomerie zu Hause wäre, so daß es sich z. B. ergäbe, daß das Ammoniak verschiedene chemische Function in derartigen Verbindungen besitze. Es würden sich dann vielleicht zwei Reihen solcher Verbindungen des Ammoniaks ergeben: aus beiden Reihen wären uns