

Ueber das Vorkommen von Xanthin, Guanin und Hypoxanthin.

Von

Dr. Adolph Baginsky.

Privat-Dozent der Kinderheilkunde an der Universität Berlin.

(Aus der chemischen Abtheilung des physiologischen Instituts der Universität Berlin.)
(Der Redaktion zugegangen am 2. Mai 1884.)

I. Vorkommen von Xanthin und Hypoxanthin im Thee.

Bei der bekanntermassen homologen Zusammensetzung zwischen Xanthin ($C_5 H_4 N_4 O_2$) und Theobromin ($C_7 H_8 N_4 O_2$), und nach der von Fischer erwiesenen Möglichkeit aus Xanthin durch Erhitzen von Xanthinblei mit Jodmethyl das Theobromin zu erhalten, erschien es von Interesse, das Xanthin selbst im Thee aufzusuchen.

Nach dieser Richtung hin durch Herrn Dr. Kossel zur Untersuchung angeregt, bediente ich mich des von Kossel bei Darstellung des Xanthin und Hypoxanthin aus thierischen Geweben eingeschlagenen Verfahrens.

Ein Pfund guten Peccothees wurde mit verdünnter 1procentiger Schwefelsäure übergossen, längere Zeit hindurch im Papin'schen Topf gekocht, das schwefelsaure Extrakt durch Pressen und Filtriren von Theeresten befreit, durch Barytwasser übersättigt, und der Ueberschuss des Baryt durch CO_2 entfernt, filtrirt, eingedampft und mit Ammoniak und Silbernitrat gefällt. Der Niederschlag wurde auf dem Filter gesammelt und unter Zusatz von etwas Harnstoff aus schwacher Salpetersäure umkrystallisirt:

Er wurden von dem salpetersauren Silbersatz gewonnen 0,1567 gr.
Dasselbe hatte einen Silbergehalt von 33,6 %

Das stimmt mit dem Silbergehalt des salpetersauren Xanthinsilberoxyds = $C_5H_4N_4O_2AgNO_3$, welches 33,5% Ag verlangt.

In diesem Pfund Thee und ebenso in einem zweiten wurde überdies bei gleicher Behandlung eine in NH_3 unlösliche Substanz gefunden, welche möglicherweise Guanin ist; die geringe Menge genügte nicht zu genauen Prüfungen.

In einer dritten Portion aus Thee gewonnenen Extraktes, welches von Herrn Witte aus Rostock gütigst zur Disposition gestellt wurde, und die bei der Darstellung des Caffeinrestirende Mutterlauge ist, wurde gefunden 0,4707 des in kalter Salpetersäure unlöslichen Silbersalzes des Xanthinkörpers. Dieselbe ergab nach Ausfällung des Silbers mit Schwefelwasserstoff und Bestimmung desselben aus dem Schwefelsilber, einen Silbergehalt von = 36,37%.

Nach nochmaligem Umkrystallisiren ergab sich ein Silbergehalt von 35,4%, was dem Silbergehalt des aus Salpetersäure krystallisirenden salpetersauren Hypoxanthinsilberoxyd ($C_5H_4N_4OAgNO_3$) entspricht. Derselbe verlangt 35,25%.

Die Anwesenheit von Xanthin und Hypoxanthin im Thee ist sonach erwiesen: diejenige des ersteren wurde übrigens durch die, mit einer kleinen Probe vorgenommene Weidel'sche Reaction bestätigt.

II. Vorkommen und Menge von Guanin, Xanthin, Hypoxanthin im frischen, und bei Sauerstoffabschluss gefaulten Pancreas.

Eine grössere Masse von frischem Rindspancreas wurde fein zerhakt und in zwei Theile getheilt. Von dem ersten Theile wurden 500 gr. frisch der Untersuchung unterzogen, von dem zweiten wurden 500 gr. unter Abschluss und Behinderung des Zutritts atmosphärischer Luft durch drei Wochen bei erhöhter Temperatur der Fäulniss überlassen.

In beiden Portionen wurden nach Kossel's Methode Guanin, Xanthin und Hypoxanthin bestimmt.

Das frische Pancreas ergab in 500 gr.:

1. Guanin 1,3986, also in 100 0,2797.

Die gewonnene Substanz zeigt alle charakteristischen Eigenschaften des Guanin, ist in NH_3 unlöslich, in HCl gelöst krystallisiert dieselbe aus der Lösung in Nadeln heraus und giebt mit Pierinsäure sternförmig gruppirte Krystallnadeln.

2. Xanthin: gefunden Xanthinsilberoxyd ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{Ag}_2\text{O} = 1,4456$ gr. mithin Xanthin = 0,5727). In 100 chem. = **0,1145**.
3. Hypoxanthin: gefunden salpetersaures Hypoxanthinsilberoxyd = 1,4406, also Hypoxanthin = 0,6406. In 100 chem. = **0,1281**.

Dem gegenüber wurde gefunden im gefaulten Pancreas:

1. Guanin . . . = 0,0345, also in 100 = **0,0069**.
2. Xanthin . . . = 0,2244, also in 100 = **0,0455**.
3. Hypoxanthin . = 0,4053, also in 100 = **0,0810**.

Wenn man die auf 100 gr. gefundenen Zahlen vergleicht, so ergibt sich das interessante Resultat, dass durch die Fäulniss alle drei in Frage stehenden Körper vernichtet werden, die erheblichste Einbusse hat das Guanin erlitten, während sich als der der Fäulniss am meisten widerstehende Körper das Hypoxanthin ergab, was übrigens mit der Resistenz dieses Körpers gegen chemische Einwirkung im Allgemeinen, und gegen Oxydationsmittel insbesondere übereinstimmt.

In der procentischen Darstellung verhalten sich die Verluste von Guanin, Xanthin, Hypoxanthin durch die Fäulniss der Reihe nach wie 97,9 : 60,2 : 36,7, also nahezu wie 3 : 2 : 1.

III. Verhalten des Hypoxanthin im Stoffwechsel.

Die eigenthümliche, wenigstens relative Resistenz des Hypoxanthins liess es weiterhin interessant erscheinen, sein Verhalten im Stoffwechsel beim Fütterungsversuch zu prüfen.

Ein mittelgrosser Hund wurde mehrere Tage hindurch mit jedesmal gleichen Mengen (täglich 1 Kilo) mageren Pferdefleisches gefüttert. Bei dieser Kost schied der Hund in 24 Stunden 726 chem. Harn vom specif. Gew. 1040 aus. Der Harn wurde nach der ursprünglich von Hofmeister angegebenen Methode mittels Salzsäure und Phosphorwolframsäure genau ausgefällt. Der Niederschlag mit Baryt in der Wärme zerlegt, der phosphorwolframsaure Baryt abfiltrirt,

Das Filtrat nach sorgfältiger Entfernung des Baryts mittels Schwefelsäure eingedampft und mit NH_3 versetzt, der letzte Rest der sich abscheidenden Phosphate abfiltrirt und nunmehr in der ammoniakalischen Flüssigkeit mit AgNO_3 gefällt. Der Niederschlag wurde abfiltrirt und in das salpetersaure Salz übergeführt. Beim Abkühlen der salpetersauren Lösung scheidet sich Hypoxanthin als salpetersaures Hypoxanthinsilberoxyd aus:

Gewogene Menge = 0,00649, also
In 100 chem. . . = **0,00085.**

Xanthin wurde in minimalen, nicht wägbaren Spuren gefunden.

Derselbe Hund erhielt nun bei fortdauernd gleicher Nahrung in derselben z. Th. aus Fleischextrakt, z. Th. aus Pancreas gewonnenes, gelöstes Hypoxanthin zugeführt. Innerhalb 3 \times 24 Stunden wurden 4,281 gr. Hypoxanthin verfüttert. Die gesammte Harnmenge betrug innerhalb 4 \times 24 Stunden, während der Fütterungsperiode und bis einen vollen Tag später, 4200 chem., specif. Gew. 1020.

Ein Liter dieses Harns wurde direkt mit NH_3 gefällt, und nach Entfernung des Phosphatniederschlages mit AgNO_3 gefällt. Es fand sich darin:

Salpetersaures Hypoxanthinsilber = 0,0108
Hypoxanthin = 0,0048
In 100 chem. = **0,00048.**

Seltener Weise weniger, als vor der Fütterung mit Hypoxanthin

Ueberdies fand sich:

Xanthinsilberoxyd = 0,0198
Xanthin = 0,0078
In 100 chem. = **0,00078.**

Es war möglich, nach Zersetzung des Silbersalzes die Weidelsche Reaktion zu machen, ebenso die Reaktion mittels Salpetersäure und Natronlauge. Beide Reaktionen bestätigten die Anwesenheit des Xanthins.

Aus 1 Liter desselben Harnes wurde durch Salzsäure eine Substanz abgeschieden, welche schon in kleinen Spuren sehr schön die Murexidprobe gab. Die quantitative Bestim-

mung unterblieb, da leider versäumt worden war, von vornherein bei Beginn des Fütterungsversuchs eine Harnsäurebestimmung vorzunehmen. So fehlte das Vergleichsobjekt und die Untersuchung würde zwecklos gewesen sein.

Der Versuch lehrt aber jedenfalls, dass das Hypoxanthin beim Verfüttern zum grössten Theile verschwindet. Der Uebergang desselben in Harnsäure ist nicht ausgeschlossen und eine spätere Ergänzung des Versuchs nach dieser Richtung wohl wünschenswerth.

IV. Verhalten des Xanthins im Harn des menschlichen Kindes unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen.

Ich habe schon darüber Mittheilung gemacht, dass ich im Harn eines an Nephritis leidenden Kindes, einen in seinem Verhalten und seiner chemischen Zusammensetzung nach, dem Guanin ähnlichen Körper fand, (siehe Verhandlungen der physiologischen Gesellschaft in Berlin, Jahrg. 1883–84, Nr. 6). Derselbe wurde in dem ersten Harn nach 24stündiger Anurie in relativ beträchtlichen Mengen gefunden, nachdem der Harn, nach der Methode von Hofmeister mit Salzsäure und Phosphorwolframsäure ausgefällt, der Niederschlag mit Baryt zersetzt, aus dem Filtrat der Baryt genau entfernt und das Filtrat eingedampft worden war. Derselbe fiel als hellbräunlicher Körper, z. Th. krystallinisch, z. Th. amorph heraus. Die gewonnene Menge betrug, aus 100 chem. Harn, nachdem die Hälfte des Filtrats behufs eines von anderen Gesichtspunkten aus eingeleiteten Thierversuchs verbraucht war, noch immer **0,1865** gr. Der Körper enthält, wie schon mitgetheilt, **43,8 %** Stickstoff, und gab mit Ammoniak und Silbernitrat einen hellen, dicken, gallertigen Niederschlag; gab die Weidelsche Reaktion, löste sich besser beim Erwärmen, als in der Kälte in Wasser, und löste sich nicht besser auf Zusatz von Ammoniak:

Eine weitere, an einem zweiten nephritischen Harn eines Kindes, nach Scharlach gemachten Untersuchung, ergab einen relativ grossen Gehalt an Xanthin, was durch

die Xanthinreaktion, mit Salpetersäure und Natronlauge und die Weidelsche Reaktion erwiesen wurde. In dem Maasse, als in beiden Fällen der Albumingehalt des Harns sich verminderte und die Nephritis zur Heilung ging, verschwanden beide Körper aus dem Harn.

Diese Befunde gaben den Anlass zu den folgenden weiteren Untersuchungen.

Unter Innehaltung des gleichen Untersuchungsverfahrens musste zunächst constatirt werden, ob die Fällung der Xanthinkörper mit Salzsäure und Phosphorwolframsäure in der That eine so vollständige war, dass diese Methode der Fällung zum Zweck quantitativer Bestimmung innegehalten werden konnte.

Zu diesem Zweck wurde eine 1procentige alkalische Xanthinlösung in der gleichen Weise nach Zusatz von Salzsäure mit Phosphorwolframsäure gefällt, so lange bis das Filtrat keine Trübung mehr mit Phosphorwolframsäure zeigte, alsdann, wie oben angegeben, weiter verfahren. Nach Eindampfung des vom Baryt befreiten Filtrats, enthielt der geringe, etwas NaCl haltige Rückstand keine Spur von Xanthin; dasselbe war durch die Phosphorwolframsäure vollständig ausgefällt.

Die Methode erwies sich sonach als hinlänglich sicher, und zu event. quantitativen Bestimmungen brauchbar.

Es wurde nun zunächst normaler Kinderharn auf den Gehalt an Xanthin untersucht.

1. In 50 ccm. eines normalen, von einem 4jährigen Kinde stammenden Kinderharns wurden nur geringe Spuren von Xanthin gefunden.
2. 400 ccm. frischen Kinderharns, von einem 3jährigen gesunden Kinde, enthielten 0,0151 gr. Xanthin, also in 100 ccm. = 0,0038 gr.
3. 600 ccm. frischen, albuminfreien Kinderharns von einem 2½jähr. Kinde, welches noch an einer diphtheritischen Lähmung litt, indessen kein Zeichen von nephritischer Erkrankung hatte, (es wurde absichtlich ein solcher Fall gewählt, weil der oben bezeichnete, dem Guanin ähnliche Körper ebenfalls bei einem mit diphtheritischen Lähmungen behafteten, aber gleichzeitig an Nephritis leidenden Kinde gefunden war) enthielten [in 600 ccm.] Xanthin = 0,0167 gr.
In 100 ccm. = 0,0028 gr.

Dieser Harn zeigte überdies nach Abdampfen des vom Baryt befreiten Filtrats eine sehr geringe Menge eines auf Zusatz von Ammoniak herausfallenden, bräunlichen Körpers, welcher eine Andeutung der Weidelschen Reaktion (mehr orangefarben in der Ammoniakatmosphäre) gab. Eine weitere Prüfung war wegen der geringen Menge nicht möglich, indess ergab die mit reinem Guanin angestellte Weidelsche Reaktion ebenfalls eine Orangefärbung in der Ammoniakatmosphäre, sodass die Anwesenheit von Guanin in diesem Harn nicht ausgeschlossen ist.

1. 500 ccm. frischen Harns (frei von Albumin) von einem 4½jähr. Kinde enthielten:

Xanthin = 0,0153 gr., also in 100 ccm. = 0,0030 gr.

Diesen Befunden gegenüber war der Gehalt an Xanthin in pathologischem (nephritischem) Harn folgender:

In sämtlichen der folgenden Fälle handelt es sich um acute, frische Nephritis zumeist im Verlauf von Scarlatina und Diphtherie. In den ersten beiden enthielt der Harn nur noch wenig Albumin, das auch schon innerhalb der nächsten Tage verschwand, sodass die Nephritis in voller Abheilung war.

5. Harn von einem Erwachsenen, Kurt, aus der Klinik des Herrn Geh. Rath von Frerichs, mir durch die Güte des Herrn Professor Brieger überlassen:

In 750 ccm. = 0,0205 gr. Xanthin; also
in 100 = 0,0027

6. 1300 ccm. von einem an Diphtherie erkrankten Kinde. Der Harn enthielt nur wenig Albumin, welches am nächsten Tage vollständig verschwand:

Derselbe enthält Xanthin = 0,0403 gr., also
in 100 ccm. = 0,0031

7. 2 Liter Harn desselben Kindes, dessen oben schon gelegentlich der Mittheilung in der physiologischen Gesellschaft Erwähnung gethan, und bei welchem auffällig reiche Mengen Xanthin im Harn gefunden worden waren, - damals leider ohne quantitative Bestimmung. Der Harn ist inzwischen nahezu frei von Albumin geworden, enthält indess immerhin noch folgende Mengen von Xanthin. Es wurden gefunden:

In 2 Liter . . . = 0,3189 gr.
in 100 ccm. . . = 0,0159

Diese Zahl ist indess die geringste, da entschieden grössere Mengen vorhanden waren, die bei der Schwierigkeit der Trennung des durch Schwefelwasserstoff ausgeschiedenen Schwefelsilbers durch mehrmaliges Filtriren und Eindampfen z. Th. verloren gingen, wie wiederholte, mit den, in den Abdampfschalen verbliebenen Resten gemachte Weidelsche Reaktionen ergaben.

8. Frische Nephritis. Mässiger Gehalt an Albumin. Kind 3½ Jahre, an Diphtherie erkrankt.

75 ccm. Harn enthalten = 0,0085 gr. Xanthin, also
in 100 ccm. . . . = 0,0113 «

Auch aus diesem Harn schied sich, wie oben sub 3. aus dem eingedampften Filtrat ein in Ammoniak unlöslicher, organischer, bräunlicher Körper in geringer Menge aus.

9. 50 ccm. Harn, frische Nephritis bei Diphtherie. Reichlicher Gehalt an Albumin.

Gefunden Xanthin = 0,0133 gr., also
in 100 ccm. . . = 0,0266 «

Auch hier blieben Verluste bei Entfernung des Schwefelsilbers nicht aus, sodass die Zahl nur als eine Minimalzahl zu betrachten ist. Nochmals war von dem Kinde Harn nicht zu erhalten, da dasselbe bald urämisch zu Grunde ging.

10. 75 ccm. Harn. Mässiger Gehalt an Albumin. Auch hier fand sich der schon sub 2 und 8 erwähnte, bräunlich sich abscheidende Körper.

Gehalt an Xanthin = 0,0214 gr., also
in 100 ccm. . . = 0,0285 «

Stellt man die Zahlen aus diesen Untersuchungen einander gegenüber, so finden sich also in 100 ccm. Harn.

Gehalt an Xanthin:

Normal:	Pathologisch bei Nephritis:
0,008 gr.	0,0027 gr. (Erwachsener in Abheilung.)
0,0028	0,0031 (In Abheilung.)
0,0030	0,0159
	0,0113 «
	0,0266
	0,0285

Es ergibt sich, wie man sieht, eine ziemlich regelmässige Vermehrung der Xanthinmenge im nephritischen albuminhaltigen Harn bei Kindern.

Der Körper, von welchem ich in der physiologischen Gesellschaft zuerst Mittheilung gemacht habe, habe ich in seinen dort charakterisirten Eigenschaften, in keinem der später untersuchten Harne wiedergefunden; ich habe allerdings sonderbarer Weise später auch keinen Fall in der Praxis wieder gehabt, der mehrtägige Anurie darbot, wiewohl ja sonst diese Fälle durchaus nicht zu den Seltenheiten gehören.

Die Zahl der überhaupt untersuchten Fälle ist, wie man erkennt, nicht sehr gross; jedenfalls nicht so gross, um ein allgemein gültiges Gesetz daraus ableiten zu dürfen. Bei alledem glaube ich die Aufmerksamkeit auf die Vermehrung des Xanthins im Harn der an acuter Nephritis leidenden Kinder hinlenken zu dürfen, — um zu weiteren event. bestätigenden Untersuchungen nach dieser Richtung hin Anregung zu geben, da in Fragen, wie die vorliegende, schliesslich nur die Masse der Untersuchungen eine Entscheidung bringen kann.

Um mir über die Bedeutung der Anwesenheit des Xanthins in dem Blute, und event. über seine Wirkung auf den gerade bei Nephritis so leicht in Mitleidenschaft gezogenen Herzmuskel zu verschaffen, machte ich einige wenige Thierversuche, die ich nur kurz zum Schluss erwähnen möchte.

Fröschen, welchen kleine Quantitäten einer Xanthinlösung subcutan beigebracht wurden, blieben vollständig intact, und am Leben. Ein starkes Kaninchen, welchem von einer gesättigten, schwach alkalischen Xanthinlösung unter Zusatz der physiologischen Kochsalzlösung kurz nacheinander 20 cgr. direkt in der Inguinalvene injicirt wurde, zeigte an dem, unter Herrn Prof. Kronecker's gütigem Beistand freigelegten und beobachteten Herzen, keinerlei direkte anomale Veränderungen, zum mindesten keine Zeichen von Herzschwäche; im Gegentheil stellte sich bei nachfolgend eingeleitetem Erstickungstod eine ausserordentliche Widerstandsfähigkeit des Herzmuskels im Absterben heraus, sodass das Xanthin eher als ein Kräftigungsmittel des Herzmuskels, denn als ein Herzgift zu betrachten sein dürfte. Dieses Ergebniss stimmt mit demjenigen der Untersuchungen von Robert¹⁾, welcher gleichfalls in dem Hypoxanthin ein die Muskelthätigkeit kräftigendes und unterstützendes Mittel fand. — Woher übrigens die Vermehrung des Xanthin im nephritischen Harn stammt, ob dieselbe im Blute vor sich geht, oder erst in den Nieren, ob derselben eine pathologische Bedeutung zukommt, und welche, werden weitere Untersuchungen zu lehren haben.

¹⁾ Archiv für experimentelle Pathologie Bd. XV.