

# Untersuchungen über die Xanthinkörper des Harns.

Von

**Dr. Georg Salomon**, Privatdocenten in Berlin.

(Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts zu Berlin.)  
(Der Redaction zugegangen am 15. April 1887.)

## I. Nachweis von Hypoxanthin im normalen menschlichen Harn.

Ueber das Vorkommen von Hypoxanthin im normalen Urin des Menschen besteht zur Zeit noch keine völlige Sicherheit. Zwar hat E. Salkowski schon vor längerer Zeit einen dem Hypoxanthin sehr nahe stehenden Körper darin nachgewiesen<sup>1)</sup>, jedoch wegen einiger Abweichungen in den Reactionen, nämlich wegen der grösseren Differenz der Löslichkeit in heissem und in kaltem Wasser und der amorphen Beschaffenheit seines Silberdoppelsalzes, Anstand genommen, ihn mit Bestimmtheit für Hypoxanthin zu erklären. In Folge dessen sprechen sich die gebräuchlichen Lehrbücher sämmtlich zweifelhaft über das Vorkommen des Hypoxanthins im Harn aus. In neuester Zeit hat Ludwig J. W. Thudichum<sup>2)</sup> mitgetheilt, dass er aus dem Harn von Leber- und Nierenkranken Hypoxanthin dargestellt habe, jedoch keine genaueren Angaben über das Verhalten seiner Präparate gemacht.

Nachdem ich bereits im Jahre 1876 Salkowski's Angaben hatte bestätigen können<sup>3)</sup>, habe ich sechs Jahre später

1) Archiv f. pathol. Anatomie, Bd. 50, S. 196.

2) Grundzüge der anatom. u. klin. Chemie, Berlin 1886, S. 248

3) Reichert's und du Bois-Reymond's Archiv, 1876, S. 764.

die Untersuchungen des Harns in grösserem Massstabe wieder aufgenommen <sup>1)</sup> und diesmal einen Körper erhalten, der sich in allen seinen Reactionen genau wie normales Hypoxanthin verhielt. Zur Identificirung fehlte nur die Elementaranalyse, und diese ist es, die ich hier nachzutragen wünsche.

Zur Darstellung von Hypoxanthin wurden je 50 Liter Harn mit Ammoniak versetzt, von den Erdphosphaten abfiltrirt, das Filtrat mit Silbernitrat gefällt, der flockige Niederschlag durch Decantiren gewaschen, mit Schwefelwasserstoff zerlegt, das Filtrat vom Schwefelsilber über freiem Feuer eingedampft. Die vereinigte Ausbeute von zehn Einzeldarstellungen, entsprechend 500 Liter Harn, wurde durch fortgesetztes Einengen auf ein Volumen von 2 Liter gebracht, wobei sich die Harnsäure in Form von Uraten fast vollständig ausschied. Das Filtrat wurde stark ammoniakalisch gemacht, von ausgeschiedenen Phosphatresten abfiltrirt, abermals mit Silbernitrat gefällt, der sorgfältig gewaschene Niederschlag unter Zusatz von etwas Harnstoff <sup>2)</sup> in möglichst wenig heisser Salpetersäure von 1,1 spec. Gew. gelöst, die heisse Lösung filtrirt. Beim Erkalten schied sich salpetersaures Silber-Hypoxanthin aus, das durch ein- oder mehrmaliges Umkrystallisiren aus heisser Salpetersäure unter Harnstoffzusatz gereinigt und mit Schwefelwasserstoff zerlegt wurde. Das Filtrat, unter Zusatz von Ammoniak auf ein kleines Volumen eingedampft, schied nach längerem Stehen Hypoxanthin ab.

Unter verschiedenen theils krystallisirten, theils amorphen Präparaten aus normalem Harn wählte ich wegen der Reinheit seiner Reactionen eins von der letzteren Gattung aus. Die Substanz zeigte bei der Xanthinprobe mit Salpetersäure und Natronlauge über freiem Feuer keine Spur von Gelb- resp. Rothfärbung, bei der Weidel'schen Probe (Eindampfen mit Chlorwasser und Salpetersäure, Einwirkung von Ammoniak auf den Rückstand) keine Röthung. In Wasser löste sie sich

<sup>1)</sup> Archiv f. Anat. u. Physiol., 1882, S. 426. (Aus den Verhandlungen d. Berliner physiol. Gesellschaft.)

<sup>2)</sup> Vergl. Kossel, diese Zeitschr., Bd. VI, S. 422.



schwer, in Ammoniak und in Mineralsäuren leicht: mit den letzteren bildete sie krystallisirende Salze. Zusatz von Silbernitrat zur ammoniakalischen oder salpetersauren Lösung erzeugte flockige Niederschläge, die durch Auflösen in heisser Salpetersäure und Abkühlen der Lösung in büschelförmige Krystalle übergeführt werden konnten. Essigsäures Kupfer, Sublimat, Bleiessig und Ammoniak bewirkten in der wässerigen Lösung Niederschläge, Natronlauge dagegen nicht.

0,2037 Substanz gaben 0,3303 Kohlensäure = 44,18% Kohlenstoff und 0,0650 Wasser = 3,54% Wasserstoff.

0,1575 Substanz gaben nach Dumas 54 ccm. Stickstoff bei 12,20 und 758 mm. Druck (= 40,55% Stickstoff).

	Berechnet	Gefunden:
	für $C_8H_4N_4O$ :	
C	= 44,10	44,18%
H	= 2,95	3,54 »
N	= 41,11	40,55 »

Das Hypoxanthin ist also ein normaler Bestandtheil des menschlichen Harns.

## II. Ueber das Vorkommen von Heteroxanthin im Hundeharn.

Die nachfolgende Untersuchung wurde in der Absicht unternommen, das Verhalten der Xanthinkörper im Harn unter dem Einfluss der Phosphorvergiftung kennen zu lernen. Im Verlauf der Arbeit zeigte es sich bald, dass die ohnehin schwierige quantitative Bestimmung der Xanthinkörper mit einer genauen qualitativen Prüfung der Präparate nicht wohl zu vereinigen war. Es erschien mir deshalb zweckmässig, die Verfolgung der quantitativen Veränderungen für eine spätere Gelegenheit zu versparen und zunächst nur die qualitative Untersuchung zu erledigen. Diese letztere hat nun zu dem Ergebniss geführt, dass die Xanthinkörper des Phosphorharnes dieselben sind wie die des normalen Urins. Das Gesamtergebniss des Versuches ist also ein Beitrag zur Kenntniss des normalen Hundeharns.

Eine Hündin von 36 Kilo Gewicht wurde 7 Tage lang bei reichlicher, aus Fleisch und Gemüse zusammengesetzter

Kost im Käfig gehalten. Vom 8. Tage an erhielt sie neben ihrem Futter Phosphor in Einzeldosen von 0,05 und 0,1 gr., im Ganzen 0,8 gr. Der Tod erfolgte am Ende des 23. Versuchstages, also des 16. nach Beginn der Vergiftung. Die Section ergab ausgesprochene Phosphorleber (Fettmetamorphose mit Icterus), beträchtliche Verfettung der Muskulatur und Hämorrhagieen in der Magenschleimhaut.

Die Menge des Harns in der Vorperiode betrug  $5\frac{1}{2}$  Liter, in der Phosphorperiode 22 Liter. Der Phosphorharn war vom 5. Tage der Vergiftung an icterisch gefärbt und in den letzten Lebenstagen schwach eiweisshaltig.

Zur Darstellung der Xanthinkörper wurden die Urine mit Ammoniak versetzt, die von den Phosphaten abfiltrirte Flüssigkeit mit Silbernitrat gefällt, der gut gewaschene Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zerlegt, heiss filtrirt, zur Trockne gedampft, der Rückstand zur Entfernung der Harnsäure mit 3procentiger Schwefelsäure behandelt, das Filtrat auf's Neue mit ammoniakalischer Silberlösung gefällt und der Niederschlag in heisser Salpetersäure von 1,1 spec. Gew. gelöst. Beim Erkalten schieden sich Krystallbüschel von salpetersaurem Silber-Hypoxanthin ab. Die daraus dargestellte, in Ammoniak leicht lösliche Basis konnte indessen nicht völlig rein erhalten werden, sondern lieferte bei der Xanthinprobe noch eine ziemlich deutliche, durch Natronlauge in Roth übergehende Gelbfärbung. — Das salpetersaure Filtrat wurde mit Ammoniak übersättigt, der flockige Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zerlegt, vom Schwefelsilber abfiltrirt, das Filtrat mässig eingedampft. Es schied sich nach 24stündigem Stehen Heteroxanthin, theils in zierlich geformten Garben und Nadelbüscheln, theils in dichtgedrängten, radiär gestreiften Knollen aus. Das Verhalten dieses Körpers stimmte mit meiner früher gegebenen Beschreibung überein (vergl. die Arbeit des Verfassers: «Ueber Paraxanthin und Heteroxanthin.» Berichte d. deutschen chem. Gesellsch., 1885, Jahrg. XVIII, Heft 18). Bei der Xanthinprobe blieb er, ähnlich wie das Hypoxanthin, ungefärbt; bei der Weidel'schen Probe dagegen gab er eine intensive Rothfärbung. In kaltem Wasser



löste er sich sehr schwer, leichter in heissem. In Ammoniak und in Mineralsäuren war er leicht löslich. Die ammoniakalische Lösung gab mit Silbernitrat eine schon in verdünnter heisser Salpetersäure leicht lösliche Fällung: in der salpetersauren Lösung des Niederschlages bildeten sich langsam die Krystalle eines Silberdoppelsalzes. Aus der salzsauren Lösung schossen grosse farblose Krystallbüschel an, die sich unter der Einwirkung von kaltem Wasser sofort trübten und allmählich zerfielen. In mässig verdünnter Natronlauge löste sich der Körper, besonders beim Anwärmen, mit Leichtigkeit; beim Verdunsten schieden sich die charakteristischen tafelförmigen Krystalle des Heteroxanthinnatrons ab. Einzelne Knollen oder Büschel, in kalte Natronlauge gebracht, überzogen sich sofort mit einem dichten, rasch wachsenden Krystallrasen von Heteroxanthinnatron. Essigsaures Kupferoxyd erzeugte schon in der Kälte einen hellgrünen, Bleiessig und Ammoniak einen weissen Niederschlag. Beim Zusatz von Pikrinsäure zur salzsauren Lösung entstand keine gelbgefärbte Verbindung.

Aus der Mutterlauge des Heteroxanthins erhielt ich bei weiterem Einengen amorphe Flocken, die auf Grund ihrer ausgeprägten Xanthinreaction als Xanthin angesprochen werden mussten. Das Filtrat wurde auf Paraxanthin untersucht, aber mit negativem Erfolge.

Bisher hatte ich das Heteroxanthin ausschliesslich im menschlichen Harn gefunden. Aus seinem Vorkommen im Hundeharn darf man wohl mit Recht auf eine weitere Verbreitung im Thierreich schliessen. Doch muss bemerkt werden, dass ebenso wie alle bisher untersuchten Gewebe <sup>1)</sup> die Leber

<sup>1)</sup> Zu diesen gehört u. A. auch die Hodensubstanz des Rindes. In 8.1 Kilo, die nach Kossel's Verfahren (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. V, S. 267—271) verarbeitet wurden, fand sich keine Spur von Heteroxanthin oder Paraxanthin. Nachgewiesen wurden Hypoxanthin und Guanin: der etwas zu niedrige N-Gehalt des letzteren (gefunden 45,13, gefordert 46,35%) ist wohl durch eine Verunreinigung mit Hypoxanthin zu erklären. Xanthin wurde gänzlich vermisst. Ganz ähnlich verhalten sich nach Piccard (Berichte d. d. chem. Gesellsch., Jahrg. VII, S. 1714) das Sperma und die Testikel des Lachses, die neben Hypoxanthin und Guanin kein oder nur wenig Xanthin enthalten.

und die Muskulatur des Versuchstieres frei von Heteroxanthin (und Paraxanthin) gefunden wurden, während ihr Gesamtgehalt an Xanthinkörpern ungefähr der Norm entsprach. Man darf demnach vermuthen, dass die Bildung beider Körper in den Nieren stattfindet; vielleicht wird eine Untersuchung dieser Organe darüber Aufschluss geben. — Auffallend ist das isolirte Auftreten des Heteroxanthins ohne Begleitung von Paraxanthin. Indessen darf man darin keine besondere Eigenthümlichkeit des Hundeharnes erblicken; denn die gleiche Erfahrung habe ich kürzlich am menschlichen Urin gemacht. Aus 6,3 Liter Harn von einem Leukämiker erhielt ich 15 Milligramm Heteroxanthin, dagegen keine Spur von Paraxanthin.

Die Krystallisationsfähigkeit des Heteroxanthins, die mir schon aus vereinzelt Beispielen bekannt war <sup>1)</sup>, hat sich im Laufe der obigen Untersuchung als eine recht vollkommene erwiesen. Sie bietet eine erwünschte Handhabe für die Reindarstellung des merkwürdigen Körpers und damit auch die Aussicht auf eine definitive Feststellung seiner Formel.

Seit meiner letzten Publication über das Paraxanthin hat Ludwig J. W. Thudichum in London die Priorität der Entdeckung für sich in Anspruch genommen <sup>2)</sup> und sich dabei auf eine mir unbekannt gebliebene Arbeit aus dem Jahre 1879 berufen <sup>3)</sup>. In der That habe ich mich überzeugt, dass Thudichum bereits drei Jahre vor mir aus menschlichem Harn einen Körper von der Formel und den wesentlichen Eigenschaften des Paraxanthins isolirt hat. Dass diese Mittheilung nicht nur mir, sondern auch einem der hervorragendsten Forscher auf dem Gebiete der Harnsäuregruppe,

1) Vergl. die oben citirte Arbeit des Verfassers: «Ueber Paraxanthin und Heteroxanthin.» Berichte d. d. chem. Gesellsch., 1885, Jahrg. XVIII, Heft 18.

2) Grundzüge der anatomischen u. klinischen Chemie, Berlin 1886, bei Hirschwald, S. 15, S. 246 u. a. a. O.

3) Annals of Chemical Medicine, London 1879, b. Longmans, Vol. I, p. 160—174.



nämlich Emil Fischer, entgangen ist <sup>1)</sup> und überhaupt in Deutschland übersehen worden zu sein scheint, liegt an der Art der Veröffentlichung. Thudichum hat seine «Untersuchungen über die Alkaloide des Harns» in einem von ihm selbst herausgegebenen Jahrbuch niedergelegt, das im Ganzen nur zweimal (1879 und 1881) erschienen und alsdann eingegangen ist. In den öffentlichen Bibliotheken von Berlin war das Werk nicht aufzutreiben, und erst nach vielen Anfragen habe ich es aus der Göttinger Universitätsbibliothek erhalten. Natürlich soll deswegen Thudichum's Priorität in keiner Weise angefochten werden.

Auf Thudichum's persönliche Angriffe zu antworten finde ich keine Veranlassung.

---

<sup>1)</sup>E. Fischer erwähnt in seiner Arbeit: «Ueber die Harnsäure» (Berichte d. d. chem. Gesellsch., Jahrg. XVIII, Heft 3) bei der Beschreibung des Dioxydimethylpurins das Theobromin und das Paraxanthin als Isomere desselben, ohne Thudichum zu citiren.