

Ueber das Verhalten in den Magen eingeführter Harnsäure im Organismus.

Von

E. Salkowski.

Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts zu Berlin.)

(Der Redaction zugegangen am 27. Mai 1902.)

Die Arbeit von Soetbeer und Ibrahim in Band XXXV, Heft 1. dieser Zeitschrift hat mich an Versuche erinnert, die ich schon vor Jahren ausgeführt, jedoch nicht veröffentlicht, sondern nur gelegentlich kurz erwähnt habe. Die genannten Autoren kommen nach ihren Versuchen an Menschen zu dem Schluss, dass per os eingeführte Harnsäure sicher zum grössten Theil nicht resorbirt wird und dass es nicht gelingen wird, das Schicksal der circulirenden Harnsäure durch Aufnahme von Harnsäurelösung zu eruiiren. Dieses Ergebniss steht in Widerspruch zu dem Resultat, zu welchem ich an Hunden und Kaninchen gelangt bin (allerdings nicht mit Harnsäurelösung, sondern mit Harnsäure selbst) und zu anderen in der Litteratur vorhandenen. Dieser Widerspruch veranlasst mich, jene älteren Versuche, deren genau geführte Protocolle vorliegen, welche ich aber immer noch in einigen Punkten durch neue Versuche zu ergänzen gedachte, zu veröffentlichen, ohne dass ich dabei die ganze Frage über das Verhalten per os eingeführter Harnsäure historisch behandeln möchte, da meine Zeit augenblicklich durch andere Arbeiten zu sehr in Anspruch genommen ist.

I. Versuche an Hunden.

Schon vor längerer Zeit habe ich gefunden, dass beim Hund nach Verfütterung von Harnsäure constant sehr erhebliche Quantitäten von Allantoin im Harn auftreten, selbst in

Form eines Sedimentes. Der Antheil der Harnsäure, welcher in Allantoin übergeht, ist jedenfalls ein sehr erheblicher, da aus dem Harn eines Hundes, welcher in zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 4 g, also im Ganzen 8 g Allantoin erhalten hatte, durch einfaches Eindampfen etc. 1,42 g einmal umkrystallisirtes ganz reines Allantoin = 17,75% der eingeführten Harnsäure erhalten werden konnte. Es fragte sich nun, ob die Harnsäure, soweit sie resorbirt wird, vollständig in Allantoin übergeht, was nach den Mengenverhältnissen unwahrscheinlich ist, oder daneben noch Harnstoff bildet. Diese Frage, welche natürlich durch einfaches Titriren mit Quecksilberlösung nicht zu entscheiden ist, habe ich auf zwei Wegen zu lösen gesucht: einerseits durch Eindampfen des Harns, Ausfällen des Harnstoffs durch Salpetersäure, Ueberführung desselben in Harnstoff und Titriren eines aliquoten Theils der Harnstofflösung mit Quecksilberlösung, andererseits durch Anwendung der von mir erweiterten Bunsen'schen Methode.

Das Princip dieser erweiterten Methode ist kurz gesagt folgendes: Bei der gewöhnlichen Bunsen'schen Methode erhält man bekanntlich die im Harnstoff enthaltene CO-Gruppe als BaCO_3 : aus der Quantität des BaCO_3 wird der Harnstoff berechnet. Der Schluss, dass die abgespaltene Kohlensäure aus dem Harnstoff stammt, ist natürlich nur bis zu einem gewissen Grade richtig, da der Harn ja auch im normalen Zustand mancherlei Körper enthält, die sich beim Erhitzen in alkalischer Flüssigkeit auf 220° unter Kohlensäurebildung zersetzen, er wird aber vollends unsicher, wenn der Harn in Folge von Verfütterung heterogener N-haltiger Körper die Umsetzungsprodukte dieser enthält, z. B. Taurocarbaminsäure nach Verfütterung von Taurin, Uramidobenzoessäure nach Einführung von Metamidobenzoessäure u. s. w. Die Erweiterungen, die ich in der Methode angebracht habe, bestehen nun 1. darin, dass ich nicht nur die CO_2 , sondern auch das NH_3 bestimmt habe, was natürlich nur möglich war, nachdem ich das Ammoniak in der Chlorbaryumlösung durch Natron ersetzt hatte; 2. darin, dass ich die Alkaleszenz des Harnbarytfiltrats vor und nach der Erhitzung durch Titriren feststellte. Der Harnstoff ist nach

diesem Verfahren dadurch charakterisirt, dass man aus der Reactionsflüssigkeit Kohlensäure und Ammoniak in äquivalenten Verhältnissen erhält ($\text{CO} : \text{N} = 1 : 1$), und dass die Alkalescenz sich nicht oder nur ganz minimal ändert, nämlich etwas abnimmt.

Bezüglich der Ausführung des Verfahrens, sowie der Kontrollversuche, durch welche ich die Brauchbarkeit der Methode zu beweisen gesucht habe, kann ich auf meine Abhandlung in Bd. IV S. 59 dieser Zeitschrift verweisen.¹⁾

Nun wirkt das Reagens natürlich auf eine ganze Anzahl N-haltiger im Harn enthaltener Körper ein, andererseits enthält der Harn auch präformirte Ammonsalze, für den Hundeharn kommen diese Körper aber verhältnissmässig wenig in

¹⁾ Pflüger und Bohland haben von der Bestimmung der Abnahme der Alkalescenz Abstand genommen mit der Begründung, dass man sich ein brauchbares Resultat davon nicht versprechen könne, da alle ihre Röhren bei den Versuchen, in denen sie nur destillirtes Wasser enthielten, bald mehr bald weniger, immer aber eine beträchtliche Menge Alkali abgaben, wenn sie 4 Stunden auf 220—230° erhitzt wurden. (Pflüger's Arch. Bd. 38 S. 624.) Daraus folgt nun aber keineswegs die Unanwendbarkeit meines Verfahrens, wie Pflüger und Bohland meinen: die Autoren haben wohl meine Versuche auf S. 70 der citirten Abhandlung übersehen. Die Verhältnisse liegen ziemlich verwickelt. Eine schwache Natronlauge, für sich im Glasrohr erhitzt, nimmt an Alkalescenz zu (Versuch XI), eine alkalische Chlorbaryumlösung erheblich ab (Versuch XIII 1 und XIV 1), setzt man jedoch ein wenig Chlorammoniumlösung hinzu, so ändert sich die Alkalescenz nicht oder nur minimal (Versuch XIII 2 und XIV 2). Beim Harn zersetzt sich ein Theil des Harnstoffs sehr bald, sodass man bei Verwendung einer alkalischen Chlorbaryumlösung von der angegebenen Alkalescenz den Einfluss der Lösung auf das Glas nicht zu fürchten hat. Beläge hierfür stellen auch die weiter unten mitgetheilten Versuche mit Harn dar. — Wäre die Beanstandung von Pflüger und Bohland berechtigt, so wäre Alles, was ich bei meinen Untersuchungen über Harnstoffbildung etc. im Thierkörper auf die Alkalescenzbestimmung begründet habe, ein grosser Irrthum. Das ist selbstverständlich nicht der Fall: ich halte Alles, was ich über die Methode und ihre Verwerthung zur Erkennung der Uramidosäuren etc. gesagt habe, durchaus aufrecht und bin vollkommen überzeugt, dass jede sorgfältig angestellte Nachprüfung meine Angaben bestätigen würde.

Betracht und die durch dieselben verursachten Fehler compensiren sich zum Theil, sodass das Verhältniss von CO : N im Hundeharn annähernd 1 : 1 ist. Eine jede wesentliche Abweichung davon und eine stärkere Abnahme der Alkaleszenz als höchstens 3 cem. Zehntellauge für die bei der Bunsen'schen Bestimmung angewendeten 7,5 cem. Harn deutet auf Gegenwart abnormer N-haltiger Substanzen im Harn hin. Ebenso natürlich eine beträchtliche Differenz zwischen dem Gesamt-N und den durch die Bunsen'schen Bestimmungen erhaltenen Werthen.

a) Versuche an Hunden.

Versuch I ist im Hungerzustand ausgeführt. Ein weiblicher Hund von ca. 22 Kilo Körpergewicht, welcher längere Zeit hindurch mit Brod und Milch knapp gefüttert war, erhielt am 7., 8. und 9. Juni 150 g Brod, 50 g condensirte Milch, 50 g Speck und 300 cem. Wasser und zwar 200 cem. mit der Nahrung, 100 cem. des Abends als Getränk. Es wurde stets sofort aufgenommen. Er schied dabei am 7. (Harn vom 7.) 5,58 g N, am 8. 5,40 g N aus. Die letzte Fütterung fand am 9. statt. Bereits am 11. und 12. (Harn vom 11. und 12.) war die N-Ausscheidung constant und so niedrig, dass ich mit dem eigentlichen Versuch beginnen konnte. Am 13. und 14. erhielt der Hund je 6 g Harnsäure. Es war unvermeidlich, ihm dabei gleichzeitig etwas Nahrung zu geben. Ich wählte dazu Brodkrumen (von Schwarzbrod), in welche die Harnsäure eingehüllt wurde, pro Tag 30 g.

Der Harn wurde durch Katheterisiren entleert und zu allen Bestimmungen auf 400 cem. aufgefüllt. Es wurde bestimmt

1. Gesamt-N.

2. Gesamt-S nach dem Schmelzen mit Soda + Salpeter, 3maligem Abdampfen mit Salzsäure etc. in 50 cem. Harn. Von dem Harn am 11. und 12., sowie 13. und 14. wurden die abgemessenen 50 cem. zur Bestimmung vereinigt.

3. Bunsen'sche Bestimmungen in der eben ausgeführten Weise. Die Alkaleszenzabnahme ist nur an den Harnsäurefütterungstagen bestimmt.

Die erhaltenen Resultate sind in Tabelle I enthalten.

Datum	Zugeführt	Gesamtschwefel	Gesamtstickstoff	CO durch Bunsen'sche Bestimmung	N durch Bunsen'sche Bestimmung	CO:N = 100:	Alcalenzabnahme als Normal-lauge	Spec. Gew. des Harns	S:N =
11. Juni	0	0.246	3.954	nicht bestimmt			—	1012.5	16.1
12. »	0	0.246	3.976	dto.			—	1012.5	
13. »	6 g Harnsäure — 30 Brod	0.2307	4.642	4.614	4.569	99.0	32 cem.	1015	19.7
14. »	dto.	0.2307	5.040	4.829	4.708	97.8	32 »	1016	
15. »	0	0.2563	4.543	4.540	4.405	97.0	19.2	1014	18.1

Die Betrachtung der Tabelle ergibt Folgendes:

1. An den Harnsäuretagen, sowie am 15., hat die N-Ausscheidung gegenüber den vorhergehenden Hungertagen zugenommen. Diese Zunahme kann nicht vom gesteigerten Eiweisszerfall abhängen, denn die S-Ausscheidung ist nicht gesteigert, sie muss vielmehr von der eingeführten Substanz herrühren. Wenn man den 15. als noch unter dem Einfluss der Harnsäure stehend ansieht, was ohne Zweifel der Fall ist, so sind an 3 Tagen ausgeschieden Gesamt-N: 14,225 g. Die Ausscheidung an den beiden vorhergehenden Tagen ist 7,930 g, für 3 Tage würde sie also betragen 11,895, also sind an den Harnsäuretagen 2,33 N mehr ausgeschieden. An diesem Plus ist das eingeführte Brod und die Harnsäure beteiligt. Eine Notiz über den N-Gehalt des Brodes finde ich leider nicht, es stammte aus derselben Quelle, wie das in meiner Arbeit in dieser Zeitschrift Bd. 4 S. 108 erwähnte. Dieses Brod enthielt nur 0,7022% N, es wären also, selbst bei der Annahme, dass aller N desselben resorbirt ist, was natürlich nicht zutrifft, 0,4213 g N auf das Brod zu rechnen, somit auf die Harnsäure 1,909 N. Eingeführt sind in 12 g Harnsäure 4 g N, somit sind 47,7% der Harnsäure resorbirt.

2. In welcher Form ist der Stickstoff der Harnsäure ausgeschieden? Die Quantität der aus dem Harn abgespaltenen CO-Gruppe liegt dem Werth für den Gesamt-N ziemlich nahe, ebenso die Quantität des Ammoniaks bei der Bunsen'schen Bestimmung und das Verhältniss von CO:N nähert sich dem

Verhältniss 1:1. Man kommt danach zu dem Schluss, dass der N der Harnsäure im Wesentlichen als Harnstoff ausgeschieden ist.

3. Dieser Schluss sollte nun durch die direkte Bestimmung des Harnstoffs bekräftigt werden. Je 50 ccm. Harn wurden eingedampft, der Harnstoff als salpetersaurer gefällt, abfiltrirt, mit Salpetersäure nachgewaschen und abgepresst, der salpetersaure Harnstoff dann mit BaCO_3 zersetzt, auf 50 ccm. aufgefüllt, 10 ccm. mit Quecksilberlösung titirt.

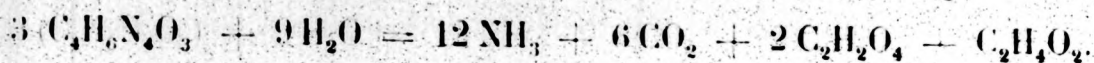
Es wurden gebraucht für den Harnstoff des Harns am

11.	14,1 ccm.
12.	14,4 "
13.	16,3 "
14.	18,1 "
15.	16,6 "

Es ist also in der That an den Harnsäuretagen mehr gebraucht und zwar ungefähr soviel mehr, als der Mehrausscheidung von N entspricht. Dies stützt den Schluss, dass der N der Harnsäure im Wesentlichen als Harnstoff ausgeschieden ist.

Mit dieser Annahme steht nun aber die Alkaleszenzabnahme in einem gewissen Widerspruch. Die Alkaleszenzabnahme ist an den Harnsäuretagen erheblich grösser, als ich sie sonst unter ähnlichen Verhältnissen beobachtet habe: in früheren Versuchen betrug die Alkaleszenzabnahme für die 7,5 ccm. Harn nur 2,6—3,0 ccm. $\frac{1}{10}$ Lauge, hier dagegen 6 resp. 3,6 ccm. Es muss sich also beim Erhitzen Säure gebildet haben. Es lag sehr nahe, diese Erscheinung auf die Gegenwart von Allantoin im Harn zu beziehen, das ich früher im Harn gefunden habe und das auch im vorliegenden Fall durch Abdampfen des Harns etc. zu erhalten war, anscheinend allerdings nicht in sehr erheblicher Quantität.

Nach den Angaben von Ad. Claus¹⁾ zersetzt sich Allantoin beim Kochen mit Kalilauge nach der Gleichung:



¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. VII. S. 226.

Es war denkbar, dass das Erhitzen mit alkalischer Chlorbaryumlösung in derselben oder in ähnlicher Weise einwirkt. Dies musste durch Versuche festgestellt werden.

Versuch I.

0,2620 Allantoin wurden mit 15 ccm. einer etwas stark alkalischen Chlorbaryumlösung, von der 15 ccm. 54,8 $\frac{1}{10}$ -Normal-säure zur Neutralisirung brauchten, eingeschlossen und 4 Stunden auf 220—230° erhitzt. Nach dem Erhitzen und Erkalten wurde der Barytniederschlag auf dem Filter gesammelt, gegläht und gewogen. Das Filtrat wurde zuerst mit $\frac{1}{10}$ -Säure titirt, dann das Ammoniak durch Kochen mit Natronlauge ausgetrieben und bestimmt. Aus dem sorgfältig ausgespülten Rohr wurde mit verdünnter Salzsäure das noch anhängende Baryumcarbonat gelöst, die Lösung mit Schwefelsäure gefällt etc.

Das Ergebniss war folgendes:

- a) Die Alkaleszenz ergab sich zu 27,0 ccm. $\frac{1}{10}$ -Alkali, also die Abnahme = 27,8 ccm.
- b) Es wurden erhalten 0,8195 BaCO_3 und 0,045 BaSO_4 . Daraus berechnet sich die CO-Gruppe zu 0,1698 = 44,64% des Allantoins.
- c) Das Ammoniak sättigte 63,45 ccm. $\frac{1}{10}$ -Säure, entsprechend 33,9% N des angewandten Allantoins.

Versuch II.

0,3270 g Allantoin ebenso behandelt.

- a) Alkaleszenz nach dem Erhitzen 22,1 ccm., also Abnahme 32,7 ccm.
- b) Der Barytniederschlag wurde in diesem Falle nach dem Auswaschen in Salzsäure gelöst und durch Schwefelsäure gefällt. Erhalten 1,2175 BaSO_4 = 0,1463 CO-Gruppe = 44,74%.
- c) Das NH_3 im Filtrat von BaCO_3 entsprach 0,1106 N = 33,82% des Allantoins.

Versuch III.

0,370 g Allantoin ebenso behandelt.

- a) Alkaleszenz nach dem Erhitzen 17,5 ccm., also Abnahme 37,3 $\frac{1}{10}$ -Lauge.
- b) Barytniederschlag ebenso behandelt wie im zweiten Versuch. BaSO_4 erhalten 1,4015 g = 0,16842 CO-Gruppe = 45,62%.
- c) NH_3 -Bestimmung ergab 0,12502 N = 33,78%.

Die Alkaleszenz hatte also in allen 3 Versuchen, entsprechend der Voraussetzung, erheblich abgenommen. Dass hierbei kein Zufall obwalten kann, ergibt sich aus der constanten Relation zwischen der Quantität des Allantoins und der Alkaleszenzabnahme. Dividirt man die Zahl der $\frac{1}{10}$ cem. Normalnatron durch die Quantität des Allantoins, so erhält man in

Versuch I: 10,6,

II: 10,0,

III: 10,1

oder, mit anderen Worten: 0,1 g Allantoin bildet bei der Einwirkung der alkalischen Chlorbaryumlösung 1,02 cem. Normal-säure. Das ist nun allerdings weit mehr, als die Claus'sche Umsetzungsgleichung an Essigsäure ergibt.

Nach dieser bilden 474 g Allantoin 60 g Essigsäure, die obigen Bestimmungen ergeben dagegen 290,09 g, also fast 5 Mal soviel. Es liegt sehr nahe, diese Säurebildung auf die Oxalsäure zu beziehen. Thatsächlich bildet sich Oxalsäure. In Versuch II und III wurde das Filtrat vom Baryumsulfat mit Ammoniak schwach alkalisirt, mit Essigsäure angesäuert, dann mit Gypslösung versetzt: In beiden Fällen schied sich oxal-saurer Kalk aus.

Nach der Claus'schen Umsetzungsgleichung würden 3 Moleküle Allantoin 1 Molekül Essigsäure und 2 Moleküle Oxal-säure, also 5 Aequivalente Säure bilden. Dem entspricht die thatsächlich beobachtete Alkaleszenzabnahme sehr annähernd. Nach der Umrechnung auf Essigsäure hätten statt der oben gefundenen 290,1 g 300 g gebildet werden müssen.

Es fragt sich nun, ob sich in der That so grosse Mengen Oxalsäure bilden. Zur Entscheidung dieser Frage wurden 0,3321 Allantoin mit der früher benutzten, stark alkalischen Chlorbaryumlösung erhitzt und die Quantität der gebildeten Oxalsäure bestimmt. Dabei musste natürlich auch das alkalische Filtrat berücksichtigt werden, da anzunehmen war, dass auch dieses Oxalsäure enthalten werde. Einerseits ist der oxalsäure Baryt ja merklich löslich in Wasser, andererseits

war anzunehmen, dass bei der hohen Temperatur eine partielle Umsetzung des gebildeten Baryumoxalats mit der alkalischen Lösung stattfinden muss. Das alkalische Filtrat vom Barytniederschlag sammt den ersten Waschwässern wurde mit Salzsäure angesäuert, mit CaCl_2 versetzt, zum Sieden erhitzt: Es blieb dabei klar. Die heisse Flüssigkeit wurde mit NH_3 alkalisiert, dann wieder mit Essigsäure ganz schwach angesäuert. Der ausgefällte oxalsaure Kalk wurde abfiltrirt, gewaschen, geglüht und gewogen. Erhalten 0,0201 CaO.

Das auf dem Filter befindliche BaCO_3 wurde in verdünnter Salzsäure gelöst, mit welcher vorher das Rohr ausgespült war, und ebenso behandelt. Erhalten 0,0139 CaO, also zusammen 0,0340 CaO, entsprechend 0,0546 g Oxalsäure = 16,44%. Nach der Claus'schen Umsetzungsgleichung müsste das Allantoin aber 37,97% seines Gewichtes Oxalsäure liefern, es ist also noch nicht die Hälfte der erfordernten Quantität erhalten worden. Daraus geht hervor, dass entweder die Claus'sche Umsetzungsgleichung nicht richtig ist oder die alkalische Chlorbaryumlösung auf Allantoin anders wirkt wie Kalilauge. Wie dem auch sein mag, jedenfalls ist die Oxalsäurebildung vorläufig zur quantitativen Allantoinbestimmung nicht zu brauchen: dagegen ist sie sehr wohl brauchbar zum qualitativen Nachweis. Sie wurde hierzu mehrmals in den weiter unten mitzutheilenden Versuchen mit Harnsäurefütterung benutzt. Ebenso gelang es, in einem Hundeharn nach Fleischfütterung Allantoin auf diesem Wege nachzuweisen; was nicht Wunder nehmen kann, nachdem ich schon früher constatirt habe, dass der Harn mancher Hunde reichlich Allantoin enthält. Es ist vielleicht nicht ohne Interesse, dass ich bei diesen Versuchen zum Nachweis der Oxalsäure schon das Ausschütteln mit Aether angewendet habe.

Werfen wir nun noch einen Blick auf die anderweitige Zersetzung des Allantoins durch die alkalische Chlorbaryumlösung.

1. N in Form von NH_3 ist abgespalten: 33,9%, 33,82%, 33,78%. Diese Zahl nähert sich so sehr dem N-Gehalt des

Allantoins = 35,44%, dass man wohl annehmen darf, dass der Stickstoff vollständig abgespalten ist. Das Deficit erklärt sich leicht dadurch, dass für die NH_3 -Bestimmung in diesem Falle keine besondere Röhre angewendet ist, sondern das alkalische Filtrat vom Barytniederschlag zur NH_3 -Bestimmung verwendet wurde, und zwar nachdem noch eine Alkaleszenzbestimmung an demselben gemacht war. Dabei sind natürlich kleine Verluste unvermeidlich.

Was die CO-Gruppe betrifft, so wurden als abgespalten gefunden: 44,64%, 44,74%, 45,62%, im Mittel 45,0% des Allantoins. Nach der Claus'schen Umsetzungsgleichung würde 1 Molekül Allantoin 2 Moleküle CO in Form von CO_2 abspalten = 35,44%, also CO : N in dem Verhältniss von 1 : 1 stehen. Dieses Verhältniss hat Schöndorf¹⁾ bei seinen Versuchen über die Zersetzung des Allantoins durch alkalische Chlorbaryumlösung in der That gefunden. Der Unterschied erklärt sich durch die Verschiedenheit der Methode. Schöndorf hat, entsprechend der von Pflüger eingeführten Modification, den Gehalt des bei der Bunsen'schen Bestimmung erhaltenen Barytniederschlages an Kohlensäure direkt durch Austreiben mit Säuren und Messen des Gases bestimmt. Er hat also nur die wirklich gebildete CO_2 erhalten, während in meinen Versuchen auch die bei der Umsetzung gebildete Oxalsäure zum Theil als CO_2 erschien. Unzweifelhaft ist also seine bezw. Pflüger's Methode dem älteren Verfahren bedeutend überlegen und man wird sie namentlich in allen Fällen anwenden müssen, in denen auch nur die entfernte Möglichkeit vorliegt, dass der Barytniederschlag nicht allein aus BaCO_3 besteht. Streng genommen, ist dieses niemals ganz der Fall oder wenigstens höchst selten, denn der betreffende Niederschlag löst sich nie oder höchst selten ganz klar in verdünnter Salzsäure, meistens bleiben Spuren von Kieselsäure,²⁾ bei der Ausführung von Harn vielleicht auch von BaSO_4 , ungelöst; ja, es lässt sich, wenigstens bei Hundeharn nach Fleischfütterung,

1) Pflüger's Arch., Bd. 62, S. 34.

2) Mitunter durch organische Substanz verunreinigt.

wie oben bereits erwähnt, auch Oxalsäure in ihm nachweisen und man erhält bei der Analyse des Niederschlages ein Deficit an CO_2 .

0,675 g eines solchen, aus Hundeharn erhaltenen, bei 130° getrockneten Niederschlages gab 0,1455 CO_2 (im Kohlensäureapparat durch Gewichtsverlust bestimmt) = 21,35 % . Dagegen lieferten 0,676 g reines Baryumcarbonat 0,1522 CO_2 = 22,51 % gegenüber dem berechneten Gehalt von 22,33 % .

Rechnet man alle Oxalsäure auf CO um, so hätte das Allantoin 59,07 % liefern müssen; der oben gefundene Werth = 45,0 % bleibt sehr erheblich dahinter zurück. Das ist erklärlich, da ja lange nicht alle Oxalsäure im Niederschlag steckt, die Abspaltung auch nicht den theoretischen Werth zu erreichen scheint, auffallend aber ist, dass in allen Versuchen mit Allantoin eine sehr nahe übereinstimmende Quantität von scheinbar abgespaltenem CO gefunden wurde. Rechnet man rein empirisch das Verhältniss von CO : N, so ergibt sich dasselbe gleich 100 : 78,75. Nach dieser Richtung hin muss sich also auch in dem nach Harnsäurefütterung entleerten Harn diese Relation ändern.

Um die Unklarheiten, welche der erste Harnsäureversuch gelassen hatte, womöglich zu beseitigen, schien es mir wünschenswerth, noch einen zweiten Versuch am Hund von längerer Dauer mit der schon bei früheren Versuchen angewendeten Unterernährung anzustellen. Der Hund (weiblich) von 23¹/₂ kg Körpergewicht erhielt am 7. und 8., nach vorausgegangenem gemischten Futter, Brod und Milch, dann am 9. und allen folgenden Tagen pro Tag 150 g Brod, 50 g condensirte Milch, 50 g Speck und 300 ccm. Wasser (200 ccm. Vormittags mit dem Futter, 100 ccm. Abends). Der Harn wurde durch Katheterisiren entleert. Um mir die ausserordentlich grosse Arbeitslast, welche die vielen Bestimmungen machte, wenigstens etwas zu erleichtern, bestimmte ich dieses Mal nicht den Gesamtschwefel, sondern die Schwefelsäure. Die gefundenen Werthe sind in Tabelle II enthalten.

Datum	Körpergewicht in Kilo	Harnsäure mit dem Futter	Spec. Gew. des auf 400ccm. aufgefüllten Harns	Schwefel-säure	Gesamt-N	Bunsen'sche Bestimmungen				
						CO	N	CO:N= 100:	Alkaliesenz- abnahme pro Tag in cem. Normalnatrium	N als präformirtes Ammoniak.
11	nicht bestimmt	—	1018	nicht bestimmt	3.62	3.482	3.397	97.56	15.46	nicht bestimmt
12	23.60	—	1016	0.384	3.30	3.039	3.069	100.98 ?)	13.86	0.173
13	23.58	—	1012	0.375	3.25	2.954	verloren	—	14.93	nicht bestimmt
14	23.32	10 g	1021	0.408	4.51	4.328	4.222	97.55	34.66	0.362
15	23.20	14	1017	0.427	4.26	3.907	3.808	97.47	38.90	0.278
16	23.27	—	1017	0.429	3.64	3.627	nicht bestimmt	—	16.0	0.262
17	23.24	—	1014	0.411	3.42	3.392	3.319	97.85	13.33	0.253
18	23.20	—	1013.5	0.418	3.42	3.369	3.270	97.03	nicht bestimmt	0.253
19	23.15	—	1013.5	0.3895	3.20	3.097	2.923	94.38		nicht bestimmt
20	23.10	8 g	1015	0.397	3.86	3.972	3.599	90.61	34.66	0.241
21	22.88	6	1015	0.368	3.58	3.632	3.360	92.51	24.0	0.202

Die nähere Betrachtung der Tabelle ergibt Folgendes:

1. Resorption der Harnsäure. — In der Tabelle sind 7 Tage ohne Harnsäure, 4 Tage mit Harnsäure. An den 7 Tagen betrug die Summe der Gesamt-N-Ausscheidung 23,85 g = 3,407 pro Tag, also an 4 Tagen 13,628 g, an den 4 Harnsäuretagen 16,21 g. Gegenüber den 4 Normaltagen ergibt sich ein Plus von 2,582 g, welche unter der Annahme, dass die Eiweisszersetzung sich nicht geändert hat, die im Wesentlichen zutreffen wird, auf die eingeführte Harnsäure zu beziehen sind. Harnsäure ist eingeführt 38 g, entsprechend 12,667 g N, somit ist nur ein verhältnissmässig kleiner Theil, nämlich 20,3% oder rund $\frac{1}{5}$ zur Resorption gelangt.¹⁾

2. In welcher Form ist der N der Harnsäure zur Ausscheidung gelangt? Die aus dem Harnstoff stammende, bei der

¹⁾ Ich verkenne nicht, dass diese Rechnung nur eine bedingte Geltung beanspruchen kann: sie ist wahrscheinlich für die Harnsäure zu unzulässig, da der Versuch wohl etwas zu früh abgebrochen ist, andererseits könnte man nach der Schwefelsäureausscheidung eine leichte Steigerung des Eiweisszerfalles annehmen.

Bunsen'schen Bestimmung als CO_2 auftretende CO-Gruppe beträgt an 7 Normaltagen 22,96 g, also pro Tag 3,28, in 4 Tagen 13,12 g. An den 4 Harnsäuretagen sind ausgeschieden 15,839 g CO-Gruppe, die Differenz beträgt 2,719 g, sie ist also etwas grösser, wie die aus der N-Bestimmung abgeleitete, was wohl auf Beobachtungsfehler zurückzuführen ist.

Berechnet man andererseits den bei der Bunsen'schen Bestimmung als NH_3 abgespaltenen Stickstoff, so ergibt sich Folgendes: An 5 Normaltagen sind ausgeschieden 15,978 g resp. pro Tag 3,1956, also an 4 Tagen 12,782, an den 4 Harnsäuretagen 14,989 g, die Differenz ist 2,207. Diese Zahl ist erheblich niedriger, als die oben für die CO-Gruppe berechnete. Das Verhältniss von CO:N würde sich auf 100:81,16 berechnen. Diese Relation spricht dafür, dass ein erheblicher Theil der Harnsäure zu Allantoin oxydirt und als solches ausgeschieden ist, denn dieses lieferte in meinen Versuchen CO und N in dem Verhältniss von 100:78,75. Dass in der That erhebliche Mengen von Allantoin im Harn enthalten sein müssen, dafür spricht auch die starke Abnahme der Alkalescenz. Allerdings beweist sie wieder etwas zu viel. Es berechnet sich an den 4 Harnsäuretagen ein Plus von neugebildeter Säure gegenüber den Normaltagen = 73,36 cem. Normalsäure. Da nach der früheren Bestimmung 0,1 Allantoin 1,02 Normalsäure bildet, so würden hiernach im Harn 7,19 Allantoin enthalten sein müssen. Diese entsprechen 2,548 g N, also mehr als oben als Mehrausscheidung berechnet. Danach würde sich aus der Harnsäure nur Allantoin bilden und gar kein Harnstoff, was mit dem Ergebniss der ersten Versuchsreihe in Widerspruch steht und auch mit den Zahlen, welche das Verhältniss von CO und N angeben, nicht ganz in Einklang steht. Wie dem nun auch sein mag, jedenfalls enthält der Harn viel Allantoin, das nach einfachem Eindampfen des Harns direkt herauskrystallisirte.

Als Gesamtergebniss ergibt sich bezüglich des Verhaltens der per os eingeführten Harnsäure beim Hund Folgendes:

Die Harnsäure wird zu einem wechselnden Bruchtheil resorbirt. Von der resorbirten Harnsäure geht ein erheblicher

Bruchtheil in Allantoin über, ein anderer in Harnstoff. Die Quantität der resorbirten Harnsäure hing in den Versuchen nicht von der eingeführten Menge ab, denn im ersten Versuch, in welchem pro Tag nur 6 g Harnsäure gegeben waren, wurde, nach der Mehrausscheidung von Stickstoff berechnet, 3,036 g resorbirt, im zweiten Versuch trotz der Steigerung der Dosis der eingeführten Harnsäure auf 14 g nur 2,424 g. Im Ganzen wurden im ersten Versuche mindestens 47,7% der eingeführten Harnsäure resorbirt, im zweiten 20,3%.

B. Versuche an Kaninchen.

Versuch I. Kaninchen von ca. 2500¹⁾ g Körpergewicht erhält pro Tag 30 g Brod und 100 g Kartoffeln.

Erste Periode = Normalperiode am 3., 4., 5., 6. Juni.

Der Harn dieser Tage (310 cem.) wird auf 400 cem. aufgefüllt und folgende Bestimmungen ausgeführt:

1. Gesamtstickstoff. 10 cem. erfordern 17,2 cem. $\frac{1}{4}$ Säure = 2,408 N.

2. Gesamt-S durch Schmelzen mit Salpetermischung aus 50 cem. Erhalten 0,2006 BaSO₄ = 1,6048 in 400 cem. = 0,2204 S

3. Bunsen'sche Bestimmungen.

a) Erhaltenes BaSO₄ (aus 7,5 cem. Harn) 0,347 g = 2,224 CO für 400 cem.

b) Alkaleszenzabnahme. 15 cem. des Filtrats = 7,5 Harn erfordern vor dem Erhitzen 8,2 cem. $\frac{1}{10}$ Säure, nach dem Erhitzen 5,3, also Abnahme 2,9 cem. $\frac{1}{10}$ Säure, also für 400 Alkaleszenzabnahme 15,46 cem. Normalnatron.

Zweite Periode: 7., 8., 9., 10. Juni. Dasselbe Futter, ausserdem 12 g Harnsäure im Brod eingeknetet. Das Brod wird nicht vollständig gefressen, ein Theil verstreut, also auch nicht alle Harnsäure verzehrt. Harn 380 cem., aufgefüllt zu 400 cem.

1. Gesamt-N. 10 cem. erfordern 31,4 cem. $\frac{1}{4}$ Normalsäure = 4,396 N.

2. Gesamt-S. 50 cem. gaben 0,173 BaSO₄ = 0,191 S in 400 cem.

3. Bunsen'sche Bestimmungen.

a) Erhaltenes BaSO₄ aus 7,5 cem. 0,681 = 3,961 g CO in 400.

b) Alkaleszenzabnahme 4,2 cem. $\frac{1}{10}$ = 21,86 cem. Normalnatron für die ganze Quantität.

¹⁾ oder 2300?

Aus dem Versuch ergibt sich Folgendes:

1. In Periode I sind 2,408 g Gesamt-N ausgeschieden, in Periode II 4,396 g, somit ein Plus von 1,988 g. Dieses Plus ist auf die eingeführte Harnsäure zu beziehen, da die Schwefelausscheidung in II nicht grösser war, sondern sogar kleiner, wie in I, nämlich 0,191 gegenüber 0,202 in I, der Eiweisszerfall also nicht erhöht. Es sind also mindestens 1,988 g N auf die Harnsäure zu beziehen. In den dem Thier zum Fressen vorgelegten 12 g Harnsäure sind 4 g N enthalten. Da ein erheblicher Theil der Harnsäure nicht gefressen ist, so ist mindestens die Hälfte resorbiert.

2. Die stattgehabte Resorption geht auch aus dem Verhältniss von S : N hervor. S : N betrug

in Periode I 1 : 10,9

» » II 1 : 22,9

3. In welcher Form ist die Harnsäure ausgeschieden? Das Plus an durch die Bunsen'sche Bestimmung abgespaltener CO-Gruppe in Periode II gegenüber Periode I beträgt 1,737 g, somit ist der grösste Theil der Harnsäure augenscheinlich in Form von Harnstoff ausgeschieden.

4. Die Alkaleszenzabnahme in der Vorperiode beträgt 15,46 ccm. Normallauge, in der Harnsäureperiode 21,86, sie ist also in der letzteren um 6,4 ccm. grösser. Die Erhöhung der Alkaleszenzabnahme deutet auf Allantoingehalt des Harns hin, durch Eindampfen des Harns konnte solches aber nicht erhalten werden.

Versuch II.

In diesem Versuch ist ausser den früheren Bestimmungen auch noch die Bestimmung der Harnsäure nach der Silbermethode ausgeführt. Von dem Gesamt-N ist in diesem Versuch abgesehen, dagegen bei der Bunsen'schen Bestimmung nicht nur die abgespaltene CO₂, sondern auch das abgespaltene NH₃ bestimmt, um die Schlussfolgerung, dass der bei der Bunsen'schen Bestimmung zersetzte Körper Harnstoff sei, noch weiter zu sichern. Zum Versuch diente ein Kaninchen

von 1900 g. Dasselbe erhielt pro Tag 150 g Kartoffeln, welche jedoch in der späteren Zeit des Versuches nicht vollständig aufgefressen wurden, und 20 g Brod. Das Brod sollte ursprünglich, wie in dem ersten Versuch, zur Aufnahme der Harnsäure dienen, es wurde indessen doch davon abgesehen und die Harnsäure, in Wasser suspendirt, mit der Schlundsonde eingespritzt.

Periode I. 29/9., 30/9., 1/10. Harn schwach mit Salzsäure angesäuert, auf 400 ccm. gebracht, stets filtrirt.

1. Bunsen'sche Bestimmungen.

a) Aus 7.5 erhalten 0.2478 $\text{BaSO}_4 = 1.486 \text{ CO}$ für 400 ccm. Harn.

b) NH_3 -Bestimmung aus 7.5 ccm. = 15 ccm. $\frac{1}{4}$ Säure vorgelegt, gebunden 7.0 ccm. = 1.36 N. $\text{CO} : \text{N} = 100 : 92.2$

c) Alkaleszenz vorher 1.95 ccm. $\frac{1}{4}$ Säure, nach dem Erhitzen 1.10, Abnahme 0.85 = 11.33 ccm. Normalnatron für Periode I.

2. Gesamt-S. 50 ccm. gaben 0.119 $\text{BaSO}_4 = 0.1309 \text{ S}$ in 400 ccm.

3. Harnsäure. 200 ccm. mit ammoniakalischer Magnesiamischung auf 300. Vom Filtrat 250 ccm. zur Bestimmung. Diese gaben 0.0192 Harnsäure, also die ganze Quantität 0.0461 g.

Periode II. 2.—4/10. Harn auf 400 ccm.

1. Bunsen'sche Bestimmungen.

a) BaSO_4 0.212 = 1.357 CO in 400 ccm.

b) NH_3 missglückt.

c) Alkaleszenzabnahme 0.20 ccm. $\frac{1}{4}$ Alkali.

2. Gesamt-S. 50 ccm. gaben 0.0654 $\text{BaSO}_4 = 0.0719 \text{ S}$ in Periode II.

3. Harnsäure ebenso wie in I. Erhalten 0.0106 g = 0.0254 in II.

Die niedrigen Zahlen in Periode II deuten darauf hin, dass vielleicht Verluste beim Sammeln des Harns stattgefunden haben.

Periode III. Harnsäurefütterung.

Es werden pro Tag 3 g Harnsäure in Wasser aufgeschwemmt mit der Schlundsonde eingespritzt. Dabei kleiner Verlust. Harn über 400 ccm., daher auf 500 ccm. aufgefüllt.

1. Bunsen'sche Bestimmungen.

a) BaSO_4 aus 7.5 ccm. 0.4635 = 3.708 CO in Periode III.

b) NH_3 erfordert 14.25 ccm. $\frac{1}{4}$ Säure = 3.325 N.

c) Alkaleszenzabnahme 0.5 ccm. $\frac{1}{4}$ Alkali, im Ganzen 8.53 ccm. Normalalkali.

2. S in 50 ccm. 0.036 BaSO_4 (?) = 0.0495 S in Periode III.

3. Harnsäure, wie vorher 0.078 g.

In nachfolgender kleinen Tabelle sind die gefundenen Werthe zusammengestellt.

Periode	Bunsen'sche Bestimmung			Alkaleszenz- abnahme in cem. Normalkali	Gesamt-S	Harnsäure
	CO	N	CO : N = 100 :			
I	1.486	1.306	92.2	11.33	0.1399	0.0468
II	1.357	verloren	—	2.66	0.0719	0.0254
III	3.708	3.325	89.6	8.53	0.0495	0.0780

Aus den Zahlen ergibt sich Folgendes:

1. In der Vorperiode II beträgt die CO-Gruppe im Harn 1,357 g, in der Harnsäureperiode 3,708, also 2,351 g mehr. 2,351 CO entspricht 5,04 g Harnstoff, die sich aus der eingeführten Harnsäure gebildet haben, entsprechend 7,053 Harnsäure. Von 9 g mit der Schlundsonde eingeführter Harnsäure sind also über 7 g in Harnstoff übergegangen, jedoch ist diese Zahl 9 g nur approximativ, da kleine Verluste bei der Einführung stattgefunden haben. Wieviel von der eingeführten Harnsäure resorbiert ist, lässt sich aus diesem Grunde und da die Gesamt-N-Bestimmung fehlt, nicht genau sagen. Jedenfalls aber steht soviel fest, dass der grösste Theil der eingeführten Harnsäure resorbiert und dieser grösstentheils in Harnstoff übergegangen ist.

2. Sehr auffällig ist das fortdauernde Sinken der Schwefelausscheidung von 0,1309 in Periode I auf 0,0719 in II und schliesslich 0,0495 in III. Jedenfalls geht daraus hervor, dass der Eiweisszerfall keine Steigerung erfahren hat, weitere Schlüsse möchte ich nicht daran knüpfen.

3. Das Plus der Alkaleszenzabnahme in Periode III gegenüber Periode II beträgt 5,17 cem. (in Periode I scheint irgend ein Versehen vorgefallen zu sein). Dasselbe deutet auf Allantoinbildung hin.

4. Die Harnsäureausscheidung betrug in

Periode I 0,0461

II 0,0254

III 0,0780

Man kann daraus wohl schliessen, dass ein kleiner Bruchtheil der resorbierten Harnsäure unverändert ausgeschieden wird.

Das Verhalten von per os eingeführter Harnsäure bei Kaninchen würde sich also folgendermassen zusammenfassen lassen.

Per os eingeführte Harnsäure wird bei Kaninchen grösstentheils resorbirt.¹⁾ Sie geht, ohne eine Stoffwechselstörung zu bewirken und ohne Symptome zu verursachen, zum ganz überwiegenden Theil in Harnstoff über, ein kleiner Theil wird unverändert ausgeschieden, ein kleiner Theil geht vielleicht in Allantoin über.

1) Die Quantität der resorbirten Harnsäure ist beim Kaninchen so gross, dass man wohl daran denken kann, dass ein Theil der Harnsäure im Darmkanal unter NH_3 -Bildung zersetzt wird, dieses dann resorbirt wird und im Organismus in Harnstoff übergeht.

Analytische Belege.

Hundeversuch I.

Datum	Bunsensche Bestimmungen in 7,5 ccm. Harn			BaSO ₄ aus 50 bzw. 100 ccm. Harn
	BaSO ₄	Das NH ₃ erforder- t 1, Normal- säure	Alkalescenz- abnahme	
11.	—	—	—	} 0.448
12.	—	—	—	
13.	0.720	61.2	6.0	} 0.420
14.	0.7535	62.9	6.0	
15.	0.709	59.0	3.6	

Hundeversuch II.

Datum	BaSO ₄ aus 100 cem. Harn	Bunsen'sche Bestimmungen in 7.5 cem. Harn			
		Erhaltenes BaCO ₃	Erhaltenes ¹⁾ BaSO ₄	Das NH ₃ bindet ¹ / ₁₀ Säure	Alkaleszenz- abnahme in cem. ¹ / ₁₀ Lauge
11.	—	0.2015	0.3050	45.5	2.9
12.	0.228	0.2225	0.208	41.1	2.6
13.	0.223	0.1986	0.2261	—	2.8
14.	0.2425	0.4290	0.1595	56.55	6.5
15.	0.2535	0.386	0.153	51.0	7.3
16.	0.255	0.281	0.2335	—	3.0
17.	0.247	0.242	0.243	44.55	2.5
18.	0.2545	0.250	0.230	43.80	—
19.	0.2315	0.1765	0.272	39.15	—
20.	0.236	0.332	0.227	48.2	6.5
21.	0.2185	0.354	0.148	45.0	4.5

¹⁾ Es wurde in diesem Versuch vorgezogen, das durch Ausspülen des Rohres erhaltene BaCO₃ für sich zu bestimmen, weil sonst die Quantität des BaSO₄ zu gross gewesen wäre und dieser Umstand das Auswaschen erschwert hätte.