

Über das Verhalten des Allantoins im Tierkörper.

Von

Dr. A. M. Luzzatto, Privatdozent in Padua.

(Aus dem chem. Laboratorium des pathologischen Instituts zu Berlin.)

Der Redaktion zugegangen am 29. April 1903.

Das Verhalten des in den Organismus eingeführten Allantoins ist noch wenig untersucht, obwohl es nach verschiedenen Richtungen hin Interesse verdient, namentlich von dem Gesichtspunkt aus, daß sich verschiedene Tierklassen in bezug auf das Allantoin sehr verschieden zu verhalten scheinen.

Bei Hunden gehört das Allantoin bei Fütterung mit Fleisch oder Fleisch mit Fett, wenn nicht zu den konstanten, so doch zu den nicht selten vorkommenden Harnbestandteilen. E. Salkowski¹⁾ fand dasselbe zweimal, während er es siebenmal vermißte. In dem einen der beiden positiven Fälle wurde durch bloßes Eindampfen des Harns und 4 Tage Stehenlassen, Waschen der ausgeschiedenen Krystalle durch Dekantieren und Umkrystallisieren aus heißem Wasser nicht weniger als etwas über 0,8 g Allantoin in analysenreinem Zustand gewonnen und durch vollständige Elementaranalysen identifiziert. In einem zweiten Falle lieferte der 24stündige Harn eines Hundes 0,281 g Allantoin. Daß der Harn der anderen untersuchten Hunde kein Allantoin enthielt, kann natürlich nicht behauptet werden, da nicht festgestellt ist, bis zu welcher Menge das sehr einfache Verfahren positive Resultate liefert. Salkowski erwähnt in der angegebenen Arbeit, daß schon früher von Meissner Allantoin im Hundeharn gefunden, seine Angaben aber nicht durch Analysen ge-

¹⁾ Ber. der deutsch. chem. Ges., Bd. 11, S. 501 (1878).

stützt sind, vermutlich weil die erhaltene Quantität Allantoin hierzu nicht ausreichte. Meissner selbst schätzte sie auf einige Centigramm den Tag. Schon vor Meissner haben Frerichs und Städeler¹⁾ ansehnliche Quantitäten dieses Körpers aus dem Harn von Hunden dargestellt, denen künstlich Störungen der Respiration verursacht waren. Leider sind keine Versuche darüber angestellt worden, ob der Harn nicht schon vorher Allantoin enthielt, sodaß die Abhängigkeit von der Respirationsstörung zweifelhaft bleibt. Frerichs und Städeler selbst äußern Zweifel in dieser Beziehung.

In großen Mengen tritt Allantoin im Harn konstant auf, wenn man Hunde mit Harnsäure füttert. Die ersten Angaben hierüber hat wohl E. Salkowski²⁾ gemacht. Salkowski schloß auf die Gegenwart desselben im Harn aus den eigentümlichen Ergebnissen der von ihm modifizierten Bunsenschen Methode bei Anwendung auf den betreffenden Harn. Dieselben stimmten zwar im übrigen mit der Annahme überein, daß die Harnsäure in Harnstoff übergegangen sei, abweichend aber von dem sonstigen Verhalten des Harns hatte sich bei der Erhitzung mit alkalischer Chlorbaryumlösung eine nicht unbeträchtliche Quantität Säure gebildet. Da das Allantoin nach der Angabe von A. Claub³⁾ beim Erhitzen mit Kalilauge Oxalsäure und Essigsäure liefert, so lag es nahe, anzunehmen, daß der Harn Allantoin enthalten habe und sich aus diesem beim Erhitzen mit alkalischer Chlorbaryumlösung im zugeschmolzenen Rohr Säuren gebildet haben mochten. Diese Vermutung wurde durch den Nachweis des Allantoins im Harn bestätigt. Schon beim Eindampfen des Harns auf $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{8}$ des Volumens krystallisierte im Laufe eines Tages Allantoin aus, ja, an einigen Tagen trat sogar Allantoin in Form eines Sedimentes auf.

Aus dem Harn eines Hundes, der 8 g Harnsäure, auf 2 Tage verteilt, bekommen hatte, wurden 1,42 g Allantoin er-

1) Arch. f. Anat. u. Phys., 1854. S. 393.

2) Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. 9, S. 719 (1876)

3) Ber. der deutsch. chem. Ges., Bd. 7, S. 226.

halten. In neuerer Zeit ist E. Salkowski¹⁾ noch einmal auf diese Frage zurückgekommen und hat aufs neue konstatiert, daß der Harn nach Harnsäurefütterung reichlich Allantoin enthält.

Ganz im Einklang damit fand Minkowski²⁾ Allantoin, selbst in Sedimentform, im Harn eines mit Thymusdrüse gefütterten Hundes, welche nach der Entdeckung von Weintraud eine erhebliche Steigerung der Harnsäureausscheidung bewirkt. Seine Angaben wurden von Th. Cohn³⁾ bestätigt. Den gleichen Effekt beobachtete E. Salkowski⁴⁾ bei Fütterung mit Pankreas bei Gelegenheit von Versuchen darüber, ob die Zufuhr von Pankreas mit der Nahrung vielleicht ein Auftreten von Pentose im Harn zur Folge hat. Aus allen diesen Befunden ergibt sich ungezwungen der Schluß, daß das Allantoin im Körper des Hundes schwer oder garnicht zerstörbar ist. Damit steht auch ein Versuch von Minkowski im Einklang, der nach 5 g verfüttertem Allantoin durch bloßes Eindampfen ca. 70% unverändert wiederfand, wobei der Harn des folgenden Tages, in dem auch noch Allantoin enthalten war, garnicht berücksichtigt ist, sodaß es fraglich ist, ob überhaupt Allantoin im Organismus des Hundes zersetzt wird. Poduschka⁵⁾ konnte nach einer von ihm ausgearbeiteten Methode nach Aufnahme von 0,5 g Allantoin beim Hund mindestens 90—91% unverändert im Harn wiederfinden.

Ganz anders ist dagegen nach den Angaben von Minkowski (l. c. S. 399) das Verhalten des Allantoins beim Menschen: Von 5 g konnten nur 0,878 g wieder erhalten werden. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangt auch Poduschka, nur daß mit Hilfe seiner genauen Silbermethode sich der Anteil des unverändert wieder ausgeschiedenen Allantoins etwas höher — auf 30—50% — stellte. In Übereinstimmung damit sind auch die Angaben von Loewi.⁶⁾

1) Diese Zeitschr., Bd. XXXV, S. 493 (1902).

2) Arch. f. exper. Pathol., Bd. 41, S. 375 (1898).

3) Diese Zeitschr., Bd. XXV, S. 517 (1898).

4) Centralbl. f. d. med. Wiss., 1898, Nr. 53.

5) Arch. f. exper. Pathol., Bd. 44, S. 64 (1900).

6) Sitzungsber. der Marburger Ges. etc., 1899.

Was das Verhalten bei Kaninchen betrifft, so läßt E. Salkowski¹⁾ es unentschieden, ob vielleicht ein kleiner Teil von verfütterter Harnsäure als Allantoin ausgeschieden wird, während der bei weitem größere jedenfalls in Harnstoff übergeht. Man kann danach wohl vermuten, daß das Allantoin beim Kaninchen zersetzt wird, vielleicht in noch höherem Maße wie beim Menschen. Diese Vermutung sollte durch Versuche geprüft werden. Im Widerspruch mit ihr stehen anscheinend die Angaben von Colasanti,²⁾ nach welchen Kaninchen, die mit Hundswutvirus infiziert sind, erhebliche Mengen von Allantoin ausscheiden. Gleichzeitig sollte durch die Versuche festgestellt werden, ob im Organismus des Kaninchens vielleicht aus Allantoin Oxalsäure entsteht, was denkbar ist, mit Rücksicht darauf, daß das Allantoin beim Erhitzen mit Kalilauge CO_2 , NH_3 , Oxalsäure und Essigsäure bildet.

Es erschien zweckmäßig, einen Parallelversuch am Hund anzustellen. Der Hund von 10,35 Kilo Körpergewicht befand sich mit 100 g Weißbrot, $\frac{1}{2}$ Liter Milch und 40 g Speck in unzureichender Ernährung mit möglichst geringer N-Ausscheidung. Der Versuch dauerte im ganzen 12 Tage und war in 3 Perioden von je 4 Tagen eingeteilt, eine Vorperiode, eine Hauptperiode und eine Nachperiode. In der Hauptperiode erhielt der Hund mit dem Futter täglich 2 g Allantoin, im ganzen also 8 g. Der Harn wurde durch Wasserzusatz auf das Volumen von 1500 ccm gebracht. In der Hauptperiode hatte sich Allantoin als Sediment ausgeschieden, dessen Gewicht leider nicht bestimmt ist. Der Harn enthielt außerdem noch reichlich Allantoin gelöst, 500 ccm lieferten 1,280 g noch etwas MgNH_4PO_4 enthaltendes Allantoin. Zur Bestimmung der Quantität dieser Beimischung wurden 0,571 g verascht, es blieben 0,0307 g $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$ zurück, entsprechend 0,0359 g MgNH_4PO_4 ; für die ganze Quantität des Allantoins berechnen sich 0,0885 g MgNH_4PO_4 . Dieser Wert ist von

¹⁾ Diese Zeitschr., Bd. XXXV, S. 512.

²⁾ Bollet. della Accad. Med. di Roma Anno IX Fasc. II (1893)

den obigen 1,280 abzuziehen, somit bleiben 1,1915 g für 500 g cem, also für 1500 = 3.5745 g.

Daß es sich in der Tat um Allantoin handelt, geht unter anderem auch aus der Stickstoffbestimmung der einmal aus Wasser umkrystallisierten Substanz hervor. 0,1832 g, bei 110° getrocknet, erforderten bei der N-Bestimmung nach Kjeldahl 23,3 cem 1/5 Normalsäure = 0,052 g N = 35,59 % Allantoin enthält 35,44 %. Da die Zahl für das Allantoin in Sedimentform fehlt, so läßt sich eine Prozentberechnung für die Quantität des wiederausgeschiedenen Allantoins nicht aufstellen, jedoch steht die Unzerstörbarkeit des Allantoins bei Hunden ja schon fest.

Im übrigen gehen die erhaltenen Resultate aus der nachfolgenden Tabelle hervor:

	Harnmenge	Spez. Gew.	N nach Kjeldahl	N des Harnstoffs nach Mörner	Mörner-N in % des Gesamt-N	NH ₃ nach Schlosing	Oxalsäure
Vorperiode .	1500	1025	7,98	6,51	81,5	0,54	0,0382
Hauptperiode	1500	1022	7,241	5,88	81,2	0,65	0,0742
Nachperiode .	1500	1020	7,03	5,67	80,6	0,73	0,0423

Das Absinken des spezifischen Gewichts bei demselben Harnvolumen zeigt, daß die Ausscheidung der festen Harnbestandteile im Sinken war. Da die Zufuhr an Salzen annähernd dieselbe war, so kann das Sinken derselben nur von einer Verminderung der N-haltigen Harnbestandteile herrühren. So ergibt sich denn die N-Ausscheidung in der Hauptperiode, trotzdem der Harn noch reichlich Allantoin gelöst enthielt, niedriger als in der Vorperiode. Sehr auffallend ist, daß der Prozentgehalt des Harnstoff-N nach Mörner vom Gesamt-N in allen Perioden derselbe ist, trotzdem doch der Harn der Periode II noch Allantoin enthielt. Man müßte danach annehmen, daß in der ätherisch-alkoholischen Lösung auch Allantoin vorhanden war; aus äußeren Gründen war ich leider genötigt, die Arbeit abubrechen, und konnte daher diesen

1. In dem vom Allantoin abfiltrierten Harn.

Punkt nicht weiter verfolgen. Die Oxalsäure hat etwas zugenommen, was auf eine partielle Zersetzung des Allantoins bezogen werden könnte; absolut genommen ist der Oxalsäurezuwachs sehr unbedeutend.

Der Versuch am Kaninchen dauerte 9 Tage in Perioden von je 3 Tagen. Das Tier erhielt täglich 250 g Weißkohl und 250 g Mohrrüben. In der Hauptperiode täglich 1 g, im ganzen also 3 g Allantoin. Dasselbe wurde, in wenig Wasser suspendiert, mit der Schlundsonde eingegeben. Der Harn der Hauptperiode gab beim Eindampfen und langen Stehen kein Allantoin. Im übrigen sind die erhaltenen Zahlen in nachfolgender Tabelle zusammengestellt.

	Harn- menge	Reaction	Spez. Gew.	N nach Kjel- dahl	N im Harn- stoff nach Mörner	Mörner-N in % des Gesamt-N	NH ₃ nach Schlü- sing	Oxal- säure
Vorperiode .	1210	schwach sauer	1012	1.86	1.52	81.7	0,060	0,0054
Hauptperiode	1265	neutral	1014	2.12	1.77	83.4	0,086	0,0442
Nachperiode	1075	schwach alkalisch	1012	1.27	0.90	70,8 (?)	0,043	0,0096

Das Allantoin scheint nur teilweise resorbiert zu sein. Die 3 g verfüttertes Allantoin enthalten 1,063 oder, da das Allantoin nur lufttrocken war, rund 1 g Stickstoff.

Nimmt man das Mittel der Stickstoffausscheidung der Vorperiode und Nachperiode = 1,565 g, so beträgt das Plus in der Allantoinperiode 0,555, es wäre demnach also nicht mehr als etwas über die Hälfte resorbiert.

Was die Oxalsäure betrifft, so ist sie gegenüber der Vorperiode auf etwa das Achtfache gestiegen: auch in der Nachperiode augenscheinlich noch vermehrt. Absolut genommen ist die Quantität der ausgeschiedenen Oxalsäure allerdings immer noch sehr gering, über ihre Abstammung vom Allantoin kann aber wohl kein Zweifel sein. Nachdem Hildebrandt¹⁾ nachgewiesen hat, daß bei Kaninchen auch von subkutan injizierter Oxalsäure der bei weitem größte Teil oxydiert, nur

¹⁾ Diese Zeitschr., Bd. XXXV, S. 147.

10—17 % unverändert ausgeschieden werden, ist es nicht mehr zulässig, die ausgeschiedene Quantität als die gebildete anzusehen.

Nimmt man an, daß auch in diesem Fall die gebildete Oxalsäure 6—10 mal so viel beträgt, wie die ausgeschiedene, so würde dieses 0,265—0,442 g Oxalsäure ergeben = 8,8 bis 14,7 % des eingeführten oder 17—27 % des resorbierten Allantoins. Die Rechnung ändert sich kaum, wenn man die von der Nahrung herrührende Oxalsäurequantität in Abzug bringt. Man erhält dann: in der Hauptperiode und Nachperiode ausgeschieden $0,0442 + 0,0096 = 0,0538$. Davon abzuziehen zweimal $0,0054 = 0,0108$ g, bleibt $0,0438$. Daraus berechnet sich als gebildete Oxalsäure im Maximum $0,430$ g = 26,5 % des resorbierten Allantoins.

Nach Ad. Claus¹⁾ zerfällt Allantoin bei der Behandlung mit Kalilauge nach folgender Gleichung: $3 (\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3) + 9\text{H}_2\text{O} = 12 \text{NH}_3 + 6 \text{CO}_2 + 2 \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 + \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$.

Das Allantoin würde dabei 38 % Oxalsäure liefern. Die nach Hildebrandt berechnete Quantität der Oxalsäure entfernt sich doch nicht allzuviel von der theoretisch berechneten.

Aus den Mörner-Zahlen kann ein Beweis für den Übergang des Allantoins in Harnstoff in diesem Falle nicht abgeleitet werden, da sie auch bei dem Hundeharn, in dem notorisch große Mengen von Allantoin vorhanden waren, scheinbar Harnstoff ergeben haben. Bei der Zahl für die Nachperiode scheint außerdem ein Irrtum vorgefallen zu sein.

Ich verkenne nicht, daß die Arbeit noch an verschiedenen Stellen einer Ergänzung bedurft hätte, leider war es mir äußerer Verhältnisse wegen nicht möglich, dieselbe fortzusetzen.

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges., Bd. 7, S. 226.