

# Über das Vorkommen und die Bedeutung von Allantoin im menschlichen Urin.

Von

Alfred Schittenhelm und Karl Wiener.

(Aus dem Laboratorium der Erlanger medizinischen Klinik.)

(Der Redaktion zugegangen am 22. Oktober 1909.)

Wiechowski<sup>1)</sup> hat vor kurzem über das Vorkommen kleinster Mengen von Allantoin im menschlichen Urin berichtet. Er erklärt dessen Herkunft aus der Harnsäure, indem eine entsprechende Quantität im menschlichen Organismus, wie beim Tiere, zu Allantoin weiter oxydiert wird.

Auch wir beschäftigen uns schon lange mit dem Allantoin des menschlichen Urins, dessen Anwesenheit wir bestätigen können.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> W. Wiechowski, Das Vorhandensein von Allantoin im normalen Menschenharn und seine Bedeutung für die Beurteilung des menschlichen Harnsäurestoffwechsels. *Biochem. Zeitschr.*, 1909, Bd. XIX, S. 368. Ebenda ausführliche Darstellung der älteren Literatur.

<sup>2)</sup> Der eine von uns (Schittenhelm) hat bereits auf dem Kongress für innere Medizin im April 1909 die Versuche kurz erwähnt, die aber damals noch nicht zum Allantoin geführt hatten. Bald darnach vermochten wir es aber bestimmt nachzuweisen. Der positive Allantoinbefund ist im Kongressbericht in einer Fußnote angegeben (Bericht des Kongress. für innere Mediz., Wiesbaden 1909, S. 482). Um Mißverständnisse zu vermeiden, möchten wir betonen, daß wir das Allantoin lange vor dem Erscheinen der Wiechowskischen Mitteilung bereits gefunden hatten, und daß auch die Fußnote im Kongressbericht mehrere Wochen zuvor bereits gedruckt vorlag, mithin unser Allantoinnachweis völlig unabhängig von dem Wiechowskis geschah. Wir wollen damit Wiechowski aber nicht die Priorität streitig machen, da der Kongressbericht etwa 2—3 Wochen später im Buchhandel erschien wie seine Mitteilung. Wir haben darauf verzichtet, das Resultat sofort bekanntzugeben, da wir zunächst Aufschluß darüber suchten, woher das Allantoin stammt.

Versuch I. (XI. 08). Ausgangsmaterial waren 91 menschlichen Urins, welcher frei von Zucker und Eiweiß war. Dieselben wurden nach der alten Wiechowskischen Methode verarbeitet. Im Endfiltrat, welches weder mit Phosphorwolframsäure, noch mit Bleiacetat, noch mit Silberacetat mehr Fällungen gab, erhielten wir auf Zusatz der Wiechowskischen Quecksilberacetatlösung einen ziemlich dicken gelb-braun gefärbten Niederschlag. Derselbe wurde abfiltriert, gut gewaschen, mit Schwefelwasserstoff in der Hitze zerlegt und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Die filtrierte Lösung des beim Einengen erhaltenen Rückstandes wurde nochmals mit Quecksilberacetatlösung gefällt. Dabei schied sich allmählich ein stickstoffhaltiger Niederschlag ab. Derselbe wurde wieder mit Schwefelwasserstoff zerlegt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand stellte eine stark braungefärbte Substanz dar, welche makroskopisch nicht krystallinisch erschien. Leider wurde derselbe aus Versehen weggeschüttet, ehe sicher festgestellt war, ob Allantoin vorhanden war oder nicht. Jedenfalls könnten es nur geringste Mengen gewesen sein, der größte Teil waren andere Substanzen, wie sie auch Wiechowski erhielt.

Versuch II. (IV. 09.) Ausgangsmaterial waren 81 Urin von einem Hautkranken, der dieselben in 4 Tagen abgab, während denen er täglich  $1\frac{1}{2}$  Pfund frische Thymus<sup>2</sup> zu sich nahm. Die Harnsäurevermehrung war darnach so reichlich, daß die Harnsäure während des Sammelns in größeren Mengen auskrystallisierte.

Die Verarbeitung des Urins geschah so, daß wir zuerst die Bleiacetatfällung, dann die Silberacetatfällung und erst zum Schluß die Phosphorwolframsäurefällung vornahmen. Das Endfiltrat wurde genau neutralisiert und nun die Quecksilberacetatfällung vorgenommen. Der abfiltrierte und gut gewaschene Niederschlag wurde in Wasser suspendiert und unter Anwendung des automatischen Rührers in der Hitze mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Das klare, aber gelbgefärbte Filtrat wurde im Vakuum bei  $40^{\circ}$  eingedampft. Der Rückstand wurde in heißem Wasser gelöst (ca. 200 ccm) und mit Tierkohle entfärbt. Die Lösung gab mit Quecksilberacetat eine weiße, flockige

Fällung; mit Silbernitrat wurde ebenfalls eine Fällung erhalten, welche sich bei Zusatz von wenig Ammoniak deutlich und stark vermehrte und als weiße Flocken sich absetzte. Die Lösung wurde nun eingedampft bis zum Sirup, wobei sich Rosetten von breiten nadelförmigen Krystallen ausschieden. Dieselben wurden auf dem Filter gesammelt und mit kaltem Wasser gewaschen, dann mit Alkohol und Äther behandelt und bei 100° getrocknet. Die Menge war etwa 0,02 g. Die Substanz hatte einen Schmelzpunkt von 229—230°, der sich auch nach Vermengen mit synthetischem Allantoin nicht änderte. Es lag also zweifellos Allantoin vor.

Versuch III. (V. 09). Ausgangsmaterial bildeten ca. 5 l Urin von einem an einer leichten Spitzenaffektion leidenden Patienten, der 3 Tage hindurch neben seiner gewöhnlichen gemischten Kost je 10 g thymonucleinsaures Natrium erhalten hatte.

Der Urin wurde wie in Versuch I nach der alten Wiechowskischen Methode verarbeitet. Erhalten wurden schließlich 0,01 g Allantoin in krystallinischer Form, welches einen Schmelzpunkt von 234—235° gab, der sich auch nach Vermischen mit synthetischem Allantoin nicht änderte.

Diese Allantoinbefunde decken sich also mit denen Wiechowskis. Es ist jedoch bemerkenswert, daß man immer nur ganz geringe Mengen des Körpers im Urin findet, welche, auf tägliche Ausscheidung berechnet, höchstens Zentigramme, zumeist noch weniger auszumachen scheinen. Wichtig erscheint uns vor allem, daß die Allantoinausfuhr nicht ansteigt, wenn Harnsäurevorstufen in größerer Menge gereicht werden. Es kann daher der Beweis nicht als erbracht angesehen werden, daß das im menschlichen Urin gefundene Allantoin mit Sicherheit ein Produkt des menschlichen Nucleinstoffwechsels darstellt.

Da sowohl unsere Allantoinbefunde, wie diejenigen Wiechowskis, in Urin gemacht wurden, welcher von Menschen stammte, die sich mit Fleisch ernährten, so muß man daran denken, daß das Allantoin eventuell mit dem Fleisch zugeführt und, da es im Organismus unangreifbar ist, ebenso wieder ausgeschwemmt wird. Es schien uns daher zunächst einmal not-

wendig, festzustellen, ob es auch bei fleischfreier Ernährung gefunden wird.

Versuch IV. Der Urin stammt von einem Patienten mit traumatischer Hysterie, welcher zunächst mehrere Tage fleischfrei (lacto-vegetabilisch) ernährt wurde. Dann wurde der Harn 3 Tage gesammelt. Gesamtmenge ca. 4 l.

Die Verarbeitung geschah nach der alten Wiechowskischen Methode, wie in Versuch I.

Wir konnten kein Allantoin nachweisen.

Sehr wichtig für die Beurteilung des Allantoinbefundes im menschlichen Urin und sicher ausschlaggebend wäre der Nachweis von Allantoin im Säuglingsharn. Wiechowski hat bereits einen Versuch angestellt mit negativem Resultat. Durch das freundliche Entgegenkommen der hiesigen Universitätsfrauenklinik, namentlich des Herrn Dr. Scholz, dem wir dafür auch an dieser Stelle bestens danken, waren wir in der Lage, ca. 250 ccm Urin zu untersuchen, welcher von Neugeborenen aus ihren ersten zwei bis drei Lebenstagen stammte. Bekanntlich ist in diesen ersten Tagen die Harnsäurebildung und Ausscheidung erheblich gesteigert und auch der vorliegende Urin zeigte ein reichliches Sediment von Harnsäure und harnsauren Salzen. Dadurch schien uns die Möglichkeit, auf Allantoin zu stoßen, vergrößert, wenn dasselbe aus der Harnsäure im menschlichen Organismus entsteht.

Versuch V. Der Säuglingsurin wurde nach den neuesten Angaben Wiechowskis unter Verwendung der Mercurio- und Mercurinitratfällung verarbeitet. Wir konnten jedoch keine Spur von Allantoin nachweisen.

Wir sind dabei, diese Versuche fortzusetzen. Dieselben sind außerordentlich mühsam, zeitraubend und kostspielig. Wir möchten uns bis jetzt noch nicht definitiv festlegen. Die Resultate unserer Versuche scheinen uns aber doch darauf hinzuweisen, daß starke Zweifel berechtigt sind, ob man dem Allantoin des menschlichen Urins dieselbe Stellung zuweisen darf, wie demjenigen des tierischen Urins. Die Mengen, die bis jetzt gefunden wurden, sind zu minimale und das Fehlen jeder Abhängigkeit von der Nucleinzufuhr sind zu auffallende Er-

scheinungen. Der Allantoinbefund darf aber sicher nicht als Beweis gegen eine ausgiebigere Zerstörung von Harnsäure im menschlichen Organismus angeführt werden. Dafür scheint uns keinerlei Berechtigung vorzuliegen.<sup>1)</sup>

Es wäre unter anderem auch mit der Möglichkeit zu rechnen, daß, wenn Allantoin im menschlichen Organismus entstehen würde, der größere Teil desselben sofort weiter zerlegt wird und deshalb nur geringe Quantitäten ausgeschieden werden. Dagegen sprechen allerdings von vornherein die Versuche Wiechowskis und anderer, wonach subcutan verabreichtes Allantoin beim Menschen nahezu quantitativ im Urin wiedergefunden wird. Immerhin glaubten wir den Versuch, da die subcutane Applikation aus mehrfach erörterten Gründen<sup>2)</sup> nicht maßgebend ist, wiederholen zu müssen unter Verabreichung des Allantoins per os.

Versuch VI (VI. 09). Die Versuchsperson, welche bereits seit ca. 14 Tagen bei gleicher Kost im Stoffwechselversuch gewesen war und durchaus konstante Ausscheidungen zeigte,<sup>3)</sup> erhielt 1,5 g Allantoin in Wasser gelöst per os. Der Urin vom Tage der Einnahme, sowie vom darauffolgenden Tag (2000 ccm) wurde in 2 Portionen nach der alten Methode Wiechowskis wie in Versuch I verarbeitet.

Es wurden schließlich 0,204 g Allantoin mit dem Schmelzpunkt 230—231° wiedererhalten. Unter Berechnung der durch die verschiedenen Fällungen erhaltenen Fehler erhält man als wiedergefundene Gesamtmenge ca. 0,57 g Allantoin.

Versuch VII (VII. 09). Die zu Versuch III herangezogene Versuchsperson erhielt 1 g Allantoin per os. Die Verarbeitung des Urins geschah wie in Versuch VI.

Wiedererhalten wurden ca. 0,3 g Allantoin.

<sup>1)</sup> Siehe zu dieser Frage auch die Arbeit von Frank und Schittenhelm, Über die Umsetzung verfütterter Nucleinsäure beim normalen Menschen. Diese Zeitschrift, 1909, Bd. LXIII, S. 269.

<sup>2)</sup> A. Schittenhelm, Über die Umsetzung verfütterter Nucleinsäure beim Hunde unter normalen und pathologischen Bedingungen. Diese Zeitschrift, 1909, Bd. LXII, S. 80.

<sup>3)</sup> Der Versuch reiht sich direkt an an die Tabelle des Versuchs I von Frank und Schittenhelm, Diese Zeitschrift, 1909.

In beiden Versuchen waren somit etwa 30% des per os eingeführten Allantoins wiedererhalten worden. Man muß jedoch damit rechnen, daß bei der Kompliziertheit der Methode durch die Verwendung großer Urinmengen die Versuchsfehler noch größere sind, als in Rechnung gezogen wurde, und damit sich auch die Allantoinausscheidung höher stellte; sodann erscheint es nicht ausgeschlossen, daß die Resorption des immerhin schwerlöslichen Körpers keine vollkommene war.

Wir haben daher nach Allantoin in den Faeces der zu Versuch VI benutzten Versuchsperson gesucht in den Tagen der Allantoinfütterung. Wir konnten aber kein Allantoin wiedererhalten.

Jedenfalls zeigen die Versuche, daß man auch bei Verfütterung von Allantoin, genau wie bei der subcutanen Verabreichung, größere Mengen im Urin wiederfindet, und man müßte darnach annehmen, daß, wenn eine reichliche Umsetzung von Harnsäure intermediär im menschlichen Organismus zu Allantoin stattfände, man bei gesteigerter Harnsäurebildung und -zersetzung auch eine vermehrte Allantoinausfuhr im Urin nachweisen können müßte.

Die Rolle, welche das Allantoin im menschlichen Organismus spielt, scheint uns daher nicht völlig geklärt.

---