universität innsbruck
Universitäts- und Landesbibliothek Tirol

Universitäts- und Landesbibliothek Tirol

Handbuch der Physiologie des Menschen

in vier Bänden (und einem Ergänzungsbande)

Physiologie der Drüsen, Physiologie der inneren Sekretion, Harn-, Geschlechts- u. Verdauungsorgane

Boruttau, Heinrich

1907

Der Harn. Von Otto Weiß

urn:nbn:at:at-ubi:2-5920

Der Harn

von

Otto Weiß.

A. Allgemeines.

I. Physikalische Eigenschaften.

Der frisch entleerte menschliche Harn ist in der Regel eine homogene, klare Flüssigkeit. Nach längerem Stehen setzt sich in ihm eine zarte wolkige Trübung am Boden des Gefäßes ab, welche man als Nubecula bezeichnet. Sie besteht aus Schleim, der aus den Harnwegen stammt, sowie aus Epithelzellen und Rundzellen von gleicher Herkunft. Körnchen harnsaurer Salze können ebenfalls in der Nubecula enthalten sein. Nach neueren Untersuchungen finden sich auch Zylinder im normalen Harn. Häufig kommt es vor, daß der Harn sich beim Erkalten trübt. Die Trübung rührt von harnsauren Salzen her; sie ist von gelber, gelbgrauer oder ziegelroter Farbe und geht beim Erwärmen in Lösung. Im Harn des Neugeborenen findet sie sich regelmäßig innerhalb der ersten Lebenstage. Manchmal zeigt sich im menschlichen Harn eine Trübung, die schon bei der Entleerung vorhanden ist. Sie ist von hellgrauer Farbe und verschwindet beim Erwärmen nicht. Bedingt ist sie durch Erdphosphate (s. u.). Der Harn der Pflanzenfresser ist gewöhnlich in ähnlicher Weise trübe; hier sind vorwiegend Karbonate und in geringem Betrage Phosphate der alkalischen Erden die Ursache davon.

Die Farbe des Harnes kann von hellbernsteingelb bis zum Rotbraunen wechseln. Sie ist einmal abhängig vom Wassergehalt; beim Dürstenden und nach reichlicher Schweißabsonderung ist sie dunkel, bei kühlem Wetter und nach Aufnahme größerer Wassermengen ist sie hell. Außerdem ist sie verschieden je nach der Reaktion: alkalische Harne sind gewöhnlich blasser als saure. Man kann auch künstlich die Farbe des sauren Harnes heller machen, wenn man Alkali zusetzt. Endlich hängt die Farbe von der Natur der im Harn enthaltenen Farbstoffe ab. Hierüber siehe S. 379 bis 383. Der Harn absorbiert die Farben des Spektrums zunehmend nach dem violetten Ende hin. Die Exstinktionskoeffizienten für die einzelnen Farben hat Vierordt[1]) bestimmt. Die folgende Tabelle gibt seine Beobachtungen an sehr pigmentreichen normalen Harnen wieder. In ihr enthält die letzte Kolumne die Zahl, welche

[1]) Zit. nach Neubauer-Vogel, Anleitung zur qualit. u. quantit. Analyse des Harns, S. 502.

angibt, wieviel mal größer der Exstinktionskoeffizient des am stärksten absorbierenden Harnes war als der des am schwächsten absorbierenden.

	Exstinktionskoeffizienten		
	absolut	relativ	max. Abweichung
C 15 D — C 65 D	0,0515	1	1,84
D 87 E — E 8 F	0,0819	1,59	2,14
E 8 F — E 26 F	0,0966	1,88	2,15
E 26 F — E 45 F	0,1062	2,06	1,93
E 45 F — E 63 F	0,1159	2,25	1,83
E 63 F — E 80 F	0,1259	2,44	1,71
E 80 F — F	0,1379	2,68	1,57
F — F 21 G	0,1768	3,37	1,40
F 21 G — F 44 G	0,1995	3,87	1,47
F 44 G — F 65 G	0,2325	4,51	1,49
F 65 G — F 87 G	0,2818	5,47	1,68
F 87 G — G 10 H	0,3298	6,40	1,68

Der Harn fluoresziert. Gelbroter Harn fluoresziert grün oder gelb, hellgelber blau. Die Ebene des polarisierten Lichtes dreht der Harn nach links.

Der Geruch des Harnes ist von der Ernährung abhängig. Bei Genuß von Fleisch, Brot, Butter und Wasser ist er angenehm aromatisch, an den Geruch der Fleischbrühe erinnernd. Viele Stoffe, die Nahrungs- oder Genußmitteln ihren charakteristischen Geruch verleihen, gehen unverändert in den Harn über, erinnert sei an das Aroma des Kaffees und der Erdbeeren. Die Aufnahme mancher Nahrungsmittel verleiht dem Harn einen besonderen Geruch, so der Genuß von Spargel (siehe unten). Der Geschmack des Harnes ist bei Prüfung mit den vorderen Teilen der Zunge bitter und salzig. Verschluckt man Harn, so kommen auch die aromatischen Stoffe mit zur Geschmacksempfindung, die dann auch das Aroma enthält, wie es der Geruch vermittelt.

Die Dichte des Harnes hängt vom Verhältnis der Menge des Wassers und der festen Bestandteile ab. Sie ist gewöhnlich 1,017 bis 1,020. Nach heftigem Schwitzen kann sie auf 1,040 ansteigen, nach Aufnahme von viel Wasser bis zu 1,002 sinken. Der Harn Neugeborener hat eine geringe Dichte, 1,005 bis 1,007. Die Bestimmungen der Dichte des Harnes geschehen nach den in der Physik für die Dichtigkeitsbestimmung gebräuchlichen Methoden.

Der osmotische Druck des Harnes ist, wie zu erwarten, großen Schwankungen unterworfen. Die Gefrierpunktsdepression schwankt unter normalen Verhältnissen zwischen $\Delta = 0{,}87$ bis $\Delta = 2{,}71$ Grad. Bugarszky[1]) hat eine Beziehung zwischen Gefrierpunksdepression und spezifischem Gewicht abgeleitet. Hiernach soll $\frac{\Delta}{s-1} = 75$ sein. Die Beziehung hat jedoch selbst für normale Harne nur annähernde Gültigkeit[2]).

[1]) Bugarszky, Pflügers Arch. **68**, 389. — [2]) Steyrer, Hofmeisters Beitr. **2**, 312.

Die ausgedehnte Literatur über das physikalisch-chemische Verhalten des Harnes findet man bei Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre 2, 247 bis 384.

II. Chemische Eigenschaften.

Der menschliche Harn reagiert gewöhnlich sauer gegen Lackmuslösung. Im Stoffwechsel entstehen aus neutralen Substanzen, die mit der Nahrung aufgenommen werden, Säuren, die in den Harn übergehen, so z. B. aus den Proteïden Schwefelsäure, Phosphorsäure und organische Säuren. Hierdurch kommt es, daß die Säureäquivalente die Basenäquivalente übertreffen. Für die anorganischen Säuren und Basen zeigt dies folgende Zusammenstellung, die nach Bestimmungen von Stadelmann [1]) berechnet ist. Sowohl Säuren wie Basen sind auf ihre Wasserstoffäquivalente umgerechnet:

Säureäquivalente: Cl = 0,2784; SO_4 = 0,0580; PO_4 = 0,1284.
Basenäquivalente: Na = 0,2382; K = 0,0662; NH_4 = 0,0351; Ca = 0,0020; Mg = 0,0073;
Summe der Säureäquivalente: 0,4648;
Summe der Basenäquivalente: 0,3188.

Auf den Säuregrad des Harnes wirken besonders die Nährstoffe ein. Bei vorwiegend vegetabilischer Ernährung kann der Harn alkalisch werden. Dies tritt dann ein, wenn viel pflanzensaure Alkalien einverleibt worden sind. Die organischen Säuren derselben werden dann zu Kohlensäure und Wasser oxydiert, und das fixe Alkali bleibt in den Gewebssäften, von wo es ins Blut und weiter in den Harn übergeht. Auch während der Verdauung kann der Harn alkalisch werden, dadurch daß dem Blute durch die Bildung des Magensaftes Säure entzogen wird. Hierdurch muß natürlich die Alkalität des Blutes und damit auch die des Harnes vermehrt werden. Ob Muskelanstrengungen den Säuregrad des Harnes erhöhen, ist nicht ganz sicher, behauptet wird es von Hoffmann [2]), Ringstedt [3]), Oddi und Tarulli [4]), bestritten von Aducco [5]). Nach Hoffmann soll starke Schweißsekretion den Säuregrad des Harnes herabsetzen. Über die Wirkung von Einverleibungen freier Mineralsäuren auf die Harnacidität siehe Seite 344.

Der Harn der Fleischfresser ist, solange sie naturgemäß ernährt werden, stark sauer. Der Pflanzenfresserharn ist alkalisch, wird aber beim Hungern sauer.

Bestimmung des Säuregrades des Harnes.

Die Bestimmungen der Acidität des Harnes [6]) können von zwei Gesichtspunkten aus unternommen werden. Man kann einmal versuchen, die Gewichtsmenge des Wasserstoffes, der durch Metall vertretbar ist, im Harn durch Titration zu bestimmen. Die Titrationsmethoden können auf diese Frage jedoch keinen genügenden Aufschluß geben, was durch die Natur der

[1]) Stadelmann, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **17**, 433. — [2]) Hoffmann, siehe Malys Ber. **14**, 213. — [3]) Ringstedt, ebenda **20**, 196. — [4]) Oddi und Tarulli, ebenda **24**, 542. — [5]) Aducco, ebenda **17**, 179. — [6]) Ich folge hier den Ausführungen von Heffter, Erg. d. Phys. **1** (1), 438.

Indikatoren[1]) bedingt ist. Zweitens kann man die Menge der im Harn enthaltenen freien Wasserstoffionen bestimmen. Dies hat mit Hilfe der Konzentrationskettenmethode zu geschehen. v. Rohrer[2]) hat auf diese Weise gefunden, daß in einem Liter Harn im Mittel $30 . 10^{-7}$ g Wasserstoffionen frei enthalten sind. Die Bestimmungen schwankten zwischen $4 . 10^{-7}$ und $76{,}4 . 10^{-7}$ g im Liter; bei Hoeber[3]) schwankten sie zwischen $4{,}7 . 10^{-7}$ und $100 . 10^{-7}$ und betrugen im Mittel $49 . 10^{-7}$ g im Liter. Eine Beziehung zwischen den Aciditätswerten, welche durch Titration, und denen, die durch die Gaskettenmethode gewonnen werden, besteht nicht.

B. Zusammensetzung des Harnes.

Die am Tage entleerte Harnmenge wird gewöhnlich gleich 1500 ccm angegeben. Hierin sind etwa 60 g feste Bestandteile enthalten. Über ihre Verteilung auf die einzelnen Stoffe des Harnes gibt die folgende Tabelle Aufschluß.

Anorganische Bestandteile 25 g		Organische Bestandteile 35 g	
Natriumchlorid (NaCl)	15 g	Harnstoff	30,0 g
Schwefelsäure (SO_4H_2)	2,5 „	Harnsäure	0,7 „
Phosphorsäure (P_2O_5)	2,5 „	Kreatinin	1,0 „
Kali (K_2O)	3,3 „	Hippursäure	0,7 „
Ammoniak (NH_3)	0,7 „	Übrige Stoffe	2,6 „
Magnesia (MgO)	0,5 „		
Kalk (CaO)	0,3 „		
Übrige Stoffe	0,2 „		

Die Zusammensetzung des Harnes ist beträchtlichen Schwankungen unterworfen. Besonders wechselt die Quantität des abgesonderten Wassers sehr. Sie hängt teils von der Menge des aufgenommenen Wassers, teils von der Ausgiebigkeit der Wasserausscheidung auf anderen Wegen ab. So kann bei hoher Außentemperatur wegen der reichlichen Schweißabsonderung die Harnmenge auf 400, ja auf 300 ccm sinken. Die Aufnahme großer Quantitäten Wasser vermehrt dagegen die Harnmenge sehr beträchtlich. Man hat die Tagesmenge auf 3000 ccm und mehr steigen sehen. Beim normalen Menschen fällt das Maximum der Absonderung in die ersten Stunden nach dem Aufstehen und in die ein bis zwei Stunden nach den Mahlzeiten liegenden Zeiten. Das Minimum fällt in die Zeit von 2 bis 4 Uhr Nachts.

Die Menge der festen Stoffe wechselt weit weniger als die Wassermenge, wenigstens bei gleichmäßiger Ernährung. Man kann die Menge der festen Bestandteile nach der folgenden Formel annähernd berechnen. Wenn man das spezifische Gewicht des Wassers bei 15° C gleich 1000 setzt und das spezifische Gewicht des Harnes (entsprechend gemessen) mit h bezeichnet, so ist $(h - 1000)$ 2,33 die Menge der festen Substanz, die in 1000 ccm Harn enthalten ist. Die Zahl 2,33 ist von Haeser ermittelt, man nennt sie den Haeserschen Koeffizienten.

---

[1]) Vgl. Ostwald, Die wissensch. Grundlage der analyt. Chemie 1901; Zeitschr. f. physikal. Chemie **3**, 190. — [2]) v. Rohrer, Arch. f. d. ges. Physiol. **86**, 586. — [3]) Hoeber, Hofmeisters Beitr. **3**, 525.

Für gewisse Fragen des Stoffwechsels ist es von Interesse, die Beziehung zwischen Kohlenstoffgehalt und Stickstoffgehalt des Harnes zu kennen. Der Quotient $\frac{C}{N}$ ist in der Regel gleich 0,87, er schwankt zwischen 0,7 und 1 [Scholz, Bouchard, Pregl, Tangl[1])].

I. Die anorganischen Bestandteile.

Von anorganischen Säuren kommen im Harn vor: Salzsäure, Flußsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Kohlensäure, Kieselsäure, Salpetersäure, salpetrige Säure, bei einigen Tieren auch schweflige Säure. An Basen enthält der Harn: Natron, Kali, Ammoniak, Kalk, Magnesia und Eisen. Über die täglich ausgeschiedene Menge dieser Substanzen gibt die Tabelle auf S. 339 Auskunft.

Der Nachweis der anorganischen Bestandteile geschieht nach den in der Chemie gebräuchlichen Methoden, so daß hier darauf nicht eingegangen werden soll. Man vergleiche die Handbücher der physiologischen Chemie.

1. Säuren.

1. Chlorwasserstoff. Der Gehalt des Harnes an Chlorwasserstoff ist proportional der Menge der Chloride, die mit der Nahrung aufgenommen werden. In der täglich bei Ernährung mit gemischter Kost ausgeschiedenen Chloridmenge ist an Chlor 6 bis 10 g enthalten. Tierharn ist ärmer an Chloriden als Menschenharn.

Der Chloridgehalt des Harnes wird vermehrt durch reichlichen Wassergenuß, durch Muskelanstrengungen, besonders aber durch Einnahme von Kalisalzen[2]). Auch Einverleibung von Chloroform kann den Chlorgehalt des Harnes erhöhen[3]). Nach Ausrottung der Schilddrüse sinkt der Chlorgehalt des Harnes[4]). Bei dauernder Entziehung des Kochsalzes sinkt der Chloridgehalt auf Spuren[5]).

Von Berlioz und Lepinois[6]) ist behauptet worden, daß sich Chlor auch in organischen Verbindungen im Harn finde; doch ist dieser Angabe vielfach widersprochen worden.

2. Fluorwasserstoff. Nach Berzelius[7]) sind Spuren von Fluor im Harn vorhanden.

3. Schwefelsäure. Die Schwefelsäure findet sich im Harn teils als selbständige Verbindung, teils gebunden an einen organischen Atomkomplex. Die freie Schwefelsäure wird auch A-Schwefelsäure, die gebundene auch als B-Schwefelsäure bezeichnet. Die täglich ausgeschiedene Schwefelsäuremenge beträgt als SO_3 ausgedrückt 1,5 bis 3 g. Hiervon ist unter normalen Ver-

[1]) Literatur siehe bei Pregl, Pflügers Arch. **75**, 87; Tangl, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899. Supplbd. S. 251. — [2]) Bunge, G., Zeitschr. f. Biol. **9**, 121. — [3]) Zeller, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 74; Kast, A., ebenda **11**, 277; Vitali, Chem. Zentralbl. 1899, II, 61. — [4]) Roos, E., ebenda **21**, 25. — [5]) Müller, Fr., Zeitschr. f. klin. Med. **16**, 496; Mester, ebenda **24**, 441. — [6]) Berlioz u. Lepinois, siehe Chem. Zentralbl. 1894, I, 912; Petit u. Terrat, Journ. Pharm. Chim. **29**, 585; Vitali, Chem. Zentralbl. 1897, II, 54; Ville et Moitessier, siehe Malys Ber. **31**, 413; Meillère, ebenda **31**, 414; Bruno, ebenda **31**, 414. — [7]) Berzelius, General Views of the composition of animal fluids, 1812, p. 61.

hältnissen etwa der zehnte Teil gebundene Schwefelsäure, doch schwankt die Menge der gebundenen Schwefelsäure sehr. Über die Ursache dieses Verhaltens siehe Seite 372. Nicht aller Schwefel des Harnes ist in Form von Schwefelsäure vorhanden, sondern etwa 20 Proz. sind in anderer Form organisch gebunden; man bezeichnet ihn als neutralen Schwefel. Über seine Natur wird im folgenden noch berichtet werden. Hier sei nur erwähnt, daß der neutrale Schwefel den Organismus in Form von Rhodanwasserstoff, von Cystin, von Taurinderivaten, von Mercaptanen und von einigen komplizierten organischen Säuren verläßt.

Aller im Harn ausgeschiedene Schwefel rührt von dem Zerfall eiweißartiger Substanzen beim Stoffwechsel her. Hierfür spricht die Tatsache, daß bei vermehrtem Abbau von Eiweiß im Organismus der Schwefelgehalt des Harnes zunimmt [1]). Daher geht gewöhnlich die Schwefelausscheidung der Stickstoffausscheidung parallel; das Verhältnis des Stickstoffes zur Schwefelsäure ist etwa 5 : 1. Eine strenge Konstanz dieses Verhältnisses ist nicht zu erwarten, einmal weil ein wechselnder Teil des Schwefels als neutraler Schwefel ausgeschieden wird, und dann, weil der Gehalt der Eiweißkörper an Schwefel größeren relativen Schwankungen unterworfen ist als ihr hoher Stickstoffgehalt.

Die im Harn möglichen schwefelsauren Salze sind mit alleiniger Ausnahme des Kaliumsulfates leicht lösliche Körper.

Nachweis: Der Harn wird stark mit Essigsäure angesäuert und danach mit Baryumchlorid versetzt. Ein entstehender feinpulveriger Niederschlag wird sogleich, (um dem Ausfallen der Harnsäure zuvorzukommen), mit verdünnter Salzsäure erwärmt. Bleibt dann ein weißer Niederschlag bestehen, so ist die Gegenwart von A-Schwefelsäure dargetan. Zum Nachweise der B-Schwefelsäure verwendet man das Filtrat des mit Essigsäure und Baryumchlorid gefällten Harnes. Es wird mit Salzsäure und Baryumchlorid erwärmt. Entsteht beim Erwärmen ein Niederschlag, so ist er auf die Gegenwart von B-Schwefelsäure zu beziehen. Der neutrale Schwefel wird im Harne nachgewiesen, nachdem A- und B-Schwefelsäure gefällt worden sind. Man entfernt das Baryum durch Soda und dampft zur Trockne ein. Dann schmelzt man den Rückstand mit Salpeter, nimmt mit Wasser auf, säuert mit Salzsäure an und setzt Baryumchlorid hinzu. Ein weißer Niederschlag zeigt die Gegenwart von Schwefel an.

4. Thioschwefelsäure ist von Schmiedeberg [2]) und Meissner [3]) im normalen Harn von Hunden nachgewiesen worden. Im menschlichen Harn findet sie sich nicht [4]).

5. Phosphorsäure. Die Phosphorsäure geht zum größten Teil aus der Nahrung unverändert in den Harn über [5]), zum kleineren ist sie das Endprodukt des Zerfalles von Nucleïnsubstanzen, Protagon und Lecithin [6]) beim Stoffwechsel. Daher ist der Phosphorsäuregehalt des Harnes groß bei phosphorreicher Fleischkost [7]), klein bei Pflanzenkost. Bei der Abhängigkeit der

[1]) Beck und Benedikt, Pflügers Arch. **54**, 27; Munk, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895, S. 386. — [2]) Arch. f. Heilk. **8**, 422. — [3]) Zeitschr. f. rat. Med. (3) **31**, 322. — [4]) Salkowski, Pflügers Arch. **39**, 221. — [5]) Schetelig, Virchows Arch. **82**, 437. — [6]) Gumlich, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 508; Roos, ebenda **21**, 19; Weintraud, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895, S. 382. — [7]) Ein Maß für die Zersetzung phosphorhaltiger Proteïde ist an dem Phosphorgehalt des Harnes bisher nicht zu gewinnen. Milroy u. Malcolm, Journ. of Physiol. **23**, 217; Röhmann u. Steinitz, Pflügers Arch. **72**, 75; Löwi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **44**, 1, **45**, 157.

Phosphatausscheidung von dem Phosphatgehalt der Nahrung ist, wie zu erwarten, das Verhältnis des Stickstoffgehaltes zum Phosphatgehalt nicht konstant. Ehrström[1]) hat an sich selbst beobachtet, daß im Organismus eine beträchtliche Menge von Phosphorsäure unabhängig vom Verhalten der Stickstoffbilanz aufgespeichert[2]) werden kann. Bei ganz bestimmter Ernährung kann aber das Verhältnis von Stickstoff- und Phosphorsäureausscheidung konstant werden, so ist es bei Fleischkost bei Hunden 8,1 : 1 [Voit[3])]. Beim Hungern wird das Verhältnis kleiner[4]), weil außer der Muskelsubstanz und anderen stickstoffhaltigen Geweben auch ein phosphorhaltiges Gewebe stark abgebaut wird, nämlich die Knochensubstanz. Wenn die Nahrung viel Calcium und Magnesium enthält, so wird im Harn wenig Phosphorsäure selbst bei phosphatreicher Nahrung ausgeschieden, weil alle Phosphate im Darm an Calcium und Magnesium gebunden werden. Bei Pflanzenfressern ist der Harn sehr arm an Phosphaten; denn hier werden (wenigstens subcutan injizierte) Phosphate durch den Darm ausgeschieden[5]). Starke Muskelanstrengungen vermehren die Phosphatausscheidung beträchtlich[6]). Die normalerweise ausgeschiedene Phosphorsäuremenge (P_2O_5) beträgt 1 bis 5 g. Hiervon sind nach von Ott[7]) $^6/_{10}$ als primäres und $^4/_{10}$ als sekundäres Phosphat vorhanden. Es kommt vor, daß der Harn ein Sediment von Phosphaten zeigt, auch bei gesunden Individuen. Es soll sich dabei um eine Vermehrung der Kalkausscheidung bei verminderter Phosphorsäureausscheidung, jedenfalls um Störung des Verhältnisses der Phosphorsäure und der alkalischen Erden im Harn handeln[8]).

Löslichkeitsverhältnisse der Phosphate. Leicht löslich sind die primären, sekundären und tertiären Alkaliphosphate, schwerer löslich die Phosphate der alkalischen Erden des Harnes, des Magnesiums und des Calciums. Das primäre Phosphat des Magnesiums $Mg(PO_4)_2H_4$ ist leicht löslich, von dem des Calciums lösen sich $1^3/_7$ g in 1000 Teilen Wasser. Neutralsalze, die im Harn vorhanden sind, erhöhen die Löslichkeit, so daß alles Calcium im Harn als Phosphat gelöst sein könnte. Das sekundäre Phosphat des Magnesiums löst sich in einem Liter Wasser zu drei Teilen, das des Calciums nur zu 0,15 Teilen; doch wird nach v. Ott die Löslichkeit durch die Gegenwart von Natriumchlorid und primärem Alkaliphosphat gehoben. Das Magnesium könnte so in Form des sekundären Phosphates im Harn vollkommen gelöst sein, das Calcium dagegen nicht. Vielmehr muß dies zum Teil als primäres Phosphat im Harn vorhanden sein. Hierfür spricht auch, daß das sekundäre Calciumphosphat aus dem Harn ausfällt, wenn man ihn mit Ammoniumhydrat oder Kalihydrat versetzt, bis die Reaktion nur noch ganz schwach sauer ist. In schwach sauren Harnen findet sich das sekundäre Calciumphosphat zuweilen als kristallinisches Sediment. Man hat zu beachten, daß beim Erhitzen des Harnes zum Sieden das sekundäre Calciumphosphat sich in primäres und tertiäres verwandelt, wobei das tertiäre ausfällt und das primäre die Reaktion stark sauer macht. Die tertiären Phosphate der alkalischen Erden sind schwer löslich. Vom Magnesiumphosphat lösen sich nur 0,2 g im Liter, vom

---

[1]) Ehrström, Skand. Arch. f. Physiol. **14**, 82. — [2]) Für eine solche Aufspeicherung sprechen auch die Beobachtungen bei Krankheiten, in denen die Ausscheidung der Purine (s. u.) vermehrt ist. Hier kann sogar die Phosphatausscheidung im Harn herabgesetzt sein. — [3]) Voit, Handbuch d. Physiol. v. Hermann **6** (1), 79. — [4]) Munk, Virch. Arch. **131**, Supplbd. S. 158. — [5]) Bergmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **47**, 77. — [6]) Preysz, Malys Jahresber. **21**, 352; Klug u. Olsavszky, Pflügers Arch. **54**, 21; Munk, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895, S. 385. — [7]) v. Ott, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 1. — [8]) Panek, Malys Jahresber. **10**, 112; Iwanoff, Biochem. Zentralbl. **1**, 710; Soetbeer u. Krieger, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **72**, 552.

Calciumphosphat sogar nur 0,01 g. Beide können sich als Sedimente im Harn finden. Eine schwer lösliche Doppelverbindung sei noch erwähnt, die sich im normalen Harn selten, regelmäßig aber in faulendem, ammoniakhaltigem Harn als Sediment findet, das Ammonium-Magnesiumphosphat (Tripelphosphat).

Aus diesen Eigenschaften der phosphorsauren Salze folgt, daß ein alkalischer Harn stets ein Sediment von tertiärem Phosphat oder von Ammonium-Magnesiumphosphat enthalten muß.

6. Die Kohlensäure findet sich im Harn teils als Gas (siehe unten), teils gebunden an Basen. Von den Karbonaten sind leicht löslich die der Alkalien, die Karbonate der alkalischen Erden sind schwerer löslich, die primären leichter als die sekundären. Die Menge der gebundenen Karbonate wechselt sehr; sie kann nach der Aufnahme von Stoffen, die nach dem Abbau im Stoffwechsel freies Alkali hinterlassen (pflanzensaure Salze), so groß werden, daß der Harn eine Trübung durch Magnesium- und Calciumkarbonat erfährt. Bei vielen Pflanzenfressern ist dies die Regel.

7. Salpetersäure. In kleinen Mengen findet sich im Harn Salpetersäure [1]), die aus der Nahrung stammt. Aus ihr bildet sich in stehendem Harn salpetrige Säure [2]). Nach Richter [3]) soll sie auch im frischen Harn vorhanden sein.

Kieselsäure ist im Harn in geringer Menge nachgewiesen worden.

Wasserstoffsuperoxyd hat Schönbein [4]) im Harn aufgefunden.

2. Basen.

1. Alkalien.

1. Kalium. Die Mengen des ausgeschiedenen Kaliums schwanken je nach der Ernährung. Im Mittel werden bei gemischter Kost in 24 Stunden 1,9 bis 3,2 g Kalium [5]) ausgegeben. Bei reiner Fleischernährung ist der Kaliumgehalt des Harnes am größten, kleiner bei Ernährung mit Fleisch und Brot, am kleinsten bei reiner Brotnahrung [6]). Beim Hungern wird der Kaliumgehalt des Harnes erhöht, weil kalireiche Gewebe zerfallen.

2. Natrium. Die Natriummenge beträgt im Mittel 4 bis 5,4 g am Tage. Zwischen Kalium- und Natriumausscheidung besteht ein merkwürdiger Antagonismus. Durch Zufuhr von Kaliumphosphat oder -citrat wird die Natriumausscheidung, in etwas geringerem Grade durch Zufuhr von Natriumkarbonat oder -citrat die Kaliumausscheidung gesteigert [6]).

3. Ammonium (vgl. das Kapitel über die Harnstoffbildung). Die tägliche Ammoniummenge schwankt zwischen 0,3 und 1,2 g; sie ist im Mittel 0,6 bis 0,8 g. Das Ammonium rührt von den abgebauten Eiweißstoffen her. Daher ist seine Menge groß bei Fleischernährung, klein bei vegetabilischer Kost. Man nimmt an, daß das Ammonium zur Neutralisation des Säureüberschusses diene, der bei den Verbrennungsprozessen im Organismus entsteht.

---

[1]) Wulffius, Dissert., Dorpat 1861; Schönbein, Journ. f. prakt. Chem. **92**, 152. — [2]) Schönbein, a. a. O.; Röhmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**, 241; Karplus, Zentralbl. f. klin. Med. **14**, 577. — [3]) Richter, Chem. Zentralb. **2**, 176. — [4]) Schönbein, Journ. f. prakt. Chem. **92**, 168. — [5]) Salkowski, Virch. Arch. **53**, 209; Stadelmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **17**, 433; Beckmann, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1890, S. 266. — [6]) Bunge, Zeitschr. f. Biolog. **9**, 117.

Doch hat man zu bedenken, daß auch bei andauernder Zufuhr von viel Alkali Ammonium im Harn [1]) ausgeschieden wird. Wenn man dem Körper der Fleischfresser Ammoniumsalze einverleibt, deren Säure zu Kohlensäure oxydiert werden kann, so werden sie in Harnstoff verwandelt [2]). Dasselbe geschieht mit eingegebenem Ammoniumkarbonat. Ammoniumsalze mit nicht oxydierbarer Säure werden dagegen unverändert im Harn ausgeschieden. Bei Pflanzenfressern wird ziemlich alles einverleibte Ammonium als Harnstoff ausgeschieden. Wenn es daher an Säuren gebunden war, die nicht zu Kohlensäure oxydiert werden können, so ist klar, daß der Organismus der Tiere reicher an Säure werden muß. Die Pflanzenfresser müssen nun diese Säurevermehrung im wesentlichen durch fixes Alkali kompensieren und gehen daher zugrunde [3]). Beim Fleischfresser und beim Menschen dagegen wird überschüssige Säure durch Ammonium neutralisiert. Daher vermehrt Säurezufuhr bei diesen Tieren die Ammoniumausscheidung, bei organischen Säuren aber nur dann, wenn sie im Organismus nicht zu Kohlensäure verbrannt werden [4]).

2. Alkalische Erden.

Magnesium. Calcium. Die täglich ausgeschiedene Magnesiummenge beträgt im Mittel 0,11 bis 0,17 g, die Calciummenge im Mittel 0,09 bis 0,18 g [5]). Die Quantität dieser beiden Basen ist in hohem Grade von der Ernährung abhängig. Die Ausscheidung ist indessen kein Maß für die Menge der eingenommenen Kalksalze und auch nicht für die Menge der resorbierten; denn es kommt vor, daß die resorbierten Kalksalze wieder in den Darm ausgeschieden werden, und ferner werden eingenommene Kalksalze bei Gegenwart von Alkaliphosphaten nicht resorbiert [6]).

3. Eisen.

Eisen. Das Eisen läßt sich nur in der Harnasche nachweisen. Man nimmt an, daß es in Form einer organischen Verbindung sich im Harne finde [7]). Die Angaben über die tägliche Menge schwanken zwischen 0,5 und 11 mg. Nach Kunkel und Garrod [7]) enthält die ausgefallene Harnsäure Eisen, sowohl die durch Salzsäure gefällte als auch die spontan ausgefallene, die letzte reichlicher.

§ 3. Die Gase des Harnes.

Im Liter Harn sind 100 bis 200 ccm Gas enthalten, davon sind 83 bis 95 Proz. Kohlensäure, 0,5 Proz. Sauerstoff, 6 bis 16 Proz. Stickstoff [8]).

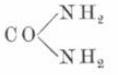
[1]) Stadelmann (und Beckmann), Einfluß der Alkalien auf den Stoffwechsel, 1890; Camerer, Zeitschr. f. Biol. **43**, 67. — [2]) v. Knieriem, Zeitschr. f. Biol. **10**, 263; Feder, ebenda **13**, 256; Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 1; J. Munk, ebenda **2**, 29; Coranda, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **12**, 76; Schmiedeberg, ebenda **7**, 424; Walter, ebenda **7**, 148; Hallervorden, ebenda **10**, 125; Pohl und Münzer, ebenda **43**, 28; Rumpf u. Kleine, Zeitschr. f. Biol. **34**, 65. — [3]) Winterberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 202. — [4]) Jolin, Skand. Arch. f. Physiol. **1**, 449. — [5]) Neubauer (und Vogel), Anleitung zur qualitativen und quantitativen Analyse d. Harnes 1898, S. 45. — [6]) Wildt, Chem. Zentralbl. 1875, S. 74; Forster, Arch. f. Hygiene **2**, 385. — [7]) Kunkel, Sitzungsber. d. phys.-med. Ges. Würzburg 1881, S. 69; Garrod, Journ. of Path. and Bacter. November 1894, p. 104. — [8]) Planer, Zeitschr. d. Ges. d. Wien. Ärzte 1859, S. 465; Pflüger, Pflügers Arch. **2**, 165.

II. Organische Harnbestandteile.

1. Stickstoffhaltige schwefelfreie Verbindungen.

Von dem gesamten Stickstoff des Harnes erscheinen als Harnstoff 84 bis 91 Proz. Von dem Rest entfallen 2 bis 5 Proz. auf das Ammoniak, 3 Proz. auf das Kreatinin, 1 bis 3 Proz. auf die Harnsäure und die Purinkörper, der Rest von 6 Proz. auf Hippursäure, Indol, Farbstoffe u. dgl.

1. Harnstoff.



Vorkommen. Der Harnstoff ist im Jahre 1773 von Rouelle im Menschenharn aufgefunden worden. Er kommt am reichlichsten im Harn der Fleischfresser, in geringer Menge bei Pflanzenfressern vor. Der Mensch steht in der Mitte. Im menschlichen Harn finden sich täglich etwa 30 g bei Männern, bei Frauen gewöhnlich etwas weniger. Diese Zahl hat aber nur für Menschen Gültigkeit, die sich mit gemischter Kost ernähren; bei reiner Fleischnahrung ist die Harnstoffausscheidung bedeutend vermehrt. Am geringsten ist sie bei stickstofffreier Nahrung, geringer als selbst beim Hungern, weil die Zufuhr stickstofffreier Nahrung sparend auf die Zersetzung des Körpereiweißes wirkt. Jeder Steigerung des Zerfalles dieses Körpereiweißes folgt eine Vermehrung der Harnstoffausscheidung. Das zeigt sich besonders im Fieber. Man hat daher den Harnstoff als das hauptsächliche Endprodukt des Eiweißumsatzes zu betrachten. Nicht in allen Lebensaltern trifft dies in gleichem Grade zu. Vielmehr ist bei Kindern, besonders in den ersten Lebenstagen, das Verhältnis des Harnstoffes zu den übrigen stickstoffhaltigen Harnbestandteilen kleiner als bei Erwachsenen. Hiervon legt die folgende Tabelle Zeugnis ab:

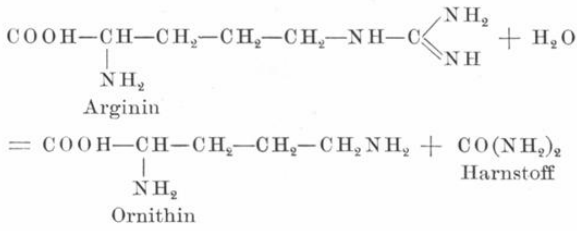
	Erwachsene	Neugeborene
Harnstoff	84 bis 91 Proz.	73 bis 76 Proz.
Ammoniak	2 „ 5 „	7,8 „ 9,6 „
Harnsäure	1 „ 3 „	3,0 „ 8,5 „
Stickstoffhaltige Extraktivstoffe	7 „ 12 „	7,3 „ 14,7 „

Hiernach ist das Verhältnis bei Erwachsenen im Mittel 6,5 : 1, bei Kindern 3 : 1.

Bildung. Außerhalb des Organismus ist es bisher auf folgende Weise gelungen, Harnstoff aus Bestandteilen des Tierkörpers herzustellen.

1. Aus Eiweiß erhält man durch hydrolytische Spaltung Arginin. Dieses geht bei noch weiterer Spaltung unter Wasseraufnahme in Ornithin und Harnstoff über. Diesen Weg hat zuerst Drechsel[1]) betreten. Den chemischen Vorgang erläutert die folgende Gleichung:

[1]) Drechsel, Journ. f. prakt. Chem. 22, 476.



Arginin

Ornithin

Bei den verschiedenen Eiweißkörpern ist die Ausbeute an Arginin, das allein Harnstoff zu liefern vermag, sehr verschieden. Die Eiweißstoffe, welche im Säugetierorganismus eine Rolle spielen, liefern zwischen 2 und 10 Proz. Arginin, also ebensoviel Harnstoff. Mithin kann nicht aller Harnstoff auf dem beschriebenen Wege aus Eiweiß gebildet werden.

2. Auf dem Wege der Oxydation gelang es Hofmeister [1]), aus Eiweiß Harnstoff darzustellen. Er ließ Permanganat in ammoniakalischer Lösung bei Körpertemperatur auf Albumin oder Leim einwirken und konnte auf diese Weise Harnstoff gewinnen. Die Ausbeute an Harnstoff machte etwa 5 Proz. des Eiweißes aus. Größer waren die Harnstoffmengen, die Hofmeister aus Spaltungsprodukten der Eiweißsubstanzen und aus verschiedenen Körpern der Fettreihe bei Gegenwart von Ammoniak durch Oxydation gewinnen konnte. Er untersuchte Asparaginsäure, Asparagin, Leucin, Glykokoll und eine Reihe anderer Substanzen. Dabei gelang es ihm, aus Glykokoll 30 Proz. Harnstoff zu gewinnen. Es zeigte sich, daß gewisse Gruppierungen von Atomen am Kohlenstoff für die Harnstoffbildung ungeeignet sind, z. B. die Methyl- ($CH_3—C\equiv$) und die Karboxyl- ($COOH—C\equiv$)Gruppe. Hingegen können die für Oxysäuren und Amidosäuren charakteristischen Anordnungen ($—CHOH—COOH$, $—CHNH_2COOH$) in Harnstoff übergeführt werden. Dasselbe gilt für die Nitrilgruppe —CN, die Alkoholgruppe $—CH_2OH$ und die Säureamidgruppe $—CONH_2$, wenn auch nur bei einfachen Kohlenstoffverbindungen. Nach Hofmeister tritt ein amidhaltiger Rest $—CONH_2$ mit dem bei Oxydation des Ammoniaks entstehenden Amidrest $—NH_2$ zusammen.

3. Aus Ammoniumkarbonat, das man aus Eiweiß gewinnen kann, läßt sich nach Basarow [2]) durch Erhitzen auf 140° Harnstoff darstellen.

4. Aus karbaminsaurem Ammonium stellte Drechsel [3]) Harnstoff dar durch abwechselnde Oxydation und Reduktion, die vermittelst des Durchleitens von Wechselströmen durch die Lösung erzeugt worden waren. Der Prozeß verläuft nach Drechsel folgendermaßen:

1. $H_4NOCONH_2 + O = H_2NOCONH_2 + H_2O$
Ammoniumkarbamat

2. $H_2NOCONH_2 + H_2 = H_2NCONH_2 + H_2O$
Harnstoff

Es ist nun zu entscheiden, welche von diesen Möglichkeiten der Harnstoffbildung im Organismus realisiert ist.

---

[1]) Hofmeister, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. **37**, 426; Schwarz, ebenda **41**, 60; Halsey, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 325. — [2]) Basarow, Journ. f. prakt. Chem. **1** (2), 283. — [3]) Drechsel, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. **24**, 3096; Abel u. Muirhead, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. **31**, 15.

Gegen die Möglichkeit der Harnstoffbildung durch hydrolytische Spaltung ist nichts einzuwenden, da im Organismus auch sonst vielfach hydrolytische Spaltungen vorkommen. Ebenso gut begründet ist die Theorie der Entstehung durch Oxydation (Hofmeister). Auch die von Drechsel gefundene Möglichkeit der Bildung aus karbaminsaurem Ammonium könnte im Organismus verwirklicht sein, wie es die aus kohlensaurem Ammonium (Basarow) wirklich ist.

v. Schröder[1]) hat nämlich nachgewiesen, daß die Leber bei Hunden aus Ammoniumkarbonat Harnstoff bilden kann. Auch aus Ammoniumformiat entsteht Harnstoff, wenn es bei künstlicher Durchblutung der Leber dem Blute beigemischt worden ist. Die Versuche v. Schröders hat Salomon[2]) an der Hammelleber bestätigt. Nencki, Pawlow und Zaleski[3]) haben hierzu noch beigetragen, daß im lebenden Tiere während der Verdauung in der Pfortader mehr Ammonium enthalten ist als in der *Vena hepatica*. Aus dieser Beobachtung folgt ebenfalls, daß Ammonium in der Leber verschwindet. Den chemischen Vorgang hat man sich nach Drechsel als eine Abspaltung von Wasser zu denken:

$$CO\begin{matrix}ONH_4\\CNH_4\end{matrix} - H_2O = CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix}$$

(Über die Harnstoffbildung aus Ammoniumsalzen vgl. S. 344). Man hat ferner beobachtet, daß Amidosäuren, wie Leucin, Glykokoll, Asparaginsäure, Asparagin, nach Einverleibung in den Tierkörper in Harnstoff übergehen können[4]). Nach Schmiedeberg[5]) werden Verbindungen, in denen die Gruppe NH_2CH_2— sich befindet, im Tierkörper zu Ammoniumkarbonat oxydiert und dann auf dem von v. Schröder gefundenen Wege in Harnstoff verwandelt. Drechsel hingegen nimmt an, daß durch die Oxydation der Amidosäuren karbaminsaures Ammonium entstehe, welches dann durch Wasserverlust in Harnstoff übergeführt werde:

$$CO\begin{matrix}ONH_4\\NH_2\end{matrix} - H_2O = CO\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix}$$

Zur Stütze der Theorie von der Bildung des Harnstoffes aus karbaminsaurem Ammonium können noch folgende Tatsachen angeführt werden. Hahn und Nencki[6]) haben bei Hunden, denen eine Ecksche Fistel angelegt worden war, Vergiftungssymptome gesehen, die den Erscheinungen nach Injektion von karbaminsauren Salzen ins Blut glichen. Wenn bei den operierten Tieren Karbaminsäure in den Magen eingeführt wurde, so zeigten sich dieselben Vergiftungserscheinungen, bei gesunden Tieren konnten solche

[1]) v. Schroeder, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. **15**, 364; **19**, 373; Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 576. — [2]) Salomon, Virchows Arch. **97**, 149. — [3]) Nencki, Pawlow, Zaleski, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. **37**, 26; Salaskin, Arch. d. scienc. biol. de St. Pétersb. **6**, 483. — [4]) Schultzen u. Nencki, Zeitschr. f. Biol. **8**, 124; v. Knieriem, ebenda **10**, 263; Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 55; Salaskin, ebenda **25**, 128; Löwi, ebenda **25**, 511; Richet, Compt. rend. **118**, 368; Ascoli, Arch. f. d. ges. Physiol. **72**, 340. — [5]) Schmiedeberg, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. **8**, 1. — [6]) Hahn, Massen, Nencki, Pawlow, Arch. d. scienc. biol. d. St. Pétersbourg **1**, 401; Nencki, Pawlow u. Zaleski, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **37**, 26; Salaskin u. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 517.

Fütterungen dagegen ohne merkliche Störungen geschehen. Außerdem fanden sie im Harn der operierten Tiere den Ammoniumgehalt vermehrt, und zwar erschien das Ammonium in Form des Karbamates. Aus diesen Befunden schließen Nencki und Hahn, daß der Harnstoff in der Leber aus karbaminsaurem Ammonium gebildet werde.

Von den übrigen Theorien der Harnstoffbildung soll nur noch die von Schultzen und Salkowski begründete Cyansäuretheorie erwähnt werden. Hiernach soll im Tierkörper aus Eiweiß Cyansäure und Ammonium entstehen und aus diesen beiden Harnstoff gebildet werden.

Ob eine oder mehrere der bisher geschilderten Möglichkeiten der Harnstoffbildung unter normalen Verhältnissen im Organismus verwirklicht ist, ist nicht entschieden worden. Die definitive Lösung dieser Frage muß daher der Zukunft überlassen werden.

Ort der Bildung. Die alten Physiologen glaubten, daß der Harnstoff in der Niere gebildet werde. Durch die Beobachtungen von Prévost und Dumas, Meißner[1]) und von vielen anderen ist aber nachgewiesen worden, daß im Blute Harnstoff vorhanden ist und daß seine Menge im Blute nach Exstirpation beider Nieren größer wird. Über die Stätte, an welcher diese Bildung erfolgt, geben Beobachtungen von Meißner und von v. Schröder Auskunft. Meißner hat gefunden, daß die Leber das harnstoffreichste Organ des Körpers ist. v. Schröder hat gezeigt, daß die Leber imstande ist, Harnstoff zu bilden. Wie oben berichtet worden ist, hat er eine Bildung von Harnstoff bei Durchblutung der Leber gefunden, wenn dem Blute kohlensaures Ammonium zugesetzt worden war. Aber auch bei Durchblutung der Leber mit dem Blute von Tieren, die in der Verdauung begriffen waren, ließ sich eine Zunahme der Harnstoffmenge in dem Blute nachweisen; bei Durchblutung mit dem Blute von hungernden Tieren dagegen nicht (man vergleiche hierzu die Angaben von Nencki, Pawlow und Zaleski auf S. 347). Somit ist ganz sicher nachgewiesen, daß in der Leber Harnstoff gebildet wird. Neuere Untersuchungen sprechen aber auch für eine Entstehung in anderen Geweben. So hat Kaufmann[2]) nach Ausschaltung der Abdominalorgane aus dem Kreislauf eine Zunahme des Harnstoffgehaltes im Blute der oberen Körperhälfte gefunden. Hiernach müssen außer der Leber noch andere Quellen für den Harnstoff vorhanden sein. Nähere Angaben lassen sich jedoch hierüber zurzeit nicht machen; denn die Beobachtungen über die Harnstoffausscheidung bei Erkrankung der Leber[3]) oder nach partieller Exstirpation oder nach Verödung der Leber[4]) können aus naheliegenden Gründen keine Auskunft über die Frage geben.

---

[1]) Die Literatur findet sich bei v. Schröder, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **15**, 364; **19**, 373 und bei Voit, Zeitschr. f. Biol. **4**, 140. — [2]) Kaufmann, Compt. rend. de la soc. de biol. **46**, 93; Arch. de physiol. **6** (5), 531. — [3]) Hallervorden, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **12**, 237; Weintraud, ebenda **31**, 30; Münzer u. Winterberg, ebenda **33**, 164; Fawitzki, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **45**, 429; Münzer, ebenda **52**, 199; Fränkel, Berl. klin. Wochenschr. 1878, S. 265; Richter, ebenda 1896, S. 453; Mörner u. Sjöqvist, Skand. Arch. f. Physiol. **2**, 448; Gumlich, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 10. — [4]) Nencki u. Hahn, a. a. O.; Slosse, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1890, S. 482; Lieblein, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **33**, 318; Nencki u. Pawlow, Arch. d. scienc. biol. de St. Pétersb. **5**, 163; Salaskin u. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 517.

Eigenschaften. Harnstoff kristallisiert in wasserfreien, langen, farblosen, vierseitigen Prismen mit schiefen Endflächen, deren Schmelzpunkt bei 130 bis 132° liegt. Der Harnstoff ist sehr leicht löslich in Wasser, leicht in Alkohol, unlöslich in Äther und in Chloroform. Seine Lösungen reagieren neutral. Mit Säuren und Salzen und Metalloxyden bildet er kristallisierende Verbindungen. Von den ersten sind der salpetersaure und der oxalsaure Harnstoff durch ihre Schwerlöslichkeit in salpetersäure- und oxalsäurehaltigem Wasser ausgezeichnet.

Salpetersaurer Harnstoff ($CO(NH_2)_2 . NO_3H$) entsteht beim Versetzen von konzentrierter Harnstofflösung mit reiner konzentrierter Salpetersäure sogleich in Form von mikroskopischen Kristallen. Diese sind dünne rhombische Tafeln, deren spitzer Winkel 82° mißt, deren stumpfer oft abgeschnitten ist, so daß sechsseitige Täfelchen entstehen. Sie sind vielfach schuppenartig übereinander gelagert. In reinem Wasser ist der salpetersaure Harnstoff leicht löslich. — Oxalsaurer Harnstoff ($2[CO(NH_2)_2]H_2C_2O_4$) entsteht beim Mischen konzentrierter wässeriger Lösungen von Harnstoff und von Oxalsäure. Er kristallisiert in kurzen, dicken rhombischen Prismen. Wenn man ihn aus seiner Lösung in Wasser kristallisieren läßt, so kann man große Kristalle erhalten. Dasselbe gilt vom salpetersauren Harnstoff.

Von den Verbindungen des Harnstoffes mit Salzen ist die mit Palladiumchlorür durch ihre Schwerlöslichkeit ausgezeichnet $2[CO(NH_2)_2] . PdCl_2$. Unter den Verbindungen mit Metalloxyden ist die mit Mercurinitrat und drei Molekülen Mercurioxyd von Bedeutung, $2[CO(NH_2)_2] . Hg(NO_3)_2 . 3(HgO)$. Auf ihrer Bildung beruht die Methode seiner quantitativen Bestimmung nach Liebig.

Auf der Eigenschaft des Harnstoffes, sich mit Aldehyden zu verbinden, fußt die Reaktion von Schiff. Harnstoff wird mit wässeriger Furfurollösung und Salzsäure versetzt; dabei entsteht eine von Gelb und Grün in Blau und Violett übergehende Färbung. Mit Formaldehyd und Salzsäure gibt der Harnstoff eine unlösliche weiße Verbindung. Mit Phenylhydrazin und Essigsäure entsteht das schwerlösliche und farblose Phenylsemikarbazid ($CONH_2NHNHC_6H_5$) (Jaffe).

Durch andauerndes Erhitzen auf 130° entsteht aus dem Harnstoff Biuret, Ammoniak und Cyansäure. Alkalien, Säuren und gewisse Mikroorganismen (*Mikrococcus ureae*) verwandeln den Harnstoff durch hydrolytische Spaltung in Kohlensäure und Ammoniak. Von unterchlorigsauren oder unterbromigsauren Salzen wird er in Kohlensäure, Stickstoff und Wasser zerlegt.

Der Nachweis des Harnstoffes geschieht auf Grund der angeführten Eigenschaften, gewöhnlich mikroskopisch durch Erzeugung der Kristalle des salpetersauren Harnstoffes aus konzentrierter Harnstofflösung.

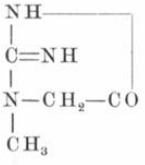
Darstellung. Der schwach angesäuerte Harn wird bei niederer Temperatur zur Sirupkonsistenz eingedampft, dann wird der Harnstoff mit reiner, konzentrierter Salpetersäure gefällt. Der Niederschlag wird abgepreßt und mit frisch gefälltem Baryumkarbonat neutralisiert. Von dem Baryumnitrat trennt man den Harnstoff durch Aufnehmen mit Alkohol. Durch Verdunsten des Alkohols erhält man Harnstoffkristalle.

Die erste Synthese des Harnstoffes hat Wöhler 1828 ausgeführt. Näher kann auf diese und andere Synthesen des Harnstoffes hier nicht eingegangen werden.

2. Karbaminsäure, $CO<^{OH}_{NH_2}$. Das Vorkommen von Karbaminsäure im Harn ist, wie Nolf [1]) gezeigt hat, fraglich.

[**3. Karbaminsäureäthylester** (Urethan) ist, wie Jaffe [2]) bewiesen hat, kein physiologischer Bestandteil des Harnes, sondern entsteht durch Einwirkung von Alkohol auf Harnstoff.]

4. Kreatinin.



Das Kreatinin ist zuerst von Liebig im menschlichen Harn aufgefunden worden. Später hat man es auch in dem Harn von Hunden, Pferden, Rindern, Schweinen und Kaninchen nachgewiesen. Es ist mit dem Kreatinin identisch, das durch Säurewirkung aus dem Muskelkreatinin entsteht [Toppelius und Pommerehne, Wörner, bestritten von Johnson [3])]. Seine tägliche Menge beträgt 0,8 bis 1,3 g, also im Mittel etwa 1 g (Neubauer), 1,7 bis 2,1 g (St. Johnson). Beim Hungern nimmt die Kreatininmenge ab, durch eiweißreiche Nahrung, besonders durch Fleischernährung (wegen des Kreatiningehaltes des Fleisches) wird sie vermehrt. Sie steigt und fällt ungefähr gleichen Schrittes mit der Harnstoffmenge. Muskelanstrengungen haben eine Vermehrung der Kreatininausscheidung zur Folge [Grocco, Moitessier, Gregor [4])], in besonders hohem Grade sehr heftige Muskelanstrengungen [Oddi und Tarulli [5])]. Bei Säuglingen ist kein Kreatinin im Harn vorhanden, solange sie nur mit Milch ernährt werden.

Kreatinin bildet farblose, stark glänzende, monokline prismatische Kristalle. Es löst sich in 11 Teilen kalten Wassers, in warmem Wasser dagegen leichter. Ebenso ist es in warmem Alkohol leichter als in kaltem löslich, in Äther löst es sich nicht. Das Kreatinin gibt mit Mineralsäuren kristallisierende, leicht lösliche Verbindungen. In saurer Lösung wird es von Phosphormolybdänsäure und von Phosphorwolframsäure kristallinisch gefällt. Von Mercurichlorid und von Mercurinitrat wird es ebenfalls gefällt. Von allen Kreatininverbindungen ist am meisten charakteristisch das Kreatininchlorzink $(C_4H_7N_3O)_2ZnCl_2$. Es wird erzeugt dadurch, daß man Kreatininlösung mit schwach saurer Lösung von Zinkchlorid versetzt. Dabei dürfen keine freien Mineralsäuren zugegen sein. Gegebenenfalls setzt man Natriumacetat hinzu. Die aus dem Harn gewonnene Chlorzinkverbindung bildet ein sandiges gelbes Pulver, das sich aus mikroskopischen Nadeln zusammensetzt. Diese sind in Form von Rosetten angeordnet.

---

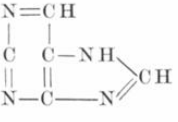
[1]) Nolf, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 505. — [2]) Jaffe, ebenda **14**, 395. — [3]) Toppelius u. Pommerehne, Arch. de pharm. **234**, 380; Woerner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 1; Johnson, Proc. Roy. Soc. **43**, 493; **50**, 287. — [4]) Vgl. Grocco, zit. nach Malys Ber. **16**, 199; Moitessier, ebenda **21**, 182; Gregor, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**, 98. — [5]) Oddi u. Tarulli, zit. nach Malys Ber. **24**, 542.

Nachweis. 1. Wenn man eine verdünnte Kreatininlösung mit einigen Tropfen Nitroprussidnatriumlösung vom spezifischen Gewicht 1,003 und einigen Tropfen Natronlauge versetzt, so entsteht eine rubinrote Färbung, die dann in Gelb übergeht (Weyl). Neutralisation der Lösung mit Essigsäure läßt einen kristallinischen Niederschlag entstehen, der aus einer Nitrosoverbindung des Kreatinins besteht (Kramm); Zusatz von Essigsäure bis zu saurer Reaktion läßt eine grüne, danach eine blaue Färbung entstehen, schließlich einen Niederschlag von Berlinerblau. 2. Versetzt man eine Kreatininlösung mit einigen Tropfen wässeriger Pikrinsäurelösung und von verdünnter Kalilauge, so entsteht eine intensiv rote Färbung (Jaffe). Durch Alkalien wird Kreatinin in der Wärme in Kreatin übergeführt. Langsam vollzieht sich diese Umwandlung auch in neutralen Kreatininlösungen. Beim Kochen mit Ätzbaryt bildet sich aus dem Kreatinin Methylhydantoin und Ammoniak. Durch Oxydationsmittel kann man das Kreatinin in oxalsaures Methylguanidin verwandeln. 3. Die reduzierende Eigenschaft des Kreatinins zeigt sich auch der Fehlingschen Lösung gegenüber. Daneben hält das Kreatinin das Kupferoxyd in Lösung. Aus dieser kann es durch Zusatz von Soda gefällt werden, und zwar als weißes Kupferoxydulkreatinin: Reaktion von Maschke.

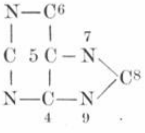
Darstellung. Um Kreatinin zu gewinnen, kann man es in Form seiner Chlorzinkverbindung abscheiden, aus der man es dann wiedergewinnt (Neubauer). Der Harn wird mit Kalkmilch alkalisch gemacht und mit Calciumchlorid gefällt, filtriert, mit Essigsäure schwach angesäuert und auf dem Wasserbade zu Sirupkonsistenz eingedampft. Nun fügt man etwas Natriumacetat hinzu, extrahiert mit Alkohol, filtriert und versetzt das klare Filtrat mit konzentrierter neutraler alkoholischer Chlorzinklösung. Der Niederschlag wird nach 48 Stunden abfiltriert und mit Alkohol gewaschen. Sodann löst man ihn in Wasser und kocht ihn eine Viertelstunde mit Bleihydrat, filtriert und dampft zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit kaltem Alkohol auf dem Filter ausgewaschen. Aus dem Alkohol gewinnt man das Kreatinin durch Eindampfen. Auf dem Filter bleibt Kreatin zurück.

5. Xanthokreatinin hat Monari nach anstrengenden Märschen bei Menschen und bei Hunden nach Injektion von Kreatin in die Bauchhöhle gefunden [1]). Im Löwenharn kommt es reichlich vor [Colasanti [2])]. Das Vorkommen bei Menschen und Hunden wird von Stadthagen [3]) bestritten.

6. Purinkörper. Die im folgenden abzuhandelnden Körper, welche auch als Nucleïnbasen (Kossel), als Alloxurkörper (Kossel und Krüger) oder als Xanthinbasen bezeichnet werden, sind von Emil Fischer größtenteils synthetisch dargestellt worden. Er leitet die Stoffe sämtlich von einer Verbindung ab, von dem Purin:



Die Purinkörper kann man sich durch Substitution der Wasserstoffatome des Purins entstanden denken. Um über den Ort der Substitution ohne weiteres orientiert zu sein, numeriert man die Glieder des Purinkernes wie folgt:



[1]) Gautier, Bull. de la soc. chim. (2), **48**, 6; Monari, Malys Jahresber. **17**, 182. — [2]) Colasanti, Arch. ital. de biol. **15**, 430. — [3]) Stadthagen, Zeitschr. f. klin. Med. **15**, 383.

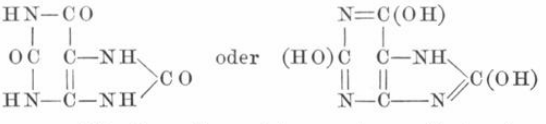
Die Wasserstoffatome können in den Verbindungen ihren Ort wechseln, so daß für denselben Stoff verschiedene Konstitutionsformeln resultieren (Tautomerie, s. Harnsäure).

Von den zahlreichen Verbindungen des Purins, die durch Substitution von Hydroxyl-, Amid- oder Alkylgruppen entstehen können, kommen im Harn folgende vor:

2,6,8-Trioxypurin	= Harnsäure
2,6-Dioxypurin	= Xanthin
1-Methyl-2,6-Dioxypurin	= Methylxanthin
7-Methyl-2,6-Dioxypurin	= Heteroxanthin
1,7-Dimethyl-2,6-Dioxypurin	= Paraxanthin
6-Oxypurin	= Hypoxanthin
2-Amino-6-Oxypurin	= Guanin
7-Methyl-2-Amino-6-Oxypurin	= Epiguanin
6-Aminopurin	= Adenin
	Episarkin
	Karnin.

Man nimmt allgemein an, daß die Purinkörper des Harnes von den Nucleïnsubstanzen des Zellkernes abstammen, aus denen sie zum Teil durch hydrolytische Spaltung erhalten worden sind [Salomon[1]), Kossel[2])]. Bemerkenswert ist auch, daß die einzelnen Substanzen durch Oxydation oder durch Reduktion ineinander übergeführt werden können. Die Menge der Purinkörper des Harnes ist sehr gering. Wenn man von der Harnsäure absieht — die gesondert behandelt werden soll — so finden sich täglich bei gemischter Kost etwa 87 mg, bei animalischer 44 mg, bei vegetabilischer aus Erbsen und Kraut bestehender 72 mg, bei Ernährung durch Kohl und Äpfel 111 mg [Flatow und Reitzenstein[3]) geben etwas geringere Werte an] Purinsubstanzen im Harn [Camerer[4])]. Nach Salkowski[5]) machen die Purine 8 bis 10 Proz. der Harnsäuremenge aus.

Harnsäure. 2, 6, 8-Trioxypurin, ($C_5H_4O_3N_4$):



Vorkommen. Die Harnsäure ist zuerst von Scheele aus dem Harn dargestellt worden. Ihre tägliche Menge schwankt zwischen 0,2 und 1,25 g. Sie findet sich auch in dem Harn vieler anderer Säugetiere, besonders reichlich im Harn der Vögel und der beschuppten Amphibien, bei denen sie in Form weißer Konkremente ausgeschieden wird.

Entstehung[6]) bei Säugetieren. Früher betrachtete man die Harnsäure als ein Produkt unvollkommener Oxydation des Eiweißes, als eine Vorstufe des Harnstoffes. Nach dieser Vorstellung, die besonders von

---

[1]) Salomon, Sitzungsber. d. bot. Ver. d. Provinz Brandenburg 1880. — [2]) Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, 176. — [3]) Flatow u. Reitzenstein, Deutsche med. Wochenschr. **23**, 354, 1897. — [4]) Camerer, Zeitschr. f. Biologie **28**, 72. — [5]) Salkowski, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1894, S. 514. — [6]) Eine gute Literaturübersicht findet man bei Wiener, Ergebnisse der Physiol. **1**, 1.

Lehmann[1]) und Neubauer[2]) vertreten wurde, müßte also aller Harnstoff aus Harnsäure hervorgehen. Hierfür schienen Beobachtungen von Wöhler und Frerichs[3]), Meißner[4]) und von vielen anderen zu sprechen. Sie fanden, daß in den Körper eingeführte Harnsäure als Harnstoff im Harn wiedererscheint. Die Anschauung von der Entstehung der Harnsäure infolge ungenügender Oxydation ist dann besonders von Bartels[5]) näher entwickelt worden. Nach ihm hat jeder Sauerstoffmangel des Blutes eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung zur Folge. So sollte auch die Zunahme der Harnsäureproduktion bei der Leukämie eine Folge der Verminderung des Sauerstoffgehaltes des Blutes, bewirkt durch die Abnahme der Zahl der roten Blutkörper, sein. Die Bartelssche Theorie hat einer experimentellen Prüfung nicht standhalten können. Experimente, die künstlich die Sauerstoffaufnahme verminderten, hatten keine Zunahme der Harnsäurebildung zur Folge. Ferner zeigten Pettenkofer und Voit[6]), daß Leukämiker sich im Stickstoff- und Kohlenstoffgleichgewicht befinden, daß also von einer unvollkommenen Oxydation nicht die Rede sein kann. Daher wandte man sich wieder einer Anschauung zu, die zuerst von Meißner klar ausgesprochen worden war. Nach Meißner stammt die Harnsäure von den in den Geweben vorkommenden Xanthinbasen ab. Ihre Bildung ist nach ihm ganz unabhängig von der Entstehung des Harnstoffes; nur insofern hat sie eine Beziehung dazu, daß ein Teil der gebildeten Harnsäure nachträglich in Harnstoff übergeht.

Wie richtig diese Anschauung Meißners gewesen ist, ist später durch die Untersuchungen von Horbazewski[7]) bewiesen worden. Ihm gelang es, aus Nucleïnen der Milz, aber auch aus anderen Organen, deren Nucleïne er in Alkalilauge löste und mit Blut versetzte, Harnsäure zu gewinnen. Später führte Spitzer[8]) den Nachweis, daß bei solcher Harnsäurebildung die Nucleïnbasen der Nucleïne abnehmen, ja er konnte feststellen, daß auch zugesetzte Nucleïnbasen — Xanthin und Hypoxanthin in hohem Grade, Guanin und Adenin weniger — in Harnsäure verwandelt werden, eine Beobachtung, die Wiener[9]) bestätigte.

Horbazewski nahm daher mit Meißner an, daß die Nucleïnbasen die Quelle der Harnsäure seien. Er dachte, daß zum Freiwerden dieser Basen Zellen zugrunde gehen müßten. Da ihm die Kerne der meisten Gewebszellen nicht in genügendem Maße zu zerfallen schienen, um aus ihnen die ausgeschiedene Harnsäure herzuleiten, so nahm er an, daß die farblosen Blutkörper — Gebilde, die einem regen Wechsel unterworfen sind — ausschließlich die Muttersubstanz der Harnsäure enthielten. Von dieser Ansicht ausgehend suchte Horbazewski Harnsäureausscheidung und Leukocytenzerfall in Beziehung zueinander zu bringen. Das einzige Maß, welches ihm Aufschluß über den Grad des Leukocytenzerfalles geben sollte, waren die Änderungen der Zahl der Leukocyten im Blute. Von vielen Autoren ist aber

---

[1]) Lehmann, Physiol. Chem. **1**, 202. — [2]) Neubauer, Ann. d. Chem. u. Pharm. **99**, 206. — [3]) Wöhler u. Frerichs, ebenda **65**, 335. — [4]) Meißner, Zeitschr. f. rat. Med. (3), **31**, 144, 305. — [5]) Bartels, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **1**, 13. — [6]) Pettenkofer u. Voit, Zeitschr. f. Biol. **5**, 319. — [7]) Horbazewski, Monatsh. f. Chem. **3**, 796; **8**, 584; **10**, 624; **12**, 221. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, 284; **5**, 267; **7**, 7; **10**, 248. — [8]) Spitzer, Arch. f. d. ges. Physiol. **76**, 192. — [9]) Wiener, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **42**, 375.

nachgewiesen worden, daß der Wechsel der Leukocytenzahl im Blute ein zuverlässiges Maß für den Zerfall derselben nicht sein kann. Daher ist die Theorie von Horbazewski heute durch keine Gründe mehr gestützt. Vielmehr hat sich die Mehrzahl der Forscher der Anschauung angeschlossen, die einmal von Mareš [1]) ausgesprochen ist, daß nämlich die Harnsäure das Endprodukt des Stoffwechsels der Zellkerne ist. Hiernach ist ein Zerfall von Zellen nicht die notwendige Vorbedingung für die Bildung von Harnsäure.

Außer dieser Quelle der Harnsäure gibt es noch eine zweite: das Nucleïn der eingenommenen Nahrung [2]). Diese Muttersubstanz ist erst spät erkannt worden. Den Grund hierfür hat man in der Wahl des Versuchstieres zu suchen. Die Fütterungsversuche wurden nämlich meist an Hunden gemacht. Gerade diese Tiere haben aber in besonders hohem Grade die Fähigkeit, Harnsäure in ihrem Organismus in Harnstoff umzuwandeln. Versuche an anderen Tieren und am Menschen haben ergeben, daß nach Einnahme von Nucleïn und auch von Purinbasen die Harnsäureausscheidung zunimmt.

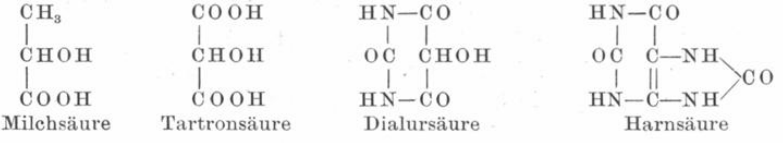
Somit gibt es zwei Quellen für die Harnsäure, eine „endogene", die Nucleïnsubstanzen der Zellen, und eine „exogene", die Nucleïne der Nahrung. Das Verhältnis beider zueinander haben Burian und Schur [3]) zu bestimmen versucht. Nach ihnen ist die „endogen" entstandene Harnsäuremenge beim Menschen 0,1 bis 0,2 g täglich.

Schließlich sei noch erwähnt, daß eine Harnsäurebildung durch Synthese von Wiener [4]) wahrscheinlich gemacht worden ist.

Entstehung bei Vögeln. Bei Vögeln entsteht nur ein kleiner Teil der Harnsäure aus Nucleïnsubstanzen (v. Mach [5]). Der übrige Teil ist das Endprodukt des Eiweißstoffwechsels, also analog dem Harnstoff bei Säugetieren. Die vorliegenden Versuche sprechen dafür, daß die Hauptmenge der Harnsäure durch eine Synthese vorwiegend in der Leber gebildet werde. Wie v. Schröder [6]) gefunden hat, wird durch Einverleibung von Ammoniumsalzen die Harnsäurebildung vermehrt. Nach der Einverleibung von Harnstoff haben Meyer und Jaffe [7]) dasselbe konstatiert. Daß in der Leber eine Synthese von Ammoniak und Milchsäure zu Harnsäure stattfindet, machte Minkowski [8]) dadurch wahrscheinlich, daß er nach Exstirpation der Leber eine Vermehrung der Ammoniumausscheidung und zugleich eine Ausscheidung von Milchsäure nachwies. Sichergestellt haben diese Bildung Kowalewski und Salaskin [9]). Sie haben bei künstlicher Durchblutung der Leber eine Bildung von Harnsäure gefunden, wenn dem Blute Ammoniumlaktat oder ein anderes Ammoniumsalz mit organischer Säure zugesetzt worden war. In Versuchen von Wiener [10]) zeigte sich nach Verfütterung von Harnstoff und Milchsäure oder von anderen Oxy-, Keton- und zweibasischen Säuren oder von ihren Ureïden eine Vermehrung der Harnsäure-

[1]) Mareš, Arch. slaves de biol. **3**, 207; Monatsh. f. Chem. **13**, 101. — [2]) Horbazewski, a. a. O. Richter, Zeitschr. f. klin. Med. **27**, 290 (und viele andere). — [3]) Burian und Schur, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 55; Arch. f. d. ges. Physiol. **80**, 241; **87**, 239. — [4]) Wiener, a. a. O., Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**, 42. — [5]) v. Mach, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **24**, 389. — [6]) v. Schröder, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 228. — [7]) Meyer u. Jaffe, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **10**, 1930. — [8]) Minkowski, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **21**, 89; **31**, 214; **41**, 375. — [9]) Kowalewski u. Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 210. — [10]) Wiener, a. a. O.

ausscheidung. Weitere Versuche, in denen diese Substanzen mit dem Brei von Organen digeriert wurden, haben ergeben, daß auf diese Weise nur die Tartronsäure und die Dialursäure in Harnsäure umgewandelt werden. Wiener glaubt daher, daß die erwähnten Substanzen in Tartronsäure und weiter durch Addition eines Harnstoffrestes in Dialursäure und endlich durch Addition eines weiteren Harnstoffrestes in Harnsäure umgewandelt werden. Für die Milchsäure ist dieser Prozeß so zu denken:



Ort der Bildung. Daß die Harnsäure nicht, wie die alten Physiologen annahmen, in der Niere gebildet wird, hat Meißner[1]) bei Vögeln nachgewiesen. Er konnte nämlich zeigen, daß nach Exstirpation beider Nieren bei Vögeln in den Geweben Ablagerungen von Harnsäure entstehen. Weiter verdanken wir Meißner den Nachweis, daß die Leber von den Organen des Vogels am meisten Harnsäure enthält. Dieser Befund, verbunden mit den Beobachtungen von Minkowski[2]), der nach Exstirpation der Leber die Harnsäureausscheidung aufhören sah, weisen zwingend darauf hin, daß beim Vogel die Harnsäure vorwiegend in der Leber entsteht. Über den Ort der Harnsäurebildung bei Säugetieren sind wir viel weniger sicher unterrichtet. Wie oben erwähnt worden ist, hat man gefunden, daß in Extrakten von verschiedenen Organen (Milz und Leber) aus Nucleïnen Harnsäure entsteht. Welches Organ im Tierkörper die Harnsäurebildung besorgt, wissen wir nicht. Nur so viel ist sicher, daß die Harnsäurebildung nicht nur in der Milz stattfinden kann; denn nach Versuchen von Jackson und Mendel[3]) kann man bei Tieren, denen die Milz exstirpiert ist, noch reichliche Bildung von Harnsäure beobachten, wenn man sie mit nucleïnreichen Geweben füttert.

Zerstörung. Neben der Bildung findet im Organismus auch eine Zerstörung von Harnsäure statt. Bereits Wöhler und Frerichs[4]) haben gezeigt, daß an Hunde verfütterte Harnsäure als Harnstoff im Harn wieder erscheint. Von Organen ist für Leber, Muskeln und Nieren die Fähigkeit, Harnsäure zu zerstören, nachgewiesen worden. Somit ist es klar, daß die ausgeschiedene Harnsäuremenge kleiner sein muß als die gebildete. Burian und Schur haben versucht, aus der ersten Größe die zweite zu berechnen. Sie kommen zu dem Resultat, daß beim Menschen die Hälfte, bei Kaninchen $^1/_6$ und bei Fleischfressern $^1/_{20}$ bis $^1/_{30}$ der gebildeten Harnsäure ausgeschieden wird. Über die Endprodukte der Harnsäurezerstörung ist man noch nicht völlig im klaren. Wiener hat an Kaninchen eine Zunahme des Glykokollgehaltes der Tiere nach Harnsäureinjektionen gezeigt; auch konnte er eine

[1]) Meißner, a. a. O. — [2]) Minkowski, a. a. O. — [3]) Mendel u. Jackson, Americ. Journ. of Physiol. **4**, 163. — [4]) Wöhler u. Frerichs, Ann. d. Chem. u. Pharm. **65**, 335; vgl. auch Wiener, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **40**, 313; **42**, 375. Pohl, ebenda **48**, 367. Poduschka, ebenda **44**, 59. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 495. Mendel u. Brown, Americ. Journ. of Physiol. **3**, 261. Chassevant u. Richet, Compt. rend. de la soc. d. biol. **48**, 743; **49**, 962. Ascoli, Arch. f. d. ges. Physiol. **72**, 340. Jacoby, Virch. Arch. **157**, 235.

Vermehrung des Glykokollvorrates in der Rinderniere nachweisen, wenn er das Organ mit Harnsäure digerierte. Beim Hunde wird nach einigen Autoren die Harnsäure zu Allantoin abgebaut. Andere Forscher bestreiten dies. Auch eine Entstehung von Oxalsäure aus Harnsäure ist behauptet worden, wird aber bestritten.

Eigenschaften. Die Harnsäure kristallisiert in mikroskopischen rhombischen Tafeln, deren Formen sehr wechseln können. Man hat sie daher auch wohl den Proteus unter den Kristallen genannt. Bei langsamer Kristallisation haben die Kristalle gewöhnlich die Form von Wetzsteinen, von denen mehrere rosettenförmig vereinigt sein können. Die Harnsäure ist schwer löslich in reinem Wasser, ein Teil in 39480 Tln. Wasser bei 18°, schwerer löslich ist sie in säurehaltigem Wasser, unlöslich in Alkohol und in Äther. Leicht löslich ist sie in konzentrierter Schwefelsäure und in Äthylamin, Propylamin, Piperazin, Piperidin, sowie in siedendem Glyzerin. In wässeriger Lösung sind 9,5 Proz. der Harnsäure dissoziiert. Durch Phosphorwolframsäure und durch Pikrinsäure wird sie vollständig gefällt.

In der Harnsäure sind die Imidwasserstoffatome durch Metall vertretbar. Sie bildet drei Reihen von Salzen: primäre oder Monometallurate; sekundäre oder Dimetallurate und sogenannte Quadriurate. Diese sind Additionsprodukte der Harnsäure und primärer Urate. Die primären Urate sind beständige, schwerlösliche Körper, die sekundären können nur bei Alkaliüberschuß bestehen; die Quadriurate zerfallen bei Gegenwart von Wasser in primäre Urate und freie Harnsäure. In der Form des Quadriurates soll die Harnsäure im Harn enthalten sein (Roberts). Daß sie nicht ausfällt, soll nach Roberts durch die Gegenwart des primären Phosphates bewirkt werden. Auch der Harnstoff soll nach Rüdel lösend auf die Harnsäure wirken, was jedoch nach den Untersuchungen von His und Paul nicht richtig ist. Eine Lösung von sekundärem Natriumphosphat löst die Harnsäure unter Bildung von primärem Urat und primärem Phosphat. Das primäre Phosphat wirkt nach Smale nur wenig lösend auf die Harnsäure.

Wenn der Harn viel Harnsäure enthält, so kommt es vor, daß beim Abkühlen die Urate sich als ziegelrotes Sediment ausscheiden. Dieses „*Sedimentum latericium*“ besteht nach Roberts aus Quadriurat, nach älteren Anschauungen besteht es aus primärem Urat. Alkalische Harne zeigen oft ein Sediment von primärem Ammoniumurat, das sich in Form stechapfelförmiger Körper ausscheidet.

Wenn man Harnsäure mit Salpetersäure versetzt, dann unter Erwärmen zur Trockne eindampft, so erhält man einen rotgelben Rückstand, der auf Zusatz von Ammoniak schön purpurrot wird. Weiterer Zusatz von Kali macht die Farbe violett. Die Farben rühren von dem Entstehen von Purpursäure und von purpursauren Salzen her (Murexidprobe). Die Harnsäure kann durch Salpetersäureeinwirkung in Alloxan übergeführt werden. Wenn man dies tut, dann die Säure verdampft, ferner mit konzentrierter Schwefelsäure und etwas thiophenhaltigem Benzol den Rückstand versetzt, so entsteht eine blaue Färbung (Denigès). Bringt man eine Lösung von Harnsäure in Natriumbikarbonat auf Papier, das mit Silbernitrat getränkt ist, so entsteht ein gelblich bis braunschwarzer Fleck. Zur Hervorrufung dieser Reaktion genügen 0,002 g Harnsäure. Harnsäure fällt aus ihrer Lösung durch Phosphor-

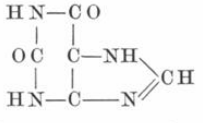
molybdänsäurezusatz als blauer, metallisch glänzender Niederschlag, der aus mikroskopischen, sechsseitigen Prismen besteht. Alkalische Kupferoxydlösung wird von der Harnsäure reduziert. Ist wenig Kupfer vorhanden, so entsteht ein weißer Niederschlag von harnsaurem Kupferoxydul, bei Anwesenheit von mehr Kupfer wird gelbes Kupferoxydul gefällt.

Durch die Zersetzung der Harnsäure entsteht eine Reihe von Produkten, die auch im Organismus als Stoffwechselprodukte vorkommen. Starkes Erhitzen von Harnsäure liefert Harnstoff, Ammoniak, Cyanwasserstoff und Cyansäure. Beim Erhitzen mit Salzsäure im zugeschmolzenen Rohre wird sie in Ammoniak, Kohlensäure und Glykokoll gespalten. Einwirkung von Salpetersäure bewirkt in der Kälte durch Oxydation und Spaltung das Entstehen von Harnstoff und Alloxan (Mesoxalylharnstoff). Aus dem Alloxan wird beim Erwärmen mit Salpetersäure Kohlensäure und Parabansäure (Oxalylharnstoff). Diese geht durch Wasseraufnahme in Oxalursäure über. Durch Oxydation der Harnsäure mit Bleisuperoxyd entsteht Harnstoff, Allantoin (Glyoxyldiureïd), Oxalsäure, Kohlensäure. Auch durch Bakterien kann die Harnsäure in Harnstoff und Kohlensäure übergeführt werden. In alkalischer Lösung kann die Harnsäure unter Wasser und unter Sauerstoffaufnahme in Uroxansäure verwandelt werden; diese geht dann in Oxonsäure über. Unterbromigsaures Natrium zersetzt die Harnsäure. Hierbei gibt sie 47,8 Proz. ihres Stickstoffes ab. Beim Verbrennen der Harnsäure entweicht Cyanwasserstoff.

Darstellung. Aus dem Harn gewinnt man die Harnsäure, indem man den filtrierten Harn mit $^1/_{50}$ seines Volumens 25 prozentiger Salzsäure versetzt. Nach zwei Tagen kann man durch Filtrieren die ausgeschiedene Harnsäure gewinnen. Sie ist dunkelbraun gefärbt und kann durch Auflösen in Alkali, Kochen mit Tierkohle und abermaliges Fällen gereinigt werden.

Synthetisch ist die Harnsäure zuerst von Horbazewski durch Zusammenschmelzen vom Harnstoff und Glykokoll und auch durch Erhitzen von Harnstoff mit Trichlormilchsäureamid dargestellt worden. Auf zahlreiche andere Methoden der Harnsäuresynthese kann hier nicht eingegangen werden.

Xanthin. 2, 6-Dioxypurin, ($C_5H_4N_4O_2$):



Das Xanthin ist von Marcet zuerst im Harn in Form eines Harnsteines gefunden worden. Strecker[1]) und Scherer[2]) haben gezeigt, daß es ein normaler Harnbestandteil ist. Seine Menge ist sehr gering. Krüger und Salomon[3]) konnten aus 10000 Litern Harn nur 13 g Xanthin gewinnen; nach Stadthagen[4]) ist die Tagesmenge bei gemischter Kost 0,032 bis 0,025 g. Es findet sich auch im Harn von Hunden und Schweinen.

Das Xanthin kann sich in Kristalldrusen ausscheiden, die aus farblosen dünnen, glänzenden, rhombischen Platten zusammengesetzt sind. Es kristalli-

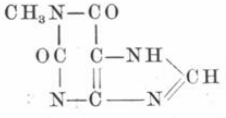
[1]) Strecker, Ann. d. Chem. u. Pharm. **102**, 208; **108**, 140, 151. — [2]) Scherer, ebenda **107**, 314. — [3]) Krüger u. Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 169. — [4]) Stadthagen, cit. nach Neubauer-Vogel, S. 332.

siert mit einem Molekül Kristallwasser. Löslich ist es in 13000 bis 14000 Tln. Wasser bei 16°, bei Siedetemperatur in dem zehnten Teil Wasser. Es ist unlöslich in Alkohol und Äther. In Lösung geht das Xanthin bei Zusatz von Alkalien, in verdünnten Säuren ist es schwer löslich. Kristallisierende Verbindungen entstehen durch Versetzen mit verdünntem Natriumhydrat und durch Zusatz von Salzsäure. Die Kristalle bestehen aus Xanthinnatron, $C_5H_3NaN_4O_2$, und Xanthinsalzsäure, $C_5H_4N_4O_2HCl$. Das Xanthinnatron ist in konzentrierter Natronlauge leicht löslich. Salpetersaures Xanthinsilber, $C_5H_4N_4O_2AgNO_3$, entsteht aus einer Lösung von salpetersaurem Xanthin bei Zusatz von Silbernitrat als flockiger Niederschlag, der sich bei mikroskopischer Betrachtung als kristallinisch erweist. Von Cupriacetat wird Xanthin beim Sieden, von Mercurichlorid und von ammoniakalischem Bleiessig in der Kälte gefällt.

Farbenreaktionen des Xanthins. 1. Probe von Weidel. Die Substanz wird in der Wärme in frischem Chlorwasser gelöst und bei 100° zur Trockne verdampft. Dann wird der weiße oder gelbliche Rückstand in eine Ammoniakatmosphäre gebracht. Es entsteht eine dunkelrosenrote oder purpurrote Färbung, die bei Zusatz von Natriumhydrat in Blauviolett übergeht. E. Fischer hat die Probe modifiziert. Nach ihm kocht man im Reagenzglase mit Chlorwasser, verdampft dann die Flüssigkeit und versetzt den Rückstand mit Ammoniak. 2. Salpetersäureprobe. Die Substanz wird in heißer Salpetersäure gelöst, die Lösung zur Trockne verdampft. Der zurückbleibende, zitronengelbe Rückstand wird bei Zusatz von Natriumhydrat orangegelb, beim Eindampfen der Lösung wird die Farbe violett, der Rückstand ist purpurn und wird bei scharfem Trocknen indigofarben, beim Stehen an der Luft wieder violett. 3. Probe von Hoppe-Seyler. Bringt man in eine Mischung von Chlorkalk und Natriumhydrat Xanthin, so entsteht um dieses ein zuerst dunkelgrüner, dann braun werdender Hof.

Xanthin zersetzt sich beim Erhitzen mit rauchender Salpetersäure zu Glykokoll, Ammoniak, Kohlensäure und Ameisensäure.

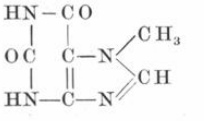
Methylxanthin. 1-Methyl-2, 6-Dioxypurin, $(C_6H_5N_4O_2)$:



Das Methylxanthin ist von Krüger [1]) im Harn gefunden und dann von Krüger und Salomon [2]) näher untersucht worden. Es ist in Wasser schwer löslich, in Alkalien und verdünnten Säuren leicht löslich. Es hat kristallinische Platin- und Golddoppelsalze. Es wird weder von Bleiessig noch von ammoniakalischem Bleiessig gefällt. Aus Salpetersäure läßt sich die Silbernitratverbindung in schönen, zu Rosetten vereinigten Nadeln kristallisieren.

Die Weidelsche Reaktion fällt positiv aus. Bei der Salpetersäureprobe entsteht nach dem Zusatz von Natriumhydrat eine Orangefärbung.

Heteroxanthin. 7-Methyl-2,6-Dioxypurin, $(C_6H_6N_4O_2)$:



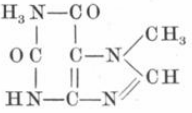
[1]) Krüger, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894, S. 374. — [2]) Krüger u. Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 364.

Das Heteroxanthin ist von Salomon [1]) im Harn des Menschen und des Hundes nachgewiesen worden. Aus 1000 Litern Harn vom Menschen gewann er 1 g. Heteroxanthin findet sich bei Hunden im Harn nach Verfütterung von Koffeïn oder Theobromin [2]).

Es kristallisiert in Nadeln, die bei 341 bis 342° schmelzen. Sie sind in 1592 Tln. Wasser bei 18°, in 109 Tln. bei 100° löslich. Schwer löslich ist es in Alkohol, unlöslich in Äther. Leicht löst es sich in Alkalien. Das kristallinische Natriumsalz ist in Wasser und in konzentrierter Lauge schwer löslich. Ebenso schwer löslich ist das kristallinische Chlorid. Von Phosphorwolframsäure, Mercurichlorid, Cuprisulfat, Bleiessig und Ammoniak, Silbernitrat wird es gefällt. Die Silberverbindung kristallisiert aus verdünnter Salpetersäure in rhombischen Prismen, die oft miteinander kreuzförmige Figuren bilden.

Die Weidelsche Reaktion fällt positiv aus, die Salpetersäureprobe negativ. Heteroxanthin zersetzt sich beim Erhitzen mit rauchender Salpetersäure zu Sarkosin, Ammoniak, Kohlensäure und Kohlenoxyd.

Paraxanthin. 1,7-Dimethyl-2,6-Dioxypurin, ($C_7H_8N_4O_2$):

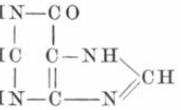


Das Paraxanthin ist von Thudichum [3]) und Salomon [4]) im menschlichen Harn aufgefunden worden. Es ist dem Theobromin isomer und ist daher von Thudichum Urotheobromin genannt worden. Das Paraxanthin ist im Harn in sehr geringer Menge enthalten, 10000 Liter Harn lieferten (Krüger u. Salomon) nur 12,5 g, 5 Liter 10 mg.

Paraxanthin kristallisiert in sechsseitigen Tafeln, aus konzentrierten Lösungen in Nadeln. Seine Natriumverbindung ist schwer löslich, das Chlorid leicht löslich. Das Platinchlorhydrat kristallisiert schön in orangegelben Nadeln. Die Lösung der Silbernitratverbindung in heißer Salpetersäure setzt beim Erkalten makroskopische, weiße, seidenglänzende Kristallbüschel von salpetersaurem Paraxanthinsilber ab.

Die Weidelsche Reaktion fällt positiv, die Salpetersäureprobe positiv aus.

Hypoxanthin. 6-Oxypurin, ($C_5H_4N_4O$):



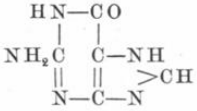
Das Hypoxanthin findet sich in Spuren im menschlichen Harn [5]), etwas reichlicher im Hundeharn [6]) (8,5 mg im Liter). Es kristallisiert in quadra-

[1]) Salomon, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1885, S. 370; Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, 412, 415. — [2]) Bondzynski u. Gottlieb, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, 1113; Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **36**, 45. Albanese, ebenda **35**, 449. — [3]) Thudichum, Ann. of chem. med. **1**, 163. — [4]) Salomon, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1882, S. 426; Ber. d. deutsch. chem. Ges. **18**, 3406; Virchows Arch. **125**, 565. Krüger u. Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, 169. — [5]) Salkowski, Virchows Arch. **50**, 195. Salomon, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1876, S. 775; 1882, S. 426; Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, 410, 411. — [6]) Baginski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 398.

tischen Oktaëdern. Löslich ist es in etwa 300 Tln. kalten und in 78 Tln. siedenden Wassers, unlöslich dagegen in Alkohol und Äther. Löslich ist es in Säuren und Alkalien. Die Salzsäureverbindung wird aus heißer Salzsäure beim Erkalten in perlmutterglänzenden, farblosen Tafeln abgeschieden. Die Silberverbindung des Hypoxanthins ist in heißer Salpetersäure schwer löslich. Beim Erkalten scheidet sich ein Gemenge von zwei Silberverbindungen ab, die durch Erwärmen mit Ammoniak bei Silbernitratüberschuß in eine von der Zusammensetzung $2(C_5H_2Ag_2N_4O)H_2O$ umgewandelt werden. Das Pikrat ist schwer löslich; aus der siedenden Lösung desselben wird mit neutraler Silbernitratlösung das Hypoxanthin vollkommen als Hypoxanthinsilberpikrat gefällt, $(C_5H_3AgN_4OC_6H_2(NO_2)_3OH)$.

Die Weidelsche Probe fällt negativ aus, ebenso die Salpetersäureprobe und die Probe von Hoppe-Seyler. Nach Behandlung mit Zink und Salzsäure gibt es bei Zusatz von Natronlauge im Überschuß erst eine rubinrote und dann eine braunrote Färbung (Kossel).

Guanin. 2-Amino-6-Oxypurin, $(C_5H_5N_5O)$:

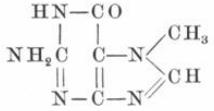


Das Guanin ist im menschlichen Harn von Pouchet[1]) gefunden worden, im Harn des Schweines von Pecile[2]) und von Salomon[3]). Guaninkristalle sind prismatisch oder pyramidenförmig, sie setzen sich zu kugeligen oder garbenförmigen, dem Kreatininchlorzink ähnlichen Aggregaten zusammen. Das Guanin ist unlöslich in Wasser, Alkohol und Äther, leicht löslich in Säuren und Alkalien, mit Ausnahme von Ammoniak. Mit verdünnten Säuren bildet es Salze. Von diesen kristallisiert das salzsaure Guanin leicht in sternförmig sich gruppierenden Prismen oder Nadeln. Über sein charakteristisches Verhalten im polarisierten Lichte siehe Kossel[4]). Durch Metaphosphorsäure und Pikrinsäure wird das Guanin gefällt. Die Silbernitratverbindung ist in Salpetersäure schwer löslich und fällt aus ihr beim Erkalten in Nadeln aus.

Die Weidelsche und die Hoppe-Seylersche Reaktion fallen negativ aus, die Salpetersäureprobe dagegen positiv.

Durch Einwirkung von Kaliumchlorat und Salzsäure zerfällt das Guanin in Guanidin und Parabansäure.

Epiguanin. 7-Methyl-2-Amino-6-Oxypurin, $(C_6H_7N_5O)$:



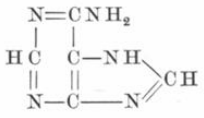
Epiguanin ist von Krüger[5]) aus menschlichem Harn dargestellt worden. Kristalle gewinnt man durch Abkühlen einer Lösung in 33 proz. Natronlauge in Form von breiten, glänzenden, zugespitzten Nadeln. Das

[1]) Pouchet, Contrib. à la connaiss. des matières extract. de l'urine 1880. — [2]) Pecile, Ann. d. Chem. **183**, 141. — [3]) Salomon, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1884, S. 175; Virchows Arch. **95**, 527. — [4]) Kossel, Verhandl. d. physiol. Ges. Berlin 1890/91, Nr. 5 u. 6. — [5]) Krüger, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895, S. 533.

Epiguanin ist löslich in verdünnten Säuren und Alkalien mit Ausnahme von Ammoniak. Charakteristisch durch seine Kristallform (orangerote, glänzende, sechsseitige Prismen) ist das Chloroplatinat. Epiguanin wird weder von Bleiessig noch von ammoniakalischem Bleiessig gefällt. Dagegen gibt es mit Silbernitrat und Ammoniak eine gelatinöse Fällung.

Die Weidelsche Reaktion fällt negativ aus, die Salpetersäureprobe dagegen positiv.

Adenin. 6-Aminopurin, ($C_5H_5N_5$):



Das Adenin ist von Stadthagen[1]) im Harn eines Leukämikers gefunden worden. Über sein Vorkommen im normalen Harn ist bis jetzt nichts bekannt. Daher soll es hier nicht näher behandelt werden.

Episarkin. Das Episarkin ist von Balke[2]) im menschlichen Harn aufgefunden worden. Aus 1600 Litern konnte er 0,4 g gewinnen. Im Harn der Rinder und Schweine ist es von Salomon nachgewiesen worden. Es kristallisiert aus schwach ammoniakalischer Lösung in Nadeln und Prismen, ist leicht löslich in Salzsäure und Schwefelsäure, schwerer in Salpetersäure. Seine Natriumverbindung ist leicht löslich, es wird durch ammoniakalischen Bleiessig gefällt.

Die Weidelsche Reaktion und die Salpetersäureprobe fallen negativ aus. Beim Verdampfen mit Salzsäure und Kaliumchlorat hinterläßt es einen weißen Rückstand, der in Ammoniakdampf violett wird.

Karnin. Karnin ist von Pouchet[3]) im Menschenharn, von Albanese[4]) im Hundeharn gefunden worden. Es kristallisiert in mikroskopischen Kristallen, die den Drusen des kohlensauren Kalkes ähnlich sind. Leicht löslich ist es in heißem, schwer in kaltem Wasser, unlöslich in Alkohol und Äther. Leicht löslich ist es auch in verdünnten Säuren und Alkalien mit Ausnahme von Ammoniak. Bleiessig und Silbernitrat fällen das Karnin. Charakteristisch ist die Verbindung mit Salzsäure (Nadeln in Rosetten angeordnet).

Es gibt die Weidelsche Probe, wenn es mit wenig Chlorwasser verdunstet wird.

Beim Erwärmen mit Salpetersäure liefert es Sarkin.

Darstellung der Purine aus dem Harn. Man übersättigt den Harn mit Ammoniak und fällt mit Silbernitrat. Den Niederschlag zersetzt man mit Schwefelwasserstoff, filtriert dann heiß und dampft ein zur Trockne. Den Rückstand nimmt man mit 3proz. Schwefelsäure auf. Die Purine außer der Harnsäure bleiben ungelöst zurück.

7. Allantoin. Glyoxyldiureïd, ($C_4H_6N_4O_3$):

[1]) Stadthagen, Virchows Archiv **109**, 415. — [2]) Balke, Journ. f. prakt. Chem. **47**, (2), 544, 563. — [3]) Pouchet, a. a. O. — [4]) Albanese, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **35**, 457.

Das Allantoin ist von Wöhler[1]) im Harn säugender oder mit Milch ernährter Kälber gefunden worden. Es findet sich in den ersten acht Lebenstagen auch im Harn der Kinder, im Harn Schwangerer[2]), aber auch im Männerharn[3]). Im Harn von Hunden, Katzen und Kaninchen ist es von Meißner[4]) gefunden worden.

Das Allantoin stammt bei Fleischfressern zum größten Teile vom Nucleïn der Nahrung ab. Fütterung mit Pankreas oder Thymus vermehrt die Allantoinausscheidung bedeutend[5]). In den Magen eingeführtes Allantoin wird bei Hunden vollständig, bei Menschen nur zum Teil im Harn wieder ausgeschieden[6]). Über die Bildung von Allantoin aus Harnsäure siehe S. 356. Durch Einverleibung einiger Gifte wird bei Hunden eine reichliche Allantoinausscheidung hervorgerufen, so durch Hydrazinsulfat[7]), Hydroxylamin, Amidoguanin und Semikarbazid[8]).

Allantoin kristallisiert in langen, prismatischen Kristallen, die dem monoklinen System angehören. Sie sind oft sternförmig zu Drusen vereinigt. Löslich sind sie in heißem Wasser und Alkohol, schwerer in kaltem, unlöslich in Äther. Mit Basen und Säuren bildet es Verbindungen. Von diesen sind das Allantoinsilber und das Allantoinquecksilberoxyd für den Nachweis des Allantoins von Bedeutung. Wässerige Allantoinlösung gibt mit Silbernitrat bei vorsichtigem Zusatz von Ammoniak einen weißen Niederschlag. Er besteht aus Tröpfchen und ist sowohl in Salpetersäure wie in Ammoniak löslich, entsteht aber beim Neutralisieren wieder. Allantoinquecksilber entsteht beim Zusatz von Mercurinitrat zu Allantoinlösung. Das Allantoin reduziert bei langem Sieden Fehlingsche Lösung. Es gibt die Schiffsche Harnstoffreaktion, aber nicht die Murexidprobe. In seinen Lösungen verwandelt es sich in Allantoinsäure. Beim Erhitzen mit Mineralsäuren zerfällt es in Harnstoff und Allantursäure, auch beim Kochen mit Alkalien; die Allantursäure wird dann aber weiter zerlegt in Hydantoinsäure und Parabansäure, die Parabansäure in Oxalsäure und Harnstoff.

Zum Nachweis läßt man das Allantoin nach einer der Methoden aus dem Harn auskristallisieren, z. B. nach der Methode von Meißner. Harn wird mit Ätzbaryt gefällt, der überschüssige Baryt mit Schwefelsäure genau ausgefällt. Nun filtriert man und setzt so lange Mercurichlorid hinzu, als noch ein Niederschlag entsteht. Man filtriert und neutralisiert das Filtrat mit Kali. Dann setzt man abwechselnd Mercurichlorid und Kali hinzu, bis bei neutraler Reaktion kein Niederschlag mehr entsteht. Die Quecksilberniederschläge werden gewaschen, in Wasser aufgeschwemmt, mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Dann wird erwärmt, die Flüssigkeit heiß filtriert und zum Kristallisieren eingedampft. Zur Erkennung der Allantoinnatur verwendet man die oben angegebenen Reaktionen und bestimmt den Silbergehalt des Allantoinsilbers, der gleich 40,75 Proz. sein muß.

---

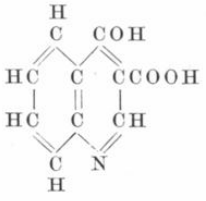
[1]) Wöhler, Ann. d. Chem. u. Pharm. **70**, 229. — [2]) Gusserow, Arch. f. Gynäk. **3**, 269. — [3]) Ziegler, Hermann s. bei Gusserow. Pouchet, Contribution à l. connaiss. des mat. extr. d. l'ur. 1880. — [4]) Meißner, Zeitschrift f. rat. Med. **31**, (3) 303. Salkowski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **11**, 500. — [5]) Minkowski, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **41**, 375. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 507. Salkowski, Zentralbl. f. d. med. Wissenschaft **36**, 913, 1898. Mendel u. Brown, Americ. Journ. of Physiol. **3**, 261. — [6]) Poduschka, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **44**, 59. — [7]) Borissow, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 499. — [8]) Pohl, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **48**, 367.

8. Oxalursäure, ($H_2N—CO—NHCOCOOH$). Oxalursäure ist von Schunck[1]) und von Neubauer[2]) in Spuren im Harn gefunden worden. Um sie nachzuweisen, muß man etwa 150 Liter Harn in Arbeit nehmen. Sie bildet ein weißes, schwer lösliches Pulver. Ihre Alkalisalze sind löslich in Wasser, die übrigen Salze schwer oder gar nicht. Das oxalursaure Ammonium bildet schöne, lange, prismatische Kristalle, die sich in Doppelbüscheln oder Rosetten anordnen. Durch Säureeinwirkung wird die Oxalursäure in Oxalsäure und Harnstoff gespalten.

Darstellung. Der Harn wird langsam durch eine kleine Menge Tierkohle filtriert, bis diese ihn nicht mehr entfärbt. Die Oxalursäure bleibt in der Kohle, aus der sie durch Alkohol ausgezogen wird.

Eine der Oxalursäure ähnliche Verbindung hat Meißner[3]) im Harn eines Hundes gefunden, der mit Kartoffeln und Eiweiß genährt wurde.

9. Kynurensäure. γ-Oxy-β-chinolinkarbonsäure, ($C_{10}H_7NO_3$):



Die Kynurensäure ist zuerst von Liebig im Hundeharn entdeckt worden. Sie ist unter normalen Verhältnissen nur bei Hunden gefunden worden, aber nicht bei allen Exemplaren. Nachdem Gläßner und Langstein[4]) gezeigt hatten, daß sich unter den Produkten der pankreatischen Verdauung des Eiweißes ein in Alkohol löslicher, mit Aceton fällbarer Körper befindet, dessen Verfütterung eine starke Kynurensäureausscheidung beim Hunde bewirkt, fand Ellinger[5]), von theoretischen Erwägungen ausgehend, daß die Muttersubstanz der Kynurensäure das Tryptophan ist. Er sah bei Hunden, die mit Milch und Brot ernährt wurden, sowohl nach Verfütterung wie nach subcutaner Injektion von Tryptophan eine bedeutende Steigerung der Kynurensäuremenge im Harn. Auch im Kaninchenharn erscheint, wie er weiter festgestellt hat, nach Tryptophanfütterung oder -injektion Kynurensäure. Entsprechend den Ellingerschen Beobachtungen findet man nach Eiweißnahrung den Kynurensäuregehalt des Harnes höher als bei vegetabilischer Ernährung. Auch stimmt mit ihnen gut überein, daß nach Fütterung mit eiweißartigen Substanzen, die die Tryptophangruppe nicht enthalten, wie nach Leimfütterung, keine Vermehrung der Kynurensäureausscheidung stattfindet. Nach Fütterung von Thymus ist, wie Josephsohn[6]) gezeigt hat, merkwürdigerweise die Ausscheidung nicht vermehrt; der Grund für diese Tatsache ist noch nicht aufgeklärt.

---

[1]) Schunck, Proc. Royal. Soc. **16**, 140. — [2]) Neubauer, Zeitschr. f. anal. Chem. **7**, 225. — [3]) Meißner, Zeitschr. f. rat. Med. **31**, (3) 318. — [4]) Glaessner u. Langstein, Hofmeisters Beitr. **1**, 34. — [5]) Ellinger, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 1803; Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**, 325. (Hier Literatur.) — [6]) Josephsohn, Beiträge zur Kenntnis der Kynurensäureausscheidung beim Hunde. Dissert., Königsberg 1898. (Hier Literatur.)

Ob die Kynurensäureausscheidung nur von dem Tryptophan, das im Darm gebildet wird, abhänge, oder ob auch bei dem Abbau der Eiweißkörper in den Geweben aus eventuell entstehendem Tryptophan Kynurensäure gebildet werde, muß noch aufgeklärt werden. Für eine derartige Bildung spricht, daß auch hungernde Hunde noch Kynurensäure ausscheiden, sowie daß bei Vergiftungen (Phloridzin, Phosphor, Borax), die eine Vermehrung des Eiweißzerfalles zur Folge haben, ebenfalls die Kynurensäureausscheidung vermehrt ist. Sie kann dabei der Ausscheidung des Stickstoffes vollkommen parallel gehen.

Für Menschen, Hunde und Kaninchen ist auch nachgewiesen worden, daß sie die Fähigkeit haben, eingenommene Kynurensäure zu zerstören.

Die Kynurensäure ist von Camps [1]) synthetisch dargestellt worden.

Über Eigenschaften und Nachweis siehe die Handbücher der physiologischen Chemie.

10. Urocaninsäure. Einmal hat Jaffe [2]) bei einem Hunde eine eigentümliche Säure gefunden, die er Urocaninsäure genannt hat. Die Säure ist noch einmal von Siegfried [3]) gefunden. Sie scheint den Purinen verwandt zu sein.

11. Lithursäure. Im Harn von Kühen, die schwere Arbeit zu verrichten hatten, hat Roster [4]) eine Säure gefunden, die er Lithursäure genannt hat.

2. Gepaarte Verbindungen.

1. Hippursäure. Benzoylaminoessigsäure, ($C_9H_9NO_3$):

$$C_6H_5CO$$
$$|$$
$$HNCH_2COOH$$

Im menschlichen Harn findet sich täglich 0,1 bis 1 g Hippursäure. Im Mittel 0,7 g. Nach reichlicher Aufnahme von Gemüse oder von Obst kann ihre Menge bis auf 2 g ansteigen. Im Fleischfresserharn ist die Hippursäure nur in Spuren vorhanden, reichlich dagegen im Harn der Herbivoren.

Herkunft. Durch Wöhler ist bekannt geworden, daß in den Körper eingeführte Benzoësäure im Harn als Hippursäure wieder erscheint. Dasselbe Schicksal haben Stoffe, die im Organismus durch Oxydation oder Reduktion in Benzoësäure übergeführt werden (Toluol, Zimtsäure, Hydrozimtsäure, Chinasäure). Die Benzoësäure paart sich im Tierkörper mit Glykokoll. Das Glykokoll ist ein Derivat der Eiweißsubstanzen. Es fragt sich also, woher die Benzoësäure stammt. Sie scheint zwei Quellen zu haben, die beide in der Nahrung liegen: das Eiweiß und aromatische Substanz von Pflanzen. Für die erste Quelle spricht, daß lediglich mit Fleisch gefütterte [5]), ja hungernde [6]) Hunde Hippursäure im Harn ausscheiden. Man nimmt an,

---

[1]) Camps, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 390. — [2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **7**, 1669; **8**, 811. — [3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 399. — [4]) Ann. d. Chem. u. Pharm. **165**, 104. — [5]) Meißner u. Shepard, Die Entstehung der Hippursäure im Organismus 1866. — [6]) Salkowski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **11**, 500.

daß die Benzoësäure von der im Darm stattfindenden Eiweißfäulnis herrühre. Hierfür spricht die Beobachtung Baumanns[1]), der fand, daß nach Desinfektion des Darmes die Hippursäureausscheidung beim Hunde aufhören kann. Als Muttersubstanz der Benzoësäure hat man die Phenylpropionsäure anzusehen, die E. und H. Salkowski[2]) bei der Eiweißfäulnis entstehen sahen. Diese Säure wird im Organismus zu Benzoësäure oxydiert und als Hippursäure ausgeschieden. Die zweite Quelle für die Hippursäureausscheidung liegt in den Cuticularsubstanzen der oberirdischen Pflanzenteile [Meißner und Shepard[3])]. In ihnen finden sich Substanzen, welche in Benzoësäure übergehen können. Eine davon ist vermutlich die Chinasäure. Vielleicht ist sie die Hauptquelle der Hippursäure bei den Herbivoren. Man muß aber auch bedenken, daß die Eiweißfäulnis im langen Darm der Pflanzenfresser besonders lebhaft und daher als Quelle für die Benzoësäure besonders in Betracht zu ziehen ist.

Nach Weiske[4]) findet nach Heuaufnahme keine Hippursäurebildung statt, wenn das Heu zuvor mit Schwefelsäure oder mit Alkalilauge ausgelaugt worden war.

Eigenschaften. Der Ort der Hippursäurebildung ist bei Hunden die Niere[5]); bei Pflanzenfressern kann die Hippursäure auch in anderen Organen gebildet werden. Salomon[6]) fand bei Kaninchen, denen die Nieren exstirpiert worden waren, Hippursäure in der Leber und den Muskeln.

Die Hippursäure kristallisiert in milchig weißen, durchscheinenden, vierseitigen Prismen und Säulen vom Schmelzpunkt 187,5°, die oft zu Drusen vereinigt sind. Die Grundform der Kristalle ist ein rhombisches Prisma. Sie lösen sich in 600 Tln. Wasser bei 0°, leichter in heißem Wasser. Die Lösung reagiert sauer. In Alkohol, Äthyläther und Essigäther ist die Hippursäure löslich, unlöslich dagegen in Petroläther, Benzol und Schwefelkohlenstoff. Mit Basen vereinigt sich die Hippursäure zu Salzen, von denen die der Schwermetalle (Silber, Kupfer, Blei) sehr schwer löslich sind. Das Eisenoxydsalz ist ganz unlöslich. Leicht löslich in Wasser und Alkohol sind die Salze der Alkalien und alkalischen Erden. Bei andauerndem Erhitzen mit Alkalien oder mit Säuren zerfällt die Hippursäure in Benzoësäure und Glykokoll, eine hydrolytische Spaltung, die auch bei der Harngärung stattfindet.

Nachweis. Wenn man Hippursäure mit konzentrierter Salpetersäure siedet und zur Trockne eindampft, dann den Rückstand in einem Glasröhrchen erhitzt, so bildet sich Nitrobenzol. Dieses kann man leicht an seinem bittermandelölartigen Geruch erkennen (Lücke). Bei vorsichtigem Erhitzen schmilzt die Hippursäure und erstarrt beim Abkühlen zu einem Kristallbrei, bei stärkerem Erhitzen färbt die Schmelze sich rot, weiter sublimiert Benzoësäure. Zugleich entwickelt sich Heugeruch, dann der Geruch der Blausäure.

Darstellung. Harn wird alkalisch gemacht durch Sodazusatz, filtriert, das Filtrat beinahe zur Trockne verdunstet. Der Rückstand wird mit Alkohol extrahiert. Dann wird der Alkohol verdunstet und der wässerige Rückstand wiederholt mit Essigäther ausgeschüttelt. Nunmehr verdampft man den Essigäther und

---

[1]) Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 131. — [2]) Salkowski, E. u. H., Ber. d. deutsch. chem. Ges. **12**, 648, 1438. — [3]) Meißner u. Shepard, a. a. O. — [4]) Weiske, Zeitschr. f. Biolog. **12**, 241. — [5]) Meißner u. Shepard, a. a. O. — [6]) Bunge u. Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **6**, 233. Hofmann, ebenda **7**, 233. Kochs, Pflügers Arch. **20**, 64. Bashford u. Cramer, Zeitschrift f. physiol. Chem. **35**, 324. Salomon, ebenda **3**, 366.

reinigt den Rückstand von Benzoësäure und Fett durch Ausziehen mit Petroläther. Dann kann man die Hippursäure umkristallisieren. Zum Nachweise dient die Kristallform, die Probe von Lücke, das Verhalten bei der Trockendestillation und die Feststellung des Schmelzpunktes.

2. Phenacetursäure, $(C_9H_{11}NO_3)$:

$$C_6H_5—CH_2$$
$$|$$
$$CO—HN—CH_2COOH$$

Die Phenacetursäure ist von E. u. H. Salkowski [1]) aus Pferdeharn dargestellt worden. Auch im menschlichen Harn findet sie sich gelegentlich. Sie entsteht durch Paarung der im Darm bei der Eiweißfäulnis gebildeten Phenylessigsäure mit Glykokoll. Nach Verabreichung dieser Säure bei Hunden und bei Kaninchen ist sie im Harn in reichlicher Menge gefunden worden. Beim Menschen hat man sie nicht gefunden, auch nicht nach Verabreichung von 3 g Phenylessigsäure.

[**3. Benzoësäure**, C_6H_5COOH. Benzoësäure ist in Spuren im menschlichen Harn gefunden worden. Im Harn von Kaninchen und Hunden ist sie ebenfalls beobachtet worden. Ob sie im alkalischen Harn durch Fermentwirkung aus Hippursäure entstehe, oder ob sie in den Nieren schon als Benzoësäure ausgeschieden werde, oder ob beides geschehe, ist noch unentschieden. Für die erste Entstehungsmöglichkeit geben Versuche von Stokvis und van der Velde [2]) den Beweis, für die zweite sprechen Beobachtungen von Schmiedeberg [3]) und Minkowski [4]), die gefunden haben, daß in den Organen des Tierkörpers (auch in der Niere) Hippursäure gespalten werden kann.]

4. Paarungen anderer Benzolderivate mit Glykokoll [5]). Hier muß eine Reihe von Verbindungen aufgeführt werden, die im Harn nach Verabreichung von Benzolderivaten auftreten. Es ist nicht unbedingt notwendig, daß die Abkömmlinge des Benzols im Harn mehr oder weniger verändert wieder erscheinen, vielmehr kann eine Reihe von ihnen im Tierkörper vollkommen verbrannt werden. Hierher gehören die Phenylaminopropionsäure, die Aminozimtsäure, das Tyrosin, die Phtalsäure. Wie R. Cohn gezeigt hat, sind unter den Biderivaten des Benzols die Orthoverbindungen am leichtesten verbrennlich.

Wenn die Benzolderivate sich im Tierkörper zu Benzoësäure oxydieren, so werden sie bei Säugern als Hippursäure ausgeschieden. Im Vogelorganismus tritt, wie Jaffe [6]) gezeigt hat, eine Paarung der Benzoësäure mit Ornithin (Diaminovaleriansäure) ein; es erscheint im Harn Ornithursäure. Im Säugetierorganismus paart sich, wie oben dargetan, die Benzoësäure mit dem Glykokoll. Hiermit verbindet sich auch eine große Reihe von Derivaten des Benzols. Zu diesen gehören die Oxybenzoësäuren und eine Reihe von substituierten Benzoësäuren. Aus ihnen entstehen die substituierten Hippur-

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **12**, 653; Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 229. — [2]) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **17**, 189. — [3]) Ebenda **14**, 379. — [4]) Ebenda **17**, 445. — [5]) Eine Zitierung der sehr ausgedehnten Literatur ist hier nicht möglich. Man vergleiche Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chem. 1905. Die ältere Literatur findet sich bei O. Kühling, Über Stoffwechselprodukte aromatischer Körper. Berlin 1887, Dissert. — [6]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **10**, 11.

säuren. So bildet sich aus der Orthooxybenzoësäure (Salicylsäure) die Salicylursäure, ebenso paart sich die Metaoxybenzoësäure wahrscheinlich, sicher die Paraoxybenzoësäure mit Glykokoll. Aus Chlorbenzoësäure wird Chlorhippursäure, aus Nitrobenzoësäure Nitrohippursäure, aus Methylparaoxybenzoësäure (Anissäure) Anisursäure. Die Aminobenzoësäuren gehen teils unverändert in den Harn über, teils als entsprechende Hippursäuren. Ein Teil der Aminobenzoësäure wird zu Uraminobenzoësäure.

Die substituierten Aldehyde können ebenfalls einer Paarung mit Glykokoll unterliegen, nachdem sie zu den entsprechenden substituierten Benzoësäuren oxydiert worden sind. Von ihnen geht der Orthonitrobenzaldehyd beim Kaninchen zum geringen Teile diese Verwandlung ein, der größte Teil wird aber im Organismus verbrannt. Bei Hunden wird der Nitrobenzaldehyd nach Sieber und Smirnow in m-Nitrohippursäure, nach Cohn in m-nitrohippursauren Harnstoff übergeführt. Bei Kaninchen findet außer der Oxydation des Aldehydes an der Nitrogruppe eine Reduktion statt, so daß sie zu einer Aminogruppe wird; an diese lagert sich Essigsäure, so daß schließlich m-Aminobenzoësäure entsteht. Vom p-Nitrobenzaldehyd wird ein Teil in p-Acetylaminobenzoësäure, ein Teil in Nitrobenzoësäure verwandelt, die im Harn miteinander gepaart ausgeschieden werden. Beim Hunde wird aus diesem Aldehyd nur p-nitrohippursaurer Harnstoff.

Toluol, Äthylbenzol, Propylbenzol und viele analoge Benzolderivate mit aliphatischer Seitenkette werden im Organismus zu Benzoësäure oxydiert und demgemäß als Hippursäure ausgeschieden. Hat der Benzolkern mehrere Seitenketten, so wird nur eine derselben zu Karboxyl oxydiert und der Stoff dann als entsprechende Hippursäure ausgeschieden. So wird Xylol zu Toluylsäure oxydiert und als Tolursäure ausgeschieden, Mesitylen wird zu Mesitylensäure weiter zu Mesitylenursäure, Cymol zu Cuminsäure weiter zu Cuminursäure, Phenylessigsäure (α-Toluylsäure) wird zu Phenacetursäure (s. S. 366). (Phenylpropionsäure wird dagegen verbrannt zu Benzoësäure, und Phenylaminoessigsäure wird zum Teil zu Mandelsäure.)

Die durch Halogene substituierten Toluole werden bei Hunden in die entsprechenden substituierten Hippursäuren übergeführt, bei Kaninchen verhält sich das o-Bromtoluol ebenso, die m- und p-Toluole werden teils als Hippursäuren, teils als substituierte Benzoësäuren ausgeschieden, was mit allen drei Chlortoluolen ausschließlich geschieht.

Das Phenylmethylketon (Acetophenon) wird im Organismus zu Benzoësäure oxydiert und als Hippursäure ausgeschieden.

Methylpyridin wird zu Pyridinkarbonsäure und nach Paarung mit Glykokoll zu α-Pyridinursäure. Thiophen wird zur Thiophensäure und nach Paarung mit Glykokoll als Thiophenursäure ausgeschieden. Auch Furfurol paart sich, nachdem es zu Schleimsäure oxydiert ist, mit Glykokoll zu Pyromykursäure (Pyromykornithursäure bei Vögeln).

5. Paarung mit Essigsäure und Glykokoll. Ein anderer Teil des Furfurols verbindet sich mit Essigsäure zu Furfurakrylsäure [1]), die sich mit Glykokoll paart: Furfurakrylursäure.

---

[1]) Jaffe u. Cohn, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **21**, 3461.

6. Paarungen mit Glukuronsäure. Paarungen der Glukuronsäure mit Verbindungen der Fettreihe und auch mit aromatischen Verbindungen im Organismus sind häufig beobachtet. Von Körpern der Fettreihe paaren sich mit Glukuronsäure Alkohole, Aldehyde, Ketone nach Reduktion zu Alkoholen. So wird z. B. das Chloralhydrat zu Urochloralsäure. Von aromatischen Verbindungen sind zu nennen die Phenole, ihre Homologen und ihre Substitutionsprodukte. Auch viele andere aromatische Verbindungen paaren sich mit Glukuronsäure, nachdem sie oxydiert sind oder eine Hydratation erfahren haben. Hierher gehören die cyklischen Terpene, Borneol, Menthol, Campher, Naphthalin, Terpentinöl, Oxychinoline und viele andere. Das o-Nitrotoluol geht in o-Nitrobenzaldehyd über und paart sich mit Glukuronsäure zu Uronitrotoluolsäure. Das Euxanthon, ein Oxyketon, wird zu Euxanthinsäure.

Die Glukuronsäure paart sich auch mit den sogenannten Mercaptursäuren. (Baumann u. Preuße, Jaffe). Es sind dies Verbindungen, die nach Einführung von Chlor- oder Bromsubstitutionsprodukten des Benzols im Organismus entstehen. So geht das Brombenzol bei Hunden als Bromphenylmercaptursäure in den Harn über.

7. Paarungen mit Cysteïn. Von Friedmann[1]) ist gezeigt worden, daß die Mercaptursäuren substituierte Cysteïne sind. Somit haben wir in der eben erwähnten Paarung eine experimentelle Cystinurie vor uns.

8. Paarungen mit Karbaminsäure, mit Methan und Ammoniak. Paarungen mit Karbaminsäure gehen ein Sarkosin, Taurin, Tyrosin, Amidobenzoësäure. Das Pyridin paart sich mit Methan und Ammoniak zu Methylpyridinammoniumhydroxyd.

9. Paarungen mit Schwefelsäure. Die Ätherschwefelsäuren des Harnes sind von Baumann[2]) entdeckt worden. Sie kommen im menschlichen Harn nur in geringen Mengen vor. Ihre absolute Menge schwankt sehr; sie ist abhängig von dem Grade der Eiweißfäulnis im Darme, da die Paarlinge der Schwefelsäure vorwiegend hierbei entstehen. Herabminderung der Fäulnisprozesse durch besondere Ernährung (Milch, Kohlehydrate) vermindert[3]) die Menge der Ätherschwefelsäuren. Auch Einnahme von Arzneimitteln, die antiputride Wirkungen haben, soll nach einigen Autoren dieselben Folgen haben; andere bestreiten[4]) dies allerdings. Die Ätherschwefelsäuren entstehen durch Paarung mit Phenolen, die bei der Darmfäulnis entstanden und resorbiert sind. Die Muttersubstanz dieser Phenole ist das Tyrosin. Außerdem paaren sich das Indol und das Skatol mit der Schwefelsäure, nachdem sie zu Indoxyl (und Skatoxyl?) oxydiert worden sind.

Phenolschwefelsäure, $C_6H_5OSO_2OH$, und **Parakresolschwefelsäure,** $C_6H_4OSO_2OHCH_3$. Die Phenole sind von Städeler[5]) im Harn aufgefunden

---

[1]) Hofmeisters Beitr. **4**, 486. — [2]) Baumann, Pflügers Arch. **12**, 69; **13**, 285. — [3]) v. d. Velden, Virch. Arch. **70**, 343. Herter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, 244. Hirschler, ebenda **10**, 302. Biernacki, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **49**, 87. Rovighi, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**, 20. Winternitz, ebenda **16**, 439. Schmitz, ebenda **17**, 40; **19**, 378. — [4]) Baumann u. Morax, ebenda **10**, 318. Steiff, Zeitschr. f. klin. Med. **16**, 311. Rovighi, a. a. O. Stern, Zeitschr. f. Hyg. **12**, 83. Bartoschewitsch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 35. Mosse, ebenda **23**, 160. — [5]) Ann. d. Chem. u. Pharm. **77**, 17.

worden. Baumann[1]) hat erkannt, daß sie mit Schwefelsäure gepaart sind. Die Bestimmungen der Phenolmengen betreffen das Phenol und das Kresol zusammen. Das Kresol macht dabei die Hauptmenge aus. Im menschlichen Harn finden sich nach Munk[2]) 0,017 bis 0,051 g täglich, nach Kossel und Penny[3]) 0,07 bis 0,106 g. Ihre Menge wächst bei vegetabilischer Ernährung. Einführung von Phenol und Benzol vermehrt die Ausscheidung[4]).

Das Kalisalz der Phenolschwefelsäure ist von Baumann aus dem Harn von Hunden, Menschen und Pferden gewonnen worden. Es bildet kristallinische, weiße, perlmutterglänzende Plättchen, die in Wasser und in siedendem Alkohol leicht löslich sind.

Man gewinnt sie am besten aus dem Harn von Hunden, die mit Phenol gefüttert sind. Der Harn wird zur Sirupkonsistenz eingedampft und mit 96 proz. Alkohol extrahiert. Das Extrakt wird mit alkoholischer Oxalsäurelösung gefällt und filtriert. Das Filtrat wird mit Kali versetzt und nochmals filtriert. Dann läßt man verdunsten. In der Kälte kristallisiert die Phenolschwefelsäure aus. Die Kristalle werden aus siedendem Alkohol umkristallisiert.

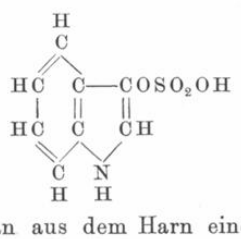
Das Kaliumsalz der Kresolschwefelsäure verhält sich ähnlich wie das der Phenolschwefelsäure.

Dargestellt wird es folgendermaßen. Frischer Harn wird erst mit Bleizucker, dann mit Bleiessig gefällt. Durch das Filtrat wird Schwefelwasserstoff geleitet. Dann dampft man bis zur Sirupkonsistenz ein und läßt die Säure in der Kälte auskristallisieren. Endlich kristallisiert man aus heißem Alkohol um.

Über den Nachweis der Schwefelsäure in den Ätherschwefelsäuren s. S. 341. Die Paarlinge der Schwefelsäuren Phenol und Kresol weist man folgendermaßen nach. Harn wird mit Schwefelsäure versetzt, bis er 5 Proz. davon enthält, und dann destilliert. Neutrale Lösung von Ferrichlorid gibt eine intensive blauviolette Färbung. Bromwasserzusatz erzeugt sofort oder nach einiger Zeit einen Niederschlag von kristallinischem, gelblichweißem Tribromphenol (Landolt). Das Phenol gibt die Reaktion von Millon.

Brenzkatechinschwefelsäure. Brenzkatechinschwefelsäure kommt regelmäßig im menschlichen und im Pferdeharn vor. Sie stammt von der Protokatechusäure, die mit pflanzlicher Nahrung aufgenommen worden ist.

Indoxylschwefelsäure, Harnindikan, $C_8H_7NSO_4$.



Die Tatsache, daß man aus dem Harn einen blauen und einen roten Farbstoff gewinnen kann, ist seit langer Zeit bekannt. Diese Farbstoffe sind mit den verschiedensten Namen[5]) belegt worden. Jaffe[6]) gelang es dann

[1]) A. a. O. — [2]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1880, Suppl. S. 23. — [3]) Kossel u. Penny, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 139. — [4]) Auerbach, Virch. Arch. **77**, 226. Demetz, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1888, S. 526. Marfori, Arch. di Farm. e Terap. **2**. Munk, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1881, S. 460. — [5]) Cyanurin, Uroglaucin, Urorhodan, Urocyanin, Harnblau, Uroxanthin. — [6]) Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1872, S. 2, 481, 497.

zu zeigen, daß das Indol die Muttersubstanz des Harnindikans ist, und Baumann fand mit seinen Mitarbeitern [1]), daß es sich als Indoxylschwefelsäure im Harn findet.

Die Indoxylschwefelsäure findet sich im menschlichen Harn in nur geringer Menge [5 bis 20 mg am Tage, Jaffe [2])]. Die Menge wird gemessen an der Quantität des Indigo, den man aus dem Harn abscheiden kann. Hierbei kommt auch der aus der Indoxylglukuronsäure (siehe unten) stammende Indigo mit in Rechnung. Die Indikanmenge hängt unter normalen Verhältnissen von dem Grade der Eiweißfäulnis im Darme ab. Neugeborene [3]), deren Darm keimfrei ist, und Brustkinder [4]), bei denen die Darmfäulnis sehr gering ist, haben keine Spur von Indikan im Harn, ebensowenig Hunde, denen der Darm durch Kalomel desinfiziert worden war [5]). Am größten ist der Indikangehalt des Harnes bei eiweißreicher Nahrung. Ernährung mit Leim vermehrt dagegen den Indikangehalt nicht. Alle Erkrankungen, die zu einem, wenn auch nur teilweisen Verschluß des Dünndarmes führen oder eine Behinderung der Dünndarmentleerung hervorrufen, haben eine Vermehrung der Indikanausscheidung zur Folge [6]). Störungen in der Entleerung des Dickdarmes dagegen in der Regel nicht. Hand in Hand mit der Indikanvermehrung geht immer eine Vermehrung des Phenols. Es ist aber nicht notwendig bei Vermehrung des Phenolgehaltes des Harnes auch der Indikangehalt vermehrt.

Die Muttersubstanz des Harnindikans ist das Indol, wie Jaffe durch Verfütterung und subcutane Injektion von Indol nachgewiesen hat und wie Baumann und Brieger bestätigt haben. Nach Hoppe-Seyler kann auch die Orthophenylpropiolsäure in Indikan übergehen. Von Ellinger und Gentzen [7]) ist gezeigt worden, daß das Tryptophan die Muttersubstanz des Indols ist.

Blumenthal [8]), Rosenfeld [9]) und Lewin [10]) behaupten, daß auch der Zerfall von Körpergeweben (beim Hunger, bei Phloridzinvergiftung) zur Indikanbildung führen könne, was jedoch von Mayer [11]), Scholz und Ellinger [12]) widerlegt sein dürfte. Harnack [13]) und v. Leyen sahen nach Oxalsäurevergiftung eine Vermehrung der Indikanausscheidung, Scholz dagegen nicht. Morazewski [14]) fand beim Diabetes Oxalsäure- und Indikanausscheidung einander parallel gehend.

Das indoxylschwefelsaure Kalium kristallisiert in farblosen glänzenden Tafeln oder Blättchen, die leicht löslich in Wasser sind.

Man gewinnt es nach Baumann und Brieger am besten aus dem Harn von Tieren, die mit Indol gefüttert sind. Der Harn wird zunächst bis zur Sirupkonsistenz eingedampft, der Sirup warm mit 90 proz. Alkohol extrahiert, der

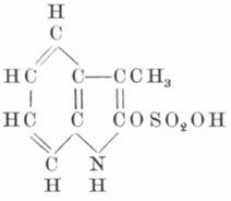
---

[1]) Baumann, Pflügers Arch. **13**, 304; Baumann u. Brieger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, 254. Baumann u. Tiemann, Ber. d. d. chem. Ges. **12**, 1098, **13**, 408. — [2]) Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1872, S. 2, 481, 497. — [3]) Senator, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 1. — [4]) Hochsinger, Wiener med. Presse **40**, 41. — [5]) Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 129. — [6]) Jaffe, Pflügers Arch. **3**, 448 (und viele andere). — [7]) Hofmeisters Beitr. **4**, 172. — [8]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901, Supplbd. 275, 1902, S. 347. — [9]) Blumenthal und Rosenfeld, Charité-Annalen **27**. — [10]) Lewin, Hofmeisters Beitr. **1**, 472. — [11]) Mayer, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1902, S. 341; Zeitschr. f. klin. Med. **47**, 68; Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 32. — [12]) Scholz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**, 513. Ellinger, ebenda **39**, 44. — [13]) Harnack, ebenda **29**, 205. — [14]) Zentralbl. f. inn. Med. 1903, S. 2.

Alkoholextrakt kalt mit Oxalsäure gefällt, filtriert, das Filtrat mit Kali versetzt. Nach nochmaliger Filtration wird die Flüssigkeit auf die Hälfte ihres Volumens eingedampft und mit dem gleichen Volumen Äther gefällt. Der Niederschlag wird mit Alkohol gewaschen, der Waschalkohol immer wieder mit Äther gefällt. So bleibt der Harnstoff schließlich in Lösung. Endlich werden die vereinigten Niederschläge in Alkohol aufgenommen und dann mit Äther gefällt. Die Trübung konsolidiert sich zu Kristallen, die auf Ätherzusatz sich vermehren.

Der Nachweis des Indoxyls geschieht nach Jaffe folgendermaßen. Harn wird mit dem gleichen Volumen konzentrierter Salzsäure versetzt und einige Cubikcentimeter Chloroform hinzugefügt. Nun setzt man tropfenweise konzentrierte Chlorkalklösung hinzu, indem man nach jedem Tropfen umschüttelt. Das Chloroform nimmt eine blaue Farbe an von Indigblau. Man hat sich vor zu reichlichem Zusatz von Chlorkalk zu hüten, da sonst der Indigo zu farblosen Verbindungen überoxydiert wird. Obermayer fällt zunächst den Harn mit Bleiessig und versetzt erst das Filtrat mit Salzsäure. Die Oxydation führt er mit Ferrichlorid aus.

Skatoxylschwefelsäure, $C_9H_9NSO_4$



Im normalen Harn ist die Skatoxylschwefelsäure bisher nicht nachgewiesen worden, dagegen hat Otto [1]) sie aus dem Harn eines Diabetikers gewonnen, der an Verdauungsstörungen litt. Man nimmt an, daß sie aus dem Skatol des Darmes nach Oxydation desselben zu Skatoxyl im Organismus entstehe. Aus einverleibtem Skatol wird aber nur wenig Skatoxylschwefelsäure gebildet [Mester [2])]. Nach Salkowski [3]) findet sich das Skatol im normalen Harn als Skatolkarbonsäure, nach Mayer und Neuberg [4]) als eine mit Skatoxyl gepaarte Glukuronsäure.

Die Angaben über das Vorkommen von Skatolderivaten im normalen Harn sind noch etwas unsicher. Man schließt auf ihre Gegenwart aus dem Auftreten von roten und rotvioletten Farbstoffen bei der Indikanprobe.

Die Existenz des Skatoxyls ist neuerdings fraglich geworden [Maillard [5])].

Auf die Eigenschaften und Darstellungsmethoden der Skatoxylschwefelsäure kann nicht eingegangen werden.

(**Skatolkarbonsäure.** Skatolkarbonsäure findet sich nach Salkowski [3]) in Spuren im Harn.)

Andere Paarungen mit Schwefelsäure. Außer den angeführten paaren sich noch zahlreiche andere aromatische Verbindungen im Organismus mit Schwefelsäure, und erscheinen im Harn als Ätherschwefelsäuren. Hierher gehören die hydroxylierten aromatischen Verbindungen und deren Abkömmlinge. Auch aromatische Säuren können eine Paarung mit Schwefelsäure

[1]) Otto, Pflügers Arch. **33**, 615. — [2]) Mester, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, 130. — [3]) Salkowski, ebenda **9**, 8. — [4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 256. — [5]) Maillard, ebenda **41**, 451.

eingehen. Von ihnen seien genannt die p-Oxyphenylessigsäure, die p-Oxyphenylpropionsäure, die Hydrochinonkarbonsäure (Gentisinsäure), endlich die Gallussäure und die Gerbsäure. Aromatische Ketone, die Hydroxylgruppen haben, paaren sich ebenfalls mit Schwefelsäure, so das Resacetophenon, Paraoxypropiophenon, Gallacetophenon. Über das Verhalten des Acetophenons siehe S. 367, über das des Euxanthons S. 368. Kohlenwasserstoffe mit einer Amino- oder Iminogruppe können, nachdem ihr Wasserstoff zur Hydroxylgruppe oxydiert ist, mit Schwefelsäure gepaart ausgeschieden werden. Hierher gehört z. B. das Anilin, welches in Paramidophenol übergeht und sich dann mit Schwefelsäure paart. Ebenso verhält sich das Acetanilid und das Karbazol.

3. Der neutrale Schwefel.

Wie bereits S. 341 erwähnt, kommen im Harn Verbindungen vor, die schwefelhaltig sind, in denen aber der Schwefel nicht in Form von Schwefelsäure enthalten ist. Von ihnen sind erkannt worden: Mercaptane, Rhodanwasserstoff, Chondroitinschwefelsäure, Oxyproteïnsäure (Uroprotsäure), Alloxyproteïnsäure, Uroferrinsäure, Cystin. Die Hauptmenge des neutralen Schwefels machen die zuletzt genannten drei Säuren aus. Der neutrale Schwefel macht nach Salkowski[1]) 15, nach Stadthagen[2]) 13,1 bis 14,5, nach Lépine[3]) 20, nach Harnack und Kleine[4]) 19 bis 24 Proz. des Gesamtschwefels aus. Die Menge wird vermehrt durch Einführung von Schwefel mit der Nahrung, durch Steigerung des Eiweißzerfalles, wie z. B. beim Fieber, beim Hungern, bei Sauerstoffmangel, bei der Narkose; doch ist die Menge des neutralen Schwefels weniger von der Größe des Eiweißzerfalles abhängig als die der Schwefelsäure. Das Verhältnis des neutralen Schwefels zur Schwefelsäure wechselt nach Harnack und Kleine in derselben Weise wie das Verhältnis der übrigen stickstoffhaltigen Bestandteile des Harnes zum Harnstoff.

1. Methylmercaptan. Methylmercaptan ist von Nencki[5]) im Harn nach dem Genuß von Spargeln in Spuren gefunden worden. Durch seine Gegenwart wird der üble Geruch des Harnes nach Spargelgenuß bewirkt.

2. Äthylsulfid. Äthylsulfid ist von Abel[6]) im Hundeharn nachgewiesen worden. Es entsteht erst nach Zusatz von freiem Alkali zum Harn. Die Muttersubstanz des Äthylsulfides ist nicht bekannt.

3. Rhodanwasserstoff. Im menschlichen Harn findet sich nach Gscheidlen[7]) etwa 0,035, nach Munk[8]) 0,11, nach Bruylants[9]) nur 0,003 g Rhodankalium. Entdeckt ist es im Harn von Gscheidlen beim Menschen und bei Tieren; diese Angaben sind von Külz, J. Munk und Bruylants bestätigt worden. Nach dem letzten kommt das Rhodan nur im Harn von Tieren vor, die Harnstoff ausscheiden. Bei Reptilien und Vögeln fehlt es. Von der Ernährung ist der Rhodangehalt des Harnes unabhängig.

---

[1]) Salkowski, Virchows Arch. **58**, 172. Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**, 241. — [2]) Stadthagen, Virchows Arch. **100**, 426. — [3]) Lépine, Compt. rend. **91**, 1074; **97**, 1074. — [4]) Harnack und Kleine, Zeitschr. f. Biol. **37**, 417. — [5]) Nencki, Arch. f. exp. Path. **28**, 206. — [6]) Abel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 253. — [7]) Gscheidlen, Pflügers Arch. **14**, 401. — [8]) Munk, Virchows Arch. **69**, 354. — [9]) Bruylants, Bull. Acad. méd. Belgique **2**, (4) 18.

Ein Teil desselben stammt aus dem Speichel. Nach Einverleibung von Nitrilen ist der Rhodangehalt vermehrt, da diese als Rhodanwasserstoff ausgeschieden werden.

Der Rhodanwasserstoff ist eine farblose, scharf riechende, mit Wasser, Alkohol und Äther sich mischende Flüssigkeit. Seine Salze sind fast alle löslich. Die Metallverbindungen haben zum Teil sehr charakteristische Farben, so ist das Eisenoxydsalz blutrot.

Zum Nachweise dienen die Methoden von Gscheidlen, Munk und Bruylants.

4. Chondroitinschwefelsäure. Chondroitinschwefelsäure ist nach K. A. H. Mörner[1]) ein regelmäßiger Harnbestandteil. Sie ist eine amorphe, wasserlösliche Substanz. Ihre Lösungen reagieren stark sauer. Aus salzhaltiger Lösung wird sie durch Alkohol, aus wässeriger durch viel Eisessig gefällt. Zum Nachweise dient die Eigenschaft, mit Eiweiß in schwach saurer salzarmer Lösung unlösliche Verbindungen zu bilden.

5. Oxyproteïnsäure. Oxyproteïnsäure (Uroprotsäure) ist im menschlichen Harn zuerst von Töpfer[2]) gefunden worden. Sie kommt normalerweise im Harn vor. Auch bei Hunden ist sie vorhanden. Bei ihnen ist ihre Menge nach Phosphorvergiftung beträchtlich vermehrt. Die Menge der Oxyproteïnsäure im menschlichen Harn beträgt täglich (als Barytsalz berechnet) 3 bis 4 g, der Stickstoffgehalt macht 2 bis 3 Proz. des gesamten Harnstickstoffes aus. Die Säure stammt wahrscheinlich vom Eiweiß ab. Sicheres ist hierüber zwar nicht bekannt, doch kann man nach den oben mitgeteilten Beobachtungen über die Ursachen, aus denen der neutrale Schwefel vermehrt ist, wohl vermuten, daß sie ein intermediäres Abbauprodukt des Eiweißes sei.

Die Säure hat ein in Wasser lösliches, in Alkohol unlösliches Baryumsalz. Sie wird von Mercurinitrat und -acetat gefällt, aber nicht von Phosphorwolframsäure und von Bleiacetat. Sie gibt nicht die Xanthoproteïnsäurereaktion und die Biuretreaktion, aber die Ehrlichsche Diazoreaktion und die Millonsche Reaktion. Ihre Formel ist nach Bondzynski und Gottlieb[3]) $C_{43}H_{82}N_{14}SO_{31}$, nach Cloetta[4]) $C_{50}H_{116}N_{20}SO_{54}$.

6. Alloxyproteïnsäure. Alloxyproteïnsäure ist von Bondzynski und Panek[5]) aus dem Harn dargestellt. Sie wird täglich in einer Menge von etwa 1,2 g ausgeschieden. Ihr Stickstoffgehalt macht 0,68 Proz. des Gesamtstickstoffes des Harnes aus. Ihr Schwefelgehalt beträgt 6 Proz. Die Analyse des Baryumsalzes hat ergeben: Ba 28,76 bis 32,05, C 27, N 8,20 bis 10,13, S 3,22 bis 3,41 Proz. Die Säure verhält sich ähnlich wie die vorige, wird aber von Bleiacetat gefällt und gibt nicht die Diazoreaktion.

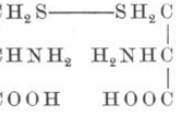
Zur Darstellung der beiden Säuren wird der Harn mit Baryt- und Kalkwasser gefällt, die überschüssigen Hydrate durch Kohlensäure gefällt. Das Filtrat wird verdunstet und mit Alkohol extrahiert. Der Rückstand wird mit Wasser gelöst und dann mit Mercuriacetat gefällt. Das Gefällte wird mit Schwefelwasserstoff aufgeschlossen, dann wird Kaliumhydrat zugesetzt. Die Alloxyprotsäure wird dann durch Bleiessig gefällt. Nun werden beide Säuren in ihre Barytsalze übergeführt.

---

[1]) K. A. H. Mörner, Skand. Arch. **6**, 378. — [2]) Töpfer, Zentralbl. f. d. med. Wiss. **41**, 705. — [3]) Bondzynski u. Gottlieb, ebenda 1897, S. 577. — [4]) Cloetta, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **40**, 29. — [5]) Bondzynski u. Panek, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35** (3), 2959.

7. Uroferrinsäure. Uroferrinsäure ist eine sechsbasische Säure, die Thiele[1]) zuerst aus dem Harn dargestellt hat. Sie bildet ein weißes Pulver, das löslich ist in Wasser, Ammonsulfat, Methylalkohol, schwer löslich in Alkohol, Chloroform und Äther. Phosphorwolframsäure, Mercurinitrat und -sulfat fällen sie. Sie gibt weder die Biuret- noch die Adamkiewiczsche Reaktion. Ihre spezifische Drehung beträgt — 32,5°.

8. Cystin, ($C_6H_{12}N_2S_2O_4$)



Cystin[2]) kommt bei manchen Individuen regelmäßig im Harn vor bis zu einer Menge von 0,5 g täglich. Daneben findet man gewöhnlich Putrescin und Cadaverin[3]). Auch aus normalem Harn kann man nach Goldmann und Baumann[4]) eine dem Cystin ähnliche Substanz in geringer Menge gewinnen.

4. Der organisch gebundene Phosphor.

Organisch gebundenen Phosphor findet man in Form von Glyzerinphosphorsäure und von Phosphorfleischsäure in geringen Mengen (0,05 g P_2O_5 entsprechend).

5. Stickstofffreie Verbindungen.

1. Kohlehydrate. Im normalen Harn findet man stets Kohlehydrate. Ihre Tagesmenge ist bedeutenden Schwankungen unterworfen, sie beträgt 1,5 bis 5,09 g. Diese Zahlen sind mit Hilfe des Benzoylierungsverfahrens gewonnen worden. Die Kohlehydrate sind identifiziert worden als Traubenzucker [Brücke, Abeles u. a.[5])], als Isomaltose [Baisch, Lemaire[6])] und als tierisches Gummi [Landwehr, Wedenski, Baisch[7])].

Milchzucker findet man bei Wöchnerinnen im Harn.

2. Glukuronsäure. Von Derivaten der Kohlehydrate findet sich im Harn Glukuronsäure in einer täglichen Menge von 0,06 g[8]) (s. o.). Sie ist stets mit anderen organischen Atomkomplexen gepaart, vorwiegend mit Phenol. In geringer Menge auch mit Indoxyl und Skatoxyl (s. o.). Die gepaarten Glukuronsäuren drehen die Ebene des polarisierten Lichtes nach links. Ihnen hat der Harn seine optische Aktivität zu verdanken. Diese Drehung beträgt 0,01 bis 0,18 Grad. Die Glukuronsäuren reduzieren Fehlingsche Lösung. Sie können daher im Verein mit der Harnsäure und dem Kreatinin leicht das

---

[1]) Thiele, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 251. — [2]) Literatur siehe Brenzinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**, 572. — [3]) Baumann u. Udransky, ebenda **13**, 562. — [4]) Ebenda **12**, 254. — [5]) Brücke, Wiener med. Wochenschr. **19**, 20, 1858. Abeles, Zentralbl. f. d. med. Wiss. **33**, 209, 385, 1879. — [6]) Baisch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 364; **20**, 248. Lemaire, ebenda **21**, 446. — [7]) Landwehr, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 74; **8**, 122; **9**, 368; Pflügers Arch. **39**, 193; **40**, 35. Baisch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, 193; **19**, 339; **20**, 249; hier die Literatur. — [8]) Mayer u. Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 256.

Vorhandensein von Zucker im Harn vortäuschen. Die Muttersubstanz der Glukuronsäure kann der Traubenzucker sein, doch ist dies nicht sicher bewiesen [Mayer, Löwi[1])].

3. Aceton, CH_3COCH_3. Aceton ist von Petters[2]) und von Kaulich[3]) im Harn von Diabetikern gefunden worden. Später hat es v. Jaksch[4]) aus Harn von gesunden Menschen, von Katzen und Kaninchen dargestellt. Die Tagesmenge im menschlichen Harn ist höchstens 0,01 g. Über die Herkunft des Acetons weiß man nichts Sicheres. Nach neueren Untersuchungen stammt das Aceton aus dem Fett [Geelmuyden[5])]. Die im diabetischen Harn vorkommende β-Oxybuttersäure wird durch Oxydation zu Acetessigsäure. Diese zerfällt leicht in Aceton und Kohlensäure.

Große Mengen von Aceton erkennt man schon an dem süßlichen obstartigen Geruch des Harnes. Durch Zusatz von alkalischer Jodlösung wird Aceton in Jodoform übergeführt, dessen Kristalle sich abscheiden. Bei Gegenwart von nur 0,0001 mg entstehen nach 24 stündigem Stehen noch Jodoformkristalle. Zusatz von frischer alkalischer Nitroprussidnatriumlösung (Legal) bewirkt eine rubinrote Färbung. Diese verblaßt zu Gelb. Nach Zusatz von Essigsäure tritt dann eine karminrote oder purpurrote Färbung auf, die nach Tagen in Violett und Blau übergeht. Nimmt man statt Kali oder Natron Ammoniak zu der Nitroprussidnatriumlösung, so tritt die Reaktion auch ein (Le Nobel), nur langsamer. Die Legalsche Probe gibt auch der Aldehyd, die Le Nobelsche nicht.

Die Darstellung des Acetons erfolgt durch Destillation des Harnes.

4. Flüchtige Fettsäuren. v. Jaksch[6]) hat gefunden, daß jeder normale Harn kleine Quantitäten (8 bis 9 mg) flüchtiger Fettsäuren enthält; v. Rokitanski[7]) konnte 54,5 mg gewinnen, nach ausschließlicher Fütterung mit Mehl sogar 0,406 bis 0,417 g. Von flüchtigen Fettsäuren sind im normalen Harn gefunden: Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure.

Man gewinnt die flüchtigen Fettsäuren durch Destillation des Harnes.

5. Bernsteinsäure, $COOH—CH_2—CH_2—COOH$. Von Meissner[8]) ist im Harn von Menschen und Tieren regelmäßig Bernsteinsäure aufgefunden worden, während dies Salkowski[9]) nicht gelang. Pouchet[10]) konnte dagegen Meissners Angaben bestätigen.

Bernsteinsäure kristallisiert in farblosen monoklinen Prismen vom Schmelzpunkt 180°. Sie löst sich in 16 Teilen kaltem Wasser, leichter in heißem, leicht auch in heißem Alkohol. Die Salze der alkalischen Erden und Schwermetalle sind schwer löslich.

6. Oxalsäure, $COOH—COOH$. Die Oxalsäure findet sich normalerweise wohl immer im Harn, wenn auch nur in geringer Menge [0,02 g täglich, Fürbringer[11])]. Gelegentlich findet man Kristalle von oxalsaurem Kalk in Harnsedimenten und in Harnsteinen. Das Calciumoxalat ist sehr schwer löslich

[1]) Löwi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **47**, 56. — [2]) Petters, Prager Vierteljahrsschrift **55**, 81. — [3]) Kaulich, ebenda **67**, 58. — [4]) Über Acetonurie und Diaceturie, Berlin 1885. — [5]) Geelmuyden, Arkiv f. Math. vg. Naturvid cit. n. Maly **26**, 850. — [6]) v. Jaksch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 536. — [7]) Rokitanski, Wiener med. Jahrb. **2**, (2) 206. — [8]) Meissner, Die Entstehung der Hippursäure im Organismus (und an vielen anderen Orten). — [9]) Salkowski, Pflügers Arch. **4**, 95. — [10]) Pouchet, Contr. à la connais. d. mat. extr. d. l'urine. Paris 1880, p. 23. — [11]) Fürbringer, Deutsches Arch. f. klin. Med. **18**, 143. Dunlop, Zentralbl. f. Physiol. **10**, 237.

in Wasser. Das Ausfallen dieses Salzes aus dem Harn wird nach Moddermann [1]) durch die Gegenwart der primären Phosphate verhindert.

Die Herkunft der Oxalsäure ist noch nicht genügend aufgeklärt. Es ist möglich, daß ihre Aufnahme mit der Nahrung die Ausscheidung beeinflußt. Die Angaben der Autoren hierüber stehen nicht miteinander in Einklang. Nach Giunti [2]) soll die aufgenommene Oxalsäure bei Säugetieren größtenteils oxydiert werden. Hierfür sprechen auch die Untersuchungen von Salkowski [3]), Pierallini [4]), Stradomsky [5]) und von Klemperer und Tritschler [6]). Wie die Tiere soll sich auch der Mensch verhalten [Marfori [7]), Giunti [8])]. Nach Gaglio [9]) und nach Pohl [10]) wird die Oxalsäure bei Säugetieren unverändert im Harn ausgeschieden, was nach Gaglio und Giunti bei Vögeln ebenso ist. Vielleicht liegen die Widersprüche in den Angaben in der Methodik. Die Versuche bieten nämlich keine Garantie, daß die einverleibte Oxalsäure auch wirklich vollständig resorbiert worden ist. Ernährung mit reinem Eiweiß steigert die Oxalsäureausscheidung nicht [Salkowski [11])]; Genuß von Fleisch vermehrt sie dagegen, was Salkowski von dem Gehalte des Fleisches an Oxalsäure herleitet. Ernährung mit Leimsubstanzen soll die Ausscheidung vermehren, zuweilen auch Aufnahme von Nucleïnen [12]). Bedingungen, welche eine Vermehrung des Zerfalles von Körpereiweiß herbeiführen, können die Oxalsäureausscheidung steigern, z. B. Behinderung der Sauerstoffaufnahme [Reale und Boveri [13]), v. Terray [14])]. Auch auf unvollkommene Verbrennung von Kohlehydraten [15]) hat man die Entstehung von Oxalsäure zurückgeführt und auch auf Oxydation der Harnsäure im Tierkörper [16]). Beide Anschauungen sind jedoch nicht genügend gestützt. Bei Hunden hört die Oxalsäureausscheidung auch bei vollständigem Hungern nicht auf [17]). Dies spricht für ihre Natur als Endprodukt des Stoffwechsels.

Die Oxalsäure kristallisiert mit zwei Molekülen Kristallwasser in farblosen rhombischen Prismen, die in Wasser und in Alkohol leicht löslich sind. Am meisten charakteristisch ist ihre Calciumverbindung. Diese kommt in zwei Formen vor: in monoklinischen Plättchen und in Oktaëdern. Die ersten entstehen bei rascher Kristallisation und enthalten ein Molekül Kristallwasser, die zweiten enthalten drei Moleküle Kristallwasser und entstehen bei langsamer Kristallisation. Sie sind löslich in Mineralsäuren, wenig löslich in organischen Säuren.

Zum Nachweise der Oxalsäure setzt man dem Harn Calciumchlorid hinzu und übersättigt ihn mit Ammoniak. Der Niederschlag wird in Essigsäure gelöst, die

---

[1]) Moddermann, Schmidts Jahrb. **104**, 31. — [2]) Giunti, Chem. Zentralbl. **2** (1897). — [3]) Salkowski, Berl. klin. Wochenschr. 1900, S. 434. — [4]) Pierallini, Virch. Arch. **160**, 173. — [5]) Stradomsky, ebenda **163**, 404. — [6]) Klemperer u. Tritschler, Zeitschr. f. klin. Med. **44**, 337. — [7]) Marfori, Zit. nach Malys Ber. **20**, 27. — [8]) Giunti, a. a. O. — [9]) Gaglio, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **22**, 246. — [10]) Pohl, ebenda **37**, 415. — [11]) Salkowski, a. a. O. — [12]) Stradomsky, a. a. O. Mohr u. Salomon, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **70**, 486. — [13]) Reale u. Boveri, Wiener med. Wochenschr. 1893, Mai. — [14]) v. Terray, Arch. f. d. ges. Physiol. **65**, 393. — [15]) Vgl. Hildebrandt, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, 141. P. Mayer, Zeitschr. f. klin. Med. **47**, 68. — [16]) Vgl. Wiener, Ergebnisse d. Physiol. **1**, 1. — [17]) Mills, Virchows Arch. **99**, 305. Lüthje, Zeitschr. f. klin. Med. **35**, 271 (hier finden sich Literaturangaben).

Lösung läßt man 24 Stunden stehen. Ein inzwischen entstandener Niederschlag wird abfiltriert und auf dem Filter mit Salzsäure übergossen. Dann bleibt vorhandene Harnsäure zurück, und Calciumoxalat geht in Lösung. Aus dem Filtrat wird es mit Ammoniak gefällt.

7. Aromatische Oxysäuren. Die aromatischen Oxysäuren stammen zum Teil vom Tyrosin ab, das bei der Eiweißfäulnis im Darme entsteht. Nach Baumann können aus dem Tyrosin folgende Verbindungen hergeleitet werden:

$$C_6H_4OHCH_2CH{<}^{NH_2}_{COOH} + H_2 = NH_3 + C_6H_4OHCH_2CH_2COOH$$

Tyrosin — Paraoxyphenylpropionsäure

$$C_6H_4OHCH_2CH_2COOH = CO_2 + C_6H_4OHCH_2CH_3$$

Paraäthylphenol

$$C_6H_4OHCH_2CH_3 + 3O = H_2O + C_6H_4OHCH_2COOH$$

Paraoxyphenylessigsäure

$$C_6H_4OHCH_2COOH = CO_2 + C_6H_4OHCH_3$$

Parakresol

$$C_6H_4OHCH_3 + 3O = H_2O + C_6H_4OHCOOH$$

Paraoxybenzoësäure

$$C_6H_4OHCOOH = CO_2 + C_6H_5OH$$

Phenol.

Von diesen Derivaten des Tyrosins finden sich im Harn (außer dem bereits erwähnten Phenol und Parakresol) die Paraoxyphenylpropionsäure und die Paraoxyphenylessigsäure. Im übrigen kommen von Oxysäuren vor die Alkaptonsäuren, Uroleucinsäure und Homogentisinsäure, und im Harn des Hundes die Kynurensäure (s. o.).

Paraoxyphenylessigsäure ($C_8H_8O_3$) $C_6H_4{<}^{OH}_{CH_2COOH}$ **Paraoxyphenylpropionsäure** ($C_9H_{10}O_3$) $C_6H_4{<}^{OH}_{CH_2—CH_2—COOH}$

Sie sind von Baumann[1]) im normalen Harn des Menschen, des Hundes, des Kaninchens und des Pferdes gefunden worden. Bei Tieren, deren Darm bakterienfrei ist, finden sie sich nach Nuttal und Thierfelder[2]) nicht. Nach Fütterung mit Tyrosin ist ihre Menge vermehrt [Blendermann[3])]. Sie beträgt 0,01 bis 0,02 g im Liter menschlichen Harnes.

Paraoxyphenylessigsäure kristallisiert in farblosen, prismatischen, flachen, spröden Nadeln oder in derben, glänzenden Prismen vom Schmelzpunkt 148°. Sie löst sich leicht in Wasser, in Alkohol und in Äther, schwer in Benzol. Das Kalksalz der Säure liefert bei der Destillation mit Natronkalk Parakresol. Dies entsteht auch bei der Fäulnis mit Pankreassaft unter Luftabschluß. Beim Kochen mit Millons Reagens färbt sich die Lösung intensiv rot. Zusatz von Ferrichlorid zu der wässerigen Lösung gibt eine grauviolette, dann schmutzig grün werdende Färbung. Diese Eigenschaften dienen zum Nachweis. Dazu kann man noch das Verhalten des Bleisalzes nehmen. Dies fällt aus konzentrierten Lösungen als ein körnig kristallinisches Salz aus, daß sich erst in Bleizucker löst, dann aber sich wieder aus

[1]) Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, 304; **10**, 126. — [2]) Nuttal u. Thierfelder, ebenda **22**, 73. — [3]) Blendermann, ebenda **6**, 247.

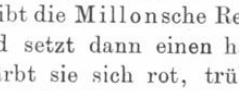
der Lösung abscheidet. Die Lösung dieser neuen Abscheidung in heißem Wasser setzt gelblich graue trübe Kristalldrusen ab, bei längerem Stehen noch dazu bräunlichgelbe, durchsichtige, glänzende Kristalle.

Die Paraoxyphenylpropionsäure kristallisiert in kleinen monoklinen Prismen vom Schmelzpunkt 125°. Sie ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und Äther, schwer löslich in Benzol. Die Säure gibt die Millonsche Reaktion. Mit Ferrichlorid färbt sich die Lösung blau und setzt dann einen harzigen Körper ab. Mit konzentrierter Salpetersäure färbt sie sich rot, trübt sich dann und läßt schöne lange Nadeln allmählich auskristallisieren. Diese lösen sich in Ammoniak mit tiefroter Farbe.

8. Die Alkaptonsäuren.

Uroleucinsäure,
(Dioxyphenylmilchsäure?)
$C_6H_3(OH)_2CH_2CHOHCOOH$

Homogentisinsäure,
Dioxyphenylessigsäure



Der Name Alkapton stammt von Boedeker [1]). Nach vielfachen Irrtümern ist die Natur der Alkaptonsäuren erkannt worden, die der Uroleucinsäure von Kirk [2]). Die Homogentisinsäure ist von Wolkow und Baumann [3]) gefunden und näher untersucht worden.

Die beiden Säuren kommen nur bei einzelnen Menschen im Harn vor. Man hat sie bei Erwachsenen und bei Kindern beobachtet (mehrfach bei Geschwistern), häufiger bei Männern als bei Frauen, am häufigsten bei Kindern aus Verwandtenehen. Die Alkaptonurie dauert gewöhnlich das ganze Leben an, sie braucht nicht mit krankhaften Symptomen verbunden zu sein. Die Menge der Alkaptonsäuren kann 3 bis 6 g am Tage [4]) betragen, bei Fleischernährung ist sie am größten. Einnahme von Tyrosin vermehrt die Alkaptonmenge beträchtlich. Von 10 g Tyrosin erschienen 7,5 g als Homogentisinsäure im Harn wieder. Ebensoviel von dieser Säure erschien im Harn wieder nach Verfütterung von 10 g reiner Homogentisinsäure. Bei normalen Menschen wird jedoch von dieser Säure nach Einverleibung nur ein geringer Teil wieder ausgeschieden.

Nach Falta und Langstein [5]) genügt die in den Eiweißkörpern der Nahrung enthaltene Tyrosinmenge nicht, um das Auftreten der vorhandenen Menge von Homogentisinsäure zu erklären. Da sie nun gefunden haben, daß auch das Phenylalanin in Homogentisinsäure übergeht (vom Phenylalanin werden 90 Proz., vom racemischen Phenylalanin 50 Proz. als Homogentisinsäure ausgeschieden), so nehmen sie an, daß das Phenylalanin die Muttersubstanz der Homogentisinsäure sei. Während Wolkow und Baumann abnorme Gärungsvorgänge im Dünndarm als Ursache der Alkaptonurie ansahen, nehmen Falta und Langstein an, daß es sich um eine Anomalie des intermediären Stoffwechsels handle.

---

[1]) Boedeker, Zeitschr. f. rat. Med. **7**, (3) 138. — [2]) Kirk, Brit. med. Journ. 1888, p. 232. Journ. of Anat. and Physiol. **23**, 69. — [3]) Wolkow u. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 228 (hier die ältere Literatur). — [4]) Wolkow u. Baumann, a. a. O. Ogden, ebenda **20**, 280. Stange, Virchows Arch. **146**, 86. Embden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 182. — [5]) Ebenda **37**, 513.

Die Homogentisinsäure kristallisiert in großen, durchsichtigen, prismatischen Kristallen vom Schmelzpunkt 146,5 bis 147°, die ein Molekül Wasser enthalten und leicht an der Luft verwittern. Löslich ist sie in Wasser, Alkohol und Äther, unlöslich in Benzol und Chloroform. Durch Zusatz von Natronlauge oder Ammoniak entsteht bei Gegenwart von Sauerstoff eine grünlichbraune, bald schwarz werdende Färbung. Ammoniakalische Silberlösung wird in der Kälte, alkalische Kupferoxydlösung in der Wärme reduziert, alkalische Wismutlösung dagegen nicht. Mit Millons Reagens gibt die Säure einen zitronengelben Niederschlag, der beim Erwärmen ziegelrot wird. Eisenchloridlösung färbt die Lösung vorübergehend blau, beim Erhitzen entwickelt sich Chinongeruch. Das Bleisalz der Säure bildet farblose, glänzende Prismen vom Schmelzpunkt 214 bis 215°, die 34,79 Proz. Blei enthalten. Beim Versetzen mit Benzoylchlorid, Natronlauge und Ammoniak entsteht das Amid der Dibenzoylhomogentisinsäure, dies schmilzt bei 204°.

Darstellung. Man erhitzt den Harn zum Sieden, fügt zu je 100 ccm 5 g Bleiacetat hinzu, filtriert nach Lösung derselben und läßt in der Kälte kristallisieren. Das auskristallisierte Bleisalz wird in Äther mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Dann läßt man die Säure aus dem verdunstenden Äther auskristallisieren.

Die Homogentisinsäure ist von Baumann und Fränkel aus Gentisinaldehyd synthetisch dargestellt worden. Beim Schmelzen mit Kali entsteht aus ihr Hydrochinonkarbonsäure und Hydrochinon.

Die Uroleucinsäure schmilzt bei 130,3°. Ihr chemisches Verhalten ist dem der Homogentisinsäure ähnlich.

6. Die Harnfarbstoffe.

Regelmäßig findet man im frisch entleerten Harn zwei Farbstoffe, das gelbe Urochrom und das rote Hämatoporphyrin. Häufig ist noch ein dritter roter Farbstoff vorhanden, das Uroerythrin. Außer diesen präformierten Farbstoffen findet sich noch die Muttersubstanz für einen braunen Farbstoff regelmäßig im Harn. Der Farbstoff selbst bildet sich beim Stehen des Harnes an der Luft und am Licht. Man nennt ihn Urobilin und seine Muttersubstanz Urobilinogen. Außerdem enthält der Harn noch mehrere Substanzen, die durch chemische Einwirkungen in Farbstoffe übergeführt werden können. Hierzu gehören die Kohlehydrate (siehe oben), aus denen durch Säureeinwirkung Huminsubstanzen entstehen, ferner die oben beschriebenen Indoxyl- und Skatoxylverbindungen, aus denen blaue und rote Farbstoffe gewonnen werden können. Auf alle diese Derivate kann hier nicht näher eingegangen werden.

1. Urochrom. Das Urochrom ist an Menge der bedeutendste Farbstoff des Harnes, dem der Harn seine charakteristische, je nach der Konzentration gelbe bis braune Farbe verdankt. Es ist zuerst von Garrod [1]) rein dargestellt worden, nachdem zuvor zahlreiche andere Forscher — von ihnen nenne ich Schunck [2]) und Thudichum [3]) — es teils zersetzt, teils durch andere Harnfarbstoffe verunreinigt gewonnen hatten. Daß es sich bei dem Garrodschen

[1]) Garrod, Proc. Roy. Soc. **55**, 394. — [2]) Schunck, ebenda **15**, 1; **16**, 72, 126, 135. — [3]) Thudichum, Brit. med. Journ. **2**, 509, 1864; Chem. News **68**, 275.

Präparat wirklich um den unveränderten Harnfarbstoff handelt, wird durch seine Eigenschaften wahrscheinlich gemacht: 1. Die Farbe und das spektroskopische Verhalten des Harnes und der Urochromlösung sind gleich. 2. Das Urochrom ist unlöslich in Äther. Man kann daher dem Harn durch Ätherextraktion keinen Farbstoff entziehen. 3. Die Harnsäure scheidet sich aus Urochromlösungen ebenso ab wie aus Harn.

Herkunft. Die Verwandtschaft des Urochroms mit dem im folgenden zu besprechenden Urobilin ist durch Riva[1]) und Garrod[2]) wahrscheinlich gemacht worden. Riva erhielt Urochrom durch Oxydation von Urobilin, und Garrod konnte durch Behandlung des Urochroms mit Aldehyd einen Farbstoff gewinnen, der sich dem Urobilin ähnlich verhielt. Vielleicht deckt sich daher die Frage nach der Herkunft des Urochroms mit der nach der Herkunft des Urobilins. Diese wird im folgenden behandelt werden.

Eigenschaften. Das Urochrom ist ein amorphes braunes, hygroskopisches Pulver, das sich in Wasser und Weingeist leicht, schwerer in absolutem Alkohol löst. Unlöslich ist es in Äther, Chloroform und Benzol, löslich in Mischungen von Äther oder Chloroform mit Alkohol. Schwer löslich ist es auch in Essigäther, Amylalkohol und Aceton. Auf Zusatz von Chlorzink und Ammoniak fluoresziert es nicht. Gefällt wird es von Silbernitrat, Mercuriacetat, Bleiacetat, Phosphorwolframsäure und Phosphormolybdänsäure. Starke Säuren und Alkalien zersetzen das Urochrom schnell; langsam zersetzt es sich auch in wässeriger neutraler Lösung. Hierbei entstehen braune und schwarze Farbstoffe, auf deren Natur hier nicht näher eingegangen werden kann.

Darstellung. Auf die komplizierte Darstellung des Urochroms kann hier nicht eingegangen werden.

2. Das Urobilin. Das Urobilin ist von Jaffe[3]) entdeckt und von ihm zuerst aus dem Harn isoliert worden. Andere Beobachter haben nach ihm mit veränderter Methodik Farbstoffe isoliert, deren Eigenschaften nicht vollkommen mit denen des Jaffeschen Urobilins übereinstimmen[4]). Ein Teil dieser Stoffe hat sich als ein Gemenge von Urobilin und anderen Farbstoffen des Harnes erwiesen. Auch hat man die Möglichkeit im Auge zu behalten, daß Derivate des Urobilins dargestellt worden sind, was bei der großen Zersetzlichkeit dieses Stoffes nicht merkwürdig erscheint. Sicher gelöst ist indessen die Frage, ob es im Harn verschiedene Urobiline gebe, nicht.

Herkunft. Aus anderen tierischen Farbstoffen hat man Körper gewonnen, die dem Urobilin ähnlich sind, sogenannte Urobilinoide. Durch Reduktion von Biliverdin oder Bilirubin mit Natriumamalgam erhielt Maly[5]) das Hydrobilirubin, Disqué[6]) einen Stoff, der noch mehr Analogien zum Urobilin zeigte als das Hydrobilirubin. Ferner gewannen Urobilinoide:

[1]) Riva, Gazz. med. di Torino **47**, Nr. 12. — [2]) Garrod, Journ. of Physiol. **21**, 190. — [3]) Jaffe, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1868, S. 243; 1869, S. 177; Virchows Arch. **47**, 405. — [4]) Saillet, Rev. de méd. **17**, 114. Mac Munn, Proc. Roy. Soc. **31**, 26, 206; Ber. d. deutsch. chem. Ges. **14**, 1212; Journ. of Physiol. **6**, 34; **10**, 73, 95. Eichholz, ebenda **14**, 326. Garrod u. Hopkins, ebenda **20**, 134. — [5]) Maly, Ann. d. Chem. u. Pharm. **163**, 77. — [6]) Disqué, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 259.

Stokvis[1]) durch Oxydation von Cholecyanin mit Bleisuperoxyd, Hoppe-Seyler[2]), Le Nobel[3]), Nencki und Sieber[4]) durch Reduktion von Hämatin oder Hämatoporphyrin mit Salzsäure und Zinn, Garrod[5]) durch Einwirkung von Aldehyd auf Urochrom. Mac Munn[6]) erhielt durch Oxydation von Hämatin mit Wasserstoffsuperoxyd einen Farbstoff, der mit dem Urobilin identisch sein soll. Später hat F. Müller[7]) durch anaerobe Gärung mit Kotbakterien in Peptonlösung aus Bilirubin Urobilin gewonnen. Man hielt früher das Urobilin mit dem Hydrobilirubin für identisch. Garrod und Hopkins[8]) haben aber gezeigt, daß dies nicht richtig sein kann. Die chemische Zusammensetzung beider ist nämlich erheblich verschieden:

	In Prozenten		
	C	H	N
Hydrobilirubin	64,68	6,93	9,22
Urobilin	63,46	7,67	4,09

Dagegen hat das Urobilin der Fäces, das Stercobilin, dieselbe Zusammensetzung wie das Harnurobilin. Die eben erörterte Frage nach der Herstellung künstlichen Urobilins ist von Bedeutung für das Verständnis der Entstehung des Urobilins im Organismus. Nach dem Gesagten ist die heute allgemeine Anschauung, daß das Urobilin aus dem Bilirubin im Darm durch Bakterienwirkung gebildet werde, berechtigt. Hierfür sprechen einmal die erwähnten Müllerschen Versuche[9]), sowie das Vorkommen eines Farbstoffes von gleicher Zusammensetzung wie das Urobilin im Darme. Neugeborene, bei denen keine Fäulnisprozesse im Darme spielen, haben kein Urobilin im Harn[10]), ebensowenig Menschen, bei denen der Gallenabfluß in den Darm behindert ist. Auch spricht für die Anschauung der Urobilinbildung aus Gallenfarbstoff im Darme durch Fäulnisprozesse, daß bei vermehrter Darmfäulnis die Urobilinausscheidung ebenfalls vermehrt ist [Harley[11])].

Für die Konstitution des Urobilins und seine Verwandtschaft mit dem Blutfarbstoff ist es bemerkenswert, daß man aus Urobilin und auch aus Hämatin durch Oxydation ein Pyrrolderivat herstellen kann. Aus diesem entsteht dann durch Reduktion das Hämopyrrol, das entweder ein Methylpropylpyrrol oder ein Isobutylpyrrol ist[12]). Das Hämopyrrol geht leicht in Urobilin über.

Vorkommen. Im frisch entleerten Harn kommt das Urobilin nicht vor [Saillet[13])], vielmehr bildet es sich erst beim Stehen im Lichte. Man nimmt

[1]) Stokvis, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1873, S. 211. — [2]) Hoppe-Seyler, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **7**, 1065; Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, 117. — [3]) Le Nobel, Pflügers Arch. **40**, 516. — [4]) Nencki u. Sieber, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **24**, 17. — [5]) Garrod, Journ. of Physiol. **21**, 190. — [6]) Mac Munn, a. a. O. — [7]) Müller, 70. Jahresber. d. Schles. Ges. f. vaterl. Kult. 1892. Med. Abt. **1**. Schmidt, Verh. d. 13. Kongr. f. inn. Med. 1895, S. 320. Beck, Wiener klin. Wochenschr. 1895, S. 617. Esser, Dissert. Bonn 1896. — [8]) Journ. of Physiol. **22**, 451. — [9]) Vgl. Gerhardt, Über Hydrobilirubin und seine Beziehungen zum Ikterus. Dissert. Berlin 1889. Harley, Brit. med. Journ. 1896, Oktober. — [10]) Müller, a. a. O. — [11]) Brit. med. Journ. 1896, Oktober. — [12]) Nencki u. Zaleski, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 997. Küster, Ann. d. Chem. **315**, 174 und an vielen anderen Orten. — [13]) Revue de méd. **17**, 114.

daher an, daß der frische Harn eine farblose Vorstufe des Urobilins enthalte, das Urobilinogen. Von den quantitativen Bestimmungen des Urobilins im Harn sind die von Saillet ausgeführten am wertvollsten; denn er verwandelte vor der Bestimmung alles Urobilinogen in Urobilin. Müller[1]) und Gerhard[2]), die das nicht getan hatten, haben als tägliche Urobilinmenge im Mittel 12,3 mg, im Maximum 20 mg gefunden; Saillet dagegen 30 bis 130 mg.

Eigenschaften. Das Urobilin ist amorph und nicht hygroskopisch. Seine Farbe ist bei Fällung durch Ammonsulfat braun, das aus alkoholischer Lösung gewonnene ist rotbraun. Wird es aus alkalischer Lösung durch Säure gefällt, so ist es rot. Die alkoholischen Lösungen sind bei saurer Reaktion je nach der Konzentration braun, rotgelb oder rot. Sie zeigen einen Absorptionsstreifen γ im Spektrum zwischen den Fraunhoferschen Linien b und F, der fast bis b reicht, F aber überragen kann. Außerdem zeigt sich am roten Ende des Spektrums eine Absorption, die über C hinausragt, dazu noch eine Auslöschung des Violett. In alkalischer Lösung zeigt sich außer der Absorption im Rot nur ein Absorptionsstreifen δ mitten zwischen E und F. Die alkalischen Lösungen sind je nach der Konzentration braungelb, gelb oder gelblich grün. Setzt man zu ammoniakalischer Lösung Chlorzink, so entsteht eine prachtvoll grüne Fluoreszenz. Wenn man die alkalische Lösung mit Schwefelsäure vorsichtig ansäuert, so trübt sich die Flüssigkeit, und es zeigt sich noch ein Absorptionsstreifen im Spektrum bei der Linie E, der von dem erstgenannten γ durch einen schmalen Schatten getrennt ist (Spektrum des neutralen Urobilins). Das Urobilin ist löslich in Alkohol, Amylalkohol und Chloroform, schwer löslich in Äther und Essigäther. Seine neutralen Lösungen fluoreszieren grün. In Wasser ist Urobilin wenig löslich, leichter bei Gegenwart von Neutralsalzen. Durch Konzentrierung seiner Ammoniumsulfatlösung kann man das Urobilin vollständig fällen. Alkalien lösen das Urobilin, aus der Lösung kann es durch Chloroform nicht extrahiert werden, wohl aber aus neutraler Lösung. Aus alkalischer Lösung kann man das Urobilin durch Ansäuern ausfällen. Von Bleiacetat und Zinksalzen wird das Urobilin aus neutralen oder alkalischen Lösungen gefällt, von Kupfer, Silber und Mercurisalzen dagegen nicht. In neutraler oder alkalischer Lösung gibt es bei Zusatz von wenig Kupfersulfat eine violette oder violettrote Färbung (Salkowski).

Farbloses Urobilinogen kann man aus dem Harn nach Ansäuern mit Essigsäure durch Extrahieren mit Essigäther gewinnen. Durch Sättigen mit Ammonsulfat fällt es aus dem Harn aus. Es löst sich in Chloroform, Äther, Amylalkohol, Terpentinöl. Von Bleiacetat wird es nicht vollkommen gefällt. Durch Licht und durch eine Reihe von Chemikalien wird es in Urobilin übergeführt. So gewinnt man aus der Fällung mit Bleiacetat das Urobilinogen als Urobilin wieder.

Der Nachweis des Urobilins geschieht auf Grund der angegebenen Eigenschaften: Farbe der sauren und alkalischen Lösung, spektrales Verhalten, Fluoreszenz nach Chlorzinkzusatz. Auf die Darstellung kann hier nicht eingegangen werden.

3. Uroerythrin. Das Uroerythrin[3]) findet sich nicht regelmäßig, aber sehr häufig im Harn, aber immer nur in geringer Menge. Durch seine Gegenwart ist die rote Farbe des *Sedimentum lateritium* bedingt. Die Uro-

[1]) A. a. O. — [2]) A. a. O. — [3]) Literatur bei Simon, Handb. d. angew. Chemie.

erythrinmenge ist vermehrt nach starken Muskelanstrengungen, nach reichlicher Schweißsekretion, nach übermäßigem Essen und nach reichlichem Trinken von alkoholischen Getränken.

Das Uroerythrin ist ein amorphes rotes Pulver, dessen Farbe ins Blau spielt. Seine Lösung zeigt im Spektrum zwei Absorptionsstreifen, die von der Mitte zwischen *D* und *E* bis *F* reichen und die durch einen Schatten zwischen *E* und *b* getrennt sind. Es löst sich in Amylalkohol, Essigäther, Alkohol, Chloroform und Wasser mit rosa bis feuerroter Farbe. Die Lösungen bleichen am Licht schnell aus; sie zeigen niemals Fluoreszenz, auch nicht auf Chlorzinkzusatz. Von konzentrierter Schwefelsäure wird die Lösung karminrot, von Salzsäure rosa, von Alkali grün gefärbt. Die genannten Eigenschaften dienen zum Nachweis, besonders das spektroskopische Verhalten.

Auf die Darstellung kann nicht eingegangen werden.

4. Hämatoporphyrin. Das Hämatoporphyrin ist regelmäßig im normalen Harn vorhanden, aber immer in sehr geringer Menge [Garrod[1]), Saillet[2])]. Auch im Kaninchenharn ist es von Stokvis[3]) gefunden worden. Über die genaue Menge, in der es sich im Harn findet, läßt sich noch nichts Sicheres angeben, da es an einer sicheren Darstellungmethode fehlt. In größerer Menge findet es sich nach Einnahme von Sulfonal.

Da das Hämatoporphyrin ein Derivat des Blutfarbstoffes ist, so kann auf seine Eigenschaften an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden, vielmehr muß auf das Kapitel Blut verwiesen werden.

Die Darstellung des Hämatoporphyrins aus dem Harn kann nach verschiedenen Methoden geschehen, von denen hier nur die Garrodsche erwähnt werden soll. Man fällt die Phosphate des Harnes durch Zusatz von je 20 ccm 10 proz. Natronlauge zu 100 ccm Harn aus. Der Phosphatniederschlag enthält das Hämatoporphyrin. Es wird gewaschen, dann wird aus ihm das Hämatoporphyrin mit salzsäurehaltigem Alkohol extrahiert. Man identifiziert es durch ein spektroskopisches Verhalten.

5. Uroroseïn. Das Uroroseïn ist von Nencki und Sieber[4]) im Harn gefunden worden. Nach Rosin[5]) bildet es einen normalen Bestandteil, nach Garrod und Hopkins[6]) findet es sich nur zuweilen im normalen Harn, nach Nencki und Sieber dagegen nur in pathologischem Harn.

Es entsteht aus dem Uroroseïnogen, wenn man den Harn mit Mineralsäuren behandelt.

Uroroseïn ist leicht löslich in Wasser, verdünnten Mineralsäuren, Alkohol und Amylalkohol. Es zeigt im Spektrum einen Absorptionsstreifen zwischen den Fraunhoferschen Linien *D* und *E*.

7. Proteïde. Enzyme. Gifte.

1. Proteïde. Eiweiß kommt in Spuren im normalen Harn vor. Nach Mörner[7]) beträgt seine Menge 0,22 bis 0,078 g im Liter.

---

[1]) Garrod, Journ. of Physiol. **13**, 619. — [2]) Saillet, Rev. de méd. **16**, 542. — [3]) Stokvis, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1896, S. 177. — [4]) Nencki u. Sieber, Journ. f. prakt. Chem. **26**, (2) 333. — [5]) Rosin, Zentralbl. f. klin. Med. 1889, S. 510; Deutsche med. Wochenschr. 1893, S. 52; Virch. Arch. **123**, 556. — [6]) Journ. of Physiol. **20**, 135. — [7]) Skand. Arch. f. Physiol. **6**, 332 (hier die Literatur).

Nucleoalbumin ist nach Mörners Untersuchungen nur in sehr geringer Menge im normalen Harn vorhanden.

In geringen Mengen findet sich im Harn eine mucinartige Substanz [1]), die aus dem Schleim der Harnwege abstammt.

2. Enzyme. Es soll noch erwähnt werden, daß im Harn auch Enzyme [2]) nachgewiesen worden sind. Pepsin hat Brücke zuerst gefunden, später wurde von Matthes gezeigt, daß es aus dem Magen stammt. Diastatisches Ferment hat Cohnheim im Harn nachgewiesen.

3. Giftige Substanzen. Auch giftige Substanzen sind im Harn nachgewiesen [Ptomaïne, Leukomaïne [3])].

Eine große Zahl von Stoffen, die im Harn teils normalerweise in minimalen Mengen, teils nur bei Krankheiten beobachtet worden sind, kann hier nur aufgezählt werden: Cholesterin, Inosit, Fett, Milchsäure, β-Oxybuttersäure, Acetessigsäure, Gallensäuren, Oxymandelsäure, Putrescin, Cadaverin (vgl. S. 374), Leucin, Tyrosin, Hämoglobin, Methämoglobin, Melanin, Gallenfarbstoffe.

[1]) Skand. Arch. f. Physiol. 6, 332 (hier die Literatur). — [2]) Literatur vgl. Huppert-Neubauer, S. 599. — [3]) Ebenda, S. 403.