

Methylguanidinoessigsäureanhydrid, Glykalmethylguanidin, Methylglykocyamidin ist mit Sicherheit als konstanter Bestandteil des menschlichen Harnes und des Harnes einiger Säugetiere zuerst von J. Liebig nachgewiesen worden (im Harn von 24 Stunden 0,6—1,5 g, nach anderen 1,7—2,1 g). Der Stickstoffgehalt im Kreatinin beträgt etwa 4,5—6% des Gesamtstickstoffes im Harn. Nach H. Lavesson¹⁾ wurde bei Männern im Tag durchschnittlich 1,172 g (0,677—1,93), bei Frauen 0,724 g (0,455—1,060), bei Kindern 0,332 g (0,107—0,825) Kreatinin gefunden. Die Kreatininausscheidung ist bei normalen Menschen für jedes Individuum täglich, sogar stündlich sehr gleichbleibend und ist, wenigstens bei fleischfreier Kost unabhängig von der Gesamtstickstoffausscheidung. Bei verschiedenen Individuen kann man dagegen recht große Unterschiede in der Ausscheidung finden.

Berechnet man aber die ausgeschiedene Kreatininmenge eines Menschen auf sein Körpergewicht, so ergibt sich doch eine ziemliche Gleichmäßigkeit, indem der Kreatininkoeffizient, d. h. die für 1 kg Körpergewicht ausgeschiedene Menge Kreatininstickstoff, normal zwischen 7—11 mg N, entsprechend 20 bis 30 mg Kreatinin, beträgt. Ein Mensch von 70 kg scheidet also täglich 1,5 bis 2,0 g Kreatinin aus. Ob das im Harn vorhandene Kreatinin — das Anhydrid des Kreatins — aus dem Kreatin der Muskeln, das, bevor es den Körper verläßt, in Kreatinin umgewandelt wird, allein stammt, ist nicht sicher entschieden; in den Muskeln sind etwa 3% Kreatin enthalten. Ein vermehrter Fleischgenuß veranlaßt vermehrte Kreatininausscheidung; eine solche bedingt wahrscheinlich auch ein vermehrter Eiweißzerfall der Körpermuskeln; dies wäre klinisch wichtig. Bei erhöhter Muskelarbeit soll die Kreatininmenge zunehmen, jedoch lauten hierüber die Ansichten noch verschieden. Kreatin und das Anhydrid lassen sich in geringen Mengen in fast allen Geweben nachweisen. Woher das Kreatin sicher stammt, ist noch unbekannt, vielleicht ist es als Vorstufe des Harnstoffes zu betrachten. Nach van Hoogenhuyze und Verploegh²⁾ ist das Kreatin ein Stoffwechselprodukt, das nicht bei der Zusammenziehung der Muskelfasern gebildet wird, sondern in Muskeln und anderen Organen entsteht bei der Zersetzung des Eiweißes, die mit dem Leben der Zellen, abgesehen von den besonderen Arbeitsleistungen, wozu sie imstande sind, verknüpft ist. Jedenfalls ist die größte Menge des im Harn vorzufindenden Kreatinins endogenen Ursprungs, seine Bildung erfolgt im Körper selbst. In pathologischen Fällen wurde im Fieber bei akuten Krankheiten (Typhus, Pneumonie), bei Diabetes (Fleischdiät) eine Vermehrung, in der Rekonescenz bei akuten Krankheiten, bei Schwächezuständen, bei Nierenkrankheiten, bei Muskelatrophie eine Ver-

¹⁾ Biochem. Zeitschr. 1907. 4. 40.

²⁾ Zeitschr. physiol. Chem. 1905. 46. 428.

minderung konstatiert. Die Ausscheidung des Kreatinins läuft mit der des Harnstoffes parallel.

Darstellung, zugleich quantitativer Nachweis.

Zur quantitativen Bestimmung bediente man sich früher der Schwerlöslichkeit des Kreatininchlorzinks in Alkohol.

Zu bemerken ist, daß der Harn frei von Eiweiß und Zucker sein muß; ersteres wird durch Aufkochen, letzterer durch Vergären mit Hefe entfernt (man läßt 24 Stunden bei 30–35° C. vergären).

1. Verfahren nach Neubauer¹⁾-Salkowski.²⁾

480 ccm Harn werden in einem Meßzylinder von 1 Liter Inhalt mit Kalkmilch oder mit Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion versetzt und dann genau mit Chlorcalcium ausgefällt, bis kein Niederschlag mehr entsteht. Man füllt auf 600 ccm auf, schüttelt durch und filtriert nach 15 Minuten. Vom schwach alkalisch reagierenden Filtrate werden 500 ccm — wenn starke alkalische Reaktion vorhanden sein sollte, gibt man vorsichtig zu den 500 ccm des Filtrates Salzsäure, bis schwach alkalische Reaktion erzielt ist — auf etwa 40 ccm durch Eindampfen auf dem Wasserbade konzentriert und mit dem gleichen Volumen absoluten Alkohols vermischt. Um einer Umwandlung von Kreatinin in Kreatin vorzubeugen, dampft man das Filtrat am zweckmäßigsten bei schwach saurer Reaktion ein. Die Mischung gießt man in einen Meßzylinder, spült mit Alkohol nach und füllt mit Alkohol auf 200 ccm auf. Man schüttelt gut um, läßt erkalten, füllt bis auf 200 ccm auf und läßt 12 Stunden zur Abscheidung des Chlornatriums stehen. Dann filtriert man durch ein trockenes Filter und versetzt in einem Becherglase 160 ccm des Filtrates nach dem Zufügen von essigsaurem Natrium, wenn man das Kalkfiltrat mit einer Mineralsäure angesäuert hatte (aus einer Kreatininlösung, die eine Mineralsäure enthält, scheidet sich kein Chlorzink-Kreatinin ab, deswegen der Zusatz von Natriumacetat), mit 1–2 ccm einer alkoholischen, absolut säurefreien Chlorzinklösung (— sirupdicke Chlorzinklösung wird in ziemlich starkem Weingeist gelöst, bis zur Dichte von 1,20 verdünnt und filtriert —), rührt längere Zeit zur Beschleunigung der Ausscheidung stark um und läßt dann 3–4 Tage mit Uhrglas bedeckt in der Kälte stehen. Die nach dieser Zeit abgeschiedenen Krystalle bringt man auf ein vorher getrocknetes und gewogenes Filter und benutzt zum Auswaschen immer wieder die abfiltrierte Flüssigkeit. Ist alles Chlorzink-Kreatinin $((C_4H_7N_3O)_2ZnCl_2)$ auf das Filter gebracht, so wäscht man, wenn die Mutterlauge abgelaufen ist, mit kleinen Mengen Alkohol nach, bis alles Chlor ausgewaschen ist. Das Filter mit dem Niederschlage wird bei 100° getrocknet und dann gewogen.

100 Teile Kreatininchlorzink enthalten 62,44 Teile Kreatinin.

Selbstverständlich kann man den Gehalt des Kreatinins aus dem Stickstoffgehalte der Zinkverbindung nach Kjeldahl bestimmen und berechnen

¹⁾ Annal. Chem. Pharm. 1861. 119. 33.

²⁾ Zeitschr. physiol. Chem. 1886. 10. 113.

(S. 171). Man bringt Filter mit Inhalt in den Kjeldahlkolben, gibt die Säure hinzu und erhitzt langsam usw.

42 N = 113 Kreatinin.

Den Niederschlag prüft man noch mikroskopisch nach dem Befeuchten mit Alkohol auf Chlornatriumgehalt (Würfel), das nicht vorhanden sein darf. Ist letzteres zugegen, so muß man den Zinkgehalt des Niederschlages bestimmen und aus diesem den Gehalt an Kreatinin berechnen. Man trocknet den Rückstand mit Salpetersäure ein, glüht ihn, behandelt mit Wasser zur Lösung des Chlornatriums und sammelt das Zinkoxyd auf einem Filter; nach dem Glühen wird dieses gewogen.

100 Teile Zinkoxyd entsprechen 317,4 Teilen Kreatinin.

Bei der Berechnung hat man die angewendete Harnmenge in Betracht zu ziehen; nach dem Neubauer-Salkowskischen Verfahren ist die in 320 ccm Harn enthaltene Kreatininmenge bestimmt worden.

Beurteilung.

Zur quantitativen Bestimmung ist das Verfahren weniger geeignet, da die Chlorzinkverbindung nie ganz rein zu erhalten ist und die Reaktion auch nicht quantitativ verläuft.

2. Darstellung nach O. Folin.¹⁾

Zu einem Liter Harn werden 18 g Pikrinsäure in heißem Alkohol (45 bis 50 ccm) gelöst unter Umschütteln zugesetzt; ohne die Wände des Gefäßes zu berühren, wird einige Minuten bis zur Ausfällung des Pikrates umgerührt. Nach etwa 1stündigem Stehen wird die Flüssigkeit abgegossen oder abgehebert und der auf einem Saugfilter gesammelte Niederschlag mit gesättigter Pikrinsäurelösung gewaschen. Das Doppelpikrat kann durch 4maliges Umkrystallisieren aus heißem Wasser rein gewonnen werden. Der noch feuchte Niederschlag wird mit Kaliumbicarbonat (der Hälfte des Gewichtes des Niederschlages) und mit Wasser (für 1 Liter Harn etwa 40 ccm) längere Zeit in einer Reibschale verrieben, wobei das Kreatinin in Lösung geht und Kalumpikrat abgeschieden wird, das man abfiltriert. Das Filtrat wird mit 20%iger Schwefelsäure neutralisiert, die schwach saure Lösung mit 2 Volumen Methyl- oder Äthylalkohol vermischt und mit wenig Tierkohle (etwa 6—7 g) entfärbt. Man filtriert alsbald Kaliumsulfat und Tierkohle ab, läßt eine Zeitlang stehen und filtriert nochmals. Das Filtrat, die Kreatininlösung, wird mit konzentrierter Zinkchloridlösung versetzt, das Doppelsalz nach etwa 12 Stunden abfiltriert, mit 50%igem Alkohol gewaschen und mit Bleihydrat gekocht. Man leitet ganz kurz Schwefelwasserstoff ein, filtriert, befreit das Filtrat vollständig vom Blei und filtriert wieder. Die Lösung wird mit Normal-schwefelsäure (auf 4 g Gesamtkreatinin 50 ccm) eingedampft, 36—48 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt, die Schwefelsäure mit der berechneten Menge titrierter Barythydratlösung zersetzt und das Bariumsulfat abfiltriert. Das Filtrat mit Waschwasser wird konzentriert, bis Kreatinin ausfällt, das sich nach dem Erkalten der Flüssigkeit als Krystallbrei ausscheidet, der abgesaugt

¹⁾ Zeitschr. physiol. Chem. 1904. 41. 223.

und einigemal mit wenig Alkohol gewaschen wird. Man krystallisiert noch zweimal um.

Man kann 4 Liter Harn in Arbeit nehmen. In der Lösung des noch nicht reinen Kreatinins und Kreatins (siehe oben) wird der Gehalt an Gesamtkreatinin nach Folin (siehe bei 3) bestimmt, um daraus die nötige Schwefelsäuremenge berechnen zu können.

Beurteilung.

Das Folin'sche Verfahren ist das beste zur Darstellung von Kreatinin.

3. Bestimmung des Kreatinins nach O. Folin.¹⁾

Prinzip.

Die Methode ist eine kolorimetrische und beruht auf der von Jaffé angegebenen Eigenschaft der Rotfärbung des Kreatinins mit alkalischer Pikrinsäurelösung. Die Stärke der Färbung wird mit einer $\frac{1}{2}$ n-Kaliumbichromatlösung bestimmt; durch eine große Versuchsreihe ist folgendes festgestellt: 10 mg Kreatinin in 10 ccm Wasser gelöst gibt die maximale Rotfärbung 5–10 Minuten nach Zusatz von 15 ccm 1,2%iger Pikrinsäurelösung und 4–8 ccm 10%iger Natronlauge. Die in dieser Weise erhaltene Lösung, auf 500 ccm verdünnt, gibt eine Flüssigkeit, von der 8,1 mm im durchfallenden Lichte genau dieselbe Farbe zeigen, wie 8 mm $\frac{1}{2}$ n-Kaliumbichromatlösung.

Erforderlich sind:

1. Ein zwei Röhren enthaltendes Colorimeter nach Dubosq, in dem die Höhe der anzuwendenden Flüssigkeiten bis auf $\frac{1}{10}$ mm eingestellt werden kann.

Es können auch andere Colorimeter Verwendung finden: W. Autenrieth und J. Koenigsberger²⁾ benützen ein von Hellige in Freiburg hergestelltes, hiezu brauchbares; van Hoogenhuyze und Verploegh³⁾, R. Gottlieb und R. Stangassinger⁴⁾, Funaro⁵⁾ verwenden wieder andere, so ein von H. Runne in Heidelberg bezogenes.

2. Eine $\frac{1}{2}$ n-Kaliumbichromatlösung, 24,54 g im Liter. (Diese Lösung hält sich jahrelang unverändert).

An Stelle der Bichromatlösung empfiehlt Folin die Verwendung von Kreatinin selbst als Kontrolllösung. 1,6106 g Kreatininchlorzink in 1 Ltr. Wasser entsprechen 1 mgr Kreatinin im ccm; Folin und J. L. Morris⁶⁾ geben an, daß in manchen Fällen eine Lösung zweckmäßiger ist, die man sich herstellt, indem man 0,001 g Kreatinin mit 20 ccm gesättigter Pikrinsäurelösung und 1,5 ccm 10%iger Natronlauge 10 Minuten stehen läßt und dann auf 100 ccm verdünnt.

Auch A. Hahn und G. Barkan⁷⁾ empfehlen als Kontrolllösung Kreatinin und zwar ein von den Farbenfabriken vorm. Bayer & Co. in Elberfeld hergestelltes unter der Bezeichnung „Ilu“; sie geben ihr Verfahren an.

3. Eine annähernd gesättigte (1,2%ige) Pikrinsäurelösung.

4. 10%ige Natronlauge.

Zur Ausführung der Bestimmung wird von der $\frac{1}{2}$ n-Kaliumbichromatlösung in das eine Rohr des Colorimeters gegeben und genau bis auf 8 mm eingestellt. Um mit möglichst großer Sicherheit zu arbeiten, empfiehlt es sich, etwas $\frac{1}{2}$ Bichromatlösung auch in das zweite Rohr des Colorimeters einzugießen und mit dieser Lösung den colorimetrischen Gleichpunkt aufzusuchen. Das Mittel von drei oder vier Beobachtungen darf nicht mehr als 0,1 mm vom richtigen Wert (8 mm) abweichen, die Differenz zwischen je zwei Beobachtungen soll 0,3 mm nicht überschreiten. Nach einiger Übung ist der richtige Punkt leicht und sicher aufzufinden.

¹⁾ Zeitschr. physiol. Chem. 1904. 41. 223.

²⁾ Münch. med. Wochenschr. 1910. 57. 998.

³⁾ Zeitschr. physiol. Chem. 1905. 46. 419.

⁴⁾ Ebenda. 1907. 52. 4. 1908. 57. 131.

⁵⁾ Biochem. Zeitschr. 1908. 10. 468.

⁶⁾ Journ. of Biol. Chem. 1914. 17. 459.

⁷⁾ Zeitschr. Biolog. 1920. 72. Heft 1 und 2; Pharm. Centralh. 1921. 62. 457.

10 ccm des möglichst frischen Harnes werden jetzt in einen 500 ccm fassenden Meßkolben abgemessen und 15 ccm Pikrinsäurelösung und 5 ccm Natronlauge zugesetzt. Die Flüssigkeit wird ein paarmal geschüttelt und 5 Minuten ruhig stehen gelassen. Am Ende dieser Zeit wird der Meßkolben bis zum 500 ccm-Strich mit Wasser aufgefüllt und der Inhalt gut gemischt. Das zweite Rohr des Colorimeters wird nun sogleich mit dieser Lösung ausgespült und der colorimetrische Wert der Lösung wie vorher mit der in dem anderen Rohre des Colorimeters vorhandenen (8 mm) Kaliumbichromatlösung bestimmt.

Die dem colorimetrischen Werte entsprechenden Mengen Kreatinin sind unter Hinweis auf oben Festgestelltes (Faktor 8,1 mm für 10 mg Kreatinin, andere Werte dürfen nicht als Vergleichszahl angewendet werden) leicht zu berechnen. Nehmen wir an, daß drei Bestimmungen die colorimetrischen Werte 7,3 mm, 7,1 mm und 7,2 mm ergeben, im Mittel also 7,2 mm, so berechnet sich der Kreatiningehalt in 10 ccm Harn demnach auf $\frac{8,1}{7,2} \cdot 10 = 11,25$ mg.

Geben die colorimetrischen Beobachtungen Werte unter 5 mm, dann macht man eine zweite Bestimmung unter Anwendung von nur 5 ccm Harn; oder 25 ccm Harn werden zuerst mit 25 ccm Wasser verdünnt und die Bestimmung wird mit 10 ccm verdünnten Harnes ausgeführt, oder die Bestimmung wird mit 10 ccm nicht verdünnten Harnes unter Anwendung von einem 1000 ccm fassenden Meßkolben wiederholt. Gibt die erste colorimetrische Untersuchung andererseits Werte, die über 13 mm liegen, dann wird die Bestimmung mit 20 ccm Harn vorgenommen. Die zur Anwendung kommenden Mengen Harn sollen 7–15 mg Kreatinin für 500 ccm Flüssigkeit enthalten.

Da Aceton, Acetessigsäure, Schwefelwasserstoff stören, so müssen diese am besten durch Kochen des Harnes erst entfernt werden. Es erscheint leicht möglich, daß hierbei auch Kreatin in Kreatinin umgewandelt werden könnte. Aceton und Schwefelwasserstoff wären ja durch Destillation im Vakuum, auch durch Durchleiten von Luft zu entfernen. Zur Entfernung der Acetessigsäure müßte allerdings der Harn vor der Destillation angesäuert sein.

Um Acetessigsäure zu entfernen, versetzen G. Graham und E. P. Poutten¹⁾ 10 ccm Harn mit 1 ccm 10%iger Phosphorsäure und destillieren bei 65–70° und bei 210 mm Druck $\frac{3}{4}$ Stunden, wodurch — es gehen nur wenige Tropfen über — 0,2% Acetessigsäure entfernt werden; eine Umwandlung von Kreatin in Kreatinin soll nicht stattfinden.

Um auch das Kreatin zu bestimmen, werden nach Folin 10 ccm Harn mit 5 ccm Normalsalzsäure 3 Stunden lang auf dem siedenden Wasserbade am Rückflußkühler erhitzt, wodurch das Kreatin in Kreatinin übergeführt wird. Man bestimmt in der angegebenen Weise den Kreatiningehalt. Die Differenz ergibt den Gehalt an vorhandenem Kreatin; diese ist, wie schon angegeben, mit 1,16 zu multiplizieren.

Dorner, v. Hoogenhuyze und Verploegh²⁾ lassen den Harn mit der doppelten Menge der Normalsalzsäure 3 Stunden erhitzen und dann die Flüssigkeit neutralisieren. Benedict und Myers³⁾ erhitzen den Harn mit dem gleichen Volumen Normalsalzsäure 15 Minuten lang im Autoklaven, wobei alles Kreatin sicher umgewandelt wird. Letztere Methode hat sich nach F. C. Cook⁴⁾ am besten bewährt.

¹⁾ Proc. Royal Soc. London Ser. B. 1914. 87. 205; Chem. Centralbl. 1914. 85. I. 1001.

²⁾ Zeitschr. physiol. Chem. 1905. 46. 415; 1907. 52. 228; 1908. 57. 161.

³⁾ Americ. Journ. of Physiol. 1907. 18. 397.

⁴⁾ Journ. Amer. Chem. Soc. 1909. 31. 673.

Beurteilung.

C. J. C. van Hoogenhuyze und H. Verploegh haben die Folinsche Methode nachgeprüft und kommen auf Grund ihrer Untersuchungsergebnisse — es wurde eine sehr große Zahl von Harnen auf ihren Kreatiningehalt geprüft — zu dem Urteil, daß die Folinsche Methode gegenüber der seither benutzten Neubauerschen große Vorteile hat. Die Folinsche Methode beansprucht weit weniger Zeit und viel kleinere Harnmengen, so daß die Beobachtung der Schwankungen in der Ausscheidung im Laufe eines Tages durch Untersuchung verschiedener Portionen bedeutend erleichtert wird; auch an Sicherheit ist sie der anderen überlegen, da bei dieser und der folgenden (4) die Abscheidung des Kreatinins nicht immer eine quantitative war. Nach F. C. Cook erhält man bei Anwendung von 10 ccm Alkalilösung die besten Ergebnisse; zu viel Alkali zerstört Kreatinin, Verdünnung erniedrigt die Werte.

3. W. Autenrieth und G. Müller¹⁾ benützen zur Bestimmung des Kreatinins und des Kreatins das Folinsche Verfahren unter Verwendung des Colorimeters von Autenrieth-Koenigsberger; das Colorimeter liefert die Firma F. Hellige in Freiburg i. B.; dem Colorimeter liegt Gebrauchsanweisung zur Ausführung der Untersuchung bei.

4. Bestimmung nach R. Kolisch.²⁾

200 ccm Harn werden mit soviel Kalkmilch und Chlorkalcium, daß das Gesamtvolumen 220 ccm beträgt, ausgefällt. Man filtriert, säuert 200 ccm des Filtrates mit Essigsäure an, dampft bis zum Sirup ein und zieht den Rückstand heiß 4—5 mal mit Alkohol aus. Die alkoholische Lösung bringt man in ein Kölbchen, das die Marken 100 und 110 ccm trägt, füllt bis 110 ccm auf und filtriert. Zu 100 ccm des Filtrates setzt man von einer Lösung (30 g Sublimat, 1,0 g essigsaures Natron und 3 Tropfen Eisessig in 125 ccm absolutem Alkohol) solange hinzu, als noch Fällung eintritt. Den entstandenen Niederschlag filtriert man, wäscht ihn mit absolutem Alkohol, dem etwas Natriumacetat und Essigsäure zugesetzt sind, gut aus, bis das Filtrat beim Neutralisieren keine Trübung (von Harnstoffquecksilber) mehr zeigt und oxydiert Filter mit Rückstand in der S. 170 angegebenen Weise, worauf man nach Kjeldahl den Stickstoffgehalt bestimmt und aus diesem den Gehalt an Kreatinin berechnet. Der stattgehabten Verdünnung ist Rechnung zu tragen.

100 Teile Kreatinin = 37,1 Teile Stickstoff.

Bestimmungen des Kreatinins hat G. Edlefsen³⁾ angegeben, die aber nach dem Verf. noch eingehender geprüft werden sollen.

Eigenschaften.

Das Kreatinin krystallisiert in glänzenden, farblosen, wasserfreien Prismen, die sich in 10—12 Teilen kalten Wassers, leichter in heißem Wasser und in

102 Teilen absoluten Alkohols mit neutraler Reaktion lösen. In warmem Alkohol löst es sich leichter, in Äther ist es fast ganz unlöslich. Das Kreatinin ist die stärkste im Tierorganismus normal vorkommende Base; es treibt Ammoniak aus seinen Salzen, vereinigt sich mit Säuren zu wohl charakterisierten Salzen und liefert mit Platinchlorid, Goldchlorid und Chlorzink Doppelsalze. Das letztere $(C_4H_7N_3O)_2 \cdot ZnCl_2$, zur Erkennung und Bestimmung dienend, krystallisiert in feinen Nadeln oder Prismen, die konzentrisch gruppierte Rosetten bilden oder Büschel, die sich kreuzen; auch haben die

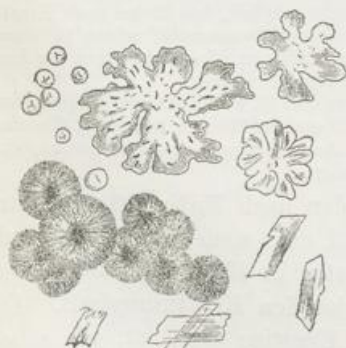


Fig. 37. Kreatininchlorzink
Nach Uitzmann, Hoffmann.

Krystalle manchmal das Aussehen von ineinander übergehenden Pinseln (Fig. 37). Silbernitrat scheidet einen aus feinen Nadeln bestehenden Nieder-

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1911. 59. 899.

²⁾ Zentralbl. f. innere Mediz. 1895. Nr. 11; Zeitschr. analyt. Chem. 1896. 35. 483.

³⁾ Münch. med. Wochenschr. 1908. 56. 2524; Pharm. Centrhl. 1909. 50. 111 und 406.

schlag aus, Quecksilberchlorid, Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Pikrinsäure usw. erzeugen in saurer Lösung Fällungen, teils auch in schönen Krystallformen, feine farblose Nadeln beim Quecksilbersalz. Aus verdünnten Kreatininlösungen (Harn) scheiden sich, wenn man sie zuerst mit essigsauerm Natron und dann mit Quecksilberchlorid versetzt, nach einiger Zeit glasglänzende, wasserklare Kugeln ab ($4(C_4H_7N_3O \cdot HCl \cdot HgO)3HgCl_2$). Das pikrinsaure Salz, durch Umkrystallisieren in dünnen, gelben, glänzenden Nadeln zu erhalten, ist charakteristisch. (Jaffé.) Kreatinin wirkt reduzierend und stört die Trommersche Zuckerprobe, indem es teils Kupfer reduziert, teils ausgeschiedenes Kupferoxydul in Lösung hält. Bei Behandlung von Kreatinin mit Bromlauge werden 37% des Stickstoffes gasförmig abgespalten. In Berührung mit Basen geht das Kreatinin in Kreatin über; diese Umwandlung erfolgt auch durch längeres Stehenlassen der wässerigen Lösungen, schneller noch beim Kochen.

Qualitativer Nachweis.

1. Man löst einen Krystall der Chlorzinkverbindung in wenig heißem Wasser, läßt auf dem Objektträger verdunsten und betrachtet die Krystalle unter dem Mikroskope (Fig. 37).
2. Versetzt man eine Kreatininlösung oder Harn mit einigen Tropfen zweckmäßig frisch bereiteter, sehr verdünnter, wässriger Nitroprussidnatriumlösung (spez. Gewicht 1,003) und fügt dann tropfenweise verdünnte Natronlauge zu, so färbt sich die Flüssigkeit rubinrot und geht allmählich in strohgelb über. Säuert man die gelb gewordene Flüssigkeit stark mit Essigsäure (Eisessig) an, dann bleibt in der Kälte die gelbe Farbe, erhitzt man aber die Lösung, so nimmt diese zunächst eine grüne, dann eine blaue Färbung an; bei längerem Stehen bildet sich ein blauer Niederschlag von Berlinerblau (Reaktion Th. Weyl¹⁾-E. Salkowski). (Unterschied von Acetessigsäure, die sich durch vorheriges Kochen des Harns auch entfernen läßt.)

Wenn man die gelbgewordene Flüssigkeit mit Essigsäure nur neutralisiert, so scheidet sich beim Schütteln ein krystallinischer Niederschlag aus (Nitrosoverbindung des Kreatinins). (Kramm.)

Aceton, das ebenfalls die Reaktion gibt, ist durch Erhitzen oder Destillation im Dampfstrom zu entfernen.

V. Arnold²⁾ empfiehlt die Vornahme dieser Reaktion (10–20 ccm des am besten vorher durch Tierkohle entfärbten Harnes werden mit einem Tropfen 4%iger Nitroprussidnatriumlösung und darauf mit 5–10 ccm 5%iger Kali- oder Natronlauge versetzt) zum Nachweise, ob vorher Fleisch oder Fleischbrühe genossen und ärztliche Diätvorschriften befolgt wurden. Nach dem Genuße von Fleisch oder Fleischbrühe entsteht bei der erwähnten Probe eine reine Violett-färbung der Flüssigkeit; diese Färbung geht bald durch Purpurrot und Braunrot in Gelb über.

Nach A. weiteren Untersuchungen wird das Eintreten der Reaktion durch einen endogen entstandenen Harnbestandteil bedingt, der mit der Ernährungstätigkeit zusammenhängen wird. Im nüchternen Zustand bleibt die Reaktion im Harne aus, sie zeigt, wenn sie eintritt, eine voraus-

¹⁾ Berl. Bericht. 1878. II. 217.

²⁾ Zeitschr. physiol. Chem. 1906. 49. 397; 1913. 83. 304; Wien. klin. Wochenschr. 1918. 31. 354.

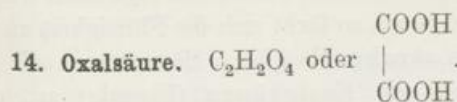
gegangene Nahrungsaufnahme an; wenn Fleisch oder Fleischbrühe genossen worden sind, tritt die Reaktion stark ein; bei schweren Infektionskrankheiten unterbleibt sie. Kanakichi Yanagowa¹⁾ hält die die violette Reaktion gebende Substanz für eine organische Schwefelverbindung, wahrscheinlich für eine Thioamidverbindung.

3. Fügt man zu einer Lösung von Kreatinin oder zu Harn etwas wässrige Pikrinsäurelösung und einige Tropfen Natronlauge, so färbt sich die Lösung oder der Harn sofort intensiv rot (M. Jaffé).²⁾ Die Färbung bleibt länger bestehen. Sie beruht auf der Reduktion der Pikrinsäure durch das Kreatinin zu Pikraminsäure (neben Diaminitrophenol und Triaminophenol). (Aceton zeigt nur rötlichgelbe, Kreatin eine gelbe, erst später in Rot übergehende Färbung.) Das Aceton, dann Acetessigsäure und Schwefelwasserstoff, die stören, kocht man am besten vorher weg.

Um aus dem Kreatininchlorzink reines Kreatinin darzustellen, löst man dieses in kochendem Wasser, zersetzt es durch Kochen mit fein verteiltem Bleioxydhydrat und entfärbt das Filtrat mit wenig Tierkohle. Beim Verdunsten bleibt das Kreatinin gemischt mit etwas Kreatin zurück, von dem es durch Ausziehen mit heißem, absolutem Alkohol, in dem Kreatin unlöslich ist, getrennt werden kann.

Wahl der Methode.

Zum qualitativen Nachweis im Harn direkt wendet man Methode 2, auch 3 an, für die quantitative Bestimmung eines der genannten Verfahren.



Auch die Oxalsäure ist ein nie fehlender Bestandteil des Harnes Gesunder, wenngleich nur geringe Mengen dieser nachzuweisen sind (bis 0,02 g in 24 Stunden P. Fürbringer, bis 0,128 g S. Serkowski, 0,015 g Autenrieth und Barth). In Form des oxalsauren Kalkes findet sich die Oxalsäure im Sedimente des alkalischen, häufig auch in dem des saueren Harnes, dann in den Harnsteinen.

Die Oxalsäure wird zum Teil im intermediären Stoffwechsel erzeugt und wird auch bei oxalsäurefreier Nahrung, auch bei Hungerzuständen fast unverändert, d. h. in gleichen Mengen wie bei durchschnittlicher Ernährung ausgeschieden. Was den Übergang der Oxalsäure aus der Nahrung in den Harn anbelangt, so kann gesagt werden, daß der Hauptteil der Oxalsäure normalerweise nicht in den Harn übergeht, eine gegebenenfalls vermehrte Ausscheidung könnte zum geringeren Teile von den dem Organismus zugeführten Speisen, von denen eine große Reihe Oxalsäure oder oxalsauren Kalk fertig gebildet enthalten, abhängig sein. Solche Speisen sind Endivien, Tomaten, grüne Bohnen, Spargel, Kohl, Trauben, Äpfel, Honig usw.; oxalsäurehaltige Arzneimittel, wie Oxalsäure selbst, dann Rheum, Scilla, Senna,

¹⁾ Biochem. Zeitschr. 1914. 61. 256.

²⁾ Zeitschr. physiol. Chem. 1886. 10. 399.