

Im übrigen gelten die für den Nachweis der Alkaptonsäuren im Harn oben angegebenen weiteren Eigenschaften.

Zur Chemie des Alkaptonharnes und der Homogentisinsäure bringen C. Th. v. Mörner¹⁾ und K. Fromherz²⁾ wertvolle Beiträge; G. Katsch³⁾ berichtet über die Homogentisinsäure als Chromogen und über das Auftreten von Aceton beim Alkaptonuriker im Verlaufe von Hungertagen an Stelle der Homogentisinsäure.

35. Die Eiweißstoffe.

Eiweißstoffe, Proteinstoffe, Proteine sind hochmolekulare, zusammengesetzte, kolloidale Verbindungen aus Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, die in einem ziemlich konstanten Verhältnisse vorhanden sind. Manche enthalten auch Phosphor, Eisen.

Als ein wichtiges Ergebnis der neueren Untersuchungen ist anzusehen, daß der Stickstoff in den Proteinen in solcher Bindung vorkommt, daß seine Hauptmenge bei der hydrolytischen Behandlung mit Säuren in der Form der Aminosäuren abgeschieden wird.

Die Eiweißstoffe hat man seither in folgende Gruppen eingeteilt, wobei jedoch nur Rücksicht auf die im Harn vorkommenden und uns interessierenden Eiweißkörper genommen ist:

I. Eiweißstoffe im eigentlichen Sinne, native, einfache, echte oder genuine Eiweißkörper, kolloidale Eiweißkörper.

1. Albumine, Serumalbumin, in Wasser löslich.
2. Globuline, Serum-Paraglobulin, in Wasser unlöslich, löslich in verdünnten Neutralsalzlösungen.
3. Fibrine, Fibrin, in Wasser und Salzlösungen unlöslich.
4. Nucleoalbumine (?) s. Phosphoproteide.⁴⁾

II. Umwandlungsprodukte der eigentlichen Eiweißstoffe.

1. Koagulierte Albuminoidsubstanzen.
2. Acidalbumin, Albuminate. (Alkalialbuminate, Acidalbuminate.)
3. Proteosen (Albumosen, Peptone, Peptide, Polypeptide, Aminosäuren).

III. Proteide oder zusammengesetzte Proteine, Verbindungen von Eiweißkörpern mit anderen organischen, nicht albuminoiden Stoffen, geben bei der Zersetzung Eiweiß und enthalten zum Teil Phosphor und Eisen in organischer Bindung.

1. Phosphoproteide (Nucleoalbumin) mit leicht abspaltbarer Phosphorsäure (Cohnheim).

¹⁾ Zeitschr. physiol. Chem. 1910. 69. 329.

²⁾ Münch. med. Wochenschr. 1909. 55. 1652.

³⁾ Münch. med. Wochenschr. 1918. 65. 1207. Deutsch. Archiv klin. Med. 1920. 134. 59.

⁴⁾ Nach O. Cohnheim ist die Stellung dieser bei der Einteilung streitig; mit den Nucleoproteiden haben sie nichts zu tun, sie bilden eine ziemlich gut charakterisierte Gruppe (chemisch wie physiologisch). Es ist beliebig, ob man sie als Proteide oder als phosphorhaltige Eiweiße auffassen will; die leichte Abspaltbarkeit der Phosphorsäure läßt sie zweckmäßig als zusammengesetzte Eiweißkörper auffassen; man bezeichnet sie am besten in Übereinstimmung mit der amerikanischen Nomenklatur als Phosphoproteide; der Name Nucleoalbumin könnte wegfallen; es sind keine „Nucleo“-verbindungen.

2. Nucleoproteide, Verbindungen der Eiweißstoffe mit Nucleinsäure (Nucleohiston).
3. Glykoproteide, Verbindungen der Eiweißstoffe mit Substanzen der Kohlenhydratgruppe, z. B. Mucine, Mucoid, Schleimstoffe.
4. Chondropoteide, Glykoproteide, die als nicht eiweißartigen Komponenten eine kohlenhydrathaltige Ätherschwefelsäure, die Chondroitinschwefelsäure liefern. Chondromucoid.
5. Hämoglobine, Verbindungen der Eiweißstoffe mit organischen eisenhaltigen Farbstoffen, Ferroproteide, die beim Erhitzen zerfallen, Hämoglobin, Methämoglobin.

IV. Albuminoide, den Eiweißkörpern ähnliche Substanzen, die als Oxydations- und Spaltungsprodukte der Eiweißstoffe anzusehen sind.

1. Das Amyloid; findet sich in pathologischen Verhältnissen (amyloide, wachstartige Degeneration der Organe).

V. Farbstoffe, Derivate der Proteine und Proteide.

1. Gallenfarbstoffe.
2. Harnfarbstoffe.
3. Melanin.

VI. Fermente. (Enzyme.)

Eiweißartige Körper, die unter den für sie günstigen Bedingungen lösend und zersetzend auf an sich unlösliche Eiweißstoffe usw. einwirken. Proteolytische Fermente.

Pepsin, Trypsin, Labferment.

Diese Einteilung mag ja vielleicht nach den Forschungsergebnissen von E. Fischer und von seinen Schülern, von denen besonders E. Abderhalden zu nennen ist, nun nicht mehr so ganz die zutreffende, eine scharfe Trennung der einzelnen Gruppen von einander auch erschwert oder unmöglich sein, sie wird aber auch nicht als eine ungerechtfertigte und unrichtige angesehen werden dürfen, zumal noch solange, bis die wichtige Erforschung der Eiweißzusammensetzung vollkommen gelungen sein wird. Durch die schönen großartigen Arbeiten der genannten Forscher wissen wir, daß die Eiweißkörper aus zahlreichen Aminosäuren bestehen und zusammengesetzt sind, daß diese Säuren die sogenannten Bausteine für das Eiweiß darstellen und daß sie amidartig (als Säureamide) zu Peptiden, Dipeptiden, Polypeptiden usw. verbunden sind, die eine Anzahl der den Eiweißkörpern zukommenden charakteristischen Reaktionen geben. Die nativen, die der gewöhnlichen Ansicht nach in den tierischen Säften und Geweben vorgebildeten eigentlichen Eiweißkörper werden einen noch weit komplizierteren Aufbau besitzen.

Andererseits möchte ich aber den neueren Forschungsergebnissen gebührende Rechnung getragen wissen; hier haben sich gerade, was die ersten Umwandlungsprodukte der Eiweißstoffe, die Albumosen und Peptone betrifft, unsere Kenntnisse dahin erweitert, daß die früher angegebenen und an-

genommenen Möglichkeiten der Unterscheidung zwischen diesen Stoffen nicht mehr haltbar sind; ich habe auf diesen Umstand schon früher hingewiesen.

Th. Brugsch und A. Schittenhelm¹⁾ geben an, daß man früher glaubte, gewisse Stufen unter den Abbauprodukten des Eiweißes annehmen und abtrennen zu können und zu müssen und daß man annahm, die bei bestimmten Sättigungsgraden durch Salze ausgeschiedenen Produkte müßten gewissermaßen einheitliche sein; man bezeichnete die durch Ammoniumsulfat fällbaren Stoffe als Albumosen, die nicht fällbaren als Peptone. Beide stellen hochmolekulare Verbindungen dar.

Nach den Versuchen von E. Fischer und E. Abderhalden²⁾ ist aber die Fällbarkeit durch Ammoniumsulfat sehr durch die Natur der im Molekül enthaltenen Aminosäuren bedingt, so daß z. B. ein aus zwei Molekülen Glykokoll und je einem δ -Alanin und l-Tyrosin bestehendes Tetrapeptid trotz seiner einfachen Konstitution sich beim Aussalzen wie eine Albumose verhalten kann. Man soll deshalb nach Brugsch und Schittenhelm auf eine Unterscheidung zwischen Albumosen und Peptonen verzichten, von Albumosen überhaupt nicht reden und die Eiweißstoffe in folgende Gruppen gliedern:

- I. Koagulierbare Eiweißkörper, also Eiweiß im eigentlichen Sinne (Serumalbumin, Serumglobulin), dann Bence-Jonesscher Eiweißkörper, Nucleoalbumin, Mucin.
- II. Unkoagulierbare, biuretgebende Eiweißkörper, sogenannte Albumosen und Peptone.
- III. Hämoglobin und seine Abkömmlinge.
- IV. Aminosäuren und ihre Abkömmlinge.

Allgemeine Eigenschaften der Eiweißstoffe.

Die Eiweißstoffe sind sämtlich unlöslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol; ein Teil ist in reinem Wasser löslich (Albumin, sog. Albumosen, Peptone), ein anderer unlöslich (Globuline); die unlöslichen werden aber, mit Ausnahme des Fibrins, durch Säuren und Alkalien, sowie durch alkalisch reagierende Salze unter Bildung von Salzen gelöst.

Die Proteine, die man als aus peptidartig aneinander gebundenen Aminosäuren bestehende Komplexe, auch mit mehreren endständigen NH_2 -Gruppen zu betrachten haben wird, sind eben wie die Aminosäuren amphotere Elektrolyte.

In ihren Lösungen besitzen die Eiweißstoffe die Eigenschaft, die Ebene des polarisierten Lichtes nach links zu drehen; durch tierische Membrane diffundieren sie mit Ausnahme der Albumosen, die Diffusionsvermögen zeigen, nicht (Kolloide). Ihr verschiedenes Verhalten zu den verschiedenen Salzen benutzt man zur Trennung der einzelnen Eiweißkörper. Durch Neutralsalze können Eiweißstoffe aus ihren Lösungen ausgefällt werden. (Reversible

¹⁾ Lehrb. d. klin. Untersuchungsmethod. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien 1916.

²⁾ Berl. Bericht. 1907. 40. 3544.

Fällungen). Alle Eiweißkörper werden durch Alkohol aus ihren Lösungen abgeschieden (Übergang der Eiweißhydrosole in Hydrogele), ebenso geben die Lösungen mit den meisten Schwermetallen, mit den allgemeinen Alkaloidreagenzien und mit einer Reihe von Mineralsäuren, auch mit Anilinfarben, Abkömmlingen der Naphtholdi- und trisulfosäuren, charakteristische, zum Nachweis dienende Fällungen. (Irreversible Fällungen.)

Wie durch Alkohol, werden die meisten Eiweißstoffe aus ihren Lösungen auch durch Erhitzen ausgefällt, sie werden koaguliert (denaturiert, irreversible Zustandsänderung); diese Ausscheidung erfolgt bei schwach saurer Reaktion bei den verschiedenen Eiweißstoffen bei verschiedenen Temperaturen und auch unter verschiedenen Bedingungen (bei Anwesenheit einer gewissen Menge von Salzen). Die Koagulationstemperatur ist bedingt (beeinflusst) durch den Gehalt der Lösung an Eiweiß, Säure, Salzen und von der Geschwindigkeit des Erwärmens. Denaturiertes Eiweiß bezeichnet man auch als Metaprotein, Protean. Durch Behandlung des koagulierten Eiweißes mit verdünnter Lauge oder mit verdünnten Mineralsäuren in der Wärme erzielt man Lösung unter Bildung von Alkalialbuminaten oder Acidalbuminen (Syntonin). C. Paal¹⁾ bezeichnet das durch Behandeln mit Ätzalkalien gebildete Eiweiß als Protalbin- und als Lysalbinsäure. Die durch die Reagenzien bedingten Fällungen sind ebenfalls eine Folge von Koagulation oder von entstanden in Wasser unlöslichen Verbindungen. Eine weitere den Eiweißstoffen zukommende Eigenschaft ist die Erzeugung von Farbenreaktionen mit verschiedenen Reagenzien; wir kennen die Biuret-, die Xanthoproteinreaktion, die Millonsche, die Furfurolprobe in verschiedener Ausführung und die Schwefelprobe.

Durch proteolytische Enzyme, durch Behandlung mit saurem Magensaft (Pepsin) und bei neutraler oder schwach alkalischer Reaktion durch Pankreassaft bei 40° werden die natürlichen, wie koagulierten Albuminstoffe peptonisiert und zuerst in sog. Hemialbumosen und dann in sog. Peptone, auch in Polypeptide und Aminosäuren verschiedener Art, in Proteosen, in nicht koagulierbare Substanzen verwandelt; auch durch Einwirkung siedender verdünnter Säuren und Alkalien entstehen diese Umwandlungsprodukte, die durch Membranen gut diffundieren; bei kräftiger Einwirkung der Säuren und Alkalien, auch hochgespannter Wasserdämpfe zerfallen die Eiweißstoffe unter Hydrolyse in eine Reihe von Aminosäuren, Tyrosin, Leucin und anderen. Bei der Hydrolyse der Eiweißstoffe mit Alkalien entstehen wohl die gleichen Spaltungsprodukte, wie bei der Säurehydrolyse, bei ersterer wird aber ein bedeutender Teil der Aminosäuren racemisiert, in der optisch inaktiven Form erhalten, während bei der Säurehydrolyse optisch aktive Säuren gebildet werden; zum Teil kann bei der Einwirkung von Alkali noch eine weitere Zersetzung stattfinden. Beim Erhitzen mit Mineralsäuren geht der Zerfall nicht so weit; mit Salzsäure unter Zusatz von Zinnchlorür erhitzt, erhält man Glutamin, Glutaminsäure und zwei, Lysatin und Lysatinin

¹⁾ Berl. Bericht. 1902 35. II. 2195.

genannte Basen. Durch Oxydation mit Kaliumpermanganat konnte Maly eine sauerstoffreiche, den Charakter einer Säure zeigende vielbasische Protein-substanz (Oxyprotsäure) herstellen.

Bei Gegenwart von Wasser und Luft gehen die Eiweißstoffe rasch in Fäulnis über, wobei zuerst die gleichen Stoffe wie durch die Einwirkung proteolytischer Enzyme erhalten werden, dann aber Zersetzungsprodukte, wie Kohlensäure, Ammoniak, Schwefelwasserstoff, flüchtige Fettsäuren, Leucin, Tyrosin, Glykokoll, Alanin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Phenol, Indol (Skatol), Oxyphenylessigsäure, Hydroparacumarsäure, Ptomaine entstehen.

Die speziellen Reaktionen und Eigenschaften finden sich bei den einzelnen Eiweißstoffen aufgezählt; zugleich möge erwähnt sein, daß der Übersicht wegen die zu den Eiweißstoffen zu zählenden Verbindungen dieser mit Eisen, die Blutfarbstoffe, ebenso die anderen Farbstoffe, die Derivate der Proteine darstellen, wie die Harnfarbstoffe, die Gallenfarbstoffe in besonderen Abschnitten behandelt werden sollen.

Das Vorkommen von Eiweiß im normalen Harne.

Wenn ein Harn längere oder kürzere Zeit steht, scheidet sich bekanntlich freiwillig eine größere oder geringere Menge einer schleimähnlichen Substanz in Form einer wolkigen Trübung aus, die sich zusammenballt, sich jedoch nicht ganz als Sediment abscheidet und die man als „Nubecula“ bezeichnet; diese Nubecula besteht nach K. H. Mörner¹⁾ aus einem Glykoproteid, dem eigentlichen typischen Harnmucoid, mit 49,40% C, 12,74% N und 2,3% S, ist frei von Phosphor und stammt hauptsächlich aus der Schleimhaut der ableitenden Harnwege, sie kann auch in sehr geringer Menge in dem Harne in Lösung gehen.

Nun findet man oft Harne vor, bei denen nach Zusatz von Essigsäure eine stärkere Trübung, sogar Fällung eintritt. Man glaubte oder nahm an, daß es sich hier um wahres Harnmucoid, um die Verbindung von Eiweiß mit einem Kohlenhydrat, das eben erwähnte Glykoproteid, oder um Nucleoalbumin, ein phosphorhaltiges Eiweiß, ein Phosphoproteid handeln würde.

Nach den Ergebnissen eingehender Untersuchung ist dies aber nicht zutreffend; die auf Essigsäurezusatz sich ausscheidenden Substanzen können in vielen, ja in den meisten Fällen etwas anderes als wahres und wirkliches Harnmucoid, wahres Phosphoproteid, Nucleoalbumin und wirkliches Nucleoproteid sein; das typische (Mucin, Schleim) scheidet sich beim Stehen des Harnes ja freiwillig ab.

Daß in jedem Harne Eiweiß, Serumalbumin, Serumglobulin, wenn auch nur in sehr geringen Mengen, vorkommen kann, gilt als sicher erwiesen. H. Pribram und G. Herrnheiser²⁾ meinen, daß das n-Harneiweiß hämatogenen Ursprungs sein dürfte.

¹⁾ Skand. Archiv Physiol. 1895. 6. 333

²⁾ Biochem. Zeitschr. 1920. 111. 30; zur Kenntnis der dialysablen Bestandteile des Menschenharnes.

Solche Eiweißspuren lassen sich durch unsere gebräuchlichen Eiweißproben (Kochprobe, Hellersche Probe, Essigsäure-Ferrocyankaliumprobe) nicht erkennen, wohl aber meistens durch die außerordentlich scharfen Reagenzien, wie z. B. durch das Spiegler'sche, so daß darauf bei der Prüfung und Beurteilung eines pathologischen Eiweißgehaltes im Harn Rücksicht genommen werden muß. Solche Spuren können nämlich bei der physiologischen Eiweißausscheidung, die durch gewisse Momente hervorgerufen werden kann und wobei eine Organschädigung der Niere nicht vorliegt, manchmal auch in etwas gesteigertem Maße beobachtet werden.

Nach K. H. Mörner enthält jeder Harn wenig Eiweiß und daneben eiweißfällende Substanzen; als solche sind besonders die Chondroitinschwefelsäure, dann die Nucleinsäure und in einzelnen Fällen, besonders im ikterischen Harn, die Taurocholsäure zu nennen; durch den Essigsäurezusatz zum Harn werden diese Säuren aus ihren Alkalisalzen freigemacht und gehen nun mit dem vorhandenen Eiweiß die erwähnten unlöslichen Verbindungen ein. Ist die Trübung beim Ansäuern mit Essigsäure eine reichlichere, so kann dies durch Vermehrung des Eiweißes oder durch Vermehrung der eiweißfällenden Säuren bei gleichzeitiger und vermehrter Anwesenheit von Eiweißmengen bedingt sein.

Mörner wies nach, daß ein von seinen Salzen durch Dialyse befreiter Harn nach Zusatz von Essigsäure und nach dem Schütteln mit Chloroform eine Fällung ergab; wurde diese abfiltriert und das Filtrat nun mit Serum-eiweiß versetzt, so konnte eine neue Fällung erhalten werden, ein Zeichen, daß diese eiweißfällenden Substanzen meist im Überschusse im Harn vorhanden sind.

Zum Nachweis des genuinen Eiweißes im normalen Harn kann man nach dem Entfernen der Nubecula durch Filtration den Harn (größere Mengen) mit 3—4 Volumen Alkohol fällen, die Fällung in verdünnter Essigsäure lösen und damit die gewöhnlichen Eiweißreaktionen anstellen; auch die eben erwähnte Dialyse kann in Anwendung kommen.

Nach K. A. H. Mörner¹⁾ können im normalen Harn 0,022—0,078 g Eiweiß im Liter vorhanden sein.

Wir hätten also, um es nochmals zu erwähnen, die auf Zusatz von Essigsäure in manchem Harn entstandene und allgemein als Mucin- und Nucleoalbuminfällung betrachtete Ausscheidung wohl meist als Verbindung von wirklichem Eiweiß mit den eiweißfällenden Stoffen zu betrachten.

Die Untersuchungsergebnisse anderer Forscher, wie Calvo, Oswald, Senator, sprechen auch dafür, daß in jedem Urin Eiweiß vorkommt, auch der für Mucin gehaltene Körper ist, sagt Senator, Albumin. Nach Oswald ist der Nucleoalbumin genannte Stoff nichts anderes, als ein Gemenge von Fibrinoglobulin und von dem Teile des Serumglobulins, den Hofmeister

¹⁾ Skand. Archiv Physiol. 1895. 6. 417.

Euglobulin genannt hat. Ähnlich äußert sich Calvo. Nach Rostoski handelt es sich um Globulin.

Möglicherweise wird es sich, wie Sahli nicht ganz unzutreffend erwähnt, um eine Mehrzahl von Substanzen, auch nicht um einheitlich zusammengesetzte, handeln und es ist wohl am besten, die nach Essigsäurezusatz zur Ausscheidung kommenden Stoffe, wenn deren eingehende Prüfung auf ihre Zusammensetzung nicht vorgenommen werden kann, allgemein als durch Essigsäure fällbare Substanzen zu bezeichnen. Man sprach von diesen auch als von „mucinähnlicher Substanz“, als von „sogenanntem Nucleoalbumin“. Die genaue, an anderer Stelle mitgeteilte Prüfung kann wohl in den meisten Fällen, d. h. wenn genügende Mengen Harn zur Verfügung stehen, Aufschluß geben, ob es sich um Verbindungen des Eiweißes mit der Chondroitinschwefelsäure, oder um Glykoproteide (Mucin, Harnmucoid), oder um Phosphoproteide (Nucleoalbumin im eigentlichen Sinne, Phosphorgehalt, aber keine Purinbasen), oder um Nucleoproteide, Verbindungen des Eiweißes mit Nucleinsäure (enthalten Purinbasen) handelt.

Man wird, wenn diese Ausscheidungen (auf Zusatz von Essigsäure zum Harn) öfters im gleichen Harn zu beobachten sind oder in etwas größerer Menge sich vorfinden, der Sache durch eingehendere Untersuchung auf den Grund gehen und wird vor allem nicht vergessen, auch den Harn recht genau mikroskopisch auf etwaiges Vorhandensein von Cylindern, Epithelien, Erythrocyten usw. zu prüfen. Hervorgehoben sei, daß die beim Stehen des Harnes entstehende gewöhnliche Ausscheidung des Harnmucoides, die sog. Nubecula, unbedenklich ist.

A. und B. *Albumin und Globulin.*

Wie schon erwähnt, enthält der normale Harn ebenfalls Eiweiß, allerdings nur in so kleinen Mengen, daß sie mit unseren gewöhnlichen Reagenzien auf Eiweiß (Kochprobe usw.) nicht nachgewiesen werden können, sondern nur mit den ganz empfindlichen (Spiegler's Reagens) erkannt werden. Bei der Art der Eiweißkörper, die zur Ausscheidung im Harn kommen können, handelt es sich zuerst um die Eiweißkörper des Blutserums, um Serumalbumin und Serumglobulin, die aber in durchaus wechselnden Verhältnissen das Harneiweiß zusammensetzen; eine praktische Bedeutung und eine Beziehung zu bestimmten pathologischen Vorgängen konnte in dem Verhältnis der beiden Eiweißkörper zu einander nicht gefunden werden; da das Verhältnis von Albumin zum Globulin im Harn aber nicht dem des Blutes entspricht, so wird nach L. Lichtwitz¹⁾ eine Albuminurie als ein nicht mechanisches Durchgehen von Serum durch die Nieren, sondern als ein vitaler Vorgang einer krankhaften Sekretion gekennzeichnet. In viel geringerer Menge kann das Eiweiß aus dem Zellbelag der Niere selbst stammen; für die wirklichen Nierenkrankheiten spielt diese Eiweißquelle nur eine sehr untergeordnete Rolle, sie kommt lediglich bei schweren Entartungsprozessen

¹⁾ Die Praxis der Nierenkrankheiten. J. Springer, Berlin. 1921.

im Bereiche der Kanälchen und nur in Verbindung mit den Bluteiweißkörpern in Betracht. Dem sog. Essigsäurekörper, dem durch Essigsäure fällbaren Eiweißkörper, soll in manchen Fällen eine gewisse Bedeutung zukommen; es erscheint zweifellos, daß die den Eiweißkörper bildenden Stoffe unter gewissen Verhältnissen veränderter Nierendurchblutung (orthostatische Albuminurie) in vermehrter Menge ausgeschieden werden und aus den Nierenepithelien selber und zwar aus den Tubularepithelien stammen. Nach Strauss soll der Nachweis dieser Stoffe das feinste Reagens auf eine Störung im Bereiche der Tubuli bilden.

Dafür, wie das Eiweiß in den Harn kommt, gibt es noch keine Gewißheit; sicher ist wohl, sagt L. Lichtwitz, daß das Eiweiß durch den Zellbelag der kranken Niere hindurchgeht, es kommt nicht etwa aus offenen Blut- und Lymphbahnen; wir wissen weiter auch noch nicht, welche Zustandsänderungen die Zellen erfahren müssen, um eine Albuminurie zu ermöglichen.

Albuminurie ist aber noch nicht Nephritis, ebensowenig verbürgt das Fehlen von Eiweiß Gesundheit der Niere, nicht einmal das Freisein von akuten oder degenerativen Prozessen.

Zur Frage, wo kommt das Eiweiß in den Harn, äußert sich Lichtwitz dahin, daß alle Epithelien, sowohl die der Glomeruli wie die der Tubuli die Eigenschaft haben, das Eiweiß zurückzuhalten; welche Epithelien im Falle der Krankheit auf diese Funktion versagen, ist viel besprochen worden, beiden Gruppen von Zellen kommt die Möglichkeit einer Änderung zu; doch sind es aber entgegen der Erwartung, daß die Albuminurie vorzugsweise im Glomerulus vor sich geht, gerade die Tubuli, die den Ort der größten Eiweißdurchgängigkeit darstellen.

Erfahrungsgemäß sind es die Erkrankungen des Tubularapparates, insbesondere die toxischen, degenerativen und nekrotisierenden (bei Lues II, Tuberkulose, Vergiftungen), die die stärksten Eiweißausscheidungen liefern, während bei reinster Glomerulonephritis (Glomerulitis) ein sehr eiweißarmer, ja sogar ein eiweißfreier Harn beobachtet wird.

Die Frage nach den intimen Vorgängen in der Zelle, die der Albuminurie vorausgehen, ist nicht zu beantworten, wohl die Frage nach den Bedingungen, die zu diesem abnormen Verhalten der Zelle führen. Die Zellen können unmittelbar durch Gifte der verschiedensten Art so geschädigt werden, daß sie Eiweiß durchlassen, sie können weiter mittelbar geschädigt werden, indem sie unter ungünstigen zirkulatorischen Verhältnissen in Beziehung auf ihre Ernährung und besonders auf ihren Gaswechsel Not leiden (zirkulatorische Albuminurie); sie halten die Eiweißstoffe des Blutes nicht zurück, die Abnormität der Durchblutung der Nieren und zwar der mangelnde Zufluß arteriellen Blutes, wie der stockende Abfluß durch die Venen führen zu den Symptomen der Albuminurie¹⁾.

¹⁾ V. Kollert u. W. Starlinger, Zeitschr. ges. exp. Med. 1922. 30. 293; Chem. Centralbl. 1923. 94. I. 383, sagen: Albuminurie ist der Ausdruck vermehrten Eiweißzerfalles bei gleichzeitigem Bestande einer erhöht eiweißdurchlässigen Niere.

Spaeth, Untersuchung des Harnes. 5. Aufl.

Wichtig ist natürlich die Frage, wann ist das Auftreten von Eiweiß bei sonst Gesunden wohl als pathologisch anzusehen; wenn auch dieser Entscheid nur Sache der Ärzte auf Grund ihrer Diagnose ist, so sind doch die Ansichten namhafter Forscher hier zu erwähnen schon deswegen, damit der mit der Untersuchung nach dieser Richtung hin betraute Sachverständige auch keines der Momente bei seinen Untersuchungen außer acht läßt, das für die Entscheidung von Wichtigkeit ist. F. Penzoldt sagt, daß vorübergehende Albuminurie nach Genuß von Schnaps, Bier, Tee, Rettich usw. häufig vorkommen kann; es finden sich auch einige Cylinder und andere Formelemente, auch rote und weiße Blutkörperchen, sowie Epithel aus den Harnkanälchen, so daß ein einmaliger solcher Befund noch keine Nephritis bedeutet. Sollten sich jedoch nach einer strengen körperlichen Ruhe, nach Weglassen und Vermeiden aller nierenreizenden Stoffe nach einigen Tagen bei der Prüfung des Urins abermals Eiweiß und die erwähnten Formelemente finden, dann würde der Verdacht auf eine wirkliche Albuminurie begründeter werden.

Als gutartige, physiologische, auch transitorische (akzidentelle), unechte Albuminurie ist die zu betrachten, die sich bei sonst völlig Gesunden vorfinden kann nach schweren körperlichen Anstrengungen des Organismus, nach großen Märschen, Radtouren, nach reichlichen Mahlzeiten, nach Entziehung von Kochsalz in der Nahrung, nach kalten Bädern, nach Gemütsbewegungen, nach nervösen Einflüssen, nach Reizungen der Nieren (durch Gewürze, große Mengen Kaffee), während der Menstruation, nach ungeeigneter Nahrungszufuhr.

Senator bezeichnet als funktionelle (einfache, idiopathische, essentielle) Albuminurie die Fälle von Eiweißausscheidungen, in denen trotz sorgfältigster Untersuchung des ganzen Körpers nichts weiter gefunden wird; hieher zählt man auch nach v. Leube die Pubertätsalbuminurie, juvenile A., eine Entwicklungskrankheit; nach dem Aufhören der die Eiweißausscheidung bedingenden Ursachen verschwinden die meist nur in geringer Menge vorkommenden Eiweißstoffe. Es kommt auch vor, daß die Eiweißausscheidungen periodisch wechseln; Eiweiß ist meist nur im Morgenharn auffindbar; die mikroskopische Untersuchung läßt hier nie die für eine akute oder chronische Nierenerkrankung sprechenden Formelemente vorfinden; diese Art der Eiweißausscheidung bezeichnete man als zyklische Albuminurie, nicht mit der nachher zu besprechenden zyklisch orthostatischen zu verwechseln. Durch häufigeres Untersuchen des Harnes zu verschiedenen Zeiten und unter Berücksichtigung der Lebensweise kann man diese Albuminurie als solche gewöhnlich klarlegen; sie findet sich häufig bei jungen Leuten. Bei alten Personen ist einer solchen Ausscheidung aber erhöhtes Interesse zuzuwenden (Arteriosklerose?).

Anders steht es mit der orthostatischen (orthotischen, lordotischen, konstitutionellen usw.) Albuminurie.

Diese oft bei Personen im jugendlichen Alter beobachtete, meist durch die Wachstumsperiode anhaltende Albuminurie ist von der Körperhaltung

abhängig und tritt ein, wenn diese Personen aus der horizontalen Lage in die aufrechte übergehen und verschwindet wieder beim Hinlegen; in den meisten Fällen ist der im Liegen entleerte Harn eiweißfrei, der im Stehen gebildete enthält Eiweiß von Spuren bis 0,6% und darüber, bisweilen auch Cylinder. Die wohl zuerst von Heubner beobachtete Erscheinung kommt familiär und hereditär vor und findet sich bei Menschen, bei denen eine entsprechende degenerative Veranlagung der Nierenzellen, eine funktionelle Schwäche der Nierenepithelien, die sich in abnormer Durchlässigkeit gegenüber den Eiweißkörpern äußert, besteht (Asthenie der Niere). Nach Brugsch ist diese Albuminurie nur der Ausdruck einer gewissen konstitutionellen Schwäche des Organismus ohne jede nephritische Diathese. Nicht die aufrechte Haltung an sich löst die Ausscheidung von Eiweiß aus, es liegen bei dieser Krankheit in der großen Mehrzahl der Fälle ganz schwache, leicht ausgleichbare Krümmungen der Wirbelsäule vor, sog. Lordose, die einen gewissen Druck auf die Nierengefäße hervorrufen, dadurch dort unregelmäßigen Blutumlauf und daher auch unregelmäßige Funktionen verursachen. Dieser Druck wird beim Hinlegen ausgeglichen. Die Albuminurie bleibt aus beim Sitzen, Bergsteigen, bei vorübergehender Haltung usw., tritt aber bei allen Verrichtungen, die eine Beeinflussung der Lendenwirbelsäule mit sich bringen, wie Kämmen der Haare, Erheben der Arme, Festmachen des Rockes, Tragen von Rucksäcken, von Gießkannen usw. auf und zwar in den Vormittagsstunden leichter und häufiger, wie nachmittags. Die Zeit der Lageveränderung zur Hervorrufung von Eiweiß ist eine sehr kurze; man hat schon 30 Sekunden nach Übergang in die senkrechte Stellung Eiweiß gefunden. Kennzeichnend sind die Ausscheidung des gewöhnlichen Eiweißes und die Zunahme der Menge der eiweißfällenden Substanzen (Chondroiturie Pollitzer), also des „Essigsäurekörpers“, — Unterschied in chemischer Hinsicht von der nephritischen Albuminurie — ein Sinken der Harnmenge, eine Änderung der Harnreaktion und eine große Neigung zur Sedimentbildung von oxalsaurem Kalk, phosphorsaurem Kalk, Uraten, vor allem das wechselnde Vorhandensein von Eiweiß.

Das Vorkommen größerer Mengen der Chondroitinschwefelsäure ließe vielleicht auch darauf schließen, daß die fragliche Albuminurie eine ausgesprochene Wachstumskrankheit darstellt.

Die schon erwähnte gutartige juvenile Albuminurie darf nicht mit der lordotischen verwechselt werden, doch sollen unter Umständen die beiden in einander übergehen können. Einen Übergang der lordotischen Albuminurie in eine Nephritis gibt es nach L. Lichtwitz nicht; die Erfahrung besteht nur, daß es Familien gibt, in denen gehäuft die orthotische Albuminurie und vereinzelt vaskuläre Nephrosklerose, auch schnell verlaufende genuine Schrumpfnieren auftritt, die Nierenschwäche kann also ein familiäres Merkmal sein.

Eine falsche oder unechte Albuminurie würde vorliegen, wenn zu einem aus der Niere eiweißfrei abgesonderten Harn auf dem Wege vom

Nierenbecken bis zur Harnröhrenmündung eine eiweißhaltige Flüssigkeit, Blut, Eiter usw. hinzutritt; man hat deshalb bei der Prüfung auf Eiweiß im Harn Rücksicht zu nehmen, ob nicht das gelöste Eiweiß von Eiter, Blut, Blutfarbstoff aus den Harnwegen herrührt, worüber die mikroskopische Untersuchung der Sedimente Aufschluß zu geben vermag (bei Cystitis, Pyelitis, Gonorrhoe, Spermatorrhoe). Das Fehlen von Harncylindern, Nierenepithelien ist ein, wenn auch nicht ganz sicherer Beweis, daß eine renale Albuminurie nicht vorliegt. Bei Tuberkulose der Nieren finden sich erst im späteren Stadium Cylinder vor. Wird diese falsche Albuminurie noch von einem wirklichen Nierenleiden begleitet, so redet man wohl auch von einer gemischten Albuminurie; hier wird hauptsächlich die mikroskopische Prüfung die richtige Auskunft geben können, obwohl auch chemisch schon die Möglichkeit geboten ist, zu erkennen, ob falsche oder wahre Albuminurie vorliegt. Der von den charakteristischen Formelementen abfiltrierte Harn wird im ersten Falle nur Spuren Eiweiß erkennen lassen, während er im zweiten Falle in der Regel größere Mengen Eiweiß aufweisen wird. Eine Ausnahme findet sich bei der Schrumpfniere; bei dieser Krankheit werden manchmal nicht einmal geringe Mengen von Eiweiß gefunden.

Als pathologisch anzusehen ist das Auftreten von Eiweiß und eine eigentliche wahre renale Albuminurie (Nephritis) ist vorhanden, wenn infolge einer durch verschiedene pathologische Prozesse hervorgerufenen Erkrankung, Veränderung, Schädigung oder Zirkulationsstörung der Nieren diese das Eiweiß des Blutes nicht mehr zurückzuhalten imstande sind, die Nierenepithelien für das Eiweiß, das mit dem Blute in den Nierengefäßen kreist, durchlässig gemacht sind, während sie normalerweise das kolloidale Eiweiß nicht passieren lassen. Die Eiweißausscheidung im Harn ist hier stets eine konstante, indem zu allen Tageszeiten Eiweiß ausgeschieden wird und meist in einer solchen Menge, daß man deutliche Eiweißreaktionen erhält; allerdings braucht die Menge des ausgeschiedenen Eiweißes durchaus nicht immer mit der Nierenerkrankung parallel zu gehen, es gibt sogar gefährliche Formen dieser, wo der Harn nur Spuren Eiweiß enthalten kann.

Im Sedimente findet man bei dieser wahren Albuminurie (Nephritis, Nephrose usw.) Formelemente der Niere, die verschiedenen Harncylinder, Nierenepithelien, Cylinder mit den genannten Formelementen, organisiertes Eiweiß usw.

Der genauen mikroskopischen Untersuchung eines Harnsedimentes kommt demnach eine sehr große, in vielen, fast in allen Fällen eine ausschlaggebende Bedeutung zu.

Die schon erwähnten histologischen Veränderungen des Nierengewebes bei der wahren Albuminurie werden veranlaßt durch entzündliche und degenerative Vorgänge des Nierenparenchyms (epitheliale und globuläre Leiden) bei jeder Form von akuter und chronischer Nephritis, bei fettiger Entartung der Nierenzellen (große, weiße Niere), beim Nierenamyloid (es

werden Blutgefäße, Epithel, Glomerulusschlingen, Bindegewebe erfaßt), durch Steigerung des Blutdruckes, durch eine venöse Stauung, durch verringerte Blutzufuhr der Niere, durch behinderten Abfluß des Harnes aus den Harnwegen infolge Verschlusses des Ureters bei Steinbildung, bei Schwangeren, durch toxisch wirkende Körper (Quecksilbersalze, Phenole, Lysol, Oxalsäure, Chromsalze, Arsenik, Arsenwasserstoff, Blei, Phosphor, Kohlenoxyd, Terpentin, Opiate, Strychnin, Pilocarpin, Alkohol, Bakterientoxine, nach langem fortgesetztem Gebrauche von salicylsaurem Natron, Silbernitrat, Canthariden). Durch eine Schädigung der die Nieren versorgenden Nerven oder durch eine solche der Zirkulationsverhältnisse des Zentralnervensystems kann ebenfalls Albuminurie entstehen, die wir auch bei zahlreichen Erkrankungen des Gehirns und des Rückenmarkes vorfinden (F. Blumenthal). Auch bei Darmeinklemmungen wird sehr häufig Eiweiß im Urin gefunden; mit der stärkeren, gefährlicheren und länger dauernden Einklemmung nimmt die Menge zu; die Eiweißbestimmung hat hier eine wertvolle diagnostische und therapeutische Bedeutung.

Auf eine Veränderung der Blutbeschaffenheit ist die febrile Albuminurie (nun akute Nephrose, Fiebernephrose, albuminöse Nephrose genannt) zurückzuführen, die bei schweren infektiösen Fiebern (Typhus, Diphtheritis, Scharlach, Pneumonie) entsteht, die sich von der entzündlichen Albuminurie dadurch unterscheidet, daß sie nach dem Erlöschen des hohen Fiebers wieder verschwindet. Bei dieser Albuminurie kann der saure und hochgestellte, kochsalzarme Harn ebenfalls reichlich Eiweiß bis 10⁰/₀₀ aufweisen; eine diagnostische Grenze zwischen dieser und Nephritis ist oft schwierig zu ziehen, da die febrile Albuminurie wohl nur graduell von letzterer verschieden ist.

Nichts zu tun hat diese Albuminurie mit der bei Scharlach usw. später auftretenden akuten Nephritis; die Nierenentzündung ist nach der neuen Auffassung ein Teil des in der 3. oder 4. Woche einsetzenden Scharlachrezidivs; die nun akute Glomerulonephritis genannte Erkrankung beruht auf bakterieller Infektion (Streptokokken).

Die in pathologischen Fällen mit dem Harn entleerten Eiweißmengen können außerordentlich verschieden sein von einem Minimum, weniger als 1 g in der in 24 Stunden entleerten Harnmenge, bis zu 30 g; meist ist die ausgeschiedene Menge kleiner als 0,5⁰/₀ und ein Gehalt von 1⁰/₀ und darüber gehört zu den Seltenheiten. Bei akuter Nephritis ist der Gehalt an Eiweiß im Harn wohl am beträchtlichsten (G. Gaulier fand z. B. einmal in 580 ccm Harn in 24 Stunden 24,49 g Eiweiß), auch bei chronischer Nephritis kann dieser noch bedeutend sein, er kann aber abnehmen, je mehr die chronische Nephritis sich der Schrumpfniere nähert, ja er kann trotz schwerer Erkrankung zeitweise ganz aussetzen und verschwinden.

Nach den neuen Anschauungen ist die Einteilung der Nierenerkrankungen gegen früher eine etwas andere geworden. L. Lichtwitz¹⁾ gibt folgende an:

¹⁾ a. a. O.

I. Primär epitheliale Leiden.

Nephropathica epithelialis, Nephropathica tubularis, Nephritis tubularis, Nephrose, tubuläre Nephrose, Epithelialnephrose, früher Nephritis parenchymatosa genannt, Nierenentartung.

- a) Febrile Albuminurie, akute Nephrose, Fiebernephrose, albuminöse Nephrose. Bei allen Infektionskrankheiten.
- b) Akute epitheliale Nephropathie nach Vergiftungen.
- c) Epitheliale Nephropathie bei Diabetes mellitus (Diabetesniere), Gicht (Gichtniere), schwerer Anämie und Morbus Basedowii.
- d) Nephropathia epithelialis im Sekundärstadium der Lues.
- e) Amyloidniere, Amyloidschrumpfniere.
- f) Schwangerschaftsniere.

II. Primär globuläre Leiden.

- a) Die akute Glomerulonephritis, die häufigste aller Nierenkrankheiten, die meist im Verlaufe eines Grundübels beginnt; die Vorbedingung ist gewöhnlich eine bakterielle Infektion. Scharlachnephritis. Selten fehlt Hämaturie.
- b) Die chronische diffuse Glomerulonephritis. Sekundäre Schrumpfniere
- c) Die herdförmigen Nephritiden. Entzündungsherde nach schwerer Streptokokkeninfektion.

III. Primär vasculäre Leiden.

- a) Stauungsniere.
- b) Nierensklerosen, Arteriosklerose der Nierenarterien.
 1. Die vasculäre Hypertonie. Rote Granularniere.
 2. Die genuine Schrumpfniere.

IV. Von den Harnleitungswegen ausgehende Leiden.

Harnstauungsniere. Pyelitis und Pyelonephritis ascendens. Nierensteine. Nierentuberkulose. Nierentumoren.

Der Befund der physikalischen, chemischen und mikroskopischen Prüfung des Harnes bei den wichtigsten Nierenkrankheiten ist im wesentlichen folgender: (Brugsch, Schittenhelm¹⁾, H. Rieder²⁾, L. Lichtwitz³⁾, C. Beier.⁴⁾)

1. Akute Nephritis. (Hämorrhagische, nicht hämorrhagische, akute epitheliale Nephropathie, akute Glomerulonephritis.)

Harnmenge: Vermindert, kann bis 50 ccm täglich sinken, zuweilen besteht Anurie.

Messen der täglichen Harnmenge wichtig; Besserung beim Steigen der Menge.

Spezif. Gewicht: Meist erhöht 1,030—1,040; bei Besserung die Norm erreichend.

Reaktion: Schwachsaure, normal.

Farbe und Aussehen: Durch Beimengung morphotischer Elemente getrübt; bei Blutbeimischung dunkelbraunrot, schwarzrot, bei geringem Blutgehalte fleischwasserfarben, beim Fehlen von Blut gelb gefärbt, aber auch trübe. Stets frei von Gerinnsel (Unterschied von Blutungen aus den unteren Harnwegen).

Eiweißgehalt: Meist erheblich, kann über 1% betragen, bei der Kochprobe oft oder meist die Hälfte des Reagenzglases einnehmend.

Sediment: Meist reichlich, locker und flockig am Boden des Gefäßes sich absetzend.

Harnsäure in verschiedenen Formen, Urate, oxalsaurer Kalk, selten Hämatoidinkristalle, rote, meist ausgelaugte Blutkörperchen, einzeln, in Häufchen oder den Cylindern aufgelagert, geschrumpft erscheinend. Leukocyten. Epithelien der Niere, auch durch Blutfarbstoff braun gefärbt, der Harnwege. Hyaline oder pigmentierte Cylinder, zum Teil mit Blutkörperchen, Leukozyten, Nierenepithelien, auch mit Uraten, echte Blutcylinder; infolge fettiger Degeneration der Nierenepithelien auch mit Eiweißkörnern, Fettröpfchen belegte Cylinder, auch Wachscylinder. Bakterien. Viel Blutkörperchen und Blutcylinder hämorrhagischer Art, bei Fehlen von Epithel Erkrankung der Glomeruli.

Scharlachnephritis. (Akute, hämorrhagische Nephritis, akute Glomerulonephritis.)

Harnmenge: Sehr vermindert, sogar Anurie, bei Besserung Zunahme.

Spezifisches Gewicht: Hoch.

Farbe, Aussehen: Trüb, fast stets hämorrhagisch, braungrün, schwarzgrün, fleischwasserähnlich mit feinst verteiltem Blut, braunrotes Sediment.

¹⁾ a. a. O.

²⁾ Klinische Mikroskop. d. Harnes. F. C. W. Vogel, Leipzig 1898.

³⁾ a. a. O.

⁴⁾ a. a. O.

Eiweißgehalt: Verschieden, von Spuren und 20—40⁰/₀₀, meist 6—12⁰/₀₀.

Sediment: Leukocyten teils frei, teils Cylindern aufgelagert, rote Blutkörperchen, erhalten und ausgelaugt, mit Detritus und Nierenepithelien bedeckte viele hyaline Cylinder, Nierenepithelien, auch frei und kleinere Gruppen bildend. Bei schwerer Schädigung auch dunkelgefärbte Wachscylinder, auch verfettete Cylinder.

2a. Chronische Nephritis. (Parenchymatöse, entzündliche Fettniere, desquamative Nephritis, große, weiße Niere genannt.)

Harnmenge: Stets vermindert.

Spezif. Gewicht: Erhöht, 1,020—1,040, je nach der Harnmenge und den Bestandteilen.

Reaktion: Sauer.

Farbe, Aussehen: Gelblich, gelbbraun. Häufig trübe durch reichliche Formelemente.

Eiweißgehalt: Sehr beträchtlich, doch meist niedriger, als bei der akuten Nephritis.

Sediment: Reichlich, weißlichgelb; oft viel Harnsäure und harnsaure Salze. Anfangs blasse, hyaline Cylinder, später breitere epitheliale, bei schweren Leiden breite Wachscylinder. Cylinder mit degenerierten Nierenepithelien oder Fragmente dieser mit Fettkörnchen, Fettröpfchen bedeckt. Fettige Degeneration häufig zu beobachten. Epithelien der Niere. Weiße, auch zuweilen, doch selten, Blutkörperchen, zerfallenes Nierenepithel.

2b. Chronische hämorrhagische Nephritis. (Weigerts rote oder bunte Niere.) Häufiger als die große weiße Niere.

Harnmenge: Vermindert, 400—800 ccm täglich, doch großen Schwankungen unterliegend.

Spezif. Gewicht: Der Harnmenge entsprechend.

Reaktion: Sauer.

Farbe, Aussehen und Sediment, sowie Eiweißgehalt: Häufig nicht unerheblicher Blutgehalt. Bei fehlendem oder sehr geringem Blutgehalte Harn hellgelb, spärliches, blaßgelbes oder rötliches Sediment. Beschaffenheit wie bei 2a, nur mehr rote Blutkörperchen. Hyaline und granulierten Cylinder, auch bei tödlicher Form Wachscylinder. Eiweißgehalt geringer als bei akuter Nephritis. Zu Zeiten stärkerer Blutausscheidung Harn braunrot, schmutzigbraun, trüb, beim Stehen fleischwasserfarben. Sediment reichlich, Harnmenge vermindert, Eiweißgehalt mäßig, spezif. Gewicht etwas vermindert. Zahlreiche Cylinder, dicht mit roten Blutkörperchen besetzt, bei letalem Ausgange auch Wachscylinder. Blutkörperchen, meist ausgelaugt, Leukocyten, reichlich Nierenepithelien, frei und Cylindern aufgelagert, dann wie bei 2a Fettkörnchen usw.

3. Schrumpfnieren. a) Sekundäre, aus der chronischen Nephritis durch das Zugrundegehen vieler Harnkanälchen, die durch Bindegewebe ersetzt werden, das in schrumpfendes Narbengewebe übergeht.

Harnmenge: Nimmt zu, ist etwas vermehrt bis 2000 ccm täglich.

Spezif. Gewicht: Niedrig, 1,008—1,012.

Farbe, Aussehen: Hellgelb, trüb.

Eiweißgehalt: Wird ein geringerer; hoher Eiweißgehalt spricht gegen den Übergang zur Schrumpfnieren; Steigen gegen das Lebensende beim Sinken der Harnmenge.

Sediment: Reichlich, flockig, weißgrau. Reichlich Eiweißkörnchen, viel verfettete Zellen, Fettkörnchencylinder, mit Epithel belegte Cylinder, zuweilen rote und weiße Blutkörperchen.

b) Genuine, primäre Schrumpfnieren, ist ganz verschieden von der sekundären.

Harnmenge: Sehr reichlich, 2—3½ L., oft 6—8 L. im Tag, gegen das Ende vermindert.

Spezif. Gewicht: Niedrig, 1,005—1,012, zuletzt wie Stauungsharn.

Reaktion: Schwach sauer.

Farbe, Aussehen: Blaß bis hellgelb, später bei Erlahmung der Herzkraft dunkler mit nur geringem, grauweißem, mehlartigem Sediment, dieses auch fehlend.

Eiweißgehalt: Gering, oft nur Spuren; kann auch zeitweise fehlen; spezif. Gewicht und Eiweiß beim Nachtharn geringer als beim Tagharn. Häufigere Untersuchung!

Sediment: Gering. Wenig hyaline Cylinder, spärliche Fettröpfchen, vereinzelte Nierenepithelien, frei und auf Cylindern; hin und wieder weiße und rote Blutkörperchen, Harnsäure, oxalsaurer Kalk.

Bei Bleischrumpfnieren Wachscylinder, granulierten, breite Cylinder, Harnsäure.

4. Stauungsnieren.

Harnmenge: Verringert, 300—500 ccm in 24 Std.

Spezifisches Gewicht: Erhöht bis zu 1,030.

Reaktion: Sauer.

Farbe und Aussehen: Rotgelb, dunkel, viel Farbstoff.

Eiweißgehalt: Gering, mäßig, bei stark gesunkener Herzkraft oft erheblich.

Sediment: Vorwiegend harnsaure Salze, rötlich, reichlich, selten gering; hyaline Cylinder, selten verfettet, Cylindroide, Epithelien, Leukocyten, vereinzelt rote Blutkörperchen. Verfettete Nierenepithelien fehlen.

5. Amyloidniere.

Harnmenge: Meist normal, doch auch schwankend, teils stark vermindert, aber auch wieder stark vermehrt (bis zu 3 L. im Tag). Verminderung bei fortgeschrittenem Zustand, bei Amyloid- und Schrumpfnieren zugleich Vermehrung.

Spezifisches Gewicht: Unterliegt ebenfalls großen Schwankungen, bald hoch, bald niedrig, 1,003—1,020 und mehr.

Reaktion: Sauer.

Farbe und Aussehen: Bläß, auch wieder stark pigmentiert, klar, mit spärlichem Sediment, wie bei der genuinen Schrumpfnieren.

Eiweißgehalt: Verschieden, bald gering und fehlend, bald sehr erheblich; bedeutender und wechselnder Eiweißgehalt neben geringem Sediment sehr kennzeichnend.

Sediment: Im geringen Sediment Cylinder verschiedener Art, wenig hyaline, auch körnige und Wachscylinder. Amyloidreaktion der Cylinder (Zusatz von Methylviolettlösung zum Präparat — Amyloid wird rot) negativ. Weiße Blutkörperchen spärlich, selten rote.

Darstellung und Trennung des Albumins vom Globulin siehe bei der quantitativen Bestimmung.

Eigenschaften	
A) des Albumins.	B) des Globulins.
Im Harn bei Albuminurie auftretendes Albumin ist Serumalbumin; es ist wohl das Vorkommen mehrerer Albumine, mindestens von zwei Eiweißstoffen, im Blutserum anzunehmen. Das bei 40° oder im Vakuum eingetrocknete Albumin stellt eine schwach durchscheinende, spröde, gelbe Masse dar, die sich in Wasser zu einer filtrierbaren Flüssigkeit löst; die reinen Lösungen des Albumins sind neutral; in Alkohol ist das Albumin unlöslich und fällt beim Versetzen einer Albuminlösung mit Alkohol als flockiger, jedoch wieder in Wasser löslicher Niederschlag aus, wenn er nicht längere Zeit mit Alkohol stehen bleibt, wobei die Löslichkeit vermindert und sogar aufgehoben wird. Löslich ist das Albumin in verdünnten und konzentrierten Lösungen neutraler Alkalisalze, in verdünnter und konzentrierter Magnesiumsulfatlösung, worin Serumglobulin unlöslich ist. Dagegen wird das Albumin, wie alle Proteinsubstanzen durch Ammoniumsulfat ausgesalzen. Durch Halbsättigung der Lösung mit Ammoniumsulfat werden die Albumine nicht gefällt. Bei saurer Reaktion werden die Fällungsgrenzen herabgedrückt. Die spezifische Drehung des Albumins beträgt - 62,6° bis 64,59° (Starke), nach anderen - 57° bis 64°. Eine schwach angesäuerte Albuminlösung gerinnt beim Erhitzen bei etwa 60° und scheidet bei 72—75° das Eiweiß vollständig in Flocken aus. Durch verdünnte Säuren, auch durch Essigsäure, wird es weder gefällt noch verändert, dagegen durch konzentrierte Mineralsäuren, namentlich Salpetersäure, ausgeschieden unter langsamer Umwandlung in Acidalbumin; durch ver-	Das Globulin des Harnes ist hauptsächlich Serum- oder Paraglobulin; wahrscheinlich sind auch noch Spuren eines anderen Globulins — des Fibrinogens — vorhanden, das sich vom anderen dadurch unterscheidet, daß es schon durch Sättigen seiner Lösung mit Kochsalz vollständig gefällt wird. Das Globulin ist weiß, amorph, unlöslich in Wasser, frisch gefällt löslich in verdünnten Neutralsalzlösungen (Chlor-natrium-, Magnesiumsulfatlösungen), fällt aber beim Erhitzen oder Zusatz von Wasser aus diesen Lösungen aus. Ferner wird das Globulin auch aus Lösungen bei deren Sättigung mit Ammoniumsulfat oder Magnesiumsulfat ausgeschieden; während Serumalbumin in letztgenannter Salzlösung gelöst bleibt, wird das Globulin beim Halbsättigen der Lösung mit Ammoniumsulfat bereits abgeschieden. Wird aus der Globulinlösung das Salz durch Dialyse entfernt, dann fällt Globulin besonders nach sehr vorsichtigem Zusatz von Essigsäure aus, das aber in Salzlösungen löslich ist. Globulin löst sich zum Unterschiede von Mucin in Essigsäure nicht. Die Globuline verhalten sich wie Säuren und reagieren auch gegen Lackmus sauer. Die spezifische Drehung in einer verdünnten Salzlösung beträgt - 47,8°. Durch verdünnte Säuren, auch Kohlensäure, wird es in Acidalbumin, durch stärkere alkalische Lösungen in Alkalialbuminat umgewandelt; in verdünnter SodaaLösung und in verdünnter Ätzalkalilösung löst sich das Globulin; aus diesen Lösungen wird es durch Säuren, auch durch Kohlensäure (Vulpinus) unverändert, jedoch unvollständig wieder gefällt. Beim Erhitzen koagulieren die

(Fortsetzung.)

Eigenschaften	
A) des Albumins.	B) des Globulins.
dünnte Alkalien wird es langsam, rascher durch konzentrierte Alkalien in Alkalialbuminat umgewandelt. Diese beiden angegebenen Umwandlungen erfolgen leicht und vollständig unter gleichzeitiger Ausfällung, wenn man außer der Säure und den Alkalien viel Kochsalz oder Glaubersalz zusetzt. Das Acidalbumin ist merkwürdigerweise in Essigsäure löslich (charakteristisch). Gefällt wird das Albumin durch Gerbsäure, durch die Salze der schweren Metalle (Quecksilberchlorid, essigs. Bleioxyd).	Globulinlösungen in 5–10% iger Chlornatriumlösung ebenfalls; das Globulin gerinnt bei 75°, während bei 60° noch keine Trübungen eintreten. Aus seinen Lösungen wird das Globulin im Gegensatz zum Serumalbumin durch Äther gefällt. Das Fibrinogen, das mit Globulin zusammen vorzukommen scheint, zeigt im allgemeinen die Eigenschaften der Globuline, es unterscheidet sich vom eigentlichen Globulin dadurch, daß eine Lösung von Fibrinogen in Salzwasser bei 52–55°, in der gerade ausreichenden Menge Alkali bei 56–58°, gerinnt, wobei durch Kochen der Niederschlag wieder zu Protein gelöst wird. In Salzlösung ist die Ablenkung – 52,5° (Mittelbach). Fibrinogen wird durch das Fibrinferment zu Fibrin.

Qualitativer Nachweis.

Bei den im nachstehenden mitgeteilten Eiweißprüfungen werden stets Albumin und Globulin zusammen bestimmt, da ja beide die gleichen Reaktionen geben und für klinische Zwecke eine Trennung belanglos erscheint. Eine scharfe Grenze zwischen Globulinen und Albuminen läßt sich nicht ziehen; Serum-Albuminlösung mit bestimmter schwacher Alkaleszenz auf + 56° erwärmt, ohne zu gerinnen, nimmt mehr oder weniger stark unter Schwefelverlust gewisse Eigenschaften der Serumglobuline an. A. W. Sikes fand, daß beim Stehen eiweißhaltiger Harn der Gehalt des Albumins fällt, während der des Globulins zunimmt, so daß ein direkter Übergang des Albumins in Globulin angenommen werden kann. Es handelt sich hier nur um eine Änderung der äußeren Eigenschaften der Albumine zu größerer Ähnlichkeit mit der der Globuline und nicht um einen wahren Übergang des glykokollfreien Albumins in glykokollhaltiges Globulin (O. Hammarsten).

Bedingungen für den Nachweis des Eiweißes und der Albuminurie.

1. Jeder Harn ist vor der Prüfung auf seine Reaktion mit Lackmus genau zu prüfen. Der zur Verwendung kommende Harn muß schwach sauer reagieren. Man verwende stets die altbewährten klassischen Proben (1–3) und daneben oder als Vorprobe eine der scharfen Proben, z. B. die Sulfosalicylsäureprobe. Man verfähre wie S. 421 empfohlen, man wird dann stets zu einem sicheren Ziele kommen.
2. Jeder nur die allergeringste Trübung aufweisende Harn muß zentrifugiert oder sedimentiert und das Sediment einer genauen mikroskopischen Untersuchung unterzogen werden, da die Ergebnisse der mikroskopischen Prüfung (Epithelien, Cylinder, Bakterien, Blut, Fett) von der größten diagnostischen Bedeutung sein können und zur Bestätigung des chemischen Befundes ganz wesentlich beitragen, ja in nicht seltenen Fällen allein imstande sind, uns da Aufschlüsse zu geben, wo der chemische Befund Zweifel aufkommen lassen kann. Ich mache nur darauf aufmerksam, daß das Ergebnis der mikroskopischen Prüfung uns auch nicht selten in den Stand setzen kann, eine Albuminurie von physiologischer usw. zu unterscheiden, abgesehen davon, daß nur das Ergebnis einer einwandfreien Untersuchung dem Arzte wertvoll sein kann. Siehe bei Quecksilber.

3. Der Harn muß klar sein, damit nicht Spuren von Eiweiß, die sich nur durch eine leichte Trübung anzeigen, entgehen, da manchmal diagnostisch die geringste Menge Eiweiß Bedeutung haben kann und es in bestimmten Fällen auf den Nachweis ganz geringer Mengen (Opalisieren) ankommt (bei Schrumpfnieren). Ist der Harn trübe, so zentrifugiere man ihn und filtriere dann nötigenfalls mehrmals durch Filtrierpapier, am besten durch ein gereinigtes sog. Analysenfilter oder durch Asbest. Sollte der Harn nicht vollkommen klar werden, besonders bei bakterientrübem ist dies der Fall, dann gibt man in zwei gleich weite Reagenzgläser gleiche Mengen Harn, nimmt in dem einen Glase die Reaktion vor und vergleicht dieses mit dem Inhalte des Glases mit dem ursprünglichen Harn. Ein Behandeln mit Entfärbungsmitteln und Klärmitteln (Tierkohle, Magnesia usta, Kreide, Talkum, Tripelerde, Bleisuperoxyd, Kieselgur) ist nicht zu empfehlen, da nach den von verschiedener Seite gemachten Versuchen hierbei nicht nur Spuren, sondern sogar ganz bedeutende Eiweißmengen (30—90%) entfernt werden können. E. Deroide und Oui schlagen vor, Harn durch die kleinen Chamberlandschen Filter, sog. Kitasato-Filter, zu filtrieren. Selbst beim Filtrieren durch Papier ist das Filtrat etwas eiweißärmer, da Eiweiß vom Papier absorbiert wird. Harn, der fein suspendierte Fetttropfchen enthalten sollte (bei Lipurie und Chylurie), wäre durch Ausschütteln mit Äther zu klären.
4. Sehr konzentrierter, sog. hochgestellter Harn ist mit dem gleichen oder dreifachen Volumen Wassers zu verdünnen, da einerseits die beim Ansäuern ausfallende Harnsäure die Erkennung von Eiweiß erschwert oder dieses vortäuschen könnte, andererseits bekannt ist, daß z. B. die Hellersche Probe, die Ferrocyankaliumessigsäureprobe durch Phosphate u. dergl. beeinträchtigt werden können. Schön scheidet sich das Eiweiß bei der Kochprobe aus, wenn man den Urin statt mit Wasser mit dem doppelten Volumen 5%iger Kochsalzlösung verdünnt, da der Eiweißniederschlag durch Zusatz von Salzen sich verstärkt; auch bei vorhandener Polyurie empfiehlt sich dieser Kochsalzzusatz zum Harn. Für die Hellersche Probe und für die Ferrocyankaliumessigsäureprobe verdünnt man mit Wasser, da hier bei diesen Proben der reichliche Salzgehalt wieder stört.
5. Auch sehr kalter Harn kann bei der Prüfung mit Salpetersäure (bei der Hellerschen Probe) die eben angegebene Erscheinung zeigen; daher erwärmt man kalten Harn durch Einstellen in Wasser erst auf die Normaltemperatur.
6. Man muß schließlich sicher sein, daß der zu untersuchende Harn frei ist von eiweißhaltigen Verunreinigungen (Menstrualblut, Sputum, Samen usw.).
7. Man prüfe auch, was nicht selten notwendig wird, den zu verschiedenen Tageszeiten gelassenen Harn, sowie den nach Ruhe, wie wieder nach gewissen Anstrengungen (Spaziergang, Bergsteigen) entleerten Harn getrennt (s. Methode Rössler).

Von den zur Anwendung kommenden Reaktionen unterscheidet man Reaktionen mit Lösungen, Reaktionen auf trockenem Wege und Farbenreaktionen.

1. Reaktionen mit Lösungen.

Auf die bei der Ausführung der Proben in Betracht kommenden Vorsichtsmaßregeln ist bei der Besprechung und Beurteilung jeder einzelnen Probe aufmerksam gemacht.

Daß bei jedem Kranken eine Prüfung des Harnes auf Eiweiß zu erfolgen hat, soll nebenbei bemerkt werden; eine Krankenuntersuchung ohne Beachtung des Harnbefundes, besonders der Eiweißprobe, ist unvollständig; nur durch eine sorgfältige Prüfung (auch mit dem Mikroskope) wird man in den Stand gesetzt werden, Nierenstörungen im Anfangsstadium zu erkennen oder deren Entwicklung von leichter Albuminurie z. B. zur Schrumpfnieren usw. verfolgen zu können (Hildebrandt).

1. Kochprobe. Fällung als koagulierte Eiweiß.

Diese Probe stammt nach E. Ebstein von F. Dekkers in Leyden vom Jahre 1694.

Man erhitzt 5—10 cem Harn, der sauer reagieren muß — neutraler oder alkalischer Harn muß durch sehr vorsichtigen Zusatz von Salpetersäure ganz schwach sauer gemacht werden, es darf aber kein Überschuß an Salpetersäure vorhanden sein, aus alkalischem Harn fällt das Eiweiß beim Kochen nur als schwach milchige Trübung, nicht aber als Koagulum oder in Form derberer Flocken —, in einem Reagenzglase, am zweckmäßigsten nach Zusatz

einiger Kubikzentimeter gesättigter Kochsalzlösung, allmählich zum Kochen und gibt, ob ein Niederschlag beim Kochen allein entstanden ist oder nicht, 10–20 Tropfen reiner 25%iger Salpetersäure hinzu und schüttelt um. Entsteht ein flockiger Niederschlag — feine Eiweißflockchen schwimmen manchmal oben —, so ist Eiweiß anwesend, das rein weiß oder gefärbt sein kann (durch Gallenfarbstoff grünlich, durch „Indican“ rotviolett, durch Blut rot bis braun). Nach dem Zusatz der Salpetersäure darf nicht mehr erhitzt werden, da sich sonst das ausgeschiedene Eiweiß unter teilweiser Zersetzung zum Teil wieder lösen würde.

Wenn man neben die gekochte Probe die gleiche Menge von dem filtrierten, nicht erhitzten Harn hält, so können bei diesem Vergleiche, zumal wenn man die Reagenzgläser gegen einen dunklen Hintergrund hält, noch vorher unbemerkbar gewesene Spuren einer Eiweißausscheidung erkannt werden.

Von A. Lespinasse wird aufmerksam gemacht, daß z. B. der Nachweis von Eiweiß im Harn in den Kolonien, wo die Europäer täglich Chinin als Medikament einnehmen, nur durch die Kochprobe erbracht werden kann.

Es wird auch empfohlen, das zu zwei Dritteln mit Harn gefüllte Reagenzglas im oberen Drittel zu erhitzen; der untere kalt gebliebene Teil des Glases dient zum Vergleichen. F. Engels.

Beurteilung und Bemerkungen.

Bei Beobachtung der angegebenen Vorsichtsmaßregeln gute und sichere, wohl die populärste Probe; 0,04–0,03% Eiweiß nachweisbar.

Den Wert dieser Probe, wie auch den anderer älterer Verfahren zum Nachweis von Eiweiß beleuchtet eine wertvolle Mitteilung von Droste.¹⁾

Zum Ansäuern neutraler oder alkalischer Harn darf Essigsäure wegen Bildung von Acidalbumin, das dann beim Kochen nicht gerinnt, nicht verwendet werden.

Entsteht beim Kochen direkt ein Niederschlag, so kann dieser koagulierte Eiweiß sein oder er kann aus Erdphosphaten bestehen, die in schwach saurem oder alkalischem Harn beim Kochen ausfallen; durch die Säure werden die Erdphosphate gelöst, vorhandenes ausgeschiedenes Eiweiß wird noch kompakter. Zu wenig zugesetzte Salpetersäure kann Eiweiß in Lösung halten; weiterer Zusatz fällt es aus. Man hat von einer 25%igen Salpetersäure auf je 1 ccm des verwendeten Harnes 1–2 Tropfen je nach dem Eiweißgehalt zuzusetzen.

Besonders bei dieser Probe ist, zumal wenn ein salzarmer oder auch ein konzentrierter und hyperacider Harn vorliegt, der Zusatz einer Kochsalzlösung für die Eiweißausscheidung sehr förderlich; solche Harn geben öfters erst nach Zusatz von Kochsalzlösung eine Eiweißausscheidung (Heynsius).

Eiweißspuren können sich dem Nachweise entziehen, da die Salpetersäure Acidalbuminat löst; deswegen ist diese Probe stets durch eine weitere zu kontrollieren.

Die durch Essigsäure fällbaren Substanzen, die sich beim Kochen des Harnes durch leichte Trübung ausscheiden, werden durch die Salpetersäure in Lösung gehalten. (Unterscheidung von anderen Eiweißstoffen.)

Die Anwesenheit dieser läßt sich leicht erkennen, wenn man besonders den verdünnten Harn mit Essigsäure ansäuert.

Das Mucin, der Schleim, scheidet sich beim schwachen Ansäuern des Harnes mit 30%iger Essigsäure als meist schwache wolkige Trübung aus, die sich auf weiteren Zusatz von Essigsäure zu lösen beginnt.

Die sog. mucinähnliche Substanz (fälschlich Nucleoalbumin) scheidet sich beim kräftigen Ansäuern des Harnes mit 96%iger Essigsäure als flockiger Niederschlag, allmählich entstehend, aus.

Entsteht bei der Kochprobe der Niederschlag nicht sofort, sondern allmählich, so ist Albumin nicht zugegen, es sind dann „Albumosen“ vorhanden; dieser Niederschlag löst sich wieder beim

¹⁾ Pharm. Centralh. 1915. 56. 739.

Kochen; entsteht eine Fällung schon bei etwa 50° und löst sich diese bei weiterem Kochen, tritt beim Abkühlen aber wieder auf, so ist auf den Heller-Bence-Jonesschen Eiweißkörper (s. d.) zu prüfen.

Auch eiweißfreier Harn kann getrübt erscheinen bei innerlicher und äußerlicher Anwendung von Harzen, Balsamen (Terpentin, Benzoe, Copaiva-, Peru-, Tolubalsam, Cubeben, Storax, Santelholzöl, Petroleum); Alkoholzusatz — erst nach dem Erkalten der Probe zusetzen — läßt die Trübung verschwinden.

Harnsäurereicher Harn kann, meist aber erst nach dem Erkalten, einen mit Eiweiß aber nicht zu verwechselnden Niederschlag ausscheiden. Prüfung dieses Niederschlages unter dem Mikroskope!

Diese Kochprobe kann auch unter Verwendung von Essigsäure vorgenommen werden; zu 10 ccm Harn gibt man nach dem Erhitzen 2—3 Tropfen einer etwa 10%igen Essigsäure. In dieser Abänderung wird die Probe vielleicht lieber vom Arzte beim Besuche der Kranken vorgenommen; auch verursacht Essigsäure nicht die gelben Flecken an den Fingern. Die Kochprobe mit Salpetersäure ist aber vorzuziehen, da man mit dem Zusatz der Essigsäure sehr vorsichtig sein muß (der geringste Überschuß von Essigsäure löst Eiweiß); auch die Unterscheidung des Mucins vom Eiweiß wird unmöglich gemacht, da Essigsäure die Mucintrübung nicht wie die Salpetersäure löst; beim Erhitzen wird sogar die Mucintrübung noch stärker und flockiger. Endlich kann unter Umständen die Essigsäure ausgeschiedene Phosphate nicht vollständig lösen, da sich ein bei Siedetemperatur gebildetes Dicalciumphosphat in Essigsäure nicht vollständig oder sehr langsam löst (de Jager).

J. Bang¹⁾ bevorzugt die Probe mit Essigsäure, vor allem die Prüfung mit der Sörensen'schen Azetat-Essigsäuremischung, die der hier wichtigen Wasserstoff-Ionenkonzentration Rechnung trägt.

Das Reagens besteht aus 56,5 ccm Eisessig und 118 g Natriumacetat, zusammen mit Wasser zu 1 Liter gelöst.

10 ccm Harn und 1 ccm Reagens werden in einem Proberöhrchen zum Kochen erhitzt und $\frac{1}{2}$ Minute gekocht. Wenn mehr als Spuren Eiweiß vorhanden sind, entsteht ein feinflockiger Niederschlag. Bei Spuren von Eiweiß (0,05—0,1%) opalisiert der Glasinhalt nur; nach einigen Minuten wird ein feinflockiger Niederschlag ausgeschieden. Wenn man die Flüssigkeit nach dem Stehen wieder ein paar Minuten kocht, tritt die Koagulation sofort ein. Als Vorteil wird hervorgehoben, daß man immer einen positiven Aufschlag erhält, wenn eine übernormale Eiweißmenge vorliegt, daß man keine Ausfällung der Phosphate und Urate zu befürchten hat.

Als neu empfohlen (Z. Bychowski) wird die aber schon lange gekannte Modifikation der Kochprobe oder Koagulationsprobe, die darin besteht, daß man Harn entweder tropfenweise oder in einer Menge von 10—20 ccm in siedendes Wasser unter Zusatz einer Spur Essigsäure eintropfen läßt. Bei eiweißhaltigem Harn entsteht eine opalisierende, rauchwolkenähnliche Trübung.

E. Dufau versetzt 10 ccm Harn mit 1 ccm einer Lösung von 250 g Natriumcitrat und 50 g 90%igem Alkohol: 1 Ltr. und erhitzt. Phosphate fallen nicht aus.

Nach de Jager²⁾ kann ein eiweißfreier Harn ein positives Resultat geben, während ein eiweißhaltiger ein negatives Ergebnis zeitigt, wenn kein Kalk und keine freie Säure oder wenn zuviel Kalk vorhanden ist; die Ursache des Mißlingens ist in allen Fällen das Calciumphosphat; es wird empfohlen, 10 ccm Harn mit 2 ccm 10%iger Kaliumoxalatlösung auszufällen, zu filtrieren und dann das klare Filtrat zu kochen. Ein Niederschlag beweist die Gegenwart von Eiweiß. Beim Klarbleiben der Probe säuert man eine neue Probe des Filtrates mit Essigsäure an und kocht. Tritt auch jetzt keine Trübung oder Niederschlag auf, so ist kein Eiweiß vorhanden.

2. J.F. Hellersche Probe.³⁾ Die Salpetersäureunterschichtungsprobe. Fällung als Acidalbumin.

Heller machte 1852 die Salpetersäureunterschichtungsprobe im Likörglas bekannt; unter der Hellerschen Probe auf Eiweiß ist also die sog. Likör- oder Schnapsglasprobe zu verstehen, wie sie besonders an der Leipziger medizinischen Klinik unter Curschmann bevorzugt wurde. (E. Ebstein a. a. O.).

Man füllt in ein Reagenzglas ungefähr 5 ccm reine konz. Salpetersäure und schichtet vorsichtig mit einer Pipette die gleiche Menge klaren Harn so darauf, daß sich die Flüssigkeiten nicht mischen. Bei Anwesenheit von Eiweiß entsteht an der Berührungsstelle ein nach beiden Seiten scharf begrenzter Ring (besser gesagt

¹⁾ a. a. O.

²⁾ Tijdschr. v. Geneesk. 1909. Nr. 7. Pharm. Centrbl. 1910. 51. 174; Zeitschr. physiol. Chem. 1909. 62. 333.

³⁾ Archiv physiol. u. pathol. Chem. u. Mikrosk. 1852. 5. 161.

eine Scheibe) in Form einer weißen Trübung, die bei größerem Eiweißgehalte sofort, bei geringerem nach einigen Minuten entsteht — man läßt das Röhrchen deshalb immer etwa 2 Minuten stehen — und dann leicht erkannt wird, wenn man das Röhrchen gegen einen dunklen Hintergrund (dunklen Rockärmel) hält. (Hellersche Ringprobe, Ringprobe von Biltz.)

Ich möchte hier bemerken, daß von der Firma Franz Hugershoff in Leipzig, Carolinenstraße 13, Reagenzgläser in verschiedener Größe mit einer weißen oder schwarzen Rückwand zum leichten und schnellen Erkennen feinsten Farbumschläge, deutlicher Bilder bei Zonenreaktionen usw. gefertigt werden.

Beurteilung.

Diese Probe ist empfindlich und zuverlässig (0,02% Eiweiß nachweisbar), wenn man die Vorsichtsmaßregeln nicht außer acht läßt. Erhält man innerhalb 2—3 Minuten keine Reaktion, so enthält der untersuchte Harn jedenfalls weniger als 0,003% Eiweiß.

Beim Vorhandensein eines konzentrierten uratreichen Harnes kann durch diese Urate eine ringförmige, mehr diffuse Trübung oder Fällung verursacht werden, die sich aber in der oberen Harnschicht und nicht an der Berührungsstelle findet; beim gelinden Erwärmen verschwindet der Uratniederschlag. Durch Verdünnen des konzentrierten Harnes (1:2 oder 2:3) wird dieser Erscheinung abgeholfen.

In sehr konzentrierten harnstoffreichen Harnen kann sich salpetersaurer Harnstoff, der aber deutlich kristallisiert (glitzernde Krystalle), absetzen; durch Verdünnen des Harnes wird auch diese Abscheidung beseitigt. Wenn eine geringe Harnmenge und hohes spezifisches Gewicht vorliegen, verwendet man besser gleich den mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnten Harn.

Auftretende farbige Ringe (von Gallenfarbstoff, von Indigo, von Urorosein herrührend) haben mit der Eiweißreaktion nichts zu tun und können auch nicht verwechselt werden, da die Trübung fehlt.

Es kommt vor, daß Harn bei der Probe sich rot färbt; dies kann auf einen höheren Gehalt des Harnes an Farbstoffen, Urorosein oder auf Farbstoffe aus der Indigogruppe schließen lassen.

Harn mit echtem Mucin gibt einen opalisierenden, keinen scharf begrenzten, über der Grenzschicht gelegenen Ring, auch Mörnerscher Ring genannt, der sich aber beim Umschütteln löst; auch Nucleohistone lösen sich wieder. Erhält man mit dem unverdünnten Harn erst nach einiger Zeit eine schwache, nicht ganz typische Reaktion, mit dem verdünnten Harn aber sofort eine deutliche, dann ist die Anwesenheit der früher als sog. Mucin und Nucleoalbumin bezeichneten Substanz, also der mucinähnlichen erwiesen, die um so vollständiger durch Salpetersäure ausgefällt wird, je verdünnter der Harn ist; Eiweiß wird im Gegensatz hierzu durch Zusatz von Salzen bekannterweise noch vollständiger und leichter abgeschieden. Albumosen werden ebenfalls gefällt, dagegen ist die Kochprobe negativ.

Nach Anwendung von balsamischen Stoffen (Copaiva, Tolubalsam, Santelöl, bei längerem Gebrauch von Tinct. Myrrhae usw.) entsteht auch ein weißlicher Ring, von Harzsäuren herrührend, der beim Schütteln mit Alkohol verschwindet (Vorsicht! Gasentwicklung!). Man macht lieber die Kochsalzprobe (s. diese) und hier den Alkoholzusatz.

Man kann die Harzsäuren durch Äther (leichtes Umschütteln) lösen und den abgehobenen Äther verdunsten; der Rückstand ist klebrig.

Nach Weinberger kann Thymol, das dem Harn zur Konservierung zugesetzt ist, zu Täuschungen Anlaß geben, da es wie Eiweiß einen Ring bildet; auch Thymol in Form von gepaarten Säuren gibt Ringbildung. Thymol läßt sich durch Schütteln mit Petroläther entfernen.

F. Sachs¹⁾ führt die Probe auf einem auf dunkler Unterlage befindlichen Objektträger aus; er bringt einen Tropfen Harn neben einen Tropfen Salpetersäure; bei der Vereinigung der Tropfen beobachtet man bei stärkerem Eiweißgehalt des Harnes augenblicklich, bei geringem Gehalte von Eiweiß nach kurzer Zeit einen dichtweißen, grauen oder grünlichblauen Schleier in der Halbkugel. Mit der Deutung der Reaktion hat man aber vorsichtig zu sein.

F. Engels²⁾ läßt in den Fällen, wo man unsicher ist, eine feine Pipette etwa 2 cm tief in konz. Salpetersäure tauchen und sie alsdann, mit dem Daumen verschlossen, mindestens 4—5 cm tief in den Harn tauchen, worauf man durch Entfernen des Daumens den Harn in die Pipette treten läßt; bei vorhandenem Eiweiß sieht man eine milchig getrübe Säule inmitten des klaren Harnes.

Zur Vornahme der Hellerschen Schichtprobe hat L. Steiner einen Apparat konstruiert, in dem das vorsichtige Überschieben der Salpetersäure mit Harn erfolgt. Der Apparat ist von der Firma F. Hugershoff in Leipzig zu beziehen.

¹⁾ Deutsch. med. Wochenschr. 1907. 33. 66; Münch. med. Wochenschr. 1917. 64. 221.

²⁾ Ebenda. 1909. 35. 2063.

E. Deiters, Prätorius, Lipp, Blum, E. Hesse empfehlen Vorrichtungen zur Vornahme der Prüfung in ganz kleinen Gläsern usw.

F. Michel¹⁾ verwendet als Reagens bei dieser Ringprobe Salpetersäure (1,4 spez. Gew.), die mit Ammoniumnitrat gesättigt ist.

A. Aufrecht²⁾ schichtet auf 10 ccm einer gesättigten, mit etwa 5 Tropfen konz. Salpetersäure versetzten Chlornatriumlösung den klar filtrierten Harn. Bei Anwesenheit von Eiweiß tritt ein scharf begrenzter Ring ein. P. Godfrin nimmt als Reagens gesättigte Kochsalzlösung (100 ccm) und 50%ige Phosphorsäure (10 ccm).

3. Probe mit Ferrocyankalium-Essigsäure nach C. B. Detlev Boedeker, 1859.

Die Probe beruht auf der Bildung einer unlöslichen Verbindung von Ferrocyanwasserstoffsäure und Eiweiß.

10 ccm des Harnes versetzt man bis zur stark sauren Reaktion mit 30%iger Essigsäure (5 Tropfen) — tritt jetzt schon eine Fällung (Urate, Oxalate, durch Essigsäure fällbare Substanz usw.) ein, so filtriert man diese ab — und fügt nach und nach einige Tropfen (1 bis 3 Tropfen, Überschuß wirkt lösend) Ferrocyankaliumlösung (1:20) hinzu; bei Gegenwart von Eiweiß scheidet sich ohne jede Erwärmung ein gelblich-weißer, feinflockiger Niederschlag aus; bei ganz geringem Eiweißgehalt tritt die Trübung oder eine leichte Opalescenz erst nach einigen Minuten ein. In sehr konzentriertem Harn erscheint der Niederschlag manchmal erst beim Verdünnen mit dem gleichen Volumen Wassers, weil er in starken Salzlösungen in Spuren löslich ist. Doch sind undeutliche, erst nach einigem Stehen auftretende Trübungen nicht als Eiweiß zu betrachten.

Man kann die Reaktion auch in der Weise ausführen — und diese Ausführungsweise empfiehlt sich —, daß man einige Kubikzentimeter verdünnter Essigsäure mit wenigen Tropfen Ferrocyankaliumlösung versetzt und auf diese Mischung den Harn vorsichtig schichtet (Glaser). Eine ringförmige Trübung, wie bei 2., zeigt selbst sehr geringe Mengen Eiweiß an.

Beurteilung.

Ist eine empfindliche und zuverlässige Probe; durch Ringprobe noch 0,01% Eiweiß nachweisbar. Konzentrierte Harn verdünnt man.

Man beachte, daß ja eine saure Reaktion nach Zusatz von Essigsäure vorhanden ist, da eine alkalische, neutrale oder schwach saure Reaktion trotz vorhandenem Eiweiß das Eintreten der Reaktion verhindern kann.

Der Heller-Bence-Jonessche Eiweißkörper (s. d.) fällt ebenfalls aus; bei Gegenwart von der hinreichenden Menge Essigsäure löst er sich beim Erwärmen und scheidet sich beim Erkalten wieder aus.

„Albumosen“ und die durch Essigsäure fällbaren Substanzen geben auch Niederschläge. Letztere machen sich bei Anwesenheit größerer Mengen schon durch eine Trübung nach Zusatz von Essigsäure bemerkbar; in geringer Menge vorhanden, scheiden sie sich allmählich aus. Man filtriert sie ab.

Die Albumosenniederschläge lösen sich in der Wärme in viel Essigsäure, mit Ausnahme der Heteroalbumose auch in Neutralsalzlösungen (Chlornatrium).

Endlich verwechsle man nicht ein aus konz. Harn nach Essigsäurezusatz sich ausscheidendes Uratsediment, das auch hell gefärbt sein kann, mit den Albumosen, die sich bei stärkerem Erwärmen lösen, während die Uratsedimente schon bei Bluttemperatur in Lösung gehen; übrigens geben auch die mikroskopische Prüfung und die Murexidprobe der Fällung Aufschluß.

¹⁾ Chem. Ztg. 1911. 35. 183.

²⁾ Pharm. Ztg. 1917. 62. 38.

Man hätte noch daran zu denken, daß eine weiße Trübung oder Ringbildung unter Umständen durch Zink (aus Gefäßen oder dergl.) veranlaßt sein könnte.

An Stelle von Ferrocyankalium hat Mya Nitroprussidnatrium empfohlen. Pavy läßt Ferrocyankalium und Citronensäure verwenden.

4. Fällung durch Neutralsalze aus saurer Lösung.

5–10 cem Harn werden mit Essigsäure (5 Tropfen) bis zur stark sauren Reaktion versetzt, hierauf wird das gleiche Volumen einer gesättigten Natrium- oder Magnesiumsulfatlösung oder mindestens $\frac{1}{6}$ Volumen einer gesättigten Kochsalzlösung zugegeben und gekocht. Eiweiß scheidet sich meist in großen Flocken aus (Probe von Heynsius¹⁾, Panum). Man kann das ausgeschiedene Eiweiß auf einem kleinen Filter sammeln, auswaschen und den Rückstand zur Prüfung mit Millons Reagens oder zu anderen Farbenreaktionen verwenden.

Beurteilung.

Die Probe ist gut, aber weniger empfindlich; mit Hilfe derselben können 0,05% Eiweiß nachgewiesen werden; beweisend ist die sofort nach dem Kochen auftretende Fällung oder Trübung. Bei größerem Zusatz von gesättigter Kochsalzlösung entsteht nicht selten schon in der Kälte eine Eiweißausscheidung. Besondere Vorteile bietet die Methode nicht. Etwa ausgeschiedene Harzsäuren werden durch Alkohol gelöst. Wenig Albumin fällt erst beim Kochen; die Albumosen werden durch die hohe Temperatur in Lösung gehalten.

Roberts empfiehlt eine gesättigte Kochsalzlösung mit 5% Salzsäure zum Ausfällen; man kann auch die Reaktion als Ringprobe anstellen, indem man den Harn auf die saure Salzlösung aufschichtet.

5. Probe mit Sulfosalicylsäure (Salicylsulfonsäure) (Roch und J. A. Macwilliam²⁾, Koch, Murray).

Man verwendet eine 20%ige wässrige Lösung, gibt einige Tropfen dieser Lösung oder einige Krystalle der Sulfosalicylsäure in einige Kubikzentimeter des sauren Harnes und schüttelt um. Geringe Mengen von Eiweißstoffen werden durch allmählich auftretende Opalescenz, größere durch Trübungen und Niederschläge angezeigt. Man erhitzt endlich noch, damit keine Verwechslung mit Albumosen vorkommt; die Albumosen lösen sich.

Beurteilung.

Die Probe ist eine sehr empfindliche, zuverlässige und einfache, auch am Krankenbette leicht vorzunehmende und ist schon aus diesem Grunde recht zu empfehlen. Von verschiedenen Seiten wird sie als zu empfindliche Probe angesehen.

Bei Anwesenheit sehr geringer Eiweißmengen vergleicht man das Röhrchen mit dem gewöhnlichen Harn wie bei 1 erwähnt.

„Albumosen“ (ausgenommen „Deuteroalbumosen“) werden gefällt, lösen sich beim Erwärmen aber auf; ausgeschiedenes Eiweiß bleibt unverändert.

Alkalischer Harn wird mit Essigsäure angesäuert oder es müssen größere Mengen vom Reagens zugegeben werden.

Das Deutsche Arzneibuch V. läßt eine 10%ige Lösung von saurem sulfosalicylsaurem Natron verwenden. Meiner Ansicht nach ist die reine Sulfosalicylsäure vorzuziehen. Steinbrück wendet eine 10%ige Lösung des Salzes an und nimmt die Probe als Ring-Schichtprobe vor.

Bourceau empfiehlt eine Lösung von 3 T. Phenolsulfosäure, 1 T. Sulfosalicylsäure in 20 T. Wasser; zu 1 cem Harn gibt man 1 Tropfen vom Reagens.

¹⁾ Archiv Physiol. 1875. 10. 239.

²⁾ Brit. med. Journ. 1891. 837.

6. Probe mit Trichloressigsäure.

Man bringt in Harn einen kleinen Krystall von Trichloressigsäure oder gibt einige Tropfen einer 30%igen Lösung zum Harn. Es tritt an der Berührungsfläche entweder des Krystalles oder der Lösung mit dem Harn eine Trübung auf (Gross Stern-Fudakowsky, von A. Raabe, von N. Kowalewski wieder empfohlen).

Beurteilung.

Auch diese Probe ist eine sehr empfindliche; in uratreichen Harnen kann ebenfalls eine Trübung entstehen; man wendet deshalb immer verdünnten Harn an.

7. E. Spiegler¹⁾ Probe in der Abänderung nach A. Jolles.²⁾

Die Probe beruht auf der Bildung einer unlöslichen Eiweißquecksilberverbindung.

Man gibt zu 4 ccm des Reagenzgemesches (10 g Quecksilberchlorid, 20 g Bernsteinsäure und 20 g Chlornatrium in 500 ccm Wasser gelöst) 4–5 ccm des nötigenfalls zuerst filtrierten und mit 1 ccm 30%iger Essigsäure angesäuerten Harnes, und zwar in der Weise, daß keine Mischung der beiden Flüssigkeiten eintritt, sondern daß diese übereinander geschichtet bleiben. Bei Eiweißgehalt bildet sich sofort ein deutlicher, scharfer, weißlicher Ring, der besonders schön hervortritt, wenn man das Reagenzglas vor einen dunklen Gegenstand (dunklen Rockärmel) hält. Bei Mengen, die mit Essigsäure und Ferrocyankalium nicht mehr erkannt werden, entsteht der Ring nach ungefähr einer Minute.

Spiegler verwendet als Reagens eine Lösung von 8 g Quecksilberchlorid, 4 g Weinsäure und 20 g Glycerin in 200 ccm Wasser.

Beurteilung.

Diese Probe ist die schärfste, die wir besitzen; in Form der Ringprobe sind noch 0,002% Eiweiß nachweisbar; mit dieser Probe wird auch das normal im Harn vorhandene Eiweiß erkannt, so daß Harn die Reaktion häufig geben; nur in Verbindung mit dem Befunde der mikroskopischen Prüfung des Harnes oder eines Sedimentes darf der Ausfall der Probe begutachtet werden. Neuerdings wird sie als allzuempfindliche Probe von verschiedenen maßgebenden Fachgelehrten nicht mehr zur Anwendung empfohlen. Nur ein scharf abgegrenzter deutlicher Ring zeigt Eiweiß an, nicht eine diffuse Trübung oberhalb oder unterhalb der Berührungsstelle. Wenn nach dem Essigsäurezusatz zum Harn eine Trübung von etwa vorhandenen, durch Essigsäure fällbaren Substanzen eintritt, filtriert man nochmals; auch kann man zur Abscheidung der eben genannten Stoffe den Harn (10 ccm) mit einem Tropfen Salzsäure versetzen, filtrieren und über die Quecksilberlösung schichten (Buchner). Jod enthaltender Harn gibt einen Ring (Quecksilberjodid); die Fällung löst sich im Überschusse des Fällungsmittels. Chininhaltiger Harn würde ebenfalls eine Fällung veranlassen. Harn von Europäern in den Kolonien, die täglich Chinin nehmen, ist mit der Kochprobe auf Eiweiß zu prüfen.

„Hemialbumose“ gibt auch an der Berührungsstelle einen weißlichen Ring; verschwindet dieser beim Erwärmen und tritt beim Erkalten wieder auf, so haben wir es mit „Albumosen“ zu tun, da die Eiweißfällung beim Erwärmen noch intensiver wird. Xanthin wird ebenfalls gefällt, dieses wird aber bei der Hellerschen Probe nicht ausgeschieden.

Nach F. Glaser³⁾ ist es oft schwierig, die Flüssigkeiten derartig übereinander zu schichten, daß sie scharf getrennt bleiben, da ihr spezifisches Gewicht nicht sehr verschieden ist; es tritt deshalb manchmal kein scharf begrenzter Ring, sondern eine diffuse Trübung auf; es ist dann wohl zweckmäßiger, den Harn vorsichtig auf das Reagens zu schichten.

¹⁾ Wien. klin. Wochenschr. 1892. 5. 29; Zentralbl. klinisch. Mediz. 1893. 14. 49; Berl. Bericht. 1892. 25. 375.

²⁾ Zeitschr. physiol. Chem. 1895. 21. 306.

³⁾ Privatmitteilung.

Bemerkenswert, aber natürlich ist die Tatsache, daß im Harn, der Quecksilberverbindungen und geringe Eiweißmengen enthält, das Quecksilber aus seiner Verbindung durch das Eiweiß ausgefällt sein kann, so daß in solchem Harn, wenn er filtriert zur Quecksilberbestimmung verwendet wurde, Quecksilber gar nicht nachweisbar war. S. beim Nachweis des Quecksilbers.

E. Pollaci¹⁾ hat die Methode abgeändert und wendet folgendes Reagenzgemisch an:

1 g Weinsäure, 5 g Quecksilberchlorid, 10 g Chlornatrium in 100 ccm destilliertem Wasser und 5 ccm 40%igem Formaldehyd.

Die Probe wird als Ringprobe vorgenommen; es hat aber nur ein sich sofort bildender Ring pathologische Bedeutung, da auch bei normalem Harn im Verlaufe von 8—15 Minuten schwache Ringbildung eintreten kann. Empfindlichkeit 1:370000.

Amann verwendet eine Mischung von 10 g Quecksilberchlorid, 20 g Bernsteinsäure, 10 g Chlornatrium, 50 ccm Eisessig, 200 ccm Wasser und 250 ccm 90%igen Alkohol. Fürbringer, O. Mayer haben Citronensäure bei ihren Reagenzien. Nach Amand N. Ravold werden 20 g Quecksilberchlorid, 40 g Bernsteinsäure, 40 g Chlornatrium in 500,0 g Wasser gelöst und dieser Lösung noch 50 g einer gesättigten filtrierten Magnesiumsulfatlösung zugesetzt. Schichtprobe anstellen!

Außer diesen im vorstehenden angegebenen Methoden sind noch eine große Anzahl anderer Proben empfohlen, die im folgenden kurze Erwähnung finden sollen.

8. Fällung durch Metaphosphorsäure.

Versetzt man Harn mit einer konz. frischen Lösung von Metaphosphorsäure oder am besten mit einem erbsengroßen Stückchen Metaphosphorsäure, so entsteht bei Anwesenheit von Eiweiß ein weißer Niederschlag oder eine Trübung (Berzelius, W. C. Grigg, H. Dillner, C. Hindelang.²⁾)

L. Blum verwendet als Reagens eine Lösung von 10 g Metaphosphorsäure in 95 ccm Wasser, zu der noch 2—3 g Bleisuperoxyd und 0,05 g Manganchlorür in verd. Salzsäure gelöst zugesetzt werden.

Beurteilung.

Die Reaktion ist nach Versuchen von Penzoldt und von v. Noorden nicht ganz sicher, da auch eiweißfreie Harn Trübung geben können; die Probe erlaubt nicht unter 0,1% Eiweiß zu bestimmen. Die Säure ist in gut schließenden Gläsern aufzubewahren, da sie durch Wasseranziehung in gewöhnliche Phosphorsäure übergeht, die kein Eiweiß fällt; ich möchte die Probe zur Anwendung nicht empfehlen.

9. Rhodankali-Essigsäureprobe und Essigsäure-Sublimatprobe.

Beide Proben sind von C. Zouchlos³⁾ angegeben.

Das erste Reagens besteht aus 100 Teilen 10%iger Rhodankaliumlösung und 20 Teilen Essigsäure, das andere aus 1 Teil verdünnter Essigsäure und 6 Teilen einer 1%igen Sublimatlösung.

Ein tropfenweiser Zusatz von dem einen oder anderen Reagens bringt in eiweißhaltigem Harn Trübung hervor.

Beurteilung.

Die Rhodankali-Essigsäureprobe ist sicher und bequem; die andere Probe ist weniger empfehlenswert.

E. Ebstein⁴⁾ gibt an, daß in M. A. Hoefles⁵⁾ Buch Sublimatlösung erwähnt wird, die „wenn sie nicht zu sehr verdünnt ist, gewöhnlich jeden etwas saturierten Harn, wenn er auch kein Eiweiß enthält, trübt, wahrscheinlich durch Bildung von phosphorsaurem und schwefelsaurem Quecksilberoxyd“. Vom Sublimat als eiweißfällendem Mittel ist auch die Rede in dem Grundriß der inneren Klinik von H. E. Richter 1856.

10. Pikrinsäureprobe.

Man setzt eine kleine Messerspitze der Krystalle zu dem mit Essigsäure angesäuerten Harn und schüttelt; ein deutlich gelbflockiger Niederschlag zeigt Eiweiß an. Besser setzt man eine gesättigte Pikrinsäurelösung tropfenweise oder von einer Lösung aus 1 g Pikrinsäure und 1 g Citronensäure: 100 g Wasser gleiche Teile zum Harn. (G. Johnson, Galippe, H. Hager.)

Beurteilung.

Kreatinin, ein bei Fleischkost besonders reichlich vorhandener Harnbestandteil, wird durch Pikrinsäure in Form eines weißen bis weißlichgelben Niederschlages (pikrinsaures Kreatininkalium)

¹⁾ Boll. Chim. Farm. 1901. 40. 789.

²⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1881. 18. 205.

³⁾ Wien. allgem. mediz. Ztg. 1890. 1. 2.

⁴⁾ a. a. O.

⁵⁾ Chemie u. Mikroskopie am Krankenbett. Erlangen 1850.

ebenfalls gefällt, ebenso werden gefällt „Pepton“, Mucin, Harnsäure, Alkaloide (Chinin). Bei Anwendung der Pikrinsäure in Krystallen ist noch weitere Vorsicht geboten, da durch zu geringen Zusatz von Krystallen Spuren von Eiweiß nicht angezeigt werden und bei Anwendung größerer Mengen von Krystallen die Beurteilung insofern schwieriger wird, als die Krystalle sich nicht vollständig lösen und auch normale Harne eine schwache Opaleszenz zeigen.

11. Probe mit Asaprol, β -Naphthol- α -Sulfosäure (E. Riegler).

Man setzt zu 4–5 ccm Harn 1–2 Tropfen Salzsäure und 10 Tropfen einer 10%igen Asaprolösung oder man verwendet eine 10%ige Lösung mit 0,1 Volumen Salzsäure.

Ein anderes Reagens Rieglers besteht aus einer Lösung von 15 g β -Naphthalinsulfosäure in 300 ccm Wasser.

Auch in Substanz und in Tablettenform wird dieses Mittel empfohlen von F. Krauss, Landgraf, E. Fischer, Strunk und Budde.

Beurteilung.

Die Probe ist eine brauchbare. Die durch „Albumosen und Propeptone“ entstandene Trübung verschwindet beim Erhitzen und kommt beim Erkalten wieder zum Vorschein; filtriert man heiß die entstandene Fällung ab und trübt sich das Filtrat beim Erkalten, so sind neben Eiweiß auch „Albumosen“ vorhanden.

12. Barrals Probe, zuerst von E. Riegler empfohlen.

Eine 20%ige Aseptollösung (Orthophenolsulfosäure). Mit eiweißhaltigem Harne entsteht eine Fällung, bei der Schichtprobe ein weißer Ring.

13. Probe nach Bogomoloff-Wassilyew.

Lösung von 1 g Carminsäure in 2 g Wasser.

14. Carrez nimmt eine 33%ige Resorcinlösung. Schichtprobe: weißer Ring. A. Edelmänn empfiehlt diese neuerdings.

Saure Anilinfarben (Violett-schwarz, Natriumsalz der p-Phenylendiamin-azo- α -Naphthylamin-azo-1-Naphthol-4-Sulfosäure) gibt M. Heidenhain¹⁾ an. Vorsicht!

15. Owen Rees, Alménsche Probe.

Eine alkoholische, essigsäurehaltige Tanninlösung.

4 g Tannin, 8 ccm 25%ige Essigsäure und 190 ccm 40–50%iger Weingeist.

H. Tognetti verwendet eine salzsäurehaltige alkoholische Tanninlösung (1,5 g Gerbsäure in 100 ccm Alkohol), Christensen eine verdünnte Gerbsäurelösung.

Beurteilung.

Ist unbrauchbar, da normaler Harn damit auch Fällungen geben kann.

16. Phenolprobe (Mehu-Millard, Ilmow, Meymott-Tidy, Garrat, Colquhoun, Fuchs, Liebers, Eicke).

Man schichtet den Harn auf das Reagens (2 T. krystall. Phenol, 7 T. Eisessig, 22 T. Normallauge). (Millard.) 1 T. krystall. Phenol, 1 T. Eisessig und 2 T. 95%igen Alkohol wendet Mehu an; nach ihm werden 100 ccm Harn mit 2 ccm Salpetersäure und 10 ccm Reagens versetzt; das ausgeschiedene Eiweiß kann man sammeln und wägen.

Beurteilung.

Normaler Harn kann ebenfalls eine flockige Ausscheidung geben.

17. Ch. Tanrets (Bouchardat, Cardier) Reagens.

1,35 g Quecksilberchlorid werden mit möglichst wenig Wasser in 3,32 g Jodkalium gelöst, mit 60 ccm Wasser verdünnt und mit 20 ccm Eisessig versetzt. Man gibt das Reagens tropfenweise zum Harne bis zum Eintritte einer Trübung oder eines Niederschlages.

Beurteilung.

Es werden auch andere Stoffe gefällt; die Probe ist nicht zu empfehlen.

Cohen, Lugol verwenden eine Lösung von 1 g Jod, 2 g Jodkalium in 300 ccm 50%iger Essigsäure. Trübung, Niederschlag bei Anwesenheit von Eiweiß.

18. Sozjodolsäure in 10%iger alkohol. Lösung empfiehlt G. Guerin.

19. Kalium-, Natrium- oder Ammoniumpersulfat in 10%iger Lösung empfiehlt Strzyzowski, Eisenchlorid Haslam.

Man nimmt diese Reaktionen als Zonenreaktionen vor.

20. Formaldehyd nach Introna, Trétróp.

21. Chondroitinschwefelsaures Natron wendet Pons an.

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1902. 49. 437.

22. Y. Oguro fällt das Eiweiß in dem mit verdünnter Essigsäure angesäuerten Harn durch mit Natriumbisulfatlösung entfärbte und filtrierte alkohol. Jodlösung (1 T. Jod, 10 T. Alkohol).

23. O. Rosenbach schichtet Harn auf 5%ige Chromsäurelösung.

Auftreten eines trüben Ringes bei Vorhandensein von Eiweiß (Guérin, Kirk, Mandel). Raffaele Leone gibt eine Schichtprobe an mit einem Reagens aus 10g Kalium dichromat, je 100 Tropfen Schwefelsäure und Essigsäure in 100 ccm Wasser gelöst.

24. Corzo verwendet als Reagens eine Lösung von 1,0 Ammoniummolybdat und 4 g Weinsäure in 40 g Wasser. An Stelle von Weinsäure nimmt Jaworowski Citronensäure.

25. 1%ige Quecksilbersuccinimidlösung nach Alpers. Der Harn wird mit Salzsäure angesäuert.

26. Eine wässrige Lösung von Jodkalium-Quecksilbercyanid nach Gouver. Weiße Fällung mit Eiweiß.

27. Uranylacetat (2:100) nach Kowalewsky.

28. E. Rudeck empfiehlt eine Lösung von je 5 g Citronensäure und Abrastol in 90 g Wasser.

29. Eine optische Methode der Eiweißbestimmung bei Albuminurie mit Hilfe eines von der Firma C. Zeiss hergestellten Mikroskopes von Siedentopf und Zsigmondy gibt E. Rahlmann¹⁾ an. Es sei auf die Literatur verwiesen.

30. Potjan und Steffenhagen geben eine schon von A. Jolles früher veröffentlichte Eiweißprobe mit Chlorkalklösung und Salzsäure an.

II. Farbenreaktionen.

Diese Reaktionen kann man als weitere Bestätigung, daß die durch vorgenannte Reagenzien verursachten Fällungen aus Eiweiß bestehen, anwenden. Man nimmt hierzu das bei der Vorprobe oder das nach 2 erhaltene gut ausgewaschene Koagulum; wegen der Farbe desselben (Gallenfarbstoffe, Blut) können die Reaktionen nicht immer in Anwendung kommen.

1. Millonsche Reaktion.

Man erwärmt etwas Eiweiß mit Millons Reagens (Auflösen von 1 Teil Quecksilber in 1 Teil kalter rauchender Salpetersäure [spez. Gewicht 1,42] und Verdünnen mit 1—2 Teilen Wasser; von dem nach einigen Stunden gebildeten Niederschlage filtriert man ab; das Reagens enthält neben salpetersaurem Quecksilberoxyd salpetrigsaures Quecksilber); es entsteht beim Kochen eine rote Färbung des Eiweißes, auf der Anwesenheit der Tyrosingruppe im Eiweiß beruhend.

Beurteilung.

Die Reaktion kann durch Chloride und durch Ätherschwefelsäuren störend beeinflusst werden.

2. Biuretreaktion.

Fügt man zu einer eiweißhaltigen Flüssigkeit verdünnte Kali- oder Natronlauge im Überschuß zu oder wird das ausgeschiedene Albumin in Alkalilauge gelöst und zu der erwärmten Lösung tropfenweise 10%ige Kupfersulfatlösung (kein Überschuß) zugefügt, so wird nach dem Umschütteln die Flüssigkeit erst rosa, dann violett und zuletzt blau mit deutlichem rotem Stiche. Die Reaktion beruht auf der Anwesenheit von —CO-NH-Gruppen in bestimmten Bindungen im Eiweiß und auf der Bildung von Biuretkupferoxydkali F. Rose²⁾ und H. Schiff.³⁾

Ähnlich ist die Probe nach Brücke.

Beurteilung.

Diese Probe ist nur den Proteinsubstanzen eigen, doch können Arzneimittel, Santonin, Chinin infolge Bildung von Farbstoffen Eiweiß vortäuschen. Albumosen geben diese Reaktion schon in der Kälte.

3. Schwefelprobe.

Wenn man Eiweiß mit Lauge und Bleiacetat behandelt, so entsteht zuerst Braunfärbung und später eine schwarze Fällung von Schwefelblei (Anwesenheit von Cystingruppen im Eiweißmolekül). Lidow verwendet an Stelle von Bleiacetat Silbernitrat.

4. Xanthoproteinreaktion (Mulder), entdeckt von Fourcroy u. Vauquellin.

Eiweißlösung, mit konz. Salpetersäure erhitzt, wird infolge Bildung von Nitroderivaten (Anwesenheit von aromatischen Kernen, Tyrosin, Phenylanilin im Eiweiß.

¹⁾ Ann. f. Phys. 10. 1.

²⁾ Poggendorffs Annal. 1833. 28. 132.

³⁾ Berl. Bericht. 1896. 29. I. 298; Ann. Chem. Pharm. 1897. 299. 236; 1901. 319. 300.

molekül) zitronengelb gefärbt, mit Ammoniak oder Alkalihydrat übersättigt rotgelb (Salkowski-Rohde).

Das Ammoniak muß, mit konz. Salpetersäure versetzt, farblos bleiben, nur dann ist dieses verwendbar.

5. Furfurolreaktion.

- a) Eine mit 2 Tropfen einer 15–20%igen alkoholischen α -Naphthollösung und dann mit dem 4fachen Volumen konz. Schwefelsäure versetzte Eiweißlösung (man verwendet etwa 1 ccm) gibt beim Schütteln eine rubinrote bis violette Färbung; beim Verdünnen mit Wasser entstehen violette, in konz. Salzsäure mit der gleichen Farbe sich lösende Niederschläge (Molisch, Seegen).
- b) Mit konz. Schwefelsäure und wenig Zucker auf etwa 60° erwärmt, entsteht Rotfärbung (Schultze).
- c) Eine unter Erwärmen hergestellte Lösung von möglichst trockenem Eiweiß in Eisessig (oder in 1–2%iger Glyoxylsäure) nimmt auf Zusatz von 1½ Volumen konz. Schwefelsäure entweder sofort oder nach dem Erwärmen eine schöne violette Färbung (Anwesenheit von Tryptophan im Eiweißmolekül) und schwach grüne Fluoreszenz an (Hammarsten-Adamkiewicz-Hopkins).

6. Liebermannsche Probe.

Beim Erhitzen von Eiweiß (am besten vorher mit Alkohol und Äther behandelt) mit konz. rauchender Salzsäure entsteht eine violette Färbung (Anwesenheit von Tryptophan im Eiweißmolekül). Wurster verwendet konz. Salzsäure mit $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{10}$ Volumen konz. Schwefelsäure.

7. Reichelsche Probe.

Mit 2–3 Tropfen alkoholischer Benzaldehydlösung (oder Salicylaldehyd), der gleichen Menge verdünnter Schwefelsäure (1:1) und Ferrisulfatlösung (1 Tropfen) gibt Eiweiß eine blaue Färbung. Tryptophanreaktion.

8. Diazoreaktion (Petri). Man versetzt eine Eiweißlösung mit Soda und gibt 3–5 ccm einer Sodalösung zu, die einige Zentigramme Diazobenzolsulfosäure enthält (aus Sulfanilsäure frisch bereitet, s. Ehrlichsche Diazoprobe); es tritt eine kirschrote, beim Ansäuern orangerot werdende Färbung ein. (Reaktion auf Hystidin und Tyrosin (Pauly)).

III. Reaktionen mit Reagenzien im trockenen Zustande.

Diese Reaktionen, die am Krankenbette ausgeführt werden können, sind für den Arzt zur vorläufigen Orientierung immerhin angenehm; sie gewähren aber nicht absolute Sicherheit und bedürfen erst noch einer Bestätigung des Befundes durch eine der unter I. erwähnten Proben.

1. Probe mit Pavys Reagens.

Zu dem nicht zu konzentrierten Harn wird eines der weißen Scheibchen (Citronensäure), dann werden allmählich kleine Stückchen des gelben Scheibchens (Ferrocyanatnatrium) so lange zugesetzt, als sich die entstandene Trübung zu vermehren scheint.

2. Probe mit Merckschen Tabletten, von der Firma Merck in Darmstadt hergestellt.

3. Geißlers Eiweißreagenzpapier.

Streifen Filtrierpapier werden mit konz. Citronensäurelösung getränkt; andere Streifen werden mit 3%iger Sublimatlösung, die 12–15% Jodkalium zugesetzt enthält, getränkt und getrocknet. In 5 ccm des zu untersuchenden Harnes gibt man einen Streifen des sogen. Säurepapiers, dann einen solchen Sublimatpapier. Bei Anwesenheit von Albumin erfolgt Fällung oder Trübung.

Solche getränkte Papiere sind noch anderweitig empfohlen. Die Oliviers Reagenzpapiere sind mit sehr konz. Lösungen von Citronensäure, von Ferrocyanatnatrium, von Kaliumquecksilberjodid, von wolframsaurem Natrium getränkt oder die Papiere sind sogen. zusammengesetzte, mit Säure und Fällungsmittel getränkte (Pikrinsäure, wolframsaures Natrium, Kaliumquecksilberjodid + Citronensäure).

Von der chemischen Fabrik von Eugen Dieterich in Helfenberg werden Eiweiß- und Zuckerreagenzpapiere hergestellt, die sich in einem Etui befinden; eine genaue Gebrauchsanweisung ist beigegeben.

Beurteilung.

Zu diesen Reaktionen ist zu bemerken, daß der Harn gleich verdünnt anzuwenden ist, da auch Niederschläge von Uraten entstehen können. Mucin scheidet sich allmählich in durchsichtigen Wölkchen aus.

4. Stützische Kapseln.

Die Gelatine-Kapseln enthalten Quecksilberchlorid, Chlornatrium und Citronensäure. Man gibt den Inhalt der Kapsel in 3–4 ccm des Harnes, der nötigenfalls noch mit dem gleichen Teile Wasser verdünnt wird. Da im Überschuße vorhandenes Eiweiß den Niederschlag löst, so muß der Harn genügend verdünnt angewendet werden. Der bei Anwesenheit von Eiweiß erzeugte weiße Niederschlag ist Merkurialalbuminat, das in Kochsalzlösung bei Gegenwart einer Säure unlöslich ist.

Wahl der Methode bei der Prüfung des Harnes auf Eiweiß.

Wie schon erwähnt, darf man sich bei der Prüfung auf Eiweiß nie mit einer Methode zufrieden geben, da keine der Eiweißreaktionen allein unbedingt beweisend ist; auch möchte ich entschieden und ausdrücklich davor warnen, sich etwa nur auf die Anwendung der als empfindlichste Methoden zum Eiweißnachweis bezeichneten zu beschränken; gerade Verwechslungen mit den bekannten anderen Proteinen, außer dem dem Blute entstammenden Eiweiß, werden durch die Anwendung der schon lange im Gebrauche befindlichen altbewährten Proben vermieden, während durch diese allzuschärfen Verfahren, durch die neuen Eiweißreagenzien, auch Eiweißmengen und -arten gefällt werden, die unter Umständen klinisch bedeutungslos sind; ein solcher Befund darf auch niemals ohne die genaue mikroskopische Prüfung eines vorhandenen Sedimentes schon als pathologisch angesprochen werden.

Übrigens weise ich noch besonders auf den Umstand hin, daß in allen zweifelhaften Fällen, am besten stets, wiederholte Prüfungen des Harnes zu erfolgen haben; jede Überwachung hat für Gesunde und Kranke nur Wert, wenn sie sich über einen größeren Zeitraum erstreckt. Man wird deshalb am besten beraten sein, wenn man zuerst die Probe 5 ausführt und, im Falle diese positiv ausfällt, die Proben 1, 2 und 3 anreihet. Man gewöhne sich daran, stets ein Glas mit dem gleichen Harn als Vergleichsflüssigkeit und ein Glas mit Harn, der mit 10 Tropfen 30%iger Essigsäure versetzt ist, neben der Kochprobe, Hellerschen Probe und Ferrocyankalium-Essigsäureprobe aufzustellen. Die Gläser füllt man mit gleichen Harnmengen. Aus dem Ausfalle der Proben kann man unter Berücksichtigung des bei den einzelnen Proben Gesagten leicht schließen, ob der Harn pathologisches Eiweiß, Albumosen oder ob er nur sog. Nukleoalbumin, ob er diese in größerer oder geringerer Menge enthält, man kann sich über das Bestehen oder Nichtbestehen einer Albuminurie unterrichten. Nicht zu vergessen ist, worauf ich wiederholt hinweisen muß, die genaue mikroskopische Prüfung selbst der geringsten vorhandenen Trübung.

Würde sich, um kurz das bei den einzelnen Proben Gesagte zu wiederholen, bei der Sulfosalicylsäureprobe eine Trübung oder Fällung zeigen, so könnte sie durch Eiweiß, Albumosen, durch das durch Essigsäure fällbare Eiweiß veranlaßt sein. Ein Verschwinden der Trübung oder Fällung beim Erwärmen würde die Anwesenheit der Albumosen ergeben (s. diese). Das Vorhandensein des durch Essigsäure fällbaren Eiweißes würde sich bei der besonders anzustellenden oder, wie empfohlen, schon angestellten Probe ergeben; die Kochprobe endlich würde den Beweis liefern, ob Eiweiß oder Albumosen vorliegen, da bei dieser Probe nur Eiweiß gefällt wird; Albumosen werden auch durch die Hellersche Probe oder durch Ferrocyankalium-Essigsäure entdeckt werden.

Zur raschen Orientierung für den Arzt am Krankenbette mögen die Proben mit Reagenzien im trockenen Zustande in Anwendung kommen mit der Vorsicht, daß man den Ausfall mit den sogenannten genauen Eiweißreaktionen kontrolliert; doch möchte ich dem Arzte für seine Zwecke besonders die Anwendung der Sulfosalicylsäure, da diese in der Krystallform bequem mitzuführen ist, anempfehlen. Diese Probe ist empfindlich und genau; ihr negativer Ausfall schließt abnorme Albuminurie aus.

Die Farbenreaktionen kommen in der Praxis nicht in Betracht; sie sind als charakteristische Reaktionen der Eiweißstoffe überhaupt von Wert und können, wie bereits angeführt, zur weiteren Bestätigung, daß die erhaltenen Fällungen aus Eiweiß bestehen, Anwendung finden.

Es kann die Aufgabe zu lösen sein, in einem Harn Eieralbumin — wenn es sich um Simulation handeln soll — nachzuweisen oder von Albumin, Serumalbumin zu unterscheiden.

E. Salkowski¹⁾ gibt folgende unterscheidende Reaktionen an.

1. Beim Erhitzen zum Sieden trübt sich die Lösung weißlich und zwar stärker als die Serumlösung, eine Ausscheidung von koagulierte Eiweiß tritt jedoch nicht ein; sie erfolgt bei vorsichtigem Zusatz von Essigsäure. Die Ausscheidung ist nicht so flockig, wie beim Serumalbumin, sondern sieht etwas gequollen aus. Ein weiterer Zusatz von Essigsäure löst den Niederschlag nicht so leicht, wie beim Serumalbumin.

2. Man versetzt den Harn mit so viel reiner Salpetersäure (1,2 spez. Gew.), ohne zu erhitzen, daß eine starke Trübung oder Fällung eintritt, alsdann mit dem gleichen Volumen 96%igem Alkohol. Der natürliche Eiweißharn wird klar, der Eieralbuminhaltige trübt sich stärker, das Eiweiß oder ein Teil scheidet sich in Flöckchen aus. (Die Flüssigkeit gießt man weg, sie kann sich stürmisch erhitzen.)

¹⁾ Charité Annal. 23. Separatabdr. u. Praktikum der physiol. u. patholog. Chemie. A. Hirschwald, Berlin 1906.

3. Man schüttelt den Harn im Reagenzglas mit dem gleichen Volumen einer Mischung von 4 Vol. Äther und 1 Vol. Alkohol absolutus. Der natürliche Eiweißharn trennt sich von dem Äther ziemlich schnell ab. Harn und Äther erscheinen ganz klar, nur an der Berührungsgrenze findet sich meistens ein leichtes Häutchen. Beim eiweißhaltigen Harn entsteht ein dicklicher, mit Luftblasen vermischter Brei, aus dem sich der Äther nur sehr langsam klar abscheidet, zwischen dem Äther und dem Harn bleibt eine dickliche Zwischenschicht. Der Harn selbst erscheint trüb, nach längerem Stehen (am anderen Tage) findet man eine Abscheidung von Eiweiß am Boden des Reagenzglases.

4. Man gießt 10 ccm Harn in 100 ccm absol. Alkohol, filtriert das flockig ausgeschiedene Eiweiß nach etwa einer halben Stunde ab, breitet das noch stark alkoholflechte Filter auf einer Filtrierpapierunterlage aus und bringt das Eiweiß mit einem Spatel in ein Reagenzglas. Übergießt man es mit einigen Kubikzentimetern Wasser, so löst sich das natürliche Eiweiß bei starkem Schütteln vollständig oder so gut wie vollständig auf, das Eialbumin nicht oder doch nicht merklich. Erhitzt man die so erhaltene Lösung des natürlichen Eiweißes unter leichtem Ansäuern mit Essigsäure und Zusatz von etwas konzentrierter Kochsalzlösung, so scheidet sich mehr oder weniger reichlich koaguliertes Eiweiß aus.

Beurteilung.

Salkowski sagt, man kann die Frage, ob beim Nachweis von Eialbumin dieses dem Harn zum Zwecke der Täuschung zugesetzt worden ist, wohl unbedenklich bejahen, wenn auch von verschiedenen Beobachtern nach dem Genuß reichlicher Mengen von Eialbumin, namentlich rohem, sehr geringe Mengen von Eiweiß im Harn nachgewiesen worden sind, die sich durch die biologische Reaktion als Eialbumin charakterisierten.

Bei geringerem Eiweißgehalt als 0,2% können die Proben versagen. Nach meiner Ansicht wird auch vor allem die mikroskopische Prüfung berücksichtigt werden müssen; bei Hühnereiweiß kann man Platten und Fäden beobachten, die sich mit Eosin färben lassen; kennzeichnende Nierenepithelien usw. werden aber fehlen.

Nach E. Justin-Müller¹⁾ ist zum sicheren Nachweis eines Zusatzes von Eialbumin das etwas abgeänderte Maurelsche Reagens geeignet, aus 25 ccm 33%iger Natriumhydroxydlösung, 5 ccm 10%iger Kupfersulfatlösung, 70 ccm Essigsäure zusammengesetzt. 5 ccm des Harnes werden mit 5 ccm von dem Reagens vorsichtig unterschichtet, so daß deutlich abgesonderte Schichten bestehen; ist im Harn Ovalbumin vorhanden, so entsteht an der Berührungsstelle beider Schichten eine weiße Zone von koaguliertem Ovalbumin, beim Schütteln wird die Flüssigkeit trüb und setzt nach $\frac{1}{2}$ Stunde einen weißen Niederschlag ab, während die darüber stehende Flüssigkeit entfärbt und klar wird.

Ist pathologisches Eiweiß vorhanden, so kann an der Berührungsfläche eine geringe Fällung entstehen; sie löst sich aber beim Schütteln und die Flüssigkeit wird klar. Harn dürfen nicht mehr als $\frac{4}{100}$ pathologisches Eiweiß enthalten, weiter können uratreiche Harn einen milchigen Ring geben, der allerdings beim Erwärmen verschwindet. In solchen Fällen wird man den Harn verdünnen.

Als weitere ergänzende Methode wird die von P. Godfrin²⁾ empfohlen, beruhend auf der Beobachtung, daß pathologisches Harn-eiweiß in schwach saurer Flüssigkeit durch Kochsalz im Überschuß völlig, Eier-Eiweiß nur teilweise ausgefällt wird.

Mit diesem Nachweis haben sich Arbeiten beschäftigt von Gaillard, G. Tellerer, G. N. Pettriot, C. Barbe, Fredoux und Laporte.

Quantitative Bestimmung des Eiweißes.

Über die Anwesenheit größerer oder geringerer Mengen Eiweiß geben bereits die qualitativen Reaktionen Aufschluß; man wird bei häufigerer Vornahme von solchen Prüfungen bald nicht unschwer mit einer gewissen Sicherheit aus dem Ausfall der Reaktion die ungefähr vorhandene Menge des Eiweißes bestimmen lernen.

Nach Serkowski³⁾ erscheint es wichtig, das Verhältnis der Menge eines pathologischen Bestandteiles, besonders des Eiweißes, zur Menge des ausgeschiedenen Wassers in Betracht zu ziehen, als Norm 1 Ltr. Wasser angenommen Formel $\frac{a \cdot q}{1000}$, worin a = Eiweiß, q = 24stündige Harnmenge.

¹⁾ Journ. Pharm. 1918 [7] 18. 201; Chem. Centralbl. 1919. 90. I. 821.

²⁾ Journ. Pharm. et Chim. 1917 [7] 17. 14. 1918. 17. 480; Pharm. Centralh. 1917. 58. 40; Südd. Apoth.-Ztg. 1917. 57. 430.

³⁾ Semiotik des Harnes. S. Karger, Berlin 1905.

Bei Nephritis acuta beträgt die in 24 Stunden entleerte Harnmenge z. B. 200 ccm, der Harn enthält 5‰ Eiweiß; das Defizit des auf anderen Wegen ausscheidenden Wassers im Harn beträgt in diesem Falle etwa 800 ccm; während der Krankheit schwankt die in 24 Stunden entleerte Menge und steigt z. B. bis 400 ccm; dann wird die verhältnismäßige Ziffer bloß 2,5‰ Eiweiß aufweisen, im Verhältnis aber zur Menge des ausgeschiedenen Harnes kann $\frac{a \cdot q}{1000}$ sich nicht geändert haben,

weil $\frac{2,5 \cdot 400}{1000} = \frac{5,0 \cdot 200}{1000}$ oder die absolute Menge des Eiweißes im ersten und zweiten Falle ist = 1, es wechselt bloß die Wassermenge.

Dieser Koeffizient kann eine ernste prognostische Bedeutung haben und veranschaulicht den Krankheitsverlauf bei gleichzeitiger Berücksichtigung der absoluten, von 24stündiger Harnmenge abhängigen Eiweißmenge.

1. Gewichtsanalytische Bestimmung nach Scherer.

Das richtige Gelingen der Ausführung dieser Bestimmung ist keineswegs so einfach, als es den Anschein hat; das vollständige Koagulieren und somit die Ausscheidung alles Eiweißes hängt wesentlich von dem hierfür geeigneten Grade der Acidität, der Ionenkonzentration des Harnes ab; auch gelingt die Bestimmung am besten mit Harn, der nur 0,2–0,3‰ Eiweiß enthält. Ist der Harn reich an Albumin, was durch eine Vorprobe rasch festgestellt werden kann, dann wird er entsprechend verdünnt. Ist der Harn nicht klar, so ist er durch Filtrierpapier zu filtrieren. Ein Zusatz von Natriumchlorid begünstigt in vielen Fällen die vollständige und schöne Ausscheidung des Eiweißes.

Ausführung.

Man bringt 100 ccm des ursprünglichen oder bei höherem Eiweißgehalte von dem entsprechend verdünnten Harn in ein Becherglas, prüft die Reaktion und macht, im Falle der Harn nicht schon so sauer ist, diesen durch vorsichtigen Zusatz einiger Tropfen sehr verdünnter Essigsäure ganz schwach sauer (durch zu viel Essigsäure wird Eiweiß wieder gelöst). Zweckmäßig gibt man zum Inhalte im Becherglas noch etwa 10–20 ccm gesättigter Natriumchloridlösung. Man erhitzt den Harn im kochenden Wasserbade — das Becherglas mit dem Harn stellt man im Wasserbade auf einen darin befindlichen Dreifuß, Drahtdreieck mit Tonröhren überzogen, — 30 Minuten lang, bis eine großflockige Ausscheidung des Eiweißes und Klärung der darüber stehenden Flüssigkeit stattgefunden hat und kocht dann nochmals vorsichtig über freier Flamme auf. (Ist eine breiige Ausscheidung des Eiweißes erfolgt, so ist zu viel Eiweiß vorhanden und man beginnt den Versuch mit verdünntem Harn von neuem.) Ist noch keine vollkommene Abscheidung erfolgt, so kann man diese durch Zusatz von einem oder zwei Tropfen ganz verdünnter Essigsäure, die man am besten mit einem Glasstabe einbringt, und durch nochmaliges Kochen erreichen. Bei richtigem Arbeiten darf das Filtrat von der Eiweißfällung mit der Hellerschen Probe keine Reaktion auf Eiweiß mehr geben.

Der Niederschlag wird möglichst rasch, um das Antrocknen des Eiweißes an die Glaswand zu verhindern, auf einem vorher im Wägegglas bei 110–120° getrockneten und gewogenen Filter mit der Vorsicht gesammelt, daß man zuerst die Flüssigkeit durch das Filter filtriert, das im Becherglase zurückgebliebene Eiweiß nochmals mit heißem Wasser übergießt, umrührt und nun erst aufs Filter bringt, wobei am Becherglase haftende Eiweißreste mit Hilfe einer am Glasstabe befindlichen Gummifahne oder eines Stückchens Schlauches und heißen Wassers entfernt werden. Das Filter wird noch mit

heißem Wasser bis zum Verschwinden der Chlorreaktion und nachher mit Alkohol und Äther gewaschen, im Wägeglase bei 110—120° getrocknet und nach dem Wägen im Platintiegel vorsichtig unter Erhitzen der Wandseite des Tiegels verbrannt; die gewogene Asche (mit dem Eiweiß mitgerissene Phosphate) wird von dem gewogenen Eiweiß in Abzug gebracht. Der Rest ist Eiweiß, das auf 100 Teile ursprünglichen Harnes, auf die übergebene Menge oder auf die ganze Tagesmenge berechnet wird. Das ausgewaschene koagulierte Eiweiß kann man auch nach Kjeldahl behandeln und den Stickstoff desselben bestimmen. $\text{Gef. N} \times 6,25$ (richtiger 6,8) = Eiweiß. Das Eiweiß kann auch auf einem Goochfilter gesammelt werden.

Als bequeme Arbeitsweise wird von J. Bang folgende empfohlen: 50 ccm Harn, bei hohem Eiweißgehalt geringere Mengen, die mit Wasser auf 50 ccm ergänzt werden, werden mit 10 ccm der Acetatmischung, S. 412, versetzt; das Becherglas mit Inhalt wird in ein kochendes Wasserbad eingestellt. Nach einer halben Stunde filtriert man den Niederschlag ab usw.

Beurteilung.

Diese allerdings etwas umständliche Methode liefert richtige Resultate.

Nach A. Jolles kann die Abscheidung des Eiweißes leichter erreicht werden, wenn man diese unter Zusatz einer Mischung von 50 ccm 1%iger Essigsäure, 50 ccm Formol und 15 g Kochsalz vornimmt. 100 ccm Harn werden in einem Becherglase mit 5 ccm von dem Reagens versetzt und dann 30 Minuten im kochenden Wasserbade erhitzt, bis die Abscheidung des Eiweißes und die Klärung der obenstehenden Flüssigkeit erreicht ist. Man filtriert in bekannter Weise ab usw.

C. Péguier¹⁾ empfiehlt als Fällungsmittel eine Lösung von je 10 g krist. Karbolsäure und gepulverter Citronensäure in 20 g 95%igem Alkohol und beschreibt sein Verfahren.

H. Bellocq²⁾ bringt folgendes Verfahren in Vorschlag.

100 ccm Harn versetzt man mit 1 g citronensaurem Kalk und mit Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion und kocht solange, bis nur ein leichter, beim Wegnehmen des Kolbens von der Flamme verschwindender Schaum sich bildet. Den aus Eiweiß, Calciumphosphat, -urat, -oxalat bestehenden Niederschlag filtriert man ab, spritzt ihn vom Filter in ein Gläschen von etwa 40 ccm Inhalt und setzt 3 ccm Salpetersäure hinzu, wodurch nur Eiweiß ungelöst bleibt. Nach Zusatz von Alkohol — nach Verschwinden der Rötung in $\frac{1}{2}$ Stunde — filtriert man das Eiweiß in bekannter Weise auf einem gewogenen Filter ab und bringt es wie angegeben zum Wägen.

Um das Eiweiß bei jeder Reaktion — d. h. sauer muß der Harn sein — und vollständig zur Abscheidung bringen zu können, hat L. Devoto vorgeschlagen, dieses durch Ammoniumsulfat auszusalzen. In 100 ccm des sauer reagierenden Harnes (stark eiweißreicher wird ebenso wie bei der Schererschen Methode verdünnt) werden 75 g Ammoniumsulfat aufgelöst, die Lösung wird 30—40 Minuten in einem Dampftopf erhitzt und durch ein gewogenes Filter filtriert; man bringt auch hier die Asche in Abzug.

Noch weiter empfohlene Fällungsmittel haben keine Vorzüge vor den angegebenen.

Beurteilung.

Bei harnsäurereichen Harnen ist aber das Verfahren nach Devoto nicht zu gebrauchen, zumal bei geringem Eiweißgehalt, da Urate mit ausgefällt und gewogen werden.

2. Eine von A. Jolles³⁾ angegebene Bestimmung beruht auf folgender Voraussetzung.

Das abgeschiedene Eiweiß wird mit Permanganat in schwach saurer Lösung zu Harnstoff, auch zu Ammoniak und Kohlensäure oxydiert, der Stickstoff in einem Azotometer durch unterbromigsaures Natrium freigemacht und gemessen. Durch Multiplikation des Stickstoffes mit dem durch Versuche gefundenen Faktor 7,68 berechnet sich der Eiweißgehalt.

¹⁾ Répert. d. Pharm. 1920. 8. 226; Pharm. Centralh. 1921. 62. 100.

²⁾ Ann. chim. analyt. appl. 1904. 9. 384.

³⁾ Zeitschr. analyt. Chem. 1902. 41. 589.

3. Bestimmung durch Polarisation.

Ausführung.

Man bestimmt die Linksdrehung des schnell filtrierten, nötigenfalls mit etwas Blutkohle behandelten und filtrierten, durch den positiven Ausfall der qualitativen Proben als eiweißhaltig befundenen Harnes direkt und dann die etwa vorhandene Drehung des vom Eiweiß befreiten Harnes. Die Differenz ergibt den Eiweißgehalt. Liegt zuckerhaltiger Harn vor, so bestimmt man die Drehung des Harnes direkt und dann die des vom Eiweiß befreiten Harnes.

Die Entfernung des Eiweißes nimmt man in der S. 36 angegebenen Weise vor.

Eiweißlösungen drehen die Polarisationssebene ungefähr um ebenso viel nach links, wie Traubenzuckerlösungen gleicher Konzentration nach rechts. Dreht z. B. ein Harn 0,5° nach links, so beträgt der Eiweißgehalt in 100 ccm = 0,5 g. Dreht ein Harn direkt im 200 mm-Rohr (oder 189,4 mm-Rohr beim Gebrauche des Lippichschen oder Mitscherlichschen Apparates) + 2,9°, nach dem Entfernen des Eiweißes + 3,3°, so wäre der Gehalt an Zucker 3,3%, an Eiweiß 0,4%.

Beurteilung.

Das Verfahren gibt ungenaue Werte, da das Drehungsvermögen der verschiedenen Eiweißstoffe (Albumin, Globulin) ein verschiedenes ist — $[\alpha]_D$ für Albumin = 63,6°, für Globulin = 47,8° — und auch die Anwesenheit anderer Stoffe störend einwirken kann.

4. Die densimetrische Bestimmung des Eiweißes.

Das Prinzip dieses von Lang, Haebler und Bornhardt, Budde, Huppert und Zahor in Anwendung gezogenen, näher studierten und umgeänderten Verfahrens beruht darauf, daß man das spezifische Gewicht des Harnes vor und nach der Abscheidung des Eiweißes durch Koagulation mit dem Pyknometer genau bestimmt und die Differenz in dem spezifischen Gewichte mit der Zahorschen Zahl (400) multipliziert.

Th. Lohnstein¹⁾ hat diese Methode wesentlich abgeändert; das ausgeschiedene Eiweiß wird in einer bestimmten Menge einer Natronlauge und mit Wasser zu einem bestimmten Volumen gelöst, andererseits wird die gleiche Menge der Natronlauge zu dem gleichen Volumen verdünnt und von den beiden Lösungen das spezifische Gewicht mit dem genauen, von Lohnstein konstruierten Ariometer bestimmt. Aus der Differenz berechnet sich der Eiweißgehalt.

Ausführung.

Aus 50 ccm Urin wird das Eiweiß durch Koagulation, wie angegeben, abgeschieden, die überstehende Flüssigkeit erst für sich durch das Filter filtriert, das abgesetzte Eiweiß mit heißem Wasser unter Umrühren gewaschen, die Flüssigkeit wieder filtriert und mit dem Eiweißniederschlag nochmals in der schon angegebenen Weise verfahren; schließlich bringt man das Eiweiß auf das Filter und wäscht mit heißem Wasser gut aus.

Den Filtrierückstand, das Eiweiß, spritzt man, was sehr einfach zu bewerkstelligen ist, sogleich mit der Spritzflasche mit kleinen Mengen Wassers vollständig in das Becherglas, in dem man die Abscheidung vornahm, gibt dazu genau abgemessen 5 ccm einer konz. Natronlauge (1,15—1,20 spez. Gew. = etwa 15%) und löst nötigenfalls unter gelindem Erwärmen im Wasserbade das Eiweiß auf. Nach dem Abkühlen bringt man diese Lösung am besten mit einem Kapillartrichter in ein Meßkölbchen von 50 ccm Inhalt, dessen Hals eine lichte Weite von höchstens 3 mm haben soll, spült die dem Becherglase noch anhängenden Reste der Eiweißlaugenlösung vorsichtig mit kleinen Mengen Wassers nach und füllt schließlich unter Umschütteln zum Zwecke gleichmäßiger Mischung bis zur Marke unter Einhaltung der Temperatur, bei der das Meßkölbchen geeicht wurde, auf. Ein zweites Meßkölbchen, oder wenn man nur über eines verfügt, das von der Eiweißlösung mit dem gleichen Trichter entleerte — die Eiweißlösung wird in einem trockenen Becherglase verwahrt, das sofort mit Uhrglas bedeckt wird — wird nach dem Reinigen mit destilliertem Wasser mit genau 5 ccm der gleichen Natronlauge gefüllt, destilliertes Wasser hinzugegeben und nach dem Umschütteln genau zur Marke aufgefüllt usw. In den beiden Lösungen (also Eiweißlösung in Lauge und Lauge für sich verdünnt) bestimmt man mit dem Lohnstein'schen Präzisionsurometer (S. 305) das spezifische Gewicht, nachdem man die Gefäße mit den beiden Lösungen 5—10 Minuten in ein Wasserbad bei etwa 15° eingestellt hatte.

Multipliziert man ihre Differenz mit 0,400, so erhält man den gesuchten Eiweißgehalt in Prozenten.

Bei den spezifischen Gewichtsbestimmungen liest man zweckmäßig auch die Temperaturen ab. Ist t_1 die Temperatur der Eiweiß-Laugenlösung, t_2 die der verdünnten Natronlauge, so hat man zwischen 15° und 20° C. von der Differenz der spezifischen Gewichte (s_1 und s_2) noch den Betrag $\frac{t_2 - t_1}{5}$ in Abzug zu bringen.

Betrag $\frac{t_2 - t_1}{5}$ in Abzug zu bringen.

¹⁾ Archiv Physiol. 1895. 59. 479 und nach übersandtem Separatabdrucke aus dem Medizinalkalender 1901.

Beispiel: $s_1 = 1017,8$ $t_1 = 18^\circ \text{C.}$
 $s_2 = 1016,5$ $t_2 = 18,5^\circ \text{C.}$

$$s - s_2 = 1,3; \text{Temperaturkorrektur} = \frac{0,5}{5} = 0,1;$$

korrigierte Differenz der spezifischen Gewichte $1,3 - 0,1 = 1,2$.

Eiweißgehalt: $1,2 \times 0,400 = 0,48\%$.

Um die Bestimmung für kleinere Eiweißmengen genauer zu gestalten, verwendet man anstatt der 50 ccm Urin das 2-, 3- bis 10fache und verfährt genau, wie angegeben; man hat nur die nach obiger Rechnung erhaltene Eiweißmenge durch die entsprechende Zahl zu dividieren (also bei Anwendung von 100 ccm Harn durch 2, von 250 ccm Harn durch 5), um den richtigen Eiweißgehalt zu erfahren.

Beurteilung.

Ich habe die Probe mit anderen verglichen und sie für brauchbar befunden. Sie ist aber unständlicher wie I.

5. Annähernde Bestimmungsmethoden für klinische Zwecke.

Es ist auch bei der Vornahme der genauen quantitativen Bestimmungsmethoden von Wert, den Eiweißgehalt des Harnes annähernd zu kennen.

Hiezu, sowie für klinische Zwecke überhaupt sind verschiedene derartige Verfahren in Vorschlag gebracht worden; zu bemerken ist, daß man mit jedem nach einiger Übung nicht un schwer die vorhandene ungefähre Menge Eiweiß schätzen lernen kann.

a) Die einfachste Methode wäre allerdings die der Abschätzung des bei der Kochprobe ab geschiedenen Eiweißkoagulums nach Seifert und Müller. Man läßt 12 Stunden ruhig stehen

Ein kompaktes Koagulum der ganzen Harnmenge	etwa 2—3%
„ solches über die Hälfte	1 %
„ Koagulum zu $\frac{1}{2}$	0,5 %
„ $\frac{1}{3}$ Volumen einnehmendes Koagulum	0,25 %
„ $\frac{1}{10}$ Volumen „	0,1 %
„ Koagulum nur in der untersten Wölbung des Glases	0,05 %
Eine Trübung, weniger als	0,01 % Eiweiß

Beurteilung.

Der Ausfall dieser Prüfung kann selbstverständlich nur erkennen lassen, ob größere oder geringere Eiweißmengen vorhanden sind. Da der Niederschlag von verschiedener Dichte sein kann, sind Fehler unvermeidlich. L. Lichtwitz hält sie aber als genügend für die Praxis und geeigneter wie die Esbachsche.

b) Die annähernde Bestimmung nach Roberts¹⁾ und Stolnikoff²⁾, abgeändert von O. Hammarsten und J. Brandberg.³⁾

Diese beruht auf der Erfahrung, daß bei der Eiweißprobe nach Heller die Ringbildung um so früher eintritt, je eiweißreicher die Flüssigkeit ist. Nach Ablauf von 2—3 Minuten erscheint der Ring schwach, aber deutlich, wenn in 100 Teilen Harn 0,0033 g Eiweiß vorhanden ist. Aus der zur Erzeugung der Reaktion innerhalb der angegebenen Zeit notwendigen Verdünnung des zu prüfenden Harnes wird der Eiweißgehalt des unverdünnten Harnes, und zwar in der unten angegebenen Weise, berechnet.

Ausführung.

Man bringt in eine Anzahl Reagenzgläser, hinter denen ein schwarzer Hintergrund (Glanz-papier) sich befindet — man kann die S. 413 erwähnten, von Hegershoff hergestellten wählen — mit einer Pipette, ohne die Glaswandungen zu benetzen, eine etwa 1 cm hohe Schicht konzentrierter Salpetersäure und fügt mit einem in eine sehr feine Spitze ausgezogenen Glasröhrchen etwa das gleiche Volumen des eiweißhaltigen unverdünnten und des verschieden verdünnten Harnes (1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5) mit der Vorsicht zu, daß keine Mischung der beiden Flüssigkeiten eintritt; man verfolgt mit der Uhr in der Hand das Eintreten eines eben sichtbaren bläulich weißen Ringes und legt die Probe, bei der die Ringbildung innerhalb 2—3 Minuten eintritt, für die Berechnung zugrunde.

Tritt bei einer der angegebenen Verdünnungen der Niederschlag oder der Ring sofort auf, so ist der Harn stärker zu verdünnen; man stellt sich dann von dem zu prüfenden Harn eine

¹⁾ The Lancet 1876. I. 313.

²⁾ Jahresber. f. Tierchem. 1877. 6. 148.

³⁾ Ebenda 1881. 10. 265.

10fache Verdünnung her; von dem Harn mißt man 10 ccm mit einer Pipette in einen 100 ccm fassenden Meßkolben und füllt bis zu 100 ccm mit destilliertem Wasser auf. Mit dieser Verdünnung stellt man die erste Probe an; erscheint der Ring zu früh, dann ist der Harn noch weiter zu verdünnen; man mißt in Reagenzgläser je 10 ccm destilliertes Wasser, läßt hiezu der Reihe nach je 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 usw. ccm des 10fach verdünnten Harnes zufließen und mischt. Mit diesen Verdünnungen stellt man in der angegebenen Weise die Ringprobe an und beobachtet, welche Probe den Ring etwas zu früh und welche diesen etwas zu spät gibt. Es trete z. B. in der Probe, die 5 ccm des 10fach verdünnten Harnes in 10 ccm Wasser enthielte, die Ringprobe zu früh, in der mit 6 ccm aber zu spät ein; es liegt der richtige Wert also zwischen diesen beiden. Nun wird man in 8 Gläser mit 10 ccm Wasser je 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8 ccm des 10fach verdünnten Harnes geben und mit diesen Verdünnungen die Ringprobe vornehmen. Es trete jetzt die Trübung rechtzeitig bei 5,5 ccm ein. Der Berechnung des Eiweißgehaltes in 100 ccm liegt folgende einfache Gleichung zugrunde:

$$\frac{10 + V}{30 \cdot V} \cdot V = \text{Volumen des nötigen 10fach verdünnten Harnes, das zu den 10 ccm Wasser zugesetzt wurde; im Beispiel 5,5.}$$

$$\frac{10 + 5,5}{30 \cdot 5,5} = \frac{15,5}{165} = 0,0933\% \text{ Eiweiß.}$$

Die Zahl 30 trägt der Verdünnung Rechnung, da immer in 100 ccm der Mischung, mit der die Reaktion eintritt, 0,0033 g Eiweiß vorhanden sind.

In einer ähnlichen Weise verfährt auch Mittelbach.¹⁾

Beurteilung.

Daß die erhaltenen Resultate keine absolut genauen sein können, liegt auf der Hand; doch vermag die Methode in der Praxis für schnelle Vergleichsanalysen immerhin Aufschluß zu geben und ist zu empfehlen; jedenfalls ist mit dieser Methode der Eiweißgehalt rascher und genauer zu bestimmen, wie mit der Esbachschen Probe, zumal wenn man sich darauf eingearbeitet hat.

c) Eiweißbestimmung nach O. Mayer.²⁾

Prinzip.

Diese Bestimmungsmethode beruht auf dem gleichen Prinzip, wie die von Brandberg u. Mittelbach abgeänderte Methode nach Roberts und Stolnikoff. In Anwendung kommt aber eine in ihrer Zusammensetzung von dem Spiegler-Jollesschen Reagens etwas verschiedene Lösung. Bei einer Verdünnung von 1:100000, entsprechend 0,001% Eiweiß, bildet sich beim Zusammenbringen von Reagens und Harn (Schichtprobe) an der Grenze beider Flüssigkeiten nach Ablauf von etwa 2—3 Minuten vom Beginne des Zufließenlassens an gerechnet, ein scharf begrenzter, weißlicher Ring.

In eiweißreicherem Harn wird der Ring schon früher sichtbar; man verdünnt dann je nach dem Ausfalle der Vorprobe den Harn mit einer gemessenen Menge Wasser, bis die Reaktion in der genannten Zeit eintritt und berechnet aus dem Verdünnungsgrade den Gehalt an Eiweiß, der mit Hilfe der Tabelle leicht gefunden wird.

Notwendige Lösung.

10 g Sublimat, 25 g Citronensäure und 65 g Chlornatrium werden in 500 g heißem Wasser gelöst; die Lösung wird nach mehrtägigem Stehen filtriert; sie besitzt ein spezif. Gewicht von 1,113, so daß auch ungewöhnlich schwerer Harn glatt darüber geschichtet werden kann; doch müssen die meisten Harn, die eiweißhaltig sind, wegen der Empfindlichkeit der Probe recht beträchtlich verdünnt werden.

Ausführung.

Etwa 5 ccm Reagens werden in konischen Gläschen³⁾ langsam und vorsichtig aus fein ausgezogener Pipette mit etwa 5 ccm Harn überschichtet; man verfährt hier in ähnlicher Weise wie nach der Methode b); man verfolgt mit der Uhr das Eintreten des scharf begrenzten weißlichen Ringes.

Um am schnellsten zum Ziele zu gelangen, bereitet man die mit * bezeichneten Verdünnungen und erfährt aus dem Ausfalle der Schichtprobe die Grenzen, innerhalb welcher sich der Gehalt an Eiweiß bewegt.

Angenommen, der Harn lasse bei der qualitativen Prüfung (Kochprobe) nur Spuren von Eiweiß erkennen, so wird die Ringprobe nach Ablauf von 1½—2 Minuten oder nur schwach eintreten; es ist dann Eiweiß unter 0,001% vorhanden. Ferner wird man bei leichter Trübung der Kochprobe 5 ccm Harn im Becherglase mit 20 ccm Wasser verdünnen und mit einem Teile dieser

¹⁾ Prag. med. Wochenschr. 1898. Nr. 30. 31.

²⁾ Südd. Apoth.-Ztg. 1907. 47. 350; Zeitschr. anal. Chem. 1919. 58. 337.

³⁾ Von der Firma Johannes Greiner in München zu beziehen.

Mischung die Schichtprobe ausführen; entsteht die Zone gleich nach dem Zusammenbringen der Flüssigkeiten, so enthält der Harn erheblich mehr als 0,005% und man gehe zur nächsten mit * bezeichneten Verdünnung über. Zeigen sich schließlich bei der Kochprobe flockige Ausscheidungen, so mißt man mit der Pipette 5 ccm Harn in ein Becherglas ab und läßt aus der Bürette 45 ccm Wasser zufließen. Bei den weiteren Verdünnungen mißt man diesen zehnfach verdünnten Harn mit der Pipette ab und vermischt im Reagiercylinder mit der nötigen Menge Wasser aus jener Bürette. Im übrigen verfährt man in der aus der Tabelle ersichtlichen Weise.

Verdünnung	Herstellung		% Eiweiß
*1 fach	Unverdünnt		0,001
2 "	4 ccm Harn	+ 4 ccm Wasser	0,002
3 "	3 " "	+ 6 " "	0,003
4 "	2 " "	+ 6 " "	0,004
*5 fach	5 ccm Harn	+ 20 ccm Wasser	0,005
6 "	5 " "	5 fach + 1 " "	0,006
7 "	5 " "	" + 2 " "	0,007
8 "	5 " "	" + 3 " "	0,008
9 "	5 " "	" + 4 " "	0,009
*10 fach	5 ccm Harn	+ 45 ccm Wasser	0,01
20 "	5 " "	10 fach + 5 " "	0,02
30 "	2 " "	" + 4 " "	0,03
40 "	2 " "	" + 6 " "	0,04
50 "	2 " "	" + 8 " "	0,05
60 "	2 " "	" + 10 " "	0,06
70 "	2 " "	" + 12 " "	0,07
80 "	2 " "	" + 14 " "	0,08
90 "	2 " "	" + 16 " "	0,09
*100 fach	5 ccm Harn	10 fach + 45 ccm Wasser	0,1
150 "	4 " "	100 fach + 2 " "	0,15
200 "	4 " "	" + 4 " "	0,2
250 "	4 " "	" + 6 " "	0,25
300 "	2 " "	" + 4 " "	0,3
350 "	2 " "	" + 5 " "	0,35
400 "	2 " "	" + 6 " "	0,4
450 "	2 " "	" + 7 " "	0,45
*500 fach	10 ccm Harn	100 fach + 40 ccm Wasser	0,5
550 "	10 " "	500 fach + 1 " "	0,55
600 "	10 " "	" + 2 " "	0,6
650 "	10 " "	" + 3 " "	0,65
700 "	10 " "	" + 4 " "	0,7
750 "	10 " "	" + 5 " "	0,75
800 "	10 " "	" + 6 " "	0,8
850 "	10 " "	" + 7 " "	0,85
900 "	10 " "	" + 8 " "	0,9
950 "	10 " "	" + 9 " "	0,95
1000 "	10 " "	" + 10 " "	1,0

Beurteilung.

Es gilt für diese Methode das bei dem Verfahren b) Gesagte.

d) Die Senatorsche Essigsäure-Ferrocyankaliumprobe zur quantitativen Bestimmung von Eiweiß nach Th. Lohnstein.¹⁾

Prinzip.

Diese Senatorsche Probe beruht darauf, daß 4—5 ccm einer Eiweißlösung vom Eiweißgehalte 0,01%, mit etwa $\frac{1}{5}$ ihres Volumens konzentrierter Essigsäure versetzt, auf Zusatz von 1 Tropfen einer 5%igen Ferrocyankaliumlösung eine diffus stark ausgesprochene Opaleszenz geben.

¹⁾ Archiv Physiol. 1895. 59. 479.

Notwendige Lösung.

Man stellt eine Eiweißlösung dadurch her, daß man natürliches Hühnereiweiß, das einen Eiweißgehalt von 11–13% hat, durch destilliertes Wasser auf das 6fache Volumen bringt und filtriert; hierbei findet ein solcher Eiweißverlust auf dem Filter statt, als ob die ursprüngliche Lösung nur eine Konzentration von etwa 10% gehabt hätte. Verdünnt man das Filtrat einer mit dem 5fachen Volumen destillierten Wassers versetzten Menge natürlichen Hühnereiweißes auf das 165fache, so hat man eine Eiweißlösung, deren Eiweißgehalt mit einer gewissen Annäherung 0,01% beträgt. Übrigens erhält man nach mehrmaliger Prüfung mit einer 0,01%igen Eiweißlösung eine hinreichende Übung in der Beurteilung des Grades der Opaleszenz, um für annähernde Zwecke auch ohne Vergleichslösung auszukommen.

Ausführung.

Man verdünnt eine Probe des zu untersuchenden Urins so, daß eine Probe dieser Verdünnung im Reagenzglase — man bedient sich gleich dicker Reagenzgläser — mit $\frac{1}{5}$ Volumen konz. Essigsäure und 1 Tropfen 5%iger Ferrocyaniumlösung versetzt, die gleiche Opaleszenz gibt, wie dieselbe Menge der 0,01%igen Normallösung in gleich dickem Reagenzglase mit derselben Menge der Reagenzien behandelt. War hierbei eine n -fache Verdünnung des Urins notwendig, so betrug der Eiweißgehalt desselben $p = n \times 0,01$.

Beurteilung.

Die Methode gibt nach Lohnstein für die Zwecke der klinischen Praxis brauchbare Resultate.

e) Eiweißbestimmung nach O. Rößler.¹⁾

Prinzip.

Das Verfahren beruht auf dem Messen der Höhe des trüben Ringes oder der Zone, die beim Schichten von Harn auf verdünnte Essigsäure, die mit 2–3 Tropfen des Reagens von Spiegler-Jolles (S. 416) versetzt ist, entsteht.

Bei sehr großen Mengen von Eiweiß versagt die Methode, es muß dann eine entsprechende Verdünnung des Urins vorgenommen werden.

Ausführung.

Den filtrierten Harn schichtet man vorsichtig auf 5 cm verdünnte Essigsäure, die 3 Tropfen des Reagens nach Spiegler-Jolles enthält. Je mehr Eiweiß vorhanden ist, desto schneller und um so stärker wird die weiße Zone der Quecksilbereiweißverbindung eintreten, deren Höhe man stets in der gleichen Zeit (nach 10 Minuten) und in gleichweiten Reagenzgläsern mit Hilfe eines Zirkels abnimmt und die man auf eine gerade Linie auftragen kann.

Da die Höhe der Zone in direktem Verhältnis zum jeweiligen Eiweißgehalte des Harnes steht, so erhält man, wenn man den Harn einer Person in gleichen Zwischenräumen prüft, ein Bild der täglichen Eiweißschwankungen in Form einer Kurve und diese zeigt deutlich die Einwirkung der Ruhe und Bewegung, von Bädern usw.

Kußmaul verwendete diese Methode, wobei der Harn stets genau mikroskopisch kontrolliert wurde, in folgender Weise:

1. Tag. Bestimmung des Eiweißes bei möglichster Ruhe des Patienten.
2. Tag. Bestimmung des Eiweißes, nachdem der Patient in der Ebene gegangen war.
3. Tag. Bestimmung des Eiweißes nach etwa zweistündigem mäßigem Bergsteigen des Patienten.

Es wurden in solchen Fällen nebenstehende Eiweißhöhen gefunden (Fig. 63).

Wie aus den verschiedenen Eiweißhöhen zu ersehen ist, verursacht Bewegung eine vermehrte Eiweißabscheidung, die schon bei eben beginnender Erkrankung der Niere mit dieser Methode mit großer Sicherheit zu erkennen ist. Ist es schon da möglich, Nierenkrankheiten im Anfangsstadium festzustellen, so läßt sich auch noch das Vorhandensein von Eiweiß aus der Niere neben anderem Eiweiß, das auf Sperma, auf Spaltungsprodukte des Schleims, auf Eiter usw. zurückzuführen ist, erkennen.

f) E. Riegler²⁾ gründet auf die vollständige Fällung des Albumins durch ein Gemisch gleicher Teile Asaprol und Citronensäure eine annähernde Bestimmungsmethode des Eiweißes. In den Zylinder (Fig. 64) gibt man von dem Gemische (dem Reagens) so viel, als der zum Apparate gehörende Löffel faßt. Man füllt bis A mit Wasser, schüttelt, um das Reagens zu lösen, und gießt dann bis U Harn in den Zylinder. Man verschließt mit dem Kautschukstopfen und dreht den Zylinder zehnmal langsam um. Nach 24stündigem Stehen gibt die Zahl des Teilstriches am Zylinder, den der Niederschlag erreicht, die Gramme Albumin in einem Liter Harn an. Das Asaprolreagens kann auch als 10%ige Lösung angewendet werden.

¹⁾ Deutsch. med. Wochenschr. 1903. 29. 335; Zentralbl. f. Harn- u. Sexualorg. 5. Heft 6.

²⁾ Apoth.-Ztg. 72. 89.

Beurteilung.

Die Methode (f) ist, wie alle anderen ähnlichen, selbstverständlich keine exakte; sie wird aber für den Arzt zur Orientierung bei vergleichenden Versuchen immerhin brauchbaren Aufschluß geben.

g) Bestimmung nach G. Buchner.¹⁾

Prinzip.

Aus eiweißhaltigem Harn wird durch Kochen, durch nachfolgenden Zusatz von einigen Tropfen Salpetersäure und von der nötigen Menge gesättigter Kochsalzlösung das Eiweiß aus-

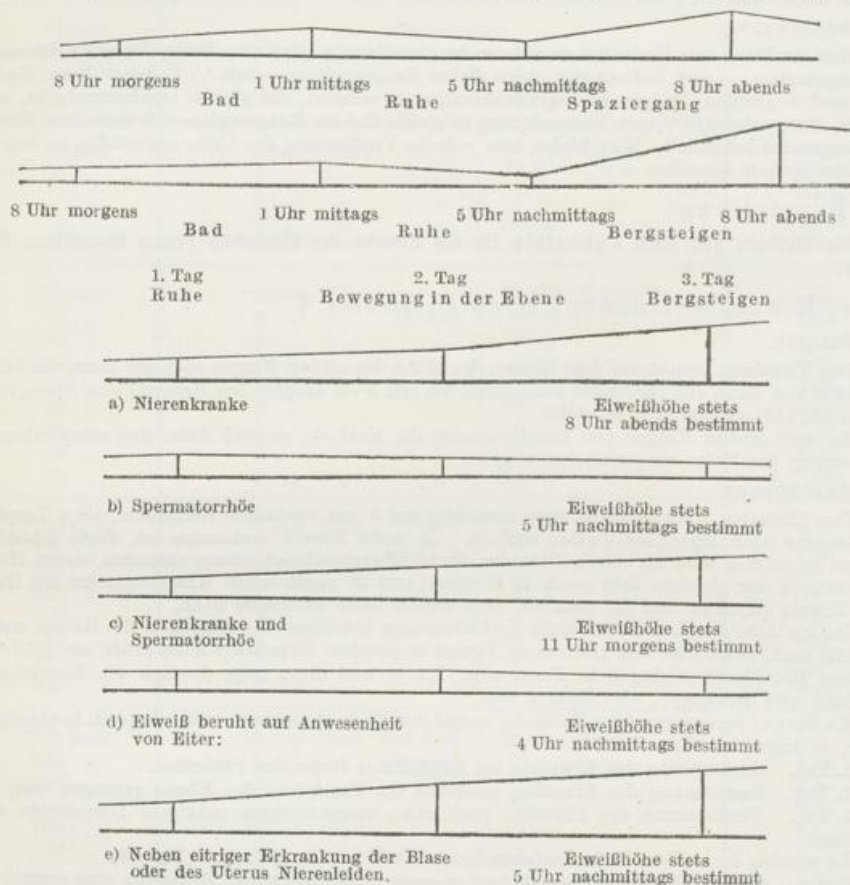


Fig. 63.

geschieden; dieses Eiweiß setzt sich dicht und gleichmäßig in einer Stunde ab; aus der Höhe dieser Eiweißschicht läßt sich der Eiweißgehalt des Harnes im Albuminometer ermitteln. Es kommen Harn mit 0,1–3,0‰ Eiweiß in Betracht. Nach weiteren Mitteilungen des Verf. dürfen eiweißreichere Harn nicht einfach mit Wasser, z. B. auf das doppelte Volumen verdünnt und das Resultat mit 2 multipliziert werden; das gleiche gilt von der Kochsalzlösung als Verdünnungsmittel; es spielt beim Absetzen und Zentrifugieren des abgeschiedenen Eiweißes die Viskosität des Harnes eine große Rolle. Wenn eine Verdünnung vorzunehmen ist, dann verdünnt man mit dem gleichen Harn, aus dem vorher das Eiweiß durch Kochen entfernt worden ist.

Ausführung.

Man bringt in das Reagenzrohr genau 8 cem (Marke 1) klaren filtrierten Harn und erhitzt diesen vorsichtig zum Kochen; sodann setzt man 2–3 Tropfen Salpetersäure zu (Marke 2) (bei

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1906. 53. 1167; der Apparat ist von den Vereinigten Fabriken für Laboratoriumsbedarf, Berlin N., Chausseest. 3, zu beziehen.

alkalischem Harn selbstverständlich soviel, daß deutlich saure Reaktion eintritt) und 2 ccm (Marke 3) gesättigte Kochsalzlösung; hierauf mischt man sorgfältigst durch Umschütteln oder Umrühren mit einem Glasstäbchen; nun gießt man unter Umschütteln den Inhalt der Kochröhre in den Albuminimeter, der in den Kork eingestellt wird. Man notiert die Zeit und befördert das Absetzen des Eiweißes durch öfteres gelindes Aufstoßen des Albuminimeters. Genau nach einer Stunde liest man mit Hilfe der Lupe die Höhe der abgesetzten Eiweißschicht ab. Jeder ccm = $1,0\%$ Eiweiß, $0,1$ ccm = $0,1\%$.

Wenn sich in einzelnen Fällen das Eiweiß nicht zusammenhängend absetzt, wenn sich voneinander getrennte Flocken bilden, dann rührt man mit einem dünnen Glasstäbchen vorsichtig um oder führt mit dem Albuminimeter rotierende Bewegungen aus.

Setzt sich nach 1 Stunde kein Eiweiß ab, ist nur eine Opaleszenz oder minimale feinflockige Ausscheidung zu bemerken, dann enthält der Harn unter $0,1\%$ Eiweiß, sofern es sich um Eiweiß und nicht um die mucinähnliche Substanz handelt, die ähnliche Trübung veranlassen, die man aber vorher in bekannter Weise entfernen kann.

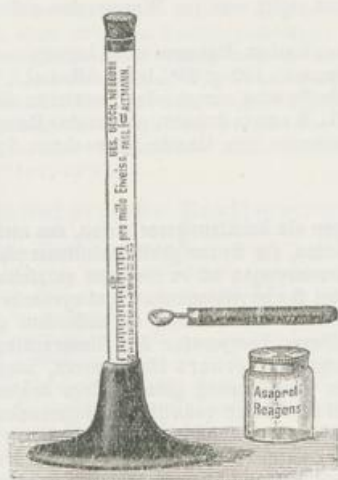


Fig. 64.

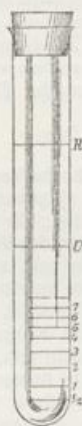


Fig. 65.

Beurteilung.

Nach seinen vielfährigen Erfahrungen und Versuchsergebnissen glaubt Buchner diese Art der Eiweißbestimmung für klinische Zwecke empfehlen zu können. Die nicht immer gleiche Dichte der Fällung wird natürlich auch hier die unvermeidlichen Fehler bedingen.

R. v. Hoeßlin¹⁾ verwendet besondere, von J. Greiner in München (Mathildenstraße) zu beziehende graduierte Röhren, in die der gekochte Harn (10 ccm mit einigen Tropfen Essigsäure angesäuert) gegossen und in denen zentrifugiert wird.

h) Bestimmung nach Esbach.²⁾

Prinzip und notwendige Lösung.

Aus der Höhe eines erhaltenen Eiweißniederschlags wird nach einer empirischen Skala der Gehalt des Harnes an Eiweiß geschätzt.

Das Esbachsche Reagens, mit dem das Eiweiß gefällt wird, ist eine Lösung von 10 g Pikrinsäure und 20 g Citronensäure im Liter Wasser. Harn mit höherem spez. Gewicht wie 1,008 und einem Eiweißgehalte über $0,4\%$ ist entsprechend zu verdünnen; es werden dadurch auch die oft zu beobachtenden krystallinischen oder krystallisierten Ausscheidungen verhindert.

Ausführung.

Sauer reagierender Harn — wenn dies nicht der Fall ist, so säuert man ihn deutlich mit Essigsäure an — wird in ein graduiertes reines trockenes Rohr (Albuminimeter), das inzwischen in verschiedenen Formen zur Anwendung gelangt (Fig. 65) — das spitz zulaufende von 10,5 cm Skalenlänge ist dem halbkugeligen vorzuziehen —, bis zur Marke U eingegossen, darauf wird

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1909. 56. 1674.

²⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1886. 23. 117.

bis zur Marke *R* die Reagenzlösung nachgefüllt, das Glas mit dem Kautschukstopfen verschlossen und, ohne zu schütteln, 10–12mal langsam, zur Vermeidung von Luftblasen, umgekehrt. Man läßt das Glas in einem Gestell aufrecht stehen und liest in dem graduierten Rohre nach 24 stündigem Stehen die Höhe des Niederschlages ab. Die Striche geben in Gramm die Eiweißmenge in 1000 ccm Harn an. Die Bestimmung ist am besten in einem Zimmer mit konstanter Temperatur bei 18° C vorzunehmen, da die Temperatur von Einfluß ist; bei vorgenommener Verdünnung ist der Verdünnungsgrad in Rechnung zu ziehen.

Gawalowski empfiehlt 10 g Pikrinsäure, 20 g Citronensäure in 500 ccm destillierten Wassers zu lösen, 350 ccm 95%igen Alkohol zuzusetzen und auf 1 Liter aufzufüllen. Wenn die Reaktion bei 40–60° C vorgenommen wird, so verkürzt sich bei Anwendung von diesem Reagens die Zeit der Resultatablese um die Hälfte.

Es sind noch verschiedene Abänderungen des Nachweises nach Esbach versucht und empfohlen worden. Kwiecki¹⁾ setzt in seinem Apparate dem sauren Harn 10 Tropfen einer 10%igen Eisenchloridlösung zu und nimmt die Abscheidung bei etwa 72° vor; die Bestimmung soll in wenigen Minuten fertig sein. Den Apparat stellt man ins Wasser, das auf die angegebene Temperatur erhitzt ist.

Tsuchiya²⁾ empfiehlt an Stelle des Esbachschen Reagens eine Lösung von 1,5 g Phosphorwolframsäure und 5 g konzentrierter Salzsäure in 100 g 96%igem Alkohol. Von Mehring wird die gleiche Mischung angegeben. Die Methode wird verschieden beurteilt; die einen finden sie brauchbarer, andere weniger. E. Pfeiffer, L. Krauss bringen erneut das Reagens; Pfeiffer benützt einen von der Firma Stoss in Wiesbaden in den Handel gebrachten Apparat.

Beurteilung.

Das Esbachsche Verfahren ist wie die vorigen ein Schätzungsverfahren, das nicht viel genauer ist, als das unter a) genannte, da die dort erwähnten, die Genauigkeit beeinflussenden Fehler auch hier vorhanden sind; für halbwegs genaue Untersuchungen ist es nicht zu empfehlen. Vor allem ist notwendig, wenn das Verfahren zur Diagnose bei der physiologischen und cyclischen Albuminurie verwendet werden soll, stets bei gleicher Temperatur zu arbeiten, da außerdem ganz verkehrte Resultate erhalten werden können, weil bei höherer Temperatur der Niederschlag infolge Verminderung der Viscosität sich stärker zusammenballt. Mörners Harnmucoid, auch der Heller-Bence-Jonessche Körper können zu Irrtümern Veranlassung geben. Zum Schlusse mag noch aufmerksam gemacht sein, daß die Gradteilung mit dem durch quantitative Untersuchung ermittelten Eiweißgehalte nicht immer übereinstimmt, und daß auch Alkaloide (nach Einnehmen solcher) sowie Basen, ferner Harnsäure, Kreatinin gefällt werden, die meist krystallinisch (besonders Chinin, Antipyrin, Harnsäure, Kreatinin als pikrinsaures Kreatininkalium) ausgeschieden werden; auch Hexamethylentetramin usw. soll stören; zweckmäßig wäre es deshalb, den Niederschlag noch mikroskopisch zu prüfen; die Eiweißfällung ist amorph.

Bei manchen Harnen, besonders in salzarmen, setzt sich der Eiweißniederschlag nicht oder nicht vollständig ab; hier ist das Verfahren unbrauchbar. Bei reichlicherer Anwesenheit von Kaliumsalzen (im Harn fiebernder Patienten) kann sich ein schwerer Niederschlag von Kaliumpikrat absetzen; es ist also auch hierauf Rücksicht zu nehmen.

i) Eiweißbestimmungsmethode nach A. Aufrecht.³⁾

Das Verfahren ist dem Esbachschen ähnlich; durch die Anwendung der Zentrifuge wird die Bestimmung in kurzer Zeit (2–3 Minuten) erledigt.

Der Apparat besteht aus einem oben erweiterten, dann engeren, unten geschlossenen Reagenzrohr; der weitere Teil trägt die Marke *R*, der engere die Bezeichnung *U* und die Skala. 4 ccm des sauer reagierenden, außerdem mit Essigsäure angesäuerten Harnes (Einfüllen bis zur Marke *U*) und 3 ccm des Reagens (1,2 g Pikrinsäure und 3 g Citronensäure auf 100 g dest. Wasser) (Aufschichten bis zur Marke *R*) werden in das Röhrchen gebracht, das mit dem Gummistopfen verschlossen wird. Die Flüssigkeiten werden durch mehrmaliges langsames Umwenden des Glases gemischt; letzteres wird in eine Zentrifuge gebracht und 2 Minuten bei 5000, 3 Minuten bei 2000 bis 2500 Umdrehungen zentrifugiert. Man liest an der Skala direkt aus der Höhe des Eiweißniederschlags die Eiweißmenge in Prozenten ab.

Zur Bestimmung von Albumosen, Propeptonen oder richtiger gesagt von nicht koagulierenden, biuretgebenden Eiweißstoffen werden 4 ccm Harn durch Erhitzen in einer Reagenzröhre vom Albumin befreit, das kalte Filtrat wird in den Apparat gebracht, bis zur Marke *U* wird absoluter Alkohol zugesetzt und 2 Minuten lang zentrifugiert.

Den Gehalt an Albumosen liest man ab.

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1909. 56. 1330.

²⁾ Zentralbl. f. innere Mediz. 1908. 29. 105.

³⁾ Deutsch. med. Wochenschr. 1909. 35. 2018. Der Apparat ist von der chem. Fabrik Goedecke & Co., Leipzig u. Berlin N. 24 zu beziehen.

Beurteilung.

Das Aufrechtische Verfahren ist jedenfalls sehr einfach, führt schnell zum Ziel, ein Verdünnen des Harnes ist unnötig, die Fehler bei der Abscheidung der Fällung fallen größtenteils weg, es erfüllt seinen Zweck als klinisches Verfahren. In gleicher Weise wird das Verfahren von B. Wiens¹⁾ beurteilt.

k) Bestimmung nach L. E. Walbum²⁾ mit dem Albuminimeter.

Das Verfahren gründet sich auf die Trübung, die Trichloressigsäure in Eiweißlösungen erzeugt; eine solche Trübung, einen ganz bestimmten Gehalt an Eiweiß darstellend, ist durch ein ebenso stark getrübbtes Normalglas festgestellt, das zum Vergleiche dient; diese Vergleichung wird in einem Holzgestell vorgenommen, neben dem Normalglas befindet sich das graduierte zylindrische Gefäß, das Meßrohr. Bei zu großem Eiweißgehalte muß der Harn entsprechend verdünnt werden.

In das Meßrohr bringt man mit der beigegebenen Pipette 2 ccm vom klaren Harn und füllt vom Reagens I, einer 10%igen Trichloressigsäure, bis zur Marke 0,1 auf. Man schüttelt das Meßrohr um und vergleicht die Trübung mit der des Normalvergleichsglases in dem Apparate, der von der Fa. P. Altmann in Berlin NW. zu beziehen ist. Ist die Mischung weniger durchsichtig wie das Glas, dann wird sie mit dem Reagens II, einer 25%igen Kochsalzlösung so lange verdünnt, bis die Durchsichtigkeit die gleiche, wie die des Normalglases ist.

Albuminimeter beschreiben auch K. Braungard, A. Jonass und A. Edelman, R. Weiss, C. Strzyzowski.

l) Maßanalytische Bestimmungsmethoden.

Boedeker, neuerdings auch E. Justin Müller, verwenden eine Ferrocyankaliumlösung in essigsaurer Lösung von bestimmtem Gehalte zum Ausfällen des Eiweißes, Tanret fällt mit einer Lösung von 3,32 g Jodkalium und 1,35 g Quecksilberchlorid in 100 ccm Wasser das Eiweiß aus, Wassilyew verwendet die Salicylsulfonsäure. K. Kollo benutzt ebenfalls diese und als Indicator eine Lösung von Cersulfat, das mit Phenolen rotbraun wird. Man mißt 25—50 ccm klar filtrierten oder entfärbten Harn ab und verdünnt je nach dem größeren oder geringeren Eiweißgehalte mit dem gleichen Volumen destillierten Wassers. Man verteilt mehrere Tropfen Cersulfatlösung auf eine Porzellanplatte und läßt von der genau eingestellten 25%igen Sulfosalicylsäurelösung so lange dem Harn zufließen, bis ein herausgenommener Tropfen mit einem Tropfen des Indicators zusammengebracht eine rotbraune Färbung oder einen Niederschlag von gleicher Farbe hervorruft. Man multipliziert die verbrauchten Kubikzentimeter Lösung mit dem Faktor 0,0106.

Beurteilung.

Die drei erst erwähnten maßanalytischen Methoden geben unrichtige Resultate, sie sind unbrauchbar. Ob das von Kollo angegebene Verfahren brauchbare Ergebnisse liefert, habe ich nicht geprüft.

Kolorimetrische Verfahren empfehlen M. Claudius (Kolorimeter und Reagenzien von Dr. Grübler & Cie. in Leipzig), W. Autenrieth und Frieda Mink³⁾. (Kolorimeter Autenrieth-Koenigsberger).

Proteometer nennt T. Morikawa einen Apparat, der auf dem Prinzip beruht, daß Eiweiß mit alkalischer Kupferlösung die Biuretreaktion gibt und daß je nach der vorhandenen Menge eine verschieden große Menge Wasser erforderlich ist, um die aufgetretene Rosafärbung zum Verschwinden zu bringen.

Wahl der Methode für die quantitative Eiweißbestimmung.

Genauere Resultate gibt die Methode I. Für klinische Zwecke genügt die Aufrechtische Probe oder eines der annähernden Bestimmungsverfahren, und zwar empfiehlt es sich, sich auf eine der erwähnten Methoden (oder auch auf eine qualitative Probe, im Vergleiche mit einer Eiweißlösung von bekanntem Gehalte) einzuarbeiten, da man dann nach einiger Übung die ungefähr vorhandene Eiweißmenge schätzen lernt. Ich empfehle die Methode 5b oder 5c, die Probe 5e wird für die dort angegebenen Zwecke vorteilhaft benützt werden können.

Nach L. Lichtwitz⁴⁾ genügt eine Abschätzung wie unter 5a genannt allen Anforderungen der Praxis. Die quantitative Eiweißbestimmung wird nach seiner Ansicht von vielen Ärzten und Patienten überschätzt. Es ist für die Beurteilung einer Albuminurie natürlich nicht gleichgültig, ob ein Kranker 1% oder 20% Eiweiß ausscheidet, unwesentlich ist aber, ob die Ausscheidung

¹⁾ Pharm. Centralh. 1920. 61. 535.

²⁾ Deutsch. med. Wochenschr. 1908. 34. 1728.

³⁾ Münch. med. Wochenschr. 1915. 62. 1417.

⁴⁾ Praxis der Nierenkrankheiten. J. Springer, Berlin 1921.

10‰ oder 20‰ beträgt und es ist, wenn man nicht gerade den Einfluß einer besonderen Maßnahme (etwa eines Marsches) prüfen will, ohne jeden Belang, ob der Mann $\frac{1}{4}$ oder $\frac{3}{4}$ ‰ ausscheidet. Die quantitative Bestimmung, richtiger gesagt, Abschätzung ist von Wichtigkeit bei allen akuten Fällen, weil das Abklingen der Albuminurie allen Beteiligten Freude macht. Bei der chronischen Eiweißausscheidung sind aber nur erhebliche Änderungen der Eiweißmenge von Bedeutung, die gewöhnlich nicht als einzige Erscheinung, sondern zusammen mit anderen Symptomen (Harnmenge, Allgemeinbefinden) auftreten.

Trennung des Albumins vom Globulin. Nachweis des letzteren.

Das Globulin ist stets Begleiter des Serumalbumins in jedem eiweißhaltigen Harn. Ob der eine oder der andere Eiweißstoff bei den verschiedenen Albuminurien eine vorwiegende Rolle spielt, kennt man mit Sicherheit nicht; nur bei der akuten Nephritis, ebenso bei der Amyloidentartung unter den chronischen Nierenleiden ist nach Senator u. a. das Globulin in größerer Menge vorhanden, ebenso bei Pneumonie.

Nochmals kurz zusammengefaßt und gesagt sind die wesentlichen Eigenschaften und Unterschiede zwischen den beiden kolloidalen Eiweißkörpern folgende:

Weitere Eigenschaften siehe Seite 408.

Die Albumine sind koagulierbare, neutrale, in salzfreiem Wasser, in verdünnten Salzlösungen, Säuren und Alkalien lösliche Eiweißkörper. Die reinen Lösungen sind neutral. Sie sind schwerer fällbar, als die Globuline. Sie werden nicht gefällt durch Sättigen ihrer Lösungen bei neutraler Reaktion mit Kochsalz, mit Magnesiumsulfat, dagegen nach Starke durch Sättigen mit Magnesiumsulfat und Natriumsulfat kombiniert, und durch Sättigen mit Kochsalz oder mit Magnesiumsulfat bei saurer Reaktion.

Durch Halbsättigen ihrer Lösungen mit Ammoniumsulfat werden sie nicht ausgesalzen; bei saurer Reaktion wird die Fällungsgrenze herabgesetzt, die Fällung tritt viel leichter ein.

Die Globuline sind koagulierbare, saure (Säuren), in reinem Wasser, in verdünnten Säuren unlösliche, in verdünnten Alkalien, in Neutralsalzlösungen und stärkeren Säuren lösliche Eiweißkörper. Aus ihren salzhaltigen Lösungen werden sie durch Verdünnen mit Wasser, weit vollständiger nach dem Entfernen der Salze durch Dialyse, gefällt. In Salzlösungen sind sie wieder löslich. Durch Ansäuern der Lösungen, auch durch Durchleiten von Kohlensäure, werden sie gefällt und sind in neutralen Lösungen wieder löslich. Sie werden aber, gefällt, rascher unlöslich oder denaturiert, wie die Albumine.

Bei vollständiger Sättigung der Lösung werden sie durch Magnesiumsulfat, auch durch Chlornatrium (hier teilweise) ausgesalzen. Durch Halbsättigung ihrer Lösungen mit Ammoniumsulfat werden sie vollständig gefällt.

Qualitativer Nachweis.

1. Zum qualitativen Nachweis kann man die Eigenschaft des Globulins benützen, sich beim Verdünnen des Harnes durch eine Ausscheidung bemerkbar zu machen, da Globulin in Wasser schwer löslich ist. Verdünnt man den filtrierten Harn (50 cem) mit der 10fachen Menge destillierten Wassers, so macht sich gewöhnlich — noch schneller nach Zusatz von 1—2 Tropfen verdünnter Essigsäure oder Borsäurelösung — die Anwesenheit von Globulin durch einen flockigen Niederschlag bemerkbar.
2. Siehe bei Trennung.
3. Der Nachweis kann auch durch Einleiten von Kohlensäure in schwach mit Essigsäure angesäuerten Harn gelingen, wobei nach längerem Stehen flockige Ausscheidung erfolgt und das Globulin in Protein umgewandelt wird.

4. Man kann die Anwesenheit von Globulin auch noch daran erkennen, daß bei der Ferrocyankaliumessigsäureprobe oder bei der Probe nach Roberts schon nach Zusatz von Spuren Essigsäure eine Trübung eintritt, die weder beim Erhitzen, noch auch nach Zusatz von Alkohol verschwindet.

Ausführung der Trennung der beiden Eiweißstoffe.

Der Harn darf nicht sauer reagieren und keine Albumosen enthalten; stark saure Harne versetzt man daher bis zum Verschwinden der sauren Reaktion mit Kali- oder Natronlauge oder Ammoniak, läßt einige Zeit stehen und filtriert einen entstandenen Phosphatniederschlag ab; harnsäurereiche Harne kühlt man einige Stunden auf $+1^{\circ}$ ab und entfernt die ausgeschiedene Harnsäure durch Filtrieren.

1. Von dem so vorbereiteten Harne mißt man nach O. Hammarsten¹⁾ je nach dem Eiweißgehalte des Harnes 25—100 ccm in ein Becherglas ab und füllt, wenn man weniger Harn verwendet als 100 ccm, auf 100 ccm auf. Man trägt in den Harn mehr Magnesiumsulfat in fein gepulvertem Zustande ein (auf 100 ccm etwa 80 g), als er zu lösen vermag und rührt die Mischung sanft um. Nimmt nach 24 Stunden die Menge des ungelöst gebliebenen Magnesiumsulfats nicht mehr ab — man kann die Mischung auch in der Wärme bei 40° behandeln, es geht die Lösung schneller vor sich, nur muß man erkalten lassen, damit im Überschusse vorhandenes, gelöstes Salz erst vor dem Filtrieren auskristallisiert —, dann bringt man die Flüssigkeit mit den Globulinflocken auf ein gewogenes, vorher mit Bittersalzlösung angefeuchtetes Filter, rührt das zurückbleibende Salz wiederholt mit gesättigter Bittersalzlösung an und bringt auch diese Lösung auf das Filter, bis die Magnesiumsulfatlösung nach dem Verrühren des salzigen Bodensatzes klar bleibt. Das Filter wäscht man so lange mit gesättigter Bittersalzlösung aus, bis das Filtrat weder beim Erhitzen für sich, noch nach Zusatz von etwas Salpetersäure getrübt wird. Hierauf wird Trichter samt Filter mehrere Stunden bei 110° im Trockenschranke getrocknet, um das Paraglobulin in den unlöslichen Zustand überzuführen, der Filtrerrückstand durch Auswaschen mit heißem Wasser vom Magnesiumsulfat vollständig befreit, mit Alkohol und Äther gewaschen, das Filter mit Rückstand bei 110° getrocknet und schließlich gewogen. Das Filter mit Rückstand verascht man und bringt die Asche vom gefundenen Globulin in Abzug. Selbstverständlich kann man auch in dem salzhaltigen Globulin nach Kjeldahl den Stickstoff bestimmen.

2. Nach Hofmeister und Pohl²⁾ wird das Globulin durch Ammoniumsulfat ausgefällt.

Ausführung.

Der Harn wird mit Ammoniak bis zum Verschwinden der sauren Reaktion versetzt — bei saurer Reaktion wird auch das Serumalbumin gefällt —, vom entstandenen Phosphatniederschlage wird abfiltriert und das Filtrat mit dem gleichen Volumen einer kalt gesättigten Ammoniumsulfatlösung

¹⁾ Archiv Physiol. 17. 431 und 447; 22. 437.

²⁾ Archiv exp. Patholog. 1886. 20. 426.

versetzt. Sobald sich der weiße, flockige Niederschlag abgesetzt hat (nach einer Stunde), bringt man ihn unter den bei der Eiweißbestimmung angegebenen Vorsichtsmaßregeln auf ein vorher gewogenes Filter und wäscht mit halbgesättigter Ammoniumsulfatlösung, bis im Filtrate durch Essigsäure und Ferrocyankalium kein Eiweiß mehr nachzuweisen ist. Man trocknet Trichter mit Filter etwa $\frac{1}{2}$ Stunde lang bei 110° , um das Globulin unlöslich zu machen, wäscht dann das Filter mit heißem Wasser zur Entfernung des Ammoniumsulfates und behandelt weiter wie oben angegeben.

Beurteilung.

Das zweite Verfahren ist einfacher; ein Verstopfen des Filters durch auskristallisierendes Salz, wie es manchmal bei der ersten Methode zu beobachten ist, kommt nicht vor; dagegen ist ein längeres Stehenlassen, wie angegeben, nicht ratsam wegen allenfalls ausfallenden Ammoniumurates. Übrigens sind beide Methoden nicht genau, da auch „Albumosen“ ganz oder teilweise gefällt werden können.

Man kann im Filtrate vom Globulin das Albumin bestimmen; am einfachsten ist es, von dem gefundenen Gesamteiweiß die gefundene Globulinmenge in Abzug zu bringen; der Rest ist Albumin.

Annähernd kann man das Globulin nach der Stolnikoff-Brandberg'schen Methode aus der Differenz bestimmen; es wird nach Lecorrhé und Talamon das Filtrat von der Magnesiumsulfatbehandlung verwendet und in diesem das Albumin bestimmt; dieser gefundene Eiweißgehalt von dem Gesamteiweiß in Abzug gebracht, ergibt als Rest Globulin.

Man glaubt, annehmen zu können, daß im Globulin wenigstens zwei verschiedene Globuline vorhanden sind. Wenn man das Serumglobulin dialysiert, so scheidet sich nicht alles Globulin aus, ein Teil bleibt gelöst, der auch nach Säurezusatz nicht gefällt wird. Der leichter lösliche Teil wird auch durch Ammoniumsulfat schwerer, der schwerlösliche oder unlösliche durch Ammoniumsulfat leichter ausgesalzen. Ersteren nannte man Pseudoglobulin, den letzteren Euglobulin.

Zur getrennten Bestimmung dieser beiden soll man nach E. Zak und F. Necker¹⁾ eine abgemessene Menge Harn mit Ammoniak bis zur schwach alkalischen Reaktion und das Filtrat von den ausgeschiedenen und einmal mit Wasser nachgewaschenen Phosphaten mit dem halben Volumen einer gesättigten Ammoniumsulfatlösung versetzen. Das Euglobulin soll sich ausscheiden, das nach mehrstündigem Stehen auf einem gewogenen Filter abfiltriert und mit $\frac{1}{3}$ gesättigter Ammoniumsulfatlösung gewaschen und bei 110° getrocknet wird. Den Niederschlag behandelt man weiter, wie bei der Bestimmung der Globuline angegeben. Zieht man diese gefundene Globulinmenge von der gefundenen Gesamtmenge ab, so bleibt als Rest das Pseudoglobulin.

Verschiedene Forscher (E. Fuld, K. Spiro, O. Porges, E. Freund, J. Joachim, O. Rostowski u. a.) fanden, daß besonders durch Fraktionieren usw. wohl noch weitere Globuline abzutrennen sein möchten. Nach O. Hammarsten ist es aber nicht bewiesen, daß es sich um verschiedene chemische Körper handelt.

Aus dem Verhältnis von Globulin zum Albumin im Harn wollen C. Patein und E. Roux Anhaltspunkte über den Verlauf verschiedener Nierenerkrankungen gewinnen, was nach dem früher Erwähnten unwahrscheinlich ist.

C. Fibrin.

Fibrin kann neben Paraglobulin bei Erkrankungen der Nieren, bei Blutungen in den Harnwegen, sowie bei Chylurie, auch bei hochgradigen Exsudationsprozessen der Harnwege, bei Nierentuberkulose, bei Diphtherie, bei amyloider Nieren- und Nierenbeckendegeneration, bei Zottenkrebs der Blase, nach Gebrauch von Cantharidenpflaster vorkommen; das Fibrin wird manchmal schon durch das Fibrinferment in der Blase koaguliert (Fibringerinnung) und in Flocken ausgeschieden, oder es koaguliert erst nach der Entleerung, indem sich aus der fibrinogenen Substanz festes flockiges oder gallertartiges Fibrin abscheidet, das mitunter mit Blut vermischt als feineres oder gröberes Blutkoagulum erscheint. (Fibrinurie.)

¹⁾ Archiv klin. Mediz. 1907. 88. 545.

Nachweis.

1. Wenn sich Gerinnsel im meist blutig oder gelbrot gefärbten Harne vorfindet, sei es in Flocken oder Fasern, so sammelt man dies auf einem Filter und wäscht den Rückstand tüchtig mit 5–10%iger thymolisierter Kochsalzlösung zur Entfernung von Blutfarbstoff aus, bis die Lösung keine Eiweißreaktion mehr gibt. Ein bleibender Rückstand deutet auf Fibrin, der sich in der Wärme, nicht in der Kälte, mit 1%iger Sodalösung oder 0,5%iger Salzsäure digeriert, allmählich lösen und dann in der Lösung die Eiweißreaktionen geben muß; schnellere Lösung erzielt man, wenn man zu der sauren Gallerte etwas Pepsin zusetzt.
2. Siehe mikroskopische Untersuchung bei Fibrin.

Eigenschaften.

Im Gegensatze zu den genuinen Eiweißkörpern (Albumin, Globulin) löst sich das Fibrin in neutralen Salzlösungen nicht, auch nicht in verdünnten Laugen und Säuren, es entsteht nur eine Gallerte. Nur in der Wärme wird es durch letztere Lösungsmittel, allerdings unter Denaturierung gelöst.

D. Die durch Essigsäure fällbaren Eiweißstoffe des Harnes.

Schon Seite 399 ist eingehend auseinandergesetzt worden, daß es sich bei der Fällung, die durch Zusatz von Essigsäure zum Harne in häufigen Fällen beobachtet wird, nicht etwa um einen bestimmten Körper handeln kann, sondern daß hier mehrere in Betracht kommen können; es wurde auch bereits erwähnt, daß diese fällbaren Stoffe Eiweißkörper darstellen, deren Eiweiß im Gegensatze zu den aus dem Blute stammenden Eiweißkörpern zum Teil aus anderer Quelle kommt, zum Teil wieder genuines Eiweiß in Verbindung mit anderen Stoffen darstellt. Man hat diese Körper, weil durch Essigsäure auf kaltem Wege ausscheidbar, einfach auch als „Essigsäurekörper“, als „Essigsäureeiweiß“ bezeichnet. Ihre diagnostische Bedeutung ist zum Teil eine ganz andere, als die der echten Eiweißstoffe.

I. Echtes Mucin, Schleim, typisches Harnmucoid K. A. Moerners.

Mucine sind Verbindungen der eigentlichen Eiweißstoffe mit Substanzen der Kohlenhydratgruppe. Sie kommen im normalen Harne, besonders in dem der Frauen, häufig, wenn auch in nicht zu großer Menge — aus 260 Liter Harn gewann Moerner etwa 4,5 g — vor und stammen aus der Schleimhaut der Harnwege. Wir bemerken das Vorhandensein von Schleim, Mucin schon an den sich bildenden Wölkchen (nubeculae) beim längeren Stehen des Harnes; die Nubecula des normalen Harnes besteht aus diesem typischen Mucin, dem Schleim, dem Harnmucoid, dessen Ausscheidung freiwillig erfolgt. Bei verschiedenen Krankheiten kann das Mucin in manchmal sehr vermehrter Menge auftreten, so bei den verschiedenen Cystitisformen, bei Tripper, bei Katarrhen der Harnröhre und der Scheide, bei Nieren- und

Leberkrankheiten, bei akuten Infektionskrankheiten (Scharlach, Diphtherie), bei Leukämie, bei Vergiftungen (Canthariden,) nach Auflegen von Senfteigen, Einreibungen mit Terpentinöl.

Was die Namen Mucin, Mucoïd, Harnmucoïd anbelangt, so besagen diese hier das gleiche.

Mucine, Mucoïde sind saure, phosphorfreie Eiweißkörper, aus denen beim Kochen mit Säuren eine reduzierende Substanz hervorgeht; das Kohlenhydrat ist meist in nicht unbeträchtlicher Menge vorhanden. Sie sind also Glykoproteide.

Im allgemeinen unterscheiden sich die Mucoïde von den Mucinen durch ihre mangelnde Fällbarkeit mit Säuren. Die Abgrenzung der eigentlichen Mucoïde von den Mucinen ist eine willkürliche; eigentlich soll man mit Mucinen nur die von Epithelien sezernierten Schleimstoffe bezeichnen (O. Cohnheim). Hier haben wir es mit solchen Schleimstoffen zu tun; hier beim Harn bedeuten die beiden Begriffe das gleiche; man könnte am zweckmäßigsten von Mucin reden.

Das aus dem Harn isolierte Mucin oder Harnmucoïd war oder ist eben, wie wir es auch bei anderen Proteinen und Proteiden gesehen haben, nicht immer wegen der verschiedenen verunreinigenden Stoffe von gleicher Eigenschaft, besonders was die Löslichkeit betraf, und so kam es eben auch hier zu den verschiedenen Bezeichnungen.

Das Harnmucoïd verhält sich aber gegen Essigsäure, wie das typische Mucin, es steht also diesem mindestens sehr nahe, es wird auch durch wenig Essigsäure (30%ige) zum klaren kalten Harn gefällt; die Fällung kann nur ausbleiben, wenn zuviel Salze vorhanden sind; gibt man Chloroform hinzu und schüttelt, so erfolgt gegebenenfalls nach entsprechender Verdünnung eine Ausscheidung einer flockigen klebrigen Substanz.

Die durch wenig Essigsäure hervorgerufene Trübung oder Fällung löst sich in im Überschusse zugegebener Essigsäure wieder; noch leichter erfolgt die Lösung durch Mineralsäuren.

Darstellung und Nachweis. (A. C. Andersen, C. Neuberg.)¹⁾

Man läßt den Harn, der mit Chloroform konserviert ist, zum Absetzen der Nubecula stehen, hebert den Harn ab und verwahrt die schleimige Substanz in Alkohol, bis eine größere Harnmenge verarbeitet ist. Dann schüttelt man die isolierte Substanz mit Wasser an, gibt Ammoniak bis zur schwach alkalischen Reaktion zu und leitet nach erfolgter Lösung Kohlensäure in die nicht filtrierte Lösung bis zur schwach sauren Reaktion ein. Man läßt einige Tage in der Kälte stehen und entfernt ausgeschiedene Harnsäure und andere Verunreinigungen durch Filtrieren. Die Lösung versetzt man mit Essigsäure bis zu etwa 0,4% und schüttelt mit Chloroform in reichlicher Menge tüchtig durch; die durch Zentrifugieren abgeschiedene und mit 0,2 bis 0,4%iger chloroformgesättigter Essigsäure gewaschene klebrige Fällung

¹⁾ Der Harn usw. J. Springer, Berlin 1911.

wird in Wasser, wenn nötig nach Zusatz von wenig Ammoniak, gelöst und noch einmal wie angegeben gefällt. Zuletzt wäscht man die Substanz mit Alkohol und Äther und trocknet sie über Schwefelsäure. In den Mutterlaugen findet sich ein lösliches Mucoid, das von dem anderen unwesentlich verschieden ist; es hängt ganz vom Salzgehalt ab, ob in der Mutterlauge mehr oder weniger Mucoid gelöst bleibt. Aus den im Wasserbade konzentrierten Mutterlaugen, die neutral sein müssen, kann man durch Alkohol bei schwach saurer Reaktion das darin enthaltene Mucoid fällen. Die Lösung des Niederschlages dialysiert man und fällt durch Alkohol. Die Fällung wird oft stärker nach Zusatz von etwas Kochsalz. Man löst nochmals in Wasser, fällt wieder durch Alkohol, behandelt mit Äther und trocknet über Schwefelsäure.

Nachweis und Unterscheidung von den durch Essigsäure fällbaren Eiweißstoffen, den sog. Mucinen, dem sog. Nucleoalbumin. (Siehe nachstehend unter II.)

1. Die gereinigte, mehrmals mit Alkohol gewaschene Substanz wird mit sehr verdünnter Salzsäure erhitzt und die Lösung auf das Verhalten gegen Fehlingsche Lösung geprüft. Starke Reduktion beim Vorhandensein von Mucin.

Die Lösung darf keine Schwefelsäure enthalten.

Die sog. Mucine, die mucinähnliche Substanz usw. reduzieren ebenfalls Fehlingsche Lösung, nur weit geringer, sie geben aber infolge der Anwesenheit der Chondroitinschwefelsäure eine deutliche Schwefelsäurereaktion.

2. Im Überschusse der zur Fällung dienenden Essigsäure lösen sich die echten Mucine. Die Verbindungen mit der Chondroitinschwefelsäure geben mit Essigsäure (Metaphosphorsäure, Sulfosalicylsäure u. a.) Niederschläge, die im Überschusse der Fällungsmittel unlöslich sind.

Eigenschaften.

Das Mucin besitzt, wie die Eiweißstoffe, sauren Charakter, löst sich in reinem Wasser nicht, leicht nach Zusatz von sehr wenig Alkali, Ammoniak oder Natriumacetat; beim Kochen tritt keine Koagulation ein, wodurch es sich scharf von den nativen Eiweißstoffen unterscheidet. Gegen Säuren ist das Mucin widerstandsfähiger, wie die anderen Eiweißstoffe. Nach dem Erhitzen mit sehr verdünnter Salzsäure wird die Kohlenhydratgruppe abgespalten, die Lösung wirkt stark reduzierend; auch beim Erhitzen des Mucins direkt mit Fehlingscher Lösung im Wasserbade tritt Reduktion ein.

Die Lösungen sind stark linksdrehend $[\alpha]_D = -62^{\circ}$ — $-67,1^{\circ}$, je nachdem die wässrige Lösung allein oder eine mit Zusatz von Ammoniak hergestellte benutzt wurde. (A. C. Andersen, C. Neuberg.) Beim Erhitzen der Lösung auf 100° oder darüber erleidet das Harnmucoid eine deutliche Veränderung.

Große Mengen Salze können die Abscheidung durch sehr wenig Essigsäure oder Mineralsäure verhindern. Mucine geben die Farbenreaktionen der Eiweißstoffe. Bleiessig fällt das Mucin, ebenso fallen es Jodjodkali und Salzsäure.

II. Die mucinähnliche Substanz. Sogenanntes Nucleoalbumin.

Bei dem durch Essigsäure ebenfalls fällbaren Körper, der fälschlich als Mucin, Paralbumin, als Nucleoalbumin angesehen und bezeichnet wurde, handelt es sich nach den Untersuchungen K. A. H. Moerners¹⁾ um im Harn in geringen Mengen vorhandenes Albumin, das infolge des Essigsäurezusatzes durch gewisse im Harn ebenfalls in kleinen Mengen vorkommende Säuren, die Chondroitinschwefelsäure, Nucleinsäure, Taurocholsäure niedergeschlagen und ausgeschieden wird. Die erstgenannte Säure findet sich immer im Harn und stets in größerer Menge, als die Nucleinsäure, die manchmal zu fehlen scheint. Die Taurocholsäure fehlt im normalen Harn, ist aber im ikterischen Harn reichlicher vorhanden und ist dort an der Bildung des „Essigsäurekörpers“ vor allem beteiligt. Nach Moerners Untersuchungen kommen nur diese drei genannten Säuren, die sich an der Bildung der durch Essigsäure fällbaren Eiweißkörper beteiligen, in Betracht.

Bei der mucinähnlichen Substanz, dem sog., nicht wahren Nucleoalbumin handelt es sich in den meisten Fällen um die Verbindung von Eiweiß mit der Chondroitinschwefelsäure. Im Liter Harn fand Moerner 58—155 mg davon.

Dieser durch Essigsäure in der Kälte fällbare Körper erscheint vor allem als integrierender Bestandteil bei der physiologischen Albuminurie (orthotische, cyclische, juvenile Albuminurie).

In vermehrter Menge fand sich dieser Eiweißkörper im Harn Neugeborener, nach angestrenzter Muskeltätigkeit, unter pathologischen Verhältnissen bei Blasenkatarrh, bei hochgradiger Leukämie, bei Nephritis, bei verschiedenen akuten Krankheiten, wo eine Schädigung der Niere in Mitleidenschaft gezogen ist (Scharlach, Diphtherie, bei Giften, Arsen, Sublimat, Naphthol usw.); regelmäßig kommt er bei Abdominaltyphus, so lange hohes Fieber besteht, vor, verschwindet aber bald nach der Entfieberung. Auch nach mechanischen Zirkulationsstörungen nach Chloroformnarkose tritt er häufig in beträchtlicher Menge auf. In größerer Menge findet er sich bei Ikterus, hier besteht der durch Essigsäure hervorgerufene Niederschlag aber wohl meist aus gallensaurem (taurocholsaurem) Eiweiß.

Die Unsicherheit, die auf diesem Gebiete herrschte, läßt sich leicht erklären, da eben wohl seltener nur der einheitliche Chondroitineiweißkörper ganz rein vorliegen wird, weil er öfters mit dem durch vorhandene Nucleinsäure hervorgerufenen Eiweißkörper (falsches Nucleoalbumin, falsches Nucleoproteid) verunreinigt sein wird. Moerners Untersuchungen bestätigen

¹⁾ Skand., Archiv 1895. 6. 332.

dies; er fand in seinen Präparaten wesentlich chondroitinschwefelsaures Albumin mit einer geringen Menge des falschen Nucleoalbumins.

Im ikterischen Harn käme, wie schon angegeben, noch der dritte Körper, das taurocholsaure Albumin hinzu.

Im allgemeinen besteht der „mucinähnliche Substanz“ genannte Eiweißkörper aus Chondroalbumin.

Nachweis.

1. Harn trübt sich auf Zusatz von Essigsäure im Überschusse, besonders beim Verdünnen; durch letzteres wird die lösende Wirkung der Harnsalze auf die Eiweißkörper beschränkt und die Uratausscheidung verhütet.
2. Siehe die Hellersche Probe S. 413.
3. Siehe Trennung nach Hammarsten S. 442.
4. Nach P. Ploss bildet sich beim Schütteln des mit Essigsäure stark angesäuerten Harnes mit Äther oder Chloroform oder Alkohol an der Grenzschicht der Flüssigkeit ein Häutchen oder Niederschlag beim Vorhandensein der mucinähnlichen Substanz.

III. Phosphorproteide (Phosphoproteide) und Nucleoproteide.

Hierher gehören die Nucleoalbumine im eigentlichen Sinne und die Nucleoproteide (Nucleohistone). Sie dürfen, auch wenn sie Eigenschaften gemeinsam haben, doch nicht miteinander verwechselt werden; dasselbe gilt von dem eigentlichen wahren Nucleoalbumin und dem unter II. besprochenen sogenannten Nucleoalbumin, das durch Einwirkung von Nucleinsäure auf Eiweiß erst infolge des Essigsäurezusatzes entstanden dem Chondroalbumin, der mucinähnlichen Substanz, in geringer Menge beigemischt sein kann. Dadurch sind wohl die Unsicherheit und Verwechslung, auch die Angaben über ihr Vorkommen veranlaßt worden.

Nach Moerner ist nicht daran zu zweifeln, daß gelegentlich echte Nucleoproteide im Harn auftreten. Fälle von echter „Nucleoalbuminurie“ wurden bei Chlorose, bei perniziöser Anämie, myelogener Leukämie usw. beobachtet. Jedenfalls liefern, was allerdings noch nicht sichergestellt ist, Nierenepithel und auch Leukocyten, letztere bei ihrem Zerfalle, Nucleoproteide.

Unter Nucleoalbumin im eigentlichen Sinne versteht man phosphorhaltige saure Eiweißstoffe, aus denen der Phosphor in komplexer Form abgeschieden werden kann.

Von den ebenfalls phosphorhaltigen echten Nucleoproteiden unterscheidet sich das Nucleoalbumin dadurch, daß es bei der hydrolytischen Spaltung weder Nucleinsäure, noch deren kennzeichnende Spaltungsprodukte, Purin- und Pyrimidinbasen gibt. Mit den Zellkernen haben die Nucleoalbumine gar nichts zu tun. Sie sind als Verbindungen von Eiweiß mit einem nicht näher bekannten phosphorhaltigen, eiweißartigen Komplex aufzufassen und sind ausgesprochene Säuren, die als solche in Wasser nicht löslich sind, wohl aber in Form ihrer Salze mit Alkalien und Ammoniak; aus diesen

Lösungen werden sie durch Säuren wieder ausgeschieden. Die Salzlösungen koagulieren nicht. Die Nucleoalbumine haben Ähnlichkeit mit den Globulinen, so daß Cohnheim dafür den Namen Phosphoglobulin vorschlug.

Durch Einwirkung von Pepsinsalzsäure wird das Nucleoalbumin gelöst und teilweise in „Albumosen“ umgewandelt; bei weiterer Einwirkung wird ein entstandener Niederschlag (Paranucleinsäure) wieder gelöst und das übrige Nucleoalbumin peptonisiert.

Der Nachweis wäre mit dem durch Essigsäurefällung, auch Aussalzen usw. dargestellten Eiweißkörper vorzunehmen. Verhalten gegen Pepsinsalzsäure und bei der Spaltung mit Salzsäure. Siehe Trennungsweise von Hammarsten.

Von dem zu den Glykoproteiden gehörenden Mucin und Mucoid unterscheidet sich das Nucleoalbumin, daß es bei der Behandlung mit Säure keine reduzierende Substanz, kein Kohlenhydrat liefert.

Nucleoproteide sind Verbindungen von Nucleinsäure mit Eiweiß mit ausgesprochenem saurem Charakter, in Wasser und Salzlösungen löslich; durch Säuren werden sie gefällt, im Überschuß besonders von Mineralsäuren wieder gelöst. Durch die gewöhnlichen Fällungsmittel für Eiweißstoffe werden sie gefällt.

Sie geben bei der hydrolytischen Spaltung neben den gewöhnlichen Spaltungsprodukten der Eiweißstoffe Nucleinsäure bzw. Nucleinbasen und Phosphorsäure.

Ich erinnere nochmals kurz an folgendes:

Durch Essigsäure fällbare Substanzen, früher sog. Nucleoalbumin, sog. Mucin benannt, sind meist Verbindungen der Chondroitinschwefelsäure mit Eiweiß (Seite 399 (Nachweis von Eiweiß, Schwefelsäure)).

Wirkliches Nucleoalbumin ist ein saurer phosphorhaltiger Eiweißkörper, dessen Phosphorsäure durch 1%ige Natronlauge leicht abspaltbar ist, s. unten (Nachweis von Eiweiß, Phosphorsäure).

Wahres Mucin, Harnmucoid, das sich im Harn freiwillig ausscheidet, ist ein Glykoproteid, eine Verbindung von Eiweiß mit einem Kohlenhydrat, Seite 437 (Nachweis von Eiweiß, Zucker).

Nucleoproteide sind Verbindungen aus Eiweiß mit Nucleinsäure; letztere, eine phosphor- und stickstoffhaltige, schwefelfreie organische Säure, zerfällt bei der Spaltung durch Säuren oder Fermente in Phosphorsäure, in Purinbasen und in ein Kohlenhydrat.

Nucleohistone sind Verbindungen von Eiweiß mit Nucleinsäure und einem Histon S. 443.

O. Hammarsten¹⁾ gibt folgende Trennungsweise an.

Wenn die Vorproben auf die Anwesenheit der sog. Nucleoalbumine hinweisen, kann man zur Trennung und zum Nachweise folgendermaßen vorgehen.

Da die Salze des Harnes die Ausfällung der fraglichen Substanzen durch Essigsäurezusatz sehr erschweren, muß man sie erst durch Dialyse entfernen. Man unterwirft deshalb eine möglichst große Menge Harn der Dialyse (unter Zusatz von Chloroform), bis die Salze entfernt sind. Darauf setzt man Essigsäure bis zu etwa 2% hinzu und läßt stehen. Der Niederschlag wird in Wasser mit möglichst wenig Alkali gelöst und von neuem mit Säure gefällt. Zur Prüfung auf Chondroitinschwefelsäure erwärmt man einen Teil längere Zeit im Wasserbade mit etwa 5% iger reiner Salzsäure und prüft die Lösung auf das Vorhandensein von Schwefelsäure und von reduzierender Substanz. Die Anwesenheit der letzteren und das Fehlen von Schwefelsäure läßt auf das Vorhandensein von echtem Mucin schließen; sind Schwefelsäure und reduzierende Substanz nachzuweisen, dann ist Chondroproteid vorhanden.

Ist weder Schwefelsäure, noch reduzierende Substanz nachweisbar, so wird ein Teil des Niederschlages der Pepsinverdauung unterworfen und ein anderer Teil zur Bestimmung etwa vorhandenen organisch gebundenen Phosphors (Schmelzen mit Soda und Salpeter, Phosphorsäurebestimmung) verwendet. Fallen diese Proben positiv aus, so muß man

¹⁾ Lehrbuch der physiologischen Chemie. J. Bergmann, München u. Wiesbaden 1922.

zur Unterscheidung zwischen Nucleoalbumin und Nucleoproteid eine besondere Untersuchung auf Nucleinbasen (s. Xanthinbasen) anstellen.

Ein sicherer Entscheid kann nur durch Verarbeitung großer Harnmengen erreicht werden. Nach R. H. Aders Plimmer und W. M. Bayliss und F. H. Scott¹⁾ spalten die Phosphorproteide mit 10%iger Natronlauge behandelt ihren gesamten Phosphor als Phosphorsäure ab; wie die Phosphorsäure mit dem Eiweiß vereinigt ist, weiß man nicht, auch nicht, ob sie nicht etwa erst aus einem anderen Körper hervorgeht. Der Phosphor der Phosphorproteide unterscheidet sich durch die eben erwähnte Abspaltbarkeit von anderen organischen Phosphorverbindungen.

E. Salkowski²⁾ hat über den Nachweis sehr kleiner Eiweißmengen im Harn bei gleichzeitiger Gegenwart von Nucleoalbumin Versuche und Untersuchungen angestellt, deren Ergebnisse mir wertvoll erscheinen. Im Harn von Scharlachrekonvaleszenten wird oft ein Nucleoalbumin, richtiger aber Phosphorprotein, bezeichneter Körper gefunden, der auf Zusatz von Essigsäure zum Harn eine Trübung, bei längerem Stehen einen Niederschlag gibt. Um zu einem sicheren Urteil zu kommen, empfiehlt Salkowski, den Harn bis auf ein spez. Gewicht von 1,007—1,008 mit Wasser zu verdünnen und ihn nach dem deutlichen Ansäuern mit Essigsäure bis zum nächsten Tage an einem kühlen Orte (auch im Eisschranke) stehen zu lassen. In der klar abgehobenen Flüssigkeit, oder, wenn sich der Niederschlag auf Essigsäurezusatz nicht vollkommen in der Kälte abgesetzt haben sollte, auch nicht nach dem Zentrifugieren, in der mit Kieselgur, Magnesia usta, Magnesiumsulfat und Sodalösung, auch Chlorkalcium und Sodalösung geschüttelten und filtrierten Harnlösung stellt man die Eiweißreaktion nach Zusatz von $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{6}$ Vol. konz. Kochsalzlösung an. Man nimmt die Proben mit Essigsäure und Ferrocyankalium, mit Tanninlösung, mit Sulfo-salizylsäure vor.

Der mit Essigsäure gefällte Körper erwies sich in allen Fällen von Scharlach als stark phosphorhaltig, er enthielt also Nucleoalbumin, Phosphorprotein. Salkowski erklärt sich das Vorkommen des Eiweißkörpers dahin, daß dieser aus zugrunde gehenden Nierenepithelien stammt, daß also der desquamative Prozeß in den Nieren noch nicht zum Abschluß gelangt ist.

Eigenschaften.

Die Nucleoalbumine, Phosphoproteide, besitzen noch ausgeprägter den Charakter von Säuren, als die Eiweißstoffe; sie sind unlöslich in Alkohol, in Äther und in Chloroform usw., fast unlöslich in Wasser, leicht löslich in wenig Alkali. In im starken Überschuß zugesetzter Essigsäure lösen sie sich zum Unterschiede von anderen sauren Eiweißstoffen. Diese Eigenschaft ist zur Trennung von den Mucinen von O. Hammarsten empfohlen worden. Durch Magnesiumsulfat, bis zur Sättigung eingetragen, werden sie aus ihren Lösungen gefällt (Unterschied von Nucleohiston).

Durch Behandeln mit Salzsäure, ebenso durch den Magensaft erfolgt schon in der Kälte Lösung, wobei sie aber gespalten werden.

IV. Die Nucleohistone.

Zu den Nucleoproteiden, Verbindungen aus Eiweiß und Nucleinsäure, gehören die Nucleohistone, Substanzen, die nach Lilienfeld in allen Zellkernen vorkommen und die nach diesem Forscher unter gewissen Umständen im Organismus in ihre Komponenten, in ein sogenanntes Kernnuclein, eine Verbindung der Nucleinsäure mit Eiweiß, und in eine albumoseartige Substanz, Histon genannt, zerfallen. Diese Umwandlung kann stattfinden bei Krankheiten, bei denen ein gesteigerter Zerfall von Blutkörperchen nachzuweisen ist (bei Fieber nach L. Krehl und M. Matthes). Im Harn wurde in einem Falle von Leukämie von R. Kolisch und R. Burian und in einem solchen von Pseudoleukämie, sowie in eitrigen Harnen von A. Jolles Nucleohiston aufgefunden.

¹⁾ Journ. of Physiol. 1906. 33. 439; 1909. 38. 247; O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper. F. Vieweg u. Sohn, Braunschweig 1911.

²⁾ Charité-Annal. 30. 385. Jahresber. Fortschr. Tierchem. 1907. 36. 346.

Nachweis und Bestimmung im Harn.

1. Nach A. Jolles¹⁾ werden 600—1200 ccm Harn etwa $\frac{1}{4}$ Stunde auf dem Wasserbade bei 60—70° erwärmt und dann filtriert. Das Filtrat wird in einem Schüttelzylinder mit Essigsäure vorsichtig und, um den fein verteilten Niederschlag zum Absetzen zu bringen, mit etwas Kieselgur geschüttelt. Der abgesetzte Niederschlag wird auf einem Filter gesammelt, mit Filter in ein Erlenmeyerkölbchen gebracht, mit etwa 4%iger Natronlauge digeriert und die Lösung filtriert. Aus dem Filtrate wird erneut durch Essigsäure der Eiweißkörper gefällt und die Reinigung desselben noch zweimal wiederholt. Bei der letzten Fällung mit Essigsäure wird das Gemisch mit Alkohol versetzt und der nach kräftigem Schütteln abgeschiedene Niederschlag auf einem Filter gesammelt, mit Alkohol und Äther gewaschen, bei 100° getrocknet und gewogen. Filter mit Niederschlag wird mit Salpeter und Soda verascht und in der Asche die Phosphorsäure bestimmt (siehe S. 97).

Gefundenes $Mg_2P_2O_7 \cdot 0,2783 = P$.

Nach Lilienfeld zeigt das reine Nucleohiston einen Phosphorgehalt von 3,025%.

Es unterscheidet sich von den Nucleoalbuminen dadurch, daß der durch Essigsäure ausgefällte und abfiltrierte Niederschlag nach dem Lösen in verdünntem kohlensaurem Natron durch Zusatz von schwefelsaurer Magnesia bis zur Sättigung nicht mehr ausgefällt wird und gleichfalls starke Phosphorreaktion gibt.

2. Nachweis des Nucleohistons im Harn bei Eiterungsprozessen.

50—100 ccm eiweißfreier Harn werden nach A. Jolles²⁾ mit 4%iger Essigsäure schwach angesäuert, dann gibt man 10%ige Chlorbariumlösung zu, bis keine Trübung mehr entsteht, rührt um und läßt absitzen. Man filtriert und bringt den Niederschlag mit Filter (dieses nicht auswaschen!) in ein Becherglas, übergießt den Niederschlag mit 10 ccm 1%iger Salzsäure und läßt 3—4 Stunden stehen. Zur Ausfällung des Chlorbariums setzt man festes Natriumcarbonat zu bis zur Bläuung von Lackmuspapier und filtriert. In einem Teile des Filtrates stellt man die Biuretteaktion an, den anderen säuert man vorsichtig mit verdünnter Salzsäure an und setzt Ammoniak hinzu; bei Histonanwesenheit entsteht Trübung (s. unten). Eiweißhaltigen Harn versetzt man mit Kieselgur, das den mit Essigsäure hervorgerufenen Eiweißniederschlag mit niederreißt. Den abfiltrierten Niederschlag behandelt man samt Filter mehrere Stunden mit 1%iger Salzsäure und filtriert. Im Filtrate wird neben Mineralstoffen etwa vorhandenes Histon durch Ammoniak ausgefällt; in dem abfiltrierten, in Essigsäure gelösten Niederschlage kann durch die Biuretteaktion, durch Koagulation Histon nachgewiesen werden.

3. Der Nachweis des Histons.

Der Nachweis der Spaltungsprodukte, der Nucleinsäure, der Basen Adenin und Hypoxanthin, wird wegen der geringen Mengen niemals möglich werden; doch kann das basische Spaltungsprodukt, das Histon, nachgewiesen werden.

- a) Der wie angegeben gereinigte Niederschlag wird mit etwa 1%iger Salzsäure mehrere Stunden behandelt; dann wird filtriert und zu einem Teile des salzsäurehaltigen Filtrates Ammoniak zugesetzt. Das Auftreten eines starken flockigen Niederschlages oder einer Trübung ist für das Histon charakteristisch (Kossel).
- b) Ein anderer Teil des salzsäurehaltigen Filtrates gibt mit Natronlauge und mit Kupfersulfat in der Kälte starke Biuretteaktion.
- c) In der Hitze koaguliert der Eiweißkörper; das Koagulum löst sich leicht in Mineralsäuren.

Zum Unterschiede von den Eiweißkörpern wird das Histon aus neutraler wässriger Lösung durch Ferrocyankalium, Jodjodkalium usw. gefällt. In Wasser ist Histon löslich. Salpetersäure gibt einen Niederschlag, der beim Erwärmen verschwindet, beim Erkalten wiederkommt.

Eigenschaften des Nucleohistons.

Das Nucleohiston ist, wie die Nucleoproteide, in Wasser löslich, ebenso in im Überschuße vorhandenen Mineralsäuren, in Alkalien und in Neutralsalzen; es koaguliert in neutraler oder schwach alkalischer Lösung in der Hitze. Aus seiner neutralen Lösung wird es durch Kohlensäure, durch Essigsäure, durch Mineralsäuren (kein Überschuß!) und durch Alkohol gefällt. Es gibt die Farbenreaktionen der Eiweißstoffe, schwach die Biuretteaktion. Mit Salzsäure behandelt, spaltet es sich in Histon und in ein in im Überschuße

¹⁾ Berl. Bericht, 1897. 33. 172.

²⁾ Zeitschr. physiol. Chem. 1898. 25. 236.

vorhandener Salzsäure und in verdünnten Neutralsalzlösungen lösliches Nuclein, Leukonuclein, das weiter in Eiweiß und Nucleinsäure zerlegt werden kann. Die Nucleinsäuren liefern als Spaltungsprodukte Phosphorsäure und Nucleinbasen (Xanthin, Guanin).

E. Der Heller-Bence-Jonesche Eiweißkörper.¹⁾ Das Harneiweiß von Heller-Bence-Jones.

Nach den Forschungsergebnissen von E. Ebstein²⁾ hat J. Fl. Heller den Eiweißkörper wohl schon im Jahre 1846 aufgefunden.

Der von Heller und dann von Bence-Jones im Jahre 1848 im Harne aufgefunden, später von einer Reihe anderer Forscher ebenfalls beobachtete Eiweißkörper wurde zuerst für einen digestiven, abgebauten Eiweißkörper, für eine Albumose gehalten. Dies ist unrichtig. Nach den weiteren Angaben, besonders nach den Forschungsergebnissen von A. Magnus-Levy³⁾, A. Grutterinck und C. J. Weevers de Graaff⁴⁾ gehört der Körper zu den genuinen Eiweißkörpern; er ist kolloidales Eiweiß und dialysiert nicht. Nach E. Abderhalden und O. Rostoski⁵⁾ ist der Körper kein abgebautes Eiweiß, er gibt vielmehr bei der Hydrolyse die gleichen Spaltungsprodukte und dieselben für reines Eiweiß bei der Spaltung erhaltenen Aminosäuren.

Der Eiweißkörper wurde bei sarkomatösen Knochenmarkserkrankungen (Myelomen), Osteosarcomen beobachtet; er tritt gar nicht so selten auf, als man anfangs glaubte. Abderhalden und Rostoski meinen, daß der Körper einen spezifischen Eiweißkörper darstellt, der an das Blut unverändert abgegeben wird und als blutfremdes, aber körpereigenes Eiweiß zur Ausscheidung kommt. Der Eiweißkörper wurde im Harne meist in größerer Menge, $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ ‰, von Bence-Jones sogar zu 6,7‰, vorgefunden.

Bemerkenswert ist, daß das Eiweiß außer im Harne auch im Marke des angegriffenen Knochens, im Blute, in Exsudaten nachweisbar ist.

Daß man das Heller-Bence-Jonessche Harneiweiß früher für ein abgebautes Eiweiß, für eine Albumose hielt, wird wohl von seinem Verhalten beim Erhitzen und bei einigen Reaktionen abhängen; die Ursachen dieses Verhaltens sind nun aufgeklärt, sie rühren davon her, daß verschiedene im Harne vorhandene Stoffe zu diesem besonderen Verhalten beitrugen.

Nach O. Schumm ist nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse der Eiweißkörper als das Produkt eines pathologischen Stoffwechsels aufzufassen.

Der Eiweißkörper koaguliert bei 50—58°, löst sich aber bei höheren Temperaturen wieder auf, wenn reichlichere Mengen von Ammoniumsalzen oder Harnstoff vorhanden sind; ebenso lösen sich die durch Salpetersäure und Alkohol veranlaßten Fällungen bei Gegenwart genannter Salze; beim

¹⁾ A. Ellinger, Archiv klin. Mediz. 1899. 62. 255; hier die ganze ältere Literatur.

²⁾ Zur Entwicklung der klinischen Harndiagnostik. G. Thieme, Leipzig 1915.

³⁾ Zeitschr. physiol. Chem. 1900. 30. 290.

⁴⁾ Ebenda. 1901. 34. 393; 1905. 46. 472.

⁵⁾ Ebenda. 1905. 46. 125.

Abkühlen tritt die Fällung wieder ein. Da der Harn nun stets Ammoniumchlorid und Harnstoff enthält, auch der isolierte Körper meist durch diese Stoffe noch verunreinigt ist, so kam man dazu, in ihm eine Albumose zu vermuten. Magnus-Levy hat aber gefunden, daß der vollkommen rein hergestellte Körper vollständig koaguliert und sich bei Säure- und Alkali-einwirkung wie anderes Eiweiß verhält, daß er bei der digestiven Spaltung, bei der Pepsinverdauung, die gewöhnlichen, nicht koagulierbaren biuretgebenden Eiweißkörper („Albumosen und Peptone“) gibt.

Man mag aus diesem Falle ersehen, zu welchen unrichtigen Vermutungen und Ansichten man kommen kann, wenn man keine reinen, einheitlichen Körper vor sich hat.

Nachweis und Darstellung.

Das Vorhandensein des in Frage stehenden Eiweißkörpers im Harne ist leicht an dem ganz besonderen Verhalten beim Erhitzen des Harnes zu erkennen, so daß er nicht übersehen und nicht verwechselt werden kann; auf sein Vorhandensein wird man aufmerksam gemacht durch das Eintreten der allgemeinen Eiweißreaktionen (Hellersche Probe, Probe mit Ferro-cyankalium, die langsamer eintritt, als beim Vorhandensein von Eiweiß).

1. Wird der deutlich sauer reagierende Harn, der auch genügenden Salzgehalt besitzt — nötigenfalls setzt man noch etwas konzentrierte Kochsalzlösung zu —, bis auf 45–50° C erhitzt (— Kontrolle durch Thermometer, man kann das Erwärmen im Wasserbade vornehmen —), so trübt sich der Harn anfangs milchig und scheidet dann bei 50–60° (60–65°) einen nicht flockigen, sondern klebrigen, der Wand des Becherglases anhaftenden Niederschlag aus, der zu einer krümeligen, auf der Harnoberfläche schwimmenden Masse wird.

Beim weiteren Erhitzen der trüben Flüssigkeit löst sich die Trübung und Fällung vollkommen wieder auf, es entsteht eine klare Lösung, aus der beim Abkühlen dieser Eiweißkörper wieder ausgeschieden wird. Mikroskopisch stellt der Niederschlag Kugeln ohne krystallinische Struktur dar. Hie und da wurde die Abscheidung eines krystallinischen starken Niederschlages beobachtet.

Aus verdünntem Harne erfolgt die Ausscheidung viel besser. Nach E. Abderhalden und O. Rostoski beeinflussen die Reaktion nicht unwesentlich die Temperaturen, bei denen die Ausscheidung des Eiweißkörpers beginnt; so erfolgt z. B. bei einem neutral reagierenden Harne bei 55–60° eine leichte, schleierartige Trübung, dann bei 60° ein dicker, flockiger Niederschlag; bei dem leichten Ansäuern des gleichen Harnes ging die Trübung bei 48–49°, die Ausfällung bei 52–53° vor sich; bei noch stärkerem Säuregehalte trat die erste Ausfällung schon bei 42° ein.

2. Fügt man zum Harne, der diesen Eiweißkörper enthält, starke Salzsäure, so tritt Gerinnung ein. Beim Vorhandensein nur geringer Mengen des Heller-Jonesschen Körpers führt man diese Reaktion am besten als Schichtprobe aus (J. R. Bradshave).¹⁾

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1907. 54. 336; Pharm. Centrbl. 1907. 48. 345.

Magnus Levy und Grutterinek und de Graaf geben noch folgende weitere Reaktionen an, die der im Harn vorhandene (bei Verwendung des Harnes, nicht des daraus isolierten Eiweißkörpers) Eiweißkörper gibt.

25%ige Salpetersäure, ebenso 12 $\frac{1}{2}$ %ige Salzsäure geben Fällungen, die beim Sieden teilweise löslich sind, beim Abkühlen aber noch deutlicher hervortreten.

Konzentrierte Kochsalzlösung und Essigsäure bewirken vollständige Ausfällung, ebenso Ammoniumsulfat durch Zusatz von 2 Volumen gesättigter Lösung zum Harn.

96%iger Alkohol bewirkt (2 Volumen zu 1 Vol. Harn) völliges Ausfällen des Eiweißkörpers, der nach und nach unlöslich wird.

1. Darstellung nach R. Neumeister.

Man salzt den Eiweißkörper durch Ammoniumsulfat aus und trägt den abgepreßten, noch feuchten Niederschlag in 3%ige siedende Kochsalzlösung ein unter tropfenweiser Zugabe von Salzsäure, bis Lösung erfolgt ist. Man filtriert mit Hilfe eines Heißwassertrichters; aus dem völlig klaren Filtrate scheidet sich dann beim Abkühlen der Eiweißkörper als ganz weißer Niederschlag aus, der durch Dekantieren und Zentrifugieren von der Mutterlauge getrennt und wiederholt noch mit Wasser gewaschen und zentrifugiert wird, bis der Niederschlag von Salzen frei ist, was daran zu erkennen ist, daß er sich beim Zentrifugieren nicht mehr vollkommen absetzt und sich durch milchige Trübung zu lösen beginnt. Dann bringt man den Niederschlag in einen Pergamentschlauch oder in einen Dialysator und dialysiert mehrere Wochen, bis in der Außenflüssigkeit (gesättigtes Chloroformwasser, das häufig zu wechseln ist) kein Kochsalz mehr nachweisbar ist. Der neutral reagierende Inhalt des Schlauches oder des Dialysators wird in einem Becherglase mit absolutem Alkohol versetzt, der abgeschiedene Eiweißkörper abfiltriert, mit absolutem Alkohol und Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet.

2. Darstellung nach A. Magnus-Levy.

Man salzt ebenfalls den neutral gemachten Harn mit dem doppelten Volumen kalt gesättigter Ammoniumsulfatlösung aus, wäscht den abfiltrierten Niederschlag mit Ammoniumsulfatlösung, preßt ab und löst ihn in Wasser; man fällt wieder aus und wiederholt dies, da man nur dann ein reines Produkt erwarten kann.

3. Man kann den Harn auch mit Alkohol (auf 1 T. Harn 2 T. Alkohol) versetzen und den Niederschlag zentrifugieren; der Alkohol ist möglichst bald zu entfernen, sonst wird der Eiweißkörper schwerer löslich. Den Niederschlag suspendiert man in Wasser und dialysiert; der Eiweißkörper löst sich bald, ohne zu diffundieren; auch dieses Verfahren muß etwa 4mal wiederholt werden.

Eigenschaften.

Der so hergestellte Eiweißkörper ist phosphorfrei (direkt aus dem Harn abgeschieden, konnte Phosphor nachgewiesen werden, weil er eben nicht rein war). Nicht getrocknet ist er in kaltem Wasser in erheblicher Menge löslich; zu lange Berührung mit absolutem Alkohol veranlaßt seine Unlöslichkeit in neutralen Lösungsmitteln; er ist dann nach Zusatz von etwas Natriumcarbonat in Lösung zu bringen. Getrocknet löst sich der Eiweißkörper in

heißem Wasser nach Zugabe einiger Tropfen Sodalösung. In verdünnten Säuren und Alkalien ist er sehr leicht löslich.

Diese Lösungen bleiben bei der Dialyse unverändert.

Der reine Eiweißkörper zeigt im allgemeinen die bekannten Fällungsreaktionen des Eiweißes. Durch Magnesiumsulfat wird er nicht ausgesalzen, wohl durch Chlornatrium bei saurer und neutraler Reaktion; Essigsäure und konz. Kochsalzlösung bewirken vollständige Ausfällung. Ammoniumsulfat fällt den Heller-Bence-Jonesschen Körper durch 2 Volumen gesättigter Lösung.

Grutterinck und de Graaff erhielten den Körper in krystallisiertem Zustande, indem sie Ammoniumsulfat zusetzten, bis die Lösung 10% enthielt, und dann Schwefelsäure zfügten. In 60%igem Alkohol ist der Körper löslich.

Magnus-Levy bekam nach seinem Verfahren den Eiweißkörper schon 1900 krystallisiert. O. Schumm¹⁾ gelang die Herstellung des Körpers in krystallisiertem Zustande durch Abkühlen und Stehenlassen einer heißen Lösung des mit Alkohol ausgeschiedenen Eiweißes.

Der krystallisierte Eiweißkörper — die jedenfalls dem hexagonalen System angehörenden Krystalle waren doppelbrechend, optisch positiv — zeigte in wässriger Lösung außer den schon bereits genannten noch die folgenden Reaktionen, die etwas verschieden sind von den Befunden, die mit dem im Harn vorhandenen Eiweißkörper erhalten werden. Mit 25%iger Salpetersäure tritt eine Trübung ein, die in der Hitze verschwindet, in der Kälte wieder erscheint. Durch Metaphosphorsäure, Trichloressigsäure, Ferrocyankalium und Essigsäure entstehen beim Erhitzen lösliche Niederschläge; durch Alkohol, im Überschusse zugesetzt, erfolgt Fällung.

F. Albumosen, Proteosen, Propeptone (Peptone).

Bei der Einwirkung verschiedener Stoffe und durch verschiedene Eingriffe, so durch die Einwirkung von Säuren, von Enzymen usw. werden die kolloidalen, koagulierbaren Eiweißstoffe verändert und gespalten; als erste Produkte entstehen ebenfalls Eiweißkörper, die wir früher mit dem Namen Albumosen und Peptone bezeichneten. Diese Eiweißkörper, die im allgemeinen die gleichen Reaktionen mit den nativen Eiweißstoffen teilen, sind dadurch von diesen unterschieden, daß sie und ihre Salze, je weiter sie sich von dem Eiweiß entfernen, um so löslicher werden und infolgedessen um so schwerer gefällt und ausgeschieden werden können.

Nach W. Kühne sind die dem Eiweiß noch nächststehenden Albumosen, auch Proteosen, Propeptone genannten Produkte der Eiweißhydratation dadurch gekennzeichnet, daß sie die kolloidale Eigenschaft des Eiweißes nicht mehr zeigen, daß sie in ihren Lösungen beim Erhitzen, weder bei neutraler noch bei saurer Reaktion, nicht gerinnen, daß sie aber durch gewisse Salze,

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1914. 61. 1901.

besonders Ammoniumsulfat und Zinksulfat bei saurer Reaktion ausgeschieden werden können.

Peptone wurden die Umwandlungsprodukte genannt, die auch nicht mehr ausgesalzen werden können, die also in Lösung bleiben, die die Endprodukte der Zersetzung von Eiweißstoffen durch proteolytische Enzyme, insofern als diese Endprodukte noch Eiweißstoffe sind, darstellen. Die Biuretreaktion geben diese beiden Übergangsprodukte sehr schön.

Bei den Albumosen unterschied man, je nachdem die digestiven Spaltungsprodukte mehr den Albumosen oder den Peptonen näher standen, primäre Albumosen und sekundäre Albumosen oder Deuteroalbumosen; man nahm an, daß zunächst zwei verschiedene primäre Albumosen, die Protoalbumose und die Heteroalbumose hervorgehen, daß aus jeder dieser primären Albumosen infolge weitergehender Umwandlung durch die Pepsinverdauung je eine unter sich wenig verschiedene Deuteroalbumose entsteht, die erst durch weitere Spaltung in die eigentlichen Peptone übergehen. Echte Peptone entstehen nach Kühne rasch und in reichlicher Menge bei der Pankreasverdauung, bei der Pepsinverdauung erst bei anhaltender Digestion.

Diese Unterscheidungsmerkmale und die Trennung in die verschiedenen Gruppen dürften nach den jetzigen Kenntnissen von den Abbauprodukten des Eiweißes der Kritik nicht mehr Stand halten. Wie wir gesehen haben (S. 396), stößt schon die Scheidung, die sich auf die Aussalzbarekeit stützt, auf Schwierigkeiten und Bedenken, da nach den Untersuchungsergebnissen von E. Fischer Polypeptide, so ein Tripeptid und ein Tetrapeptid aussalzbar sind. Durch die Untersuchung synthetischer Polypeptide (Fischer und seine Schüler) wurde nachgewiesen und festgestellt, daß nicht die Molekulargröße für die Aussalzbarekeit maßgebend ist, sondern der Gehalt an gewissen, ganz bestimmten Aminosäuren. Die frühere Annahme, daß mit Ammoniumsulfat kompliziertere von weniger komplizierten Spaltungsprodukten (Albumosen, Proteosen von Peptonen) unterschieden werden können, kann nicht mehr Gültigkeit beanspruchen.

Dazu kommt nun auch, daß man es bei allen den erwähnten Produkten sicher nicht mit vollkommen reinen und einheitlichen zu tun hatte, sondern daß die Stoffe, die man auf Grund der einen oder der anderen abweichenden Reaktion mit besonderen Namen belegte, eben Gemenge mehrerer Stoffe gewesen sein werden; nun steht ohne weiteres fest, daß die durch Sättigung mit Ammoniumsulfat fällbaren, als Albumosen bezeichneten Substanzen in der Tat Gemenge verschiedener Abbauprodukte der Proteine sind. Weiter ist darauf aufmerksam zu machen, daß besonders, was das Vorkommen der zu besprechenden Stoffe gerade im Harn betrifft, hier ins Gewicht fällt, ob einerseits die Entfernung des Eiweißes eine vollständige war, ob nicht dieses die Biuretreaktion gab und so die Anwesenheit digestiver Eiweißspaltungsprodukte vortäuschte und ob andererseits durch die Vorbehandlung des Harnes zur Entfernung des kolloidalen Eiweißes (Verwendung von Säuren) keine Beeinflussung des Eiweißes stattgefunden hat.

Daß es z. B. Albumosen von verschiedenen Eigenschaften mit Beziehung auf die Aussalzbarekeit, sowie Fällbarkeit gibt, ist wohl erwiesen (Rona und Michaelis, Zunz u. a.) und ist durch das Gesagte begründet, ebenso auch, daß zwischen den Albumosen, die dem ursprünglichen Eiweiß am nächsten stehen, den stärker abgebauten Albumosen und den Peptonen, die die letzten Spaltungsprodukte darstellen, verschiedene und sogar zahlreiche Zwischenglieder bestehen. Unter solchen Umständen hält es O. Hammarsten¹⁾ für eine mißliche Aufgabe, eine scharfe Grenze zwischen der Pepton- und der Albumosengruppe zu ziehen, und ebenso schwierig hält er es, heutzutage die Begriffe Peptone und Albumosen in exakter und befriedigender Weise zu definieren. Daß die Reindarstellung dieser verschiedenen Abbauprodukte des Eiweißes gerade aus dem Harn möglich sein dürfte, möchte ich sehr bezweifeln.

Wie ich schon früher erwähnte, hat man unter dem sogenannten Harnpepton sicher nicht das typische Pepton, das wir als Endprodukt der Verdauung ansahen, zu verstehen, da dieses nach den verschiedenen Ergebnissen der Forscher, die sich mit dem Vorkommen des Peptons im Harn beschäftigten, nicht im Harn vorzufinden sein soll. Nur M. Ito²⁾ will im Harn echtes Kühnesches Pepton gefunden haben, was noch der Bestätigung bedarf.

Nach Brugsch und Schittenhelm soll man auf eine Unterscheidung zwischen Albumosen und Peptonen verzichten und soll nur von unkoagulierbaren, biuretgebenden Eiweißkörpern, sogenannten Albumosen und Peptonen sprechen oder man soll den Begriff „Albumosen“ ganz fallen lassen und nur von durch Ammoniumsulfat fällbaren Peptonen sprechen (Abderhalden). Andererseits kann man aber mit O. Cohnheim übereinstimmen, der erwähnt, daß die Trennung der Albumosen und der Peptone auf Grund ihrer Aussalzbarekeit mit Beziehung auf das oben Gesagte zwar ihre Bedenken hat, daß er es aber doch nicht für ganz begründet hält, auf diese Unterscheidung zu verzichten. Diesen Standpunkt nimmt O. Hammarsten³⁾ noch neuerdings ein; man soll vorerst den Begriff Albumosen nicht vollkommen ausschalten.

Ich werde daher im folgenden ebenfalls die seither gebrauchten Bezeichnungen, auch die angegebenen Trennungsmethoden der einzelnen digestiven Spaltungsprodukte noch beibehalten und aufzählen.

Vorkommen.

Mit Hinweis auf die eingangs erwähnte Tatsache, daß das wirkliche Pepton bisher im Harn nicht nachgewiesen wurde, können wir auch nicht von einer eigentlichen Peptonurie reden, sondern diese Peptonurie ist eben eine Albumosurie, bedingt durch das Vorkommen verschiedener sogenannter Albumosen und albumoseartiger Stoffe, wohl vorwiegend Deuteroalbumose, die in einer besonderen Weise isoliert wurden.

¹⁾ Lehrbuch d. physiol. Chem. J. F. Bergmann, München und Wiesbaden. 1922.

²⁾ Archiv klin. Mediz. 1901. 71. 36.

³⁾ a. a. O.

„Albumosen oder Peptone“ finden sich im normalen Harn wie im Blute gar nicht vor, dagegen treten sie, was die mit Salzen ausfällbaren Stoffe („Albumosen“) betrifft, nicht selten im Harn, und zwar im pathologischen auf, wenn die Absorptionsbedingungen im Magen und Darm anormal sind, wenn also eine Rückverwandlung der Albumosen infolge ulceröser Prozesse des Darmes in der Darmwand zu Eiweiß nicht oder ungenügend stattfindet; man spricht dann auch von einer „wirklichen Nahrungsalbumosurie“ (aliment. Albumosurie). Die im Organismus nicht assimilierbaren Stoffe werden dann unverändert aus der Blutbahn durch die Nieren in den Harn befördert (Neumeister).

Eine solche Bildung findet statt oder wurde fast stets beobachtet bei Geschwüren des Darmes, bei Magengeschwüren, bei Magenkrebs; dieses Vorkommen der „Albumosen und Propeptone“ hat man auch als „enterogene Peptonurie“ bezeichnet, als „pyogene“, auch als Gewebsalbumosurie, wenn sich diese Stoffe vorfinden infolge bakterieller Tätigkeit in Abhängigkeit vom Zellenzerfall, besonders bei den Leukocyten, z. B. bei Eiterungsprozessen, bei großen Abscessen, bei tuberkulösen Prozessen, bei croupöser Pneumonie, bei eitriger Phthise u. dergl., wobei die aus dem Gewebs-eiweiß durch seinen Zerfall entstandenen Albumosen in den Kreislauf und nach den allgemeinen biologischen Gesetzen durch die Nieren zur Ausscheidung durch den Harn gelangen. Eine „endogene, hämatogene Peptonurie“ beobachtete man bei Stoffwechselstörungen nach Phosphorvergiftungen, nach Einführung größerer Mengen von Guajacol und Antipyrin in den Organismus, bei akuter Leberatrophie, bei Lebercarcinomen u. dergl.

Albumosen (Deuteroalbumosen) wurden nachgewiesen bei fast allen fieberhaften Krankheiten mit reichlichem Zellenzerfall — nach L. Krehl und M. Matthes, E. Schultess sollen 90% fiebernder Kranken Albumosen ausscheiden, doch gelangten spätere Untersucher zu anderen Ergebnissen —, bei Pneumonie, bei Scharlach, bei Influenza, bei Diphtherie, bei Typhus, bei Tuberkulose, bei Masern („Albumosurie, Propeptonurie“).

Noch zu erwähnen ist, daß nach Serumbehandlung, nach Tuberkulininjektion Albumosen im Harn auftreten können.

Beobachtet wurden ausgeschiedene Mengen von 0,06—0,6%, letztere Menge wurde bei Empyem und bei croupöser Pneumonie gefunden.

Eigenschaften.

Die Albumosen bilden, wie die Eiweißstoffe im trockenen Zustande, luftbeständige amorphe weiße Pulver, sie sind leicht löslich wie die Eiweißstoffe, und zwar lösen sich die „Protoalbumose“ und die „Deuteroalbumose“ leicht in Wasser, während die „Heteroalbumose“ sich wenig löst und sich somit wie das Globulin verhält; sie löst sich erst nach Zusatz von Neutralsalzen, scheidet sich aber, wie die Globuline, nach Zusatz von viel Wasser zum Teil aus. Wohl nur die Protoalbumose und die Heteroalbumose dürften ziemlich einheitlichere Produkte sein, die anderen sind,

wie schon erwähnt, Gemenge. Die Albumosen, die Säuren und Basen sind, wodurch die Reindarstellung der einzelnen wesentlich erschwert wird, da sie sich miteinander zu Verbindungen, Salzen vereinigen können, lösen sich alle leicht in schwach sauren oder alkalischen Flüssigkeiten und in nicht zu konzentrierten Neutralsalzlösungen; durch Sättigen mit Ammoniumsulfat werden sie ausgeschieden; unvollständig ist die Ausscheidung der aus der Protoalbumose entstandenen Deuteroalbumose. Alkohol fällt die Albumosen nur aus neutraler Lösung; hierbei wird nur die Heteroalbumose teilweise koaguliert (Dysalbumose). Das Diffusionsvermögen der Albumosen ist gering; durch die meisten der für Eiweiß bekannten Fällungsmittel werden, wenn auch schwieriger, die Albumosen gefällt. Die Ebene des polarisierten Lichtes drehen sie nach links, und zwar beträgt die spezifische Drehung $60,7^{\circ}$ — $68,7^{\circ}$ (Kühne und Chittenden) für die Heteroalbumose, $70,5$ — $81,2^{\circ}$ für die anderen Albumosen, wie man sieht und wie aus dem Gesagten auch erklärlich wird, bestehen große Schwankungen in der spezifischen Drehung.

Von den Eiweißstoffen unterscheiden sich die Albumosen wesentlich dadurch, daß sie durch Erhitzen ihrer neutralen oder sauren Lösung nicht koagulierbar sind, auch durch Alkohol tritt nur Fällung, keine Koagulation ein (mit Ausnahme der Heteroalbumose).

Weiter löst sich die durch Salpetersäure veranlaßte Fällung in der Hitze auf, erscheint aber beim Abkühlen wieder; das gleiche ist der Fall bei der Fällung mit Neutralsalzen aus saurer Lösung, bei der Ferrocyankalium-Essigsäureprobe. Dies hat aber nicht ganz allgemeine Gültigkeit, da die verschiedenen Albumosen sich verschieden verhalten.

Von den primären Albumosen wird die Heteroalbumose aus ihrer neutralen Lösung durch Kochsalzzusatz fast ganz, die Protoalbumose zur Hälfte ausgeschieden, die sekundären Albumosen werden durch diesen Zusatz aus ihren neutralen Lösungen gar nicht gefällt, eine Fällung erfolgt erst nach Säurezusatz.

Die primären Albumosen geben in wässriger Lösung mit Salpetersäure eine Fällung, nicht so die Deuteroalbumosen, die nur nach reichlichem Zusatz eines Salzes (Kochsalz) und da nur zum Teil ausfallen. Ebenso verhalten sich die primären und sekundären Albumosen bei der Ferrocyankalium-Essigsäureprobe und bei der Probe mit Pikrinsäure; erstere fallen leicht aus, die sekundären sehr schwierig und ganz unvollständig; ganz charakteristisch ist nach Neumeister das Verhalten gegen 2%ige Kupfersulfatlösung, noch empfindlicher ist Kupferacetatlösung; mit dieser Lösung werden noch Spuren der Protoalbumose (1:10,000), und aus der Lösung mit Neutralsalzen die Heteroalbumose gefällt, während die Deuteroalbumose selbst in konzentrierter Lösung nicht gefällt wird. Phosphorwolframsäure und Phosphormolybdänsäure fällen die primären Albumosen vollständig, die Deuteroalbumose nur in geringer Menge (Neumeister). Alménische Tanninlösung fällt die Albumosen; die Deuteroalbumosenfällung ist wie die des Kühneschen Peptons im Überschuß vom Reagens löslich, wenn salzfreie

Lösungsflüssigkeit vorhanden ist (Kutscher). Von den Farbenreaktionen kommen die sämtlich S. 419 angegebenen in Betracht, besonders die Biuretprobe.

Das „Harnpepton“ in dem schon mehrmals erwähnten Sinne teilt die meisten Eigenschaften der im vorstehenden angeführten, den einzelnen Albumosen zukommenden.

Alkohol fällt aus neutraler Lösung in Wasser wieder leicht lösliche Flocken; eine Koagulation der wässerigen Lösung in der Siedehitze findet auch nicht statt. Aus einer mit Magnesiumsulfat gesättigten Lösung erfolgt eine Ausscheidung erst nach Säurezusatz; bei Gegenwart von Neutralsalzen entsteht durch Essigsäure und Ferrocyankalium keine Fällung (Verhalten wie das der sekundären Albumosen); Ammoniumsulfat gibt einen Niederschlag. Tannin fällt bei Gegenwart von Neutralsalzen, Phosphorwolframsäure beim Vorhandensein einer Mineralsäure das Harnpepton leicht aus.

Salpetersaures Quecksilberoxyd, Bleiacetat und Ammoniak, Platinchlorid scheiden das Harnpepton ebenfalls aus. Die Farbenreaktionen gibt dieses schon in der Kälte.

Trennung der primären und sekundären Albumosen.

Aus der gemeinschaftlichen neutralen wässerigen Lösung salzt man nach R. Neumeister die primären Albumosen durch Kochsalz, soweit als dies möglich ist, aus, filtriert und setzt mit Kochsalz gesättigte Salzsäure oder Essigsäure zum salzgesättigten Filtrat, bis kein Niederschlag mehr entsteht. Diese Fällung besteht aus dem Reste der primären Albumosen, der erst durch die Säure noch gar ausgefällt wurde, und aus einem Teile der Deuteroalbumosen; ein Teil dieser bleibt in Lösung; diese wird nach Filtration des harzig ausgeschiedenen Rückstandes mit Natronlauge genau neutralisiert, eingedampft, die von dem ausgeschiedenen Salze abgesaugte Lösung wird durch Dialysieren vom Kochsalz befreit, dann konzentriert und in viel absoluten Alkohol eingegossen. Diese ausgeschiedene Deuteroalbumose filtriert man ab, wäscht sie mit absolutem Alkohol aus und trocknet sie im Vakuum über Schwefelsäure.

Die Kochsalzfällung wird zur Isolierung der beiden primären Albumosen in Wasser gelöst und die Lösung dialysiert; die Heteroalbumose scheidet sich unlöslich ab, sobald alles Kochsalz entfernt ist, und wird durch Filtrieren oder Zentrifugieren von den löslichen Protoalbumosen getrennt; diese, ebenso die Heteroalbumose, erhält man rein in der bei der Gewinnung der Deuteroalbumosen angegebenen Weise.

Nachweis.

Beim Nachweis dürfte man nach den vorhandenen und erwähnten Tatsachen in den meisten, wenn nicht in allen Fällen auf eine Unterscheidung zwischen dem Vorkommen von „Albumosen und Peptonen“ im Harn verzichten, um so mehr, als auch feststeht, daß unsere zu diesem Zwecke empfohlenen Verfahren unzureichend sind.

Der ganz sichere einwandfreie Nachweis der nicht koagulierbaren, biuretgebenden Eiweißstoffe oder der durch Ammoniumsulfat fällbaren Peptone (Albumosen), zumal kleinerer Mengen, bedingt die vorsichtige — sekundär könnten schon aus dem Eiweiß Albumosen

gebildet werden, wenn z. B. bei der Koagulation das Kochen zu lange dauert, wenn eine ungeeignete Wasserstoff-Ionenkonzentration vorliegt, beim Kochen auf freier Flamme — und vollständige Entfernung vorhandener Eiweißstoffe, des Albumins und Globulins und der durch Essigsäure fällbaren Substanzen, da wir zum Nachweise der Umwandlungsprodukte der eigentlichen Eiweißstoffe auch allgemeine Eiweißproben in Anwendung ziehen. Auf die Anwesenheit der „Albumosen“ kann allerdings geschlossen werden, wenn die Kochsalzprobe, die Ferrocyankaliumprobe, die Salpetersäureprobe, die Probe mit der Salicylsulfosäure in der bei der Beurteilung dieser Proben angegebenen Art ausfielen, wenn ein entstandener Niederschlag beim Erwärmen sich löst und beim Erkalten wieder zum Vorschein kommt. Die verschiedenen Albumosen zeigen aber, worauf wiederholt hingewiesen werden muß, bei diesen Reaktionen verschiedenes Verhalten. So trübt sich der Harn beim Kochen nicht, wenn nur Deuteroalbumose oder Protoalbumose vorhanden ist, dagegen tritt diese Trübung, die sich bei saurer Reaktion in der Siedehitze löst und beim Erkalten wieder erscheint, auf, wenn Heteroalbumose zugegen ist.

Die Hellersche Probe gibt Harn mit nur sekundären Albumosen (Deuteroalbumose) nicht; bei Anwesenheit von Protoalbumose, Heteroalbumose gibt der Harn diese Reaktion.

Durch Zusatz von Neutralsalzen (Kochsalz) wird Protoalbumose und Heteroalbumose zum Teil oder fast ganz gefällt, die Deuteroalbumose aber erst, und auch da nicht vollständig, nach Zusatz von Säure, von salzgesättigter Essigsäure.

Bei der Ferrocyankalium-Essigsäureprobe fallen die primären Albumosen (Proto- und Heteroalbumose) leicht, die sekundären (Deuteroalbumose) nur schwierig und ganz unvollständig aus.

Da nun häufig oder wohl immer Gemische dieser verschiedenen Albumosen vorliegen, wird durch die genannten Reaktionen auch wohl stets die Anwesenheit von Albumosen nachzuweisen sein. Den Befund wird man aber noch durch einen einwandfreien Nachweis bestätigen. Man hat dann am besten diese digestiven Eiweißspaltungsprodukte zu isolieren, wozu folgende Methoden empfohlen sind.

In erster Linie hat die Entfernung der oben erwähnten Eiweißstoffe stattzufinden. Das Eiweiß kann man nach der Hofmeisterschen Methode abscheiden; hiebei können aber auch primäre Albumosen mit ausgefällt werden, auch werden die bei der Biuretreaktion störenden Farbstoffe nicht vollständig entfernt; besonders das Urobilin kann Täuschungen veranlassen.

Wirkliches und „sogenanntes Mucin und Nucleoalbumin“ können durch Zusatz von wenig neutralem Bleiacetat — kein Überschuß — abgeschieden werden.

1. Verfahren nach Hofmeister.¹⁾

Nach F. Hofmeister wird ein halbes Liter Harn (— man kann auch geringere Mengen Harn nehmen und dann entsprechend geringere Mengen von Natriumacetat —) mit 10 ccm einer konzentrierten Lösung von Natriumacetat versetzt und dann tropfenweise eine konzentrierte Lösung von Eisenchlorid hinzugefügt, bis die Flüssigkeit bleibend rot geworden ist; die saure Reaktion wird durch Zusatz verdünnter Natronlauge bis zur neutralen oder ganz schwach sauren Reaktion abgestumpft; es wird zum Sieden erhitzt und filtriert. Im Filtrate darf weder Eisen noch Eiweiß vorhanden sein. (Man prüft mit Essigsäure und Ferrocyankalium; eine geringe Blaufärbung wird man immer erhalten; sie ist nicht von Schaden.) Das Filtrat wird nun mit $\frac{1}{10}$ seines Volumens konzentrierter Salzsäure und dann mit einer sauren Lösung von Phosphorwolframsäure (man löst 200 g wolframsaures Natrium und 120 g phosphorsaures Natrium in 1000 ccm Wasser und versetzt diese Lösung mit 100 ccm konzentrierter Schwefelsäure) versetzt, solange ein Niederschlag entsteht. Der abfiltrierte, mit etwa 5% Schwefelsäure enthaltendem Wasser gewaschene Niederschlag wird feucht mit festem Barythydrat verrieben, nach Zusatz von etwas Wasser kurze Zeit schwach erwärmt,

¹⁾ Zeitschr. physiol. Chem. 1880. 4. 253; 1881. 5. 195; 1882. 6. 51. 264.

bis die anfängliche Grünfärbung in ein reines Gelb übergegangen ist und die Mischung schließlich filtriert. Das Filtrat wird durch verdünnte Schwefelsäure vom Baryt befreit, das Filtrat eingeeengt, die Lösung alkalisch gemacht und unter Umschütteln vorsichtig und tropfenweise mit verdünnter 1%iger Kupfersulfatlösung versetzt; bei Anwesenheit von „Harnpepton“ (nicht unter 0,1 g) tritt eine zuerst rosa, dann violett werdende Färbung auf (Biuretreaktion).

Die Probe kann auch als Ringprobe vorgenommen werden. Man überschichtet die alkalische Lösung mit einer stark verdünnten Lösung von Kupfersulfat; an der Berührungsstelle entsteht die angegebene Färbung.

Man kann den Phosphorwolframsäureniederschlag auch in kohlensaurem Natron lösen; man hat dann keinen Baryt auszufällen.

Die Lösung, die zur Biuretreaktion Anwendung finden soll, muß möglichst farblos sein und darf nicht Urobilin enthalten, da dieses die Reaktion beeinträchtigt und selbst eine ähnliche Reaktion gibt. H. Sahli nimmt die Entfernung des Farbstoffes durch einige Tropfen Chlorbariumlösung vor; er verwendet das Filtrat.

Vorhandenes Eiweiß muß unbedingt vollständig entfernt sein, da sonst die größten Täuschungen entstehen können.

Ich konnte das Urobilin durch Schütteln mit etwas Chloroform entfernen.

Nach G. Denigès soll man die Möglichkeit in Betracht ziehen, daß auch Arzneimittel, die durch Alkalien beeinflusst werden, eine ähnliche Reaktion veranlassen können (nach Einnehmen von Santonin und Chinin z. B.).

2. Salkowski¹⁾ und v. Aldor²⁾ empfehlen bei urobilinreichem Harn folgende Arbeitsweise:

6–10 ccm Harn werden mit 1–2 Tropfen Salzsäure und mit soviel 5%iger Phosphorwolframsäurelösung, als zur völligen Ausfällung nötig ist, versetzt und einige Sekunden zentrifugiert. Die über dem Niederschlag stehende Flüssigkeit wird abgegossen, der Niederschlag mit einigen Kubikzentimetern absoluten Alkohols kräftig geschüttelt und abermals zentrifugiert; dies wird mit frischem Alkohol mehrmals wiederholt, bis der Alkohol farblos, bis das Urobilin entfernt ist. Der vom Alkohol befreite Bodensatz wird in etwas Wasser verteilt, in konzentrierter Natronlauge gelöst, zur Beseitigung der Blaufärbung mit Luft geschüttelt und Kupfersulfat zugesetzt. Bei Anwesenheit von Albumosen entsteht die angegebene violette Färbung.

Durch Vermeiden des Erhitzens und Entfernen des Urobilins, das die Biuretreaktion vortäuschen kann, werden Fehlschlüsse vermieden. Vorhandenes Eiweiß, durch Essigsäure fällbare Körper müssen natürlich zuerst entfernt werden.

Eiweiß entfernt v. Aldor durch Ausfällen mit Trichloressigsäure.

3. J. Bang³⁾ hat eine von Devoto empfohlene Methode für den Albumosennachweis umgearbeitet.

10–20 ccm Harn werden mit 8–16 g festem Ammoniumsulfat gesättigt, zum Kochen erhitzt und einige Sekunden im Sieden erhalten. Die ausgeschiedenen Albumosen und das koagulierte Eiweiß schwimmen auf der salzgesättigten Flüssigkeit und setzen sich beim Sieden an den Wandungen des Proberöhrchens ab. Dann gießt man die Flüssigkeit mit dem im Überschuß zugesetzten Salzer asch weg (früher wurde Zentrifugieren

¹⁾ Centralbl. med. Wissensch. 1894. Nr. 7. 113; Berl. klin. Wochenschr. 1897. 34. 353.

²⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1899. 36. 764 u. 785.

³⁾ a. a. O.

angegeben). Um aus dem Niederschlage, der, wenn er nicht vollständig dem Röhrchen anhaftet, abfiltriert werden müßte, das störende Urobilin zu entfernen, versetzt man den Niederschlag reichlich mit Alkohol und rührt mit einem Glasstäbchen den Bodensatz mit dem Alkohol tüchtig um. Ist Urobilin in größerer Menge vorhanden, dann zieht man zuerst mit Alkohol, dann mit Chloroform und schließlich wieder mit Alkohol aus. Der Rückstand wird mit 3—4 ccm Wasser versetzt, aufgeköcht und filtriert; das vorhandene genuine Eiweiß bleibt zurück, im Filtrate sind vorhandene Albumosen zugegen, die man mit der Biuretreaktion — man nehme starke Natronlauge — nachweist.

Wäre noch etwas Urobilin vorhanden, so müßte man die erhaltene wässrige Lösung erst nochmals mit Chloroform schütteln.

Mit diesem Verfahren soll man bis zu 0,05% Albumosen in 20 ccm Harn nachweisen können; gegebenenfalls kann man größere Harnmengen verwenden.

Enthält der Harn Hämatoporphyrin, so scheidet man dieses vorher durch Zusatz einiger Tropfen Bariumchloridlösung ab.

4. A. Jolles¹⁾ läßt 10 ccm eiweißarmen Harn mit etwas Blutkohle kräftig durchschütteln, das Filtrat mit 2 Tropfen Bleiessig versetzen und filtrieren. Von eiweißreichem Harn (über 0,1%) versetzt man 10 ccm mit einigen Tropfen 10%iger Essigsäure (Vorsicht!), läßt aufkochen, neutralisiert mit einigen Tropfen 10%iger Natronlauge, schüttelt mit Tierkohle kräftig um, filtriert und versetzt nun das Filtrat mit 2 Tropfen Bleiessig. Mit dem urobilinfreien, fast ganz farblosen Filtrate stellt man die Biuretreaktion an.

Beurteilung.

Die Methode gibt brauchbare, für klinische Zwecke genügend empfindliche Resultate. In ganz ähnlicher Ausführung wurde die Methode auch von G. Freund²⁾ empfohlen.

5. P. Morawitz und R. Dietschy³⁾ verfahren folgendermaßen:

Der Harn wird unter Toluol gesammelt und sofort frisch verwendet.

500 ccm mit saurem phosphorsaurem Kalium schwach angesäuerten frischen Harnes werden mit dem doppelten Volumen 96%igem Alkohol im Wasserbade am Rückflußkühler 5—6 Stunden erhitzt (80—90°). Nach dem Erkalten wird filtriert, das Filtrat bei 50—60° auf etwa 300 ccm eingengt und dann nach Hinzufügen von wenig verdünnter Schwefelsäure (2 ccm einer Schwefelsäure — 1 ccm konz. und 4 ccm Wasser — zu 100 ccm Urin) mit Zinksulfat in Substanz (80 g auf die eingengten 100 ccm) gesättigt; man läßt über Nacht stehen, erwärmt dann auf dem Wasserbade, filtriert rasch mit der Saugpumpe, extrahiert den Niederschlag zur Entfernung des Urobilins 24 Stunden mit absolutem Alkohol (man läßt ihn in Alkohol suspendiert stehen), löst die helle Substanz in Wasser und stellt damit die Biuretreaktion an.

Beurteilung.

Durch dieses Verfahren soll das Eiweiß vollkommen abgeschieden und aus dem Eiweiß sollen keine Albumosen abgespalten werden. Das Urobilin muß entfernt sein; besser behandelt man die Fällung nochmals mit Alkohol in der angegebenen Weise. Das Verfahren wird man wegen des großen Alkoholverbrauches kaum verwenden können, zumal der Alkohol durch Destillation nicht wieder gewonnen werden kann.

Wahl der Methode.

Wie schon wiederholt erwähnt worden ist, erscheint es unbedingt erforderlich, daß zu einem einwandfreien Nachweis der eben behandelten Eiweißkörper im Harn vorhandenes Eiweiß entfernt sein und daß hiebei derart vorsichtig zu Werke gegangen werden muß, daß eine etwaige Beeinflussung und Umwandlung des Eiweißes ausgeschlossen erscheinen. Hiezu kann eine der aufgeführten Methoden — am besten führt man die Prüfung nach zwei Methoden aus — ausgesucht werden. H. Sahli möchte dem Vorhandensein von „Albumosen“ im Harn nur dann eine klinische Bedeutung beigemessen wissen, wenn nicht auch Eiweiß vorhanden ist; die Albumosen könnten möglicherweise erst durch Einwirkung von im Harn vorhandenem Pepsin (nach der Entleerung des Harnes) oder durch etwaige Einwirkung der beim Entfernen des Eiweißes angewendeten Reagenzien entstanden sein.

Eine quantitative Bestimmung der nichtkoagulierbaren, biuretgebenden Eiweißkörper gelingt mit Sicherheit nicht.

¹⁾ Pharm. Centrbl. 1896. 37. 432.

²⁾ Zentralbl. f. innere Mediz. 1901. 22. 647.

³⁾ Archiv exp. Patholog. u. Pharmakolog. 1906. 54. 88.

Zur Ermittlung des ungefähren Gehaltes könnte das hiezu empfohlene Aufreichte Verfahren Anwendung finden. S. 432.

Gang zum Nachweise der einzelnen Eiweißstoffe im Harn.

Ich möchte folgende Arbeitsweise empfehlen:

Man behandelt 30 ccm des vollkommen klaren, nötigenfalls vorher filtrierten (Vorsicht s. S. 410) Harnes, der am zweckmäßigsten mit dem gleichen Volumen Wassers verdünnt wird, mit 3—4 Tropfen Essigsäure und läßt nach dem Umschütteln ruhig stehen; eine Trübung und Fällung zeigt die Anwesenheit von den durch Essigsäure fällbaren Substanzen (sog. Nucleoalbumin, mucin-ähnlicher Substanz, auch Mucin, wirklichem Nucleoalbumin [dieses wohl seltener], von Nucleohiston) an, deren Trennung und Nachweis in der S. 442, 439, 444, angegebenen Weise erfolgen kann. Wirkliches Mucin wird beim Stehen des Harnes an der Nubecula erkannt. Bleibt der Harn klar, so verwendet man ihn direkt, enthält er sog. Mucin und Nucleoalbumin, dann scheidet man diese durch Stehenlassen des unverdünnten Harnes mit 3—4 Tropfen Essigsäure ab und nimmt das Filtrat. Dieses prüft man in der S. 421 empfohlenen Weise auf die Anwesenheit von Eiweiß. Den nicht eiweißhaltigen, erhitzten Harn oder das Filtrat von dem ausgeschiedenen Eiweiß, das aber, wie erwähnt, vollkommen und vorsichtig entfernt sein muß, läßt man erkalten; sind „Albumosen“ vorhanden, dann scheiden sich diese aus, doch s. S. 454. Man sammelt den Niederschlag, löst ihn in wenig Wasser und prüft diese Lösung in der S. 454 u. ff. empfohlenen Weise. Der Heller-Bence-Jonessche Eiweißkörper wird an seinem sehr kennzeichnenden Verhalten beim Erhitzen des Harnes (S. 446) erkannt und ist weder zu übersehen, noch mit den „Albumosen“ bezeichneten, nicht koagulierbaren Eiweißprodukten zu verwechseln.

Das Filtrat vom abgeschiedenen Eiweiß kann man auch zur Prüfung auf die letztgenannten neutralisieren und die Lösung mit Ammoniumsulfat sättigen. Ein entstandener Niederschlag wird abfiltriert und kann in der angegebenen oder noch besser genau nach den S. 454 u. ff. erwähnten Methoden geprüft werden.

Das mit Ammoniumsulfat gesättigte neutrale Filtrat der „Albumosenfällung“ prüft man nach Zugabe des gleichen Volumens Wassers mit frisch bereiteter Gerbsäurelösung; entsteht keine Fällung, so ist „Harnpepton“ nicht vorhanden; entsteht eine solche, so kann diese auch durch eine Deuteroalbumose bedingt sein.

Es finden sich verschiedene Verfahren und Vorschläge zu einem getrennten Nachweis der besprochenen Eiweißstoffe angegeben; es wird in einzelnen dieser Anweisungen auch noch eine solche Anzahl verschiedener Substanzen aufgezählt, es werden so viele weitere Bezeichnungen eingeführt, daß mir dies zum Verständnis der so wie so nicht ganz einfachen und leichten Materie nicht beizutragen scheint. Es ist dringend wünschenswert, daß nicht immer von neuem Namen für Körper, deren Existenz, deren Reinheit nicht erwiesen ist, eingeführt werden; dies schafft bloß Verwirrung; wir haben gesehen, wie wenig solche neu geschaffenen Stoffe (u. Namen) oft einer eingehenden Kritik Stand halten.

G. Blut und Blutfarbstoffe.

Das Blut besteht aus einer klaren Flüssigkeit (Blutplasma) mit zahlreichen darin suspendierten, unter dem Mikroskope erkennbaren Gebilden, den roten und weißen Blutkörperchen, die bikonkave Scheiben ohne Kern darstellen; aus der Ader ausgetreten, gerinnt das Blut leicht unter Ausscheiden von Fibrin, das mit den Blutkörperchen den Blutkuchen bildet; die übrigbleibende Flüssigkeit ist das Serum.

Die roten Blutkörperchen enthalten den die Farbe des Blutes bedingenden, stark eisenhaltigen roten Farbstoff, das Oxyhämoglobin (Hämatoglobin, Hämatokrystallin), das leicht seinen Sauerstoff verliert und in Hämoglobin übergeht, das sich im venösen Blut findet. Dieses Hämoglobin, das zu den Eiweißstoffen zählt, ist die Grundsubstanz des Oxyhämoglobins; beide können durch geeignete Oxydationsmittel in Methämoglobin umgewandelt werden. Hämoglobin, Oxy- und Methämoglobin bestehen aus einer Verbindung eines Eiweißkörpers, dem Eiweißpaarling Globin, mit Hämatin, dem Blutfarbstoff im engeren Sinne.

Zum besseren Verständnis der Methoden des Blutnachweises müssen erst die einzelnen Eigenschaften der hauptsächlich in Betracht kommenden Körper des Blutes voraus Erwähnung finden (siehe S. 459).

Im Harn kann sich vorfinden unverändertes Blut mit noch nicht zerstörten Blutkörperchen; in diesem Falle kann die Farbe des Harnes je nach der vorhandenen Blutmenge heller oder dunkler sein; derartiger Harn ist mehr oder weniger trübe und enthält auch Faserstoff und Eiweiß, so daß es hier öfters von Wichtigkeit ist, durch quantitative Eiweißbestimmung festzustellen, ob das Eiweiß dem Blutgehalte entsprechen kann, also nur vom Blute herrührt oder ob noch andere pathologische Zustände vorliegen. Häufig zeigt ein bluthaltiger Harn eine schmutzig braune, oft ganz dunkle Färbung, die Folge der Umwandlung des Hämoglobins in Methämoglobin; auch kann blutiger Harn grünlichgrau erscheinen, wenn er alkalisch reagiert und zugleich Eiter in beträchtlicher Menge enthält.

Das Sediment, das sich beim Stehen eines Blut enthaltenden Harnes vorfindet, ist meist rotgefärbt; in diesem lassen sich unter dem Mikroskope die charakteristischen roten Blutkörperchen, wohl auch noch Blutecylinder, mit roten Blutkörperchen besetzte Abgüsse der Harnkanälchen, nachweisen; hiezu ist nur zu bemerken, daß man die Blutkörperchen nicht selten, veranlaßt durch die Einwirkung des Harnes, in gequollenem, geschrumpftem, gezacktem Zustand, auch ausgelaugt als sog. „Schatten“ vorfinden wird. Derivate des Hämatins findet man nicht selten in einzelnen Schollen von braungelblicher Färbung ausgeschieden, auch sind Harnecylinder damit gefärbt. Die Erscheinung, bei der wirkliches Blut, also noch Erythrocyten im Harn vorgefunden werden, bezeichnet man als Hämaturie.

Enthält der Harn nur ausgelaugten Blutfarbstoff, Hämoglobin, sehr häufig Methämoglobin aus den gelösten Erythrocyten, keine intakten Blutkörperchen, also gelösten Blutfarbstoff, so bezeichnet man diesen Zustand als Hämoglobinurie, die bei allen Zuständen entsteht, die veranlassen, daß rote Blutkörperchen innerhalb der Blutbahn untergehen und ihren Farbstoff an das Blutserum abgeben. Der stets saure Harn ist hier rot, schwarzrot (Methämoglobin), reichlich eiweißhaltig und enthält neben ausgeschiedenem Hämoglobin (Hämoglobinkörnern) auch Blutfarbstoff (krystallinisch), oxalsauren Kalk, öfters Gallenfarbstoff, Cylinder.

Die mikroskopische Untersuchung entscheidet in erster Linie die Frage, ob eine Hämaturie (das Vorhandensein roter Blutkörperchen) oder Hämoglobinurie vorliegt.

Mit Ausnahme einer zufälligen Beimengung (Menstrualblut, Blut bei Hämorrhoiden, Blut im Sputum, Blut bei gleichzeitigem reichlichem Oxalatniederschlag, Blutung nach physischer Ermüdung, nach Märschen, Ritten, langem Stehen, Velocipedfahren u. dergl.) ist ein Blut enthaltender Harn wohl immer als Symptom einer vorhandenen Krankheit zu betrachten.

Die Quelle der Blutung bei der Hämaturie ist eine verschiedene; das Blut kann aus den verschiedensten Teilen der Harnwege stammen; eine

Oxyhämoglobin ¹⁾	Hämoglobin	Methämoglobin	Hämatin
Krystallisierbar, zu den Eiweißstoffen (Proteiden) gehörender Körper von scharlachroter Farbe, löslich in Wasser mit feuriger blutroter Farbe, nicht in Alkohol, in Äther und in Chloroform; erleidet in wässrigen Lösungen sehr bald Zersetzung; beim Erhitzen der wässrigen Lösung scheidet sich schon bei 80° C ein aus koaguliertem Eiweiß (Globin genannt) und Hämatin bestehender brauner Niederschlag aus. Die verdünnten Lösungen sind gelbrot und zeigen charakteristische Streifen im Spektralapparat.	Hämoglobin, in den Blutkörperchen eingeschlossen oder im freien Zustande im Harn gelöst, ist eine Verbindung eines histonähnlichen Eiweißkörpers (Globin) mit Hämatin (einem eisenhaltigen Farbstoff); geht mit Sauerstoff in das Oxyhämoglobin über. Krystallisiert in violettroten, in durchfallendem Lichte in grünen Krystallen; die Lösungen sehen violettrot aus und zeigen gleichfalls charakteristische Absorptionsstreifen (Spektraltafel); beim Erhitzen einer Lösung erfolgt Zersetzung in Hämatin und in koaguliertes Eiweiß, ebenso durch Alkalihydroxyde. Durch Licht wird es stark beeinflusst (K. A. Hasselbach). Eine Spur Hämoglobin, mit Eisessig und einer Spur Kochsalz erwärmt, gibt Häm in (der salzsaure Ester des Hämatins, dunkelbraune rhombische Tafelchen), S. 466.	Krystallisiert in braunen, nur mit dem Mikroskope erkennbaren Nadelchen oder Tafeln. Die Lösung ist braun, besitzt dieselbe Zusammensetzung, wie das Hämoglobin und zeigt ein charakteristisches Spektrum (Spektraltafel). Unterscheidet sich vom Oxyhämoglobin und Hämoglobin dadurch, daß es durch Bleiessig und Ammoniak gefällt wird. Nach Hoppe-Seyler enthält jeder Harn mit gelöstem Blutfarbstoff in frischem Zustande Methämoglobin, das beim Stehen des Harnes aber zu Hämoglobin und weiterhin zu Sauerstoff-Hämoglobin wird.	Blutfarbstoff, ein eisenhaltiges Pigment. Ist in reinem Zustande blauschwarz, metallglänzend, unlöslich in Wasser, in Alkohol, in Äther, in wässrigen Säuren, nur in geringer Menge löslich in Eisessig, leicht löslich in Alkalihydraten und Carbonaten. Zeigt in saurer und alkalischer Lösung, sowie nach der Reduktion charakteristische Absorptionsstreifen (Spektraltafel). Durch Einwirkung konz. Schwefelsäure und durch Behandlung der Lösung in saurehaltigem Alkohol mit Zinn oder Zink entsteht eisenfreies Hämatin — Hämatorporphyrin, das im Harn aufgefunden wurde; braunrote Flocken, in Alkohol leicht mit schön roter Farbe löslich. Durch Oxydation konnte W. Küster zwei krystallisierte Säuren, Hämatinsäuren, erhalten.

¹⁾ Über Blutfarbstoffe siehe auch O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper.

Kenntnis des Ursprunges der Blutung ist für die Beurteilung von großem diagnostischem Werte; auch hier gibt die Untersuchung mit dem Mikroskope wertvollen Aufschluß. Für eine Nierenblutung, *Haematuria renalis*, spricht eine geringe und gleichmäßige Blutmenge, innig mit dem meist fleischwasserfarbenen, mehr braun als rot erscheinenden, im auffallenden Lichte grünlich schimmernden Harn gemengt ohne makroskopisch sichtbare Gerinnsel — findet man ein solches, so ist anzunehmen, daß die Quelle der Blutung weiter abwärts von der Niere ihren Ursprung hat —; im Sedimente finden sich die charakteristischen, aus geronnenem Blute bestehenden Abgüsse der Harnkanälchen, Blut- und Faserstoffcylinder mit eingeschlossenen Blutkörperchen neben weißen, wie roten, in ihrer Gestalt öfters veränderten (kugelig, zum Teil zertrümmert) Blutkörperchen und neben anderweitigen Epithelcylindern, Nierenepithel, das manchmal fettig entartet ist; hier ist eine größere Menge Eiweiß vorhanden, als dem Blutgehalte entspricht.

Der Harn zeigt in dem ersten und letzten Anteile der Entleerung keine Verschiedenheit.

Bei diesem Befunde ist die renale Herkunft des Blutes deutlich gekennzeichnet.

Solche Blutungen finden sich bei akuter und parenchymatöser Nephritis (fleischwasserfarben bis blutrot gefärbter Harn), bei Intoxikationen mit nierenreizenden Giften (Canthariden, Sublimat, Terpentinöl), bei Nierenkrebs, bei Tuberkulose der Nieren, bei hämorrhagischer Diathese (Skorbut, im Verlauf schwerer Infektionskrankheiten).

Kennzeichnend für eine abklingende akute Nephritis ist wieder das Sediment, das Cylindroide mit aufgelagerten, häufig aufgereihten kleinen Erythrocyten und daneben kleine Erythrocyten in Häufchen enthält. (L. Lichtwitz.)

Bei Blutungen aus den Nierenbecken und aus den Ureteren finden sich stets Eiter, auch kleinere Blutgerinnsel, da diese Blutungen meistens durch Nierensteine — hier mit Koliken verbunden — veranlaßt werden, ferner Krystalle von Harnsäure, von oxalsaurem Kalk. Kleine Blutgerinnsel können im Nierenbecken entstanden, dünne längere Gerinnsel von mindestens 10 cm durch Blutaussgüsse der Harnleiter veranlaßt sein. Auch von tuberkulösen Erkrankungen können Blutungen herrühren.

Bei Blasenblutungen, vesikaler Hämaturie, fehlen die organisierten Stoffe (Cylinder) und die innige Mischung von Harn und Blut; wir beobachten einen geringen Eiweißgehalt, vor allem das Vorhandensein von Epithelien der Blase, auch von geronnenem Blute (Fibrin) und zwar von größeren Gerinnseln; hier kommt es vor, daß der Harn anfangs klar gelassen wird und daß erst am Schlusse der Harnentleerung ein stärkerer Blutgehalt sich zeigt. Sind die Blasenblutungen durch Blasensteine bedingt, so sind die Blutungen meist von eitriger Cystitis begleitet; die Blutung tritt auch hier meist erst gegen das Ende der Blasenentleerung auf.

Bei Blutungen aus der Harnröhre, urethraler Hämaturie, endlich kommt Blut meist im Anfange der Entleerung des Harnes; auch werden

durch Gerinnung des Blutes im Urethralkanal wurmförmige Gerinnsel ausgeschieden. Wenn mit dem ersten Urinstrahl das Blut weggespült ist, folgt meist ein klarer Harn.

Über den Ort der Blutung kann unter Umständen auch die Zwei-, noch besser die Dreigläserprobe Aufschluß geben; man läßt den Harn in drei Teilen entleeren, in das dritte vollständig.

Sind alle drei Gläser gleich stark gefärbt, dann handelt es sich meist um eine Nierenblutung. Bei einer Blasenblutung — bei Cystitis am stärksten im 3. Glas, ebenso bei Blasentumoren, Blasentuberkulose, Blasensteinen — ist gewöhnlich die letzte entleerte Harnmenge blutig oder viel blutreicher, veranlaßt durch das Sedimentieren in der Blase. Eine vorwiegende Blutbeimischung im ersten, auch im letzten Glas, während der Harn im zweiten Glas, im mittleren, hell ist, rührt in der Regel von Blutungen der Harnröhre (*pars prostatica*) her. Bei blutenden Stellen unmittelbar vor dem Blasenhalshals oder in der hinteren Harnröhre kann sogar reines Blut der Harnentleerung folgen.

Bei Blutungen aus der vorderen Harnröhre tropft das Blut unabhängig von der Miktion.

Sehr wichtig für die Beurteilung der Hämaturie ist die Beobachtung bei der Entleerung des Harnes, deswegen ist es angezeigt, daß der Kranke jede Harnportion gesondert auffängt und aufbewahrt. Schwankt der Blutgehalt in den einzelnen Harnen sehr stark, oder kommt sogar zwischen den blutigen Harnen ein blutfreier zu Beobachtung, so deutet dies mit sehr großer Wahrscheinlichkeit auf eine Geschwulst hin. Plötzliches Aufhören einer starken Blutung kommt bei gutartigen und bösartigen Tumoren von Niere und Blase vor.

Ein sicheres Urteil zur Feststellung, ob die Blutung in der Blase oder höher oben ihren Ursprung hat, ergeben die Cystoskopie und der Uretherenkatheterismus (M. Matthes).¹⁾

Hämoglobinurie wird veranlaßt durch Zerstörung von roten Blutkörperchen in einem Maße, daß Leber und Milz den freien Blutfarbstoff nicht aufnehmen können, besonders bei Vergiftungen mit Amylnitrit, Carbol, Arsen, Schwefelwasserstoffgas, chlorsaurem Kali, Sulfonal, Antipyrin, Antifebrin, Phenazetin, Extrakt. Filicis, Chinin, Naphthol, Salz- und Schwefelsäure, nach Bakteriengiften, bei schweren Infektionskrankheiten (Scharlach, Syphilis, Typhus, Malaria, Blattern), durch hämolytisch wirkende Stoffe (Hämolsine), auch nach starken Verbrennungen (Haemoglobinuria toxica).

Als Haemoglobinuria paroxysmalis bezeichnet man die periodisch nach starker Abkühlung, nach anstrengenden Märschen bei scheinbar gesunden Personen und bei Luetikern auftretende Hämoglobinurie.

Über Hämatoporphyrin enthaltenden Harn findet sich das Nähere später mitgeteilt.

¹⁾ Lehrbuch der Differentialdiagnose innerer Krankheiten. J. Springer, Berlin 1919.

Nachweis.

Es ist möglichst frischer Harn zu verwenden. Man darf nicht vergessen, daß Blut im weiblichen Harn von Menstruationen herrühren kann.

Man beachte zuerst die ausgeschiedene Menge an Blut und die Form.

Für die Erkennung des Blutes ist als einfache und sehr brauchbare Methode zuerst die mikroskopische Prüfung auf rote Blutkörperchen zu nennen (s. diese); das Ergebnis dieser sagt uns, ob eine Hämaturie oder Hämoglobinurie vorliegt. Zur Ermittlung der Blutfarbstoffe dient außer der sehr wertvollen spektroskopischen Prüfung der chemische Nachweis. Zur Trennung des Oxyhämoglobins, Hämoglobins, Methämoglobins, Hämatins voneinander ist die spektroskopische Prüfung fast die einzig und allein richtige Resultate gebende.

1. Erhitzt man blutigen Harn wie zum Nachweis des Albumins zum Kochen und fügt Spuren Salpetersäure hinzu, so erscheint das koagulierte Eiweiß nicht weiß, sondern mehr oder minder braun gefärbt, da Blut, Hämoglobin und Methämoglobin koaguliert werden und koagulierte Eiweiß ausgeschieden wird.

Beurteilung.

Die Probe ist nicht empfindlich; es kann nur Hämoglobin erkannt werden.

2. Macht man (J. Fl. Hellers¹⁾ Probe) den Harn mit Natronlauge stark alkalisch und kocht, ohne zu schütteln, so wird das beim Kochen aus dem Hämoglobin entstehende Hämatin sofort zu Hämochromogen reduziert, das von den abgeschiedenen Erdphosphaten aufgenommen wird; der bei normalem Harn weiße oder grauweiße Niederschlag ist dann schön blutrot; beim Stehen an der Luft wird unter Sauerstoffabsorption das Hämochromogen allmählich zu braunem Hämatin oxydiert. Kocht man sog. Blutharn mit Natronlauge im Reagenzglase unter Schütteln, so erhält man gleich braunes Hämatin und der Niederschlag wird braun. Im auffallenden Lichte erscheint er grünlich, er zeigt Dichroismus, ebenso die Flüssigkeit (von Hämatinalkali). Der erhaltene Niederschlag kann zur Häminprobe (6) verwendet werden. Man löst die im Niederschlage vorhandenen Phosphate der Erdalkalien in Essigsäure und verwendet das ungelöste Hämatin zur Darstellung der Teichmannschen Krystalle.

Den positiven Ausfall der Probe kann man sehr einfach noch weiter sicherstellen. Wenn das gefärbte Sediment sich zusammengeballt hat, braucht man nur mit dem Handspektroskop gegen eine gute Lichtquelle (Fenster) durchzuschauen, um die Hämochromogenstreifen zu sehen (Malfatti).²⁾

Beurteilung.

Die Hellersche Probe, allerdings durch Einfachheit ausgezeichnet, darf nur als Vorprobe gelten, da ihre Empfindlichkeit nicht als allgemein ausreichend bezeichnet werden darf. Ihr negativer Ausfall schließt keineswegs die Gegenwart einer solchen Blutbeimengung aus, deren Kenntnis für den Kliniker von Bedeutung sein kann; andererseits kann man damit auch bei solchen Harnen einen positiven Ausfall bekommen, die nicht Blutfarbstoff, sondern einen oder mehrere andere Farbstoffe enthalten (O. Schumm).

¹⁾ Zeitschr. d. K. K. Gesellschaft der Ärzte zu Wien XIV. 1858. N. F. 1. S. 751; Wien. med. Zeitschr. 1859. I. 48.

²⁾ Nach gütiger Mitteilung.

V. Arnold, R. Neumeister halten sie, ersterer kombiniert mit der spektroskopischen Untersuchung (s. oben Malfatti) für eine sehr scharfe, altbewährte Blutprobe (E. Ebstein a. a. O.).

Reagiert der Harn alkalisch, so sind die Erdphosphate meist schon ausgeschieden, sedimentiert; um die gefärbte Hämatinverbindung mit den Erdphosphaten zu erhalten, vermischt man diesen Harn vor dem Erwärmen entweder mit einigen Tropfen einer Chlorbarium- oder Chlorcalciumlösung oder mit dem gleichen Volumen eines normalen sauren Harnes.

Die bei Einnehmen von Senna, Rheum, Santonin, Purgatin in den Harn übergehenden Farbstoffe veranlassen auch eine Rotfärbung der Erdphosphate; jedoch fehlt hier die Erscheinung des Dichroismus. Man löst zweckmäßig den abfiltrierten Niederschlag in Essigsäure, die sich bei Anwesenheit von Blutfarbstoff rot färben wird; beim Stehen an der Luft verblaßt die Farbe; beim Vorhandensein der genannten Medikamente färbt sich die Essigsäure gelb, an der Luft allmählich violett werdend. Die Farbstoffe dieser Arzneimittel können noch mit den bei den Arzneimitteln (s. d.) angegebenen Reaktionen erkannt werden.

3. Alménsche Guajacterpentinprobe auf Blut.¹⁾ (Schönbein-van Deen.)

Diese beruht auf der Eigenschaft des Blutfarbstoffes (Hämoglobin) und seiner eisenhaltigen Farbstoffderivate (Hämochromogen, Hämatin) zu den sog. Ozonträgern, denen es das Ozon, richtiger gesagt das organische Peroxyd, leicht entzieht, um es an andere Stoffe, hier an die im Guajacharz vorhandene Guajaconsäure abzugeben, die dadurch zu Guajacblau (Guajaconsäure-ozonid) oxydiert wird.

Nach Carlson²⁾ beruht die Blaufärbung auf einer im Blute vorkommenden organischen Verbindung; die Reaktion soll so verlaufen, daß diese Verbindung aus dem Wasserstoffsperoxyd oder aus dem Terpentinöl Hydroxyl aufnimmt und damit eine labile Verbindung bildet, die fast augenblicklich das Hydroxyl an die Guajactinktur abgibt; dadurch soll diese blau gefärbt werden.

Man schüttelt gleiche Volumina frisch bereiteter (1 T. Harz: 100 T. abs. Alkohol, nach O. Schumm schüttelt man 0,5 g gepulvertes Harz mit 3–5 ccm 90%igem Alkohol 1 Minute lang und filtriert nach kurzem Stehen) Guajactinktur und altes verharztes Terpentinöl (man läßt rektif. Terpentinöl in offenen flachen Porzellanschalen im zerstreuten Tageslicht während mehrerer Wochen stehen) tüchtig untereinander; die Mischung darf keine Blaufärbung zeigen; dann schichtet man den zu prüfenden Harn (oder das Sediment) auf das Reagens. Ein an der Berührungsstelle erscheinender, zuerst blaugrüner, dann hell- bis dunkelblauer Ring deutet auf die Anwesenheit von Blut und Blutfarbstoff. Beim Umschütteln wird die Mischung mehr oder weniger blau. Viel sicherer ist die Probe nach Schumm.

Nach Schumm³⁾, auch J. Rothschild⁴⁾ dürfen nicht beliebige Mengen von Öl und Guajactinktur genommen werden; ein Überschuß an letzterer z. B. setzt die Empfindlichkeit bedeutend herab; auch vom Terpentinöl soll nur eine kleine Menge zugesetzt werden. Man erreicht mit der Probe die größte Empfindlichkeit, wenn man zu 5 ccm Harn, der neutral oder schwach sauer sein muß und den man im Reagenzglas aufgeköcht hat, nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur nur 3–10 Tropfen der frisch hergestellten Guajactinktur und 20 Tropfen Terpentinöl zusetzt und unter öfterem Schütteln, ohne das Glas mit dem Finger zu verschließen, einige Minuten (2–3)

¹⁾ E. Ebstein, Zur Entwicklung der klinischen Harndiagnostik. G. Thieme, Leipzig 1915.

²⁾ Zeitschr. physiol. Chem. 1907. 50. 374.

³⁾ Ebenda 1906. 48. 69; 1907. 50. 375; Centrbl. ges. Physiol. Patholog. 1908. Separatabdr.

⁴⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1908. 45. Nr. 18.

stehen läßt. Gießt man einige Kubikzentimeter Alkohol auf die Terpentinschicht, so wird die bekannte blaue Färbung der oben sich sammelnden Alkohol-Terpentinschicht noch deutlicher. Man säume nicht, einen Kontrollversuch mit Wasser, Guajactinktur und Terpentinöl gleichzeitig mit anzusetzen. Diese Ausführung wird von Schumm als einfache Guajacprobe bezeichnet.

Das an Stelle des Terpentinöles empfohlene 3%ige Wasserstoffsuperoxyd (man verwendet 2 ccm) steht nach den eingehenden Versuchen von Schumm an Empfindlichkeit dem Terpentinöl nach. Schumm läßt Terpentinöl in Schalen in dünner Schicht am besten in Krystallisierschalen im zerstreuten Tageslicht bei Zimmertemperatur stehen; das sirupartig gewordene Öl (spez. Gew. etwa 1,23), das kaum mehr wie frisches Öl riecht, verdünnt Schumm mit der 5fachen Menge gewöhnlichen Terpentinöles und verwendet dieses Öl (spez. Gew. etwa 0,95) beim Nachweise. Das Öl (einige Kubikzentimeter) soll beim Schütteln mit etwas Quecksilber in einem trockenen verschlossenen Glase nach Zugabe von 10 Tropfen frischer Guajactinktur sehr schnell eine starke Blaufärbung zeigen.

Will man Wasserstoffsuperoxyd nehmen, dann empfiehlt es sich, das Gemisch aus Harn und Tinktur mit 3%igem Wasserstoffsuperoxyd zu unterschichten; die Blaufärbung entsteht im unteren Teile der Flüssigkeit.

Wackers¹⁾ läßt den Harn aufkochen, durch ein kleines glattes Filterchen filtrieren und in die noch eine Spur Harn enthaltende Filterkuppe 1 Tropfen Essigsäure und 1 ccm frisch hergestelltes Guajac-Terpentingemisch bringen. Ist Blut vorhanden, dann entsteht fast augenblicklich eine tiefe Blaufärbung der Filterteile in der Umgebung der Flüssigkeit und endlich auch dieser. Kochen des Urins vor dem Anstellen der Probe schützt vor Verwechslung.

W. Weitbrecht²⁾ führt die Guajacprobe mit Natriumperoxyd aus. Zu 5 ccm Harn bringt man 3 Tropfen alkoholischer Guajacharzlösung 1:5 und schüttelt um. Dann gibt man mit einem Glasspatel ungefähr eine kleine Messerspitze voll Natriumperoxyd und sofort etwa 2 ccm 30%iger Essigsäure zu und überschichtet mit 2–3 ccm Alkohol. An der Berührungsstelle tritt der blaue Ring auf, wenn Blut vorhanden ist.

B. Bardach³⁾ gibt ein Verfahren mit Natriumperborat an. Pyramidon wird an Stelle der Guajactinktur von Thevenon und Rolland⁴⁾, von A. Eschaich⁵⁾ angewendet. J. Boas⁶⁾ wendet zum Ausziehen des Blutfarbstoffes die Chloralhydratalkoholmethode an und statt des Guajacharzes die Guajaconsäure Merck. Mit $\frac{1}{2}$ %iger Lösung von Guajacpulver in Chloralhydrat-Alkohol will J. Vándorfy⁷⁾ die größte Empfindlichkeit erreicht haben.

Beurteilung.

Die Probe ist sehr empfindlich, jedoch nicht absolut beweisend, da auch die Nucleoproteide des Eiters, oxydierende Fermente und Oxydationsmittel (Jodverbindungen, Ferriverbindungen, salpetrige Säure) diese Reaktion geben. Es tritt aber zum Unterschiede in diesen Fällen die Blaufärbung schon ohne Terpentinzusatz ein und nicht mehr im gekochten Harn. Alkalischer Harn ist schwach mit Essigsäure anzusäuern, da sonst die Probe weniger empfindlich ist. Mineralsäuren beeinflussen störend die Probe. Wenn die Probe negativ ausfällt, ist eine weitere Untersuchung auf Blut überflüssig. Um die Fehlerquellen auszuschalten, empfiehlt es sich, die Probe nicht am Harn direkt, sondern an dem daraus hergestellten Essigsäureätherextrakte auszuführen (O. Schumm). Man schüttelt 50 ccm Harn mit 5 ccm Eisessig und 40–50 ccm Äther im Scheidetrichter stark aus. Nach erfolgter Trennung (etwas Alkohol oder ein neuer Ätherzusatz wird diese beschleunigen) der beiden Flüssigkeitsschichten läßt man die Harnschicht abfließen, wäscht die im Scheidetrichter verbliebene Ätherlösung ein- bis zweimal mit etwa 5 ccm Wasser und entfernt das Wasser. Von der Ätherlösung verwendet man 3–5 ccm, gibt 3–10 Tropfen (je nach der Blutmenge) frische Guajachartzinktur oder Guajaconsäurelösung (1:100 Alkohol) und etwa 20 Tropfen Terpentinöl hinzu und schüttelt. Mit einem anderen Teil der Ätherlösung nimmt man die Benzidinprobe vor; ein weiterer Teil kann nach Behandlung mit Ammoniak usw. nach S. 474 zur spektroskopischen Prüfung verwendet werden. Man nehme nur ganz reine Gläser.

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1911. 58. 198.

²⁾ Schweiz. Wochenschr. Chem. Pharm. 1910. 48. 589.

³⁾ Chem. Ztg. 1913. 37. 1190.

⁴⁾ Annal. des Falsific. 1917. 10. 485; Zeitschr. anal. Chem. 1919. 58. 191.

⁵⁾ Compt. rend. soc. biolog. 1919. 82. 741.

⁶⁾ Biochem. Zeitschr. 1917. 79. 105; Berl. klin. Wochenschr. 1917. 53. 1357.

⁷⁾ Archiv Verdauungskrankh. 1922. 30. 1.

4. Die Benzidinprobe nach O. und R. Adler¹⁾ in den Ausführungen von E. Schlesinger und F. Holst²⁾, sowie von O. Schumm³⁾ und C. Westphal.⁴⁾

Zu 10 ccm des Urins fügt man im Reagenzglase etwa $\frac{1}{2}$ —1 ccm Eisessig und schüttelt leicht um. Alsdann setzt man etwa $\frac{1}{3}$ des Volumens Schwefeläther zu und schüttelt das Ganze intensiv durch. Nach kurzem Stehenlassen des Reagensgläschens bewirkt man die exakte Trennung der sich oben ansammelnden Ätherschicht durch Hinzufügen einiger Tropfen absoluten Alkohols und durch leichtes Schütteln, wobei sich, wie bekannt, die grauweißen in der Ätherschicht befindlichen gelatinösen Massen zusammenballen. Mit der Pipette hebt man, wenn man nicht einen Schütteltrichter benützt hat, den völlig klaren Äther ab und bringt ihn in ein anderes Reagenzgläschen, das mit dem fertigen Benzidinreagens ($\frac{1}{2}$ ccm frisch bereiteter Benzidin-Eisessigmischung — eine Messerspitze Benzidin Merck wird mit 2 ccm Eisessig durchgeschüttelt und stehen gelassen — und 2—3 ccm 3%ige Wasserstoffsuperoxydlösung) beschickt ist. Man schüttelt den Inhalt des Gläschens etwas durch, wobei sich der Äther meist völlig in dem Reagens verteilt. Beim Vorhandensein minimaler Blutspuren tritt in wenigen Sekunden bis ungefähr in einer Minute eine schöne grüne oder bei stärkerem Blutgehalte blaue Färbung ein.

O. Schumm und C. Westphal vermischen das durch Ausschütteln mit Wasser gereinigte Essigsäureätherextrakt mit 2 ccm frischer konz. Benzidinlösung und einigen Tropfen Essigsäure und unterschichten dann vorsichtig 2 ccm 3%iges Wasserstoffsuperoxyd. Man kann auch 2 ccm alkoholischer Benzidinlösung (1 T. Benzidin: 15—20 T. Alkohol absolut.), mehrere Tropfen Eisessig und 2 ccm 3%iges Wasserstoffsuperoxyd zum Harne setzen. Es entsteht bei Anwesenheit von Blut die angegebene Färbung.

Beurteilung.

Als Blutreagens ist das Benzidin der empfindlichste der in neuerer Zeit empfohlenen Stoffe; allerdings ist seine Empfindlichkeit beim Harne geringer, wie bei Blutlösungen. Schumm glaubt, daß auf der Klinik mit der Guajac-Terpentinölprobe sicherer gearbeitet wird. Die Empfindlichkeit ist völlig abhängig auch von der Qualität der betreffenden Präparate. Man hat Sorge zu tragen, daß man reinstes Benzidin erhält. Aber auch das beste Benzidin verändert sich leicht, deswegen bewahre man es vor Licht geschützt auf und stelle stets einen Kontrollversuch an. Wegen der Empfindlichkeit ist große Vorsicht am Platze; namentlich müssen die zur Herstellung der Lösung und zur Ausführung der Reaktion bestimmten Reagenzgläser peinlichst sauber gehalten werden. Mit dem Reste des Ätherextraktes stellt man die Prüfungen mit dem Guajacharzreagens und die spektroskopische Probe an, S. 469.

¹⁾ Zeitschr. physiol. Chem. 1904. 41. 59.

²⁾ Münch. med. Wochenschr. 1907. 54. 460.

³⁾ Zeitschr. physiol. Chem. 1907. 50. 374; Münch. med. Wochenschr. 1907. 54. Nr. 6; 1908. 55. Nr. 28; Zentralbl. gesamt. Physiol. u. Patholog. 1908. Separatabdr.

⁴⁾ Münch. med. Wochenschr. 1905. 52. 520.

Als empfindliches Reagens auf Blut empfehlen O. u. R. Adler auch die farblose reine Leukobase des Leukomalachitgrüns bei Gegenwart von Hydroperoxyd und Essigsäure. Es tritt bei Gegenwart von Blut Grünfärbung ein.

F. Michel¹⁾ gibt ebenfalls einen allerdings umständlichen Nachweis mit dem Leukomalachitgrünreagens (0,05 g der Base [Kahlbaum] in 10 ccm Eisessig, mit Wasser: 50 ccm aufgefüllt) an.

M. Einhorn²⁾ empfiehlt Benzidinpapier. Filtrierpapierstreifen werden mit einer mit Benzidin gesättigten Eisessiglösung getränkt und getrocknet. Die Papiere faßt man mit Elfenbeinpinzetten an. Man taucht ein Stück Benzidinpapier in die auf Blut zu untersuchende Lösung und gießt ein paar Tropfen Wasserstoffsuperoxyd darüber. Man läßt das Papier auf einer weißen, reinen Porzellanplatte liegen. Nach einigen Sekunden bis einer Minute tritt deutliche Grün-Blaufärbung ein, wenn Blut vorhanden ist.

A. V. Knack³⁾ erwähnt ein Verfahren zur Vornahme der Blutprobe mit Trockenreagentien (Benzidinacetat u. Perhydrol).

5. Kleine Mengen von Hämoglobin lassen sich nachweisen, wenn man nach H. Struve⁴⁾ den Harn in einem Reagenzglaschen zuerst mit etwas Ammoniak oder Ätzkali schwach alkalisch macht, dann mit Tanninlösung und Essigsäure bis zur saueren Reaktion versetzt. Aus dem sich aus der Flüssigkeit absetzenden schwärzlichen Niederschlage — gerbsaures Hämatin — kann man nach dem Auswaschen desselben Hämatin krystallisiert herstellen.

Alkalischer, faulender Harn kann für diese Probe nicht verwendet werden.

6. Mikroskopisch-chemischer Nachweis von Hämoglobin durch die L. T. S. Teichmannsche⁵⁾ Häminprobe (Häminkrystalle) 1853.

Man erwärmt auf einem Objektträger eine Spur Hämoglobin oder bluthaltigen Harn oder zweckmäßig eine kleine Menge von den bei 1—3 erhaltenen Niederschlägen mit Eisessig und einer Spur Kochsalz vorsichtig, ungefähr eine Minute lang, bis sich im Eisessig Bläschen entwickeln, wobei der verdampfende Eisessig tropfenweise durch neuen ersetzt wird. (Nicht zu stark erhitzen!) Bei Gegenwart von Hämatin färbt sich die Flüssigkeit allmählich braunrot. Man läßt das Präparat bis auf 45° erkalten und bei dieser Temperatur allen Eisessig langsam verdunsten. Die braunen Stellen betrachtet man unter dem Mikroskope. Am besten trocknet man etwas von dem bluthaltigen Harn oder dem erhaltenen Niederschlage mit einer Spur Kochsalz auf einem Objektträger auf dem Wasserbade ein, zerreibt den Rückstand mit wenigen Tropfen Eisessig und trocknet nach dem Bedecken mit einem Deckgläschen über kleiner Flamme oder auf dem Wasserbade ein. Werden die Krystalle nach dem erstmaligen Erwärmen noch nicht sichtbar, so erwärmt man noch ein zweites und drittes Mal mit neuen Mengen Eisessig (W. Autenrieth). Die nach dem Erkalten und vollständigen Eintrocknen entstandenen Häminkrystalle (salzsaures Hämatin) erkennt man an ihren Farben-

¹⁾ Chem. Ztg. 1912. 36. 994.

²⁾ Deutsch. med. Wochenschr. 1907. 33. 1087.

³⁾ Münch. med. Wochenschr. 1914. 61. 792.

⁴⁾ Zeitschr. analyt. Chem. 1872. 11. 29.

⁵⁾ Zeitschr. rationell. Mediz. 1853. 3. 375; 1857. 8. 141.

nuancen zwischen rotbraun, kaffeebraun und hellbraun und an ihrer Form; sie bilden rhombische Täfelchen, die oft sehr dünn, der Länge nach ausgezogen und zu zweien oder mehreren über Kreuz liegen (Fig. 66). Noch deutlicher treten die Krystalle hervor, wenn man Glycerin zum Präparate gibt. Verwendet man statt Kochsalz Jodnatrium, so bekommt man Krystalle von dunklerer Farbe. (Jodwasserstoffsäure Ester des Hämatins.)

Schön und sicher erhält man die Krystalle, wenn Blutfarbstoff vorhanden ist, in der von Kobert oder Nippe¹⁾ angegebenen Ausführung. Nach Kobert verreibt man das getrocknete hämatinhaltige Harnsediment mit einer Spur Jodkalium und erhitzt in der gewöhnlichen Weise auf einem Objektträger mit Deckgläschen. Die dabei entstehenden Krystalle sind intensiv schwarz und deshalb viel deutlicher, als die gewöhnlichen Teichmannschen.

Nach Nippe. Das Blut oder das bluthaltige Material erwärmt man mit einigen Tropfen von dem Reagens (Bromkalium, Jodkalium, Chlorkalium aa 0,1 g auf 100 g Eisessig) auf dem Objektträger unter dem Deckglase bis zur Blasenbildung; die Krystalle sind schon bei schwacher Vergrößerung zu erkennen.



Fig. 66. Häminkrystalle (etwa 350fache Vergr.)

Beurteilung.

Die Probe ist nicht so leicht zu handhaben, sie kann auch versagen, trotzdem Blut vorhanden ist; in den angegebenen Ausführungen gelingt sie gut. E. Ebstein²⁾ empfiehlt die Vernahme der Probe nach Nippe; Deussen³⁾ hatte mit der von Autenrieth angegebenen recht gute Erfolge. Beimengung von Fetten kann die Bildung der Krystalle erschweren, sogar unmöglich machen.

7. Nach Lecanu kann man das gefärbte Koagulum (Harn bloß kochen, nötigenfalls nach Zusatz von etwas Eiweißlösung) mit schwefelsäurehaltigem Alkohol in gelinder Wärme ausziehen; Hämoglobin zerlegt sich beim Kochen in eine Eiweißsubstanz und in Hämatin; letzteres löst sich in saurem Alkohol; die Lösung zeigt im Spektrum einen Absorptionsstreifen im Rot (Spektraltafel). Doch siehe S. 473.
8. von Kossá⁴⁾ gibt einen Blutnachweis an, der auf der Ausflockung des Blutes, auch wenn es nur in sehr geringen Mengen vorhanden ist, durch Chloroform beruht.

10 ccm Harn werden mit 10 ccm Wasser verdünnt und mit 5 ccm Alkohol und 5 ccm Chloroform versetzt. Das Reagenzglas wird hin und her bewegt. Bei einem Blutgehalte bemerkt man an der

¹⁾ Deutsch. med. Wochenschr. 1912. 38. Nr. 47; Münch. med. Wochenschr. 1912. 59. 2693.

²⁾ a. a. O.

³⁾ Nach brieflicher Mitteilung.

⁴⁾ Deutsch. med. Wochenschr. 1909. 35. 1469.

Berührungsstelle zwischen Chloroform und wässriger Flüssigkeit rotgefärbte Flocken. Der Nachweis soll bei einer Verdünnung von 1:2000 noch möglich sein.

Beurteilung.

E. Salkowski¹⁾ fand bei der Nachprüfung der Probe die Angaben bestätigt; er weist darauf hin, daß der Nachweis der spektroskopischen Untersuchung überlegen ist. Salkowski läßt beim Nachweise ausgiebig schütteln, gießt möglichst viel von dem über dem emulgierten Chloroform stehenden Harn ab, gibt Wasser dazu und befördert die Abscheidung des Chloroforms durch Zusatz von Alkohol. Zur Abscheidung oder Ausflockung kann man nach Salkowski auch Petroläther verwenden. Auf diese Eigenschaften des Chloroforms haben Salkowski, auch K. Mörner schon früher aufmerksam gemacht.

9. Probe nach O. Rossel²⁾, auch als Aloinprobe von A. Klunge bezeichnet.

Der mit Essigsäure stark angesäuerte Harn wird mit dem gleichen Volumen Äther oder Essigäther ausgeschüttelt, die Ätherlösung (Zusatz von 2 Tropfen Alkohol, Einstellung in Eiswasser hebt eine etwa gebildete Emulsion auf) mit einigen Tropfen Wassers und mit 15—30 Tropfen alten Terpentinsöls oder mit 5—10 Tropfen frischen Wasserstoffsuperoxyds geschüttelt und dann mit 10—20 Tropfen einer etwa 2%igen, stets frisch zu bereitenden Barbadosaloinlösung (in 70—90%igem Alkohol) geschüttelt.

Bei den minimalsten Blutfarbstoffmengen tritt nach ganz kurzer Zeit deutliche Rotfärbung (nach 10 Minuten kirschrot) der wässrigen Schicht ein.

Beurteilung.

Die Probe ist an sich weniger empfindlich, als die Guajacprobe. Klimoff gibt eine ähnliche Methode an. M. Einhorn verwendet Aloinpapier.

10. Die Paraphenylendiaminreaktion von J. Boas.³⁾

O. Schumm und H. Remstedt haben diese auf ihre Verwendbarkeit für Harn geprüft. Die Reagenzien müssen in bestimmter Reihenfolge zugesetzt werden. Man setzt zum Harn oder noch besser zum Eisessig-Ätherauszuge (S. 473) erst 2 Tropfen einer 1/2%igen wässrigen Paraphenylendiaminchlorhydratlösung, dann 1 ccm einer etwa 1/2 n-alkoholischen Kalilauge, weiter 1 ccm 3%iges Wasserstoffsuperoxyd und erst dann tropfenweise (etwa 5 Tropfen) Essigsäure hinzu. Man beobachtet bei Anwesenheit von Blut eine momentan entstehende Olivgrünfärbung, die allmählich in Braunrot übergeht.

Beurteilung.

Die Eigenfarbe des Harnes beeinträchtigt die Empfindlichkeit der Reaktion. Vor der Guajacprobe und Benzidinprobe hätte sie den Vorzug, daß sie durch geringe Mengen freier Salzsäure nicht gestört wird und auf Oxydationsfermente nur wenig oder gar nicht reagiert. Die Probe ist aber entbehrlich (O. Schumm).

¹⁾ Charité-Annal. 34. Separatabdr.

²⁾ Schweiz. Wochenschr. Chem. Pharm. 1901. 39. 557.

³⁾ Zentralbl. f. innere Mediz. 1906. Nr. 24. 601.

11. Phenolphthalinprobe von E. Meyer (Kastle-Meyer).

Sie beruht auf der Oxydation von Phenolphthalin zu Phenolphthalein.

Albarran und Hitz-Boyer¹⁾, Telmon und Sandou, A. Lejeune²⁾ empfehlen die folgende Ausführung.

Reagens:

2 g Phenolphthalein und 20 g Ätzkali werden in 100 g Wasser gelöst und mit 10 g Zinkpulver versetzt. Man erwärmt unter Umschütteln, bis Entfärbung eingetreten ist, worauf heiß filtriert wird.

Zu 2 ccm Harn gibt man 1 ccm von dem Reagens, schüttelt um und fügt 3–4 Tropfen Wasserstoffsuperoxyd (12 Vol. %iges) hinzu. Beim Vorhandensein von Blut tritt je nach der Menge in wenigen Sekunden oder in 2–3 Minuten eine intensive rote Färbung auf.

W. Weitbrecht³⁾ läßt 3 ccm Harn mit 3 ccm einer 2%igen alkoholischen Essigsäurelösung, dann mit 1 ccm Reagens und mit etwa 3 Tropfen 3%igem Wasserstoffsuperoxyd versetzen.

Beurteilung.

Die Probe ist zwar sehr empfindlich, doch ist, wie auch Labat⁴⁾, Kober⁵⁾ bemerken, bei der Beurteilung der positiven Ergebnisse große Vorsicht geboten.

Nach A. Satory⁶⁾ gibt Harn, der Bikarbonate enthält, die Reaktion.

Eine von Fleig⁷⁾ angegebene Probe gründet sich auf die Eigenschaft des Fluoreszeins, in alkalischer Lösung zu Fluoreszin reduziert zu werden. Dieses wird durch Wasserstoffsuperoxyd bei Gegenwart eines katalytischen Stoffes, wie Hämoglobin und seiner Derivate, wieder in Fluoreszein zurückverwandelt, das sich durch seine bekannte Fluoreszenz auszeichnet.

12. Die spektroskopische Prüfung.

Diese beruht auf der Fähigkeit des Hämoglobins, des Oxyhämoglobins, des Methämoglobins, bestimmte Lichtstrahlen zu absorbieren, so daß sich im Spektrum bestimmte dunkle Streifen, Absorptionsstreifen, zeigen.

Die spektroskopische Prüfung des Harnes ist wohl unentbehrlich, sie erfordert wenig Zeitaufwand und gibt Aufschluß über die Form, in der der Blutfarbstoff vorhanden ist. Schumm sagt zutreffend, daß für den, der in der Ausführung und Beurteilung der üblichen Farbenreaktionen auf Blut nicht ganz sicher ist, die spektroskopische Methode auch die geeignetste Kontrolle ist, zumal sie auf ganz anderen Prinzipien beruht.

Fig. 67 zeigt einen größeren Spektralapparat (Kirchhoff-Bunsen). Dieser besteht aus einem Prisma *P* und aus drei auf einem Stative ruhenden Röhren.

Das Rohr *A*, das Kollimatorrohr, hat an dem dem Lichte oder der Flamme zugekehrten Ende einen vertikalen Spalt, der durch eine besondere Spaltvorrichtung (*F*, *f*) und eine Mikrometerschraube enger oder weiter gestellt werden kann; am anderen vorderen Ende des Rohres *A* befindet sich eine Sammellinse, deren Brennweite gleich ihrer Entfernung vom Spalt ist. Das durch den Spalt eingetretene Licht wird parallel auf das Prisma *P* geworfen und hier gebrochen; die Lichtstrahlen treten in das astronomische Fernrohr *B*; durch das Okular (eine Lupe) mit 6–8maliger Vergrößerung wird das Spektrum beobachtet. Um in diesem zum Messen geeignete feste Punkte herzustellen, befindet sich in dem Rohr *C* eine durchsichtige Skala, die von außen durch eine Flamme beleuchtet ist und deren Strahlen, nachdem sie durch eine Linse parallel gemacht sind, von der Vorderfläche des Prismas in das Fernrohr reflektiert werden und so mit dem Spektralbündel in das Auge gelangen, wodurch dieses die Teilstriche an verschiedenen Stellen des Spektrums sieht.

¹⁾ Gaz. med. d. Paris Aug. 1909. Pharm. Centralh. 1910. 51. 509.

²⁾ Pharm. Ztg. 1910. 55. 409.

³⁾ Schweiz. Wochenschr. Chem. Pharm. 1910. 48. 589.

⁴⁾ Bullet. trav. Soc. Pharm. Bordeaux 1910. 311; Chem.-Ztg. Rep. 1910. 34. 493.

⁵⁾ Deutsch. med. Wochenschr. 1911. 37. 1481.

⁶⁾ Compt. rend. 153. 131.

⁷⁾ Journ. Pharm. 1913. 54. 748; Pharm. Centralh. 1913. 54. 748.

Zur richtigen Einstellung des Apparates entfernt man das Prisma *P* und sieht durch das Kollimatorrohr bei mäßig geöffnetem Spalte; man zieht das Rohr mit dem Spalte so weit aus, bis die Ränder des letzteren scharf begrenzt erscheinen; das Fernrohr *B* wird so eingestellt, daß man weit entfernte Gegenstände deutlich erkennt. Man bringt nun das Prisma wieder an seine Stelle, bedeckt es mit der Kapsel, um fremdes Licht abzuhalten, und schiebt das die Skala tragende Rohr *C* bei Beleuchtung so weit ein, daß die Teilstriche der Skala durch das Fernrohr scharf zu erkennen sind.

Zur Untersuchung des Harnes wird der filtrierte und nach Bedarf verdünnte Harn, der bei alkalischer Reaktion mit Essigsäure schwach anzusäuern ist, in ein Gefäß mit zwei planparallelen farblosen Glaswänden — Hämatinometer — (Reagenzgläser können auch benützt werden) gebracht und dieses dicht vor den Spalt des Kollimatorrohres *A* so gestellt, daß die Strahlen der hinter dem Glasgefäße befindlichen stark leuchtenden Gas- oder Petroleumlampe senkrecht durch die Flüssigkeit hindurchgehen müssen.

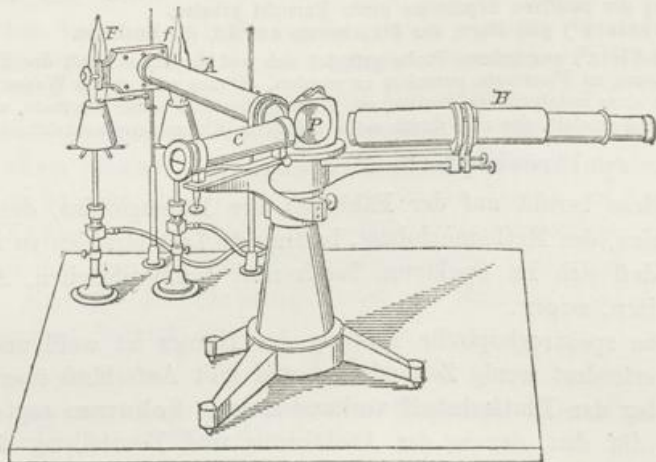


Fig 67.

Durch eine Lampe wird die Skala (Rohr *C*) beleuchtet und durch das Fernrohr *B* die Beschaffenheit des Spektrums und die Lage der Absorptionsstreifen mit der beleuchteten Skala bestimmt.

Sehr gute Dienste leisten die eben so genaue Resultate gebenden und viel leichter zu handhabenden Taschenspektroskope von Browning oder Vogel; diese zeigen die Absorptionserscheinungen meist noch deutlicher und schärfer, als die großen Apparate. Man gibt in die Glasröhre den zu untersuchenden, filtrierte und nötigenfalls verdünnten Harn, befestigt diese an dem Halter am Apparate, der vorher eingestellt wird, und sieht dann gegen eine Lampe, nicht ins direkte Sonnenlicht. Drei sehr vorzügliche Spektroskope, besonders für die Zwecke der Harnuntersuchung bestimmt, hat O. Schumm konstruiert, ein Blutspektroskop, ein neues Gitterspektroskop und ein neues Prismenspektroskop; sie sind zu beziehen durch Carl Zeiss in Jena (das Blutspektroskop), das Prismenspektroskop vom Optischen Institut A. Krüß in Hamburg.

Die Fig. 68 zeigt ein Vogelsches Spektroskop, bei dem das Vergleichsprisma nicht horizontal, sondern parallel ausgeschaltet wird, wodurch das Vergleichsprisma stets in ein und dieselbe Lage zu dem Hauptspektrum zu stehen kommt und das Arbeiten ungemein erleichtert wird.

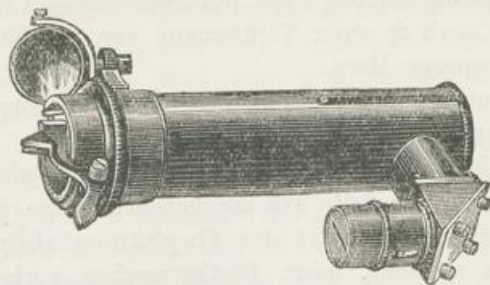


Fig. 68.

Fig. 69 stellt ein ganz einfaches Spektroskop mit einem Prismensystem von ziemlich starker Dispersion dar, das bei ausgedehntem Spektrum eine sehr große Anzahl Fraunhoferscher Linien zeigt. Durch den auf dem Rohre befindlichen, mit dem Kollektivglase fest verbundenen Knopf wird die Fokuseinstellung für die verschiedenen Augen leicht bewerkstelligt. Der vorne am Rohre befindliche Spalt ist mit einer Glasplatte vor Staub geschützt, so daß das Spektrum stets rein ohne Querlinien erscheint. Eine beigegebene Vorrichtung ermöglicht das Halten von Reagentgläsern bei Absorptionsuntersuchungen.¹⁾

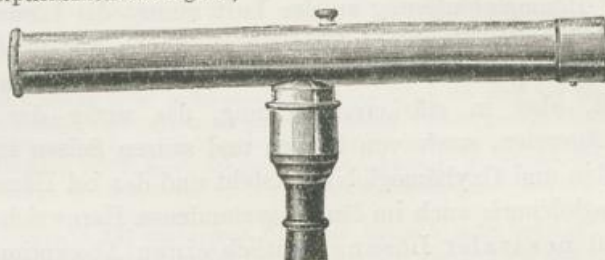


Fig. 69.

Die Zuverlässigkeit und Empfindlichkeit der spektroskopischen Methode ist, wie auch O. Schumm (l. c.) mitteilt, von der Art des benutzten Spektroskopes abhängig; es soll eine sehr geringe Dispersion und gleichzeitig möglichst geringe Eigenabsorption haben. Hierzu eignen sich nach Schumm folgende Arten von Spektroskopen: 1. die Bunsen-Kirchhoffschen Apparate, die eine geringe Dispersion, also ein schwach zerstreues Prisma und ein schwaches Vergrößerungssystem haben; 2. die mit einem dreifachen Amici-prisma ausgestatteten geradsichtigen Handspektroskope; 3. das von Schumm empfohlene Handspektroskop, das ähnlich wie ein Mikroskop gehandhabt wird und das vermöge seiner großen Lichtstärke auch zur direkten spektroskopischen Untersuchung relativ dunkler Harnen in größerer Schichtdicke geeignet ist. Um die spektroskopische Probe möglichst empfindlich zu gestalten, fülle man die zu untersuchende Harnprobe in Glasgefäße von größerem Durchmesser; wenn man den Harn in ein Reagenzglas füllt, dann gelingt der Nachweis nur noch in einer Verdünnung von etwa 1:2000. Die Empfindlichkeit wird außerordentlich gesteigert, wenn man den Harn mit

¹⁾ Zu beziehen durch die Firma Hans Heele in Berlin.

nicht zu starker Eigenfarbe in eine Polarisationsröhre von 10 oder 20 cm Länge, wie sie für Zuckerbestimmungen gebräuchlich sind, einfüllt und dann die Röhre in Längsrichtung vor den Spalt des Spektroskopes bringt. Der Nachweis gelingt dann noch in einer Verdünnung von 1:2500, etwa 1 Tropfen Blut auf die Tagesmenge Harn.

Für das Handspektroskop werden geeignete Absorptionsgefäße auch von der Firma Carl Zeiss in Jena hergestellt.

Die Empfindlichkeit der spektroskopischen Methode läßt sich noch steigern, wenn man in der Seite 473 angegebenen Weise verfährt.

Normales frisches Blut zeigt das Oxyhämoglobinspektrum, das auch immer noch entsteht, wenn Blutkörperchen vorhanden sind, zwei Absorptionsstreifen im Grün und Gelb zwischen den Fraunhoferschen Linien *D* (hier der schmalere Streifen) und *E* (hier der breitere); diese Streifen werden durch Zusatz von einigen Tropfen farblosen Schwefelammoniums oder von einer ammoniakalischen, weinsäurehaltigen Eisenvitriollösung (Stokes'sche Lösung) durch Reduktion des Oxyhämoglobins zu Hämoglobin in einen breiten Streifen (Hämoglobinstreifen) umgewandelt; beim Schütteln der Hämoglobininlösung an der Luft nimmt die Lösung Sauerstoff auf und geht wieder in Oxyhämoglobin über. (Siehe Spektraltafel.)

Das Methämoglobin, das ebensoviel Sauerstoff wie das Oxyhämoglobin enthält, aber in stärkerer Bindung, das unter der Einwirkung oxydierender Agenzien, sowie von Säuren und sauren Salzen im Harn aus dem Hämoglobin und Oxyhämoglobin entsteht und das bei Hämaturie, meist aber bei Hämoglobinurie auch im länger gestandenen Harn sich findet, zeigt in saurer und neutraler Lösung deutlich einen Absorptionsstreifen im Rot rechts von der Fraunhoferschen Linie *C*; drei andere schwächere liegen im gelben, grünen und blauen Teile des Spektrums. Dasselbe Spektrum zeigt Hämatin in saurer Lösung. In alkalischer Lösung zeigt das Methämoglobin drei Streifen, einen neben der Linie *D* am Anfange des Gelb, die beiden anderen sind den Streifen des Oxyhämoglobins ähnlich.

Durch Behandeln mit alkalischen Reduktionsmitteln (Schwefelammonium) geht das Methämoglobin in Hämoglobin (breiter Streifen) und dieses durch Schütteln mit Luft in Oxyhämoglobin über.

Eine weitere Probe des filtrierten Harnes kann man mit Essigsäure sauer machen und sowohl direkt, als auch nach dem Alkalischemachen mit Ammoniak oder Kalilauge spektroskopisch betrachten. Im ersten Falle sieht man, wenn Blutfarbstoffe vorhanden sind, das Spektrum des Hämatins in saurer, im anderen Falle in alkalischer Lösung. Das Säurehämatin zeigt fast dieselben Absorptionsstreifen, wie das Methämoglobin; durch die leichte Überführung des Hämatins in das reduzierte Hämatin — Hämochromogen — lassen sich Säurehämatin und Methämoglobin sicher unterscheiden.

Die alkalische Lösung des Hämatins zeigt einen etwas verschwommenen Streifen zwischen *C* und *D*; nach Zusatz von Schwefelammonium oder

Stokesscher Lösung werden die beiden Streifen des reduzierten Hämatins (des Hämochromogens) sichtbar, besonders der scharf begrenzte zwischen D und E. Die Streifen des reduzierten Hämatins stehen dem violetten Teile des Spektrums näher, als die ähnlichen Streifen des Oxyhämoglobins.

In bluthaltigem Harn wird man also, wenn noch Blutkörperchen vorhanden sind, die Streifen des Oxyhämoglobins sehen, oder es ist neben diesen Streifen der Methämoglobinstreifen (dieser auch allein) zu finden; endlich kann man nach dem breiten Streifen des reduzierten Hämoglobins sehen, das jedenfalls durch beginnende Fäulnis im Harn aus dem Methämoglobin entstanden ist. Sieht man letztere Streifen, so kann man durch Schütteln der Harnlösung an der Luft die Oxyhämoglobinstreifen erzeugen.

Die Empfindlichkeit der spektroskopischen Methode läßt sich steigern, wenn man den Blutfarbstoff überhaupt in das Hämochromogen überführt; bei Harn, bei dem der Blutfarbstoff infolge vorgeschrittener Zersetzung in Hämatin übergegangen ist, ist es schon sowieso das Nächstliegende, das Hämatin in Hämochromogen überzuführen, das durch eine intensive Absorptionserscheinung ausgezeichnet ist. Für den Nachweis kleiner Mengen Blut im Harn ist das Verfahren ebenfalls das zweckmäßigste. Dies gelingt wie angegeben durch Zusatz von Kalilauge und Schwefelammonium. Schon Formánek hat gefunden, daß eine gegebene Menge Blutfarbstoff dann das intensivste Spektrum liefert, wenn man ihn in Hämochromogen überführt. Die Überführung des Oxyhämoglobins erfolgt gleichfalls durch Zusatz der genannten Reagenzien. Leider bewirkt nun aber der Zusatz von Kalilauge besonders bei manchen Harnen einen sehr starken Phosphatniederschlag, der Blutfarbstoff mit niederreißt; auch wird die Flüssigkeit trübe und für die Untersuchung nicht mehr geeignet. Beim Filtrieren wird ein großer Teil des vorhandenen Blutfarbstoffes entfernt; er ist im Niederschlag. Wenn genügend Hämatin, genügend Blutfarbstoff vorhanden ist, ist ja der Hauptstreifen des Hämochromogenspektrums noch erkennbar, wenn man die Mischung in dünneren Schichten spektroskopiert. O. Schumm¹⁾ hat nun zur Behebung dieses Fehlers die Brauchbarkeit der Methoden nachgeprüft, die den Blutfarbstoff erst ausfallen und aus dem Niederschlage isolieren lassen.

Das von Lecanu S. 467 angegebene Verfahren hat sich nicht bewährt.

Erheblich bessere Resultate ergibt dagegen das von Struve empfohlene Verfahren, das Schumm in folgender Weise abänderte: 100 ccm Harn werden mit 1 ccm Salmiakgeist alkalisch gemacht, unter Umrühren mit 5 ccm frischer 10%iger Tanninlösung versetzt und dann mit Essigsäure schwach angesäuert (etwa 3 ccm verdünnte 30%ige Essigsäure). Die Flüssigkeit wird durch ein kleines Filter filtriert, das Filtrat fortgegossen. Den Niederschlag extrahiert man auf dem Filter durch Aufgießen von 8 ccm Salmiakgeist, die ablaufende ammoniakalische Lösung fängt man in einem Glase von etwa $1\frac{1}{2}$ cm Durchmesser auf (Reagenzglas, besser ein planparalleles Glas), überschichtet sie mit Äther und setzt etwa 5 Tropfen gutes Schwefelammonium hinzu. Nach 1–2 Minuten zeigt die Flüssigkeit das Spektrum des Hämochromogens. Die Empfindlichkeitsgrenze des Verfahrens liegt etwa bei 1:5000, wenn man 100 ccm Harn verarbeitet.

Noch empfindlicher ist aber das von C. Wolff empfohlene „Zinkacetatverfahren“. Diesem liegt die schon von Grüning und von Geus stammende Beobachtung zugrunde, daß Oxyhämoglobin durch Zinkacetat aus seinen Lösungen gefällt wird. Schumm versetzt 50 bis 100 ccm Harn mit $\frac{1}{10}$ Vol. Zinkacetatlösung von 3%, erhitzt beinahe zum Sieden (auf 70–80°), filtriert den Niederschlag ab, löst ihn auf dem Filter in 4–5 ccm Ammoniak, setzt einige Tropfen Stokesscher Lösung (je 1 Teil Weinsäure und Ferrosulfat, 10 Teile Wasser) zu und spektroskopiert die mit einigen Kubikzentimetern Petroleumbenzin oder Äther überschichtete Flüssigkeit. Bei Anwesenheit von Blutfarbstoff erscheint das Absorptionsspektrum des Hämochromogens. Die Empfindlichkeitsgrenze ist 1:20000.

Ganz besonders hat sich aber die sog. „Essigsäureäthermethode“, das Extraktionsverfahren, bewährt, die ziemlich schnell ausführbar ist und die den Vorzug hat, daß sie zuverlässige Resultate auch bei stark gefärbten und bei stark alkalischen, in Zersetzung befindlichen Harnen gibt, bei denen der Blutfarbstoff schon in Hämatin übergegangen und daher durch direkte spektroskopische Besichtigung nicht sicher nachweisbar ist. Dieses Verfahren wurde zuerst von E. Schlesinger und F. Holst zum Nachweise des Blutes mit Hilfe des Benzidinreagens beschrieben und angewendet, wie ich bereits S. 465 mitteilte.

Nach Schumm werden 50 ccm Harn mit 5 ccm Eisessig und 40–50 ccm Äther im Scheidetrichter stark geschüttelt. Nach erfolgter Trennung (etwas Alkohol oder ein neuer Ätherzusatz

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1908. 55. Nr. 28.

wird diese beschleunigen) der beiden Flüssigkeitsschichten läßt man die Harnschicht abfließen, wäscht die im Scheidetrichter verbliebene Ätherlösung ein- bis zweimal mit etwa 5 ccm Wasser aus, entfernt das Wasser und schüttelt den Ätherauszug unter Kühlung (man läßt Wasser darüber laufen) mit mehreren Kubikzentimetern Salmiakgeist etwa $\frac{1}{3}$ Minute lang. Man prüft jetzt mit Lackmuspapier. Die Reaktion soll stark alkalisch sein; ist sie es nicht, so setzt man noch so viel Salmiakgeist hinzu, bis nach dem Schütteln die Reaktion stark alkalisch bleibt. Man läßt nun die mehr oder weniger stark gefärbte untere wässrige Schicht, die nunmehr den etwa vorhandenen Blutfarbstoff als Hämatin enthält, neben einem kleinen Teile der Ätherlösung aus dem Rohr des Scheidetrichters in ein am besten planparalleles Glas (im Notfall in ein Reagenzglas) von 2—4 cm Durchmesser fließen, setzt etwa 5—10 Tropfen gesättigtes Schwefelammonium hinzu und untersucht in möglichst dicker Schicht spektroskopisch. Sogleich oder nach einigen Minuten tritt die Absorptionserscheinung des Hämochromogens auf, wenn Blutfarbstoff in nennenswerter Menge vorhanden war. Die Absorptionserscheinung des Hämochromogens in alkalischer Lösung (1:100, Schichtdicke 1 cm) ist folgende: Der scharf begrenzte Hauptstreifen mitten zwischen den Fraunhoferschen Linien *D* und *E* von $\mu\mu$ 567—550 reichend, der zweite schwächere und weniger scharf begrenzte Streifen beginnt etwa bei $\mu\mu$ 538; seine dunkelste Partie reicht von 538 bis etwa 510. Der Hauptstreifen ist auch unter ungünstigen Verhältnissen seiner günstigen Lage wegen leicht zu erkennen. Dieser genügt auch zur Identifizierung des Hämochromogenspektrums.

Zu beachten ist, daß die Absorptionserscheinung des durch Reduktion mit Schwefelammonium aus dem Hämatin gebildeten Hämochromogens nicht beständig ist; die Absorptionsstreifen entstehen (je nach der Menge des vorhandenen Blutfarbstoffes schneller oder langsamer) innerhalb einiger Minuten nach Zusatz des Reduktionsmittels. Die über der wässrigen ammoniakalischen Flüssigkeit stehende Ätherschicht ist notwendig, um eine schnelle Reoxydation des gebildeten Hämochromogens durch den Sauerstoff der Luft zu verhindern.

Eine quantitative Bestimmung des Blutfarbstoffes ist auf colorimetrischem Wege und mit Hilfe des Spektrophotometers versucht worden. Nach keiner Richtung ist zurzeit eine halbwegs sichere Bestimmung möglich.

H. Hämatoporphyrin. $C_{16}H_{18}N_2O_3$ (Nencki u. Sieber). $C_{34}H_{38}N_4O_6$ (Zaleski).

Das Hämatoporphyrin, eisenfreies Hämatin (aus Hämin wird unter Aufnahme von 2 Sauerstoffatomen Eisen abgespalten), das in minimalen Spuren im normalen Harn, besonders im sog. Nachtharn oder im Harn nach Genuß von chlorophyllreichem Gemüse oder blutreichem Fleische vorkommt oder vorkommen soll (A. E. Garrod und Sallet), wurde im Harn bei verschiedenen Krankheiten (Rheumatismus, Addisonscher Krankheit, Lebereirrhose, Leberkrebs, bei paroxysmaler Hämoglobinurie nach Bleivergiftungen) aufgefunden; besonders charakteristisch ist das gelegentliche Auftreten desselben nach längerem Sulfonalgebrauch, bei chronischer Sulfonalvergiftung (Salkowski); auch nach Trional-, Tetronalgebrauch kann im Harn Hämatoporphyrin vorhanden sein.

In hohem Maße tritt die Hämatoporphyrinurie fast stets bei Bleivergiftung auf, so daß diese Tatsache von wertvoller diagnostischer Bedeutung für die Bleikolik ist.

Der Harn zeigt meist — aber nicht immer — eine dunkle weinrote, kirsch- oder blaurote, auch fast schwarze, in dünnen Schichten gelbrote bis violette Färbung, die nach Ammoniakzusatz gelb wird. Der Harn ist meist stets stark sauer. An der Wäsche (am Hemde) entstehen braune Flecken mit violett schimmernden Rändern.

Die Annahme älterer Forscher (River und Zola, Sallet), daß im Harn neben dem Hämatoporphyrin noch eine Vorstufe des Farbstoffes, ein Chromo-

gen desselben, vorkommen könne, ließ sich nach O. Schumm¹⁾ auf spektroskopischem Wege bestätigen. Die Umwandlung des Hämatoporphyrinogens in Hämatoporphyrin erfolgt unter dem Einflusse des Lichtes allmählich, durch Permanganat augenblicklich.

Darstellung und Nachweis.

Um den Farbstoff zu eliminieren, werden nach E. Salkowski²⁾ 20 bis 25 ccm Harn mit einer aus gleichen Teilen kaltgesättigter Ätzbarytlösung und Chlorbariumlösung (1:10) bestehenden Mischung gefällt; der Niederschlag wird gesammelt, mit Wasser und dann einmal mit Alkohol gewaschen.

O. Hammarsten nimmt zur Fällung Bariumacetatlösung.

Oder man versetzt den Harn (bei pathologischem 150–350 ccm, bei normalem 1 Liter) mit dem fünften Teile seines Volumens mit 10%iger Natronlauge und wäscht den Phosphatniederschlag ebenso aus (Garrod). Aus den auf die eine oder auf die andere Weise erhaltenen, gut ausgewaschenen Niederschlägen — man spritzt den Niederschlag wiederholt vom Filter, verteilt ihn in Wasser und bringt ihn dann wieder aufs Filter — zieht man durch wiederholtes Aufgießen eines erwärmten Gemisches von 10 Teilen absoluten Alkohols mit 6–8 Tropfen Salzsäure oder Schwefelsäure das Hämatoporphyrin aus, oder man vermischt den gefällten, getrockneten und verriebenen Niederschlag mit einigen Tropfen Salzsäure und Alkohol, läßt einige Zeit stehen, erwärmt auf dem Wasserbade und filtriert die rotviolette Lösung.

Bei geringem Gehalte des Harnes an Hämatoporphyrin fällt man größere Mengen Harn mit Bleiessig und verfährt mit dem Bleiniederschlage, wie angegeben (Behandeln mit salzsäurehaltigem Alkohol). Das gefärbte Filtrat wird nach dem Neutralisieren mit Ammoniak mit Baryt und Chlorbariumlösung gefällt; es wird weiter, wie angegeben, verfahren. Hierbei kann das immer vorhandene Urobilin entfernt werden, dieses bleibt um so vollständiger in der Lösung zurück, je verdünnter diese ist.

Man hat bei der Darstellung, besonders bei der zuletzt erwähnten Methode, darauf zu achten, daß der Alkoholauszug nicht mehr als einige Kubikzentimeter (bei reichlicher Anwesenheit von Hämatoporphyrin 10 ccm) beträgt; alkalisch gewordener Harn (durch ammoniakalische Gärung) muß zum Lösen der Phosphate erst angesäuert werden.

Wenn man den alkoholischen Auszug mit Chloroform mischt und nach Zugabe einer größeren Wassermenge gelinde umschüttelt, so enthält die Chloroformschicht oft reines Hämatoporphyrin, während in der oberen Schicht die anderen Farbstoffe Urobilin neben wenig Hämatoporphyrin enthalten sind (Hammarsten). Auf diese Weise trennt man das Hämatoporphyrin vom Urobilin.

Nachweis.

1. Die saure Lösung, wie angegeben gewonnen, wird in einem Reagenzglas mittlerer Breite oder in vierkantigen Gefäßen (S. 470) im Spektralapparate geprüft; es zeigt sich (Spektraltafel) ein Streifen vor *D* und ein zweiter breiter Streifen zwischen *D* und *E* — das saure

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1913, 60. 1853.

²⁾ Zeitschr. physiol. Chem. 1891. 15. 286.

Spektrum; man macht dann die Lösung durch Ammoniakzusatz alkalisch; hierbei nimmt die Lösung einen gelben Farbenton an und zeigt im Spektrum vier Streifen vom roten bis zum violetten Ende des Spektrums, und zwar folgt auf je einen schmalen Streifen ein breiter. — Das alkalische vierbandige Spektrum. — (Spektraltafel.)

2. Beim Behandeln der ammoniakalischen Lösung mit Alaunlösung oder mit Calciumchlorid-, auch Natriumphosphatlösung, wird der Farbstoff als roter Niederschlag abgeschieden, aus dem durch sauren Alkohol das Pigment gelöst wird.

Man kann den Harn auch direkt spektroskopisch beobachten, doch ist die Prüfung des isolierten Farbstoffes sicherer. Sind die Streifen breit und verschwommen zu sehen, dann betrachte man nötigenfalls nach dem Verdünnen in einem engeren Reagenzglas; zeigen sich die Streifen recht zart und undeutlich, dann benütze man die breiten vierkantigen Gefäße (Hämatinometer).

Zum Unterschiede des sehr ähnlichen Spektrums des Oxyhämoglobins verschwindet auf Zusatz von Natronlauge das des Oxyhämoglobins; das des Hämatoporphyrins wird nicht verändert. Auf Zusatz von konz. Salzsäure (10 Tropfen zu 10 ccm Harn) verschwindet wieder das Spektrum des Oxyhämoglobins, während auf Zusatz von Salzsäure zu dem Hämatoporphyrinharn das metallische Spektrum durch das charakteristische Spektrum des sauren Häm toporphyrins ersetzt wird; durch Zusatz von Kalilauge kann das vierbändige alkalische Spektrum des Hämatoporphyrins sehr deutlich sichtbar gemacht werden. Zusatz von Essigsäure läßt das Oxyhämoglobinspektrum verschwinden, während das metallische Hämatoporphyrinspektrum unbeeinflusst bleibt. Beim Kochen verändert sich das Spektrum nicht, wohl das des Oxyhämoglobins bzw. seiner Lösung (V. Arnold).

3. Man säuert 100 ccm Harn mit 5 ccm Eisessig an; nach zweitägigem Stehen scheidet sich Hämatoporphyrin als Niederschlag aus (Nebeltau).

Nach der Bekanntmachung des Reichsarbeitsministers¹⁾ über die Dienstanweisung für die ärztliche Untersuchung von Bleiarbeitern ist auch die Untersuchung des Harnes auf Hämatoporphyrin vorgeschrieben, die nach dem Verfahren von Garrod in folgender Weise vorgenommen werden soll.

Zu 500 ccm Harn (einschl. des Morgenharnes) sind 100 ccm 10 v. H. Natronlauge zuzusetzen. Fallen die Phosphate rötlich bis rotviolett zu Boden, so ist Hämatoporphyrin mit großer Wahrscheinlichkeit reichlich vorhanden, vorausgesetzt, daß die Guajacblutprobe negativ ausfällt. Die Phosphate läßt man dann in einem hohen Cylinder sich vollständig absetzen, gießt den klaren Harn ab, füllt mit Wasser auf und läßt nochmals zur Entfernung des Alkalis absetzen. Das Sediment wird auf Filtrierpapier filtriert und möglichst getrocknet (es ist hiezu mindestens einen halben Tag lang bei Zimmertemperatur zu halten); hierauf wird es in einer Reibschale mit 5 v. H. Salzsäure enthaltendem, absolutem Alkohol allmählich gelöst, einige Stunden stehen gelassen und alsdann durch ein Fließpapierfilter filtriert; das Filter wird mit salzsaurem Alkohol solange ausgewaschen, bis das Filtrat 10 ccm an Menge beträgt.

Das klare Filtrat ist sodann im Spektroskop zu untersuchen, z. B. im geradsichtigen Taschenspektroskop; sind Absorptionsstreifen im Orange und besonders im Grün sichtbar, so ist Hämatoporphyrin vorhanden. Es ist hierauf mit 2 v. H. Salzsäure enthaltendem Alkohol zu verdünnen, bis die Streifen im Spektroskop verschwinden. Die zur Verdünnung erforderlich gewesene Menge hat man zu vermerken. Ist der Streifen im Grün noch bei Verdünnungen von 1: mehr als 50 (d. h. 10 ccm ursprüngliches Filtrat + 40 ccm salzsaurem Alkohol) sichtbar geblieben, so ist Bleiwirkung anzunehmen. Die Spektroskopie soll immer in derselben mindestens 5 cm langen Glaskammer vorgenommen werden.

Bestimmung.

Eine annähernd richtige quantitative Bestimmung kann durch Vergleich des sauren alkoholischen Auszuges mit einer Lösung, die eine bestimmte Menge Hämatoporphyrin in saurem Alkohol gelöst enthält, vorgenommen werden.

¹⁾ Reichsgesetzblatt 1920. S. 120.

Eigenschaften.

Das Hämatoporphyrin, eine Säure, isomer mit dem Bilirubin, ist eisenfrei und bildet braunrote, amorphe Flocken, die sich fast nicht in Wasser, in Äther, Benzol und in Chloroform, leichter in saurem Amylalkohol und Essigäther, leicht in Alkohol, in ätzenden und kohlensauren Alkalien und in verdünnten Säuren lösen. Vom Hämoglobin unterscheidet es sich, daß seine Lösung in Essigsäure mit Guajac-Harztinktur und Terpentinöl keine blaue Färbung gibt. Die Hellersche Probe auf Blutfarbstoff tritt mit hämatoporphyrinhaltigem Harn ein; doch gibt solcher zum weiteren Unterschied vom Hämoglobin keine Eiweißreaktionen, wenn nicht außerdem Eiweiß vorhanden ist. Hammarsten konnte aus mehreren Harnen geisteskranker Frauen nach anhaltendem Sulfonalgebrauch das Hämatoporphyrin in Krystallen darstellen. Die alkoholischen Lösungen sind rot, ebenso die in verdünnten Säuren; Ammoniak bewirkt gelbliche Färbung. In warmer rauchender Salpetersäure löst es sich mit roter Farbe, die aber bald grün, dann blau und endlich gelb wird. Durch Reduktion entsteht aus dem Hämatoporphyrin das Mesoporphyrin, durch energische Reduktion das Hämopyrrol, wahrscheinlich Methylpropylpyrrol; von W. Küster¹⁾ ist das Hämopyrrol nunmehr als ein Dimethyläthylpyrrol erkannt worden; durch Oxydation mit Bichromat und Eisessig entstehen Hämatinsäuren (Küster).²⁾ Mit Salzsäure bildet es ein in braunen Nadeln krystallisierendes Salz ($C_{16}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$), das durch Wasser zersetzt wird, mit Natron kleine, braune, doppeltbrechende Krystalle ($C_{16}H_{17}NaN_2O_3 + H_2O$), in Wasser leichter löslich, als das Chlorid. Mit essigsäuren Salzen der Schwermetalle werden unlösliche, amorphe, rote oder braune Niederschläge erhalten. Hämatoporphyrin zeigt in saurer und alkalischer Lösung das schon erwähnte charakteristische Spektrum; versetzt man eine ammoniakalisch gemachte Hämatoporphyrinlösung mit etwas Chlorzinklösung, so verschwindet das alkalische Spektrum, an seine Stelle tritt das „metallische“ Spektrum, ähnlich dem des Sauerstoff-Hämoglobins. Das Hämatoporphyrin und seine Verbindungen sind sehr leicht veränderlich.

O. Schumm³⁾ bringt Beiträge zur Kenntnis der Hämatoporphyrina congenita und der natürlichen Porphyrine, H. Fischer⁴⁾ über Urinporphyrin und Kotporphyrin.

I. Urorubrohämatin und Urofuscohämatin

sind von Baumstark im Harn eines Leprakranken aufgefunden worden; der Harn war tief dunkelrot und wurde allmählich braun, zuletzt fast schwarz; der rote Harn zeigt das Oxyhämoglobinspektrum; überhaupt scheinen die beiden Farbstoffe mit dem Blutfarbstoff in irgendeinem Verhältnis zu stehen, Abkömmlinge des Blutfarbstoffes und aus dem Hämatin durch Aufnahme von Wasser entstanden zu sein.

¹⁾ Zeitschr. physiol. Chem. 1908. 55. 505.

²⁾ Die umfangreiche Literatur der vortrefflichen Arbeiten kann hier nicht aufgeführt werden.

³⁾ Zeitschr. physiol. Chem. 1916. 98. 123.

⁴⁾ Ebenda. 1916. 97. 109. 148.

Kurzer Gang zum Nachweis von Blut im Harne und Wahl der Methode.

1. Man läßt eine größere Menge Harn, dessen Reaktion man sogleich bestimmt, in einem cylinderförmigen Glase mehrere Stunden stehen, gießt die klare Flüssigkeit ab und untersucht den etwa vorhandenen Bodensatz, den man seiner Menge und seinem Aussehen nach erst makroskopisch genau betrachtet, mit dem Mikroskope auf die Anwesenheit von Blutkörperchen, Blutcyclindern, Epithelien (ob Nieren, Blasenepithelien), krystallinischen Salzen, Kalkoxalat; letzteres könnte auf das Vorhandensein von Steinen hinweisen. Durch eine mikroskopische Prüfung erfährt man, ob Hämaturie oder Hämoglobinurie vorliegt.

2. Man stellt weiter als Vorprobe die Hellersche Probe (Nr. 2), dann die einfach, leicht und schnell ausführbare Guajacprobe, die Probe mit dem Ätherextrakt, die Benzidinprobe, die Teichmannsche Hämprobe an.

3. Es erfolgt dann die spektroskopische Prüfung, besonders wenn die vorerwähnten Proben keine positiven Resultate gaben und der Befund auf eine Hämoglobinurie hinweist.

Für eine exakte Blutprobe bei der Hämaturie stellt man, wie S. 465 beschrieben, einen Ätherextrakt her; davon prüft man einige Kubikzentimeter mit dem Guajac- und Benzidinreagens, die Hauptmenge verwendet man nach Ammoniakzusatz usw. zur spektroskopischen Prüfung (S. 474). Mit diesem kombinierten Verfahren lassen sich sehr kleine Blutmengen nachweisen.

4. Man hat gewöhnlich auch noch eine Eiweißbestimmung vorzunehmen, um sagen zu können, ob der Gehalt an Eiweiß dem Blutgehalte entsprechen könnte. Dies ist in gewissen Fällen (Ort der Blutung und dergl.) von wesentlicher Bedeutung.

36. Die Harnfarbstoffe.

Daß der normale mehr oder weniger gelb gefärbte Harn mehr als einen Farbstoff enthält, ist wohl besonders auf Grund der spektrophotometrischen Untersuchungen von K. Vierordt als sicher anzunehmen, wenn auch diese Farbstoffe noch nicht alle eliminiert und charakterisiert oder gar bestimmt werden konnten. Außer den fertigen Farbstoffen (den präformierten) enthält der Harn noch eine Reihe sogenannter Chromogene, Farbstoffbildner, die erst bei der Einwirkung der Luft, durch Oxydation, Farbstoffe erzeugen. Die Harnfarbstoffe entstehen aus Umwandlungsprodukten des Blutes.

Am zweckmäßigsten wird man die Farbstoffe einteilen in solche, die im normalen Harne (in vermehrter Menge dann in pathologischen Harnen), in solche, die ausschließlich im pathologischen Harne vorkommen und in solche, die durch verschiedene Stoffe, Arzneien, gebildet werden.

I. Im normalen Harne vorkommende Farbstoffe.

Normaler Harn zeigt keine Absorptionsbänder, er absorbiert nur das Licht in verschiedenen Regionen des Spektrums mit ungleicher Stärke, und zwar wächst diese Absorption des Lichtes in der Richtung von Rot gegen Violett; doch kommen bei verschiedenen Harnen erhebliche Schwankungen vor. Der Farbstoff des normalen Harnes läßt sich durch Bleiacetat, durch Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure, wenn auch nicht vollständig, fällen und durch Tierkohle mehr oder weniger vollständig ausfärben.

Im frischen Harne kommen stets vor das Urochrom und in sehr kleinen Mengen das Hämatoporphyrin, häufig das Uroerythrin, auch das Urobilin in gestandenem Harn, aus seinem Chromogen, dem Urobilinogen hervorgegangen.