



Otto Wolter: Ueber das Harneisen.¹⁾

(Referat über den Vortrag des Herrn Wolter, erstattet von Herrn Karl Robert.)

Der Mensch und eine Reihe von Tierarten scheiden im 24-stündigen Harn messbare Mengen Eisen aus. Die tägliche Eisenmenge im Harn schwankt um einen Durchschnitt, Normalzahl. Diese Normalharneisenzahl ist etwa der zehnte Teil der durch den Darm zur Ausscheidung gelangenden Eisenmenge pro Tag. Das Eisen tritt im Harn in nicht ionisierter Form in organischer Bindung als Emulsionskolloid auf.

In manchen Fällen tritt dieses organisch gebundene Eisen in zwei verschiedenen Portionen auf, nämlich in Form von „locker gebundenem“ und „fest gebundenem“. Das fest gebundene Eisen findet sich in jedem normalen Harn von Mensch und Tier.

¹⁾ Vergleiche Otto Wolter, Ueber das Harneisen, Diss. Rostock 1910. Diese Arbeit ist in etwas verkürzter Form in der Biochem. Ztsch. 1910, 24, 1 u. 2, S. 108 u. 125 erschienen.

Das locker gebundene Eisen kann sich physiologisch und pathologisch finden.

1. Physiologisch bildet es einen Teil des Gesamteisens im normalen Harn verschiedener Tierarten: Hund, Kaninchen, Rind, Hammel, Ziege. Die Menge des locker gebundenen Eisens scheint im 24-stündigen Harn der Pflanzenfresser grösser zu sein als in dem der Fleischfresser. Die einzelnen Tagesmengen schwanken. Als Durchschnittswerte des locker gebundenen Eisens im 24-stündigen Harn gibt Wolter die folgenden an: Hund 0,166 mg Fe, Kaninchen 0,907 mg Fe, Rind 43,8 mg Fe, Hammel 0,16 mg Fe, Ziege 1,8 mg Fe. Nach Hueck beträgt beim normalen Hunde die Menge des locker gebundenen Harn eisens 16,6 % des Gesamtharn eisens.

2. Im normalen menschlichen Harn kommt locker gebundenes Eisen in messbaren Mengen nicht vor.

3. Dagegen tritt im menschlichen Harn bei einer Reihe von Krankheiten neben dem fest gebundenen Eisen pathologisch locker gebundenes auf. So ist bei Anaemia gravis, Anaemia perniciosa und anderen Krankheiten durch Auftreten von locker gebundenem Eisen das Gesamteisen im Harn gesteigert. Leider sind bis jetzt nur wenig Fälle untersucht. In einem Falle von Anaemia perniciosa Biermer wurden anfangs 0,57 mg, später 0,81 mg locker gebundenes Eisen im 24-stündigen Harn des Patienten gefunden, woraus man Prognosis pessima stellen konnte. Der locker gebundene Fe-Komplex des Harnes bei diesen Blutkrankheiten enthält das Eisen etwa in gleich lockerer Bindung wie das Hämosiderin.

4. Die Frage, ob nach Eingabe von Fe-Präparaten locker gebundenes Eisen im Tierharn auftritt, ist noch nicht gelöst, ebenso ist dieselbe Frage über das Vorkommen von locker gebundenem Eisen im menschlichen Harn nach arzneilicher Fe-Eingabe noch offen. Hueck fand es nicht. Wolter dagegen fand in allerdings nur einem Versuch nach längerer Fe-Einnahme (5 Tage) von täglich etwa 3 g Fer. oxyd. saccharatum viel locker gebundenes Eisen in seinem Harn.

Nachweis des locker gebundenen Eisens: Das locker gebundene Eisen lässt sich aus dem Harn, eventuell aus dem durch Eindunsten konzentrierten Harn direkt mit gelbem Schwefelammonium fällen. Man setzt zu dem, wenn nötig mit NH_3 alkalisch gemachten, Harn 30 ccm $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ und lässt die Flüssigkeit in einer Porzellanschale auf dem Wasserbade auf ein Drittel des

Volumens eindunsten. Der abfiltrierte Niederschlag wird mit heissem, destilliertem Wasser ausgewaschen und in Salzsäure (10 %ig) gelöst. Der Gang der Analyse ist dann derselbe wie bei der Bestimmung des Gesamtharneisens.

Ueber das festgebundene und das Gesamt-Harneisen sagt Wolter etwa folgendes: Das organisch fest gebundene Eisen bildet normalerweise neben dem locker gebundenen Eisen den grösseren Anteil des Gesamtharneisens. Es ist stets im Harn vorhanden. Seine Menge ergibt sich aus der Differenz von Gesamt- und locker gebundenem Eisen.

Menge: Die im 24-stündigen Harn vom Menschen physiologisch ausgeschiedene Menge Fe ist in den letzten 20 Jahren durch übereinstimmende Resultate mehrerer Forscher zu 1 mg im Durchschnitt ermittelt worden, wie auch Wolter bestätigen konnte. Für verschiedene Tierarten sind von Wolter folgende physiologische Durchschnittsmengen an Gesamteisen im 24-stündigen Harn gefunden worden: Hund 1 mg Fe, Kaninchen 1,09 mg, Hammel 2,29 mg Fe. Nach Wolter wird von diesen Tierarten und vom Menschen das Harneisen nicht kontinuierlich in gleich grossen Mengen, sondern schwankend mehr oder weniger ausgeschieden. Die Schwankungsbreite kann sehr beträchtlich sein; für seinen eigenen Harn z. B. ermittelte sie Wolter zwischen 0,41 mg und 1,87 mg Fe p. d.

Einfluss der Nahrung auf die Harneisenausscheidung: Ihre Erklärung findet die schwankende Ausscheidung des Harneisens wohl hauptsächlich in dem verschiedenen Gehalt der Nahrung an Eisen. Nach eisenreicherer Nahrung wird mehr Eisen im Harn gefunden werden, nach eisenärmerer dagegen weniger. Dafür sprechen auch, wenigstens was die Schwankungen nach Verlauf mehrerer Tage anbetrifft, die Analysenergebnisse bei der Untersuchung auf den Eisengehalt des Harnes von Tieren nach Fütterung mit verschiedenem Futter. Hunde scheiden bei Fütterung mit Rindermagen (mit über 200 mg Fe in der Tageskost) mehr Eisen im Harn aus als bei Fütterung mit Schwarzbrot, das in der täglichen Ration nur 57 mg Fe enthielt. Hammelharn enthält nach Kleeheufütterung mehr Fe als bei Fütterung der Tiere mit Sojapresskuchen. Kaninchen scheiden im 24-stündigen Harn nach Fressen von Grünfutter mehr Eisen aus als nach Rübenfutter. Die täglichen Schwankungen im Eisengehalt des Harnes lassen sich wohl aus den in einem gewissen Rhythmus wellen-

förmig sich abspielenden Vorgängen physiologischer Art im Organismus ganz ungezwungen erklären.

Wirkung von Eisenpräparaten. Ausser durch Wechsel der Nahrung mit verschiedenem Eisengehalt lässt sich die Ausscheidung des Harneisens auch durch arzneiliche Darreichung von Eisenpräparaten beeinflussen.

- a) Nach Gottlieb sinkt nach dreitägiger Eingabe von je 1,2 g Ferr. citr. der Eisengehalt der Harnasche und steigt wieder nach Aussetzen der Fe-Darreichung. Auch nach Kumberg tritt nach innerlicher Darreichung von Ferr. citr. oxydatum in medizinischen Dosen eine Steigerung des Harneisens im Harn gesunder Menschen nicht ein.
- b) Durch gewisse per os verabreichte arzneiliche Eisenpräparate in animalischer Form wie Haematin wird die Eisenausscheidung im Harn des Hundes, vorausgesetzt, dass er längere Zeit unter Brotkost gestanden hat, gesteigert, während eine durchschnittliche Steigerung des Gesamteisens bei Fleischkost und gleichzeitiger Eiseneingabe von Wolter nicht gefunden wurde.
- c) Durch Subkutaninjektion selbst kleiner Dosen offizineller Präparate des Eisens wird bei Tier und Mensch rasch, meist unter Schädigung des Nierenepithels, eine vermehrte Ausscheidung von Harneisen hervorgerufen.
- d) Nach längerer Eiseneingabe wird durch Auftreten von locker gebundenem Eisen im Harn auch das Gesamteisen vermehrt; indes sind hierfür weitere Bestätigungen unbedingt nötig (siehe Seite 2, 4.).

Bei Krankheiten. Eine Steigerung des Durchschnittswertes des Gesamtharneisens durch Auftreten locker gebundenen Eisens kommt ferner beim Menschen, wie wir oben sahen, in pathologischen Fällen vor. Die Menge des fest gebundenen Eisens kann bei den oben angeführten Krankheiten (Anaemia gravis, Diabetes) unverändert, ja sogar vermindert sein.

Bestimmung des Gesamtharneisens. Es ist nicht durch Fällung mit Schwefelammonium direkt, sondern erst nach Veraschung des Harnes nachweisbar. Wolters vereinfachte Methode ist folgende: Eine Tagesportion Harn wird in einen Dialysator¹⁾

¹⁾ Man kann sich einen Dialysator einfach aus einem Glaszylinder herstellen, dessen Boden man herauschneidet und durch fest umbundenes Pergamentpapier in doppelter Lage ersetzt.

von einigen l. Inhalts gebracht. Der Dialysator wird bis zu $\frac{1}{4}$ seiner Höhe in ein mit Wasser gefülltes Porzellengefäß gehängt, das durch konstanten Zufluss immer frisches Fe-freies Wasser erhält. Man dialysiert 24 Stunden,¹⁾ nicht länger.²⁾ Der durch Dialyse von vielen Salzen befreite Harn wird nun vollständig unter Nachspülen in eine grosse Porzellanschale gebracht, mit ca. 30 ccm Fe-freier³⁾ Salpetersäure versetzt und auf dem Wasserbade eingeeengt. Dann wird die Flüssigkeit in einer kleinen Porzellanschale auf dem Sandbade bei grosser Flamme getrocknet und bei kleiner Flamme verkohlt.⁴⁾ Die Kohle wird nun mit Hilfe eines Spatels in einen kleinen Glühtiegel gebracht. Die der Schale noch anhaftende Kohle wird mit wenig heissem Wasser aufgenommen und mit Hilfe eines Gummiwischers in einen zweiten Glühtiegel gebracht. Beide Tiegel werden geglüht, bis der Rückstand weiss ist. Dieser wird mit ca. 30 ccm 10 %iger Fe-freier Salzsäure gelöst. Meist geschieht dies vollständig; bleibt ein unlöslicher Rest, wird dieser getrocknet und leicht geglüht, dann löst er sich meist gut. Zur Oxydation des Ferrosalzes zum Ferrisalz wird nun die Lösung mit 2 ccm einer 3 %igen H_2O_2 -Lösung versetzt und mindestens $\frac{3}{4}$ Stunde gekocht. Nach dem Erkalten werden 2 g Kaliumjodid und als Indikator einige Tropfen frischer Stärkelösung hinzugefügt. Dann wird mit $\frac{1}{100}$ Natriumthiosulfatlösung titriert. Das zu der Eisenlösung im Ueberschuss zugesetzte H_2O_2 wird durch das Kochen nicht vollständig entfernt. Es ist daher eine Korrektur nötig, weil der bleibende Rest H_2O_2 KJ zu J oxydiert und dadurch mehr Thiosulfat verbraucht wird. Für

¹⁾ Da das Eisen in kolloider Form im Harn vorhanden ist, kann der Harn vor der Veraschung durch Dialyse von einer Unmenge die Verarbeitung erschwerender Kristalloide befreit werden.

²⁾ Bei längerer Dialyse können allmählich soviel Kolloide von den Kristalloiden mitgerissen werden, dass der Verlust einer ausserhalb der Fehlergrenzen fallenden Menge von Kolloiden zu befürchten ist.

³⁾ Die verwendeten Reagenzien müssen natürlich öfter auf ihre Fe-Freiheit geprüft werden, wie das Wolter auch tat mit stets positivem Erfolge.

⁴⁾ Wird vorher die Dialyse nicht angewandt, so dauert die Veraschung des normalen Harnes länger, und die Kohlenmenge ist eine grössere. Beim Veraschen von Herbivoren- und Diabetikerharn tritt bei nicht dialysiertem Harn oft ein Ueberschäumen und dadurch Verlust der mit HNO_3 versetzten Flüssigkeit ein, während nach vorheriger Dialyse dies vermieden wird, die Kohlenmasse kleiner ist und die Veraschung schneller erfolgt. Die Dialyse bietet also unzweifelhafte Vorteile.

die angegebenen Reagenzienmengen (ca. 30 ccm 10 %ige HCl + 20 ccm H₂O + 2 ccm H₂O₂, genau $\frac{3}{4}$ Stunde kochen, nach Abkühlen + 2 g KJ, titrieren) stellte Wolter diese Korrektur zu 0,32 (mg Fe entsprechend) fest, also sehr hoch. Diese 0,32 mg müssen von der durch Titration gefundenen Fe-Menge subtrahiert werden. Die $\frac{n}{100}$ Thiosulfatlösung wird gegen Kaliumbichromat eingestellt.

Der praktische Wert der Harneisenanalysen. Zum Schluss sei auch noch auf den praktischen Wert, den Fe-Bestimmungen im Harn besitzen, mit Wolters eigenen Worten hingewiesen. Alle bis jetzt bekannten Resultate sind nur lose Steine, die aber, genügend bearbeitet, das Fundament abgeben werden zu einem Gebäude exakter diagnostischer und prognostischer Hilfsmittel. Die Harneisenanalyse wird in der Klinik bei der Differenzierung der einzelnen sekundären Blutkrankheiten ein willkommenes Hilfsmittel werden können. Allerdings ist zunächst ein weiterer Ausbau der klinischen Verwendbarkeit sowie eine längere systematische Untersuchung einschlägiger Fälle nötig.