

sich Angesichts dessen nicht immer wieder von Neuem der Gedanke auf, dass die Erkrankung durch die Anwesenheit einer nur zu rudimentärer Entwicklung gelangten Embryonalanlage verursacht worden, mag man letztere nun auf eine Ovarialschwangerschaft zurückführen oder von einer parasitären Doppelmissbildung, von der Inclusion eines Foetus in foetu herleiten? Und doch lässt sich in unserem Falle dieser Gedanke mit fast unbedingter Sicherheit zurückweisen, denn wie wollte man die Doppelseitigkeit der Affection und die Multiplicität der beiderseitigen Cysten mit einer solchen Ausnahme ohne künstlichen Zwang in Einklang bringen?

XXIX.

Ueber Eiweiss im normalen Harn.

Von Dr. Carl Posner in Berlin.

1.

Mit Vorliebe hat sich die Forschung der letzten Jahre der Frage zugewandt, ob die Albuminurie in der That, wie man früher annahm, ausschliesslich ein Krankheitssymptom, oder ob eine Zumischung von Eiweisskörpern zum Harne mit der Norm verträglich — ja wohl gar eine physiologische Erscheinung sei. Bei Durchsicht der betreffenden Literatur wird man sich dem Eindruck nicht verschliessen können, dass in dieser Frage das letzte Wort noch nicht gesprochen — dass Gründe und Gegenstände einander noch die Wage halten. Steht auch fest, dass bei manchen Individuen — der Procentsatz variirt erheblich in den verschiedenen Statistiken — Eiweiss im Harn nachweisbar wird, ohne dass sein Auftreten durch definirbare Erkrankungen irgend welcher Art motivirt ist, so lässt sich auf der anderen Seite nicht bestreiten, dass jedenfalls bei der überwiegenden Majorität Gesunder keine Albuminurie mit den gebräuchlichen Methoden zu finden war und dass doch gegenüber sehr vielen scheinbar positiven Einzeluntersuchungen Zweifel berechtigt sind,

einmal, ob die Versuchsperson wirklich gesund, dann aber auch, ob die erhaltene Reaction wirklich auf Eiweiss zu beziehen war.

Die statistische Forschung — die mehr oder minder systematisch betriebene Massenuntersuchung — durfte sich freilich den Ruhm vindiciren, die ganze Sache angeregt und in Fluss gebracht zu haben — eine wirkliche Entscheidung konnte man von ihr für diese wichtige Frage nicht erwarten; höchstens die rein praktische Seite konnte durch sie geklärt werden, insofern es allerdings feststand, dass selbst erhebliche Eiweissausscheidung mit der allgemeinen „Gesundheit“ verträglich war, dass ein positives Resultat der am Krankenbette gebräuchlichen Proben immer noch keine bindenden Schlüsse gestattete¹⁾.

Die Theorie aber hat sich mit diesem, freilich bescheidenen Resultat nicht begnügen können. War doch im Grunde nicht etwa das Vorkommen, sondern gerade das Fehlen von Eiweiss im normalen Harn ein auffallendes Factum, ein wunder Punkt in der Lehre von den Nierenfunctionen überhaupt. Wie ist es zu erklären, dass gerade in den Harn als einziges Transsudat im ganzen Körper keine Spur von Eiweiss mitübergeht, während doch die Glomerulusschlingen eine so günstige Gelegenheit dafür darboten? Keine der dafür beigebrachten Erklärungen vermochte so recht zu befriedigen. An den früher beschuldigten Druckverhältnissen, die innerhalb des Nierenfilters herrschen, konnte es nicht liegen — dagegen sprachen alle Experimente; eher mochte man annehmen, dass der lebenden Membran eben ganz andere Eigenschaften innewohnen, als der todten — die „vitale Theorie“ schrieb dem Glomerulusepithel eine elective Function zu, die es zum Zurückhalten des Eiweiss im Blut befähigten. Aber, sollten wirklich die in der Norm so geringfügigen Plattenepithelien dazu im Stande sein? Der Zweifel hieran trieb andere Autoren zu der Annahme, dass den rothen Blutkörpern eine für Serumeiweiss „bindende Kraft“ zukäme, die stark genug sei,

¹⁾ Ich verweise, um unnöthige Wiederholungen oft gesagter Dinge zu vermeiden, auf die Darstellungen bei Senator, Die Albuminurie im gesunden und kranken Zustande, Berlin 1881, Lépine, Die Fortschritte der Nierenpathologie, deutsch v. Havelburg, Berlin 1884; endlich v. Noorden, Albuminurie bei Gesunden, D. Arch. f. klin. Med. 1886.

der Filtration, Transsudation oder Diffusion Widerstand zu leisten — eine Hypothese, der vorläufig keine einzige begründete Tatsache zur Stütze diene.

So wurde denn von anderer Seite jedweder Erklärungsversuch der Art rundweg abgelehnt, und einfach gesagt: die Glomerulusschlingen hemmen den Eiweissstrom gar nicht, es geht wirklich constant Serumeiweiss in die Müller'sche Kapsel über! Jetzt war freilich zu erklären, warum denn nun das fertige Nierensecret frei von Eiweiss sei. Der älteren Annahme, dass die Epithelien der Harnkanälchen in der Norm das in reichlicher Menge ausgeschiedene Kapseleiweiss resorbirten, stellten sich die Ergebnisse der anatomischen Untersuchung entgegen: bei normalen Nieren fand man, wie Verf. und Ribbert zeigten, mittelst der Koch- oder Alkoholmethode den Kapselraum stets frei, bei albuminurischen, auch mit völlig intactem Epithel, stets eine deutliche Erfüllung desselben mit transsudirtem Eiweiss¹⁾.

Senator kommt das Verdienst zu, den nun einzig sich bietenden Schluss mit scharfem, kritischem Geiste gezogen zu haben. Nach seiner Annahme entzieht sich das Eiweiss im Urin nur den gewöhnlichen Untersuchungsmethoden, weil es entweder in allzu salzreicher oder allzu verdünnter Lösung sich befindet; es wäre demnach viel öfter vorhanden, als es entdeckt wird — ja, man kann wohl folgern, es ist, wenn auch in noch so feinen Spuren, immer vorhanden; der Harn träte damit in die Reihe der übrigen Transsudate — die pathologische Albuminurie wäre nichts, als die excessive Steigerung eines bald ganz latenten, bald andeutungsweise vorhandenen physiologischen Phänomens.

Wir knüpfen damit an die Ergebnisse der statistischen Methode wieder an; sie lehrte, dass Albumen bei sonst Gesunden vorkommen kann — die Theorie verlangte, dass es mehr oder minder constant vorkommen muss. Aber die Facta waren noch nicht geeignet, der Hypothese zur Stütze zu dienen. Die Entscheidung über die letztere musste auf einem anderen Wege als dem bisher fast ausschliesslich betretenen gesucht werden.

¹⁾ Trotz alledem taucht gerade diese, in früherer Zeit z. B. auch von Litten vertretene Annahme mit einer gewissen Hartnäckigkeit immer von neuem wieder auf. Vgl. z. B. die Discussion in der Glasgow. med. Soc. Br. med. Journ. 1884.

2.

Vergegenwärtigen wir uns die Methode, mittelst welcher die Klinik bisher dieser Frage gegenüber getreten ist.

Man bestimmte auf's Genaueste die Verhältnisse, unter denen die Versuchsperson lebte, Harnmenge, Farbe, spec. Gewicht etc. — dann aber goss man eine kleine Menge des Harnes in ein Reagenzglas, kochte, setzte Salpetersäure zu, fällte mit Essigsäure und Ferrocyankali und dgl. — kaum etwas Anderes hat die Literatur der letzten Jahre in dieser Richtung zu Tage gefördert, als immer neue Reagentien, eines immer bequemer und „portativer“ — aber freilich auch immer weniger zuverlässig als das andere. Hatte sich nun mit keinem Reagens eine Trübung eingestellt, so passirte der Fall als eiweissfrei — erhielt man eine oder die andere positive Reaction, so wurde er unter die physiologische Albuminurie rangirt — massenhafte Resultate der Art sind z. B. auf das höchst zweifelhafte Tanret'sche Reagens (Kaliumquecksilberjodid) hin diagnosticirt und verwerthet worden.

Wie aber würde ein Chemiker verfahren, dem man eine an Farbstoffen und Salzen überreiche Lösung zur Prüfung auf Spuren von Eiweisskörpern übergäbe? Er würde vor Allem das etwa vorhandene Eiweiss in Bedingungen versetzen, unter denen es sichere Reactionen giebt — er würde es durch Ausfällen in reine, durch Einengen in concentrirte Lösungen zu bringen suchen — ein analytischer Gang, den man allen anderen Körpern des Harns gegenüber längst anwendet, dem sich aber merkwürdiger Weise gerade der wichtigste, das Eiweiss, bisher entzogen hat.

Nur spärlich fliessen die Notizen darüber, dass man sich der Nothwendigkeit einer solchen Methode auch nur bewusst gewesen wäre. Indessen hat doch eine Reihe von Autoren bereit früher ein ähnliches, wirklich wissenschaftliches Verfahren angedeutet und eingeschlagen — und die damit gewonnenen Resultate hätten sehr wohl den Fingerzeig für spätere Untersuchungen abgeben können. Béchamp hat zuerst durch Fällung mit Alkohol einen Körper dargestellt, die sog. Nephrozymase, die neben diastatischen auch manche eiweissähnliche Eigenschaften zu

haben schien. Auf seinen Wegen sind Leube¹⁾ und Franz Hofmeister²⁾ weiter gewandelt — Beide haben in übereinstimmender Weise gezeigt, dass in der That in diesem Alkoholniederschlag ein albuminoider Körper durch unzweideutige Reactionen aufzufinden war, wenn auch der ursprüngliche Urin keinerlei Andeutung einer Eiweissreaction ergab. Die Probe, vermittelt derer sie ihn nachwiesen, war die Violettfärbung nach dem Erhitzen mit Natronlauge und Kupfersulfat. Die Löslichkeit in Wasser und die Fällbarkeit durch Essigsäure liessen ihn als den Mucinen nahestehend erkennen (Paralbumin Leube's, mucinartiger Körper Hofmeister's). Aehnliche Körper scheinen auch Mialhe, Baylon und John Greene vor sich gehabt zu haben — doch sind deren Eigenschaften nicht mit genügender Bestimmtheit angegeben, um danach die Körper verificiren zu können. Senator endlich hat — ohne freilich auf diese Ergebnisse Rücksicht zu nehmen, — ziemlich scharf entwickelt, dass feinste Mengen Eiweiss nur dann im Harn nachweisbar werden dürften, wenn man entweder seine Concentration erhöhte — worauf als Erster wohl Kleudgen hingewiesen hat — oder ihn durch Ausfällen von den Salzen reinigte. Das Eindampfen führte ihn nicht zum Ziel — wie er glaubte, weil eben dabei auch die Menge der Salze über Gebühr erhöht werde — durch das Ausfällen will er ab und zu positive Resultate erhalten haben, theilt aber etwas Näheres darüber nicht mit. —

So lag die Sache, als ich, von den oben angedeuteten Gesichtspunkten ausgehend, die Frage in chemischer Weise zu lösen versuchte³⁾. Die erwähnten Versuche Hofmeister's gaben dabei die Directive für mein Vorgehen ab. Ihnen entsprechend

¹⁾ Ber. d. Erlanger med. physiol. Soc. X.

²⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. IV.

³⁾ Meine Arbeiten, über die ich in der Sitzung der Berl. med. Ges. vom 30. Sept. 1885 bereits kurz berichtete (vgl. Berl. klin. Woch. 1885. No. 31), sind theils im klinischen Institut des Herrn Prof. Riegel in Giessen, theils im Privatlaboratorium meines Freundes Th. Weyl in Berlin ausgeführt. Ich wiederhole auch an dieser Stelle den lebhaften Dank, den ich beiden Herren für Ueberlassung des Untersuchungsmaterials resp. mancherlei chemische Rathschläge schulde. Auch Herr Prof. v. Hippel in Giessen und Director Riess in Berlin haben mir in liberalster Weise die Verwerthung klinischen Materials gestattet.

theile ich meine Versuche ein 1) in solche, die überhaupt den Nachweis eiweissartiger Körper (im weitesten Wortsinne) und 2) solche, die die Natur dieser Körper, soweit Reactionen darüber entscheiden können, zur Frage stellten.

A. Versuche über die Anwesenheit eiweissartiger Körper überhaupt.

Versetzt man eine eiweisshaltige Flüssigkeit mit der genügenden Menge Alkohol (ca. dem 3fachen Volumen) oder concentrirter wässriger Tanninlösung, so wird das gesammte Eiweiss niedergeschlagen. Dieser Niederschlag ist in Alkalien und Säuren löslich und gestattet demnach die Anwendung reiner Reactionen. An eiweissreichem Harn kann man derartige Versuche sehr leicht anstellen.

Wird normaler, d. h. den gewöhnlichen Eiweissproben gegenüber völlig negativ sich verhaltender filtrirter Urin in der gleichen Weise behandelt, so tritt unter allen Umständen eine mehr oder minder erhebliche Fällung ein. Der Alkoholniederschlag enthält vor Allem die Phosphate, ferner Harnsäure, Xanthinkörper, glycerinphosphorsaure Salze, Phenolschwefelsäure etc.; die Tanninfällung, die schon bei geringem Zusatz eintritt und oft sehr mächtig wird, ist in ihrer Zusammensetzung noch ziemlich unbekannt; ich gedenke an einer anderen Stelle zu zeigen, dass sie, nach Versuchen mit meinem Freunde Th. Weyl, unter Anderem auch das Kreatinin des Harnes enthält. Für uns genügt festzuhalten, dass in beiden Niederschlägen das gesammte Eiweiss — wie gering es sei und in welcher Modification es auch vorhanden — mit vollkommener Sicherheit eingeschlossen sein muss.

Dass in diesen Niederschlägen in der That ein eiweissartiger Körper sich findet, zeigen, wie gesagt, Leube-Hofmeister's Untersuchungen mit der Biuretprobe; ich kann noch zwei weitere, einfach anzustellende Reactionen zufügen, die freilich nicht so eindeutig sind wie diese, immerhin aber die Wahrscheinlichkeit noch sehr erhöhen; um so mehr, als die drei Proben unter sich in keinerlei chemischer Verwandtschaft stehen.

1) Die Biuretprobe wird in der Weise angestellt, dass der Alkoholniederschlag in Wasser gelöst, dann filtrirt, Kalilauge

zugesetzt, erwärmt und nun unter immer neuem Erwärmen tropfenweise höchst verdünnte Kupfersulfatlösung zugefügt wird. Eine violette Tönung ist als positives Resultat aufzufassen; in der Kälte kommt es nur zu einem reinen Blau¹⁾. Diese Probe ist einerseits nicht ganz leicht auszuführen, da schon ein leichter Ueberschuss von Kupfersulfat das Violett vernichtet und in Blau überführt — andererseits tritt sie, wie es scheint, nicht ganz constant ein; letzteres könnte darauf bezogen werden, dass sie keine der feinsten Eiweissproben bildet — nach Hofmeister's Schätzungen zeigt sie Albuminkörper erst in einer Concentration von 1:2000 an, ist also hundertmal schwächer, als beispielsweise die Essigsäure-Ferrocyanaliprobe. Will man sicher gehen, so muss man also grössere Mengen Harn ausfällen, mindestens $\frac{1}{2}$ Liter.

2) Um so deutlicher und leichter auszuführen ist die Probe von Adamkiewicz. Die Alkohol- oder Tanninfällung wird, nach dem Abfiltriren, auf dem Filter belassen, bis sie einigermaassen eingetrocknet ist; darauf Eisessig aufgegossen und in ein Reagensglas mit concentrirter Schwefelsäure hineinfiltrirt. In allen Fällen wird man beobachten, dass an der Berührungsstelle der beiden Schichten ein sehr deutlicher violetter Ring sich bildet; beim Schütteln nimmt die gesammte Flüssigkeitsmenge einen schwächer violetten Ton an. Die Probe wird am schönsten mit dem Alkoholniederschlag — bei Anwendung von Tannin stört mitunter etwas die gelbe Farbe desselben — dafür ist der Versuch mit letzterem Reagens ungemein schnell und an sehr geringen Harnmengen — ca. 200 ccm — ausführbar.

3) Auf einem ganz anderen Princip beruht die jüngst von Axenfeld angegebene Reaction²⁾. Er fand, dass Eiweisskörper in ameisensaurer Lösung beim Erwärmen Goldchlorid reduciren, und zwar mit rosa- bis purpurrother Farbe. Pepton und Mucin geben ähnliche Reaction, andere Körper, Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin, reduciren gleichfalls, aber die Lösung wird dann blau bis violett. In eiweisshaltigem Harn selbst ist die Probe keinen-

¹⁾ Dies ist der Unterschied gegenüber Pepton und Hemialbumose, die bereits in der Kälte Violett geben.

²⁾ Centralbl. f. d. med. Wiss. 1885.

falls empfehlenswerth, weil eben durch die erwähnten Körper die charakteristische Farbe allzuleicht verändert wird — an seinem Alkoholniederschlag aber, der ebenso wie in Essigsäure, auch in Ameisensäure leicht löslich ist, tritt sie in sehr typischer Weise ein. Und das Gleiche gilt vom Alkoholniederschlag des normalen, „eiweissfreien“ Harnes, wenn man mit Ameisensäure auswäscht; es erscheint stets ein sehr schönes, zartes Rosa, sobald man reichlich Goldchlorid (1:100) zugesetzt hat und gelinde erwärmt. Dies Rosa nimmt später die tieferen Töne des Purpur an — nur selten ist eine Abweichung nach dem Blau-roth zu bemerken. —

Diese drei genannten Proben legen — wie skeptisch man ihnen (namentlich der letztgenannten) immer gegenüber treten möge, doch den Schluss nahe, den Hofmeister und Leube bereits aus der ersten ziehen zu dürfen glaubten — es ist irgend ein eiweissartiger Körper im Urin vorhanden, der im Alkoholniederschlag spezifische Reactionen giebt. Eine „Albuminurie“ im gewöhnlichen Sinne ist damit natürlich noch nicht entschieden; es fehlen dazu bisher gerade solche Versuche, die eine Verwandtschaft dieses Körpers mit dem Harn eiweiss wahrscheinlich machten. Daher mag es kommen, dass die früheren Arbeiten für die Frage der physiologischen Albuminurie so gut wie ganz bedeutungslos geblieben sind.

B. Versuche zur näheren Bestimmung der im normalen Urin vorkommenden Eiweisskörper.

Wir sahen oben, dass die Biuretreaction am Alkoholniederschlag in der Weise angestellt wird, dass man selbigen zunächst in Wasser löst, dann mit Kalilauge versetzt etc.; die wässrige Lösung wird durch Essigsäure getrübt. Beide Reactionen entsprechen dem mucinartigen Körper Hofmeister's.

Schon dieser Autor aber hat gesehen, dass sich nicht der gesammte Alkoholniederschlag in Wasser löst; er hat auch den unlöslichen Antheil der Biuretprobe unterworfen — ebenfalls mit positivem Resultat — und daraus bereits den Schluss gezogen, dass mindestens zwei verschiedene Eiweisskörper im normalen Urin vorkommen.

Der erste dieser Körper scheint uns durch Hofmeister's

sorgsame Untersuchungen hinreichend charakterisirt¹⁾; von dem zweiten sagt auch er weiter nichts aus. Diesem hat sich daher unser Hauptinteresse zuzuwenden.

Betrachten wir daher, was aus dem Alkohol- (resp. Tannin-) niederschlage wird, nachdem durch reichliches Auswaschen der Alkohol selbst und die in Wasser leicht löslichen Theile des Coagulums beseitigt sind.

Die alkalische Lösung giebt, wie gesagt, die Biuretprobe — schwächer noch als im Beginn, ja, keineswegs stets deutlich.

Besser zur weiteren Untersuchung eignet sich die essigsäure Lösung. Man kann schon mit blossen Auge sehen, dass nach dem Auswaschen mit Wasser noch ein feiner weisser Beschlag auf dem Filter zurückbleibt, von dessen mikroskopischem Verhalten später noch die Rede sein wird. Zusatz von Essigsäure löst ihn auf, die vorher sehr langsame Filtration geht plötzlich viel rascher und es bleibt nichts mehr auf dem Filter zurück. Das Filtrat ist klar, bis auf die ersten, oft etwas getrübbten Tropfen, die also ev. zu eliminiren sind. Auf dieses essigsäure Filtrat sind nun die gebräuchlichen Proben anzuwenden.

1) In erster Linie empfiehlt sich nun hier die Reaction mit Ferrocyankali. Controlproben lehren, dass an ebenso behandeltem eiweissreichem Urin diese Probe sehr gute Resultate liefert. Unsere aus normalem Urin gewonnene Lösung giebt desgleichen in allen Fällen eine mehr oder weniger deutliche Trübung bei Zusatz von einigen Tropfen des Blutlaugensalzes; hat man sehr reichliche Mengen von Essigsäure genommen, so thut man gut, ein wenig einzudampfen, in welchem Falle man die Reaction stets erhalten wird. Einige Cautelen sind aber bei Anstellung dieser Proben geboten. Einmal giebt Alkohol selbst eine Fällung mit Ferrocyankali — er ist also sorgsam auszuwaschen; man überzeugt sich von seiner Abwesenheit am besten, indem man während des Auswaschens in ein Glas mit Ferro-

¹⁾ In welchem Verhältniss dieser Körper zu dem von Landwehr in der Alkoholfällung normalen Harns nachgewiesenen „thierischen Gummi“ steht, ist noch nicht ganz klar. Soviel ich sehe, ist letzteres identisch mit dem diastatisch wirkenden Körper, der früher schon in Béchamp's Nephrozymase nachgewiesen wurde, von den Eiweisskörpern aber scharf zu trennen.

cyankali filtrirt — sobald hier keine Trübung mehr eintritt, kann man den Alkohol als beseitigt ansehen. Ferner soll man stets versuchen, ob nicht etwa die Essigsäure selbst mit Blutlaugensalz getrübt wird — vom Eisessig ist dies ja bekannt, bei der gewöhnlichen Essigsäure des Laboratoriums wird es freilich kaum beobachtet; immerhin stelle man sich ein derartiges Controlglas zum Vergleich mit den eigentlichen Proben auf. — Die besprochene Reaction gilt als eindeutig, namentlich, wenn man nur die innerhalb der ersten 2—3 Minuten auftretende Trübung gelten lässt: ganz besonders ist hervorzuheben, dass kein den Mucinen angehöriger Körper dieselbe ergiebt.

2) Fast constant ist auch das Resultat bei Prüfung mit Metaphosphorsäure, die ebenfalls in saurer Lösung befindliches Eiweiss gut ausfällt. Ich habe die Reaction stets in der (von Hindenlang vorgeschriebenen) Weise angestellt, dass ich ein kleinstes Stückchen der festen Säure in Wasser löste, filtrirte und das Filtrat zusetzte. Ich verkenne nicht, dass diese Reaction am nativen Harn keineswegs allein entscheidend ist — in jüngster Zeit ist von mehreren Seiten (Penzoldt, v. Noorden u. A.) mit Recht darauf aufmerksam gemacht worden, dass auch ganz „normale“ Harne, so behandelt, oft Trübungen ergeben. Worauf diese zu beziehen sind, ist noch nicht ganz sicher — vielleicht hat die Metaphosphorsäure in der That die Eigenschaft, feinste Eiweiss Spuren auch in verunreinigten Lösungen besser nachzuweisen, als die anderen feinen Reagentia. Jedenfalls ist aber die Probe am Alkoholniederschlag dann von Werth, wenn sie am Harne selbst negativ ausgefallen war — und nur solche Harne sind zur Anstellung derselben benutzt. Mitunter (2mal in 15 Proben) ist übrigens auch beim Alkoholniederschlag ein Resultat ausgeblieben — es betraf dies höchst diluirte Urine, in denen auch die anderen Proben nur schwache Andeutungen ergaben. Einige Male sah ich andererseits sehr starke Fällungen, die beim Erwärmen noch erheblich zunahmen.

3) Salpetersäure habe ich ebenfalls wiederholt angewandt. Es bildet sich beim Ueberschichten der bekannte, leicht getrühte Ring, der beim Erwärmen unlöslich ist. Am Tanninniederschlag ist diese Probe nicht anzustellen, da Tanninlösung mit Salpetersäure selber eine starke Fällung giebt. Da im Alkoholnieder-

schlage der Harnstoff, in essigsaurer Lösung desselben die Harnsäure ausgeschlossen ist, dürfte die Salpetersäurereaction als ziemlich unzweideutig gelten.

Bei Gelegenheit dieser Probe will ich noch zwei Versuche einschalten, die jedenfalls die Unlöslichkeit des betreffenden Körpers in Salpetersäure darthun. Giebt man nemlich nach vollendetem Auswaschen mit destillirtem Wasser Salpetersäure auf's Filter, wäscht dann wieder nach, und nimmt nun erst Essigsäure, so werden die Reactionen nicht beeinträchtigt. Bemerkenswerther vielleicht ist noch die mikrochemische Prüfung. Man schabt ein paar Flöckchen des Alkoholniederschlages vom Filter ab und bringt sie unter das Mikroskop bei mittelstarker Vergrösserung; sie präsentiren sich als ungemein feinkörnige, zarte Massen, hie und da mit eingelagerten Krystallen, namentlich von oxalsaurem Kalk, Bakterien etc. Ein Theil dieser Massen löst sich bereits, wenn man nun Wasser durchfliessen lässt; setzt man nun, nachdem sich nichts mehr verändert, Salpetersäure zu, so sieht man wohl die Krystalle verschwinden — die zarten Ballen werden etwas heller, bleiben aber bestehen. Dagegen lässt ein Tropfen einer anderen Säure — Essig-, Ameisen- oder Salzsäure — dieselben sofort aufquellen und schliesslich total verschwinden. Das Gleiche gilt, was besonders zu betonen, auch von der Kalilauge, in welcher sich Alles löst, bis auf etwa vorhandene Mikroorganismen, die, wenigstens anfangs, gerade recht scharf hervorgehoben werden. Dass die zarten Massen auf Jodzusatz intensiv braun werden, sei nebenbei bemerkt — ich wage nicht, diesem Verhalten hier eine grosse Bedeutung beizulegen.

4) Ein Mittel, welches bei scharfer Reaction wohl werthbare Resultate liefert, ist die Pikrinsäure, die im normalen Urin keine säurebeständigen Trübungen veranlasst. Leider wird ihre Brauchbarkeit für unseren Zweck etwas beeinträchtigt durch die Anwesenheit reichlicher Essigsäure, die ihre Reaction schliesslich hemmt, wovon man sich an eiweisshaltigem Harn leicht überzeugen kann. Immerhin habe ich unter 8 darauf hin gerichteten Proben 4mal positive Resultate erhalten.

5) Minderes Gewicht würde ich auf die Anwendung des Reagens Tanret (Kaliumquecksilberjodid) legen, welches in höherem Maasse noch als die Metaphosphorsäure die Eigenthüm-

lichkeit hat, in normalem Urin Fällungen zu machen: ich erwähnte oben schon, dass die ausschliesslich mit diesem Mittel angestellten Untersuchungen de la Celle's u. A. vor einer objectiven Kritik, wie dies namentlich jüngst v. Noorden zeigte, nicht Stand zu halten vermögen; ganz besonders gilt dies von dem vielfach empfohlenen Reagenspapier. Ferner möchte ich notiren, dass andererseits ein zu starker Säuregehalt die Wirkung auch dieses Mittels abschwächt. Ich habe es natürlich nur angewandt, wenn der ursprüngliche Urin keine Spur einer Trübung damit ergab, und immerhin unter 9 Fällen 8mal mit positivem Erfolge. — Aehnlich ist die stets zu erhaltende Wirkung des Sublimat zu beurtheilen.

6) Ueber einige weitere an der essigsauren Lösung angestellte Proben muss ich kürzer hinweggehen. Ich erwähne nur, dass ich nach Zusatz von *Magnesia sulfurica* sehr oft Trübungen entstehen sah, die zum Theil aber beim Erhitzen schwanden; — ob hieraus ein Schluss auf die Anwesenheit von Globulin zu ziehen ist, wage ich nicht zu entscheiden. *Trichloressigsäure* wandte ich einige Male mit positivem Resultat an. *Millon's* Reagens — mit dem Alkoholrückstand stark eiweisshaltigen Harnes einigermaassen deutlich wirksam — wird durch ein Plus von Essigsäure sehr gehemmt — ich habe damit keine sicheren Resultate erhalten. Die *Polarisation* gab, wie zu erwarten war, kein Resultat. Dass durch Kochen kein Eiweiss nachweisbar war, ist wohl selbstverständlich. Dagegen erhielt ich, wenn ich gelöste Alkoholniederschläge vor mir hatte, mit sehr viel Tannin, — bei Tanninniederschlägen mit sehr viel Alkohol Fällungen — die Fähigkeit der *Ac.*, diese Fällungen zu lösen, ist eben auch begrenzt; ein Ueberschuss des Fällungsmittels giebt auch in essigsaurer Lösung Niederschläge. — Einen erheblichen Niederschlag giebt auch die *Phosphorwolframsäure*; da dieselbe aber sehr zahlreiche Körper des Harnes, die selbst bei unserem Reinigungsverfahren nicht völlig auszuschliessen sind, fällt, so glaube ich von ihrer Verwerthung Abstand nehmen zu müssen¹⁾.

¹⁾ Nach mündlicher Mittheilung des Herrn Prof. Senator tritt diese Reaction indess auch nach Auswaschung mit *Salpetersäure* ein, wonach freilich von nennenswerthen Verunreinigungen kaum mehr die Rede sein kann.

7) Die bisher besprochenen Reactionen bezogen sich sämmtlich auf die essigsäure Lösung. Indess ist zu erwähnen, dass am Niederschlage nach völligem Auswaschen des in Wasser löslichen Antheils auch noch zwei andere Proben mit stets positivem Erfolg anzustellen sind: Adamkiewicz's oben beschriebene Reaction, die nie ganz versagt, sondern stets wenigstens einen deutlich violetten Schimmer giebt, und diejenige Axenfeld's, ebenfalls in meinen Fällen (6mal) stets positiv. Da die Ameisensäure sich im Uebrigen ebenso verhält, wie die Essigsäure, so kann man an einer Portion des ameisensauren Filtrats auch noch zur weiteren Controle die Probe mit Ferrocyankalium anstellen.

Ich bespreche nun noch eine Versuchsanordnung, welche das etwa vorhandene gerinnbare Eiweiss in eine concentrirtere Lösung zu bringen beabsichtigte. Die früheren Versuche hierzu, von denen Senator berichtet, waren fehlgeschlagen — in dem eingeengten Urin waren die sämmtlichen Proben negativ ausgefallen. Es schien mir, als könne man diesen Misserfolg durch die fehlerhafte Methode erklären. War wirklich das vermuthete Serumeiweiss im Harne enthalten, so musste beim Eindampfen — bei dem die Temperatur doch auf mindestens 70—80° C. erhöht wird — eine, wenn auch dem Auge kaum merkliche Coagulation stattfinden, im Filtrat konnte es also nicht mehr vorhanden sein. Diesen Fehler zu vermeiden, setzte ich Essigsäure in grosser Menge (circa die Hälfte des Harnquantums) vor dem Eindampfen zu: so musste alles vorhandene Eiweiss in nicht coagulables Acidalbumin verwandelt werden. Controlversuche an Eiweisssharnen thaten dar, dass in der That ohne Befolgung dieser Cautel die Eiweissreactionen beim Eindampfen und Filtriren verloren gingen — nach genügendem Essigsäurezusatz aber vollkommen erhalten blieben.

Verfuhr ich in der angedeuteten Weise, wobei ich, zur Ausschaltung des „Mucin“ stets noch die Cautel anwandte, 24 Stunden stehen zu lassen und zu filtriren, so gelang es mir stets, von einer gewissen Concentration an eine Trübung zu erhalten, wenn ich dem Filtrat Ferrocyankalium direct zusetzte; sehr oft stieg die Reaction schliesslich bei Eindickung auf circa $\frac{1}{10}$ bis zu massigen Fällungen. Wann die Reaction zuerst erschien, hing

im Wesentlichen von der ursprünglichen Concentration des Urines ab — je diluirter er war, um so weiter musste ich natürlich die Einengung treiben. Zu warnen ist indess hierbei vor einer Fehlerquelle: sehr uratreiche Urine lassen eingedickt häufig schon beim Erkalten einen Niederschlag ausfallen. Man vermeidet Verwechselungen, indem man nochmals kalt filtrirt, ehe man die Probe anstellt¹⁾, und besonders, indem man nur die schnell eintretenden, nicht aber die nach längerem Stehen sich zeigenden Niederschläge gelten lässt. Dass man nicht zum noch heissen Concentrat Ferrocyanalkali zusetzen darf, indem dies in der Hitze mit Essigsäure stets Niederschläge giebt, braucht hier kaum noch besonders betont zu werden.

Ein Gegenstück zu diesem Versuche bildet noch der folgende: dampft man Urin ohne weitere Cautel ein, so muss, wie wir gesehen haben, das coagulirte Eiweiss beim Filtriren auf dem Filter bleiben. An Eiweissharn überzeugt man sich, dass dies wenigstens zum Theil durch Essigsäure gelöst werden kann, und dann ebenfalls mit Ferrocyanalkalium reagirt. Wendet man dies auf gewöhnlichen Urin an, so gelingt es wenigstens mitunter eine Reaction zu erhalten. Die Löslichkeit des Kochcoagulums in Essigsäure ist freilich nicht sehr gross, und geht leicht verloren, z. B. schon nach längerem Stehen und namentlich nach Zusatz von Salpetersäure; so dürfte sich die Inconstanz und Geringsfügigkeit dieser Reaction wohl erklären, auf deren positives Resultat ich indess grosses Gewicht legen zu dürfen glaube.

C. Controlversuche.

Handelte es sich bei den bisher geschilderten Reactionen wirklich um einen eiweissartigen Körper, so musste es gelingen, denselben auch aus dem Versuche durch geeignete Methoden auszuschalten — die positiven Proben noch durch negative zu ergänzen.

Ein Versuch der Art ist in den mitgetheilten schon enthalten — wir sahen, dass beim einfachen Eindampfen des Urins keine Reaction zu erhalten ist und erklärten dies daraus,

¹⁾ Es kommt vor, dass die Urine dann nur trübe filtriren — selbstverständlich ist dann der Versuch aufzugeben.

dass jeder gerinnbare Eiweisskörper ja dabei ausfallen muss. Im selben Sinne ist noch ein anderer Versuch zu verwerthen: wenn eingedampfter (oder überhaupt nur längere Zeit über 70° C. erhitzter) Urin filtrirt und nun das Filtrat in der gewöhnlichen Weise mit Alkohol oder Tannin behandelt wird, so ist in der essigsauren Lösung der Niederschläge keine einzige Reaction zu erhalten, selbst starkes Eindampfen der Lösung bleibt erfolglos. Ein Zusatz von Salpetersäure zum einzudampfen-den Harn macht dies besonders deutlich.

Entsprechend ist das Ergebniss, wenn man den fraglichen Körper durch Alkohol- oder Tanninzusatz ausfällt und nun mit dem Filtrat Proben anstellt. Setzt man nach der Alkohol-fällung dem Filtrat Tannin zu, so fallen zwar eine Menge Stoffe aus — vergebens aber wird man in der essigsauren Lösung nach Eiweissreactionen suchen. Das Gleiche gilt beim umgekehrten Verfahren. Und ebenso kann man den Urin, nach geschehener Ausfällung mit Alkohol oder Tannin, unter Essigsäurezusatz beliebig stark eindampfen — es kommt keine Spur einer Trübung mit Ferrocyankalium mehr zu Stande.

Ebenso gehört hierher noch folgender Versuch: da wir die Löslichkeit des Alkoholeiweissniederschlags in Essigsäure kennen, so musste, bei gleichzeitigem Zusatz von reichlicher Essigsäure und etwas Alkohol zwar ein Theil der Salze ausfallen, das Eiweiss aber (welches erst durch das 3fache Volumen völlig ausgefällt wird) in Lösung bleiben. In der That lassen sich — entsprechend der Angabe Senator's — im Filtrat bei concentrirtem Harne wenigstens einige Eiweissreactionen schon direct erhalten (Metaphosphorsäure, Sublimat, auch Tanret), sicher aber erhält man diese sowohl wie die Ferrocyankaliprobe, wenn man nun das Filtrat eindampft. Aus den oben erörterten Gründen muss dabei das Eindampfen soweit getrieben werden, dass keine Spur von Alkohol mehr zurückbleibt.

3.

Es fragt sich nun, welche Schlüsse wir aus den mitgetheilten Befunden ziehen dürfen.

Ich verkenne keinen Augenblick, dass es etwas Missliches hat, über einen Körper abzuurtheilen, den man nicht rein dar-

gestellt hat, sondern lediglich aus seinen Reactionen kennt. Indessen muss man sich vorläufig damit begnügen — eine Darstellung im Grossen ist mit ausserordentlichen Schwierigkeiten verknüpft und mir wenigstens hat es bisher selbst für einen derartigen Versuch an Gelegenheit gefehlt. Und die Reactionen sind ja doch immerhin prägnant genug. Bedenken wir, dass wir einen Körper haben — die im vorigen Abschnitt unter C. mitgetheilten Controlversuche bedeuten, dass es in der That nur ein Körper ist — der charakterisirt ist durch Unlöslichkeit in Salpetersäure, Löslichkeit in Essigsäure und Kalilauge — der durch Kochen, Alkohol und Tannin, in essigsaurer Lösung durch Ferrocyankalium, Salpetersäure, Metaphosphorsäure, Pikrinsäure, Kaliumquecksilberjodid fällbar ist, der nach dem Kochen mit Kalilauge Kupfersulfat violett färbt, ebenso Schwefelsäure nach seiner Auflösung in Eisessig, der endlich in ameisensaurer Lösung Goldchlorid mit rother Farbe reducirt — so werden wir zugeben müssen, dass in der That wohl nur ein Serumeiweiss allen diesen Anforderungen entspricht. Zum mindesten kann man sagen: es ist ein Körper vorhanden, der in allen ausführbaren Reactionen dem Serumeiweiss entspricht — und den wir also, wie wir das ja bei der klinischen Harnuntersuchung auch sonst gewöhnt sind, bis auf Weiteres wenigstens als solches ansprechen dürfen.

Damit wäre also die Brücke geschlagen zwischen dem normalen und dem pathologischen Vorgang — der letztere ist in ein verständlicheres, deutlicheres Licht gesetzt und verliert den mystischen Schleier, der ihn bisher umgab. Aber freilich wird man sich auch hier vor zu weit gehenden Folgerungen zu hüten haben, wird man auch hier der noch vorhandenen Schwierigkeiten eingedenk bleiben müssen. Noch wissen wir nicht, woher nun das von uns nachgewiesene Eiweiss stammt — man darf wohl vermuthen, dass es aus den Blutgefässen der Glomeruli in der Norm ebenso gut wie bei Erkrankungen seinen Ursprung nimmt — aber ganz von der Hand lässt sich auch eine Betheiligung des Epithels selbst der unteren Harnwege noch nicht weisen¹⁾; für das beigemischte „Mucin“ ist sogar letzterer Vor-

¹⁾ Selbstverständlich spreche ich hier — wie stets in dieser Arbeit — nur von gelöstem Eiweiss, nicht von den bekanntlich in jedem

gang nicht ganz unwahrscheinlich. Man wird ebenso zurückhalten mit Meinungsäusserungen über eine etwaige Verwandtschaft eben dieses mucinartigen Körpers oder auch des thierischen Gummi mit dem ächten Albumin —, man wird zugestehen, dass wir noch nicht wissen können, in welchem Verhältniss unsere, so zu sagen „latente“ Albuminurie zu der durch gewöhnliche Mittel nachweisbaren „physiologischen“ stehen mag, unter welchen Bedingungen sie zu dieser ansteigt, ja, ob letzterer der Name physiologisch überhaupt zukommt.

Aber alle diese Dinge stehen hier gar nicht zur Discussion. Die Frage für uns war nur, ob das Eiweiss ein lediglich pathologisches Product sei, oder ob es einen Bestandtheil des normalen Urins ausmache. Giebt man zu, dass das letztere jetzt erwiesen, so ist damit wenigstens die Grundlage für weitere Untersuchungen in dieser Richtung gewonnen, die hoffentlich auch über die physiologisch-klinische Seite der Frage volles Licht verbreiten werden.

Harn enthaltenen zelligen Beimischungen; um diese auszuschalten, war der Harn stets sorgfältig filtrirt worden.