

gelbweisses Pulver erhalten, welches fast nur aus mikroskopischen Krystallen der verschiedensten Formen bestand. Neben Verunreinigungen zeigte es einen sehr reichlichen Gehalt an Indican und an der gesuchten Substanz. Eine Trennung dieser beiden Körper ist mir nicht gelungen, was mich nur noch mehr davon überzeugte, dass sie in Bezug auf ihre allgemeinen chemischen Reactionen grosse Aehnlichkeit mit einander haben.

XV.

Ueber eine eigenthümliche Eiweissart im menschlichen Urin.

Aus der medicinischen Universitätsklinik zu Göttingen.

Von Dr. med. Joh. Thormählen,
Assistenzarzt der Klinik.

Durch die Güte des Herrn Dr. Hildebrand, Assistenten an der Göttinger chirurgischen Klinik, wurde mir im Januar dieses Jahres Gelegenheit gegeben, einen Urin zu untersuchen, der nach verschiedenen Richtungen Interesse erregte, und dessen Befund ich deshalb im Folgenden mittheilen möchte. Der Urin stammte von einem in der chirurgischen Klinik befindlichen Patienten, dessen Krankengeschichte in Kürze folgende war.

Oswald Scherzberg, 26 Jahre alt, Schlächter aus Nordhausen, befand sich vom 3. bis 27. August und zum zweiten Male vom 14. October bis 6. December 1886 in der Göttinger medicinischen Klinik. Er litt an einem ziemlich schnell wachsenden, schmerzhaften Tumor der Leber und einem schweren hepatogenen Icterus. Anfangs wurde der Tumor für einen malignen gehalten; später jedoch, als die Geschwulst grösser geworden war, und sich ein undeutliches Fluctuationsgefühl eingestellt hatte, wurde durch die Punction mittelst einer feinen Canüle die Diagnose Echinococcus gesichert. Am 8. December wurde von Herrn Prof. König die Incision des Sackes vorgenommen und die Echinococcusblase entfernt. Obgleich nun der Wundverlauf ein sehr günstiger

war, so hatte doch die Operation nicht den gewünschten Erfolg, denn anstatt, dass der Gallenabfluss in den Darm hergestellt war, entleerte sich von jetzt ab sämmtliche Galle durch die Bauchwunde nach aussen. In Folge dessen litt die Ernährung des Patienten mehr und mehr, zumal sich seit lange eine erhebliche Albuminurie hinzugesellt hatte. Am 9. Januar 1887 bekam Pat. plötzlich Fieber in Folge eines von einem kleinen De-cubitus ausgegangenen Erysipels. Zur Herabsetzung der Temperatur wurde Natron salicylicum innerlich gegeben, täglich 3—4 g. In der Nacht vom 23.—24. Januar, nachdem die Temperatur bereits zu annähernd normalen Verhältnissen zurückgekehrt war, entleerte Pat. etwa 400 ccm eines sehr merkwürdig ausschenden Urins, auf dessen Beschreibung wir weiter unten näher eingehen werden. Bisher war der Urin durch nichts Besonderes aufgefallen. Er war stark icterisch, ziemlich klar, concentrirt, enthielt sehr viel beim Kochen ausfallendes Eiweiss; in dem mässig reichlichen Sediment fanden sich zahlreiche, zum Theil mit gelben Epithelzellen bedeckte Cylinder, Rundzellen, einzelne rothe Blutkörperchen und zahlreiche Krystalle von Harnsäure und oxalsaurem Kalk. Diese Beschaffenheit hatte auch wieder der am 24., 25. und 26. Januar entleerte Urin. Am 26. erfolgte der Tod des Patienten. Bei der Section zeigte sich der incidierte Echinococcusack schon stark geschrumpft, weitere Echinococcusblasen fanden sich nicht. Die Nieren boten das Bild einer desquamativen Nephritis mit Icterus, ohne besondere Eigenthümlichkeiten; die Schleimhaut der abführenden Harnwege war völlig normal.

Der in der Nacht vom 23. bis 24. Januar entleerte Urin hatte folgende Eigenthümlichkeiten. Er hatte das Aussehen eines dicken, graugelben, mit einzelnen grösseren Klumpen gemischten, mortelartigen Breies, der in Folge seiner klebrigen Beschaffenheit den Wandungen des Uringefäßes anhaftete, so dass nur ein Theil sich mit der geringen, am Boden des Gefäßes angesammelten leichter beweglichen Flüssigkeit ausgiessen liess. Anfangs glaubte man garnicht, einen Urin vor sich zu haben, doch die ganz bestimmte Angabe des glaubwürdigen Patienten, dass die breiige Masse sich in dieser Form aus der Harnröhre entleert habe, liess jeden Zweifel schwinden, zumal

das Filtrat des Breies alle für den Harn charakteristischen Bestandtheile enthielt, wie Harnstoff, Harnsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Kochsalz, Kreatinin etc. Mikroskopisch zeigte der Brei eine detritusartige Beschaffenheit, es fehlte jegliche Structur, besonders wurden auch Fibrinfäden, Gewebsfetzen und zellige Elemente nicht gefunden.

Der abfiltrirte, in kaltem Wasser suspendirte Brei, löste sich schnell und klar nach Zusatz einiger Tropfen Kalilauge und ebenso schnell und klar beim Erhitzen zum Sieden. Im letzteren Falle restirten nur zahlreiche braunrothe Krystalle, die sich mikroskopisch und chemisch als Harnsäurekrystalle erwiesen. Die durch Erhitzen klar gewordene wässrige Lösung trübte sich beim Erkalten nicht wieder. Sowohl aus der alkalischen Lösung wie aus der kalten und siedendheissen wässrigen Lösung wurde durch Säurezusatz ein dicker, flockiger Niederschlag ausgefällt. Dabei schien es gleichgültig, ob Salpetersäure oder Essigsäure oder Salicylsäure als Fällungsmittel benutzt wurde. Wurde die wässrige Lösung in der Kälte mit etwas Salpetersäure gefällt, darauf erhitzt, so löste sich der Niederschlag nicht, er färbte sich intensiv gelb, und erst nach Zusatz einer genügenden Menge Kalilauge löste er sich, indem die Flüssigkeit intensiv orangeroth wurde.

Dieselbe Farbenreaction gab der eine glasige Kruste bildende Abdampfungsrückstand der wässrigen Lösung beim Erwärmen mit Salpetersäure und nachherigem Zusatz von Kalilauge (Xanthoproteinreaction). Mit Millons Reagens gab die wässrige Lösung erst nach längerem Kochen eine nicht sehr intensive rothe Farbe. Durch Zusatz von Kalilauge und Kupfersulfat färbte sie sich schon in der Kälte rothviolett, jedoch trat der rothe Farbenton nicht ganz so stark hervor wie bei der Peptonection. Der Brei war unlöslich in kaltem und sie dem Alkohol, er löste sich in concentrirten und mässig concentrirten Mineralsäuren (Salzsäure und Schwefelsäure) und in Eisessig. Die Lösung in concentrirter Salzsäure wurde beim Kochen violettbraunroth; diejenige in Eisessig nach Zusatz einiger Tropfen concentrirter Schwefelsäure allmählich schwach violettroth. Die Lösung in mässig concentrirter Schwefelsäure färbte sich nach Zusatz einiger Tropfen Rohrzuckerlösung beim

Erwärmten violetetroth. Aus der Lösung in Eisessig wurde durch Ferrocyanalkali ein dicker Niederschlag gefällt. Die wässrige Lösung wurde ausser durch Säuren noch gefällt durch einen Kochsalzkristall, durch basisch-essigsaurer Blei und durch absoluten Alkohol. Bei Gegenwart von sehr viel Natriumphosphat wurde sie nicht durch Säuren gefällt. Es braucht kaum gesagt zu werden, dass die wässrige Lösung auch durch die sonst üblichen Eiweissproben gefällt wurde, z. B. durch Ferrocyanalkali + Essigsäure und durch Kochen mit concentrirter Glaubersalzlösung + Essigsäure. Starke Verdünnung mit destillirtem Wasser rief keine Trübung hervor, ebenso wenig eine leider nur einige Minuten lang ausgeführte Durchleitung von Kohlensäure durch die verdünnte Lösung. — In dem mit dem Brei vermischt sauren Urin löste sich jener nicht vollständig, wohl in Folge der sauren Reaction.

Aus den angeführten Reactionen war erwiesen, dass es sich um einen Eiweisskörper handelte, der spontan aus dem Urin ausgefallen war. Seine bemerkenswerthesten Eigenthümlichkeiten waren:

1) bei Siedhitze nicht coagulabel zu sein,

2) sowohl aus der kalten, wie besonders auch aus der siedend heissen wässrigen Lösung durch Säuren sehr leicht fällbar zu sein.

Es interessirten nun zwei Fragen:

1) die Frage nach der Art des vorliegenden Eiweisskörpers,

2) die Frage, durch welchen Umstand die Ausfällung der Eiweisssubstanz bedingt gewesen sein möchte. — Die letztere möge zuerst erörtert werden.

Bei der angeführten Eigenschaft dieser Eiweissart durch Säuren sehr leicht aus seinen Lösungen ausgefällt zu werden, war es naheliegend, die Acidität des breiigen Urins zu prüfen. Schon bei der Probe mit Lackmuspapier zeigte sich der Säuregrad als ein ungewöhnlich hoher, und die Titirung ergab, dass das Filtrat des breiigen Urins eine fast dreimal so grosse Acidität besass wie eine Probe des später gelassenen klaren Urins, welcher ebenfalls noch recht sauer reagirte.

100 ccm des klaren Urins bedurften zur Neutralisation 20 ccm von $\frac{1}{5}$ Normalnatronlauge,

100 ccm des Filtrats vom geronnenen Urin bedurften 53 ccm von $\frac{1}{5}$ Normallauge.

Der dritte Theil dieser Acidität wurde durch freie Salicylsäure bedingt (Patient hatte Natron salicyl. bekommen). Wurde nehmlich das Filtrat des breiigen Urins mehrere Male mit Aether geschüttelt, so lange noch Salicylsäure überging, so ergab eine mit dieser Portion vorgenommene Titrirung, dass statt 53 ccm nur noch 35 ccm von $\frac{1}{5}$ Normallauge für 100 ccm Urin nöthig waren. Die Differenz von 18 ccm ist auf Rechnung der in den Aether übergegangenen freien Säure zu setzen. — Es ist mir nun sehr wahrscheinlich, dass die Gegenwart dieser freien Säure die Ausfällung des Eiweisskörpers bedingt habe.

Mit Rücksicht auf die bestimmten Angaben des Patienten kann eine nach der Entleerung des Urins eingetretene Abkühlung nicht als Ursache für die Spontangerinnung angesehen werden, um so weniger, als wir ja oben gesehen haben, dass Abkühlung in der durch Hitze klar gewordenen Lösung keine Trübung bedingte. Da nun das Eiweiss in gelöstem Zustande die Nierenepithelien passirt haben muss, so kann die Ausfällung nur in den abführenden Harnwegen stattgefunden haben. Wäre sie hier schon in den Harnkanälchen oder im Nierenbecken erfolgt, so hätte die Beförderung des klebrigen Breies in die Blase nicht ohne die heftigsten Nierenkoliken erfolgen können. Solche sind aber nicht beobachtet worden, und es ist daher sehr wahrscheinlich die Bildung des Breies grösstentheils in der Blase vor sich gegangen, indem eine weniger sauer reagirende Urinportion, welche den eigenartigen Eiweisskörper gelöst enthielt, sich hier mit einer anderen, viel freie Säure enthaltenden Portion mischte. Der Umstand, dass der Urin für gewöhnlich klar war, obgleich Patient doch längere Zeit dieselben Dosen salicylsauren Natrons erhielt, mag darauf beruht haben, dass nur das eine Mal jene Eiweissart im Urin vorhanden war. Jedenfalls fiel in der von mir untersuchten klaren Urinportion alles Eiweiss durch Kochen aus, und es gelang nicht, daraus einen Eiweisskörper zu gewinnen, der in heissem Wasser löslich gewesen wäre. Auch wird der Säuregrad des Urins selten ein so hoher gewesen sein, wie in jener einen Nacht.

Unbeantwortet muss ich die Frage lassen, um welche Ei-

weissart es sich in unserem Falle gehandelt haben mag. Schon das Verhalten gegen kochendes Wasser bewies, dass der Brei weder Serumalbumin, noch Globulin, noch auch Fibrin sein konnte. Nur in dem Filtrat fand sich eine minimale Menge gewöhnlichen Eiweisses, und zwar Serumalbumin. Anfangs glaubte ich, es in dem breiigen Niederschlag mit einem Alkalialbuminat zu thun zu haben, denn für dieses ist die Fällbarkeit durch Säuren und die Löslichkeit in siedendem Wasser charakteristisch. Allein das Vorhandensein der freien Säure in dem Urin liess sich mit einer solchen Annahme nicht vereinigen, denn die überschüssige Säure hätte dem Eiweiss das Alkali entziehen müssen, und damit wäre der Niederschlag in siedendem Wasser unlöslich geworden. Mehrfache von mir angestellte Versuche zeigten, dass der durch überschüssige Säure aus einer Alkalialbuminatlösung gefällte Niederschlag den Charakter des Alkalialbuminates verloren hat. In kältem Wasser gelöst, gerinnt er stets beim Erhitzen. Ferner ist das Alkalialbuminat in heissem Alkohol löslich, während unser Eiweisskörper unlöslich war.

Von den im Urin bekannten Eiweisskörpern haben nur die Hemialbumose und das Pepton die Eigenschaft, in der Siedhitze nicht zu coaguliren. Alkalialbuminat soll nach Senator¹⁾ überhaupt nicht, oder höchstens in Spuren im Harn vorkommen. Das Pepton unterscheidet sich so evident von unserem Eiweisskörper, dass die Unterschiede wohl nicht einzeln brauchen hervorgehoben zu werden. Doch auch von der Hemialbumose unterscheidet sich letzterer scharf durch folgende Punkte:

I. dadurch, dass die siedend heissen, wässrigen Lösungen durch Säuren unter Bildung eines flockigen Niederschlages gefällt wurden.

II. dadurch, dass die durch wenig Salpetersäure in der kalten Lösung bedingte Fällung sich nicht in der Wärme löste.

III. dadurch, dass die Lösung nicht schon in der Kälte, sondern erst beim Erwärmen Xanthoproteinreaction gab.

IV. dadurch, dass die durch Erwärmen klar gewordene wässrige Lösung auch beim Erkalten klar blieb. — Aus diesen

¹⁾ Senator, Ueber die im Harn vorkommenden Eiweisskörper etc. Dieses Archiv Bd. 60. S. 488.

Unterschieden geht mit Sicherheit hervor, dass es sich in unserem Falle nicht um Hemialbumose, wie sie Kühne¹⁾ und Salkowski²⁾ beschrieben haben, gehandelt haben kann. In seinen Reactionen steht unser Eiweisskörper dem Alkalialbuminat viel näher, ohne damit identisch zu sein. Leider habe ich wegen Mangels an Material genauere Untersuchungen besonders in Bezug auf das spec. Drehungsvermögen nicht machen können, zumal bei dem Versuch, die Substanz zu reinigen, in Folge unvorsichtiger chemischer Einwirkung ein grosser Theil verloren ging. Es wurde nehmlich der Brei abfiltrirt, gewaschen und in wenig Wasser suspendirt. Da diese Mischung noch sauer reagirte und sich auf dem Wasserbade nicht klären wollte, so wurde etwas Kalilauge zugesetzt bis zur schwach alkalischen Reaction. Zwar wurde nun die Mischung sofort klar, jedoch dadurch war offenbar der ursprüngliche Eiweisskörper in gewöhnliches Alkalialbuminat übergegangen, denn der durch Essigsäure ausgefällte und gewaschene Niederschlag war nicht mehr in heissem Wasser löslich.

Ich habe nun in der Literatur Umschau gehalten nach ähnlichen Beobachtungen wie die unsere. Eine Spontangerinnung des Urins finde ich mehrfach beschrieben, und ich verweise hiermit auf folgende Arbeiten:

- 1) Dr. Hermann Nasse: „Ueber den von selbst gerinnbaren, faserstoffhaltigen Urin“, referirt in Schmidt's Jahrbüchern Band XV, S. 221.
- 2) Dr. Heinrich: „Ueber das Vorkommen des Faserstoffs im Harn.“ Schmidt's Jahrbücher, Band LV, S. 146.
- 3) J. F. Albers: „Diagnostische Unterscheidung der faserstoff- und eiterhaltigen Harnentleerung etc.“, ref. Schmidt's Jahrbücher Band LXX, S. 15.
- 4) B. Baumüller: „Ein Fall von acuter Fibrinurie.“ Dies. Archiv Band LXXXII, S. 261, ref. Schmidt's Jahrbücher, Band 199, S. 261.

¹⁾ Kühne, Ueber Hemialbumose im Harn. Zeitschrift für Biologie. Bd. 19. Jahrgang 1883. S. 209.

²⁾ E. Salkowski, Ueber die Wirksamkeit erhitzter Fermente, den Begriff des Peptons und die Hemialbumose Kühne's. Dieses Archiv Bd. 81. S. 552.

5) „Untersuchungen über den (chylösen) Harn“ zusammengestellt von H. Huppert; Schmidt's Jahrbücher Band 120, S. 274.

6) Senator: „Ueber die im Harn vorkommenden Eiweisskörper etc.“ Dieses Archiv, Band 60, S. 490.

In allen diesen Fällen waren die spontanen Ausscheidungen nach Ansicht der Autoren einfache Fibringerinnsel, und einige Male wurden mikroskopisch Fibrinfäden erkannt. Von einer Löslichkeit des Niederschlages in heissem Wasser ist nie Erwähnung gethan. Es handelte sich entweder um chylöse Urine oder, wie in Senator's Fall, vermutlich um eine croupöse Entzündung der Schleimhaut in den abführenden Harnwegen. In unserem Falle handelte es sich um keines von beiden. Eine croupöse Entzündung konnte einfach deshalb ausgeschlossen werden, weil bei der 2 Tage nach der Entleerung des geronnenen Urins stattfindenden Section die Schleimhaut der Harnwege durchaus intact gefunden wurde. Eine Chylurie bestand deshalb nicht, weil das Filtrat des breiigen Urins vollkommen klar war.

In Bezug auf die Eiweissart hat unser Fall grosse Aehnlichkeit mit dem von Fürbringer¹⁾ beschriebenen. Auch in dessen Fall enthielt der sauer reagirende Urin (gelöstes) Eiweiss, welches beim Kochen nicht gerann, bei Zusatz der geringsten Menge Essigsäure oder grösserer Mengen Salpetersäure zu der siedend heissen Flüssigkeit aber sofort flockig ausfiel. Abgesehen von kleineren Differenzen besteht jedoch ein bemerkenswerther Unterschied darin, dass das Eiweiss in Fürbringer's Falle in Alkohol löslich war, während es in unserem Falle unlöslich und sich leicht aus der wässrigen Lösung durch Alkohol fällen liess. Merkwürdiger Weise halten Senator²⁾ und Löbisch³⁾ den Fürbringer'schen Eiweisskörper für Hemialbumose; gewiss mit Unrecht, denn die einzige Besonderheit, welche nach Fürbringer's Beschreibung jene Eiweissart mit der Hemialbumose gemein hat, ist die Eigenschaft, beim Kochen nicht zu gerinnen.

¹⁾ Fürbringer, Ueber einen eigenthümlichen Albuminkörper im Harn. Berl. klin. Wochenschr. 1878. No. 7.

²⁾ Senator, Die Albuminurie im gesunden und kranken Zustande. 1883. S. 10.

³⁾ Löbisch, Anleitung zur Harnanalyse. 2. Aufl. S. 263.

Der Satz in Fürbringer's Mittheilung: „nur fällt auf, dass der mit einem Tropfen Salpetersäure angesäuerte Harn in der Siedhitze klar bleibt und erst bei Abnahme der Temperatur kaum merklich durch kleinste, fedrige Coagula sich trübt“¹⁾ beweist nichts für die Anwesenheit von Hemialbumose. Auch Serumalbumin wird bei zu geringem Zusatz von Salpetersäure und nachfolgendem Kochen nicht gefällt, und die „kleinsten, fedrigen Coagula“ müssen nicht mit Nothwendigkeit aus Eiweiss bestanden haben.

Die Hemialbumose ist von Kühne und Salkowski so gut charakterisiert, dass Eiweisskörper, wie sie in Fürbringer's und in meinem Falle vorliegen, nicht mit ihr identifiziert werden oder als Modification der Hemialbumose bezeichnet werden dürfen. Meiner Ansicht nach handelt es sich in diesen beiden Fällen um Eiweisskörper, die von der Hemialbumose ebenso scharf unterschieden werden müssen, wie z. B. das Globulin vom Serumalbumin.

¹⁾ a. a. O. S. 86.
