

Ueber das Vorkommen von Fleischmilchsäure in pathologischen Harnen.

Von

Dr. **Emil Schütz.**

(Aus dem medicinisch-chemischen Institute der k. k. deutschen Universität in Prag.)
(Der Redaction zugegangen am 23. April 1894.)

Durch die bekannten Thierexperimente Minkowski's¹⁾, sowie durch neuere Untersuchungen, welche Araki²⁾ und Zillessen³⁾ angestellt haben, ist das Auftreten von Milchsäure im Harn einerseits als Folge des Ausfalls der Leberfunction, andererseits als Folge des Sauerstoffmangels festgestellt worden.

Die Ergebnisse dieser Versuche legten es nahe, zu prüfen, ob nicht auch beim Menschen analoge Vorgänge das Auftreten dieser Säure im Harn begünstigen.

Nach dieser Richtung hat bereits Araki Untersuchungen angestellt; er fand Milchsäure bei Epileptikern in dem bald nach dem Anfall entleerten Harn. Den gleichen Befund konnte Irisawa⁴⁾ unter 7 Fällen 3 Mal bei Harnen constatiren, welche kurz vor dem Eintritt des Todes im Stadium der Agonie gelassen wurden. Es muss endlich auch auf die seit Langen bekannten Befunde von Milchsäure im Harn bei Phosphor-

¹⁾ Minkowski, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 21, S. 41, und Bd. 31, S. 214.

²⁾ Araki, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 15, S. 335.

³⁾ Zillessen, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 15, S. 387.

⁴⁾ Irisawa, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 17, S. 340.

vergiftung und acuter Leberatrophie (Schultzen und Riess) hingewiesen werden.

In diesen Fällen ist die Gegenwart der Milchsäure durch einwandfreie Methoden erwiesen worden. Ausserdem liegt aber noch eine erhebliche Zahl von Beobachtungen am Menschen bei verschiedenartigen Krankheitsprocessen vor, in welchen entweder ohne alle Beweise oder mit Berufung auf die krystalinische Beschaffenheit des erhaltenen Zinksalzes die Behauptung aufgestellt wird, es sei Milchsäure aufgefunden worden. Man weiss aber aus vielfachen Erfahrungen, dass ein so geführter Nachweis durchaus ungenügend ist. Das Urtheil darüber, ob hier wirklich Milchsäure zugegen war, muss deshalb in der Schwebe bleiben.

Bei der spärlichen Anzahl sicher gestellter Thatsachen über das Vorkommen von Milchsäure im Menschenharn erschienen weitere Untersuchungen nicht überflüssig.

Wenn in einem Harn die Milchsäure zu Grammen enthalten ist, so bietet der Nachweis derselben keine Schwierigkeit. So günstige Verhältnisse brauchen aber nicht immer einzutreffen, und man muss darauf gefasst sein, dass in einem Harn die Milchsäure nur in geringen Mengen vorkommt.

Auch diese noch auffinden zu können, muss erwünscht sein.

Um dies zu ermöglichen, habe ich nach dem Vorschlag des Herrn Prof. Huppert die Thatsache benützt, dass fleischmilchsaures Zink aus alkoholischer Lösung durch Aether sehr vollständig gefällt wird. Der anfänglich gelatinöse Niederschlag verwandelt sich beim Verweilen in der Flüssigkeit in schöne Krystalldrusen.

Zur Prüfung des Verfahrens habe ich Harn eine bestimmte geringe Menge milchsauren Zinks zugesetzt und ermittelt, wie viel sich von diesem wieder gewinnen liess.

Der Harn wurde entweder direct eingedampft oder vorher mit neutralem essigsauren Blei ausgefällt und das Filtrat mit Schwefelwasserstoff behandelt. Sodann wurde der syrupöse Abdampfungsrückstand wiederholt mit Alkohol ausgekocht, der Auszug nach dem Erkalten filtrirt und die Lösung vom Alkohol befreit. Der Rückstand wurde dann nach Zusatz von viel Phosphorsäure in dem Apparat von Schwarz durch 24 Stunden mit Aether extrahirt. Eine längere Extraction erschien nach

wiederholten Versuchen überflüssig. Im Recipienten sammelte sich unter dem Aether eine dunkelbraune ölige Flüssigkeit an; von dieser wurde die ätherische Lösung abgehoben, der Aether verdunstet, der Rückstand in Wasser gelöst und die Lösung mit überschüssigem kohlen-sauren Zink gekocht, abfiltrirt, das rückständige Zinkcarbonat mit heissem Wasser ausgewaschen. Das gesammte Filtrat wurde hierauf stark eingeeengt mit 96 proc. Alkohol versetzt, von einem geringen Niederschlag abfiltrirt, und mit Aether versetzt, so lange sich noch ein Niederschlag bildete, und die Mischung sodann bis zum Auftreten von Krystallen stehen gelassen; zur weiteren Reinigung wurden die Krystalle in Wasser gelöst, und das obige Verfahren (Fällen der alkoholischen Lösung mit Aether) so lange wiederholt, bis sich die Krystalle ohne Hinterlassung eines Rückstandes in Wasser lösten; das aus dieser letzten Lösung krystallisirende Salz wurde dann gewogen und analysirt.

Zu ungefähr 1 Liter Harn wurde jedesmal 0,5 gr. fleischmilchsaures Zink zugesetzt; nach dem beschriebenen Verfahren wurde wiedergefunden bei directer Verarbeitung des Harns (ohne Bleifällung): 0,2814 gr. = 56%.

	Gefunden:	Berechnet:
H ₂ O	12,27%	12,90%
	Im entwässerten Salz:	
Zn	25,73%	26,75%

Nach Bleifällung wiedergefunden: 0,1765 gr. = 35%.

	Gefunden:	Berechnet:
H ₂ O	12,62%	12,90%
	Im wasserfreien Salz:	
Zn	26,88%	26,75%

Bei der Bleifällung geht also erheblich mehr Substanz verloren, als ohne dieselbe. Aus diesem Grunde wurde in nachfolgenden Untersuchungen pathologischer Harne die Fällung mit Bleizucker unterlassen.

Während aber bei der Wiedergewinnung der dem Harn zugesetzten Säure das milchsaure Zink leicht zur Krystallisation zu bringen und der Verbrauch von Aether ein mässig grosser war, gestalteten sich die Verhältnisse bei der Untersuchung der pathologischen Harne weit ungünstiger. In einer grossen Anzahl von Fällen wurde auf Zusatz von Aether ein amorpher oder syrupöser Niederschlag erhalten, aus welchem nur durch sehr oft wiederholtes Umkrystallisiren eine spärliche

Menge Krystalle dargestellt werden konnte. Auch brauchte das milchsaure Zink zur Fällung aus der alkoholischen Lösung viel weniger Aether als das Zinksalz aus den pathologischen Harnen.

Zur Untersuchung gelangten im Ganzen die Harnen von 30 Individuen, welche den Kliniken der Herren Professoren v. Jaksch und Knoll¹⁾ angehörten; in jedem dieser Fälle wurden 3 aufeinanderfolgende Tagesportionen Harn gesammelt, und diese nur in unzersetztem Zustand verarbeitet.

Unter diesen 30 Krankheitsfällen befanden sich 6 Fälle von vorgeschrittener Lebererkrankung (darunter 4 Fälle von carcinomatösen Metastasen, 2 von chronisch interstitieller Hepatitis), 2 Fälle von Herzfehlern, 2 von vorgeschrittener Lungentuberculose (diese 4 mit hochgradiger Dyspnöe), 2 Fälle von croupöser Pneumonie (im Lösungsstadium), 2 von chronischer Peritonitis (die letzteren 4 Fälle mit reichlicher Peptonurie einhergehend), 9 Fälle von Magencarcinom, 2 von carcinomatöser Oesophagusstenose, 2 Fälle von Leukämie, 1 Fall von perniciöser Anämie, 1 Fall von hochgradiger Anämie nach vorausgegangenen Blutungen und 1 Fall von Inanition durch toxische Gastritis.

Das Ergebniss dieser Untersuchungen war, dass in keinem der Fälle, trotz der relativ guten Methode, Fleischmilchsäure nachgewiesen werden konnte. Wohl traten häufig schon nach dem Kochen des Aetherextracts mit Zinkcarbonat im Filtrat bei Einengung desselben Krystalldrüsen auf, die bei mikroskopischer Betrachtung die Form gewimperter Kugeln besaßen und deshalb leicht für Krystalle von milchsaurem Zink hätten gehalten werden können; allein beim Umkrystallisiren nahmen sie die Gestalt von dünnen, schwach perlmutterglänzenden Plättchen an. Wäre milchsaures Zink vorhanden gewesen, so hätte sich dieses wegen seiner so geringen Löslichkeit in Aether-Alkohol unbedingt abscheiden müssen, es kann also milchsaures Zink beim Umkrystallisiren

¹⁾ Beiden genannten Herren bin ich für die Ueberlassung des Untersuchungsmaterials zu grösstem Danke verpflichtet.

nicht verloren gegangen sein. Dass die Krystalle nicht milchsaures Zink waren, ergab ferner die Analyse derselben.

Alle Krystallisationen besaßen die geschilderte Form, so dass sie wohl als identisch angesehen werden dürften. Die aus 6 verschiedenen Harnen erhaltenen Krystalle wurden analysirt und gaben:

H ₂ O ¹⁾	17,08	15,39	15,66	13,87	18,83	16,27.	Mittel	16,16 %.
Zn	16,85	16,92	17,01	17,18	17,49	17,59.	»	17,17 ».

fleischmilchsaures Zink verlangt 12,90 % H₂O und 26,75 % Zn.

Für die vorliegende Frage ist es gleichgiltig, woraus das erhaltene Zinksalz bestanden habe; doch gaben die weiteren Eigenschaften desselben hiezu einige Anhaltspunkte. Die farblosen Plättchen werden beim Aufbewahren an der Luft schwach gelblich; sie lösen sich schwer in kaltem Wasser, leicht in heissem, ziemlich schwer in Alkohol; sie verlieren ihr Krystallwasser schon vollständig über Schwefelsäure. Salzsäure scheidet aus dem Salz lange dünne, in Aether lösliche, Prismen ab. Eine selbst verdünnte Lösung des Zinksalzes oder der Säure selbst gibt eine deutliche Millon'sche Reaction; mit Eisenchlorid färbt sich die Lösung des Salzes oder der Säure schmutzig violett. Eine nicht analysirte Probe erwies sich als stickstoffhaltig.

Dieser Befund rechtfertigt die Annahme, dass das Salz der Hauptmenge nach oxyphenylessigsäures Zink, oder ein Gemenge von diesem Salz und oxyphenylpropionsäurem gewesen sei, eine gelegentliche Beimengung von Hippursäure ist dabei nicht ausgeschlossen. Im Mittel wurden in dem Salz 16,16% H₂O und 17,17% Zn gefunden, während oxyphenylessigsäures Zink (C₈H₇O₃)₂Zn + 4H₂O 16,40% H₂O und 17,71% Zn verlangt. Das oxyphenylpropionsäure Zink (C₉H₉O₃)₂Zn, nach Baumann mit 2H₂O, enthält 8,35%, mit 4H₂O 15,42% H₂O, und 16,46 Zn. Das hippursäure Zink enthält 15,44% Zn. 4H₂O würde 14,65H₂O, 5 H₂O 17,6% H₂O entsprechen.

Da es mir nur darauf ankam, zu wissen, ob das erhaltene Zinksalz fleischmilchsaures gewesen ist, habe ich mich nicht

¹⁾ Die Schwankungen im Wassergehalt erklären sich daraus, dass die Krystalle schon über Schwefelsäure ihr Krystallwasser abgeben.

veranlasst gesehen, völlig sicher zu stellen, woraus es bestand. Mit der Annahme aber, dass es sich hauptsächlich um eine der Oxysäuren des normalen Menschenharns oder um ein Gemenge beider gehandelt hat, stimmt im Allgemeinen überein, dass ich die Säure reichlicher in Harnen fand, in denen jene auch sonst nach anderer Methode reichlich angetroffen werden.

Ich fand die Säure unter 9 Fällen von Magencarcinom 4 Mal, unter 4 Fällen von carcinomatöser Entartung der Leber 4 Mal, unter 2 Fällen von chronisch interstitieller Hepatitis 2 Mal, unter 2 Fällen von Oesophagus carcinom 1 Mal, unter 2 Fällen von Leukämie 1 Mal, unter 2 Fällen von Herzfehler 1 Mal, unter 2 Fällen von Pneumonie (im Lösungsstadium) 1 Mal, endlich in einem Fall von toxischer Magenentzündung.

Aus dieser Untersuchung ergibt sich zum Ueberfluss abermals die Lehre, dass man nicht jedes Zinksalz aus Harn, auch wenn es äusserlich dem fleischmilchsauren ähnlich ist, auf die blosse Krystallform hin für fleischmilchsaures erklären darf; zum sichern Nachweis ist die Analyse unerlässlich.
