

# Nochmals zur Frage über den wahren mittleren Harnstoffgehalt des menschlichen normalen Harnes.

Von

Dr. Fritz Lippich.

(Aus dem medizinisch-chemischen Institute der Prager deutschen Universität.)

(Der Redaktion zugegangen am 6. Mai 1907.)

In einer, in dieser Zeitschrift veröffentlichten Abhandlung <sup>1)</sup> habe ich den Beweis erbracht — und ein solcher stand meines Wissens in präziser Form bisher aus —, daß aus dem menschlichen Harn chemisch reiner Harnstoff dargestellt werden kann, und daß ferner der bisher angenommene mittlere Harnstoffgehalt des Harnes von 2% zu Recht besteht.

Überblickt man die Entwicklung der Harnstoffbestimmungsmethoden von Liebig angefangen bis in die neueste Zeit, so gibt die große Zahl des neu auftauchenden, und die noch größere Zahl der Modifikationen bereits bestehender Methoden, ein beredtes Zeugnis dafür ab, in welcher Unsicherheit man sich in bezug auf die Isolierung reinen Harnstoffes befand; wenn nun auch die Bemühungen sich zunächst auf möglichste Ausschaltung bereits bekannter Harnbestandteile wie: Kreatinin, Hippursäure, Allantoin usw. richteten, so konnten die Zweifel über das Vorhandensein unbekannter, vielleicht näher verwandter Beimengungen nie ganz von der Hand gewiesen werden. <sup>2)</sup>

W. O. Moor <sup>3)</sup> war der erste, der diesen Zweifeln positive Gestalt gegeben und nähere Angaben über einen dem Harnstoff angeblich innig anhaftenden Körper gemacht hat.

In meiner vorigen Publikation über diesen Gegenstand mußten daher seine Angaben in breiterer Ausdehnung Berücksichtigung finden, keineswegs aber, ich betone dies ausdrücklich, hatte ich die Absicht, seine Arbeiten nachzuprüfen; vielmehr geht, glaube ich, aus der Anlage und

---

<sup>1)</sup> Fritz Lippich, Über die Isolierung reinen Harnstoffs aus menschlichem Harn. Diese Zeitschrift, Bd. XLVIII, S. 160.

<sup>2)</sup> Vgl. Camerer, Zeitschrift für Biologie, Bd. XLVI, S. 322, 1905.  
K. A. H. Mörner, Scandinav. Arch. f. Phys., Bd. XIV, S. 297, 1903.

<sup>3)</sup> W. O. Moor, Zeitschrift f. Biologie, Bd. XLIV, S. 121, Bd. XLV, S. 420 u. Nachtrag S. 540.

Art meiner Beweisführung meine möglichst allgemeine und objektive Stellungnahme zu der in Rede stehenden Frage klar genug hervor.

Bei einem so komplizierten Gemisch, wie es der Harn darstellt, reicht eine einzelne Methode zum Beweise nicht aus, hier kann nur eine in sich geschlossene Kette einander stützender Beweise zum Ziele führen.

Zunächst schließe ich einen irgend merklichen Einfluß der färbenden Substanzen des Harnes aus; sodann führe ich den Beweis, daß der in Form seiner Oxalsäureverbindung isolierte Harnstoff einheitlicher Natur ist; dadurch bin ich berechtigt, die durch ein quantitatives Verfahren in prinzipiell der gleichen Weise erhaltene Harnstoffmenge als die Minimalmenge reinen Harnstoffes zu bezeichnen; macht nun diese Minimalmenge beim Vergleich mit einer bekannten Methode einen genügend hohen Prozentsatz der nach dieser gefundenen Menge aus, so ist die Beweiskette geschlossen.

Eine irgend nennenswerte Beimengung mußte sich unter diesen Umständen an irgend einer Stelle unbedingt bemerkbar machen; da dies nicht der Fall war, so durfte ich durch einige wenige Bestimmungen dieser Art jenes Fundament unserer Stoffwechsellehre, als welches ich die Annahme vom mittleren Harnstoffgehalt zu 2% bezeichnet habe, für genügend gestützt erachten.

Man könnte mir nun die Wahl der Pflüger-Schöndorffschen Methode als Vergleichsmethode zum Vorwurf machen. Da ich für meine Zwecke die Isolierung des Harnstoffes mit Ätheralkohol und Barytmischung verwende, so mußte für Vergleichszwecke eine Methode herangezogen werden, welche die Isolierung resp. Bestimmung des Harnstoffes in gänzlich anderer Weise durchführt. Außer der Pflüger-Schöndorffschen wäre noch die Folinsche<sup>1)</sup> Methode in Betracht zu ziehen. Diese ist aber noch zu wenig erprobt, als daß man sie mit voller Sicherheit anwenden könnte; die sehr zweckmäßige Mörnersche<sup>2)</sup> Modifikation derselben benützt die Isolierung mit Ätheralkohol-Barytmischung, war daher aus obigen Gründen für mich nicht verwendbar.

Der Pflüger-Schöndorffschen Bestimmung haftet durch die Verwendung der Phosphorwolframsäure und dadurch, daß gewisse Substanzen die Fällbarkeit des Harnstoffes durch dieses Reagens begünstigen,<sup>3)</sup> eine gewisse Unsicherheit an; sie ist aber vielfach anderwärts und noch im hiesigen Laboratorium in guter Übereinstimmung mit anderen Methoden, z. B. Mörner-Sjöqvist, erprobt und die oben angeführten Übelstände lassen sich durch sorgfältige Prüfung der zu verwendenden Phosphor-

<sup>1)</sup> O. Folin, Diese Zeitschrift, Bd. XXXII, S. 504, 1901.

Ebenda, Bd. XXXVI, S. 333, 1902.

Vgl. Arnold u. Mentzel, ebenda, Bd. XXXVI, S. 49, 1902.

K. A. H. Mörner, loc. cit.

<sup>2)</sup> K. A. H. Mörner, loc. cit.

<sup>3)</sup> Vgl. K. A. H. Mörner, loc. cit.

wolframsäure bezüglich ihres Verhaltens zu Harnstoff und Ammoniak und durch passende Verdünnung des zu untersuchenden Harnes beseitigen.

So glaube ich also durch die Wahl dieser Methode als Vergleichsmethode die Beweiskraft meiner Bestimmungen in keiner Weise beeinträchtigt zu haben, um so weniger als die prinzipiellen Fehler dieser Methode so klein sind, daß sie bei der in Rede stehenden Frage nicht in Betracht kommen.

In meiner ersten Arbeit vergaß ich des Umstandes Erwähnung zu tun, daß die von mir untersuchten Harnsäure Gemische aus zu verschiedenen Tageszeiten gelassenen Portionen waren; diese Unterlassung ist um so verzeihlicher, als die Menge des von mir zur Entfärbung verwendeten Harnes nie unter 500 ccm betrug, was an und für sich schon auf Gemische hindeutet.

Da diese Harnsäure Gemische von gesunden, unter normalen Arbeits- und Ernährungsverhältnissen stehenden Personen stammten, so waren größere Unterschiede im Harnstoffgehalt und im spezifischen Gewicht ausgeschlossen, vom analytischen Standpunkte aus auch nicht notwendig. Da aber gerade gegen diesen Punkt ein Einwand vorgebracht wurde (siehe unten), so unternahm ich es, einen hochgestellten Harn zu untersuchen. Nach längerem Bemühen ist es mir gelungen, eine größere Menge eines solchen, normalen (nicht durch Schwitzen resp. forcierte Arbeit) konzentrierten Harnes vom spezifischen Gewicht 1,028 zu erhalten.<sup>1)</sup>

Ich teile die Analyse dieses Harnes hier mit, um zu zeigen, daß das höhere spezifische Gewicht auf das Verhältnis der nach meiner Methode bestimmten Harnstoffmenge zu der nach Pflüger-Schöndorff bestimmten keinen merklichen Einfluß ausübt.

Zur Harnstoffbestimmung nach Pflüger-Schöndorff wurde der Harn auf das Doppelte verdünnt.

Nach dieser Methode ergaben sich:

Im gemeinen Harn (Mittel aus 2 Bestimmungen) **2,606** %.

Im mit Tierkohle entfärbten Harn (7 g Tierkohle auf 370 ccm Harn, Mittel aus 2 Bestimmungen) **2,514** %.

Nach meiner Methode (Isolierung mit Alkoholäther-Barytmischung; Extraktion des Rückstandes mit Äthylamylalkohol 1 : 1; Fällung nach Vertreibung des Äthylalkohols mit Oxalsäure im Überschuß; Filtration, Stickstoffbestimmung im Niederschlag), wozu unverdünnter entfärbter Harn verwendet wurde (Mittel aus 2 Bestimmungen) **2,384** %

Daher wurden also **94,83** %  
des nach Pflüger-Schöndorff bestimmten Harnstoffs wiedergefunden.

---

<sup>1)</sup> Ich verdanke diesen Harn der liebenswürdigen Bemühung des Herrn Dr. Paul Sobotka, Assistenten der hiesigen deutschen dermatologischen Klinik; ihm, sowie Herrn Prof. Dr. Kreibich, Vorstand dieser Klinik, sage ich für die Überlassung desselben meinen besten Dank.

Ich möchte hier nochmals ausdrücklich betonen, wie es auch schon früher geschehen ist, daß mein Verfahren zur Isolierung des Harnstoffes eine Minimalmethode ist und keineswegs darauf Anspruch erhebt, den vollen Harnstoffgehalt wiederzugeben, ferner, daß ich nur normale Harnen in den Bereich meiner Untersuchung gezogen habe!

In einer kürzlich in dieser Zeitschrift erschienenen «Erwiderung»<sup>1)</sup> hat es Herr W. O. Moor versucht, meine auf exakter analytischer Basis gewonnenen Ergebnisse durch recht oberflächliche Argumente zu entkräften. Obzwar nun die vorhergehenden Zeilen die Widerlegung derjenigen Einwände enthalten, denen man eine gewisse Berechtigung, wenn auch nur auf den ersten Blick, zusprechen könnte, so möchte ich dennoch außerdem einige besonders auffallende Stellen der «Erwiderung» beleuchten, um die Art seiner Kritik zu charakterisieren.

In seiner ersten Abhandlung<sup>2)</sup> analysiert Moor eine ganze Reihe von Harnen ähnlichen Harnstoffgehaltes und spezifischen Gewichtes, als ich sie zu meinen ersten Analysen verwendete; z. B.:

1. 24stündigen Harn, spezifisches Gewicht 1,020,  
Harnstoff nach Liebig-Pflüger: 1,72 ‰  
» » Moor: 0,92 ‰
2. 24stündigen Harn, spezifisches Gewicht 1,022,  
Harnstoff nach Liebig-Pflüger: 1,44 ‰  
» » Moor: 0,70 ‰
3. 24stündigen Harn, spezifisches Gewicht 1,022,  
Harnstoff nach Liebig-Pflüger: 1,62 ‰  
» » Moor: 0,80 ‰
4. Harn von 1 Uhr nachmittags, spezifisches Gewicht 1,017  
Harnstoff nach Liebig-Pflüger: 1,28 ‰  
» » Moor 0,64 ‰ usw.

Außerdem sagt er ausdrücklich in einem Nachtrag zu seiner zweiten Abhandlung,<sup>3)</sup> daß ihm bei seinen zahlreichen Untersuchungen «nur hie und da, vielleicht drei- oder viermal» Harnen von ungewöhnlich kleinem Ureingehalt untergekommen wären.<sup>4)</sup>

Daraus geht hervor, daß auch von seinem Standpunkte aus Harnen vom mittleren Harnstoffgehalt 1,5 ‰ und mittlerem spezifischen Gewicht 1,020 vollkommen zur Beweisführung ausreichen.

<sup>1)</sup> W. O. Moor, Zur Frage des Harnstoffgehaltes im menschlichen normalen Harn. Eine Erwiderung an Herrn Dr. Fritz Lippich, Diese Zeitschrift, Bd. XLVIII, S. 577.

<sup>2)</sup> loc. cit.

<sup>3)</sup> loc. cit.

<sup>4)</sup> Wobei er übrigens noch die Möglichkeit anormaler Nierentätigkeit zuläßt.

Neuerdings behauptet er nun, daß nur<sup>1)</sup> durch Untersuchung der Abendharn von hohem spezifischen Gewicht seine Angaben widerlegt werden können!

Zum mindesten müßte es doch als ein merkwürdiger Zufall bezeichnet werden, wenn mir nur Harn mit ungewöhnlich kleinem Ureingehalt vorgelegen hätten!

Meine Harnstoffbestimmungsmethode kritisiert Moor mittels eines Argumentes,<sup>2)</sup> welches, auf das Wesen derselben angewendet, direkt zu absurden Schlüssen führt; er findet nämlich, daß «die Oxalsäure unter allen Umständen neutralisiert werden muß, weil sich manchmal ein Ureinhaltsendes Oxalat von einem Harnstoffoxalat kaum unterscheidet, besonders bei Gegenwart eines großen Überschusses von Oxalsäure».

Ich fälle den Harnstoff aus amylnalkoholischer Lösung bei Gegenwart eines großen Überschusses von Oxalsäure und bestimme den Stickstoffgehalt des Niederschlages; es folgt also aus obigem, daß «manchmal» ein Ureinhaltsendes Harnstoffoxalatgemisch dieselbe Stickstoffzahl ergibt wie reines Harnstoffoxalat; dies kann aber nur dann der Fall sein, wenn «manchmal» Ureinoxalat denselben prozentischen Stickstoffgehalt besitzt wie Harnstoffoxalat! Oder sollte der Oxalsäureüberschuß die Unterschiede im Stickstoffgehalt verwischen?!

Über die Ergebnisse der Elementaranalyse usw. hilft sich Moor in sehr einfacher Weise hinweg, indem er für die Reinheit des aus dem Oxalate gewonnenen Harnstoffes nur ein<sup>3)</sup> sicheres Kriterium findet: «vorsichtige nicht allzulange Erhitzung in einer Porzellanschale auf dem Drahtnetze». Es genügt wohl, diese Bemerkung anzuführen; einer weiteren Kritik derselben glaube ich mich enthalten zu können.

Die ausführlichen Bemerkungen, die ich in meiner ersten Abhandlung über das Aussehen der Abdampfungsrückstände, der Farbe der Lösungen usw. des Harnstoffes und Harnstoffoxalates gemacht habe,<sup>4)</sup> entsprangen dem Umstande, daß Moor in seinen bisherigen Publikationen Gelbfärbung und urinösen Geruch, welche sich in irgend einer Form, sei es beim Abdampfen, sei es beim Lösen, bemerkbar machen, stets als Beweis für die Anwesenheit des Ureins angeführt hat.

In neuester Zeit nun hat er Körper entdeckt, die er als «weiße Derivate» des Ureins bezeichnet; über ihre Eigenschaften teilt er nur mit, daß sie «wahrscheinlich bei der Methode von Mörner-Sjoqvist, sowie bei längerer Einwirkung von Tierkohle entstehen»,<sup>5)</sup> und was ganz besonders

<sup>1)</sup> loc. cit., S. 578, Zeile 2 von oben.

<sup>2)</sup> loc. cit., S. 578, Zeile 17 von unten.

<sup>3)</sup> loc. cit., S. 578, Zeile 10 von unten.

<sup>4)</sup> Unter anderen Umständen wäre es nicht nötig gewesen, dies so eingehend hervorzuheben.

<sup>5)</sup> loc. cit., S. 578, Anm. 2.

hervorzuheben ist, daß sie, «wenn sie in nicht großer Menge<sup>1)</sup> vorhanden sind», den Schmelzpunkt eines in dieser Beziehung so empfindlichen Körpers wie des Harnstoffes nicht beeinflussen.<sup>2)</sup>

Wenn also mitunter keine Beeinflussung der prozentischen Stickstoffzahl und eben so wenig eine solche des Schmelzpunktes durch Urein und seine Derivate eintritt, wo bleibt dann der Unterschied zwischen Urein und Urea? Oder sollte durch Tierkohle aus Urein Harnstoff entstehen?

---

<sup>1)</sup> Aber wie man annehmen muß, doch merklicher Menge.

<sup>2)</sup> loc. cit., S. 572, Zeile 1 von oben.

---