

Über die Ausscheidung von Urochrom im Harn von gesundem Menschen sowie in einigen Krankheitsfällen.

Von
St. Dombrowski.

(Aus dem medizinisch-chemischen Institut der Universität in Lemberg [Lwów].)
(Der Redaktion zugegangen am 6. Januar 1908.)

Wie ich bereits früher festgestellt habe, gibt das Urochrom eine in Wasser unlösliche Kupferoxydulverbindung. Da auf Grund dieses Verhaltens das Urochrom nicht nur von einer Reihe von einfachen stickstoffhaltigen Harnbestandteilen, sondern sogar von den ihm nahe verwandten Proteinsäuren getrennt werden kann, so liegt es nahe, dieses Verhalten des Urochroms zur Grundlage einer Methode der Bestimmung desselben im Harn zu machen. In der Erwägung, daß bei der Anwendung von Kupferacetat der Fällung des Kupferurochroms eine Reduktion des Kupferoxyds zu einer Kupferoxydulverbindung und zwar auf Kosten des Urochroms vorangehen muß, und daß dadurch ein Teil des Urochroms sich der Fällung entziehen kann, habe ich versucht, der von Krüger und Wulff¹⁾ zur Fällung von Purinkörpern empfohlenen Mischung von Lösungen von schwefelsaurem Kupfer und schwefligsaurem Natrium mich zu bedienen. Dieses Kupferoxydulreagens gab in der Tat mit Lösungen sowohl von reinem Urochrom wie auch von Erdalkalisalzen desselben reichliche Niederschläge. Allerdings werden bei Anwendung dieses Reagens auf den Harn mit dem Urochrom auch die etwa in Lösung noch enthaltenen Purinkörper und zwar quantitativ gefällt.

Daß die mit dem Krüger-Wulffschen Reagens gefällten Niederschläge mehr Stickstoff enthalten als die in derselben Menge Harn erzeugten Silberniederschläge der Purinkörper und daß mit diesem Reagens außer den Purinkörpern noch andere stickstoffhaltige Harnbestandteile gefällt werden, ist von Hup-

¹⁾ M. Krüger und C. Wulff, Diese Zeitschrift, Bd. XX, S. 176.

pert¹⁾ kurze Zeit nachdem die Kupfersulfatnatriumbisulfitmischung von den oben genannten Autoren zur Fällung der Purinkörper empfohlen wurde, beobachtet.

Diese Beobachtung hat bekanntlich eine ergiebige Meinungsäußerung und eine Reihe von Abhandlungen und Untersuchungen angeregt,²⁾ welche dieselbe zum Gegenstand hatten — und zwar weil die Methode von Krüger und Wulff eine rasche Verbreitung fand und infolge ihrer Einfachheit in einer Reihe von klinischen Forschungen zur Untersuchung der Ausscheidung von Purinkörpern befolgt wurde —, bis die Beobachtung schließlich bestätigt wurde. Krüger fand sich sogar dadurch veranlaßt, eine Änderung an seiner Methode der Bestimmung von Purinkörpern vorzunehmen. Mit der Natur dieser resp. dieses Körpers, welcher mit den Purinkörpern in der Form einer Kupferverbindung mitgefällt wurde, hat man sich wenig beschäftigt, man hat ihm offenbar wenig Bedeutung beigemessen. Huppert nahm an, daß in dem Kupferniederschlag außer Purinkörpern und Harnsäure Rhodanwasserstoff und etwas Eiweiß, welches in keinem normalen Harn fehlt, enthalten wären, ungeachtet der Tatsache, daß er die der unbekanntes Substanz entsprechende Stickstoffmenge zu 0,056 g pro 100 ccm fand, während Munk und Gscheidlen den Stickstoff der Rhodanwasserstoffsäure bloß zu 0,0005—0,0016 g pro 100 ccm Harn berechneten. Auch hat er die genannten Körper in dem Kupferniederschlag nicht nachgewiesen. Krüger und Schmidt³⁾ begnügten sich mit der Entfernung dieses unbekanntes Körpers aus den Kupferniederschlägen und zwar durch Oxydation desselben mit Mangansuperoxyd, was ihnen auch vollkommen gelang.

Daß dieser unbekanntes Körper nun Urochrom war, unterliegt nach alledem, was von mir über dasselbe in einer vor kurzem erschienenen Abhandlung mitgeteilt wurde, wohl keinem Zweifel.

Die Methode der Bestimmung von Urochrom ergab sich nun von selbst.

¹⁾ Huppert, Diese Zeitschrift, Bd. XXII, S. 556.

²⁾ Salkowski, Über die Krüger-Wulffsche Methode zur Bestimmung der Alloxurkörper im Harn. Deutsche med. Wochenschr., 1897, Nr. 14, S. 213.

³⁾ M. Krüger und J. Schmidt, Diese Zeitschrift, Bd. XLV, S. 1.

In den, mit dem Kupferoxydulreagens gefällten Niederschlägen war neben den Purinkörpern, welche mit diesem Reagens unzweifelhaft quantitativ ausgefällt werden, noch Urochrom enthalten: es blieb also, unter der wohl zutreffenden Voraussetzung, daß durch dieses Kupferoxydulreagens außer den Purinkörpern und Urochrom kein anderer stickstoffhaltiger Harnbestandteil gefällt wurde, nur die den Purinkörpern zukommende Menge Stickstoff zu bestimmen, um den Stickstoff des Urochroms ermitteln zu können. Die Purinkörper werden bekanntlich mit einer ammoniakalischen Lösung von Silbernitrat quantitativ ausgefällt. Als ich mich überzeugt hatte, daß verdünnte Lösungen von Urochrom mit diesem Reagens keine Fällungen geben, ließ sich die Aufgabe in der Hauptsache auf die Bestimmung des Stickstoffs einerseits in dem mit dem Kupferoxydulreagens erzeugten Niederschlag, anderseits in dem aus derselben Menge Harn erhaltenen Silberniederschlag von Purinkörpern zurückführen. Die dem Urochrom zukommende Stickstoffmenge war einfach aus der Differenz zwischen den bei diesen Bestimmungen erhaltenen Zahlen zu berechnen.

Zu der Ausfällung der Purinkörper in der Form ihrer Silberverbindungen habe ich mich der Silbernitratmethode in der Ausführung von Camerer-Arnstein¹⁾ bedient, indem ich jedoch in einigen Fällen die Resultate mit Hilfe der Huppert-Haycraftschen Methode²⁾ kontrolliert hatte.

An der Hand dieser Methoden habe ich Bestimmungen des Urochroms im Harn von vier gesunden Personen ausgeführt. Die Resultate dieser Bestimmungen sind aus der vorliegenden Tabelle ersichtlich.

Da jedoch, unabhängig von dem Bestreben, über die Ausscheidung des Urochroms im Harn Daten zu gewinnen, und zwar mit Rücksicht auf die Reindarstellung des Urochroms, mich auch die Frage interessierte, welchen Anteil an der Zusammensetzung des Kupferacetatniederschlages, der aus einem mit Barythydrat und Baryumacetat behandelten Harn gefällt ist, den Purinkörpern zufalle, habe ich versucht, den Stickstoff

¹⁾ B. Arnstein. Diese Zeitschrift, Bd. XXIII, S. 417 und 423.

²⁾ Huppert. Diese Zeitschrift, Bd. XLII, S. 556.

Tabelle I.

Harn von gesunden Personen	Menge in 24 Stunden	Gesamtstickstoff in Prozenten	I. Stickstoff des Kupferschlag nach Krüger-Wulff in Prozenten	II. Stickstoff der Purinkörper		Urochromstickstoff aus der Differenz zwischen der Methode I und II			Urochrom pro 24 Stunden
				nach Camerer-Arnstein in Prozenten	nach Huppert-Haycraft in Prozenten	in Prozenten	pro 24 Stunden	in Prozenten des Gesamt-N	
1.	1078 ccm	1. 1,1541	1. 0,0280	1. 0,0225	0,0221	0,0056	0,0604	0,485	0,542
		2. 1,1564	2. 0,0283	2. 0,0226					
2.	1827 ccm	1. 0,8087	1. 0,0129	1. 0,0102	0,0094	0,0028	0,0511	0,347	0,458
		2. 0,8037	2. 0,0130	2. 0,0101					
3.	1262 ccm	1. 1,0238	1. 0,0253	1. 0,0183	—	0,0067	0,0826	0,641	0,741
		2. 1,0188	2. 0,0252	2. 0,0188					
4.	860 ccm	1,5514	0,0358	0,0271	—	0,0087	0,0748	0,561	0,671

der Purinkörper in diesem Niederschlag direkt zu ermitteln. Dies ließ sich in der Tat leicht erreichen, da frisch gefälltes, reines Urochromkupfersalz in Ammoniak leicht löslich ist und da es aus einer solchen Lösung im Gegensatz zu Purinkörpern mit einer ammoniakalischen Lösung von Silbernitrat nicht gefällt wird. Durch Behandeln des rohen, mit Kupferacetat erzeugten Niederschlags mit Ammoniak und Fällen einer solchen Lösung (und zwar ungeachtet eines etwa noch ungelöst zurückgebliebenen Rückstandes) mit ammoniakalischer Lösung von Silbernitrat, ließen sich also die Purinkörper von Urochrom trennen.

Auf diese Weise konnte nicht nur der Stickstoffgehalt der in dem Kupferacetatniederschlag enthaltenen Purinkörper sowie der Stickstoff des mit Kupferacetat bei Zimmertemperatur fällbaren Urochroms ermittelt, sondern auch die Fällbarkeit des Urochroms mit Kupferacetat mit dem Verhalten desselben gegenüber dem Krüger-Wulffschen Kupferoxydulreagens verglichen werden.

Tabelle II.

In 1000 ccm Harn.

1.	2.	3.	4.
N des Kupferacetatniederschlags	N der im Kupferacetatniederschlag enthaltenen Purinkörper	N des mit dem Krüger-Wulffschen Reagens gefällten Kupferniederschlags	N der nach Camerer-Arnstein gefällten Purinkörper
0,0229 g	0,0074 g	0,0231 g	0,0115 g

Aus der obigen Tabelle ergibt sich, daß durch Kupferacetat gegen alle Erwartung mehr Urochrom aus der Lösung gefällt wurde (0,0155 g) als durch das Kupfersulfitreagens (0,0116 g). Deshalb habe ich mich bei weiteren Untersuchungen des Kupferacetats als Fällungsmittel zur Bestimmung des Urochroms bedient, indem ich den Gehalt an Urochrom in diesem Niederschlag nach der zuletzt beschriebenen Methode bestimmte. Mittels dieser Methode, welche nur dahin geändert wurde, daß der Harn direkt nach dem Filtrieren vom Baryumniederschlag

Tabelle III.

Menge in 24 Stunden ccm	Gesamt-N pro 24 Stunden	I. N des Cu- Nieder- schlags in Prozenten	II. N der im Cu- Niederschlag enthaltenen Purinkörper in Prozenten	N des Urochroms aus der Differenz zwischen I und II		Urochrom pro 24 Stunden
				in Prozenten	pro 24 Stunden in Prozenten des Gesamt-N	
1210	15,97	0,0085	0,0049	0,0036	0,0437	0,3885
1220	24,803	0,0103	0,0032	0,0071	0,0866	0,7769
1210	20,230	0,0097	0,0017	0,008	0,0968	0,8682
837	16,640	0,0225	0,0087	0,0138	0,1155	1,0358
1695	11,433	0,0072	0,0022	0,005	0,0847	0,7601
940	9,46	0,0142	0,0017	0,0125	0,1179	1,0572

und nicht erst nach einer Konzentration in vacuo mit Kupferacetat gefällt wurde, wurde das Urochrom im Harn eines gesunden Menschen sowie in fünf Krankheitsfällen ermittelt.

Schon in leichten Fällen von typhus abdominalis wurde die Menge des Urochroms gegenüber der im normalen Harn gefundenen (im Mittel 0,5 g) deutlich gesteigert gefunden. In schweren Fällen dieser Krankheit wurde die in 24 Stunden ausgeschiedene Menge des Urochroms 2—3 mal größer gefunden als bei gesunden Menschen, was umsomehr Beachtung verdient, als die Kranken sowohl am Tage der Untersuchung ihres Harnes, wie auch einige Zeit vorher kein Eiweiß zu sich nahmen und in einer strengen Zuckerdiät sich befanden.

Daß die Menge des Harnfarbstoffs mit dem gesteigerten Zerfall von Körpereiwweiß zugenommen hat, ist leicht verständlich. Das Urochrom leitet sich ja, wie das von mir festgestellt wurde, vom Eiweiß und nicht von der chromogenen Gruppe des Blutfarbstoffs her und gehört, wie die Proteinsäuren, zu den intermediären Produkten des Eiweißstoffwechsels, und zwar, wie aus einer besonderen Reihe von Versuchen, welche demnächst veröffentlicht werden, hervorgeht, wenigstens für den menschlichen Organismus, vor allem des Stoffwechsels des tierischen Eiweißes.

Es wurde aber die Menge des Urochromstickstoffs nicht nur absolut, sondern auch im Verhältnis zum Gesamtstickstoff vergrößert gefunden, was besonders im Fall 6, wo nur eine geringe Menge Eiweiß eingesetzt worden ist, deutlich zutage trat, und nämlich infolge der Behinderung von Oxydationen in den durch die Intoxikation in ihren Lebensäußerungen affizierten Zellen der an den Oxydationen am meisten beteiligten Organe der Unterleibshöhle.

Der Urochromstickstoff nimmt nun allerdings im normalen Harn nur etwa 0,5% des Gesamtstickstoffs in Anspruch, seine Ausscheidung gewinnt jedoch an Interesse deshalb, weil sie wohl unzweifelhaft mit der Ausscheidung der Proteinsäuren parallel geht. Aus den Untersuchungen, welche in unserem Institute von W. Gawinski¹⁾ ausgeführt wurden und welche

¹⁾ Vorgetragen am 25. Juli 1907 in der Abteilung für Physiologie.

in nächster Zeit auch weiteren Kreisen bekannt gegeben werden, folgt nämlich, daß der Stickstoff der Proteinsäuren 4—5 % des Gesamtstickstoffs des Harns beträgt und daß derselbe sowohl dem Einfluß der Diät wie auch pathologischen Momenten im hohen Maße unterlegen ist.

Analytisches.

Den Harn von Menschen erhielt ich aus der Abteilung für Infektionskrankheiten des hiesigen allgemeinen Landesspitals und zwar durch die Zuvorkommenheit des Chefs dieser Abteilung Herrn Primarius Dr. W. Arnold, wofür ich ihm aufs beste danken möchte. Zur Untersuchung wurde, und nämlich um den Einfluß etwaiger Ungenauigkeiten, welche bei der Entnahme des Harns von schwer darniederliegenden Kranken manchmal unvermeidbar waren, herabzusetzen, der in 48 resp. 72 Stunden abgesonderte Harn verwendet.

Die Stickstoffbestimmungen in den verschiedenen Kupfer- und Silberniederschlägen wurden durch Verbrennen derselben mit Schwefelsäure unter Zusatz von Kaliumsulfat und Kupfersulfat ausgeführt. Die Silberniederschläge wurden jedoch samt den kleinen Filtern, auf welchen sie gesammelt und ausgewaschen wurden, vorher nach dem Aufschwemmen in Wasser, behufs Austreibens des darin etwa enthaltenen Ammoniaks, mit Magnesia ausgekocht.¹⁾

Durch die Gegenwart von geringen Mengen Eiweiß in einigen von den pathologischen Harnen wurden die Untersuchungen in keiner Weise beeinflusst, weil das Eiweiß, was eine Erwähnung wohl verdient, bei der Behandlung des Harns mit der Barytmischung bis auf Spuren aus dem Harn entfernt wurde.

Bei der Titration der ammoniakalischen Destillate diente als Indikator eine alkoholische Lösung von Lakmoid, welcher Malachitgrün zugesetzt wurde.²⁾ Am besten hatte sich nämlich eine Lösung bewährt, welche durch Vermischen von 100 ccm einer gesättigten Lösung von Lakmoid (bezogen von der Firma Kahlbaum in Berlin) in konzentriertem Alkohol mit 30 ccm einer 0,1 %igen wässrig-alkoholischen Lösung von Malachitgrün erhalten wurde.

Die Menge des Urochroms wurde aus den betreffenden Stickstoffzahlen unter Zugrundelegen des Wertes 11,15 als mittleren prozentischen Stickstoffgehalt dieses Farbstoffs berechnet.

physiologische Chemie und Pharmakologie der Versammlung von polnischen Naturforschern und Ärzten.

¹⁾ Huppert, Analyse d. Harns, S. 817 (1898).

²⁾ Eine solche Lösung wurde als Indikator zuerst von Thomsen (Z. f. anal. Ch., Bd. XXVII, S. 45 [1888]) und später auch von Foerster (ibid., Bd. XXIX, S. 676 [1890]) angewendet.