

Über Arnolds Harnreaktion mit Nitroprussidnatrium.

Von

Theophil Holobut.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität
zu Lemberg.)

(Der Redaktion zugegangen am 28. April 1906.)

Vor kurzem hat Arnold¹⁾ in dieser Zeitschrift eine neue Reaktion mit Nitroprussidnatrium im Harn beschrieben, welche nach Einnahme von Fleischspeisen in verschiedener Form bzw. von Fleischbrühe oder Fleischbouillon auftritt. Die Reaktion verläuft folgendermaßen: Wenn wir zu 10—20 ccm Harn, welcher nach einer gewissen Zeit (1—2 Stunden) nach Einnahme einer Fleischspeise abgegeben wurde, 1 Tropfen einer 4%igen Nitroprussidnatriumlösung und hierauf einige Kubikzentimeter einer 5%igen Natron- oder Kalilauge hinzufügen, so erhalten wir eine schöne violette Verfärbung, welche schnell in purpurrot und schließlich in gelb übergeht. Geben wir zur violetten oder purpurroten Lösung Essigsäure in Überschuß, so erhalten wir eine dunkelblaue Verfärbung, die rasch — im Verlaufe von einigen Sekunden — in eine hellgelbe Farbe übergeht.

Statt der Natronlauge kann man auch Ammoniak anwenden, nur muß man dann einige Tropfen der Nitroprussidnatriumlösung und dann einige Kubikzentimeter Ammoniak hinzusetzen; es tritt dabei allmählich eine violette Verfärbung auf, welche jedoch viel länger anhält, als bei Anwendung von Natronlauge. Diese violette Verfärbung geht nach einer gewissen Zeit in eine rotgelbe und endlich in eine gelbe über. Will man sich letzterer Methode bedienen, so ist es angezeigt,

¹⁾ V. Arnold, Eine neue Nitroprussidreaktion des Harnes. Diese Zeitschrift, 1906, Bd. XLIX.

vorher den Harn durch Knochenkohle zu entfärben, damit die violette Farbe desto deutlicher zum Vorschein komme; auch bei Anwendung von Natronlauge müssen wir den Harn entfärben, wenn der Harn stark durch Harnfarbstoffe gefärbt ist, insbesondere, wenn der die violette Reaktion gebende Körper nur in geringer Menge darin enthalten ist.

Diese neue Nitroprussidnatriumreaktion, welche mit der Reaktion auf Kreatinin nichts Gemeinsames hat, obgleich sie mit denselben Reagenzien nur in stärkerer Konzentration ausgeführt wird, erhält dadurch besonderes Interesse, daß sie nur im Harn solcher Personen auftreten soll, welche Fleisch oder ein wässriges Extrakt aus demselben genossen haben, daß sie hingegen nicht nachweisbar ist bei Personen, welche sich der Fleischspeisen enthalten, z. B. bei Typhuspatienten auf der Höhe der Erkrankung. Durch den Nachweis dieser Reaktion im Harn eines Individuums — bei dem deutlichen Auftreten derselben — könnte daher der Beweis erbracht werden, daß die betreffende Person eine gewisse Zeit vorher Fleisch bzw. Bouillon zu sich genommen habe. Wenn sich die Sache wirklich so verhalten würde, so wäre das die erste Harnprobe, auf Grund welcher wir auf die Art der eingenommenen Nahrung schließen könnten, ohne die Angaben des betreffenden Patienten berücksichtigen zu müssen. Heute können wir zwar auf Grund einer Harnuntersuchung durch Anwendung entsprechender Reaktionen abnorme Harnbestandteile nachweisen und daraus schließen, daß ein gewisser Körper, wie Jod, Brom, Salicylsäure usw., vom Organismus aufgenommen wurde, wir können aber nicht aus Bestandteilen, welche normalerweise im Harn vorkommen, den Nachweis erbringen, daß diese oder jene Nahrung aufgenommen wurde.

So können wir bei einem vollkommen gesunden Individuum aus der gefundenen vermehrten Harnstoffmenge höchstens auf eine vermehrte Eiweißzufuhr im allgemeinen schließen; selbstverständlich könnte dies ebensogut Fleisch wie Eier oder eine andere eiweißhaltige Nahrung gewesen sein. Andererseits finden wir aber den Harnstoff auch vermehrt im Fieber. Auch das vermehrte Vorfinden von Kreatinin muß nicht unbedingt dafür

sprechen, daß es sich im gegebenen Falle um eine vermehrte Zufuhr von Fleischspeisen handelt, denn wir finden eine erhöhte Kreatininmenge auch bei erhöhter Muskelarbeit und ebenso im Fieberzustande, wenn die Fleischzufuhr auf ein Minimum eingeschränkt wurde, ja sogar bei vollkommener Fleischkarenz.

Um zu prüfen, ob die violette Harnreaktion wirklich nur für ein Nahrungsmittel, d. h. das Fleisch und hauptsächlich für das durch hohe Temperaturgrade denaturierte Fleisch, charakteristisch ist, wurde eine ganze Reihe von Versuchen mit verschiedenen Nahrungsmitteln zuerst am Hunde und dann am Menschen ausgeführt.

Der Versuchshund wog 9 kg. Seine Ernährung im Verlaufe von 9 Tagen vor dem Versuche bestand zu anderen Zwecken aus Maismehl und Reis, aufgekocht in Leitungswasser mit Hinzugabe von etwas Kochsalz. In dem aus dieser Periode gesammelten Harn konnte man keine Spur dieser Reaktion nachweisen; gewöhnlich trat nur eine schwache Kreatininreaktion auf.

Der Hund wurde auf diese Weise ernährt, daß er im Verlaufe von 2—3 Tagen eine bestimmte Nahrung, z. B. gekochtes Fleisch, erhielt und zwar einmal täglich; nach Ablauf dieser Zeit wurde eine 1—2tägige Pause eingeführt, während welcher er nur Maismehl aufgekocht in Wasser bekam, dann wurde erst eine andere Nahrung, z. B. Milch, verabreicht. Die Harnuntersuchung wurde 1—3stündlich vorgenommen. Ernährt wurde der Hund nacheinander mit gekochtem und rohem Pferdefleisch, Käse, mit hartgekochten, rohen und gebackenen Eiern, mit Milch, Schmalz verabreicht mit Maismehl, mit Gelatine und mit reinem Pflanzeneiweiß in Form von Roborat.

In dem in den ersten Stunden nach der Aufnahme von gekochtem Fleisch gesammelten Urin des Hundes trat eine ziemlich deutliche violette Reaktion auf und zwar am deutlichsten in den 2—4 Stunden, schwächer in den später abgegebenen Harnportionen; Spuren der Reaktion waren aber noch nach Verlauf von 24 Stunden nachweisbar. Zu erwähnen ist, daß die violette Reaktion, obgleich ganz deutlich hervor-

tretend, dennoch niemals in dieser Intensität erschien, wie das bei Menschen nach Aufnahme derselben Fleischmenge beobachtet wurde, trotzdem, daß das Verhältnis des Körpergewichtes des Hundes zu der von ihm verzehrten Fleischmenge überaus groß war, er verzehrte $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ kg, während sein Körpergewicht 9 kg betrug.

Auf Grund der mit gekochtem Fleisch gemachten Erfahrung, daß beim Hund der die violette Reaktion im Harn gebende Körper nicht besonders deutlich auftritt, wurde auch andere Nahrung, wie Käse, Eier, Milch usw., in großen, den Nahrungsbedarf überschreitenden Mengen verabreicht; so wurden z. B. $1\frac{1}{2}$ —2 l Milch, $\frac{1}{2}$ kg Käse usw. gegeben. Aus den angeführten Versuchen konnte man den Schluß ziehen, daß die violette Reaktion, obgleich sie nach gekochtem Fleisch am ausgeprägtesten war, dennoch für dasselbe nicht spezifisch ist, denn sie wurde ebenfalls — wenn auch in bei weitem schwächeren Grade — bei anderen Nahrungsmitteln, wie Milch, Käse und Eiern gefunden. Nach Aufnahme derselben trat die Reaktion zwar nur undeutlich, man könnte sagen, in Spuren auf, aber sie war doch unzweifelhaft zu sehen, und zwar wieder verhältnismäßig am stärksten nach Käse, weniger stark nach Eiern und am schwächsten nach Milch. Nach Roborat und Gelatine wurde die violette Reaktion im Harn des Hundes nicht beobachtet, und es kann auch sein, daß dieselbe bei Aufnahme der erwähnten Nahrungsmittel beim Hunde nicht auftritt, es ist aber nicht ausgeschlossen, daß der negative Ausfall der Reaktion nur auf ungenügende Zufuhr dieser Nahrungsmittel zurückzuführen ist; sie wurden nämlich vom Hunde schon beim ersten Versuche nur ungerne genommen — das Roborat teilweise erbrochen — später gar nicht berührt.

Interessant ist, daß, während nach gekochtem Fleisch die violette Reaktion ziemlich deutlich zum Vorschein kommt, dieselbe nach Aufnahme derselben Menge rohen Fleisches nicht nachweisbar ist.

Nachdem es sich herausgestellt hatte, daß der Hund zu diesen Versuchen nicht besonders geeignet ist, da der die violette Reaktion gebende Körper nach Aufnahme von großen

Mengen gekochten Fleisches nicht besonders deutlich zum Vorschein kommt, und bei den anderen Nahrungsmitteln kaum spurenweise auftritt, wurde eine ganze Reihe von Versuchen am Menschen ausgeführt, und zwar derart, daß das gegebene Individuum — welches außer geringer arthritischer Erscheinungen vollkommen gesund war — im Laufe der ersten drei Tage der Woche die gewöhnliche Kost, also auch Fleisch, bekam, dagegen in den folgenden 4 Tagen der Woche das Fleisch vollkommen ausgeschlossen wurde.

In dieser Zeit wurde außer Semmeln und Brot, Käse, Milch, Eier, Roborat, Grütze, Erbsen gegeben, wobei die Versuchsperson dieselbe Nahrung durch 2—3 Tage nacheinander zum Mittags- und Abendmahl erhielt. Die Versuche wurden durch eine Reihe von Wochen durchgeführt. Die viertägige Fleischkarenzperiode wurde deshalb eingeschaltet, um vollkommen sicher zu sein, daß die violette Reaktion — bzw. ihre Spuren — nicht von dem vor dem Versuche verzehrten Fleisch herrühre, was im Verlaufe der ersten Stunden nach Aufnahme einer Fleischmahlzeit wirklich der Fall sein könnte. Hier sei erwähnt, daß die eingenommenen Nahrungsmengen nie die Norm überschritten. Der Harn wurde stets in den ersten 6 Stunden nach Aufnahme der Nahrung und zwar in $\frac{1}{2}$ - bis 1-stündigen Pausen, wenn nötig, auch öfter untersucht.

Die derart durchgeführten Versuche führten zu dem Resultate, daß die violette Reaktion im Harne stets deutlich — nicht nur spurenweise — auch nach Speisen auftrat, in welchen Fleisch vollkommen fehlte. So wurde sie gefunden nach Aufnahme von Käse (besonders gebackenem) oder von sogenannten Quargeln (nach 4 Stück), nach Eiern, besonders eingenommen in Form von Rühreiern, in geringerem Grade nach gekochten Eiern, wie auch nach Milch; bei letzterer trat die Reaktion ziemlich schwach auf. Ebenso wurde eine deutlich positive Reaktion nach Verabreichung von Grütze, Erbsen und reinem Pflanzeneiweiß, d. i. Roborat, erhalten. Besonders ausgesprochen war die Reaktion $3\frac{1}{2}$ — $4\frac{1}{2}$ Stunden nach Einnahme einer Abendmahlzeit, bestehend aus Rühreiern (5—6 Stück), oder aus gebackenem Käse bzw. Grütze; sie erreichte hier meist eine Intensität, wie dies

nach Aufnahme von größeren Fleischmengen gesehen wurde. Das Auftreten der violetten Reaktion wurde nicht beobachtet oder höchstens in minimalen Graden nach Aufnahme von Zucker (125 g auf einmal) und Fett in Form von Butter (80 g auf einmal). Dagegen trat die Arnoldsche Reaktion deutlich und zwar äußerst intensiv nach Einnahme von größeren Bierquantitäten auf, wobei die ersten Spuren schon 15—20 Minuten nach dem Trinken zum Vorschein kamen. Natürlich war die Reaktion anfangs nicht besonders stark, was durch die starke Verdünnung des Urins zu erklären wäre; sein spezifisches Gewicht schwankte in dieser Zeit zwischen 1,000—1,0015. In den späteren Stunden, als der Harn schon konzentrierter war, trat auch die Reaktion bei weitem intensiver auf.

Bei näherer Betrachtung sehen wir, daß die violette Reaktion im Harn besonders deutlich nach der Aufnahme von Nahrungsstoffen zum Vorschein kommt, welche reich sind an Eiweiß, sei es tierischem, sei es pflanzlichem (auch das Bier enthält eine ziemlich bedeutende Menge von leicht resorbierbaren, größtenteils peptonisierten Eiweißkörpern), so daß man vermuten könnte, ob nicht vielleicht die Eiweißkörper in einem engeren Zusammenhange zum Auftreten der violetten Reaktion stünden. Diese Frage kann man vorderhand nicht mit vollkommener Sicherheit im positiven Sinne beantworten, obgleich es sehr naheliegend wäre; wir können nur hervorheben, daß die Reaktion bei stark eiweißhaltiger Nahrung zustande kommt. Aus der Tatsache, daß der die violette Reaktion gebende Körper in der Pferde- und Rindfleischbrühe selbst nicht nachweisbar ist, trotzdem er im Harn nach der Einnahme dieser Brühe erscheint, wäre der Schluß zu ziehen, daß dieser Körper, bezw. diese Substanz, aus der derselbe entsteht — die Muttersubstanz —, wenn sie wirklich in der Nahrung vorhanden wäre, erst einen bisher nicht näher bekannten Umwandlungsprozeß beim Durchgang durch den Organismus erleiden müßte, um im Harn zum Vorschein zu kommen.

Ob bei diesem Durchpassieren durch den Organismus der Verdauungstraktus eine größere Rolle spielt, wurde auf diese Weise zu ermitteln versucht, daß dem Hunde das eine Mal eine

starke Rindsbrühe per os gegeben wurde, das andere Mal die Rindsbrühe subkutan einverleibt wurde, also mit Umgehung des Verdauungsschlauches. Sowohl in dem einen wie in dem anderen Falle fand man keinen Unterschied in dem Auftreten der violetten Reaktion im Harn, in beiden Fällen war die Intensität derselben fast vollkommen gleich ausgeprägt. Das künstliche Verdauen von Eiweiß hat ebenfalls keine positiven Resultate ergeben. In der Pferdefleischbrühe konnte der die violette Reaktion gebende Körper — wie schon oben erwähnt wurde — nicht nachgewiesen werden; es trat zwar nach Hinzufügen der entsprechenden Reagenzien genau nach den Angaben von Arnold stets eine Farbenreaktion auf, dieselbe war aber vollkommen verschieden von der von ihm angegebenen violetten Reaktion im Harn. Wenn wir zur Fleischbrühe einen Tropfen einer 4%igen Nitroprussidnatriumlösung und einige Kubikzentimeter Natronlauge hinzufügen, so erhalten wir eine rote Verfärbung, anfangs mit einer leichten violetten Nüance, welche Verfärbung jedoch rasch in eine bleibende gelbe Farbe übergeht; die rote Farbe verschwindet sofort, wenn man zu der Lösung Essigsäure in Überschuß hinzusetzt. Wenn wir statt der Natronlauge Ammoniak gebrauchen und die Probe so ausführen, daß wir zu einigen Kubikzentimetern Fleischbrühe einige Tropfen einer 4%igen Nitroprussidnatriumlösung und dann etwas Ammoniak (einige Tropfen) von spezifischem Gewicht 0,96 hinzugeben, so erhalten wir eine ziemlich lang anhaltende, schöne, rosa-veilchenartige Verfärbung, welche nach einer gewissen Zeit in eine mehr rote, dann rotgelbe und schließlich gelbe Farbe übergeht. Das Ammoniak muß vorsichtig, tropfenweise zugesetzt werden, denn beim Zugießen einer größeren Menge von Ammoniak erhalten wir entweder keine rosa-violette Verfärbung, nur eine rote bezw. gelbe, oder die erwähnte Farbe tritt zwar auf, verschwindet aber sofort. Der die Farbenreaktion in der Fleischbrühe gebende Körper ist sehr empfindlich gegen die Einwirkung von Alkalien und verschwindet aus der Bouillon, wenn man dieselbe durch Ammoniak alkalisch macht und nach einigen Stunden aus ihr das Ammoniak vertreibt; dann ist die Reaktion mit Nitroprussidnatrium und Natronlauge bezw. Ammoniak ab-

solut nicht zu erhalten; sie verschwindet ebenfalls aus der Bouillon nach einer gewissen Zeit, nämlich dann, wenn die Bouillon alkalisch geworden ist.

In einer solchen, alkalisch reagierenden Bouillon kann man die Farbenreaktion nicht nachweisen; dagegen bleibt die Reaktion auf Kreatinin sehr lange erhalten und tritt noch nach einigen Monaten äußerst intensiv auf. Vorderhand bleibt die Frage offen, ob man nicht berechtigt wäre, den Körper, welcher in der Bouillon mit Nitroprussidnatrium und Natronlauge bezw. Ammoniak die Farbenreaktion gibt, für die Substanz zu halten, aus welcher nach dem Durchpassieren durch den Organismus derjenige Körper entsteht, der die violette Reaktion im Harn verursacht; es ist nur zu bemerken, daß, wenn wir die starke, eine ausgesprochene Farbenreaktion gebende Bouillon mit Ammoniak alkalisch machen und hierauf nach etlichen Stunden das Ammoniak durch Kochen vertreiben und wenn wir darauf diese Bouillon, welche mit Nitroprussidnatrium und Natronlauge bezw. Ammoniak keine Farbenreaktion gibt, dem Hunde eingeben, so tritt die violette Reaktion im Harne desselben sehr intensiv auf.

Wenn wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen zusammenfassen, so müssen wir sagen, daß das Auftreten der Arnoldschen Reaktion und ihre Intensität von der Art und Menge der eingeführten Nahrung abhängig ist. Am deutlichsten tritt die Reaktion auf nach Aufnahme stark eiweißhaltiger Nahrung, und zwar in gekochtem, gebratenem oder überhaupt durch hohe Temperaturgrade verändertem Zustande. Unter diesen sind es wieder die Fleischspeisen, nach denen die Reaktion am intensivsten zum Vorschein kommt.

Der Umstand, daß die Reaktion hauptsächlich nach stark eiweißhaltiger Nahrung auftritt, läßt uns vermuten — obgleich wir vorderhand den Beweis dafür nicht erbringen können —, daß das Eiweiß oder die Eiweißkörper die Quelle für das Entstehen der Substanz darbieten, welche die Arnoldsche Reaktion gibt; dabei hat auf die Intensität der Reaktion auch die Abstammung der Eiweißkörper einen Einfluß, indem sie bei Fleischeiweiß am deutlichsten auftritt, bei den anderen mehr

oder weniger deutlich. Ob diese Behauptung richtig ist, werden weitere Untersuchungen zeigen; der Zweck obiger Untersuchungen war übrigens nicht das Auffinden des Körpers, aus dem die Reaktion entsteht, oder die Bestimmung seiner chemischen Konstitution, sondern vielmehr der Nachweis, nach welcher Nahrung überhaupt die Reaktion auftritt.

Vom praktischen Standpunkt aus betrachtet, gibt uns die Probe die Möglichkeit, sich leicht und schnell über die Art der Ernährung des betreffenden Individuums zu orientieren. Zur Ausführung der Probe braucht man keine besonderen Apparate und Reagenzien. Die zum Nachweis von Kreatinin nötigen Reagenzien, nämlich Nitroprussidnatrium und Natronlauge, sowie auch Essigsäure, sind wohl fast immer vorhanden und ihre entsprechende Verdünnung zum Zwecke der Ausführung der Arnoldschen Reaktion nimmt nur einige Minuten in Anspruch. Finden wir eine deutliche Arnoldsche Reaktion im Harn, bei normalem spezifischen Gewicht, so können wir mit Bestimmtheit daraus schließen, daß das betreffende Individuum sich gehörig mit eiweißhaltiger Nahrung, vor allem mit Fleisch ernährt.

Dieses Verhalten der violetten Reaktion im Harn bei verschiedener Nahrung hat natürlich seine Gültigkeit nur für vollkommen gesunde Individuen: daß dieselbe bei Krankheitszuständen, in welchen die Resorption wie auch der Stoffwechsel überhaupt alteriert ist, auch Veränderungen erleidet, ist wahrscheinlich und dafür scheint auch der Umstand zu sprechen, daß Arnold im Harne fiebernder Kranker bei Fleischkarenz die Reaktion nicht vorfand. Er sagt nämlich, daß bei Personen, welche kein Fleisch essen (z. B. bei Kranken, die auf Milchdiät gehalten werden), dieser Körper nicht nachweisbar ist (trotzdem, daß der Gehalt des Harns an Kreatinin oft bedeutend war). Weitere diesbezügliche Untersuchungen sind jedenfalls zur Klärung der Sache notwendig.
