

Über Unterschiede im Harnbefunde beim Gesunden und Carcinomatösen.

Von

Dr. Kenji Kojo aus Tokio.

(Aus der chem. Abteilung des Pathologischen Instituts der Universität Berlin.)

(Der Redaktion zugegangen am 1. Juli 1911.)

Vor einigen Jahren machte E. Salkowski¹⁾ bei der Untersuchung des Harns bei einem Fall von akuter, gelber Leberatrophie die Beobachtung, daß in dem eingedampften Harn durch Alkoholzusatz ein ungewöhnlich reichlicher Niederschlag entstand. Quantitative Bestimmungen des Gesamt-N des Harns und des Alkoholniederschlages ergaben, daß 28,1%, also mehr als ein Viertel des Gesamtstickstoffs, in dieser in Alkohol unlöslichen Form in dem Harn enthalten war. Bezüglich der Natur dieses Niederschlages konnte nun festgestellt werden, daß er der Hauptsache nach der Dialyse nicht fähig war und sich durch die sogenannte Xantoproteinreaktion als zu den Eiweißkörpern im weitesten Sinne gehörig erwies, während die Biuretreaktion negativ ausfiel. Daß die Quantität dieser alkoholunlöslichen Stickstoffsubstanzen im vorliegenden Fall abnorm hoch war, zeigte die Untersuchung des normalen Harns, in welchem sich die Quantität des Stickstoffs der alkoholunlöslichen Substanzen zu nur 3,5% des Gesamtstickstoffs ergab. Salkowski untersuchte daraufhin den Harn bei einer anderen schweren Stoffwechselstörung, nämlich beim Carcinom, und fand, daß hier der alkoholunlösliche Stickstoff 8—9% des Gesamtstickstoffs betrug. Auf die Natur dieser stickstoffhaltigen Substanzen soll hier nicht eingegangen werden.

¹⁾ Berl. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 51 u. 52.

Schon eine Reihe von Jahren vorher (1892) hat Töpfer¹⁾ angegeben, daß der Extraktivstickstoff im Harn bei Carcinomatösen gegenüber der Norm sehr beträchtlich vermehrt sei. Allein seine Angaben sind nach einer Richtung hin sehr auffallend. Töpfer bestimmte im Harn den Gesamtstickstoff einerseits, andererseits den Harnstoff nach Mörner-Sjöquist, Harnsäure und Ammoniak. Die Differenz zwischen dem Gesamtstickstoff einerseits und der Summe des Stickstoffs der genannten 3 Körper andererseits nennt Töpfer «Extraktivstoff». Dieser umfaßt also außer den kolloidalen Substanzen noch den Stickstoff des Kreatinins und der Purinbasen. Nun soll dieser Extraktivstickstoff beim Gesunden nur 0,6—0,8% des Gesamtstickstoffs betragen. Das ist ganz unverständlich, da allein der Stickstoff der Oxyproteinsäuren von Bondzynski und Gottlieb²⁾ nach diesen Autoren 2—3% des Gesamtstickstoffs beträgt! Gegenüber diesem minimalen Gehalt in der Norm fand Töpfer bei Carcinom 13—23% vom Gesamtstickstoff als Extraktivstickstoff, geringere, aber im Verhältnis zum Gesunden immer noch sehr erhebliche, Vermehrung bei Leukämie (3,6%) und perniziöser Anämie (5,1%). Von Nachuntersuchungen der Angaben von Töpfer ist mir nichts bekannt. Die gänzlich unmögliche Annahme von nur 0,6—0,8% Stickstoff der extraktiven Substanzen ist auch wenig geeignet, besonderes Vertrauen zu der Angabe von Töpfer zu erwecken.

Im Jahre 1910 teilten dann H. Salomon und P. Saxl³⁾ sehr bemerkenswerte Befunde über den Harn Carcinomatöser mit. Diese Autoren gingen ursprünglich davon aus, die Quantität des Allantoins nach der für klinische Zwecke von O. Loewi⁴⁾ empfohlenen abgekürzten Methode zu bestimmen. Diese besteht darin, daß man den Harn zur Entfernung von Chloriden und Purinen mit Mercuronitrat fällt, das Filtrat durch H₂S vom

¹⁾ Wiener klin. Wochenschr., 1892, Nr. 3; zitiert nach Malys Jahresber. f. 1892, S. 205.

²⁾ Zentralbl. f. d. med. Wissensch., 1897, Nr. 33, S. 577—580.

³⁾ Beiträge zur Carcinomforschung. Aus der I. med. Klinik (Prof. C. v. Noorden) in Wien.

⁴⁾ Arch. f. exper. Pathologie u. Pharmakol., B. 44, S. 1 (1900).

überschüssigen Quecksilber befreit, das Filtrat eindampft, mit Magnesiumoxyd oder Natriumcarbonat (die Autoren nahmen stets Natriumcarbonat) alkalisiert und nun mit Silbernitrat fällt. Der Stickstoffgehalt dieses Silberniederschlages wurde bestimmt. In einer großen Anzahl von Versuchen ergab sich, daß der N-Gehalt dieses Niederschlages beim nichtcarcinomatösen Individuum 4—6%, beim Krebskranken dagegen 6—9% des Gesamtstickstoffs beträgt, gleichgültig, ob der Harn reich oder arm an Stickstoff ist.

Salomon und Saxl verließen indessen dieses Verfahren bald und wandten sich der direkten Bestimmung der Quantität der Oxyproteinsäure zu. Sie wählten hierzu eine von Ginsberg¹⁾ ausgearbeitete Methode, auf deren Einzelheiten hier nicht eingegangen werden soll. Die Befunde, die an etwa anderthalbhundert Harnen in verschiedenen Krankheiten erhoben wurden, waren sehr bemerkenswert. Fast ausnahmslos überstieg der Stickstoff der Oxyproteinsäure nicht 1,5% des Gesamtstickstoffs, während dieser Wert bei Krebskranken sich um 3% herum bewegte.

Es ist einleuchtend, daß dieser Befund sowohl in theoretischer als auch in praktischer Beziehung von größter Bedeutung ist. Im Anschluß an diese Arbeit kam E. Salkowski²⁾ noch einmal auf sein Verfahren der Alkoholfällung zurück. Salkowski konnte in einigen weiteren Fällen von Krebskranken, sowie von Gesunden seine früheren Angaben bestätigen, indessen ergaben sich bei Gesunden doch mitunter höhere Werte, nämlich bis 4%. Außerdem hat das Verfahren, so einfach es auf den ersten Blick erscheint, doch seine Schwierigkeiten und kann, wie Salkowski selbst hervorhebt, wenn man nicht sehr sorgfältig verfährt, leicht zu fehlerhaften Resultaten führen. Gewisse Fehler sind bei dem Verfahren auch ganz unvermeidlich. Beim Eindampfen des Harns wird etwas Harnstoff zersetzt, d. h. in Ammoniumcarbonat übergeführt. Das Ammoniak desselben wird, während die Kohlensäure entweicht, an pri-

¹⁾ Hofmeisters Beiträge usw., Bd. 10, S. 411 (1907).

²⁾ Berl. klin. Wochenschrift, 1910, Nr. 38.

märes Phosphat gebunden, von diesem aber bei 100° wieder abgegeben usw., indessen ist es eigentlich selbstverständlich, daß bei der Unterbrechung des Eindampfens im gegebenen Moment der Abdampfungsrückstand immer etwas Ammoniumnatriumphosphat, eventuell sogar Ammoniummagnesiumphosphat enthalten wird, das, in Alkohol kaum resp. ganz unlöslich, den N-Gehalt des Niederschlages fälschlich vermehrt. Salkowski hat diesen Übelstand durch vorherige Ausfällung der Phosphorsäure durch ein Gemisch von Baryumhydrat und Baryumchlorid zu beseitigen gesucht — die Werte für den alkoholunlöslichen N fallen dabei etwas niedriger aus —, indessen wird dadurch das Verfahren komplizierter, ohne daß die Genauigkeit sich merklich steigert.

Da nun die kolloidalen Stickstoffsubstanzen im allgemeinen den Charakter von Oxyproteinsäure oder sehr hochmolekularen Polypeptiden haben, diese aber vielfach unlösliche Metallverbindungen bilden, lag es nicht gerade fern, zu untersuchen, ob vielleicht die direkte Ausfällung des Harns mit Metallsalzen verwertbare Resultate geben möchte. Lag doch auch schon ein Versuch nach dieser Richtung hin vor, nämlich die oben erwähnte Fällung mit Silbernitrat bei alkalischer Reaktion, wobei allerdings vorher die Chlorionen durch Mercuronitrat entfernt werden müssen, der Überschuß desselben im Filtrat durch Schwefelwasserstoff usw., was ziemlich umständlich ist.

Diese Vermutung zu prüfen, war die Aufgabe, die mir Herr Professor E. Salkowski stellte und zwar schlug mir derselbe vor, Uransalze, Ferrichlorid, Bleisubacetat und Zinksalze zu prüfen. Bei der Wahl dieser Metallsalze war bestimmend, daß sie keinen Harnstoff fällen und möglichst wenig von den sonstigen organischen Bestandteilen des Harns. Die beiden erstgenannten Verbindungen erwiesen sich aus verschiedenen Gründen als ungeeignet, brauchbar dagegen das Bleisubacetat und Zinksalze. Die direkte Fällung mit Bleisubacetat erwies sich als zwar ausführbar, aber mit Unbequemlichkeiten verknüpft, so daß die direkte Fällung aufgegeben und der Harn vorher mit Barytmischung gefällt wurde. Die direkte Fällung mit Zinksalzen bot keine Schwierigkeiten. Aber auch

bei dieser wurde außer der direkten Fällung noch die vorgängige Entfernung der Phosphorsäure angewendet.

Ich gehe nun zur Beschreibung der Methode und der damit erlangten Resultate über, mit dem Bemerkten, daß ein Teil derselben bereits in der «Berliner klinischen Wochenschrift 1910, Nr. 50» kurz mitgeteilt worden ist.

Die Methodik mit Bleisubacetat ist folgende:

100 ccm frischer Harn werden durch vorsichtigen Zusatz von alkalischer Chlorbaryumlösung (Gemisch von 1 Teil 10%iger Chlorbaryumlösung, 2 Teilen kalt gesättigtem Barytwasser) genau ausgefällt, nach 15 Minuten von dem entstandenen Niederschlag von Baryumphosphat und Baryumsulfat abfiltriert und mit Wasser dreimal nachgewaschen. Das Waschwasser¹⁾ wird dem Filtrat beigemischt und mit Essigsäure genau neutralisiert, eher jedoch etwas alkalisch gehalten, darauf setzt man dem Filtrat käufliche Bleisubacetatlösung (Liquor Plumbi subacetici der Ph. g. IV) zu, so lange, bis kein Niederschlag mehr entsteht. Je nach der Konzentration des Harns ist die erforderliche Menge von Bleisubacetat natürlich verschieden, aber bei einem spezifischen Gewicht von 1015 sind etwa 30—35 ccm dieses Reagenzes erforderlich. Nach etwa einer Viertelstunde filtriert man durch ein angefeuchtetes Filter, bringt den Niederschlag mit Hilfe von Gummiwischern vollständig auf das Filter und wäscht mit lauwarmem Wasser sorgfältig nach, bis eine Probe des Waschwassers keine Reaktion auf Harnstoff mehr gibt. Das Filter wird dann durchgestoßen, der Niederschlag in eine Abdampfschale gespritzt, das Filter zuerst mit 25 ccm verdünnter Schwefelsäure (1 : 5), dann mit Wasser nachgewaschen; schließlich wird die Lösung auf dem Wasserbad bis etwa 20 ccm eingedampft; dann spült man die Flüssigkeit in einen Kjeldahlkolben, setzt 10 ccm konzentrierte Schwefelsäure und 0,4 g Quecksilberoxyd zu und bestimmt den Stickstoffgehalt wie gewöhnlich, jedoch wurde mehr Natronlauge,

¹⁾ In jedem Falle empfiehlt es sich, das Waschwasser, das von dem Filtrat getrennt aufgefangen wird, bis ca. 10 ccm einzudampfen und dann zum Originalfiltrat hinzuzusetzen.

nämlich 60 ccm von 1,34 D, genommen. Zum Auffangen des Ammoniaks wurden 10—20 ccm $n/5$ -Säure vorgelegt.

Andererseits wird der Gesamtstickstoff in 10 ccm von demselben, vorher filtrierten Harn bestimmt.

Der Wert des fällbaren Stickstoffs wird dann zu dem Gesamtstickstoff in 100 ccm Harn in Beziehung gesetzt, derart, daß man berechnet, wie viel Prozent von dem Gesamtstickstoffgehalt er ausmacht.

Bemerkungen:

1. Der Harn ist wohl am besten frisch zu benutzen. Wenn das aber nicht der Fall sein kann, ist zur Konservierung des Harns der Zusatz von Chloroform nicht zu umgehen.

2. Wenn der Harn eiweißhaltig ist, muß man jedenfalls das Eiweiß aus ihm entfernen. Zu diesem Zweck setzt man 300 ccm Harn in einer Schale tropfenweise verdünnte Essigsäure bis zur schwachsauren Reaktion zu, erhitzt ihn auf dem Wasserbad, bis das Eiweiß vollständig grobslockig koaguliert ist. Zur Beschleunigung der Eiweißkoagulation kann man das Wasserbad mit einer Glasglocke oder mit einem großen Trichter bedecken. Man bringt den Harn samt dem Niederschlag in einen Meßzylinder, läßt erkalten, stellt durch Wasserzusatz das Volumen von 300 ccm wieder her, mischt gut durch (durch Umgießen in ein trockenes Gefäß) und filtriert durch ein nicht angefeuchtetes Filter.

In albumosehaltigem Harn können die Bestimmungen nicht ausgeführt werden, man muß daher stets auf Albumosegehalt prüfen.

3. Den Harn, dem schon Bleisubacetat zugesetzt ist, darf man nicht lange — etwa mehrere Stunden oder eine Nacht — stehen lassen, sonst fällt auch Harnsäureverbindung aus, die später bei der Kjeldahl-Bestimmung den Stickstoffgehalt fälschlich erhöht.

4. Den Harnstoff ganz aus dem Niederschlag auszuwaschen, gelingt nicht so leicht und überhaupt nur dann, wenn der Niederschlag nicht klumpig, sondern feinslockig ausfällt und das Filter über dem Niederschlag immer feucht ist. Trocknet der Niederschlag auf dem Filter, so ist die Auswaschung des Harnstoffes nicht mehr möglich.

Ganz besondere Sorgfalt ist auf das Auswaschen des Filterrandes zu verwenden. Trotz aller Sorgfalt ist es sehr nötig, sich zu überzeugen, daß das Waschwasser in der Tat keinen Harnstoff mehr enthält. Nach verschiedenen Versuchen scheint es mir, daß zum Nachweis der letzten Spuren von Harnstoff am besten die Reaktion mit Quecksilberoxydnitrat geeignet ist, wie aus der nachfolgenden kleinen Tabelle hervorgeht, nach der diese Reaktion sich als die empfindlichste erwiesen hat:

Harnstoffreaktion	Harnstofflösung in ‰					
	1	0.1	0.01	0,005	0,001	0,0001
Quecksilberoxydnitrat	sehr stark	sehr stark	stark	stark	mäßig	schwach
Natriumhypobromit	.	stark	mäßig	Spur	nicht mehr	
Essigsäures Quecksilberoxyd		mäßig		nicht mehr		

Um zu sehen, welcher Unterschied zwischen den verschiedenen Harnportionen der verschiedenen Zeiten des Tages bei einem und zwar demselben Individuum ist, untersuchte ich Nachtharn (frühmorgens sofort nach dem Aufstehen), Vormittags- und Nachmittagsharn von mir, und es ergab sich in den einzelnen Teilportionen die sehr annähernd konstante Relation des fällbaren Stickstoffes zum Gesamtstickstoff; daher kam ich zu dem Schluß, daß man eine beliebige Portion des Harns zum Versuch anwenden kann.

	Gesamt-N in g	Fällbarer N	
		in g	in ‰ des Gesamt-N
Nachtharn	1,2124	0,0154	1,24
Vormittagsharn . .	0,7274	0,0102	1,40
Nachmittagsharn . .	1,0830	0,0136	1,26

In ganzen Reihen wurden immer Doppelanalysen ausgeführt; die Werte der einzelnen Analysen sind entweder übereinstimmend oder ganz nahe aneinander, darum habe ich immer den Mittelwert von Doppelbestimmungen angegeben.

Zur Prüfung des Verfahrens dienten verschiedene normale Harne von verschiedenen Individuen und verschiedene Carcinomharne, die alle aus dem Institut für Krebsforschung in der Charité stammten, und unter denen nur ein von einem Falle von Rectumkrebs stammender Harn eiweißhaltig war.

Bei dem Verfahren mit Bleisubacetat wurden gefunden:

Tabelle I.
Normaler Menschenharn.

Nr.	Spez. Gewicht	Gesamt-N (in 100 ccm) in g	Nach dem Barytverfahren, mit Blei- subacetat fällbarer N aus 100 ccm	
			in g	in % des Gesamt-N
I	1,027	1,1239	0,0150	1,33
II	1,023	1,0172	0,0154	1,51
III	1,024	1,0297	0,0155	1,50
IV	1,018	0,7173	0,0075	1,05
V	1,020	1,0214	0,0134	1,31
VI	1,021	1,0830	0,0132	1,22
VII	1,012	0,5828	0,0075	1,28
VIII	1,020	0,9362	0,0113	1,21
IX	1,015	0,7684	0,0103	1,34
X	1,022	0,9422	0,0133	1,41

Tabelle II.
Carcinomharn.

Nr.	Diagnose	Spez. Gewicht	Gesamt-N (in 100 ccm) in g	Nach dem Barytverfahren, mit Bleisubacetat fällbarer N aus 100 ccm	
				in g	in % des Gesamt-N
I	Mammakrebs	1,012	0,3545	0,0085	2,44
II	„	1,010	0,3517	0,0081	2,30
III	Uteruskrebs	1,012	0,4441	0,0137	3,09
IV	„	1,017	0,4819	0,0150	3,12
V	„	1,015	0,5072	0,0154	3,04
VI	Rectumkrebs	1,022	0,9443	0,0318	3,38
VII	Magenkrebs	1,025	1,5194	0,0378	2,43
VIII	Kehlkopfkrebs	1,020	0,5758	0,0133	2,15
IX	Magenkrebs	1,016	0,5132	0,0163	3,18
X	„	1,020	0,8156	0,0267	3,29
XI	„	1,015	0,6243	0,0288	4,62

Bei 10 Untersuchungen an verschiedenen gesunden Individuen betrug der Mittelwert 1,32 % des Gesamt-N, dagegen bei 11 Carcinomfällen Mittelwert 3,03 %.

Es ist besonders interessant, daß, wie die oben mitgeteilten Tabellen zeigen, der Maximalwert (1,51 %) beim Gesunden niemals den Minimalwert (2,15 %) beim Carcinomatösen erreichte, selbst nicht in dem Fall von Kehlkopfkrebs, der noch keine klinisch feststellbaren Metastasen verursacht hatte.

Obgleich also mit Bleisubacetat brauchbare Resultate erzielt wurden, ist doch die Anwendung von Zinksulfat- oder Zinkchloridlösung entschieden vorzuziehen, weil der Harnstoff sich leichter aus dem Niederschlag auswaschen läßt; außerdem ist bei Zinksalzen, wie weiter unten ausgeführt wird, auch die direkte Fällung ausführbar.

Das Verfahren ist folgendes:

100 ccm frischer Harn werden durch vorsichtigen Zusatz von Kalkmilch schwach alkalisiert, mit Chlorcalcium¹⁾ genau ausgefällt, nach $\frac{1}{4}$ Stunde von dem entstandenen Niederschlag von Calciumphosphat abfiltriert, mit Wasser dreimal nachgewaschen, mit Essigsäure versetzt, so daß die Reaktion schwach alkalisch bleibt. Ist die Reaktion etwas zu stark alkalisch, so bekommt man später beim Zusatz von Zinklösung eine größere Menge von Zinkniederschlag, aus welcher der Harnstoff sehr schwer vollständig ausgewaschen werden kann. Man setzt dann dem Filtrat 10%ige wässrige Zinksulfat- oder Zinkchloridlösung so lange zu, bis kein Niederschlag mehr entsteht, die Reaktion darf jedoch auf keinen Fall sauer werden. Bei einem spezifischen Gewicht des Harns von 1015 sind etwa 30 ccm Zinklösung erforderlich. Nach etwa $\frac{1}{4}$ Stunde filtriert man durch ein angefeuchtetes Filter, wäscht mit Wasser sorgfältig nach, bis das Waschwasser keine Harnstoffreaktion mehr gibt. Der auf dem Filter gebliebene Niederschlag wird in eine Abdampfschale gespritzt usw.; man kann auch den Niederschlag direkt in den Kjeldahl-Kolben spritzen. Wie beim Verfahren

¹⁾ Statt Kalkmilch und Chlorcalcium kann man auch alkalische Chlorbaryumlösung anwenden, jedoch nicht bei nachheriger Anwendung von Zinksulfat.

mit Bleisubacetat bestimmt man den Stickstoffgehalt nach Kjeldahl.

Hier sind die Bemerkungen, die oben gemacht sind, auch sehr zu beachten.

Als Resultat mit Zinklösung ergaben sich:

Tabelle III.
Normale Menschenharn.

Nr.	Spez. Gewicht	Gesamt-N (in 100 ccm) in g	Nach Entfernung der Phosphorsäure, mit Zinksulfat fällbarer N aus 100 ccm	
			in g	in % des Gesamt-N
I	1,019	0,8210	0,0120	1,46
II	1,012	0,6262	0,0096	1,54
III	1,020	0,8176	0,0085	1,32
IV	1,016	0,7607	0,0109	1,44
V	1,022	1,0116	0,0151	1,49
VI	1,020	0,9443	0,0149	1,48
VII	1,017	0,6697	0,0095	1,42

Tabelle IV.
Carcinomharn.

Nr.	Diagnose	Spez. Gewicht	Gesamt-N (in 100 ccm) in g	Nach Entfernung der Phosphorsäure, mit Zinksulfat fällbarer N aus 100 ccm	
				in g	in % des Gesamt-N
I	Mammakrebs	1,010	0,3250	0,0119	3,67
II	Kehlkopfkrebs	1,015	0,5590	0,0115	2,10
III	Uteruskrebs	1,010	0,4427	0,0151	3,42
IV	Mammakrebs	1,008	0,2130	0,0078	3,68
V	Magenkrebs	1,012	0,4054	0,0156	3,84
VI	Rectumkrebs	1,018	0,7828	0,0335	4,28
VII	Uteruskrebs	1,014	0,6284	0,0234	3,72
VIII	Magenkrebs	1,012	0,4386	0,0191	4,35

Tabelle V.
Normaler menschlicher Harn.

Nr.	Spez. Gewicht	Gesamt-N (in 100 ccm) in g	Nach Entfernung der Phosphorsäure, mit Zinkchlorid fällbarer N aus 100 ccm	
			in g	in % des Gesamt-N
I	1,022	1,0324	0,0142	1,38
II	1,015	0,7812	0,0119	1,52
III	1,018	0,9688	0,0132	1,36
IV	1,016	0,8276	0,0120	1,45
V	1,020	0,9834	0,0132	1,34
VI	1,016	1,0124	0,0150	1,48

Tabelle VI.
Carcinomharn.

Nr.	Diagnose	Spez. Gewicht	Gesamt-N (in 100 ccm) in g	Nach Entfernung der Phosphorsäure, mit Zinkchlorid fällbarer N aus 100 ccm	
				in g	in % des Gesamt-N
I	Mammakrebs	1,010	0,3846	0,0119	3,08
II	Uteruskrebs	1,017	0,4819	0,0181	3,76
III	"	1,015	0,5072	0,0166	3,28
IV	Rectumkreb	1,020	0,8824	0,0304	3,45
V	Kehlkopfkreb	1,020	0,5446	0,0124	2,28
VI	Magenkreb	1,018	0,6040	0,0286	4,74

Bei dem Zinksulfatverfahren schwankt die fällbare Stickstoffausscheidung in Tabelle III bei Gesunden von 1,32—1,54%, der Mittelwert betrug 1,45 des Gesamt-N; in Tabelle IV betrug dagegen bei Carcinomatösen die Schwankung 2,10—4,35; der Mittelwert war 3,63% des Gesamt-N.

Bei dem Zinkchloridverfahren schwankt die fällbare N-Ausscheidung bei Gesunden in Tabelle V von 1,36—1,52%, der Mittelwert ist 1,42% des Gesamt-N; bei Carcinomatösen in Tabelle VI von 2,28—4,74%, der Mittelwert ist 3,4% des Gesamt-N. Wie bei dem Bleisubacetatverfahren, so hat auch hier der Maximalwert des Gesunden niemals den Minimalwert des Carcinomatösen erreicht.

Um die Methode möglichst einfach und klinisch leicht anwendbar zu gestalten, wurde nun auch der Harn, ohne die Phosphorsäure zu entfernen, mit Natriumcarbonat schwach alkalisiert, dann direkt dem Harn 10%ige Zinklösung zugesetzt, filtriert, nachgewaschen usw. Diese Methode nenne ich jetzt «direkte Methode», dagegen die vorher phosphateentfernende Methode «Baryt-Verfahren».

Nach der direkten Methode habe ich einige Zehntel Prozente höhere Werte bekommen, als nach dem Barytverfahren. Doch waren diese Werte durch die ganzen Reihen von normalem Harn oder Carcinomharn immer konstant.

Tabelle VII.
Normale Menschenharn.

Nr.	Spez. Gewicht	Gesamt-N (in 100 ccm) in g	Nach der direkten Methode mit Zinksulfat fällbarer N aus 100 ccm	
			in g	in % des Gesamt-N
I	1,019	0,8210	0,0140	1,70
II	1,014	1,1152	0,0201	1,80
III	1,025	1,1026	0,0185	1,68
IV	1,008	0,5324	0,0091	1,71
V	1,015	0,9432	0,0158	1,68
VI	1,020	0,9814	0,0179	1,82

Tabelle VIII.
Carcinomharn.

Nr.	Diagnose	Spez. Gewicht	Gesamt-N (in 100 ccm) in g	Nach der direkten Methode mit Zinksulfat fällbarer N aus 100 ccm	
				in g	in % des Gesamt-N
I	Mammakrebs	1,010	0,3250	0,0151	4,65
II	Kehlkopfkrebs	1,015	0,5590	0,0142	2,53
III	Uteruskrebs	1,010	0,4427	0,0178	4,02
IV	Mammakrebs	1,008	0,2130	0,0088	4,15
V	Magenkrebs	1,012	0,4054	0,0183	4,51
VI	Rectumkrebs	1,018	0,7828	0,0377	4,82
VII	Uteruskrebs	1,014	0,6284	0,0271	4,31
VIII	Magenkrebs	1,012	0,4386	0,0225	5,12

Tabelle IX.
Carcinomharn.

Nr.	Diagnose	Spez. Gewicht	Gesamt-N (in 100 ccm) in g	Nach der direkten Methode mit Zinkchlorid fällbarer N aus 100 ccm	
				in g	in % des Gesamt-N
I	Mammakrebs	1,010	0,3250	0,0148	4,55
II	Kehlkopfkrebs	1,015	0,5590	0,0154	2,76
III	Uteruskrebs	1,010	0,4427	0,0183	4,14
IV	Mammakrebs	1,008	0,2130	0,0077	4,08
V	Magenkrebs	1,012	0,4054	0,0180	4,43
VI	Rectumkrebs	1,018	0,7828	0,0370	4,73
VII	Uteruskrebs	1,014	0,6284	0,0274	4,36
VIII	Magenkrebs	1,012	0,4386	0,0227	5,18

Nach der direkten Methode ergab sich der Mittelwert bei normalem Harn 1,73%, bei Carcinomharn dagegen 4,26% (mit $ZnSO_4$) oder 4,28% (mit $ZnCl_2$). Bei Gesunden schwankt der Wert für den fällbaren N innerhalb sehr kleiner Grenzen von 1,68—1,82% des Gesamt-N. Bei Krebskranken betragen diese Grenzen 4,02—5,18%, einen Fall von Kehlkopfkrebs ausgenommen, in dem nur 2,76% gefunden wurden. Dieser Minimalwert liegt aber immer noch höher als der Maximalwert beim Gesunden.

Sehen wir die Zahlen der übrigen Tabellen durch, so finden wir im allgemeinen einen etwas höheren Wert bei direkter Methode als bei dem «Barytverfahren». Um zu sehen, woher diese Differenz zwischen den beiden Methoden kommt, habe ich bei demselben Harn gleichzeitig unter denselben Verhältnissen beide Verfahren angewandt und den bei dem Barytverfahren ausgefallenen Phosphatniederschlag ganz genau, bis kein Harnstoff mehr enthalten war, ausgewaschen und dann den Stickstoff in demselben nach Kjeldahl bestimmt. Dieser Phosphatniederschlag erwies sich jedesmal etwas stickstoffhaltig, allerdings war der Gehalt an Stickstoff nicht groß genug, um die Differenz zwischen beiden Verfahren zu erklären, doch

erreichte die Summe des Phosphatniederschlags-N und fällbaren Stickstoffes nach dem Barytverfahren fast die fällbare Stickstoffmenge nach der direkten Methode.

Bei der direkten Methode fällt natürlich gleichzeitig Zinkphosphat aus: der Niederschlag ist daher viel voluminöser und der Harnstoff dementsprechend viel schwerer auszuwaschen.

Um die Resultate beider Verfahren zu vergleichen, ist die nächste Tabelle aufgestellt.

Tabelle X.
Carcinomharn.

Nach direkter Methode und Barytverfahren mit Zinksulfat fällbarer N und N im Phosphatniederschlag.

Nr.	Diagnose	Spez. Gewicht	Fällbarer N		C N in Phosphat- nieder- schlag in % ¹⁾	Summe von B + C
			A Nach direkter Methode in %	B Nach Baryt- verfahren in %		
I	Uteruskrebs	1,010	4,02	3,42	0,51	3,93
II	Mammakrebs	1,008	4,15	3,68	0,46	4,14
III	Magenkrebs	1,012	4,51	3,84	0,43	4,27
IV	Rectumkrebs	1,018	4,82	4,28	0,51	4,79
V	Uteruskrebs	1,014	4,31	3,72	0,46	4,18
VI	Magenkrebs	1,012	5,12	4,35	0,53	4,88

Mit Zinkacetatlösung (10%) ergab sich auch der fällbare N beim Gesunden nach dem Barytverfahren im Durchschnitt von 4 Versuchen zu 1,22% (schwankend von 1,54—1,08%) des Gesamt-N. Also ist es auch möglich, bei dem Verfahren Zinkacetat anzuwenden.

Zusammenfassung.

1. Die Quantität des durch die angewendeten Metallsalze fällbaren N des Harns ist bei Carcinomkranken ungefähr doppelt so groß als bei gesunden Menschen. Diese Vermehrung ist auf die Stoffwechselstörung bei der genannten Krankheit zurückzuführen, deren eigentliche Natur noch unbekannt ist. Ob diese

¹⁾ D. h. in Prozenten des Gesamt-N.

eigentümliche Stoffwechselstörung für das Carcinom charakteristisch ist, oder auch bei anderen schweren Erkrankungen vorkommt, ist heute mangels einschlägiger Untersuchungen noch nicht zu sagen. Aber auch wenn es sich zeigen sollte, daß diese eigentümliche Stoffwechselstörung nicht auf das Carcinom beschränkt ist, wird die Untersuchung des Harns nach den geschilderten Methoden, am einfachsten durch direkte Fällung mit Zinksulfat oder Zinkchlorid, zur Stellung der Carcinomdiagnose beitragen können.

2. Der fällbare Stickstoff ist bei normalem Menschenharn nach dem Barytverfahren im Mittelwert ca. 1,3% (Maximalwert ca. 1,5%), bei Carcinomharn dagegen ca. 3% des Gesamt-N. Aber bei letzterem ist er manchmal höher als 3%, nämlich bis 5% des Gesamt-N oder noch etwas darüber.

3. Nach dem «direkten» Verfahren beträgt der fällbare N beim Gesunden im Mittelwert ca. 1,7%, beim Carcinomatösen dagegen ca. 4% (oder mehr) des Gesamt-N.

4. Sowohl beim Barytverfahren als auch bei der direkten Methode hat der Maximalwert beim Gesunden in keinem Falle den Minimalwert beim Carcinomatösen erreicht.

5. In jeder beliebigen Portion des Harns zu verschiedenen Zeiten des Tages war die Relation des fällbaren Stickstoffes zum Gesamtstickstoff immer dieselbe.

6. Für klinische Zwecke empfehle ich die direkte Methode, obwohl der Wert des fällbaren N etwas höher ist als nach dem anderen Verfahren, weil sie einige Stunden schneller zum Resultat führt.

Schließlich noch einige Worte über die Natur des Zinkniederschlages.

Es versteht sich von selbst, daß es sich bei demselben nicht um die Zinkverbindung eines chemischen Individuums handeln konnte, sondern eines Gemisches. Zur Orientierung wurde der mit Alkohol und Äther gewaschene, dann bei 105 bis 110° bis zur Gewichtskonstanz getrocknete Zinkniederschlag, der aus normalem menschlichem Harn nach Fällung mit Barytmischung und Entfernung des überschüssigen Baryts durch CO₂ durch Fällung mit Zinkchlorid erhalten war, analysiert.

Zu den Analysen dienten 6 Präparate, die im folgenden mit I, II usw. bezeichnet sind. Von I und II wurden vollständige Analysen ausgeführt, von III, IV, V, VI nur Stickstoff, Zink und Schwefel bestimmt. Für die Stickstoffbestimmung schien die Kjeldahl-Methode ausreichend: die Schwefelbestimmung geschah mit einem Gemisch von Natriumsuperoxyd und Kaliumnatriumcarbonat mit der Modifikation von Neumann-Meinertz¹⁾ unter Anwendung einer Spiritusflamme. Die S-Bestimmungen verliefen ganz glatt.

I. 0,1441 g gaben 0,1268 CO₂ und 0,0294 H₂O = 24,0% C und 2,28% H.

II. 0,204 g gaben 0,1885 CO₂ und 0,045 H₂O = 25,2% C und 2,50% H.

Zusammenstellung der Analysenzahlen in Prozenten.²⁾

Nummer des Präparates	C	H	N	S	Zn
I	24,00	2,28	14,85	0,63	25,52
II	25,20	2,50	14,39	0,76	26,0
III	—	—	15,36	0,79	24,94
IV	—	—	14,89	0,67	25,54
V	—	—	15,60	0,67	24,98
VI	—	—	15,10	0,69	24,82
Mittel:	24,60	2,39	15,03	0,70	25,3

Die Analysenzahlen weichen, wie zu erwarten war, einigermaßen voneinander ab, aber doch nicht gerade übermäßig. Der Sauerstoffgehalt würde sich zu 31,98% berechnen.

Für die zinkfreie Substanz berechnet sich danach folgende prozentische Zusammensetzung:

C 32,93 H 3,20 N 20,12 S 0,93 O 42,82.

Die Zusammensetzung weicht sehr wesentlich von der

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 43, S. 37 (1904/05).

²⁾ Von der Mitteilung der Originalzahlen für N, ZnO und BaSO₄ ist der Raumerparnis halber abgesehen worden.

von Bondzynski, Dombrowski, Panek, Browinski¹⁾ für die verschiedenen Oxyproteinsäuren unmittelbar ab, mehr noch von der Uroferrinsäure Thieles²⁾).

Es genügt, um dieses zu zeigen, auf den Kohlenstoffgehalt der betreffenden Säuren hinzuweisen. In Prozenten enthält Kohlenstoff: Oxyproteinsäure 39,62, Antoxyproteinsäure 43,21, Alloxyproteinsäure 41,35, Urochrom 43,09, Uroferrinsäure 45,45.

Der niedrige C-Gehalt machte den Verdacht rege, daß der Zinkniederschlag außer dem Zink noch andere anorganische Körper enthalten möchte, obwohl nach der Darstellung nicht abzusehen war, worin dieselben bestehen könnten. Dieser Verdacht bestätigte sich, es ergab sich aber außerdem, daß der Niederschlag Harnsäure in nicht unerheblicher Quantität enthält.

Zur Untersuchung wurde eine Quantität des Zinkniederschlages in Essigsäure unter Erwärmen gelöst, das Zink aus der Lösung durch anhaltende Behandlung mit H_2S entfernt, die Lösung eingedampft. Zufällig blieb die eingedampfte Lösung bis zum nächsten Tage stehen; es hatte sich Harnsäure in nicht unerheblicher Quantität ausgeschieden. Die abfiltrierte Lösung gab beim Eindampfen und Veraschen einen weißen Rückstand, der sich als Baryumphosphat mit Spuren von der Fällung entgangenem Zink erwies. Der Aschengehalt der (fast) zinkfreien Substanz ergab sich in einem Falle zu nicht weniger als 24%. Lösliche Salze waren in der Asche nicht oder nur in minimalen Spuren nachweisbar.

Da sich beim Eindampfen Harnsäure ausgeschieden hatte, so läßt sich eine Berechnung des Kohlenstoffgehaltes der aschefreien Substanz unter Zugrundelegung des Aschengehaltes nicht ausführen, außerdem ist anzunehmen, daß derselbe an Quantität wechseln wird.

Die weitere Untersuchung muß der Zukunft überlassen bleiben, jedenfalls aber ist an der Erhöhung der relativen Stickstoffzahl in den Carcinomfällen, berechnet aus dem N-Gehalt der Zinkniederschläge, die Harnsäure wesentlich beteiligt.

¹⁾ Ber. d. d. chem. Gesellsch., Bd. 35, S. 2959 (1902). — Diese Zeitschrift, Bd. 46, S. 84 u. 92 (1905) und Bd. 58, S. 134 (1908/09).

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 37, S. 251 (1902/03).

Ich bemerke noch, daß von der Fällbarkeit der Harnsäure durch Zinksalze bisher nichts bekannt war.

Die Untersuchung von O. Groß und M. Reh¹⁾ «Über einen Harnbefund bei Carzinomatösen» konnte nicht mehr berücksichtigt werden.

Zum Schluß sei es mir gestattet, Herrn Geh. Med.-Rat Prof. E. Salkowski für die Überweisung dieser Arbeit, sowie für seine freundliche Unterstützung bei der Ausführung derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

¹⁾ Medizinische Klinik, 1911, Nr. 20.