Harneisen und Nierenfunktion.

Von

Rudolf Ehrenberg und Alfred Karsten.

(Aus dem Physiologischen Institut Göttingen.)

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. September 1921).

Seit längerer Zeit ist bekannt und durch eine größere Zahl von Untersuchern erhärtet, daß in der Eisenbilanz des Menschen und einiger Versuchstiere das Harneisen fast gar keine Rolle spielt. Weitgehende Variationen in der Eisenzufuhr, sei es organisch oder anorganisch gebundenen Eisens, spiegeln sich im Harn nicht nur nicht wieder, sondern, wie Gottlieb beobachtet hat, es kann sogar lange fortgesetzte gesteigerte Eisenzufuhr mit Herabminderung des Harneisens einhergehen. Vielleicht macht das im Hämoglobinkomplex gebundene Eisen eine Ausnahme, wenigstens ist W. Hueck (Diss. Rostock 1905) dieser Meinung, freilich werden wir sehen, daß die vermehrte Eisenausscheidung bei gesteigertem Blutzerfall, bei Anämien, Verbrennungen usw. nach unseren Befunden eine andersartige Deutung näherlegt.

Auf die Literatur hier näher einzugehen erübrigt sich, sie ist in Erich Meyers Abhandlung im 5. Bande der Ergebnisse der Physiologie bis 1905 berücksichtigt, die neueren Untersuchungen bringen nichts wesentlich Neues hinzu. Alle neuere Untersucher ¹⁾ — die älteren bleiben wegen der unentwickelten Methodik außer Betracht — geben als Mittelwert der Eisenausscheidung im Harn 1 mg pro Tag an und finden, außer in den weiter unten zu besprechenden pathologischen Fällen, nur geringe Schwankungen um diesen Tageswert, so daß z. B. v. Wendt ²⁾ in seinen Salzbilanztabellen des Harnes einfach immer 1 mg für das Eisen einsetzt. Alle Untersucher stimmen ferner darin überein, daß das Eisen im Harn niemals direkt mit den Eisenreagenzien nachweisbar, sondern zum kleinen Teil locker, zum größten Teil fest gebunden ist und erst nach der Veraschung bestimmbar wird.

Den nachfolgenden Untersuchungen lag folgende Erwägung zugrunde: da einerseits immer und in relativ gleichbleibender Menge Eisen im Harn auftritt, andererseits die Eisenzufuhr keine Veränderung dieser Menge bewirkt, das den Körper verlassende Eisen also diesen

¹⁾ O. Wolter, Bioch. Zeitschr. **24**, 108. 1910.

²⁾ G. v. Wendt, Skand. Arch. f. Physiol. **17**, 211. 1905.

Weg nicht nimmt, so stammt vielleicht das Harneisen gar nicht aus dem Gesamtorganismus, sondern nur aus dem Eigenstoffwechsel der Niere, oder aber: selbst wenn es unmittelbar dem Blute entstammt, so scheidet die Niere es nicht nach Maßgabe des Angebotes aus, sondern auf Grund anderer in ihrer Tätigkeit selbst begründeter Bedingungen. Wir wollen gleich bemerken, daß uns von diesen beiden Möglichkeiten die erste als die wahrscheinlichere erscheint. Wie dem aber auch sei, in beiden Fällen war zu erwarten, daß die Art und Intensität der Nierenleistung sich von Einfluß auf die Menge des Harneisens erweisen würde.

Die Untersuchungen haben nun diese Annahme in so völliger Eindeutigkeit bestätigt, daß sie trotz der einstweiligen Beschränkung auf zwei Versuchspersonen als gesichert angesehen werden und die Harneisenbestimmung als Indikator der Nierenfunktionsprüfung angesprochen werden kann.

Als Methode der Eisenbestimmung diente die von A. Neumann in der speziellen Ausführung von R. Hanslian (Abderhaldens Handbuch der bioch. Arbeitsmethoden Bd. 6, 1912), wobei als einzige Abweichung die Menge des zur Titration verwandten Jodkalis nach entsprechenden Vergleichsversuchen aus finanziellen Gründen verringert wurde. Eine ausführliche Beschreibung ist also nicht vonnöten. Es wurden in jedem Falle von der Säureveraschung (einschließlich) an Doppelbestimmungen gemacht, mehrfache ganz durchgeführte Blindversuche sicherten gegen Fehler durch eisenhaltige Reagenzien, der Titer der Thiosulfatlösung wurde jedesmal bestimmt. Die bei den kleineren Eisenmengen prozentualiter natürlich größeren Differenzen zwischen den beiden Doppelbestimmungen (maximal 0.2 ccm Thiosulfatlösung) kommen gegenüber den gefundenen Unterschieden zwischen den verschiedenen Tagesharnen nicht im entferntesten in Betracht (0.1 mg gegenüber Unterschieden bis zu 6 mg).

Als Versuchsperson diente in der Hauptsache A. K., 28 Jahre, gut mittelgroß, gesund, männlich; nur 3 Versuche wurden als Stichkontrolle der gefundenen Ergebnisse an R. E., 36 Jahre, männlich, übermittelgroß, gesund, ausgeführt.

Die Ernährung und Lebensweise war — abgesehen von speziellen Versuchstagen — im ganzen gleichbleibend, eine genaue Diätregelung wurde, wie die Ergebnisse zeigen mit Recht, nicht für notwendig erachtet. Die Nahrung enthielt gewöhnlich — außer an besonderen Versuchstagen — ca. 80 g Eiweiß, 300–400 g Kohlenhydrat und 60 g Fett und hatte einen calorischen Wert von etwa 2500 Calorien. Die Wasseraufnahme wurde kontrolliert, sie betrug im Mittel $1\frac{1}{2}$ Liter, die Versuche fielen vorzugsweise in die heiße Zeit, die körperliche Betätigung war mäßig.

Der Harn wurde von Morgen zu Morgen gesammelt, leider ward anfangs die Bestimmung des spezifischen Gewichtes unterlassen, sie hat sich aber auch späterhin als ohne Bedeutung für das Verständnis der Resultate erwiesen.

In den ersten 14 Versuchen wurde auch die Harnsäure nach Folin mitbestimmt. Es geschah das deswegen, weil ja die aus der Literatur bekannte Konstanz des Harneisens der Ausdruck einer Gesamtstoffwechselkonstante sein konnte, wie es die Harnsäure bei Berücksichtigung der Purinzufuhr ist. Wenn, wie es Erich Meyer a. a. O. in Erwägung zog, das Harneisen ein Ausdruck des Eisenerfalles im Körper wäre, so dürfte man parallel mit der Vermehrung des Eisens im Harn auch eine gesteigerte Harnsäureausfuhr erwarten. Das war in keiner Weise der Fall und daher wurde die Harnsäurebestimmung weiterhin fallen gelassen. Dagegen wurde später der Harnstoff nach Knoop-Hüfner bestimmt, weil sich aus Versuchen mit Eiweißzulage dessen Kenntnis als wünschenswert ergeben hatte.

Es wäre sehr dankenswert und auch für die Klinik der Niere von Bedeutung, wenn künftige Untersucher des Harneisens Gefrierpunkt und Leitfähigkeit mitbestimmten, leider sind ja die ausführlichen Analysen v. Wendts für uns wertlos, weil er gerade das Eisen nur im Mittelwert einsetzt. Bei unserer Arbeit, die ja nur jene Eingangsfrage beantworten sollte, sahen wir davon ab; der eine von uns (Karsten) wird die Untersuchung an Krankenmaterial fortsetzen.

Die Untersuchungsergebnisse sind in der nebenstehenden Tabelle zusammengestellt.

Ein Blick auf den Stab der Eisenwerte lehrt, daß hier von einem Mittelwert mit naher Gruppierung der einzelnen Werte nicht geredet werden kann, wie kommt es, daß die bisherigen Untersucher trotzdem alle dazu gelangen? Die Antwort ist einfach die: weil sie nur an die Eisenbilanz gedacht haben. Um die Zufuhr genau zu kennen und zu regeln, hielten sie die Diät konstant, sie vermieden gerade alle die Bedingungen, unter denen wir die hohen Eisenwerte erhielten. Jedem wesentlich von dem „Mittelwert“ 1 mg abweichenden Eisenwert in unserer Tabelle entspricht in der Spalte „Besonderheit“ eine Veränderung in der Versuchsführung, die zwar niemals etwas mit Eisenzufuhr oder Eisenerfall zu tun hat, wohl aber immer mit der Tätigkeit der Niere.

Werte von der Größenordnung unserer höheren Werte haben die früheren Untersucher nur in den Harnen von Kranken gefunden und auf durch die Krankheiten (z. B. Diabetes) bedingten gesteigerten Eisenerfall im Körper gedeutet, wir werden sehen, daß sich diese Befunde viel einfacher von der Niere aus deuten lassen.

Nr.	Versuchs- person	Datum	Besonderheit des Versuches	Harn- menge in ccm	Spez. Ge- wicht	Veraschte Harn- mengen in ccm	Gesamt- eisen v. 24 Stdn. in mg	Harn- säure in g	Harn- stoff in g
1	A. K.	5. IV.	—	1300	—	2 × 500	0,616	0,46	—
2	"	8. IV.	ca. 200 g Eiweiß	1370	—	2 × 400	3,856	0,49	—
3	"	10. IV.	—	1160	—	2 × 400	0,616	0,43	—
4	"	11. IV.	—	1020	—	2 × 400	0,887	0,31	—
5	"	14. IV.	Zulage von 3500 ccm Wasser	3580	—	2 × 500	1,12	0,36	—
6	"	15. IV.	Tag nach Wasserzulage	1450	—	2 × 400	2,74	0,39	—
7	"	18. IV.	Natr. salicyl. 4,0	1250	—	2 × 400	0,543	0,99	—
8	"	19. IV.	Tag nach Salicyl	800	—	2 × 200	2,707	0,37	—
9	"	27. IV.	Rel. Hungertag	650	—	2 × 200	0,963	0,44	—
10	"	29. IV.	—	610	—	2 × 200	1,32	0,44	—
11	"	1. V.	—	1450	1015	2 × 500	0,504	0,54	—
12	"	2. V.	—	1125	1020	2 × 400	0,653	0,54	—
13	"	3. V.	—	900	1020	2 × 400	0,97	—	—
14	"	8. V.	—	1100	1020	2 × 400	0,765	0,50	—
15	"	15. VI.	600 ccm sehr starker Kaffee	2500	1010	2 × 400	1,626	0,38	—
16	"	18. VI.	—	530	1025	2 × 200	1,85	—	—
17	"	19. VI.	—	1400	1015	2 × 400	0,56	—	15,96
18	"	20. VI.	Zulage von 10 g NaCl	720	1030	2 × 200	4,61	—	17,85
19	"	27. VI.	—	630	1025	2 × 200	1,52	—	17,56
20	"	28. VI.	ca. 200 g Eiweiß	1500	1015	2 × 400	3,63	—	35,28
21	"	29. VI.	Tag nach dem Eiweiß	1510	1015	2 × 400	2,054	—	25,08
22	"	30. VI.	Zulage von 3500 ccm Wasser	3430	1005	3 × 500	6,994	—	26,25
23	"	11. VII.	Zulage von 10 g NaCl	600	1030	2 × 200	4,216	—	13,87
24	"	17. VII.	Coff. natr. beuz.	1650	1015	2 × 400	2,1	—	17,67
25	"	22. VII.	4 × 20 Tr. acid hydrochlor.	1675	1015	2 × 300	2,99	—	16,86
26	"	10. VIII.	Na bicarbon. 5,0	700	1028	2 × 300	1,256	—	17,25
27	R. E.	13. VII.	—	780	1030	2 × 300	1,597	—	21,65
28	"	14. VII.	ca. 200 g Eiweiß	1500	1025	2 × 300	3,858	—	29,52
29	"	15. VII.	—	1675	1015	2 × 300	0,976	—	21,8

Sehen wir zunächst von den „besonderen“ Tagen ab, worunter häufig auch die Tage nach einer „Besonderheit“ zu rechnen sind, so finden wir vierzehn Werte, die sich nun in der Tat um das Mittel von 1 mg gruppieren. Aber eine beliebige Gruppierung ist es doch nicht. Ordnet man nämlich, wie es in Abb. 1 geschehen ist, diese Werte den zugehörigen Harnmengen zu, so ergibt sich ein annähernd geradliniger Verlauf von 0,5 mg bei 1000 ccm zu 1,9 mg bei 500 ccm, die Eisenmenge steigt also mit sinkender Harnmenge, und zwar nimmt sie im Durchschnitt auf 100 ccm Abfall um 0,15 mg zu. Daß wir darin einen Ausdruck der Konzentrierungsarbeit haben, das bezeugt noch Versuch 9: er ist der Wert eines relativen Hungertages — etwa die Hälfte der Nahrung an Calorien und Eiweiß — und hat einen um ca. 0,3 mg niedrigeren Betrag als seiner Harnmenge von nur 650 ccm entsprechen sollte, es gab eben weniger auszuschcheiden und entsprechend weniger zu konzentrieren.

In diesen Versuchen war offenbar nur das Wasser die Variable und — wie die Gesamtheit der Versuche lehrt — das Eisen variiert mit jeder Variablen unter den Hauptkomponenten des Harnes, man wird unmittelbar aus dem Eisengehalt schließen dürfen, daß eines oder mehreres im Harne variiert hat. Daß die Variable „Wasser“ sich auch noch auswirkt, wenn andere Bedingungsänderungen auf die Eisenmenge Einfluß ausüben, zeigt Abb. 2: auch hier haben wir trotz der großen Verschiedenheiten in den jeweiligen besonderen Bedingungen einen ähnlichen Gang der Werte mit dem abnehmenden Wassergehalt wie in Abb. 1, nur die Kurve als Ganzes erscheint in den Bereich höherer Eisenwerte verschoben. Einzig der Wert vom Versuch 22, der höchste

Abb. 1.

überhaupt gefundene, fällt ganz heraus, da er bei einer Harnmenge von 3500 auftritt; weshalb er so viel höher ist als in dem ersten Wasserdilutionsversuch (Nr. 5) ist nicht anzugeben, freilich zeigt dafür der auf Versuch 5 folgende normale Tag einen Anstieg des Eisenwertes auf mehr als das Doppelte von 5. Daß überhaupt bei Verdünnungen über eine mittlere Lage hinaus wieder höhere Eisenwerte auftreten, erscheint ja im Hinblick auf die osmotische Arbeit nur plausibel, wenn man das Eisen als einen Leistungsmesser der Niere ansehen darf. Und daß man das darf, dafür sprechen auch alle die Befunde an den besonderen Versuchstagen. Es ist ja nicht etwa nur die diuretische Wirkung, sichtbar an vermehrter Harnflut, die sich in der Eisenmenge widerspiegelt, es ist jede Art von vermehrter Tätigkeit und jede Umstellung, die sich so auswirkt. Häufig ist der auf den Eingriff folgende Tag noch mitbetroffen, ja gelegentlich zeigt er erst den stärksten Anstieg, so in dem erwähnten Wasserversuch und bei Natrium salicylicum, in welch

letzterem Falle die am Versuchstage eingetretene Veränderung sich in dem hohen Harnsäurewert schon erweist.

Sehr stark war die Wirkung des Kochsalzes bei durch Flüssigkeitsbeschränkung niedrig gehaltener Harnmenge, ferner sei auf den Einfluß der Säurezufuhr — viermal 20 Tropfen Ac. hydrochlor. dil. offic. im Laufe des Tages — hingewiesen, der dabei abgesonderte Harn verbrauchte zur Neutralisation auf 100 cem 23,5 cem $\frac{n}{10}$ NaOH.

Im übrigen sei auf die Tabelle verwiesen, es ist sehr erwünscht, die Befunde an einem größeren Material und bei reichlicher Variation

Abb. 2.

der Bedingungen zu vermehren, zur Beantwortung unserer Fragestellung dürften die vorliegenden genügen, zumal die früheren Befunde an Harnen von Kranken, soweit die mitgeteilten Daten eine Beurteilung der Nierentätigkeit zulassen, gut dazu stimmen. Besonders die von A. Neumann und A. Mayer mitgeteilten Eisenwerte von Diabetikern zeigen deutlich die Wirkung einerseits der Zuckerausscheidung, andererseits der Harnmenge, wie auch den Untersuchern schon aufgefallen war, von ihnen aber auf Vorgänge im Körperinneren gedeutet wurde. Sehr deutlich geht daraus auch der mächtige Anstieg des Eisens bei Harnmengen über 3000 cem hervor, der den Einfluß des Zuckers überlagert.

Läßt sich nun aus diesen Ergebnissen etwas für die Theorie der Harnsekretion folgern?

Es liegt nahe, an die durch O. Warburg aufgeklärte Rolle des Eisens bei den Oxydationen einerseits sowie an die von Barcroft ermittelten Abhängigkeiten des Sauerstoffverbrauches der Niere von der Diurese und den Ausscheidungsstoffen andererseits zu denken. Man würde dann zu der Annahme neigen, daß das ja so fest gebundene Harneisen den Harnkolloiden, deren Bedeutung Lichtwitz hervorgehoben hat, zugehören könnte, und daß diese den Nierenzellen entstammen. Der Wert der täglichen Eisenmenge erscheint dann auf den ersten Blick allerdings reichlich hoch, denn nach Magnus-Levy (H. S. 24, S. 373) beträgt der gesamte Eisengehalt der Nieren nur etwa 50 mg. Demgegenüber ist aber die allen Untersuchern, die an Tieren Versuche mit Nierengiften gemacht haben, bekannte erstaunlich rasche Regeneration der Nierenepithelien hervorzuheben, die den Gednken nahelegt, daß es sich dabei um einen physiologischen Vorgang handeln könnte. Und andererseits besteht, wie u. a. O. Wolter hervorhebt, ein unmittelbarer Übergang von Steigerung der Eisenausscheidung im Harn zu Nierenschädigungen.

Diese Überlegungen weiter zu verfolgen wäre verfrüht, als Ergebnis der Untersuchungen bleibt zu resümieren:

Die Harneisenmenge ist ein Maß der Gesamtfunktion der Nieren. Bei gleichförmiger Ausscheidung entspricht sie der Konzentrierungsleistung der Nieren, sie wird daneben gesteigert durch jede Veränderung oder Vermehrung der Ausscheidung. Als Ausscheidungsstoff wirkt auch das Wasser bei größerer Harnflut.