

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität in Wien.
(Vorstand: Hofrat Prof. Dr. C. v. Noorden.)

Eine Schwefelreaktion im Harn Krebskranker.

Von Hugo Salomon und Paul Saxl.

In zwei früheren Mitteilungen¹⁾ berichteten wir über eine in der Gruppe des Neutralschwefels des Harnes sich abspielende Reaktion, deren positiver Ausfall bei zahlreichen Krebskranken und nur ganz vereinzelten andersartigen Erkrankungen vorkam; negativ fiel die Reaktion bei fast allen Nichtkarzinomtösen und in etwa 30 % der untersuchten Krebsfälle aus.

Die Reaktion beruht auf dem qualitativen Nachweis eines dem Neutralschwefel angehörigen Harnbestandteiles, dessen Schwefel durch gelinde Oxydation mit Wasserstoffsperoxyd abspaltbar ist und als Baryumsulfat nachgewiesen wird. In erheblicher Menge fanden wir diesen Körper bzw. seinen Schwefel fast nur bei Krebskranken und verwendeten daher den Nachweis dieses Schwefels für diagnostische Zwecke.

Die Ausführung dieser Schwefelreaktion, wie wir sie in unseren früheren Mitteilungen handhabten, war in den Hauptzügen folgende: 150 ccm eiweißfreien Harnes wurden mit 100 ccm Wasser verdünnt und mit 150 ccm der Baryumsalzmischung (nach Salkowski) versetzt, filtriert; 300 ccm Filtrat wurden mit 30 ccm Salzsäure (spezifisches Gewicht 1,12) versetzt, $\frac{1}{4}$ Stunde auf dem Asbestnetz gekocht und dann auf dem Wasserbade belassen, bis der Niederschlag sich klar abgesetzt hat (stets bedeckt mit einem Trichterchen), besonders sorgfältig filtriert (s. die Originalarbeit) und dann 200 ccm des Filtrates mit 3 ccm Perhydrol $\frac{1}{4}$ Stunde auf dem Asbestnetz erhitzt, in ein Spitzglas gegossen, worauf nach 4—7 Stunden bei positivem Ausfall der Reaktion ein durch Farbstoffe verunreinigter Niederschlag von Baryumsulfat sich zu Boden setzte. — Niederschläge, die später auftraten, hielten wir nicht für charakteristisch.

Wir haben seit unseren ersten Mitteilungen wieder eine größere Anzahl von Fällen untersucht:

Es fielen positiv aus (die Fälle sind einzeln mit der Diagnose angeführt):

Je ein Fall von Carcinoma intestini crassi; Carcinoma vesicae felleae; Carcinoma intestini; Carcinoma pancreatis (moribund); Karzinommetastasen nach operativ entferntem Uteruskarzinom; Carcinoma ventriculi (?); ferner Phthisis pulmonalis mit Kreosottherapie (!); Phthisis pulmonalis.

Es fielen negativ aus:

Je ein Fall von Emphysema pulmon. mit Stauungsleber; Morbus Basedowii; Phthisis pulmon.; Tuberculosis intest.; Sepsis; Gelenkrheumatismus; Neurosis ventriculi; Anaemia gravis; Tabes; Typhus; Cirrhosis hepatis; gesunder Mann; Hyperemesis gravid.; Vitium cordis; Ulcus ventriculi; Phthisis; Nephritis chron.; Sepsis; Pneumonie; Vitium cordis; Neurosis ventriculi; Enteritis gravis; Gelenkrheumatismus (Salizyltherapie); Cirrhosis hepatis; Ulcus ventriculi; Neurosis ventriculi; Phthisis pulmon. subcuta; multiple Skle-

¹⁾ Wiener klinische Wochenschrift 1911, S. 449 und Beiträge zur Karzinomforschung, herausgegeben von H. Salomon, 1911, H. 3.

rose; Cholelithiasis; Ulcus ventriculi; Neurosis ventriculi; Phthisis pulmon.; Lungenabszeß (fragl. Lungenkarzinom); Carcinoma oesophagi; Karzinom der Wirbelsäule (Metast. post operationem).

Fraglich fielen aus: Je ein Fall von Typhus abdominalis; Carcinoma oesophagi.

Es ergaben sich demnach die gleichen Verhältnisse wie in unseren früheren Mitteilungen: Von den Karzinomfällen war die große Mehrzahl positiv; von den Normalen der weit-aus größte Teil negativ.¹⁾

Unterdessen waren einige Nachprüfungen unserer Befunde erschienen [Arzt²⁾, Kaldeck³⁾ und Pribram⁴⁾], die alle im Prinzip das Vorhandensein der mit Wasserstoffsperoxyd in geringer Konzentration oxydierbaren Neutralschwefelfraktion bestätigten. Die diagnostische Verwendbarkeit der Reaktion erwies sich in den Fällen von Arzt als vollkommen gut; in den Fällen von Kaldeck und Pribram ließ sie jedoch manches zu wünschen übrig.

Diese Arbeiten — namentlich der beiden letztgenannten Autoren — belehrten uns, daß der oben skizzierten Ausführung unserer Reaktion namentlich zwei Momente anhafteten, deren Einhaltung gewisse Schwierigkeiten bot und die vielleicht eine größere subjektive Erfahrung in der Ausführung der Reaktion voraussetzten. Erstens die oben erwähnte Filtration nach Ausfällung der Aetherschwefelsäuren und zweitens die Einhaltung eines bestimmten Zeitpunktes zur Feststellung des ausgefallenen Niederschlages, da uns später auftretende Niederschläge nicht als charakteristisch erschienen.

Eine relativ geringe Veränderung der Methodik führte uns zu dem Ziele, die beiden Schwierigkeiten bietenden Momente auszuschalten. Wir entfernten die anorganischen und organischen Sulfate nicht mehr in der oben geschilderten, sondern in anderer, der ebenfalls von Salkowski angegebenen und allgemein bekannten und geübten Weise. Dieser Vorgang hat sich als für unsere Reaktion wesentlich zweckmäßiger erwiesen. Die oben erwähnte Filtration wird hier wesentlich einfacher; das durch die Wasserstoffsperoxyd-Oxydation gebildete Baryumsulfat fiel nach 12—24 Stunden gut aus; die nachträglichen Niederschläge traten nicht oder doch nur in ganz geringer Menge auf. Ferner wurde die Reaktion durch diese Art der Ausführung wesentlich vereinfacht.

Für den Geübten ist die Ausführung unserer Reaktion vollkommen leicht und einfach; dennoch sei es gestattet, mit aller Ausführlichkeit unser Vorgehen zu beschreiben, mit Rücksicht auf die unserer Ansicht nach mögliche klinische Verwendbarkeit der Reaktion und mit Rücksicht darauf, daß es sich um die Gewinnung von Baryumsulfatniederschlägen handelt, denen ja, wie allgemein bekannt, eine gewisse Subtilität des Arbeitens anhaftet.

100 ccm unzersetzten, möglichst der Tagesmenge entnommenen Harnes werden filtriert, das spezifische Gewicht wird bestimmt und sorgfältig mit der Ferrozyankaliumprobe auf die Anwesenheit von Eiweiß untersucht; ist die Ferrozyankaliumprobe auch nur schwach positiv, wird der Harn aufgekocht, nach dem Kochen mit einigen Tropfen verdünnter Essigsäure versetzt und möglichst klar filtriert. — Diese Harnmenge wird in einem 400—500 ccm fassenden Becherglas mit 10 ccm Salzsäure vom spezifischen Gewicht 1,12 versetzt und auf dem Asbestnetz bis knapp zum beginnenden Sieden, also bis zum ersten Aufsteigen der Blasen erhitzt. Sodann wird die Flamme sofort entfernt. — Gleich darauf werden 200 ccm siedend heißes Wasser und danach 10 % ige Baryumchloridlösung zugesetzt, und zwar bei einem spezifischen Gewichte des Harnes unter 1020 10 ccm der BaCl₂-Lösung⁵⁾, bei einem spezifischen Gewicht über 1020 15 ccm davon; man lasse die BaCl₂-Lösung aus einer Pipette langsam in das Becherglas tropfen. Nun wird das Becherglas mit einem Uhrglas gut bedeckt, auf ein kräftig siedendes Wasserbad gebracht und dort sechs Stunden belassen; nach sechsstündigem Wasserbadaufenthalte läßt man noch 24 Stunden bei Zimmertemperatur den gebildeten Baryumsulfatniederschlag absetzen. —

¹⁾ Zu unserer früheren Statistik ist nachzutragen, daß ein als „positives Karzinom“ mitgeteilter Fall bei der Obduktion die Anwesenheit von Darmgeschwüren nichtkarzinomatöser Natur ergab. —

²⁾ Sitzungsbericht der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien, 17. März 1911. — ³⁾ Wiener medizinische Wochenschrift 1911, H. 24. — ⁴⁾ Wiener klinische Wochenschrift 1911, S. 1235. — ⁵⁾ Wir verwendeten Baryumchlorid Kahlbaum pro analysi. — Man achte darauf, daß die 10prozentige Lösung beim vorherigen Erhitzen nicht konzentriert wird; man erhitze daher in bedecktem Kölbchen.

Hiernach wird durch Barytpapier filtriert. Als solches empfehlen wir ausschließlich das „Barytpapier 311 von Max Dreverhoff in Dresden“. Die Filtration muß mit großer Sorgfalt geschehen. Wir verwendeten Trichter von 6 cm Durchmesser. Man fertige sich aus dem doppelt gelegten Barytpapier ein Filter an, lege dieses aufs sorgfältigste dem Trichter an, befeuchte es gut mit destilliertem Wasser, lasse es zehn Minuten lang stehen (damit sich die Poren mit Wasser vollsaugen) und filtriere dann, ohne den Bodensatz aufzuschütteln; dieser wird überhaupt nicht auf das Filter gebracht, sondern weggegossen und vernachlässigt; sodann filtriere man — ohne Nachwaschen — das ganze Filtrat durch dasselbe Filter nochmals in einen 500-Erlenmeyerkolben, setze 3 ccm Perhydrol Merck dazu und halte in dem Kolben, mit aufgesetztem Trichterchen, $\frac{1}{4}$ Stunde lang im Sieden; man vermeide große Flamme und koche auf dem Asbestnetz; die Flüssigkeit soll auch hier nur ganz wenig verdampfen. Nun gießt man den Inhalt des Kolbens in ein Spitzglas; tritt nach 12—24 Stunden ein die Kuppe des Spitzglases deutlich ausfüllender Niederschlag von durch braunen Farbstoff verunreinigtem Baryumsulfat auf, so ist die Reaktion positiv.

Der Niederschlag muß erheblich sein. Spärliche Niederschläge kommen auch bei negativen Reaktionen vor. Beim Ausführen der Reaktion dürfte es wohl kaum Schwierigkeiten machen, den reichlichen Niederschlag der positiven Reaktion von dem spärlichen der negativen zu unterscheiden. Wir haben bei Anstellung der Reaktion stets gleich beschaffene, 300 ccm fassende, unten spitz zulaufende Spitzgläser, wie man sie zu Sedimentierzwecken verwendet, gebraucht. Füllte der braune Niederschlag die Kuppe dieses Spitzglases aus, so nahmen wir positiven Ausfall, geringere Niederschläge als negativ an. — Zuweilen legt sich der entstehende Niederschlag mehr den Wänden des Spitzglases an. Dann ist es nötig, ihn mit einem Glasstab in die Kuppe des Spitzglases zu schlagen.

Wir nahmen oft Gelegenheit, den ausfallenden Niederschlag auf die Anwesenheit von Baryumsulfat zu untersuchen. Der Niederschlag wurde gut absetzen gelassen; die darüberstehende Flüssigkeit wurde abgegossen, der zurückbleibende Niederschlag mit Alkohol und Aether gewaschen; regelmäßig konnten wir dann Baryumsulfat nachweisen.

In einer größeren Zahl von Fällen hatten wir den bei Anstellung der Reaktion ausfallenden Niederschlag abfiltriert und nach Reinigung mit heißem Wasser, Alkohol und Aether im Platintiegel geglüht und das in ihm enthaltene Baryumsulfat gewogen. Dr. Nagataka Murachi (Tokio) führt auf unsere Veranlassung diese Wägungen gleichzeitig mit Bestimmungen von Gesamtschwefel und Neutralschwefel aus. Diese Zahlen werden in der Biochemischen Zeitschrift veröffentlicht werden.

Die Wägungen des Baryumsulfatniederschlages bei positivem Reaktionsausfall ergaben Dr. Murachi 0,010—0,018 g Baryumsulfat; bei negativem Ausfall der Reaktion fand sich dort, wo ein spurweiser Niederschlag nachzuweisen war, ein Baryumsulfatgehalt von 0,001 bis 0,007 g.

Im Falle diagnostischer Verwendung der Reaktion soll diese der Kontrolle wegen an zwei verschiedenen Tagen bei jedem Patienten ausgeführt werden. — Ueber medikamentöse Beeinflussung der Reaktion fehlen uns ausgedehntere Erfahrungen. Antipyreneinnahme stört die Reaktion, zuweilen auch Kreosot. Wir raten, die zu untersuchenden Patienten frei von jeder Medikation zu lassen.

Es erscheint der Ausfall unserer Schwefelreaktion unabhängig von der Kost, unabhängig davon, ob die gesammelte Tagesmenge oder nur eine Fraktion derselben verwendet wird; ferner unabhängig vom spezifischen Gewicht des Harnes, wenn auch konzentrierte Krebsurine natürlich eine schönere positive Reaktion gaben. Konzentrierte Normalurine hingegen gaben die Reaktion nicht.

Erwähnt sei noch — worauf wir schon in früheren Mitteilungen verwiesen haben — daß wir keine Abhängigkeit weder dieser Reaktion noch der von uns beschriebenen Vermehrung der Oxyproteinsäuren¹⁾ im Harn Krebskranker von Fieber, Anämie, Kachexie etc. gesehen hatten.

Wenig kachektische Individuen gaben häufig eine besonders schöne Schwefelreaktion.

Wir untersuchten 223 Fälle. Wir führen zunächst die 41 untersuchten Karzinomfälle an.

Es fielen positiv aus: Carcinoma ventriculi (9²⁾); Carcinoma oesophagi (2); Carcinoma intestini crassi et recti (5); Carcinoma uteri (3); Gallertkarzinom (des Peritoneums); Carcinoma viar. hepat. (7); skirröser Schrimpfmagen; Bronchialkarzinom.

Schwach positiv fielen aus: Carcinoma coeci; Struma maligna mit Metastasen; Skirrhus mammae incipiens; Carcinoma vesicae felleae.

Fraglich war der Reaktionsausfall: Carcinoma viar. hepat.

¹⁾ Hugo Salomon und Paul Saxl: Beiträge zur Karzinomforschung, H. 2. — ²⁾ Die Zahlen in Klammern bedeuten die Anzahl der untersuchten Fälle der betreffenden Krankheit.

Negativ blieben: Carcinoma ventriculi (2); Drüsenmetastasen nach operativ entferntem Mammarkarzinom (2); Bronchialkarzinom; Carcinoma viar. hepat.

Von 182 Normalfällen blieben negativ: Phthisis pulmon. (18); Miliartuberkulose (1); Meningitis tuberculosa (2); Tuberkulose der Bauchorgane (18); Vitium cordis (12); akuter Gelenkrheumatismus (14); chronischer Gelenkrheumatismus (4); Sepsis (3); Typhus (3); Pneumonie (3); Leukämie; Sklerosis multiplex; Tabes (3); Basedow (4); Nephritis (7); Cholelithiasis (6); Ulcus ventriculi (3); Neurosen (10); Gesunde (2); Hypophysentumor; Addison; Menstruation; Gravide (3); Appendicitis; Bronchitis (3); Icterus cat. (3); Haemophilie; Leberzirrhose (14); Enteritis acuta (4); Enteritis chronica (4); Diabetes mellitus (3); Emphysema pulmonalis; Asthma bronchialis; Lues tert. (2); Sarkom des Beckens (1); Anaemia gravis (1).

Fraglich: Ein Fall von Leberzirrhose.

Positiv je ein Fall von: Diabetes mit Phthisis gravis; Pankreaszyste (möglicherweise maligne); Phthisis pulmonum (möglicherweise Lungenkarzinom); Ulcus ventriculi; Neurosis intestini; Neurosis ventriculi.

Schwach positiv: Meningitis tuberculosa (irrtümlich nicht ent-
eiweißt); Colica mucosa; Colitis ulcerosa.

Fassen wir die untersuchten Fälle tabellarisch zusammen, wobei wir die klinisch nicht sichergestellten Karzinome, bei denen die Reaktion positiv ausfiel, als Fehlfälle einstellen, so ergibt sich:

Es waren von:	Positiv:	Schwach positiv:	Fraglich:	Negativ:
41 Krebskranken	30	4	1	6
182 Nicht-Krebskranken	6	3	1	172

Wir hoffen, daß die zu gewärtigenden Nachprüfungen die diagnostische Verwendbarkeit unserer Befunde bestätigen werden.