

Aus dem Marienhospital in Düsseldorf.  
(Abteilung: Oberarzt Dr. Engelen.)

## Ueber Eiweißproben in der Praxis.

Von Dr. Fr. Engels, Assistenzarzt.

Zu dieser Veröffentlichung veranlaßt mich eine vielfach gemachte Erfahrung, daß unter Umständen die gebräuchlichen Methoden des Eiweißnachweises sehr differente Resultate ergeben und daß insbesondere eine in dem Lehrbuch „Mikroskopie und Chemie am Krankenbett“ von Prof. Dr. Lenhartz, Auflage 1907, angegebene Methode ein von den übrigen öfters abweichendes Verhalten zeigte.

Der Zufall brachte mich auf eine vergleichende Untersuchung der verschiedenen Albumenproben, indem ich an dem Urine desselben Kranken am ersten Tage die Kochprobe, am nächsten die Essigsäure-Ferrocyanalprobe ausführte und beim ersten Versuche das Reagenzglas von Eiweiß starren sah, beim zweiten nur eine eben sichtbare Trübung bemerkte. Seitdem habe ich alle albumenhaltigen Harne, die mir bei unserem großen internen Material zur Verfügung standen, einer eingehenden, oft wochenlang fast täglich vorgenommenen vergleichenden Prüfung mit verschiedenen Proben unterzogen, die mich zu überraschenden Resultaten führte.

Auf Seite 293 des oben genannten Lehrbuches schreibt Lenhartz:

„Die einfache Kochprobe genügt nur bei solchen Harnen als Eiweißreagens, die deutlich sauer sind, da . . . . Es ist daher ratsam, von vornherein Salpetersäure zuzusetzen, die vor der Essigsäure den Vorzug verdient, weil diese schon bei geringem Ueberschuß geringe Eiweißmengen lösen kann.“

Er fährt dann fort: „Man setze daher dem Harne ein Fünftel seines Volumens Salpetersäure zu und koche bis zum Sieden.“

Nach meinen Erfahrungen entgeht einem auf diese Weise eine Reihe von selbst stark eiweißhaltigen Urinen, oder doch man wird mitunter über den wahren Eiweißgehalt getäuscht. In einigen Fällen blieb diese Probe entweder ganz negativ oder ergab doch einen entschieden geringeren Eiweißgehalt als die anderen Proben.

Da nun im Lenhartzschen Lehrbuch nicht gesagt ist, ob konzentrierte oder verdünnte Salpetersäure zugesetzt werden soll — offenbar handelt es sich aber um konzentrierte —, so habe ich auch Vergleichsproben mit verdünnter Lösung gemacht und unter Kontrolle von Lackmuspapier nur soviel Säure zugesetzt, daß die Urine deutlich sauer reagierten. Bei dieser Versuchsanordnung fielen aber erst recht viele Proben negativ aus; ja oft genügten 2—3 Tropfen der verdünnten Lösung, um in stark eiweißhaltigen Urinen einen Ausfall der Eiweißsubstanzen zu verhindern, während beim Kochen mit nachherigem Säurezusatz ein dicker Niederschlag entstand.

Sicherlich verhindert also der vorherige Säurezusatz die Eiweißfällung, und zwar verdient nach meinen Erfahrungen die Salpetersäure keineswegs einen Vorzug vor der Essigsäure, da mit ihr mehr Proben negativ ausfielen als bei vorherigem Essigsäurezusatz.

Ein weiterer Mißstand dieser Versuchsanordnung ist, daß bei manchen positiv ausfallenden Proben sofort beim Sieden eine Braun- bis Schwarzfärbung und Senkung des Niederschlages eintritt, die einer ungefähren Schätzung des Eiweißgehaltes hinderlich ist. In 5 von 29 Fällen genügte es nicht, nur ein Fünftel des Urinvolumens konzentrierter Salpetersäure zuzusetzen, um eine Fällung zu erzielen, sondern es bedurfte zu diesem Zwecke etwa  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$  des Urinvolumens.

Wie sehr es auf das Konzentrationsverhältnis der beiden Flüssigkeiten ankommt, ersieht man aus folgendem:

Setzt man zu einem stark eiweißhaltigen Urin tropfenweise konzentrierte Salpetersäure zu, so entsteht zwar zunächst um den sinkenden Tropfen eine dicke Fällung, die aber beim Schütteln des Reagenzglases wieder verschwindet. Längere

Zeit kann man in dieser Weise fortfahren, bevor ein definitiver Niederschlag bestehen bleibt. Mehrfach bedurfte es dazu, wie bereits erwähnt, eines Drittels bis der Hälfte des Urinvolumens Salpetersäure. Dreimal verschwand dieser durch Säurezusatz in der Kälte entstehende Niederschlag später beim Sieden.

Jedoch auch das vorherige Zusetzen von Essigsäure halte ich für fehlerhaft; schon wenn ich nur 2—3 Tropfen einer 10%igen Essigsäure zusetzte, fiel eine Reihe von eiweißhaltigen Proben negativ aus. Zwar tritt zunächst beim Erhitzen mitunter eine Trübung auf, die aber beim Kochen wieder verschwindet. Immerhin hatte ich, wie schon gesagt, mehr falsche Resultate bei vorherigem Salpetersäurezusatz als bei vorherigem Essigsäurezusatz.

Selbstverständlich hat man bei diesen Proben die Reaktion des Harnes zu beobachten; denn setzt man einem stark albumenhaltigen Harn nur so geringe Mengen der Säure zu, daß die Reaktion alkalisch bleibt, so können beim Kochen Fällungen von phosphorsaurem oder kohlensaurem Kalk oder Magnesium eintreten, die man im Glauben an genügenden Säurezusatz für Eiweiß ansprechen könnte. Jedenfalls reichte ein Fünftel Urinvolumen konzentrierter Salpetersäure nicht in allen Fällen aus, um eine Eiweißausscheidung herbeizuführen. Vielmehr war ich, wie gesagt, gerade in Fällen von hohem Eiweißgehalt mehrmals gezwungen, mehr als ein Drittel bis zur Hälfte des Urinvolumens konzentrierter Salpetersäure hinzuzufügen, bis ein Niederschlag entstand.

Die Unzuverlässigkeit der Eiweißproben mit vorherigem Essigsäurezusatz zeigt sich auch bei folgender Versuchsanordnung. Setzt man dem halb mit eiweißhaltigem Urin gefüllten Reagenzglas nur einige Tropfen — sei es Salpetersäure oder Essigsäure — zu, ohne zu schütteln, so sieht man bei 70—80° eine streifenförmige, manchmal auch wolkige Fällung entstehen, die beim Sieden wieder verschwindet. Kocht man nur den oberen Teil des im Reagenzglas befindlichen, mit Säure versetzten Urins, so tritt diese Trübung oft an der Grenze des erhitzten und nicht erhitzten Teiles auf, verschwindet dann aber wieder, sobald man die ganze Flüssigkeitssäule von oben nach unten fortschreitend zum Sieden bringt.

Ich betone noch besonders, daß es sich um stark eiweißhaltige Urine handelte, die sauer reagierten, und daß diese wolkige Trübung auf Eiweiß und nicht auf Erdalkalisalze zurückzuführen war.

Dieser Befund spricht wohl mit Sicherheit dafür, daß die geringen Säuremengen genügen, um den Ausfall der Eiweißsubstanzen zu verhindern, denn an den Stellen, wo sich die Trübung zunächst bildet, waren offenbar keine Säurepartikelchen gelangt. Sobald dagegen die Flüssigkeit in Wallung gerät, verbreitet sich die Säure durch die ganze Flüssigkeit und bildet mit den bereits ausgefallenen Eiweißniederschlägen lösliche Acidalbumine.

Zweimal habe ich bei vorherigem Essigsäurezusatz und nachherigem Kochen beobachtet, daß der gesamte Inhalt des Reagenzglases zu einer transparenten, gelatinösen Masse erstarrte, sodaß man das Gläschen umdrehen konnte, ohne daß ein Tropfen Flüssigkeit ausfloß. In beiden Fällen handelte es sich um stark eiweißhaltige Harnen von 7—12% Esbach. Die Reaktion trat nicht ein bei vorherigem Salpetersäurezusatz oder bei irgend einer der übrigen Eiweißproben. Vom Bence-Jonesschen Eiweißkörper unterschieden sich diese Proben dadurch, daß die Gerinnung beim Sieden bestehen blieb.

Das Fazit der gesamten Untersuchung fasse ich dahin zusammen:

Die Proben mit vorherigem Säurezusatz sind unzuverlässig.

Die Kochprobe ist vielmehr auszuführen, wie sie unter anderen in Sahli's Lehrbuch, im Klempererschen Buch und in Seiffert-Müllers Taschenbuch der Diagnostik beschrieben steht, mit nachherigem Zusatz von verdünnter Essigsäure oder konzentrierter Salpetersäure. Dagegen möchte ich dringend anraten, diese Methode in der Weise auszuführen, wie es auch Sahli anrät, daß man nur den oberen Teil des etwa zur Hälfte gefüllten Reagenzglases zum Sieden bringt und im übrigen wie vorher verfährt. Bei einigermaßen geschicktem Vorgehen ist der Vorwurf, daß bei dieser Methode zu viele Reagenz-

gläser zerspringen, hinfällig. Dagegen bietet diese Anordnung den außerordentlichen Vorteil, daß man in demselben Reagenzglas den ungekochten und den zur Eiweißfällung gebrachten Urin miteinander vergleichen und so selbst Spuren von Eiweiß entdecken kann, die man beim Kochen der ganzen Flüssigkeitssäule übersehen könnte. Dieses Verfahren kommt besonders zu statten bei etwas trüben Urinen, die auch beim Filtrieren nicht ganz klar werden. Der Vergleich einer mehr mit einer weniger getrüben, im gleichen Reagenzglas befindlichen Harnmenge ist dann immerhin leichter als der zwischen einer intensiveren und einer nur in der Erinnerung haftenden, weniger intensiven Trübung.

Was nun die übrigen gebräuchlichen Eiweißproben angeht, so sind beide im allgemeinen recht sicher. Nur zweimal zeigte mir die Essigsäure-Ferrocyanalprobe bei beträchtlicher Eiweißmenge nur geringen Ausfall. Dagegen hat sie eine unangenehme Eigenschaft. Bei geringem Eiweißgehalt tritt die Reaktion oft erst spät auf, mitunter erst dann, wenn man durch Reiben der Reagenzglaswand mit einem Glasstab den Ausfall beschleunigt; für die Praxis und große Krankenhäuser, wo auf Schnelligkeit eines Verfahrens viel ankommt, kann dies recht hinderlich sein. Hinzukommt, daß die Ferrocyanallösungen durchs Stehen leicht etwas trübe werden. Bei geringen Eiweißmengen in nicht ganz klaren Harnen wirkt dies oft sehr störend.

Die Salpetersäure-Schichtprobe steht für den einigermaßen Geübten auch bei geringen Eiweißmengen den anderen Proben nicht an Sicherheit nach, denn der Urating ist durch die bekannten Kriterien — Verschwommensein der oberen Grenze, höhere Lage des Ringes und Verschwinden beim Erwärmen — leicht auszuschließen. Schon zeitraubender ist es, die durch harzartige Körper und nach Terpentinegebrauch entstehenden Fällungen mit Sicherheit ausscheiden zu lassen, denn keineswegs lösen sich diese stets beim Sieden oder hellen sich auf. Man ist dann also gezwungen, das Erkalten abzuwarten, den Niederschlag abzupipettieren und zu sehen, ob er sich in reichlichem Alkohol löst.

Ganz leichte Ringbildungen können übrigens bei ungünstiger Belichtung auch dem geübten Auge unschwer entgehen. In solchen Fällen, wo man unsicher ist, ob ein Ring vorhanden ist oder nicht, habe ich es für nicht unpraktisch gefunden, wie folgt zu verfahren. Eine feine Pipette taucht man etwa 2 cm tief in konzentrierte Salpetersäure, verschließt sie oben fest mit dem Daumen, taucht sie dann mindestens 4 bis 5 cm tief in Urin und läßt diesen durch Abheben des Daumens in die Pipette eintreten. Bei Vorhandensein von Albumen sieht man sodann eine milchig getrübe Säule inmitten des klaren Urins.

Ist es nun eine geringe Variabilität in der Konstitution der Eiweißkörper, oder sind es gewisse Salze, die dies differente Verhalten gegenüber den verschiedenen Proben erklären? Um eine Ungenauigkeit in der Untersuchung kann es sich nicht handeln, da doch ein zu hoher Prozentsatz der geprüften Urine nicht bei einer einmaligen, sondern oft dutzendfach und mitunter sich über Wochen erstreckenden Prüfung immer dasselbe Resultat ergab.

Ich habe versucht zu erfahren, ob die Proben verschieden ausfallen, wenn es sich um akute oder chronische Nephritiden handelt, wenn reichlich geformte Elemente darin sind oder nicht, ohne zu einem brauchbaren Resultat zu kommen. Auffallend ist jedenfalls, daß gerade in den Fällen von parenchymatöser Nephritis mit hohem Albumengehalt die Salpetersäure-Kochprobe nach Lenhartz so oft negativ ausfiel, sei es, daß das von Lenhartz angegebene Säurevolumen nicht genügte, oder daß der in der Kälte zunächst entstehende Niederschlag beim Sieden wieder verschwand.

Vielleicht ist es auch die Verschiedenheit des die Nephritis hervorrufenden Virus oder sogar nur ein anderer Stamm desselben Virus, die die Ausscheidung der Eiweißsubstanzen von nur wenig variierender Konstitution verursacht; erzeugen sie doch auch im Blute ganz verschiedene Antikörper.

Oder sollte der Genius epidemicus auch hier seine Hand im Spiele haben? Jedenfalls stellt gerade in Düsseldorf, wie

mir mein verehrter Chef, Herr Oberarzt Dr. Engelen, versicherte, dem ich an dieser Stelle vielmals für die freundliche Ueberlassung des Materials danke, die Nephritis einen unverhältnismäßig hohen Prozentsatz zur Morbiditäts- und Mortalitätsziffer. Das bis hierhin reichende Seeklima mit seinen häufigen Nebeln, die Nähe des Rheines, die langen und breiten, geraden Straßen, die dem Winde freies Spiel lassen, alles das mag zusammenwirken, um gerade dieser Erkrankung hier Vorschub zu leisten.

Dieselben Bedingungen treffen zwar auch beispielsweise für Hamburg zu. Dagegen sind die Lebensbedingungen in beiden Städten wesentlich andere. Während in Hamburg die Fleischnahrung bei weitem vorherrscht, nennt man Düsseldorf gerne die Gemüsestadt.

Ein Faktor ist in der Besprechung der Aetiologie der hiesigen Nephritis nicht zu übersehen; das ist das Düsseldorfer Bier, jenes leichte, obergärige Getränk, das durch seinen reichen Gehalt an Bitterstoffen außerordentlich diuretisch wirkt. Daß die Nieren einer täglichen, stärkeren Reizung durch dieses Getränk selbst bei einem Genuß von relativ kleinen Mengen auf die Dauer nicht widerstehen können, ist unschwer erklärlich.

**Resümiere** ich nun für die Praxis das Ergebnis meiner Untersuchungen, so möchte ich als eine der sichersten und bequemsten Proben die Kochprobe mit nachherigem Zusatz von verdünnter Essigsäure empfehlen, und zwar in der Art, daß man nur die obere Partie des Harnes kocht. Am ehesten wird noch ein Vergleich mit der Essigsäure-Ferrocyankaliprobe anzuraten sein, da diese neben der vorgenannten am handlichsten auszuführen ist und Fehlerquellen am leichtesten vermeiden läßt. Dahingegen sind alle Proben mit vorherigem Säurezusatz zu verwerfen.