Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 6 (1950)

Heft: 3-4

Artikel: Neue klinische Untersuchungen über die Proteinurie

Autor: Wuhrmann, F. / Wunderly, C.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-309050

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 11.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

D. K. 616.633

Neuere klinische Untersuchungen über die Proteinurie[1]

Von **F. Wuhrmann** und **Ch. Wunderly**, Zürich

Während frühere Generationen sich mit der Feststellung begnügten, daß unter bestimmten pathologischen Voraussetzungen im Urin Eiweißstoffe erscheinen, gelingt es heute mit den verfeinerten analytischen Methoden der Eiweißchemie, diese Aussage zu präzisieren. Durch die so erreichte, eingehende Charakterisierung der Uroproteine wurden wiederum dem Kliniker Rückschlüsse möglich über den Eiweißstoffwechsel, wie über die jeweilige Größe des Eiweißverlustes und die Durchlässigkeit des Nierenfilters. Die Therapie renaler Leiden wird in Zukunft in vermehrtem Maße auf diese neuen Erkenntnisse Rücksicht nehmen müssen.

1. *Begriff der Proteinurie; Ablehnung ihrer Benennung als Albuminurie*

Seitdem *Fredericus Dekkers* 1694 in Leyden und später *Cotugo* 1770 Proteinurie bei Nierenkrankheiten festgestellt haben (vgl. *Fishberg*), ist für die Prüfung eines Urins in erster Linie die Hitzekoagulation des Eiweißes herangezogen worden. Es ist dies eine generelle, qualitative Probe, von der einzig Anteile des sog. Bence-Jones-Eiweißes eine Ausnahme machen. Viel später haben dann *Bayliss* u. Mitarb. (1933) am Tierversuch gezeigt, bis zu welchem Proteinteilchengewicht die normale Niere durchlässig ist. Er fand den Schwellenwert bei einem Molekulargewicht von 68 000, indem Hämoglobin von diesem Teilchengewicht nur ausgeschieden wird, wenn der Blutplasmaspiegel eine gewisse Höhe überschreitet. Das kleinste der Serumproteine, das Albumin, kommt mit einem Teilchengewicht von 69 000–72 000 dem oben erwähnten sehr nahe und macht es verständlich, wenn man bisher beim Auftreten von Uroproteinen in erster Linie an Albumin dachte. Als *Longworth* und *Macinnes* 1940 und wenig später *Luetscher* Serum und Urin von Nephrosepatienten elektrophoretisch untersuchten, fanden sie im Serum viel Globulin und wenig Albumin, während im Urin das Verhältnis umgekehrt war. Zudem ergaben osmotische Messungen für das Uroalbumin ein Teilchengewicht von nur 62 000 gegenüber 72 000 für das betreffende Serumalbumin. Die Untersuchungen von *Blackman*

[1] Die Durchführung der Untersuchungen unterstützten in dankenswerter Weise die *Sandoz-Stiftung zur Förderung der medizinisch-biologischen Wissenschaften* sowie die *Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich*. Bei der technischen Durchführung war uns Herr Dr. *F. Hugentobler* eine wertvolle Hilfe. Herr Dr. *Sandkühler* in Heidelberg schickte uns liebenswürdigerweise verschiedene Blut- und Urin-Proben zur Untersuchung.

und *Davis* (1943) an 18 Urinproben von Patienten mit Nephrose und Nephritis bestätigten diese Befunde, indem die Gehalte an Uroalbumin zwischen 63 und 82% des gesamten Uroproteins ausmachten. Halten wir unsere Durchschnittswerte für Serumalbumin von 23 Nephrosepatienten mit nur 18% des Serumproteins (s. *Wunderly-Wuhrmann* 1947) diesen Uringehalten gegenüber, so ergibt sich hier die starke, renale Anreicherung an Albumin, und es wird damit gleich auch bewiesen, daß beim nephrotischen Syndrom die Gehalte der Uroprotein-Fraktionen kein einfaches Spiegelbild derjenigen des Serums sind. Dagegen sind in allen Fällen auch Globuline zugegen, weshalb die Bezeichnung «*Proteinurie*» den tatsächlichen Verhältnissen besser entspricht. Mit noch größerer Berechtigung gilt dies in jenen Fällen, wo eine Proteinurie im klinischen Verlaufsbild von Plasmocytomkranken erscheint.

2. *Proteinurie beim Plasmocytom*

Die jeweiligen Verhältnisse können nicht besser gekennzeichnet werden als durch eine Gegenüberstellung von parallel geführten Serumprotein- und Uroprotein-Elektrophorese-Diagrammen.

Tabelle 1 zeigt dies bei 5 Fällen von Plasmocytom (multiples Myelom Kahler). Die Diagramme zeigen stets die absteigenden Schlierengrenzen, wie sie in Veronal-Acetat-Puffer von p_H 7,9 und $\mu = 0{,}1$ entstehen. Zum Vergleich ist oben an der Reihe links das Diagramm eines normalen menschlichen Serums beigefügt, während rechts im normalen Harn kein Uroprotein sichtbar wird.

Tabelle 1
Elektrophorese-Werte bei Plasmocytom (Serum und Urin) (vgl. Abb. 1)

Myelom Fall	Serumproteine, rel. %					Uroproteine, rel. %				
	Gesamtprotein g%	Alb.	Globuline			Uroprotein g%	Alb.	Globuline		
			α	$\beta_1+\beta_2$	γ			α	β	γ
a) L. B., 60j. ♀	8,2	41,7	5,7	45,7	6,9	1,1	–	–	100	–
b) B. B., 50j. ♀	13,4	18,2	9,1	66,4	6,3	1,0[1]	–	–	79,7	20,3
c) P. S., 70j. ♀	8,8	22,6	2,1	72,6	2,7	1,7[1]	2,8	–	–	97,2
d) H. G., 43j. ♂	6,3	61,7	10,6	13,3	14,4	0,3	1,7	–	–	98,3
e) F. C., 52j. ♀	9,2	17,9	3,0	4,5	74,6	1,3[1]	5,4	–	77,7	16,9
f) P., ♂	6,1	56,3	8,8	27,2	7,7	0,7[1]	–	–	68,1	31,9

[1] Enthalten Bence-Jones-Protein.

Wie die Elektrophorese-Diagramme der Uroproteine zeigen (s. Abb. 1), bestehen diese ganz überwiegend aus *Globulinen;* dies selbst im wenig ausgesprochenen Fall d), wo im Serum noch über 61 rel.% Albumin vorhanden sind. Auffallend ist weiter die größere Einheitlichkeit der Uroproteine gegenüber den Serumproteinen; zumeist bestehen sie aus einer einzigen Unterfraktion.

Nun hat der Gipfel dieser Uroproteine, so wie er sich im Elektrophorese-Diagramm abbildet, eine verschiedene und dadurch charakteristische Form. Er ist entweder hoch und auf schmaler Basis, wie a) und b) auf Abb. 1, oder relativ niedrig und auf ausgesprochen breiter Basis wie c) und d) auf Abb. 1. Wir folgern im ersten Falle, daß das Uroprotein einheitlich ist, während die breitgelagerten Kurven auf eine heterogene Zusammensetzung schließen lassen. Nach der Größe der Wanderungsgeschwindigkeit möchte man glauben, daß es sich je nachdem um β- oder γ-Globuline handelt, jedoch ist ein Analogieschluß zu den physikalisch-chemischen Gegebenheiten der Serumproteine nicht zulässig. In den Fällen b), c) und e) und f) (s. Tab. 1) besteht das Uroprotein ganz überwiegend aus Bence-Jones-Protein (vom Engländer *Henry Bence Jones* im Jahre 1845 entdeckt). Nach dessen Teilchengewicht von 37 000, den Löslichkeitsverhältnissen sowie seiner Absorption im Ultraviolett (vgl. *Löffler*, *Wunderly* und *Wuhrmann* 1949) besitzt dieses stark atypische Protein den Albumintypus; andererseits wandert es im elektrischen Feld mit den Globulinen, und sein isoelektrischer Punkt liegt nahe demjenigen von γ-Globulin (*Mainzer*). Seine Heterogenität gibt sich in seiner veränderlichen Beweglichkeit u, d. h. cm pro sec, dividiert durch den Spannungsabfall $\frac{\text{Volt}}{\text{cm}}$ zu erkennen; *Gutman* u. Mitarb. (1941) finden u variierend von 3,1–1,8 bei p_H 7,4 und der Ionenstärke $\mu = 0{,}1$; bei *Moore* u. Mitarb. (1943) liegen die Werte zwischen 3,1 und 1,4, während eigene Untersuchungen Beweglichkeiten zwischen 5,6 (Fall b) und 2,5 (Fall d) bei p_H 7,9 und $\mu = 0{,}1$ aufweisen. Es ist anzunehmen, daß bei Uroproteinen wie in den Fällen c) und d) durch entsprechende Variation des Puffersystems sowie des p_H Unterschiede in der Ionisation noch vergrößert und dadurch die bedeutende Heterogenität sichtbar gemacht werden können. Dieselbe Absicht wurde mit immunserologischen Methoden bereits verwirklicht. *Massini* konnte schon 1911 serologisch faßbare Unterschiede zwischen dem Bence-Jones-Eiweißkörper und normalen Serumproteinen nachweisen. *Bayne-Jones* und *Wilson* gelang es auf diese Weise drei, *Hektoen* und *Welker* zwei verschiedene Proteine im Bence-Jones-Eiweiß nachweisen. Obwohl die Diagramme der Fälle a) und d) von den übrigen in keiner Weise abweichen, konnte hier kein Bence-Jones-Protein mit den üblichen Methoden gefunden werden; wir haben daraus abgeleitet, daß die Probe auf Bence-Jones-Protein *allein* noch nicht genügt, um die Anwesenheit von atypischem Uroprotein aufzudecken; vielmehr müssen Elektrophorese und immunserologische Untersuchungen der erwähnten Methode zur Seite treten. Wenn *Adams* u. Mitarb., *Gutman* u. Mitarb.

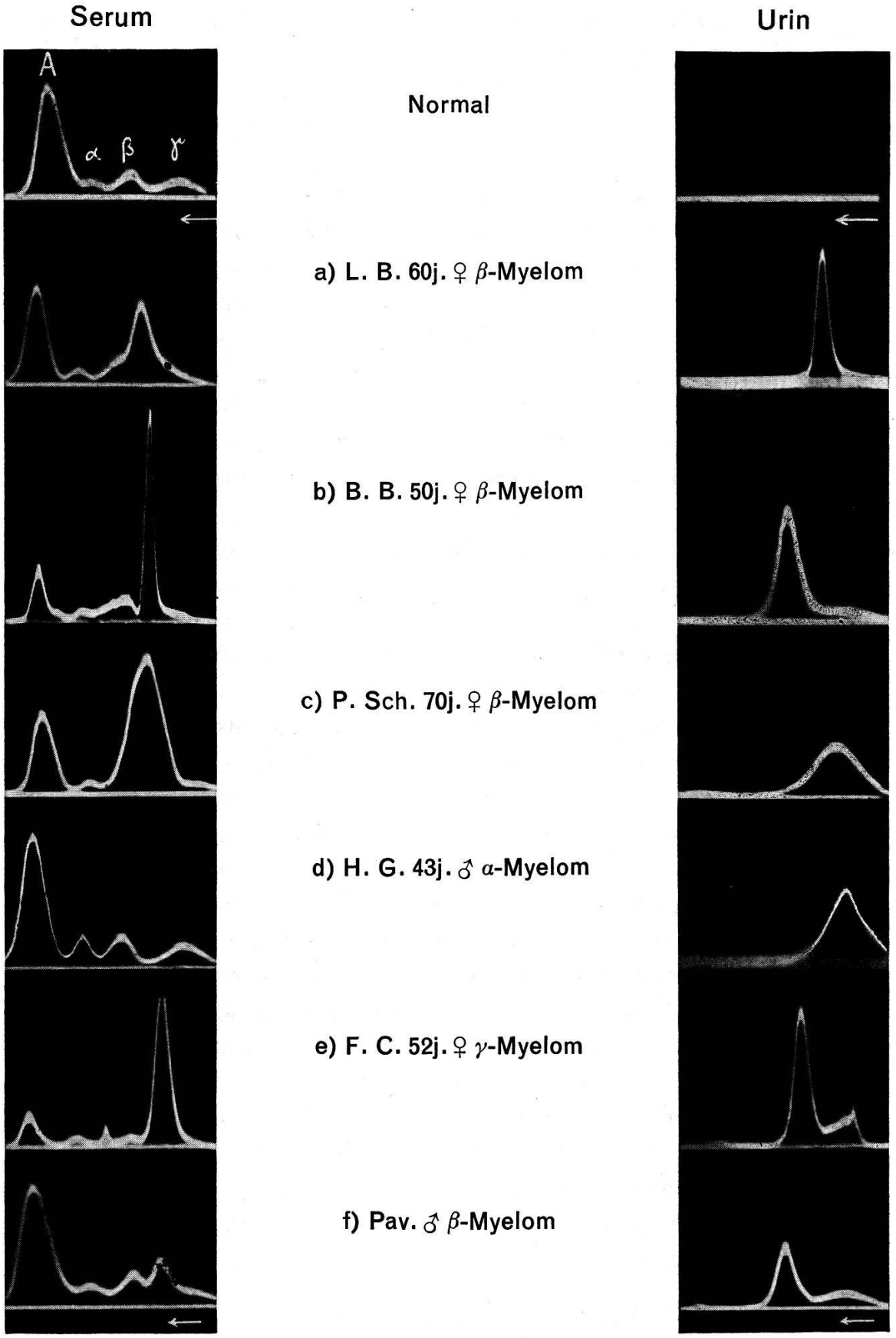

Abb. 1. *Elektrophorese-Diagramme im Serum und Urin bei 6 Fällen von Plasmocytom* (vgl. dazu Tab. 1 sowie Abb. 4). Auffällig die große Einheitlichkeit der ausgeschiedenen Proteine mit Beweglichkeiten, wie sie β- und γ-Globulinen zukommen.

sowie *Wuhrmann*, *Wunderly* und *Hugentobler* in knapp der Hälfte aller Myelomfälle im Urin Bence-Jones-Eiweiß finden, so muß man nach dem Gesagten annehmen, daß eine größere Zahl von Proteinurien mit atypischem Protein, aber keiner positiven Bence-Jones-Reaktion, unerkannt geblieben sind.

Bei dem erwähnten kleinen Teilchengewicht von Bence-Jones-Protein ist dessen Ausscheidung durch die Niere gegeben; denn eine selektive Filterwirkung ist stets nur möglich nach der feindispersen Seite hin, genau wie eine Zentrifugation nur nach der grobdispersen. Nach *Sandkühler* (1948) weisen 40% der Bence-Jones-Ausscheider eine Niereninsuffizienz auf, gegen etwa 25% der Bence-Jones-Eiweiß-Negativen. Auch *Adams* u. Mitarb. finden bei vielen Myelomfällen auf Grund der Ausscheidung von Phenolsulfophthalein sowie der parallel ausgeführten Harnstoff-Clearance eine allmähliche Verschlechterung der Nierenfunktion. Daraus geht hervor, daß in solchen Fällen die oft reversible Schädigung der Glomerulummembran *nicht die Voraussetzung, sondern die Folge* einer länger dauernden *Proteinurie* ist. Wodurch aber wird die Bildung atypischer Proteine bewirkt? Wohl am nächstliegenden ist es, sie als Fehlleistung der Proteingenese aufzufassen. Nachdem aber Bence-Jones-Protein in der Blutbahn nur äußerst selten und dann nur in minimaler Konzentration nachgewiesen werden konnte, müßte die Ausscheidung durch die Niere ungemein rasch erfolgen. Die dabei stets mögliche Ablagerung von Eiweiß wird die durchschnittliche Porenweite ungünstig beeinflussen; dabei muß die Filterleistung sehr erheblich sein, denn es sind Uringehalte von bis zu 7% Bence-Jones-Protein bekannt geworden. *Aber auch die Nierenpassage scheint die Baustruktur der Proteine erheblich zu verändern.* Schon *Schade* hat darauf hingewiesen, daß die Änderungen des Eiweißgehaltes nicht mit denjenigen des onkotischen Druckes übereinstimmen. Allein wir müssen die Frage, ob ein *proteolytisches Ferment* sezerniert wird, das die Desintegration der Proteinteilchen herbeiführt, noch offen lassen (s. *Schierge*, 1949). Mangelnde Punktionsmöglichkeiten verunmöglichen hier den analytischen Beweis. Die histologische Kontrolle, so wertvolle Resultate sie auch geliefert hat (vgl. die grundlegenden Untersuchungen von *Randerath*), vermag über die feineren Störungen in den Permeabilitäts-Verhältnissen ebenfalls nicht immer Auskunft zu geben.

3. Proteinurie beim nephrotischen Syndrom

Beim nephrotischen Syndrom zeigt uns die Elektrophorese der Uroproteine ein ganz anderes Bild. Wir finden eine Zusammensetzung des Uroproteins, welche dieselben Unterfraktionen erkennen läßt, wie sie

im Blutserum vorliegen. Die Eiweißgehalte der von uns untersuchten Harne betragen $^1/_6$–$^1/_2$ der Gehalte im betreffenden Patientenserum, doch ist bekannt, daß das Verhältnis auch umgekehrt sein kann. Das hauptsächlichste Merkmal unserer Uroprotein-Diagramme (s. Abb. 2) liegt in der überraschend großen Albuminzacke. Einem mittleren Uro-Albumingehalt von 64% steht der mittlere Serum-Albumingehalt von nur 28% gegenüber; die entsprechenden Zahlen von *Luetscher* (1944) bei 3 untersuchten Nephrosepatienten sind 58% Uroalbumin und nur 15% Serumalbumin. Es liegt somit im Harn eine deutliche *Albuminanreicherung* vor, und da es sich um das kleinste der Proteine handelt, so erscheint hier die Wirkung einer *Filterselektion* als möglich.

Tabelle 2

Elektrophorese-Werte bei nephrotischem Syndrom (Serum und Urin) (vgl. Abb. 2)

Nephrose Fall	Serumproteine, rel. %					Uroproteine, rel. %				
	Gesamteiweiß g%	Alb.	Globuline			Uroprotein g%	Alb.	Globuline		
			α	β	γ			α	β	γ
g) B. B., 63j. ♀	5,1	16,6	25,1	28,7	29,6	1,8	58,4	2,7	6,0	32,9
h) V. E., 5j. ♀	4,2	20,5	48,3	25,8	5,4	2,1	65,4	7,8	8,9	17,9
i) H. J., 46j. ♀	4,9	27,9	45,0	13,9	13,2	0,8	51,8	7,2	5,4	35,6
k) T. F., 23j. ♂	6,5	48,0	18,5	20,0	13,5	1,7	81,1	–	8,6	10,3
Normalwerte	6,5–7,5	65–70	2–6	9–13	14–18	–	–	–	–	–

Im Gegensatz zu der bis vor kurzem gültigen Ansicht sehen wir den Eiweißverlust durch die große Albuminurie Volhard nicht mehr als Ursache für die beim nephrotischen Syndrom typische Hypoproteinämie an, da die Bluteiweißverarmung in einzelnen Frühfällen, wie wir dies früher schon beschrieben haben, schon *vor* dem Auftreten der Proteinurie festgestellt werden kann. Die *Albuminurie* ist vielmehr eine *sekundäre Erscheinung*, eine Folge der krankhaften im Blut kreisenden Eiweißkörper bei *erhöhter Glomerulumdurchlässigkeit*. Ein Beispiel dafür zeigt die Abb. 3, wo die *Amyloidnephrose* bei einer schweren Lungentuberkulose mit tödlichem Ausgang erst in dem Moment eine massive Albuminurie zeigte, als durch Infusion von 3 × 150 cm³ Trockenplasma eine erhöhte Glomerulumdurchlässigkeit gesetzt wurde (Rest-N normal, kein erhöhter Blutdruck, Cholesterin nicht erhöht). Offensichtlich handelt es sich um die Überschreitung eines quantitativen Schwellenwertes, und der Körper entledigt sich toxischer Abbauprodukte, Polypeptide usw., indem diese vom normalen Albumin des Trockenplasmas absorbiert und durch den Glomerulumfilter nach außen abgeführt wer-

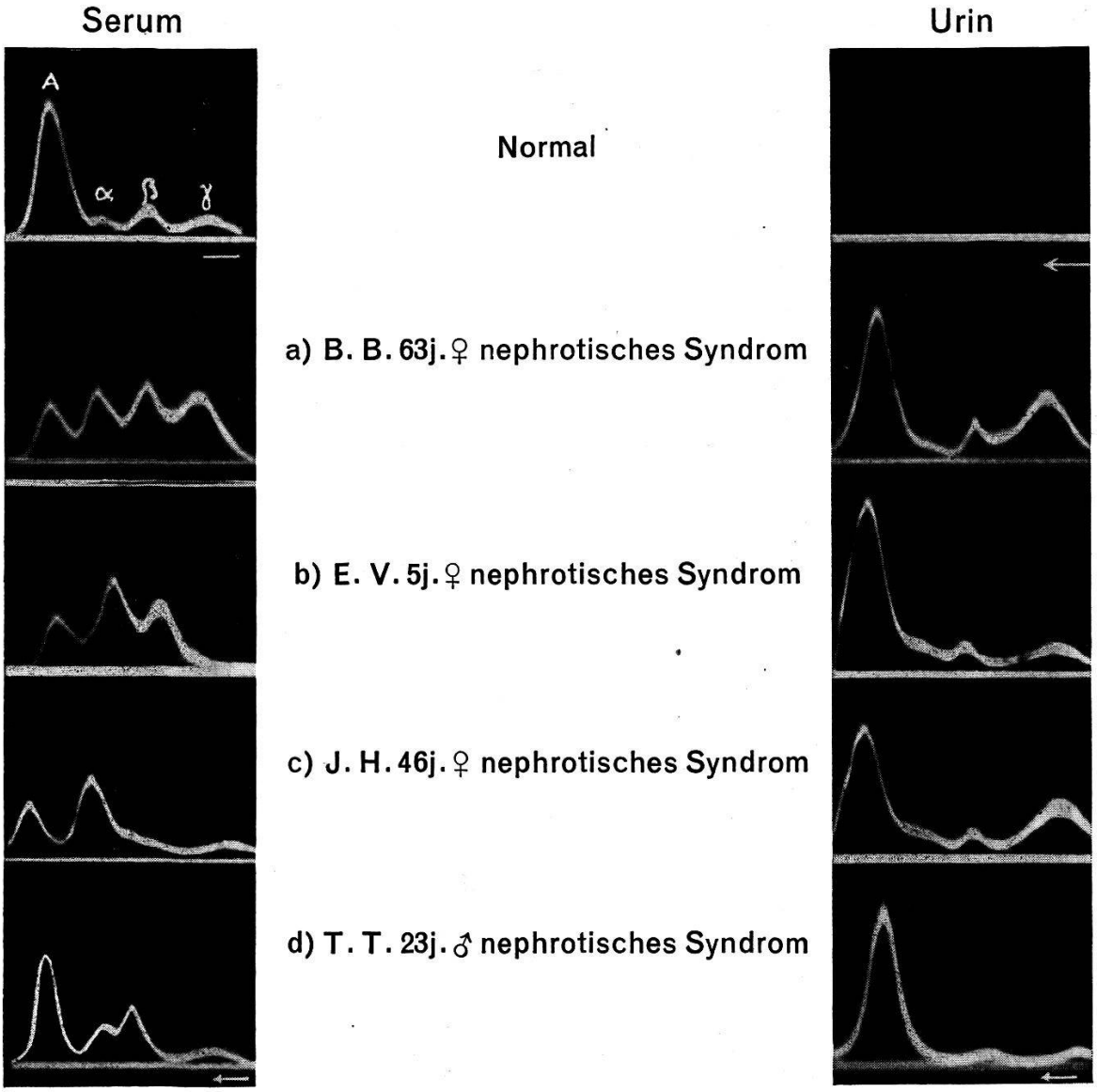

Abb. 2. *Elektrophorese-Diagramme im Serum und Urin bei 4 Fällen von nephrotischem Syndrom* (vgl. Tab. 2 sowie Abb. 5). Die Uroproteine bestehen aus Albuminen und Globulinen, und die Verteilung gleicht weitgehend derjenigen der normalen Serumproteine. (Den Fall c verdanken wir Herrn Chefarzt Dr. *Roth*, Winterthur, den Fall b Herrn Dr. *Scholer* in Liestal.)

den. Man weiß ja schon einige Zeit, daß die Verabreichung von Albuminkonzentraten bei Nephrosen ebenfalls zu einer vermehrten Eiweißausscheidung im Urin führt (vgl. *Janeway* u. Mitarb. 1944, *Luetscher* 1944, *Armstrong* 1948). Freilich ist auch an ein *allergisches Geschehen* zu denken, vor allem im Hinblick auf die zeitlichen Verhältnisse.

Auf die nähere Pathogenese des nephrotischen Syndroms, um das sich schon früh *Munk* neben *Volhard* und *F. Müller* große Verdienste erworben hat, kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden; wir verweisen auf unsere früheren Arbeiten (Monographie *Wuhrmann-Wunderly* sowie *Wuhrmann* 1948).

Die Messungen des osmotischen Druckes von Nephrosesera durch *Bourdillon* haben ergeben, daß die Albuminteilchen von sehr ver-

schiedener Größe sind; da die kleinen Anteile das Nierenfilter rascher passieren, ist damit zu rechnen, daß im Uroprotein von Nephrosepatienten die Teilchengröße des *Albumin* nur die *Hälfte* und diejenige der Globuline nur etwa ein Drittel der entsprechenden normalen Serumproteine beträgt. Ferner wurde die atypische Baustruktur von Serumalbumin und -globulin beim nephrotischen Syndrom sowie bei der akuten Glomerulonephritis durch *Goetsch* u. Mitarb. (1936–1940) immunserologisch bewiesen. Die abweichende Zusammensetzung der Aminosäurebausteine bei Nephrose und Glomerulonephritis zeigten auf Grund der Gehalte an Cystin und Tyrosin *Alving* sowie *Briggs*. Neuerdings konnten wir die atypische Zusammensetzung der Uroproteine bei der Nephrose und der Nephritis auch durch die Aufnahme ihrer Absorption im Ultraviolett beweisen (vgl. S. 263 und 265).

Aus den erwähnten Arbeiten geht somit hervor, daß beim nephrotischen Syndrom *atypische Proteine* in der Blutbahn kreisen: Ihre Eliminierung gehört zu den Funktionen der Niere als Ausscheidungsorgan. Man kann ferner annehmen, daß der größere Teil dieser atypischen Proteine ein hinlänglich kleines Teilchengewicht besitzt (*Borsook* u. Mitarb.), um auch von einer normalen Niere ausgeschieden zu werden, ebenso wie freies Hämoglobin oder Ovalbumin. Für eine Filterselektion sprechen auch die im Harn verminderten Gehalte der großen α- und β-Globuline. Beides deutet auf eine Verengerung der Filterporen oder

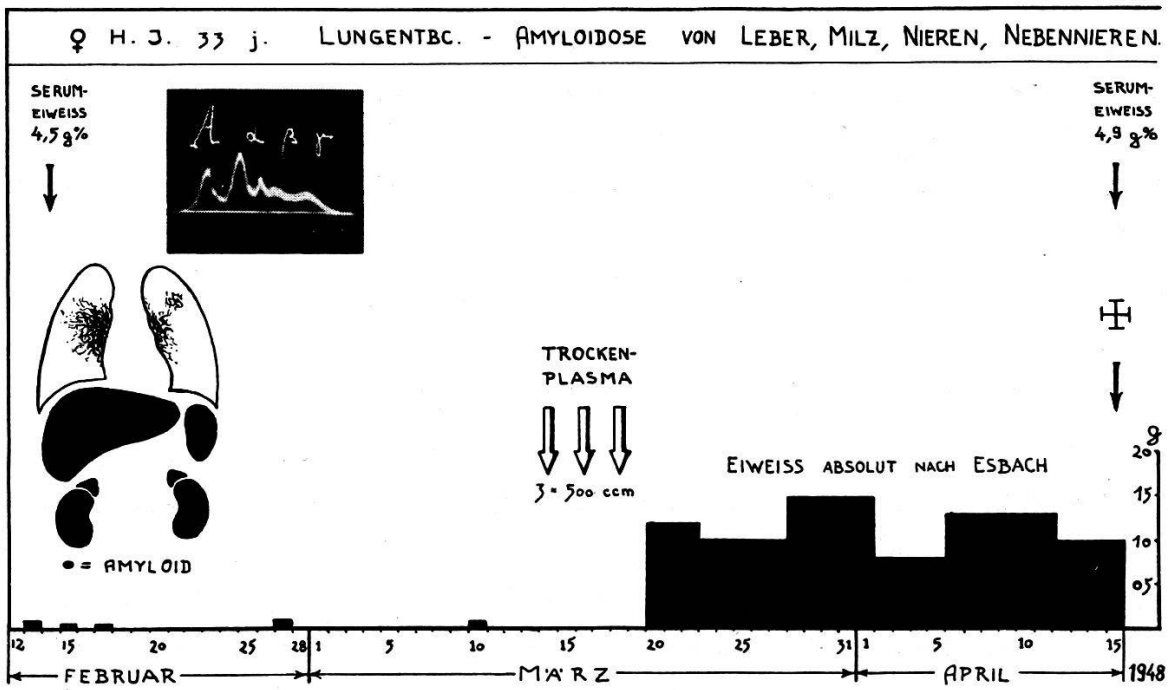

Abb. 3. *Amyloidnephrose bei Lungentuberkulose* (33j. Frau). Die massive Albuminurie tritt erst auf, nachdem 3×500 cm³ Trockenplasma verabreicht worden sind (vgl. Text).

wie immer wir diesen in seinen Einzelheiten noch wenig erforschten Vorgang nennen wollen. Obwohl heute *Oliver* und weitere Forscher das Auftreten von Protein im Glomerulumharn im Umfang 30–75 mg innert 12 Stunden als mehr oder weniger normal bezeichnen, muß die Frage nach der Lokalisation dieser Teilphasen der Nierenfunktion noch offen bleiben. Liegt eine chronische Proteinurie vor, so erfolgen auch Eiweißablagerungen, welche bei der Ausscheidung von Bence-Jones-Eiweiß bis in die proximalen Tubuli stattfinden, dagegen beim nephrotischen Syndrom nur die Epithelzellen mit Protein und Lipoid anreichern. *Sandkühler* will die Plasmocytomniere vom klinischen und therapeutischen Standpunkt aus vom nephrotischen Syndrom abgegrenzt wissen und spricht dabei von einer *dyskrasischen Schrumpfniere* mit einer allmählich zunehmende Starre der Harnsekretion, Zwangspolyurie und Neigung zu Niereninsuffizienz.

4. Die Proteinurie bei chronischer Nephritis

Die Eiweißausscheidung bei der chronischen Nephritis umfaßt ebenfalls Albumine und Globuline, und sie muß daher auch als *Proteinurie* bezeichnet werden. Die Mengen sind im allgemeinen recht gering, bis zu dem Zeitpunkt, wo sich ein sogenannter *nephrotischer Einschlag* mit allen Zeichen des nephrotischen Syndroms (massive Albuminurie, Lipoidurie, Ödeme, Körperhöhlenergüsse, typische Bluteiweiß-Veränderungen usw.) bemerkbar macht. Der Kliniker weiß heute, daß gerade dieser nephrotische Einschlag therapeutischen Maßnahmen oft recht gut zugänglich ist und daß die Besserung eines chronisch Nierenkranken, vor allem der Rückgang der Ödeme und der Eiweißausscheidung im Urin, besonders dann, wenn sie unerwartet und überraschend schnell eintritt, sozusagen immer auf die Behebung dieses zusätzlichen nephrotischen Geschehens zurückzuführen ist.

Die Differentialdiagnose zwischen Nephritis und Nephrose kann heute allein aus dem Bluteiweißbild weitgehend bestimmt werden (s. *Wuhrmann* und *Wunderly*).

Bei den chronischen Nephritiden ist der *Proteingehalt des Harnes* zumeist nicht hoch genug, um für Elektrophorese direkt verwendet werden zu können; in solchen Fällen muß vorgängig mittels Druckdialyse oder Ausfrieren eine Konzentrierung durchgeführt werden. Die Ultraviolettabsorption geringer Proteingehalte ist dagegen gut meßbar (s. Abb. 5), nur muß ihr eine sorgfältige Dialyse vorausgehen, um die freien Aminosäuren erst abzutrennen. Nachfolgend die Elektrophoresedaten des Serums von zwei Patienten mit chronischer Nephritis:

Tabelle 3
Eiweißfraktionen bei zwei Fällen von chronischer Nephritis.

Patient	Gesamt-eiweiß g%	rel. % der *Serumproteine*			
		Alb.	α	β	γ
F. G., 32j. ♂	6,3	58,0	10,5	9,3	22,2
E. A., 38j. ♂	6,4	51,1	15,1	15,5	18,3
Normalwerte	6,5–7,8	65–70	2–6	9–13	14–18

Die Zusammenstellung zeigt, daß die beträchtliche Zunahme der α-Globuline auf Kosten des Albumins geht, somit eine Verschiebung, wie man sie bei chronischen Entzündungen oft sieht, jedoch früher mit dem Albumin/Globulin-Quotienten nicht erfassen konnte.

Wie wir sehen werden, unterscheiden sich bei der Ultraviolettabsorption die Uroproteine von chronischen Nephritiden und eigentlichen Nephrosen auffällig wenig voneinander.

5. *Die Ultraviolettabsorption von Uroproteinen*

Die spezifische Absorption von Proteinen im Wellenbereich zwischen 2500–3000 Å wird in erster Linie durch ihren Gehalt an den aromatischen Aminosäuren *Tryptophan* und *Tyrosin* verursacht. Da der normale Gehalt an diesen Bausteinen der Plasmaproteine seit den Analysen von *Brand* u. Mitarb. genau bekannt ist, kann jede Abweichung vom physiologischen Gehalt aus Gestalt und Lage der Ultraviolett-Absorptionskurve sogleich erkannt werden. Auf dieser analytischen Möglichkeit gründeten wir die Charakterisierung atypischer Globuline in Myelomsera (s. *Löffler*, *Wunderly* und *Wuhrmann*). Weitere Kurven von Uroproteinen und Pleurapunktat finden sich in der Abb. 5; hier erscheint der gemessene Absorptionskoeffizient $E^{\%}_{cm}$ als Ordinate, wobei die Proteinkonzentration c in g% und die Schichtdicke der Flüssigkeit in der Quarzküvette 1 cm beträgt. Als Abszisse steht die jeweilige Wellenlänge in Å. Die Proteine wurden in 0,1 n NaOH gelöst mit dem p_H 12. Als Meßgerät diente das Beckman-Quarz-Spektralphotometer, Modell DU.

In der Abb. 4 gibt Kurve 1 die Absorption der Proteine eines normalen menschlichen Blutserums wieder. Dasselbe wurde vorgängig, wie die übrigen Proteine, erst 4 Stunden gegen fließendes Wasser dialysiert. Um einiges tiefer liegt Kurve 2 von Albumin; da sein Gehalt an Tryptophan nur 0,19% beträgt, überwiegt als chromophorer Baustein das Tyrosin mit 4,66%; Minimum und Maximum sind gegenüber dem Serum leicht nach dem Gebiet der größeren Wellenlängen verschoben. Dasselbe gilt für Kurve f (gestrichelt) des Pleurapunktates; hier ist die Kurve genau auf gleicher Höhe wie jene des Serums, so daß

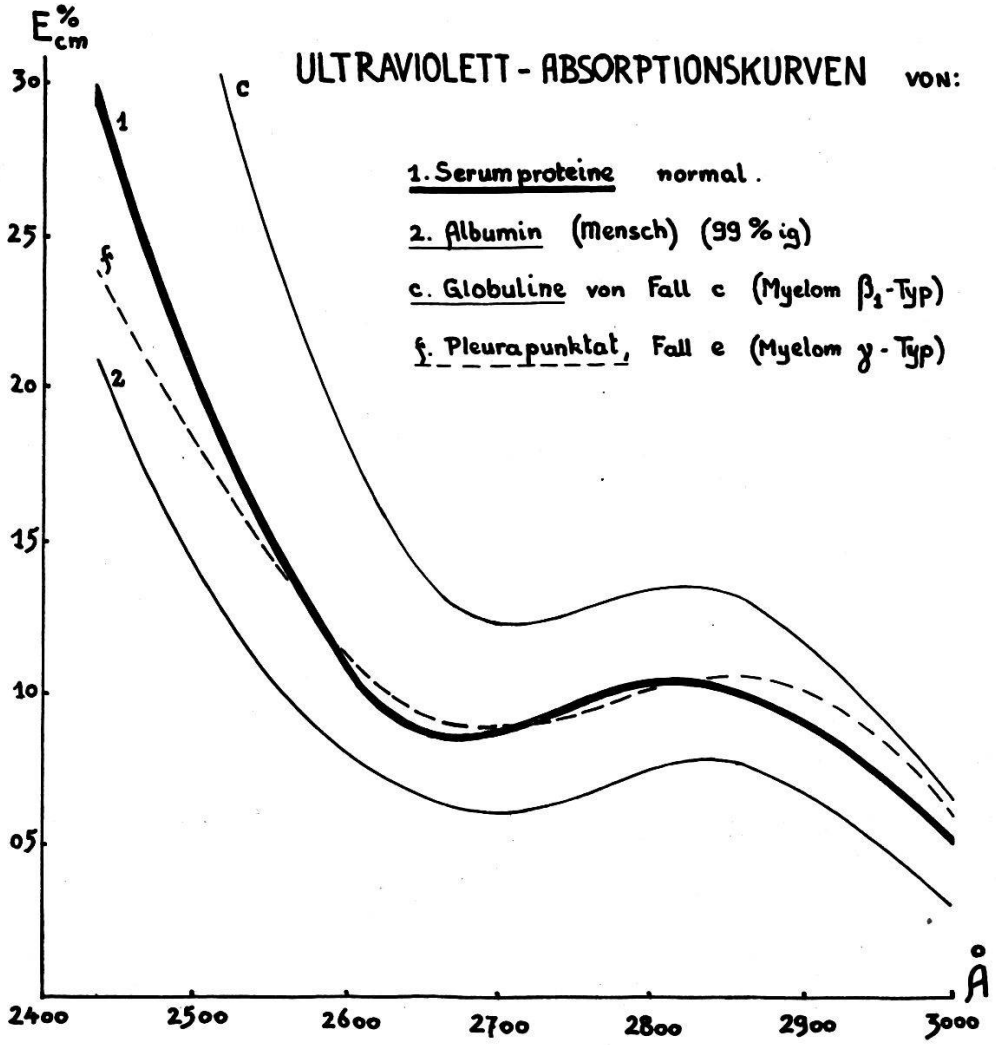

Abb. 4. *Ultraviolett-Absorptionskurven* bei Proteinen (Beckmann-Quarz-Spektralphotometer.)

man auf einen analogen Gehalt an Tryptophan und Tyrosin schließen darf. Wesentlich erhöht ist dagegen die Absorption der Globuline vom β_1-Myelomfall c (vgl. Tab. 1). Der Albuminrest (s. Abb. 1, Reihe links) wurde durch die Fällung der Globuline mit spektralreinem Methanol in der Kälte (nach *Pillemer* und *Hutchinson*) abgetrennt. Es gelang uns immunserologisch, in diesen Globulinen eigentliche Paraproteine nachzuweisen (vgl. *Wuhrmann*, *Wunderly*, *Hässig* und *Hugentobler*, 1949), jedoch können wir heute noch nichts darüber aussagen, ob dem Paraprotein ein erhöhter Gehalt an chromophoren Gruppen zukommt.

Die Absorptionskurven der Uroproteine, wie sie auf Abb. 5 zusammengestellt sind, liegen durchwegs höher als jene der Serumproteine. Die Maxima sind zumeist etwas nach rechts verschoben, was auf eine verstärkte Ionisation der p-ständigen Oxygruppe des Tyrosin hindeutet, während das Tryptophan vom stark alkalischen p_H nicht verändert wird (vgl. *Wunderly* und *Hässig*, 1949). Hier sei an die Beobachtung von *Greenberg* erinnert, wonach der spezifische Extinktionskoeffizient

von Proteinen bei 2800 Å durch Hitzedenaturation sowie enzymatische Hydrolyse nicht stark verändert wird. Wie aus der Abb. 5 hervorgeht, verlaufen die Absorptionskurven der Uroproteine von Nephrose- und Nephritispatienten (auch bei solchen, wo ein nephrotischer Einschlag ganz fehlt) auffällig ähnlich; jene von Myelompatienten (c und f, vgl. Tab. 1) zeigen eine wesentlich stärkere Absorption und liegen deshalb höher. Es ist anzunehmen, daß dies in erster Linie durch einen *höheren Gehalt an chromophoren Gruppen* hervorgerufen wird, jedoch ist hier auch an die ausschwemmende Funktion dieser Uroproteine zu denken. Wir wissen wenig von den absorbierenden Eigenschaften der vielerlei *Abbauprodukte*, die zusammen mit dem Uroprotein die Niere passieren. Zumindest ein Teil davon wird proteophil genug sein, um durch Dialyse nicht abgetrennt zu werden und damit im Spektralphotometer mitgemessen zu werden. Wie groß dieser Einfluß auf die atypischen Kurven solcher Uroproteine ist, müssen weitere Untersuchungen abklären; dazu wird die verfeinerte Technik der Ringprobe nach *Sandkühler* zu besseren Erkennung von Bence-Jones-Protein einen wertvollen Beitrag liefern.

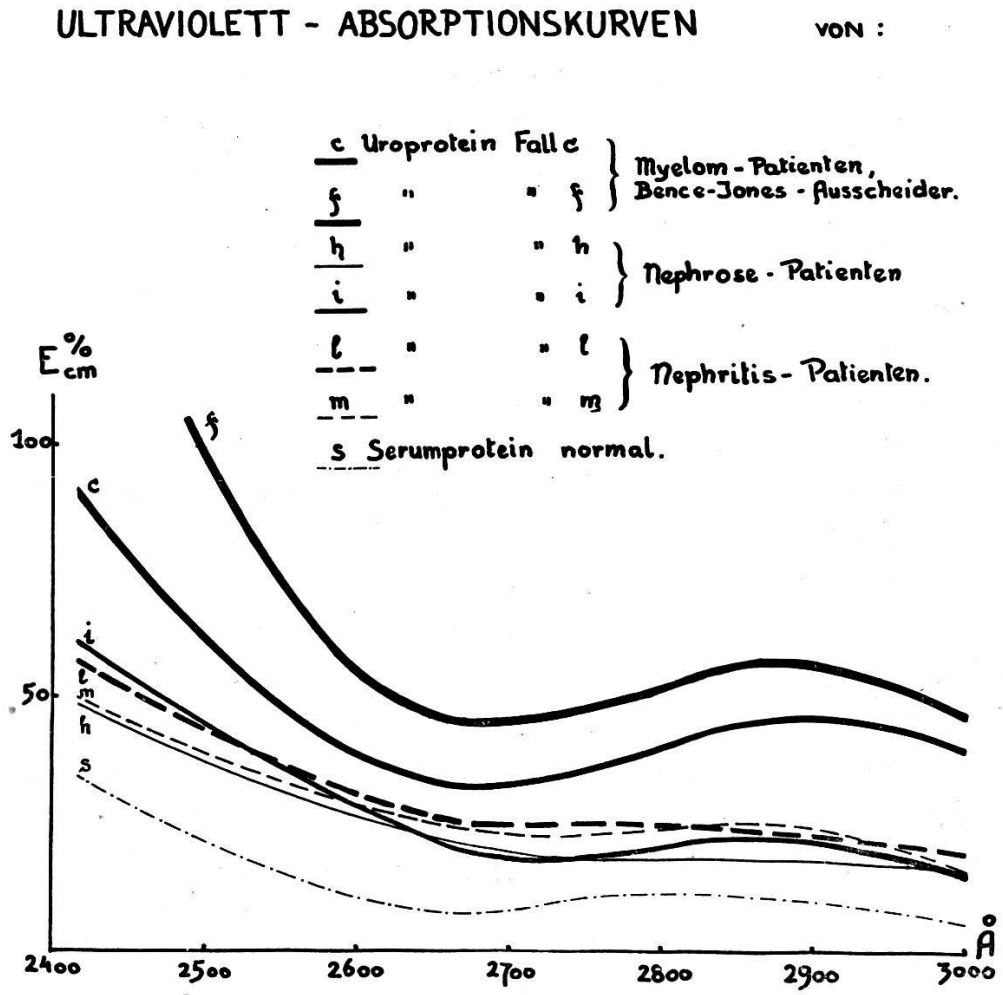

Abb. 5. *Ultraviolett-Absorptionskurven bei Uroproteinen* (vgl. Text sowie Tab. 2 und 3).

6. *Schlußfolgerungen für die Klinik*

a) An Stelle des Ausdruckes Albuminurie tritt heute besser der Begriff *Proteinurie;* so alltäglich die Eiweißuntersuchung des Urins in der Praxis auch ist, so sehr ist der feinere Mechanismus noch eingehender abzuklären. In erster Linie handelt es sich um ein *Permeabilitätsproblem*, das direkt von der *humoralen Bluteiweißzusammensetzung* abhängt.

b) Diese Permeabilitätsverhältnisse, insbesondere auch die eventuelle Wirksamkeit von *proteolytischen Fermenten* während der Glomerulumpassage müssen noch weiter geklärt werden. Wegweisend sind teilweise die Vorstellungen, die *Eppinger* mit dem allgemeinen Begriff der «Albuminurie», besser «Proteinurie ins Gewebe» verbindet. Dabei ist aber der Eiweißaustritt aus dem Blut nicht die Ursache dieser *Albuminverarmung*, sondern die *Folge* der Störung des Proteingleichgewichtes im Blut. Bei jeder Passage durch eine biologische Membran ist mit Strukturveränderungen zu rechnen; dies gilt besonders für die im Urin ausgeschiedenen Eiweißstoffe.

c) Die histologisch feststellbare *Schädigung der Glomerulummembranen*, die oft reversibel ist, ist nicht die Veranlassung, sondern die *Folge einer längerdauernden*, auf einer *Dysproteinämie* beruhenden *Proteinurie.*

d) Es gibt sichere glomeruläre, renale Albuminurien, *ohne daß die Nieren histologisch verändert* gefunden zu werden brauchen (z. B. extrarenales Nierensyndrom nach *Nonnenbruch* oder Frühstadium der akuten diffusen Glomerulonephritis, vgl. *Höpker*). Der Ausspruch von *Hofmeister* gewinnt eine neue Bedeutung: «Das Mikroskop zeigt nur eine leere Bühne und nur unter bestimmten Bedingungen gelingt es, vereinzelte Episoden der unsichtbaren Handlung sichtbar zu machen.» Umgekehrt muß man sich immer mehr mit der Tatsache vertraut machen, daß wir bei einer eigentlichen *Euproteinämie*, d. h. völlig normalen Bluteiweißverhältnissen, kaum je mit einer renalen Proteinurie zu rechnen haben; die Unvollständigkeit unseres Repertoires der chemischen Untersuchungsmöglichkeiten täuscht uns vielleicht heute noch «normale» Bluteiweißverhältnisse bei den sogenannten «benignen» Albuminurien vor. Das sogenannte «Stauungseiweiß» bei dekompensierten Herzkranken finden wir nur bei gleichzeitiger *Leberstauung;* von hier resultiert eine Änderung im Bluteiweißspektrum und die *Proteinurie* ist die direkte Folge davon.

e) Die Bluteiweißverarmung beim nephrotischen Syndrom ist nicht als Folge des großen Eiweißverlustes im Urin anzusehen, sondern die mit der Hypoproteinämie einhergehende *Dysproteinämie* ist die *primäre Ursache*, daß es zu Eiweißausscheidung kommt. Warum

diese bei den seltenen Fällen der sogenannten *essentiellen Hypoproteinämien* nicht oder nur sehr selten vorkommt, ist noch ungeklärt; mit *Eppinger* müssen wir annehmen, daß im Blutplasma Stoffe kreisen, welche die gestörte Permeabilität wieder beheben können, wie es auch im krankhaften Plasma Stoffe gibt, welche die Permeabilität erhöhen können (offenbar Stoffe von Eiweißcharakter, die in einem direkten Zusammenhang mit der Dysproteinämie stehen). Zu rechnen ist in diesen Fällen auch mit einer totalen tubulären Rückresorption von passierten Eiweißstoffen aus dem Glomeralfiltrat. *W. Frey* nimmt bei der Lipoidnephrose eine exzessive tubuläre Rückresorption an; als eine Ursache der Lipoidnephrose postuliert er Störungen im renalen Lymphabfluß. Klinisch und autoptisch haben wir bei unseren Fällen dafür nie Anhaltspunkte gewinnen können. Wie *Spühler* finden wir beim nephrotischen Syndrom eine erhöhte Glomerulumfiltration.

f) Ob nähere Zusammenhänge zwischen den *α-Globulinen* des Blutserums, deren Ausscheidung im Urin und der Hochdruckkrankheit bestehen (das in den α-Globulinen enthaltene *Hypertensinogen* wird durch das Renin in das Hypertensin, d. h. den eigentlichen Blutdruckwirkstoff, umgewandelt) bestehen – beim ohne Hochdruck einhergehenden reinen nephrotischen Syndrom findet sich bekanntlich neben einer Zunahme der β-Globuline besonders auch eine Vermehrung der α-Globuline – muß noch weiter abgeklärt werden (vgl. *Moeller* aus der *Volhard*-Klinik).

g) Die *Therapie der Krankheitszustände mit Proteinurien* hat auf die neueren Erkenntnisse in vermehrtem Maße Rücksicht zu nehmen. Beim Plasmocytom und bei der chronischen Nephritis sind die Fragen noch offen, dagegen zeigt sich beim nephrotischen Syndrom, daß neben einer genügenden enteralen Eiweißzufuhr die längere Zeit wiederholte, *unablässige parenterale Zufuhr von Bluteiweißstoffen* in irgendeiner Form, z. B. auch als Hydrolysate, von ganz entscheidener Bedeutung sein kann. Die schon früher durchgeführten Frischbluttransfusionen erhalten einen neuen Sinn, besonders auch dann, wenn sie in gehäufter Form über Wochen und Monate hinaus durchgeführt werden. Zunächst scheint im Einzelfall eine Beeinflussung der Eiweißausscheidung nicht vorhanden zu sein, bis ganz plötzlich sich das Blatt wendet und die Proteinurie innerhalb kurzer Zeit vollständig verschwindet unter gleichzeitiger massiver Ausschwemmung der Ödeme, Normalisierung des Bluteiweißbildes und einer Restitutio mehr oder weniger ad integrum (vgl. Abb. 6 und 7). Die schon lange bekannten unerwarteten Heilungen des Nephrosesyndroms nach Infekten oder Infektionskrankheiten, wobei die engen Zusammenhänge zwischen Eiweißstoffwechsel und Immunität

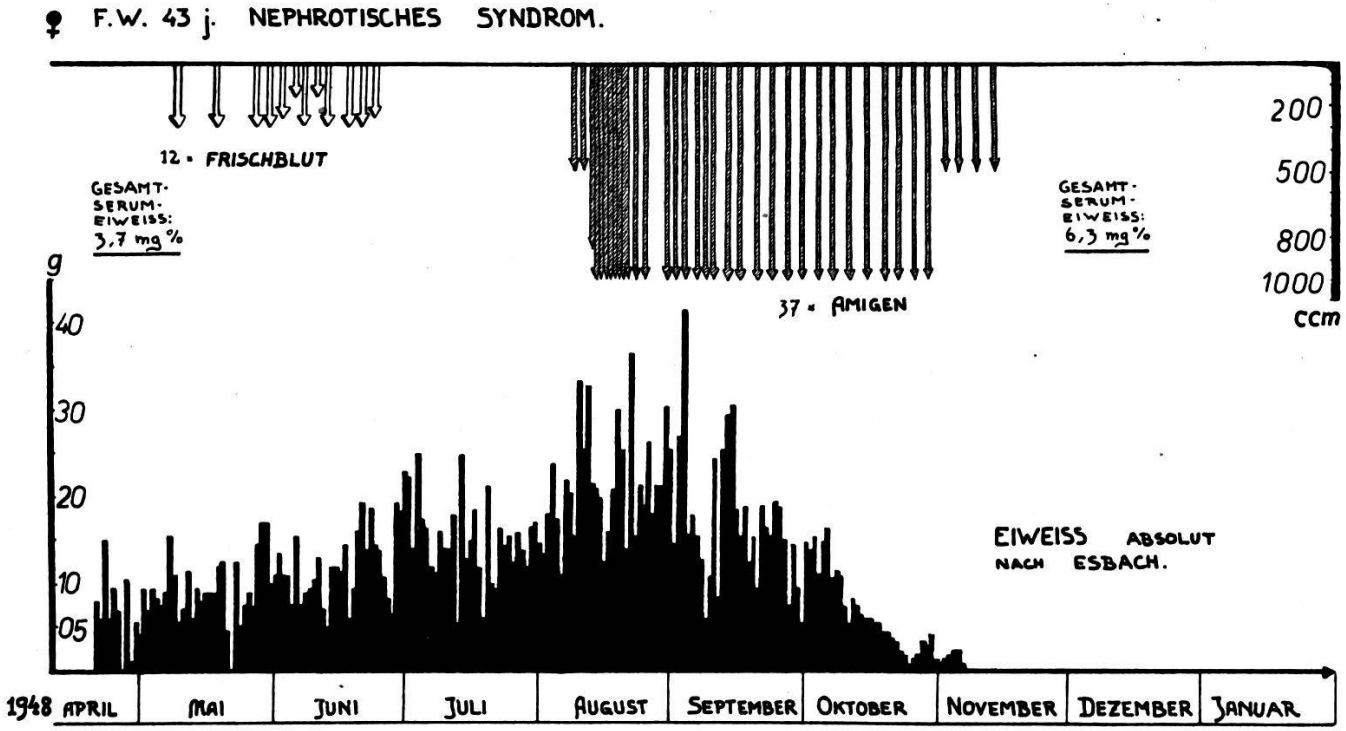

Abb. 6. *Nephrotisches Syndrom bei 43j. Frau*, vollständig behoben durch 12 Frischbluttransfusionen sowie 37 Amigen-Infusionen (Casein-Hydrolysat) innerhalb von 7 Monaten. Seit einem Jahr symptomfrei.

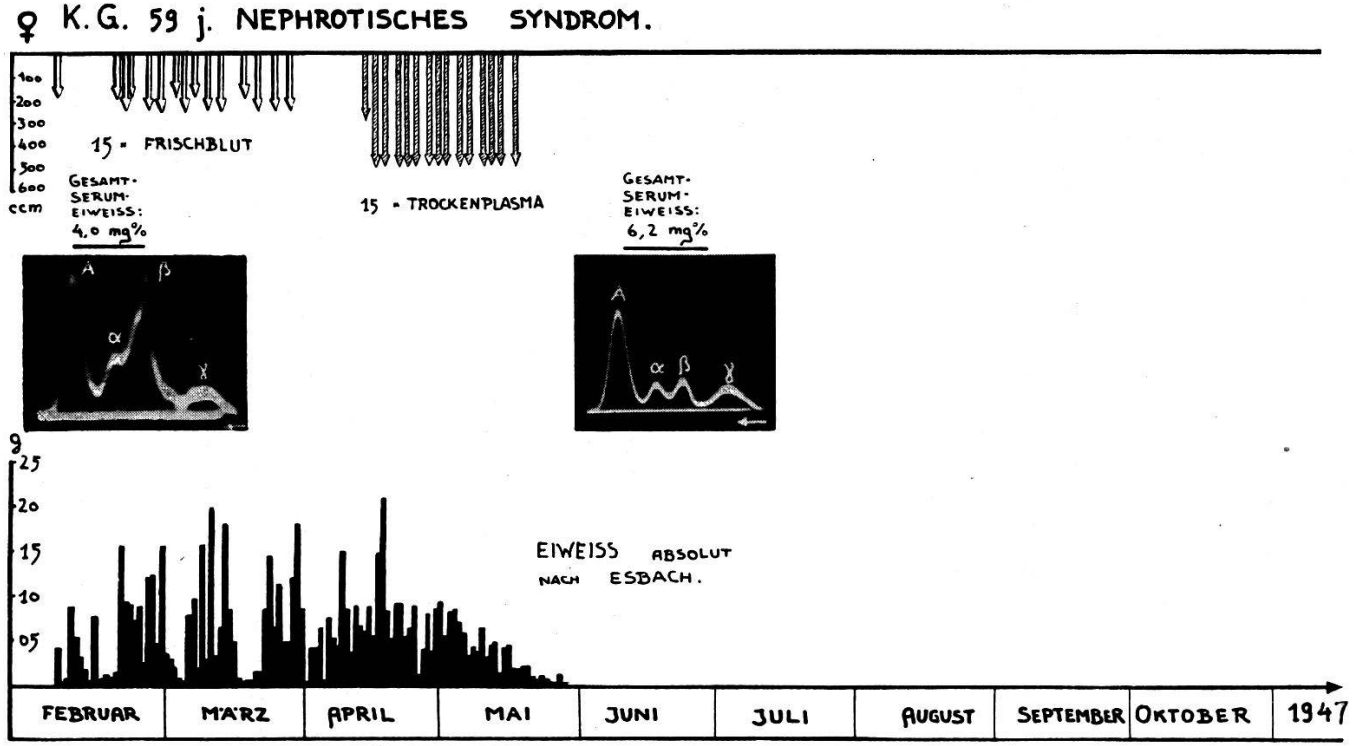

Abb. 7. *Nephrotisches Syndrom bei 59j. Frau*, vollständig behoben durch 15 Frischbluttransfusionen sowie 15 Trockenplasma-Infusionen innerhalb von 4 Monaten. Seit einem Jahr symptomfrei. (Beachte die Normalisierung der Elektrophorese-Diagramme.)

wieder klar hervortreten (vgl. auch die starke Verminderung der γ-Globuline, d. h. der Antikörperträger als Ursache der höheren infektiösen Anfälligkeit der Nephrotiker), deuten darauf hin, daß die im Blut primär anzustrebende *Euproteinämie* unter Umständen nur durch einen starken Anreiz zur *Neubildung* und *Neuanpassung* (sogenannte *unspezifische Reizkörpertherapie*) vor sich gehen kann. Die gleichzeitige perorale Verabreichung von *Harnstoff* in hohen Dosen, die wir immer durchführen, wirkt zusätzlich auf die Permeabilität günstig ein.

Die Stärke der nephrotischen Veränderungen spiegelt sich – wie wir verschiedentlich zeigen konnten – in den Bluteiweißveränderungen klar wieder, und bei Verschlimmerungen bzw. Rückbildungen verschieben sich die Ausschläge geradezu gesetzmäßig von der Norm weg oder zeigen umgekehrt eine zunehmende Normalisierung. Die *Quantität der Proteinausscheidung* im Urin bleibt auch für den Kliniker nach wie vor der einfachste Maßstab für die Beurteilung der Gesamtlage.

Zusammenfassung

Mit der Vertiefung unserer Kenntnisse über Proteine im allgemeinen und den analytischen Methoden im besonderen, können die verschiedenen Probleme der *Proteinurie* umfassender beurteilt werden. Während eine sog. «Albuminurie» bis vor relativ kurzer Zeit nur als Symptom gewertet wurde, sind heute bestimmte Rückschlüsse möglich auf die nähere Natur und die Größe des Eiweißverlustes, auf die Funktionen der Nierenfilter, auf die Neubasierung von therapeutischen Möglichkeiten.

Als Beispiele von eigenen Untersuchungen wird auf die Zusammenhänge zwischen dem Bluteiweißbild und den mittels Elektrophorese und Ultraviolett-Absorption bestimmten Uroproteinen (es handelt sich immer um Albumin + Globulin, so daß der Begriff der *Proteinurie* an Stelle des bisherigen der *Albuminurie* zu setzen ist) eingegangen, und es werden speziell die bedeutsamen Unterschiede beim nephrotischen Syndrom sowie beim Plasmocytom hervorgehoben. Die oft verblüffende therapeutische Wirksamkeit von wochen- und monatelang verabreichten Transfusionen von Frischblut und Trockenplasma sowie von Amigen, wird an Hand von zwei neueren Beispielen gezeigt.

Résumé

Nous pouvons aujourd'hui, grâce à l'approfondissement de nos connaissances sur les protéines en général et grâce au perfectionnement des méthodes analytiques en particulier, envisager dans leur ensemble les problèmes posés par les *protéinuries*. Alors qu'une albuminurie ne pou-

vait être considérée il y a peu de temps encore que comme un symptôme, nous pouvons actuellement en tirer des conclusions précises, d'une part sur la nature et la quantité de la perte en albumines et sur la fonction du filtre rénal, et d'autre part sur les possibilités de traitements nouveaux.

Nos propres recherches ont porté sur l'étude des *rapports entre les albumines sanguines et les uroprotéines* examinées au moyen de l'électrophorèse et de l'absorption par les rayons ultraviolets; il est spécialement tenu compte des importantes différences qui existent à ce point de vue entre le plasmocytome et les syndromes de néphrose. Les uroprotéines étant toujours composées d'albumines et de globulines, nous proposons de remplacer l'expression d'*albuminurie* par celle de *protéinurie*. Les auteurs rapportent deux cas démontrant l'action thérapeutique frappante de transfusions de sang frais ou d'infusions de plasma ou d'amigen lorsqu'on les répète pendant des semaines ou même pendant des mois.

Riassunto

I diversi problemi concernenti *la proteinuria* possono oggi essere compresi in più ampio modo, essendo le nostre conoscienze delle proteine in generale e dei metodi analitici in particolare più approfondite.

Se fin'ora la cosi detta «Albuminuria» non aveva altro valore che quello di un semplice sintomo, oggi sarà possibile di considerare con più precisione la natura e l'intensità della perdita delle sostanze proteiche, la funzione del filtro renale e, con ciò, di ottenere nuove possibilità terapeutiche.

Sono descritte, in base ad alcune proprie ricerche, le relazioni che corrono tra il quadro proteico dal sangue e le uroproteinurie, le ultime specificate dall'elettroforesi e dall'assorbimento ai raggi ultravioletti. (Le uroproteine rappresentando sempre un miscuglio di albumine e globuline, è giustificato l'impiego del termine di *proteinuria* invece di albuminuria.)

In modo speciale vengono considerate le differenze importanti nella sindrome nefrotica nonchè nel plasmocitoma. Con due nuovi esempi vien dimostrata la straordinaria efficacia terapeutica di trasfusioni di sangue fresco, di plasma sanguigno et dell'Amigen, somministrati durante diverse settimane o mesi.

Summary

The better understanding of the problems of the proteins in general and especially of their analytical methods, is helpful to solve the mani-

fold problems which lead to the formation of *urinary proteins*. For some time urinary albumin was only considered as a symptom, whereas the new methods give a measure of the nature and amount of the protein-loss, the function of the kidney filter and new therapeutic possibilities.

The authors give examples of electrophoretic and ultraviolet-analysis of urinary proteins. The latter are always a mixture of albumin and globulin, so that «*proteinuria*» is the more appropriate denomination than «albuminuria»; interesting differences between the nephrotic syndrome and plasmocytoma are outlined. In two new examples we show the very often amazing therapeutic efficiency of transfusions of fresh blood and dry plasma and of Amigen during weeks and months.

Adams, W. S., Alling, E. L., Lawrance, J. S.: Amer. J. med. **6,** 141 (1949). – *Alving, A.,* und *Mirsky, A.:* J. clin. Invest. **15,** 215 (1936). – *Armstrong, S. H.:* Amer. J. med. **4,** 390 (1948). – *Bayliss, Kerridge* und *Russell:* J. Physiol. (Brit.) **77,** 386 (1933). – *Bayne, S. Jones,* und *Wilson, D.:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **18,** 220 (1921); Bull. John Hopkins Hosp. **33,** 119 (1922). – *Bence Jones, H.:* Phil. Tr. roy Soc. London **138,** 55 (1948) (zit. nach Adams l. c.). – *Blackmann, S. S.,* und *Davis, B. D.:* J. clin. Invest. **22,** 545 (1943). – *Borsook, H., Dubnoff, J.:* Ann. Rev. Biochem. **12,** 183 (1943). – *Bourdillon, J.:* J. exper. Med. (Am.) **69,** 819 (1939). – *Brand, E., Kassell, B.,* und *Saidel, L.:* J. clin. Invest. **23,** 437 (1944). – *Briggs, A.:* J. biol. Chem. (Am.) **104,** 231 (1934). – *Eppinger, H.:* Permeabilitätspathologie. Wien 1949. – *Fishberg, A. M.:* Hypertension and Nephritis. Philadelphia 1947. – *Frei, W.:* Schweiz. med. Wschr. **77,** 246 (1947); Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **4,** 274 (1949). – *Goettsch, E.,* und *Reeves, E.:* J. clin. Invest. **15,** 173 (1936). – *Goettsch, E.,* und *Lyttle, J.:* J. clin. Invest. **19,** 9 (1940). – *Greenberg, G. R.:* Thesis University of Minnesota, 1944. – *Gutman, A. B.:* Adv. Prot. Chem. **4,** 198 (1948). – *Gutman, A. B., Moore, D., Gutman, E., Mcclellan, V.,* und *Kabat, E. A.:* J. clin. Invest. **20,** 778 (1941). – *Hektoen, L. H.,* und *Welker, W. H.:* Biochem. J. (Brit.) **34,** 487 (1940). – *Höpker, W.:* Dtsch. med. Wschr. **1948,** 154. – *Janeway, C., Gibson, S., Woodruff, L., Heyl, J.* und *Bailey, O.:* J. clin. Invest, **23,** 465 (1944). – *Löffler, W., Wunderly, Ch.,* und *Wuhrmann, F.:* Schweiz. med. Wschr. **79,** 595 (1949). – *Longsworth, L., MacInnes, D.:* J. exper. med. (Am.) **71,** 77 (1940). – *Luetscher, J. A.:* J. clin. Invest. **23,** 365 (1944). – *Mainzer:* Z. klin. Med. **119,** 363 (1932). – *Massini, R.:* Dtsch. Arch. klin. Med. **104,** 29 (1911). – *Moeller, J.:* Klin. Wschr. **1949,** H. 27/28. – *Moore, D. H., Kabat, E. A.,* und *Gutmann, A. G.:* J. clin. Invest. **22,** 67 (1943). – *Munk, F.:* Z. inn. Med. u. Gz. geb. **3,** 13/14 (1948). – *Oliver, J.:* Harvey Lectures **40,** 102 (1944). – *Oncley, J. L., Scatchard, G.,* und *Brown, A.:* J. Physiol. a. coll. Chem. **51,** 184 (1947). – *Pillemer, L.,* und *Hutchinson, M. C.:* J. biol. Chem. (Am.) **158,** 299 (1945). – *Randerath, E.:* Dtsch. med. Wschr. **1946,** 58. – *Sandkühler, St.:* Dtsch. med. Wschr. **74,** 976 (1949); Dtsch. Arch. klin. Med. **193,** 434 (1948). – *Schade, H.:* Nach Physiko-chem. Med. von C. Häbler, S. 201. Dresden 1939. – *Schierge, M.:* Ärztl. Forsch. **3,** 289 (1949). – *Spühler, O.:* Zur Physio-Pathologie der Niere. Bern 1946. – *Svedberg, T.:* Les molécules protéiques, S. 15. Paris 1939. – *Wuhrmann, F., Wunderly, Ch.,* und *Hugentobler, F.:* Dtsch. med. Wschr. **74,** 481 (1949). – *Wuhrmann, F.,* und *Wunderly, Ch.:* Die Bluteiweißkörper des Menschen, S. 288. Basel 1947. – *Wuhrmann, F.:* Verh. dtsch. path. Ges. 1948 in Düsseldorf. – *Wuhrmann, F., Wunderly, Ch., Hässig, A.,* und *Hugentobler, F.:* Helv. med. Acta **16,** 279 (1949); Brit. J. exp. Path. 1950 (im Druck). – *Wunderly, Ch.,* und *Wuhrmann, F.:* Schweiz. med. Wschr. **77,** 205 (1947). – *Wunderly, Ch.,* und *Hässig, A.:* Helv. chim. Acta **32,** 1554 (1949).