

Ueber den heutigen Stand der Frage von der normalen Glycosurie und über die Bestimmung der Gesamtkohlehydratausscheidung im menschlichen Harn.

Von

Dr. Ladislaus v. Udránszky,

Privatdocent an der Universität Freiburg i. B.

So leicht es ist, in ausgeprägten Fällen von Diabetes mellitus den Traubenzucker im Harn nachzuweisen und denselben auch quantitativ zu bestimmen, so unsichere Resultate werden durch die Harnuntersuchung gewonnen, wenn die Ausscheidung vom Traubenzucker eine minimale ist. Die Litteratur der letzten Jahre weist zwar zahlreiche Arbeiten auf, welche eine Verschärfung und Sicherstellung der Harnzuckerreactionen bestreben; es kann aber doch nicht abgesprochen werden, dass es viele Fälle gibt, in welchen die diagnostische Sicherheit noch recht mangelhaft ist.

Eine gewisse Unsicherheit wird auch dadurch gegeben, dass die Meinung über die Frage, ob der Traubenzucker als ein regelmässiger Bestandtheil des normalen Menschenharnes betrachtet werden soll, oder nicht, eine sehr getheilte ist. In der Regel wird ein Harn für diabetisch erklärt, wenn in ihm irgend eine der qualitativen Zuckerreactionen positiv ausfällt, und wenn dieser Zuckergehalt nicht etwa auf eine vorübergehende Glycosurie zurückgeführt werden kann. Abgesehen von der sogenannten „glycosurie alimentaire“ können ja auch noch verschiedene, den normalen menschlichen Organismus treffende Einflüsse eine vorübergehende Zuckerausscheidung bedingen, ohne dass der Zustand sonst mit dem Symptomencomplex des Diabetes mellitus, irgend welchen Zusammenhang haben möchte. Es können andererseits aber Zuckerreactionen auch mit solchen Harnen positiv ausfallen, welche von ganz gesunden, unter vollkommen normalen Verhältnissen sich befindenden Menschen stammen.

Es frägt sich daher, ist der Traubenzucker als ein pathologischer oder als ein physiologischer Harnbestandtheil anzusehen?

Das Blut aller gesunden Menschen enthält, und zwar unabhängig von der Nahrung, Traubenzucker. In dieser Beziehung stimmen ältere, wie auch neuere Forschungen vollkommen überein. Mit den sonstigen Verhältnissen der Harnsecretion liesse es sich kaum in Einklang bringen, dass eben der Traubenzucker die Nieren nicht hindurchpassiren sollte. Wir sehen ja, welch' colossale Quantitäten beim Diabetes in den Nieren durchfiltrirt werden, andererseits dringt aber der Traubenzucker auch ausserhalb des Organismus durch thierische Membranen leicht durch in wässerigen Lösungen.

Es ist daher schon a priori kaum zu bezweifeln, dass der Traubenzucker im normalen menschlichen Organismus — wenn auch in sehr geringen Quantitäten — aus dem Blute in den Urin, und somit zur Ausscheidung gelangt. Dem Nachweise geringer Quantitäten Traubenzuckers im Harn stehen aber grosse Schwierigkeiten entgegen deshalb, weil manche Harnbestandtheile die üblichen Zuckerreactionen ebenfalls theilen, und sie somit, wenn es sich nur um Spuren von Zucker handelt, — unsicher machen können. Die Darstellung des Traubenzuckers als solchen — in Substanz — ist selbst aus sehr grossen Mengen normalen Menschenharns noch Niemandem geglückt, und es ist daher erklärlich, dass die zuerst von E. v. BRÜCKE ¹⁾ ausgesprochene Ansicht, dass nämlich der normale Menschenharn Traubenzucker stets enthält, viele Gegner gefunden hat. So geben SEEGEN ²⁾, KÜLZ ³⁾ und MOSCATELLI ⁴⁾ an, dass sie im normalen Menschenharn vergebens nach Traubenzucker gefahndet, trotzdem sie bei ihren Untersuchungen sehr bedeutende Quantitäten vom Harn verarbeitet haben. BENICE JONES ⁵⁾ und PAVY ⁶⁾ schliessen sich dagegen der BRÜCKE'schen Ansicht an, ebenso ABELES ⁷⁾, der aus grossen Mengen normalen Harns durch Ausfällen mit Bleiessig, Filtriren und Füllen mit Ammoniak, Zerlegung des Niederschlages mit Schwefelsäure oder Schwefelwasserstoff, und Behandlung mit

¹⁾ Wiener Acad. Sitzungsberichte Bd. XXIX, S. 346; Bd. XXXIX, S. 10. Wiener med. Wochenschrift 1858, No. 10—12.

²⁾ Wiener Acad. Sitzungsberichte Bd. LXIII, 2. April 1871.

³⁾ PFLÜGER's Archiv f. d. gesammte Physiol. Bd. XIII, S. 269.

⁴⁾ MOLESCHOTT's Untersuchungen Bd. XIII, S. 103. Ref. in MALY's Jahresbericht, Ueber die Fortschritte der Thierchemie, Bd. XI, S. 196.

⁵⁾ Chem. Soc. Quart. Journ. Vol. XIV, p. 22.

⁶⁾ GUY's Hosp. Reports Vol. XXI, S. 413.

⁷⁾ Centrallblatt f. d. med. Wiss. 1879, Bd. XVII, S. 33, 209 und 385.

Thierkohle schliesslich eine Lösung erhielt, welche deutliche Rechtsdrehung (bis zu 0,6^o), starke Reductionsfähigkeit zeigte und mit Hefe alkoholische Gährung einging. Ausser den bisher genannten Forschern haben sich auch noch manche Andere ¹⁾ an der Erklärung der Frage betheilig, ohne dass es dabei zu einer endgültigen Entscheidung gekommen wäre.

Vor etwa zwei Jahren hat BAUMANN ²⁾ eine neue Methode zur Abtrennung von Kohlehydraten angegeben, welche darauf beruht, dass diese Körper — ebenso wie andere mehrwerthige Alkohole — in Benzoësäureester übergeführt werden können, welche in Wasser unlöslich sind. Zur Erkennung dessen, ob in einer Lösung Kohlehydrate enthalten sind, braucht man nur dieselbe mit Benzoylchlorid und Natronlauge zu schütteln. Es scheiden sich dann die Benzoylverbindungen in Form von flockigen Niederschlägen aus und können durch Umkrystallisiren ganz rein erhalten werden. BAUMANN hat schon damals darauf hingewiesen, dass ein jeder normale Menschenharn bei dieser Behandlung Benzoylverbindungen von Kohlehydraten liefert ³⁾. Die seitdem in seinem Laboratorium durch WEDENSKI ⁴⁾ ausgeführten Untersuchungen haben dann ergeben, dass man mit Hilfe dieser Methode aus dem normalen menschlichen Harn zwei Kohlehydrate, in Form von Benzoësäureestern gewinnen kann. Gibt man zu dem mit Natronlauge alkalisch gemachten und von den Phosphaten abfiltrirten frischen Harn auf je 100 ccm etwa 30—40 ccm Natronlauge von 10^o und 3—5 ccm Benzoylchlorid, und schüttet dann das Ganze, nebst Abkühlen des Gefässes kräftig durch, bis der Geruch des Benzoylchlorids verschwunden ist — was gewöhnlich nach wenigen Minuten erreicht wird —, so bemerkt man alsbald die Abscheidung eines schwach gelichen, undeutlich krystallinischen, pulverigen Niederschlages. Der am Filter gesammelte und bis zum Verschwinden der alkalischen Reaction mit Wasser ausgewaschene Niederschlag zeigt nach dem Trocknen im Exsiccator

¹⁾ Vgl. die diesbezügliche Litteratur in HOPPE-SEYLER, Physiologische Chemie IV. Berlin 1881, S. 828.

²⁾ Berichte d. Deutsch. chem. Gesellsch. Jahrg. XIX, S. 3218.

³⁾ Dass diese Benzoylverbindungen thatsächlich Benzoësäureester von Kohlehydraten darstellen, konnte ich beweisen, indem ich bei der Behandlung der sorgfältigst gereinigten Substanzen mit conc. Schwefelsäure die Bildung von Furfurol nachwies. (Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XII, S. 379. Vgl. auch diese Schrift, S. 12.)

⁴⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XIII, S. 122.

eine brockelige Beschaffenheit, erweicht schon bei 40° C. und schmilzt etwas über 60° C.

Die Analysen, welche WEDENSKI mit diesen Benzoylverbindungen ausgeführt hat, zeigten im Mittel einen C. Gehalt von 66,82 % und einen H. Gehalt von 5,51 %. Da bei der Benzoylirung der Kohlehydrate in wässrigen Lösungen stets Gemenge mehrerer Benzoësäureester erhalten werden, so kann man aus diesen Prozentzahlen noch keine bestimmten Schlüsse auf die eine oder andere Benzoylverbindung eines bestimmten Kohlehydrates machen. Es ist nur so viel zu erkennen, dass diese Prozentzahlen zwischen den Werthen der Benzoësäureester eines Kohlehydrates der Traubenzuckergruppe und denjenigen eines Kohlehydrates der Stärkegruppe zu stehen kommen. Auf eine andere Weise gelang es aber WEDENSKI festzustellen, dass in dem Gemenge der aus dem normalen Menschenharn gewonnenen Benzoylverbindungen die Benzoësäureester von zwei Kohlehydraten vorliegen, von welchen das Eine in allen seinen Eigenschaften dem Dextrin nahe steht, das Andere dagegen für Traubenzucker charakteristische Reactionen zeigt. Als er nämlich diese Benzoylverbindungen mit Natronlauge längere Zeit erhitzte, wurde ein Theil derselben gelöst und verseift. Die abgetrennte Lösung dieser verseiften Benzoylverbindungen wirkte auf FEHLING'sche Lösung direkt nicht ein. Als dieselbe aber mit Schwefelsäure angesäuert im Wasserbade erhitzt wurde, zeigte sie nach kurzer Zeit die Fähigkeit, Kupferoxydhydrat in alkalischer Lösung zu reduciren. Dieser aus der verseiften Benzoylverbindung gewonnene Körper zeigte gegen Kupfersulfatlösungen dasselbe Verhalten, wie das thierische Gummi LANDWEHR's ¹⁾. Aus allen diesen Thatsachen kann gefolgert werden, dass die aus dem Harn gewonnene und durch Natronlauge leicht verseifbare Benzoylverbindung, Benzoësäureester eines dextrinartigen Körpers, wahrscheinlich des thierischen Gummis darstellt. Die beim Kochen mit Natronlauge nicht angegriffene, ungelöst gebliebene Benzoylverbindung löste sich in Alkohol leicht auf. Die mit Natronlauge alkalisch gemachte alkoholische Lösung wirkte intensiv reducirend auf FEHLING'sche Lösung ein. Wurde die durch Natronlauge nicht verseifbare Benzoylverbindung in Wasser vertheilt, oder in Alkohol gelöst, mit verdünnter Schwefelsäure erhitzt, so wurde alsbald die Abspaltung von Benzoësäure bemerklich. Die von der letzteren Substanz durch Ausschütteln mit Aether befreite Lösung zeigte die charakteristischen

¹⁾ Centralblatt f. d. med. Wiss. 1885, S. 369.

Reductionserscheinungen, die mit Traubenzuckerlösungen gewonnen werden können, bräunte sich beim Kochen mit Alkalien und gab beim Schütteln mit Natronlauge und Benzoylchlorid wieder eine Abscheidung von Benzoösäureestern. Aus reinem Traubenzucker mit der BAUMANN'schen Methode dargestellte Benzoylverbindungen verhalten sich ebenso, wie die durch WEDENSKI aus dem Harn gewonnene und von einer mit ihr zugleich abgeschiedenen getrennte Benzoylverbindung. Die WEDENSKI'schen Untersuchungen bedürfen noch in mancher Beziehung einer Ergänzung. So z. B. wäre es nothwendig, das Verhalten des aus der gespaltenen Benzoylverbindung gewonnenen Körpers gegen polarisirtes Licht, sowie gegen Hefe festzustellen. Am beweisendsten wäre es natürlich, würde die Darstellung chemisch reinen Traubenzuckers aus der Benzoylverbindung gelingen.

Wir dürfen aber immerhin annehmen, dass ein jeder normale Menschenharn geringe Mengen von Traubenzucker stets enthält. Es kann daher die Existenz einer normalen constanten Glycosurie nicht mehr bezweifelt werden. Der normale Menschenharn zeigt also, betreffend des Zuckergehaltes, von dem diabetischen Harn keinen qualitativen, sondern nur einen quantitativen Unterschied. Diese Thatsache ist sehr wichtig für die Beurtheilung von der Verwerthbarkeit der Harnzuckerreactionen.

Es fragt sich nun, woher stammt der Traubenzucker im Harn gesunder Menschen? Wie kommt es, dass der Organismus diese sonst leicht oxydirbare Substanz für seine Oeconomie nicht vollständig verwerthet und ausnützt?

Das physiologische Experiment hat den Nachweis nunmehr vollständig erbracht, dass dem Organismus die Fähigkeit zukommt, aus Eiweisskörpern Kohlehydrate, resp. Traubenzucker zu bilden. Ganz besonders beweisend sind in dieser Beziehung die Untersuchungen v. MERING's ¹⁾ über den experimentellen Diabetes, welcher bei, durch anhaltendes Hungern so gut wie kohlehydratfrei gemachten Thieren, durch Darreichung einiger Gramme eines pflanzlichen Stoffes, des aus der Wurzelrinde der Apfelbäume stammenden Phloridzins, hervorzurufen ist.

¹⁾ „Ueber exp. Diabetes.“ „Ueber Diabetes mellitus.“ Separatabdrücke aus den Verhandlungen des V. und VI Congresses für innere Medicin in Wiesbaden 1886 und 1887. „Ueber Diabetes mellitus.“ Zeitschr. f. klinische Medicin. Bd. XIV. Heft 5.

Es stellt sich bei den in solcher Weise behandelten Thieren eine bis auf 48 Stunden sich erstreckende Zuckerausscheidung ein, welche unter Umständen sehr beträchtlich werden kann. So gibt z. B. v. MERING an, dass er bei seinen Experimenten Urine mit einem Zuckergehalt bis 19% und von einem specifischen Gewicht bis 1100 zu sehen bekommen hat. Da der Körper dieser Thiere — wie es Controllversuche zeigten — nur noch verschwindend geringe Mengen von Kohlehydraten enthielt¹⁾, so konnten die im Urin zur Ausscheidung gelangten bedeutenden Quantitäten von Traubenzucker nur aus dem Eiweiss — oder Fettbestand des Organismus entstanden sein. Die parallel mit der Zuckerausscheidung gefundene Steigerung der Stickstoffausscheidung spricht dafür, dass die Quelle des Traubenzuckers im Eiweiss zu suchen ist. v. MERING's quantitative Bestimmungen brachten übrigens auch noch den Nachweis zu Tage, dass der stickstofffreie Rest des Eiweissmoleküls zu $\frac{2}{3}$ als Kohlehydrat, resp. als Muttersubstanz von Kohlehydraten betrachtet werden muss.

Es muss daher für sehr wahrscheinlich gehalten werden, dass beim Zerfall des zugeführten oder des Körpereiwisses auch im normalen Organismus Kohlehydrat, resp. Traubenzucker, gebildet wird. Nur wird es im normalen Organismus zu Kohlensäure und Wasser oxydirt, mit anderen Worten als Brennmaterial verbraucht, oder als Glycogen aufgespeichert und zur Bildung von Fett benützt. Und wenn auch geringe Mengen von Traubenzucker — im Blut vor Oxydation geschützt — zur Aus-

²⁾ v. MERING liess die Thiere 2 Tage fasten und machte sie hierauf durch Phloridzin (1 gr auf 1 Kilo Körpergewicht gerechnet) diabetisch. Nach Verlauf von 2—3 Tagen war die Zuckerausscheidung beendet und das Thier zugleich glycogenfrei geworden. Bei diesbezüglichen Versuchen war wenigstens weder in der Leber noch in den Muskeln Glycogen nachzuweisen. Aus früheren Versuchen v. MERING's (Arch f. Anat. u. Physiologie 1877, S. 385) geht aber hervor, dass im Blute von Hunden selbst nach anhaltendem Hungern Traubenzucker noch immer nachzuweisen ist, während der Glycogenbestand schon ganz geschwunden ist. Man kann daher wohl annehmen, dass der Traubenzucker auch aus dem Blute von durch Phloridzindarreicherung und Hungern glycogenfrei gemachten Thieren nicht vollkommen verschwinden wird, unsomehr, da ja der Blutzucker mit dem Glycogenbestand des Organismus in gar keine Beziehung gebracht werden kann. Diese Quantitäten des im Blut der Versuchsthier wahrcheinlich noch restirenden Zuckers sind aber nur verschwindende Spuren gegenüber den colossalen Zuckermengen, deren Ausscheidung v. MERING bei seinen Versuchsthieren durch die Darreichung von Phloridzi nerzielte.

scheidung gelangen, so lässt sich das nur so erklären, dass der Organismus nicht genau quantitativ arbeitet, und beim Wechsel der Stoffe geringe Mengen von sonst verwertbaren Substanzen gewissermassen herausgeschleudert werden, der vollständigen Ausnützung im Bereiche des Organismus entgehend. Wir haben noch manche andere Beispiele solcher ateleologischen Vorgänge. So sei z. B. daran erinnert, dass unter ganz normalen Verhältnissen geringe Mengen von Eiweiss im Harn vorkommen können.

Die Abnormität des Organismus beim Diabetes mellitus beruht nur darauf, dass der sonst zur Erzeugung von Körperwärme oder zur Fettbildung verwendete Traubenzucker dem Organismus in grossen Mengen verloren geht. Warum der Traubenzucker im diabetischen Organismus nur zum Theil, oder gar nicht verwertet wird, das können wir heutzutage noch nicht erklären. Es soll nur betont werden, dass diese Eigenartigkeit des diabetischen Organismus kaum auf einer Verminderung seiner Oxydationsfähigkeit beruht. Wir haben ja viele Beispiele dafür, dass Substanzen, die viel schwerer oxydirbar sind, wie der Traubenzucker, in den diabetischen Organismus eingeführt, einer vollständigen Zerlegung anheimfallen.

Es ist viel wahrscheinlicher, dass der Traubenzucker im diabetischen Organismus durch Bedingungen besonderer Art, — welche uns aber noch nicht bekannt sind —, vor der Verbrennung geschützt wird, und demnach zur Ausscheidung gelangt.

Eine eventuell positiv ausgefallene Zuckerreaction im Harn genügt also in zweifelhaften Fällen noch nicht dazu, damit wir das Recht haben, von Diabetes mellitus zu sprechen. Erst, wenn durch genaue quantitative Bestimmungen ermittelt wird, dass die Ausscheidung von Traubenzucker für die Dauer grösser ist, als wie es den Grenzen der physiologischen Kohlehydratausscheidung entspricht, darf ein solcher Befund, neben anderen für Diabetes mellitus charakteristischen Veränderungen in den Eigenschaften des Harns, sowie auch neben den klinischen Symptomen der Erkrankung als ein Beweis für das Vorhandensein von Zuckerharnruhr gelten. Es ist ja übrigens bekannt, dass wir auch noch chemische Experimente besitzen, um in zweifelhaften Fällen Klarheit über die Frage zu verschaffen. Führt man grössere Mengen von Kohlehydraten, Rohrzucker, oder noch besser Stärke in den normalen Organismus ein, so werden diese Substanzen vollständig oder nahezu vollständig oxydirt ¹⁾, im

¹⁾ Dass die einzelnen Kohlehydrate sich hierbei verschieden verhalten, und dass ferner die Assimilationsgrenze auch von der Individualität des Organismus

diabetischen Organismus führen sie dagegen zu einer beträchtlichen Steigerung der Zuckerausscheidung.

Aus dem bisher Gesagten lassen sich schon die Forderungen formuliren, die wir bei der Beurtheilung von der Brauchbarkeit der Harnzuckerreactionen zu stellen haben. Die Reactionen müssen die sichere Erkennung von Kohlehydraten, resp. von Traubenzucker auch in sehr zuckerarmen Harnen gestatten und ebenso schon geringe Schwankungen der Zuckerausscheidung, gerade solche Werthe, die eben an der Grenze zwischen Physiologischem und Pathologischem stehen, quantitativ bestimmen lassen.

Die gangbaren Harnzuckerproben beruhen im Wesentlichen auf der Verwerthung einer der drei am längsten bekannten Eigenschaften des Traubenzuckers: Reductionsfähigkeit, Rechtsdrehung der Ebene des polarisirten Lichtes und Vergährung mit Hefe. Einige andere, besonders in der neueren Zeit, empfohlene Proben bestehen dagegen darin, dass man gewisse unlösliche Verbindungen des Traubenzuckers aus dem Harn abscheidet, oder durch die Einwirkung der Reagentien auf den Zucker verschiedene, ihrem Wesen nach noch meistens unbekannte Färbungen erzeugt. Die Reductionsproben können, ganz abgesehen davon, dass manche unter ihnen wegen ihrer umständlichen und langwierigen Ausführbarkeit für praktische Zwecke wenig geeignet erscheinen — bei vielen Harnzuckerbestimmungen die etwaigen Zweifel keineswegs in ganz sicherer Weise lösen. Welcher von den zahlreichen Reductionsproben¹⁾ der Vorzug gegeben werden soll, darüber gehen die Ansichten sehr weit auseinander. In der Praxis haben manche von ihnen, so ganz besonders die TROMMER'sche Probe, allgemeinen Eingang gefunden, doch gibt es noch immer viele Fälle, wo selbst bei Anwendung mehrerer dieser Proben und Bestimmungen nicht genau ermittelt werden kann, wie viel Zucker ein Harn enthält. Dieses kommt besonders vor, wenn der Zuckergehalt des Harnes wesentlich unter 0,5% sich bewegt. Wenn auch von

abhängt —, haben besonders die Untersuchungen WORM-MÜLLER's (PFLÜGER's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. XXXIV, S. 576) und F. HOFMEISTER's (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXV, S. 240) dargethan.

¹⁾ Da in den Lehr- und Handbüchern für physiol. und patholog. chemische Analyse gewöhnlich eine kritische Zusammenstellung dieser Proben zu finden ist, sowie auch die Gährungsprobe mit allen bekannt gewordenen Modificationen und die Zuckerbestimmung vermittelst der Circumpolarisation besprochen zu sein pflegen, so mag hier auf diese Reactionen nicht näher eingegangen werden.

manchen Autoren angegeben wird, dass man mit dieser oder jener Probe bis zu Hundertstel Procente den Traubenzucker als solchen im Harn sicher erkennen kann, so muss doch der Werth solcher Angaben wesentlich herabgesetzt werden jetzt, wo wir an der Existenz einer normalen Glycosurie keinen Zweifel mehr haben dürfen.

Bei allen den Experimenten, welche zur Feststellung der Schärfe irgend einer Zuckerprobe dienten, wurden zu normalem Menschenharn bekannte Mengen von Traubenzucker zugesetzt und die Empfindlichkeit der Probe dann nach der Menge des zum Harn zugesetzten Zuckers berechnet, — ohne dass dabei natürlich der Zuckergehalt des zum Experiment verwendeten normalen Harnes Berücksichtigung erfahren hätte. Es ist einleuchtend, dass die so entstandene Fehlerquelle der Genauigkeit und Empfindlichkeit der betreffenden Zuckerprobe nur zum Vortheile diene. Im Allgemeinen kann daher gesagt werden, dass die Reductionsproben sich nur für solche Harnuntersuchungen eignen, wo es sich nicht um zuckerarme Harne handelt. Natürlicherweise sind manche von ihnen ganz besonders dazu geeignet, grössere Mengen von Zucker im Harn quantitativ bestimmen zu lassen.

Die Zuckerbestimmung mittelst der Circumpolarisation ist für zuckerreiche Harne eine sehr bequeme und scharfe Methode, doch büsst sie an Genauigkeit ein, sobald der Zuckergehalt des Harns unter ein gewisses Minimum sinkt, oder wenn der Harn auch noch andere optisch active Substanzen enthält, was gar nicht so selten der Fall ist.

Mit Hülfe der Gährung können kleine Zuckermengen im Harn überhaupt nicht, oder nur sehr schwer erkannt werden, und mit Sicherheit auch nur dann, wenn zugleich angestellte Controllversuche die von der Hefe selbst lieferbaren Fehlerquellen ausgeschlossen erscheinen lassen.

Unter denjenigen Zuckerproben, welche sich auf die Hervorufung einer Farbenreaction stützen, ist wohl die älteste, die HELLER¹⁾-MOORE'sche²⁾ Probe. Die Braunfärbung tritt in zuckerreichen Harnen sehr prägnant ein, in zuckerarmen Harnen ist sie dagegen gar nicht mehr charakteristisch; der Harn kann ausserdem noch manche andere Substanzen, — besonders Körper der aromatischen Reihe — enthalten, welche beim Kochen mit Alkali sich ebenfalls braun färben.

¹⁾ HELLER's Archiv Bd. I, S. 212 u. 292; Bd. IV, S. 310.

²⁾ The Lancet. 1844. II.

Kurz nachdem EHRLICH¹⁾ die Harnprobe mit in salpetersäurehaltigem Wasser gelöster Sulfanilsäure und Natriumnitrit als eine Reaction beschrieb, gegen welche sich normale Harnen indifferent verhalten, bei welcher aber in manchem pathologischen Harn (z. B. bei Typhus) eine mehr oder weniger intensive Rothfärbung auftritt, empfahl PENZOLDT²⁾ diese sogenannte „Diazoreaction“ mit einer gewissen Modification zum Nachweise von Zucker im Harn. Man bekommt mit dieser Reaction in zuckerreichen Harnen eine Rothfärbung zu sehen, nach kurzer Zeit wird auch der Schaum der Flüssigkeit roth und die Wände der Reagensgläser beschlagen sich mit einem sehr feinen dunkelrothen Belag. Manche Aldehyde und Aldehydabkömmlinge geben ebenfalls eine ähnliche Reaction; ihr Zustandekommen ist noch nicht aufgeklärt.

Ebensowenig wissen wir von der eigentlichen Ursache der für Zucker charakteristischen Verfärbungen bei der RUBNER'schen Probe³⁾ (der Harn wird mit Bleizuckerlösung im Ueberschuss versetzt und gekocht, in zuckerreichen Harnen tritt bald eine rosa- bis fleischrothe Färbung des Niederschlages und der Flüssigkeit ein), und bei der Zuckerreaction mit Bleiessig und Ammoniak⁴⁾ (beim Kochen einer zuckerhaltigen Flüssigkeit mit Bleiessig und Ammoniak färbt sich der entstandene Niederschlag alsbald roth)⁵⁾.

E. FISCHER⁶⁾ hat bei der Veröffentlichung seiner Untersuchungen über die Verbindungen des Phenylhydrazins mit Zuckerarten zugleich darauf hingewiesen, dass die Darstellung des Phenylglycosazons sich zu dem Nachweise von Zucker im Harn eignen könnte. v. JACKSCH⁷⁾ arbeitete dann eine hierauf begründete Methode für die Zwecke klinischer Harnuntersuchungen aus, bei welcher die Identität des entstandenen Niederschlages mit dem Phenylglycosazon durch die mikroskopische Untersuchung der Krystallformen, sowie auch durch eine Schmelzpunktbestimmung erkannt werden kann. Diese Reaction ist von ausserordentlicher Schärfe, so lange es sich um die selbst

1) Zeitschrift für klin. Medicin. Bd. V, S. 285.

2) Berlin. klin. Wochenschrift, 1883, Nr. 4.

3) Zeitschr. f. Biologie. Bd. XX, S. 397.

4) Vgl. PENZOLDT, „Aeltere und neuere Harnproben“. 2. Auflage. Jena 1886. S. 20.

5) Die Harnzuckerreactionen von MOLISCH sind hier darum nicht mitangeführt, weil von diesen, ihrem Wesen nach von mir als Furfurohreactionen erkannten Proben noch weiter unten die Rede sein wird.

6) Berichte d. deutsch. chem. Ges. Jahrg. XVII, S. 579.

7) Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. XI, S. 20.

verdünntesten Lösungen reiner Zuckerarten handelt, verliert aber an Schärfe sehr, wenn die Kohlehydrate in verdünnten Lösungen durch andere Substanzen stark verunreinigt sind. In solchen Fällen gelingt es nicht, krystallisiertes Glycosazon zu erhalten. Deshalb gelang es auch nicht, den Traubenzuckergehalt des normalen Menschenharns mit Hülfe dieser Reaction¹⁾, so wenig wie mit den vorher genannten Zuckerproben, in einwandsfreier Weise darzuthun. Wie nachtheilig die Gegenwart mancher Harnbestandtheile auf den Ausfall dieser Proben bei geringem Zuckergehalt des Harns wirken kann, davon kann man sich am leichtesten überzeugen, wenn man die Reaction einerseits mit 0,1%igen Traubenzuckerlösungen, und andererseits mit den gleichen Quantitäten normaler Harne anstellt. Der Unterschied in dem Gelingen der Reactionen ist gar nicht zu verkennen.

Da es aber von grosser Wichtigkeit ist, durch einen einfachen Versuch entscheiden zu können, ob schon eine geringe Vermehrung des normalen Zuckergehaltes im Harn statt hat, so habe ich mich vor einiger Zeit bemüht, einige Reactionen, welche auf der Abspaltung von Furfurol aus Kohlehydraten beruhen, für eine annähernde Abschätzung der Kohlehydratausscheidung, d. h. mit anderen Worten dazu zu verwerthen, dass man durch ein einfaches Experiment entscheiden könne, ob ein Harn bezüglich seines Gehaltes an Kohlehydraten als normal, oder als pathologisch betrachtet werden soll²⁾.

Das Furfurol ist längst bekannt als ein Spaltungsproduct aller

¹⁾ SCHILDER (Wiener med. Blätter. Bd. IX, S. 13. 1886; Ref. in SCHMIDT's Jahrb. Bd. CCXIII, S. 208) gibt zwar an, die Reaction bei der Untersuchung von 14 Proben normalen menschlichen Urins mit positivem Erfolge eintreten gesehen zu haben, und schliesst hieraus auf den Zuckergehalt des normalen Menschenharns, doch hat er sich mit der microscopischen Untersuchung des entstandenen Niederschlages begnügt und keine Schmelzpunktbestimmung, sowie auch keine Analyse ausgeführt. GEYER (Orvosi Hetilap, 1888, S. 856) erhielt die Reaction direct im Harn nicht, bekam aber einen, microscopisch dem Phenylglycosazon ähnlichen Niederschlag, wenn er grössere Quantitäten des Harns zunächst nach dem ABELES-LUDWIG'schen Verfahren behandelte und erst dann die Reaction mit Natriumacetat und salzs. Phenylhydrazin ausführte. Schmelzpunktbestimmungen hat GEYER ebenfalls nicht gemacht. Er schliesst übrigens aus seinen Untersuchungen darauf, dass der Niederschlag, den er in dem, nach dem ABELES-LUDWIG'schen Verfahren eingeengten und gereinigten Harn erhielt, und welcher microscopisch dem Phenylglycosazon ähnlich war, wahrscheinlich durch die Einwirkung des Phenylhydrazins auf irgend eine Glycuronsäureverbindung entstanden ist.

²⁾ „Ueber Furfurolreactionen.“ II. Mitthlg. Zeitschr. f. physiol. Chemie. XII, S. 377.

Kohlehydrate, welches aus diesen Substanzen durch Erhitzen mit Säuren entsteht. Das Furfurol hat die Eigenschaft, mit verschiedenen Substanzen Farbstoffe zu bilden. Diese Farbenreactionen sind sehr empfindlich, so dass mit ihrer Hülfe ganz geringe Mengen von Furfurol erkannt werden können. Da aber das Furfurol nur aus Kohlehydraten entsteht, können diese Reactionen ebenso gut auch für den Nachweis dieser Substanzen dienen.

Es gelingt nun sehr leicht zu zeigen, dass mit Hülfe von concentrirter Schwefelsäure aus jedem normalen Harn — und zwar schon aus einem einzigen Tropfen des Harns in nachweisbarer Menge — Furfurol abgespalten werden kann, somit in jedem normalen Harn Kohlehydrate enthalten sind.

Mit Zuhilfenahme der Benzoylirung gelingt es ferner noch stricter zu beweisen, dass das Furfurol in dem Harn nur aus Kohlehydraten gebildet wird, welche daraus in Form von unlöslichen Benzoösäureestern abgetrennt werden können.

Es lag der Gedanke nahe, dass man durch Bestimmung der Menge des aus dem Harn abgespaltenen Furfurols auf die Quantität der im Harn enthaltenen Kohlehydrate einen Rückschluss ziehen können wird. Die verschiedenen Kohlehydrate scheinen selbst bei einer und derselben Versuchsanordnung sehr verschiedene Mengen von Furfurol zu liefern. Hierauf deuten unter Anderem auch die neueren Untersuchungen TOLLENS's¹⁾. Da die relativen Quantitätsverhältnisse der im Harn enthaltenen Kohlehydrate von Fall zu Fall sehr differiren können, und hiernach — a priori — keine constante Regelmässigkeit in der Menge des abgespaltenen Furfurols zu erwarten war, mussten empirische Controllversuche an einer grösseren Zahl normaler und pathologischer Harne angestellt werden, damit für die Berechnung ein Vergleichsobject gewonnen werden konnte. Dieses war durch die Bestimmung der Furfurolquantitäten zu erreichen, welche verschieden concentrirte reine Kohlehydratlösungen bei einer und derselben Versuchsanordnung liefern.

Der normale Harn enthält neben dem Traubenzucker auch noch ein zweites Kohlehydrat. Da es sich aber in Krankheitsfällen wesentlich um eine Vermehrung des Traubenzuckers im Harn handelt, so schien es möglich, durch eine Vergleichsbestimmung der Menge des aus dem Harn abspaltbaren Furfurols und durch die hierdurch gewonnene Abschätzung der im Harn vorhandenen Kohlehydratquan-

¹⁾ Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft. Jahrg. XXI, S. 2151.

titäten entscheiden zu können, ob ein Harn bezüglich seines Kohlehydratgehaltes ein normaler ist, oder ob wir es mit einer pathologischen Vermehrung des Traubenzuckers im Harn zu thun haben. Die nächste Aufgabe war nun, eine Methode auszuarbeiten, welche eine solche Entscheidung in leicht ausführbarer und scharfer Weise gestattet, und andererseits durch zahlreiche Controllversuche ihre Sicherheit und Brauchbarkeit festzustellen.

Zum Nachweise des Furfurols wurden aus der grossen Zahl der bekannt gewordenen Furfurolreactionen zweie ausgewählt, die neben grosser Schärfe, Empfindlichkeit und Sicherheit auch eine gewisse Bequemlichkeit für die praktische Ausführung mit sich bringen. Die eine ist schon früher von H. SCHIFF ¹⁾ für die Erkennung geringer Mengen von Kohlehydraten im Allgemeinen vorgeschlagen worden, und besteht darin, dass Xylidinacetat mit Furfurol in Berührung gebracht, durch die Bildung des Salzes von Furoxylidin ($C_4 H_3 O. CH. [C_8 H_8 NH_2]_2$) prachtvoll roth gefärbt wird. Zur Ausführung der Reaction sind Reagenspapiere nothwendig, die angefertigt werden, indem man in eine mit wenig Alcohol versetzte Lösung gleicher Volumina Xylidin und Eisessig Filtrirpapierstreifen eintaucht, und diese dann trocknet. Der Nachweis von Kohlehydraten in irgend einer Substanz oder Flüssigkeit wird dann so geführt, dass man diese im Reagensrohr mit einem geringen Ueberschuss von concentrirter Schwefelsäure erhitzt, und die ausströmenden Dämpfe durch einen in die Mündung des Reagensrohres eingeschobenen Xylidinacetatpapierstreifen streichen lässt. Die Gegenwart von Kohlehydraten ist an der Röthung der Reagenspapiere zu erkennen.

Die zweite Reaction beruht darauf, dass α -Naphthol, bei Gegenwart concentrirter Schwefelsäure mit Furfurol zusammengebracht, eine prachtvoll violettrothe, durch einen zwischen D und E liegenden schmalen Absorptionsstreifen charakterisirte Färbung zeigt. Die Reaction mit α -Naphthol und Schwefelsäure wurde von MOLISCH ²⁾ für die Zwecke microchemischer und klinischer Untersuchungen als eine Zuckerreaction anempfohlen. Derselbe Autor glaubte auch dadurch, dass er diese Reaction in einem jeden normalen Menschenharn mit positivem Erfolge eintreten sah, die Gegenwart von Traubenzucker als solchem bewiesen zu haben.

¹⁾ Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft. Jahrg. XX, S. 540.

²⁾ Sitzungsberichte d. math. u. naturw. Classe der Kaiserl. Akademie der Wissensch. in Wien. XCIII. Bd., II. Abthlg., S. 912.

Nach meinen Untersuchungen¹⁾ unterliegt es nun keinem Zweifel, dass diese Reaction MOLISCH's in Wahrheit eine Furfurolreaction ist, im Harn auch nur durch die Bildung von Furfurol zu Stande kommt, und das Vorhandensein von Kohlehydraten überhaupt, — und nicht des Traubenzuckers allein —, mit Sicherheit anzeigt.

Die Empfindlichkeit dieser Reactionen wurde durch die Untersuchung verschieden concentrirter Traubenzuckerlösungen von bekanntem Procentgehalt bei einer und derselben Versuchsanordnung geprüft. Es stellte sich dabei heraus, dass die Xylidinacetatpapierstreifen noch geröthet werden, wenn man einen einzigen Tropfen einer 0,16%igen Traubenzuckerlösung mit 1 cbcm concentrirter Schwefelsäure erhitzt. Nimmt man dagegen zur Reaction einen Tropfen einer noch verdünnteren Traubenzuckerlösung, so werden die Reagenspapiere nicht mehr alterirt.

Die Empfindlichkeit der α -Naphtholreaction geht noch weiter, wie die der SCHIFF'schen Reaction. Vermischt man einen Tropfen einer 0,06%igen Traubenzuckerlösung mit $\frac{1}{2}$ cbcm Wasser und 2 Tropfen einer kaltgesättigten alcoholischen Lösung von α -Naphthol, so erhält man eine trübe Flüssigkeit. Giesst man nun unter dieselbe etwa 1 cbcm concentrirte Schwefelsäure, so stellt sich über einem grünen Saum (hervorgerufen durch die Einwirkung der Mineralsäure auf das α -Naphthol) nach kurzer Zeit ein dunkelvioletter Farbening ein. In der durch Umschüttelung (bei Abkühlung!) vermischten Flüssigkeit ist ausserdem die erwähnte Spectralerscheinung zu bemerken. Nimmt man zur Reaction einen Tropfen einer 0,05%igen Traubenzuckerlösung, so werden die Erscheinungen (besonders die Spectralerscheinungen) schon undeutlich, und bei Verwendung noch verdünnterer Traubenzuckerlösungen tritt die Reaction nicht mehr ein.

Die hierbei in Betracht kommenden Zuckermengen sind äusserst gering, und können durch andere Reactionen gar nicht mehr nachgewiesen werden. Die Grenze der Empfindlichkeit der TROMMER'schen Probe z. B. liegt bei dieser Versuchsanordnung bei 0,00012 gr Zucker, während durch die SCHIFF'sche Reaction noch 0,00007 gr und durch die α -Naphthol-Reaction nach 0,000028 gr Traubenzucker auf diese Weise nachzuweisen sind, wie das durch die Umrechnung der angeführten Procentzahlen festzustellen war.

Der Vortheil der Furfurolreactionen über andere Zuckerproben

¹⁾ „Ueber Furfurolreactionen.“ I. Mitthlg. Zeitschr. f. physiol. Chemie. XII, S. 355.

wird aber noch grösser, wenn die Untersuchung im Harn auszuführen ist. Die Furfuroreactionen werden eben durch manche Harnbestandtheile gar nicht in dem Maasse beeinträchtigt, wie es bei anderen Zuckerproben der Fall ist.

Nach den geschilderten Ergebnissen der Versuche mit reinen Traubenzuckerlösungen wurden dann zahlreiche Experimente mit normalen und diabetischen Harnen ausgeführt, um die durch die Furfuroreactionen erkennbaren Grenzwerte physiologischer und pathologischer Kohlehydratausscheidung zu bestimmen. Es stellte sich dabei heraus, dass man für den weitaus grössten Theil der Fälle das Richtige trifft, wenn man als Grenzwert zwischen physiologischer und pathologischer Ausscheidung für die Vergleichsbestimmung bei einer und derselben Versuchsanordnung diejenige Menge von Furfurol wählt, welche aus einer 0,5^o/_oigen Traubenzuckerlösung abgespalten werden kann. Auf Grund solcher Controllbestimmungen und Berechnungen konnte dann eine Methode für die Harnuntersuchung ausgearbeitet werden.

Wenn es sich also darum handelt, festzustellen, ob ein Harn bezüglich seines Kohlehydratgehaltes als normal oder als pathologisch betrachtet werden soll, so verfährt man am besten in folgender Weise:

a. Bei der Schiff'schen Furfuroreaction.

Man verdünnt den zu untersuchenden Harn, mit Wasser, auf das Vierfache seines Volums. Es wird dann ein Tropfen des verdünnten Harns mit etwa 1 ccm concentrirter Schwefelsäure im Reagenrohr erhitzt und in die Mündung dieses, ein mit Xylidinacetat getränkter Papierstreifen eingeschoben. Erzeugen die ausströmenden Dämpfe eine kräftige Röthung des Reagenspapiers, so ist der Harn bezüglich seines Gehaltes an Kohlehydraten pathologisch, d. h. er ist im Stande, ebenso viel Furfurol zu liefern, wie eine Traubenzuckerlösung, welche wenigstens 0,5^o/_oig ist. Bleibt die Röthung der Papiere aus, so ist der Harn bezüglich seines Gehaltes an Kohlehydraten normal.

b. Bei der α -Naphthol-Reaction.

Man verdünnt den zu untersuchenden Harn, mit Wasser, auf das Zehnfache seines Volums. Es wird dann ein Tropfen des verdünnten Harnes im Reagenrohr mit einem Tropfen einer kaltgesättigten alkoholischen Lösung von α -Naphthol und mit $\frac{1}{2}$ ccm

Wasser versetzt. Man lässt nun etwa 1 ccm concentrirter Schwefelsäure vorsichtig unter das Gemisch fließen. Tritt an der Berührungsfläche der Flüssigkeiten über einem grünen Saum ein kräftig violetter Farbering ein, so ist der Harn bezüglich seines Gehaltes an Kohlehydraten pathologisch, d. h. er ist im Stande, soviel Furfurol zu liefern, wie eine Traubenzuckerlösung, welche wenigstens 0,5procentig ist. Ist der violette Farbering nicht zu beobachten, so kann man den Harn bezüglich seines Gehaltes an Kohlehydraten als normal betrachten.

Harne, in welchen diese Furfurolreactionen ausgeführt werden sollen, müssen eiweissfrei sein, oder sie dürfen höchstens Spuren von Eiweiss erhalten. Unbedeutende Mengen von Eiweiss können vernachlässigt werden, weil bei der äusserst geringen Menge des Harns, welche für die Reaction zur Verwendung kommt, in solchem Falle die Störung durch Eiweiss beinahe gleich Null wird. Enthält aber der Harn mehr Eiweiss, so muss man ebenso verfahren, als wenn man einen eiweisshaltigen Harn zur polarimetrischen Bestimmung des Traubenzuckers vorbereiten will.

Diese Furfurolreactionen sind vor Allem dazu geeignet, durch einen einfachen Versuch entscheiden zu lassen, ob ein Harn bezüglich seines Gehaltes an Kohlehydraten als normal, oder als pathologisch betrachtet werden soll. Durch eine kleine Modifikation des Versuchs können sie auch zur annähernden Abschätzung der im Harn enthaltenen Gesamt-Kohlehydratquantitäten verwendet werden. Die Ausführung solcher Bestimmungen war umso mehr geboten, da wir bisher über die Gesamtmenge der im normalen Menschenharn enthaltenen Kohlehydrate sehr wenig Angaben besitzen. WEDENSKI ¹⁾ führt an, dass die Ausbeute an Benzoylverbindungen aus dem normalen Menschenharn bei einer grösseren Zahl der Fälle, auf 100 ccm Harn berechnet, 0,138—1,309 gr betrug. Bestünden diese Benzoylverbindungen aus reinem Traubenzuckertetrabenzoat, so würden diesen Zahlen Traubenzuckermengen von 0,04—0,39 gr entsprechen. Da aber bei der Benzoylirung stets ein Gemenge von verschiedenen Benzoësäureestern entsteht, andererseits über die quantitative Abscheidung der Benzoylverbindungen aus verschieden concentrirten Kohlehydratlösungen bisher keine umfassenden Angaben vorliegen, und ausserdem betreffend des nor-

¹⁾ l. c. S. 124.

malen Menschenharnes Benzoylverbindungen von zwei verschiedenen Kohlehydraten in Betracht kommen, so lässt sich aus den angeführten Zahlen noch kein rechter Schluss auf die Menge der im normalen Harn enthaltenen Kohlehydrate ziehen.

Ich versuchte daher mit Hilfe der Furfurohreactionen eine solche quantitative Abschätzung auszuführen. Weiter oben ist es erwähnt worden, dass bei Verwendung eines Tropfens einer 0,05%igen Traubenzuckerlösung, die α -Naphthol-Reaction eben noch zu erkennen ist. Verdünnt man also irgend einen Harn so weit, dass ein Tropfen desselben auch nur noch eine ähnliche Färbung gibt, so lässt sich dann durch eine einfache Umrechnung bestimmen, einer wie concentrirten Traubenzuckerlösung der Harn, bezüglich der Menge des von ihm gelieferten Furfurols, gleich steht. Müssen z. B. 10 ccm eines Harnes auf 45 ccm verdünnt werden, damit ein Tropfen des so verdünnten Harnes die gleiche Färbung bei der α -Naphthol-Reaction gebe, wie eine 0,05%ige Traubenzuckerlösung, so entspricht der Urin, seinen Kohlehydratgehalt betreffend, — nach der Menge des abgespaltenen Furfurols beurtheilt, — einer $4,5 \times 0,05 = 0,225\%$ igen Traubenzuckerlösung. Es erwies sich am zweckmässigsten, die Verdünnung des Harns in der Weise vorzunehmen, dass man den Harn zunächst mit dem halben Volum Wasser versetzt und dann weiter auch mit ebenso grossen Quantitäten Wasser verdünnt (auf 20 ccm Harn werden also z. B. je 10 ccm Wasser zur successiven Verdünnung benützt). Es wird hierdurch möglich, im Vergleiche mit den Prozentzahlen einer Traubenzuckerlösung, Differenzen von 0,025% zu erkennen. Nach einer gewissen Uebung kann man zwar noch geringere Differenzen erkennen, doch wird dann die Untersuchung allzusehr umständlich, was umsomehr zu vermeiden ist, da solche Bestimmungen natürlicherweise ohnedies keinen Anspruch auf absolute Genauigkeit machen können. Es hat sich aber immerhin für möglich erwiesen, auf diese Weise eine annähernde Orientirung über den Kohlehydratgehalt irgend eines Harnes, noch mehr aber über die Schwankungen und zwar schon ganz geringe Veränderungen der Kohlehydratausscheidung zu gewinnen.

Natürlicherweise ist dabei auch noch in Betracht zu ziehen, dass die Berechnung auf den Vergleich mit einer Traubenzuckerlösung gestützt ist. Inwieweit ein solcher Vergleich richtig gewählt ist, das wird nur dann zu entscheiden sein, wenn wir die Menge des Furfurols kennen werden, die verschieden concentrirte Lösungen des zweiten (dextrinartigen) Kohlehydrates in dem normalen Menschen-

harn liefern, und weiterhin durch ausführlichere Untersuchungen ermittelt sein wird, in welchem relativen Mengenverhältnisse die zwei Kohlehydrate nebeneinander im Harn vorkommen.

An gesunden, erwachsenen Individuen angestellte Einzelbeobachtungen von 5—12tägiger Dauer, mit täglich 3—4maliger Untersuchung des Urins, führten zu dem Ergebnisse, dass die Schwankungen in dem Kohlehydratgehalte des normalen Menschenharns, der Menge des abgespaltenen Furfurols nach mit einer reinen Traubenzuckerlösung verglichen, im Allgemeinen zwischen den Procentzahlen 0,075—0,35% sich bewegen. Unter den vielen von mir untersuchten Harnen fand ich nur einen einzigen, welcher nur so viel Furfurol lieferte, wie eine 0,05%ige Traubenzuckerlösung; niemals habe ich aber einen Harn zu sehen bekommen, der die Furfurolreaction gar nicht gegeben hätte. In einigen Fällen verhielten sich nach opulenteren Mahlzeiten, besonders nach Genuss von viel Amylaceen oder Obst gelassene Harnen — trotz der durch die grössere Flüssigkeitsaufnahme bedingten stärkeren Verdünnung — bei der α -Naphthol-*Reaction* ebenso, wie Traubenzuckerlösungen von 0,35—0,45%.

Zur Illustrirung der Schwankungen in der physiologischen Kohlehydratausscheidung ist an der Tabelle I die an 33 Tagen durchgeführte Untersuchung eines Harns aufgezeichnet, welcher von einem mittelkräftigen, gesunden Manne stammte, der während der ganzen Versuchszeit eine ungefähr gleichwerthige Kost zu sich nahm und sich auch sonst unter möglichst gleichbleibenden Verhältnissen befand. Die Tagesmenge des Urins betrug im Mittel 1340 ccm. Die Untersuchung wurde — einige Ausnahmen abgerechnet — täglich viermal vorgenommen, und zwar mit dem Urin, der Morgens 6—7 Uhr, Vormittags $\frac{1}{2}$ 11— $\frac{1}{2}$ 12 Uhr, Nachmittag 2—3 Uhr, kurz nach der Mittagsmahlzeit, und der Abends 7—9 Uhr gelassen wurde.

Aus dieser tabellarischen Zusammenstellung ist es auch ersichtlich, dass der Kohlehydratgehalt des normalen Menschenharns in den ersten Nachmittagsstunden, nach der Mittagsmahlzeit am höchsten ist, während das Minimum der Kohlehydratausscheidung in den Vormittagsstunden beobachtet werden kann. Die Schwankungen sind auch bei einem und demselben Individuum recht beträchtlich. Ob sich diese Schwankung nur auf den Traubenzucker bezieht, oder ob das zweite (dextrinartige) Kohlehydrat des

Harn auch in sehr wechselnder Menge ausgeschieden wird, das kann natürlicherweise durch diese Bestimmungen nicht ermittelt werden. Es ist aber zu hoffen, dass eingehendere Untersuchungen über die Kohlehydrate des normalen Menschenharns, mit Zuhilfenahme der Benzoylchloridmethode, auch in dieser Beziehung die erwünschte Aufklärung verschaffen werden.

Parallel mit der Untersuchung normaler Harne wurden einige Beobachtungen auch an Harnen verschiedener, nicht fiebernder Kranken angestellt. Diese Beobachtungen erstrecken sich zwar bisher nur auf eine kleine Zahl von Krankheiten¹⁾, doch lässt sich schon so viel mit grosser Wahrscheinlichkeit behaupten, dass bei Erkrankungen, in solchen Fällen, wo die Ernährung und der Stoffwechsel keine besonderen Störungen aufweisen, die Schwankungen in der Kohlehydratausscheidung ebenfalls keinen Unterschied von den physiologischen Verhältnissen erkennen lassen. Zum Beispiele hierfür ist an der Tabelle II eine Beobachtung angeführt, welche sich auf einen so gut wie fieberfreien, relativ gut ernährten Phthisiker (Steinhauer) — mit beiderseitiger Spitzenaffection und reichlichen Mengen von Tuberkelbacillen im Sputum — bezieht.

Bei den Furfurolreactionen im Harn kommt übrigens noch eine weitere Frage in Betracht, welche in dieser Schrift bisher nicht besprochen wurde, nämlich, ob der normale Menschenharn auch Glycuronsäureverbindungen enthält. HOPPE-SEYLER²⁾ hält es für wahrscheinlich, dass im normalen Menschenharn Traubenzucker gewöhnlich nicht vorhanden ist, dass jedoch Körper im normalen Harn in geringer und wechselnder Menge auftreten, welche dem Traubenzucker wie die Glycuronsäure sehr nahe stehen. M. FLÜCKIGER³⁾ hat bei seinen Untersuchungen über die Reductionsfähigkeit normaler Harne die Vermuthung vor Augen gehabt, dass die reducirende Substanz des normalen Menschenharnes eine mit einem stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukt gepaarte Glycuronsäure sei. Es ist bisher noch nicht gelungen, aus normalem Menschenharn Glycuronsäure oder ihre Verbindungen darzustellen. Das Ergebniss der WEDENSKI'schen Arbeiten, dass nämlich der normale Menschenharn geringe und

¹⁾ Es sollen noch ganz besonders die Schwankungen der Kohlehydratausscheidung bei Leberkrankheiten, bei acuten Verdauungsstörungen, beim Fieber, — sowie auch im Kindesalter — mit Hilfe der Furfurolreactionen einer eingehenderen Prüfung unterworfen werden.

²⁾ Physiologische Chemie. IV. Theil. Berlin 1881. S. 829.

³⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. IX, S. 323.

wechselnde Quantitäten von zwei Kohlehydraten, Traubenzucker und einem dextrinartigen Körper enthält, welche in Form von Benzoesäureestern daraus abgetrennt werden können, schliesst die Möglichkeit keineswegs aus, dass im normalen Menschenharn neben diesen Kohlehydraten auch noch Glycuronsäureverbindungen vorkommen. Ueber das Verhalten der Glycuronsäureverbindungen gegenüber der Benzoylchloridmethode besitzen wir nämlich bisher nur die eine Beobachtung THIERFELDER's¹⁾, dass das Glycuronsäureanhydrid sich sehr schwer benzoyliren lässt, und eine, für die weitere Bearbeitung wenig geeignete Benzoylverbindung liefert. Wie sich die gepaarten Glycuronsäureverbindungen in dieser Beziehung verhalten, darüber liegen noch gar keine Angaben vor. Da aber die Glycuronsäure — wie ich es nachwies²⁾ — beim Erhitzen mit concentrirter Schwefelsäure Furfurol ebenso liefert, wie die Kohlehydrate, und es sehr wahrscheinlich ist, dass Glycuronsäurepaarlinge das gleiche Verhalten zeigen, so ist es leicht einzusehen, dass ein Harn, der Glycuronsäureverbindungen enthält, selbst wenn sein Kohlehydratgehalt sonst normal ist, bei der Furfurolreaction höhere Werthe ergibt. Bis also die Frage — ob Glycuronsäureverbindungen im normalen Menschenharn auch enthalten sind — endgültige Lösung gewinnt, wird man bei Anstellung von Furfurolreactionen im Harn auch an die Möglichkeit eines solchen Vorkommens denken müssen.

Die geschilderte Abschätzung der Kohlehydratausscheidung vermittelt der hierzu modificirten Furfurolreaction ist übrigens ganz besonders brauchbar auch in solchen Fällen von pathologischer Vermehrung des Kohlehydrats im Harn, wo es sich nicht einzig und allein um eine wesentliche pathologische Steigerung der Glycosurie handelt, sondern wo neben dem Traubenzucker auch noch ungewöhnliche Harnbestandtheile — und zwar solche, welche manche Zuckerproben ebenfalls theilen können — in grösserer Quantität durch die Nieren zur Ausscheidung gelangen. In gewöhnlichen Fällen von Diabetes mellitus, wo wesentlich nur eine Steigerung der Traubenzuckerausscheidung vorliegt, wo also die einzelnen quantitativen Zuckerbestimmungsmethoden gleichwertlige Resultate ergeben, stimmen auch die Furfurolreactionen mit jenen gut überein. Bei der grossen Verdünnung, welche in solchen Fällen mit dem Harn vorzunehmen ist, um die Grenze der Erkenntlichkeit der Fur-

¹⁾ Zeitschrift f. physiol. Chem. Bd. XI, S. 388.

²⁾ Ibidem. . . Bd. XII, S. 389.

furoloreaction zu erreichen, und bei der geringen Menge des verdünnten Harns (ein Tropfen), welche zur Anstellung der Reaction benützt wird, kommt bei der Berechnung die Störung, welche durch das Vorhandensein auch noch eines zweiten, im normalen Harn gleichfalls enthaltenen Kohlehydrats bedingt ist, kaum in Betracht, wenn der Traubenzuckergehalt des Harns nur schon einigermaßen beträchtlich ist. Für die Analyse solcher Harne bietet also die modificirte Furfuroloreaction eine werthvolle und bequeme Controlle der anderen quantitativen Zuckerbestimmungen.

Die Verhältnisse gestalten sich aber ganz anders, wenn wir es mit solchen Stoffwechselstörungen zu thun haben, wo die pathologische Steigerung der Traubenzuckerausscheidung keine besonders grosse ist, oder wo neben dem Traubenzucker auch noch andere Substanzen im Harn enthalten sind, welche die quantitative Bestimmung des Traubenzuckers durch die üblichen Methoden stören und erschweren können. Sind z. B. neben dem vermehrten Traubenzucker auch noch Glycuronsäureverbindungen oder β -Oxybuttersäure im Harn enthalten, so genügt eine einzige Bestimmungsmethode keineswegs, ja, man muss neben der Bestimmung der Reduction auch noch die Gährungsprobe und die Circumpolarisation combinirt anwenden u. s. w., um nur einigermaßen Aufschluss gewinnen zu können. Mit den bisher üblichen klinischen Harnzuckerreactionen war es weiterhin gar nicht möglich gewesen, zu erkennen, ob in irgend einem Falle nicht vielleicht auch andere Kohlehydrate in grösserer Menge zur Ausscheidung gelangen. Zum Diagnosticiren eines solchen pathologischen Vorkommnisses war stets eine ganz specielle Verarbeitung des betreffenden Harns nothwendig gewesen.

Die modificirte Furfuroloreaction gestattet hingegen sofort eine annähernd genaue Abschätzung der Gesamtkohlehydratausscheidung im Harn. Man ist mit Hilfe dieser Reaction im Stande, nicht nur die eventuellen Unterschiede in dem Resultat der quantitativen Zuckerbestimmungen — vermittelt der Reductions- und Gährungsprobe und vermittelt der Circumpolarisation — auf ihr richtiges Mass zurückzuführen, sondern nebenher auch noch eine eventuelle pathologische Vermehrung irgend welcher Kohlehydrate ausser dem Traubenzucker im Harn zu bemerken.

Zur Illustrirung des soeben Gesagten mag hier die Analyse eines Harns angeführt werden, welcher von einer, wegen streitigen Geisteszustandes in der hiesigen psychiatrischen Klinik unter Beobachtung gestandenen Person stammte, und den ich durch die

Freundlichkeit des Herrn Prof. EMMINGHAUS zur Untersuchung bekam. Die betreffende Person — 36 Jahre alt — zeigte keinerlei Organerkrankungen. Ausser einem mässigen Struma und Exophthalmus fiel nur noch der stets beschleunigte Puls (bis zu 130 Schläge in der Minute) auf. Die hereditär nervös belastete Frau war während der Beobachtung sehr oft in hohem Masse aufgeregt, was wohl dem Umstande zuzuschreiben ist, dass sie wegen schweren Verbrechens (Meineid) angeklagt war, und sich in Untersuchungshaft befand. Sie bekam zu ihrer Ernährung die gewöhnliche, gemischte Spitalskost.

Der Urin wurde an 8 Tagen untersucht. Die Tagesmenge schwankte zwischen 800—1170 ccm. Die folgenden Daten der Harnanalyse sollen hier zum Beispiele genügen:

Harn vom 6. März 1889 Vormittag bis 7. März Vormittag. Quantität 1060 ccm. Spec. Gew. 1022. Reaction schwach sauer. Kein Eiweiss, kein Aceton. Der mit Bleiacetat entfärbte Harn zeigt im 200 mm Rohr des Halbschattenapparates eine Linksdrehung von $0^{\circ} 20'$. Reductionsfähigkeit entsprechend einer Traubenzuckerlösung von 0,83 %. Der Harn liefert ebensoviel Furfurol, wie eine 1,15%ige Traubenzuckerlösung, zeigt mit Hefe versetzt nur Spuren von Gährung, enthält gut nachweisbare Mengen von β -Oxybuttersäure.

Harn vom 7. März Vormittag bis 8. März Vormittag. Quantität 1170 ccm. Spec. Gew. 1021. Reaction schwach sauer. Kein Eiweiss, kein Aceton. Der mit Bleiacetat entfärbte Harn zeigt im 200 mm Rohr des Halbschattenapparates eine Rechtsdrehung von $0^{\circ} 15'$. Reductionsfähigkeit entsprechend einer Traubenzuckerlösung von 1,32%. Der Harn liefert ebensoviel Furfurol, wie eine 1,85%ige Traubenzuckerlösung, zeigt mit Hefe versetzt Spuren von Gährung, enthält nachweisbare Mengen von β -Oxybuttersäure.

Harn vom 10. März Vormittag bis 11. März Vormittag. Quantität 1050 ccm. Spec. Gew. 1016. Reaction schwach sauer. Kein Eiweiss, kein Aceton. Der mit Bleiacetat entfärbte Harn zeigt im 200 mm Rohr des Halbschattenapparates eine Linksdrehung von $0^{\circ} 10'$. Reductionsfähigkeit entsprechend einer Traubenzuckerlösung von 0,74%. Der Harn liefert ebensoviel Furfurol, wie eine 1,05%ige Traubenzuckerlösung, gährt nicht mit Bierhefe, enthält nachweisbare Mengen von β -Oxybuttersäure.

Aus den angeführten Daten ist es ersichtlich, dass in diesem Falle von eigenthümlicher, wahrscheinlich durch nervöse Einflüsse

bedingter Stoffwechselerkrankung, die Abschätzung der Kohlehydrate vermittelt der modificirten Furfurolreaction sofort eine Orientirung über den Gesamt-Kohlehydratgehalt des Harns gestattete. Dies wäre allein durch die üblichen Zuckerbestimmungsmethoden nicht zu erreichen gewesen. Der Harn zeigte zwar an allen Versuchstagen eine recht kräftige, gut bestimmbare Reduction; es wäre jedoch sehr verfehlt gewesen, aus der Stärke der Reduction direct auf die Grösse des Traubenzuckerhaltes im Harn einen Schluss ziehen zu wollen. Die schwache Gährung, resp. das Ausbleiben derselben sprach eben dafür, dass der Harn nur wenig Traubenzucker enthielt, allerdings weniger, als es die Reductionsfähigkeit anzeigte. Es ist wahrscheinlich, dass die Reduction zum grössten Theil entweder durch andere, nicht gährungsfähige, eventuell auch linksdrehende Kohlehydrate, oder durch gepaarte Glycuronsäuren bedingt war. Man könnte zwar im Nachweise von der β -Oxybuttersäure eine Erklärung für den Umstand sehen, dass der Harn die Ebene des polarisirten Lichtes, wenn auch schwach, nach links ablenkte, und nur ein einziges Mal eine schwache Rechtsdrehung zeigte. Wenn man aber bedenkt, dass die β -Oxybuttersäure ohngefähr 8 mal so schwach nach links dreht, wie der Traubenzucker nach rechts, so ist es leicht einzusehen, dass die Gegenwart von — durch das Abtrennungsverfahren — eben nachweisbaren Mengen β -Oxybuttersäure die starke Abschwächung resp. das Fehlen der Rechtsdrehung keineswegs erklären kann, falls die gefundene Reduction allein auf Traubenzucker zurückzuführen wäre. Der Schluss, dass neben dem Traubenzucker auch noch andere, ebenfalls reductionsfähige Kohlehydrate, oder gepaarte Glycuronsäuren im Harn enthalten waren, gewinnt daher noch mehr an Wahrscheinlichkeit. Aus allen Portionen des Harns konnte mehr Furfurol abgespalten werden, als es der Reductionsfähigkeit entsprach, falls diese nach einer Traubenzuckerlösung bemessen wird. Auf den gleichen Vergleich gestützt, kann daher gefolgert werden, dass der Harn auch noch solche Kohlehydrate enthielt, welche nicht gährungsfähig sind, und Kupferoxyd in alkalischer Lösung nicht zu reduciren vermögen.

Für die weitaus grössere Zahl der hieher gehörigen Stoffwechselerkrankungen neigt zwar das Interesse der Kliniker hauptsächlich der vermehrten Traubenzuckerausscheidung zu. Es ist auch sehr fraglich, ob die Ausscheidung von anderen Kohlehydraten oder von Glycuronsäureverbindungen der Traubenzuckerausscheidung gleichwerthig ist, d. h. ob es für den Organismus den gleichen Verlust

bedeutet, wenn jene Substanzen in grösseren Mengen durch die Nieren in den Urin übertreten, oder wenn die analogen Quantitäten Traubenzucker auf diese Weise dem Verbrauche im Bereiche des Organismus entgehen. Es ist aber nicht zu verkennen, dass besonders in den letzten Jahren immer mehr und mehr Fälle bekannt wurden, wo neben der vermehrten Traubenzuckerausscheidung auch eine geringere oder grössere Ausscheidung anderer Kohlehydrate zu beobachten war, oder wo die Störung des Stoffwechsels wesentlich aus einer solchen letzteren Erscheinung bestand. Um nur ein, aus der allerneuesten Zeit genommenes, Beispiel dafür anzuführen, dass die klinische Forschung immer mehr und mehr Aufmerksamkeit den erwähnten Verhältnissen schenkt, verweise ich hier auf die unlängst erschienene Arbeit W. LEUBE's ¹⁾ über die Glycogenausscheidung bei Diabetes mellitus.

Die Erkennung dessen, ob neben dem Traubenzucker auch noch andere Kohlehydrate in irgend einem Harn in grösserer Menge enthalten sind, kann durch andere Methoden nur in recht umständlicher Weise erreicht werden. Die Furfurolreactionen geben uns hingegen eine leichte und schnelle Lösung der Frage an die Hand und werden gerade für die Erkennung anderer Kohlehydrate neben dem Traubenzucker im Harn wichtige Dienste leisten können.

Freiburg i. Br.

Laboratorium des Prof. BAUMANN.

¹⁾ VIRCHOW's Archiv. Bd. CXI, S. 113.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Berichte der naturforschenden Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau](#)

Jahr/Year: 1889

Band/Volume: [4](#)

Autor(en)/Author(s): Udranszky Ladislaus

Artikel/Article: [Ueber den heutigen Stand der Frage von der normalen Glycosurie und über die Bestimmung der Gesamtkohlehydratausscheidung im menschlichen Harn. 183-206](#)