

Aus dem Laboratorium für med. Chemie in Prag.

Ueber Lactosurie.

Von Dr. **Franz Hofmeister.**

Assistenten der Lehrkanzel für med. Chemie in Prag.

Seitdem die jetzt allgemein gebräuchlichen Reaktionen zum Nachweiss des Zuckers im Harn in der ärztlichen Praxis Eingang gefunden haben, ist neben anderen Formen von Glykosurie, besonders häufig das Auftreten von Zucker im Harn der Wöchnerinnen angegeben worden. Heller, ⁽¹⁾ Lehmann, ⁽²⁾ Blot, ⁽³⁾ Kirsten, ⁽⁴⁾ Brücke, ⁽⁵⁾ Iwanoff, ⁽⁶⁾ Lecocq, ⁽⁷⁾ Chailley, ⁽⁸⁾ Louvet, ⁽⁹⁾ Sinéty, ⁽¹⁰⁾ und zuletzt Hempel ⁽¹¹⁾ haben einschlägige, mehr oder weniger vertrauenerweckende Beobachtungen mitgetheilt. Mit Sicherheit geht aus ihnen nur so viel hervor, dass der Wöchnerinnenharn manchmal ein über die Norm gesteigertes Reductionsvermögen besitzt; was dagegen über die Natur der hierbei wirksamen reducirenden Substanz bekannt geworden ist, erhebt sich nur wenig über den Werth von Vermuthungen. Die Mehrzahl der genannten

(¹) Sitzungsber. der Gesellsch. der Aerzte in Wien 1849, 26. Okt.

(²) Lehrb. d. phys. Chemie, I., p. 270.

(³) Compt. rend. 43, p. 676—678.

(⁴) Monatsschrift f. Geburtsk. 9, p. 437.

(⁵) Wiener med. Wochenschrift 1858, p. 321 ff.

(⁶) Diss. Dorpat. 1861.

(⁷) Gaz. hebdom. 1863, p. 36.

(⁸) Diss. Paris. 1869. Bei Sinéty.

(⁹) Diss. Paris. 1873. Bei Sinéty.

(¹⁰) Gaz. med. 1873, p. 573, 599.

(¹¹) Arch. f. Gynækol. 8, p. 312.

Beobachter begnügte sich bei dem Nachweis des vermeintlichen Zuckers mit der Moore'schen, Trommer'schen und (seit Brücke) Böttger'schen Probe; nur wenige versuchten es, die Eigenschaften des vermeintlichen Zuckers näher kennen zu lernen.

Blot bediente sich der erste bei Untersuchung der reducirenden Harne des Polarimeters und der Gährungsprobe. Er giebt an, dabei positive Resultate erhalten zu haben und hält die zuckerartige Natur des fraglichen Körpers für ausgemacht. Leider ist Näheres über seine Untersuchungen nicht bekannt geworden.

Seine Angaben stiessen mehrfach auf Widerspruch.

Leconte⁽¹⁾ versuchte es, den fraglichen Zucker zu isoliren, erhielt jedoch nur negative Resultate.

Fällte er stark reducirenden, vorher mit Bleizucker ausgefällten Wöchnerinnenharn mit Bleiessig und Ammoniak, so konnte er nach dem Zerlegen mit Schwefelwasserstoff weder im Niederschlag noch im Filtrat Reduction erhalten. In der Befürchtung, den etwa vorhandenen Zucker vielleicht durch den Ammoniakzusatz zersetzt zu haben, dampfte er eine andere Portion stark reducirenden Harnes auf ein Fünftel ein und fällte mit 38gradigem Alkohol. Die reducirende Substanz gieng zum grössten Theile in den Niederschlag über und erwies sich bei näherer Untersuchung als Harnsäure. Da auch die angestellten Gährungsproben ein negatives Resultat gaben, nahm Leconte keinen Anstand, das gesteigerte Reductionsvermögen des Wöchnerinnenharns auf vermehrte Ausscheidung von Harnsäure zu beziehen.

Auch Heynsius⁽²⁾ bezweifelte die zuckerartige Natur der fraglichen reducirenden Substanz. Er vermisste bei ihr die Wirkung auf das polarisirte Licht und fand sie löslich in absolutem Alkohol, was er mit ihrer Auffassung als Traubenzucker für unvereinbar hält.

⁽¹⁾ Compt. rend. 44, p. 1331—1332.

⁽²⁾ Bei Brücke. Wiener med. Wochenschr. 1858. Nr. 19.

Wiederhold⁽¹⁾ sprach wiederum die Ansicht aus, die reducirende Substanz sei Schleim.

Nur Brücke nahm Blot's Beobachtungen in Schutz. Er bestritt die Stichhaltigkeit der von Leconte, Heynsius und Wiederhold gemachten Einwände und stellte fest, dass die betreffenden ein ungewöhnlich starkes Reductionsvermögen aufweisenden Harns auch die Wismuthprobe in deutlichster Weise geben, während Harnsäure bei dieser Probe sich negativ verhält. Uebrigens hält er die fragliche reducirende Substanz für identisch mit dem nach seiner Annahme normal im Harn vorkommenden Zucker.

Sinety gelangte einen Schritt weiter. Er konnte in 2 Fällen eine deutliche Rechtsdrehung an den betreffenden Harnen feststellen und erhielt auch bei der Gährungsprobe wiederholt positive Resultate.

Die übrigen einschlägigen Beobachtungen glaube ich übergehen zu dürfen, weil sie, wenngleich für den klinischen Theil der Frage von Bedeutung, doch bezüglich der Natur des reducirenden Körpers keine neuen Anhaltspunkte darbieten.

Bei Gelegenheit einer einschlägigen Untersuchung des Hrn. Dr. Johannovsky im hiesigen Laboratorium, über die anderen Orts berichtet werden soll, gelangte ich wiederholt in den Besitz von stark reducirendem und rechtsdrehendem Wöchnerinnenharn. Derselbe stammte von der Gebärklinik des Herrn Prof. Breisky und war ohne Ausnahme von Hrn. Dr. Johannovsky mit dem Katheter genommen worden. — Hierfür, sowie für die Beschaffung des Materials überhaupt, meinen besten Dank!

Obgleich die erhaltenen Quantitäten niemals bedeutende waren, namentlich, weil die Secretion des rechtsdrehenden Harns nur kurze Zeit anhielt, versuchte ich es doch den fraglichen optisch aktiven und reducirenden Körper zu isoliren. Der Weg, den ich zu diesem Behufe einschlug, weicht

(¹) Chem. Centralbl. 1857, 28. Okt.

in mehr als einer Beziehung von dem von früheren Untersuchern in ähnlichen Fällen eingehaltenen ab. Im wesentlichen beruht er auf der von Leconte und Brücke in Anwendung gezogenen Fällbarkeit des Zuckers mittelst essigsäurem Blei und Ammoniak; bei der näheren Ausführung glaubte ich jedoch folgende Momente besonders im Auge behalten zu müssen:

1) Der Harn kam nur frisch zur Untersuchung; jedes Eindampfen desselben wurde vermieden, weil sowohl längeres Stehenlassen, als das Einengen auf dem Wasserbad Zersetzung herbeiführen kann. In einem Falle konnte nach dem Eindampfen auf ca. ein Fünftel und Ausfällen mit Alkohol weder im Niederschlag noch im Filtrat mit dem Polarimeter die ursprünglich in bedeutender Menge nachweisbare rechtsdrehende Substanz wiedergefunden werden.

2) Bei Fällung des Harnes mit Bleizucker und Ammoniak wurde nicht bloss der ersterhaltene Niederschlag berücksichtigt, sondern das Fälln so lange fortgesetzt, so lange mit dem Polarimeter active Substanz im Filtrate nachweisbar war. In dem später näher beschriebenen Falle enthielt gerade der ersterhaltene Niederschlag keine nachweisbaren Mengen der zuckerartigen Substanz.

3) Um die zersetzende Wirkung der bei Zerlegung der Bleiniederschläge mit Schwefelwasserstoff frei werdenden Säuren hintanzuhalten, wurden dieselben durch Schütteln mit Silberoxyd, soweit dies thunlich, entfernt, der Rest neutralisirt. Nur genau neutrale Flüssigkeiten wurden einer höheren Temperatur ausgesetzt.

Ich führe diese Momente ausdrücklich an, weil einerseits ihre Nichtbeachtung seitens früherer Untersucher die negativen Resultate derselben erklärt, (vorausgesetzt, dass denselben überhaupt geeignetes Material zu Gebote stand), andererseits, weil ich glaube, dass sie auch bei Untersuchung anderer Flüssigkeiten auf Zucker Beachtung verdienen.

Ohne mich mit der Beschreibung der ersten, mehr oder weniger von Erfolg gekrönten Isolirungsversuche aufzuhalten, übergehe ich sofort zur näheren Darstellung des letztange-

stellten Versuches, der einerseits die Vortheile des befolgten Verfahrens am besten zeigt, dem ich anderseits die Hauptmenge der schliesslich erhaltenen reinen Substanz verdanke.

Der Harn stammte von einer gesunden Wöchnerin mit ausgesprochener Milchstauung; er wurde in mehreren Portionen gewonnen, die im Polarimeter eine rasche Abnahme der Ausscheidung von rechtsdrehender Substanz erkennen liessen. So zeigte

die erste Portion (250 CC. Nachmittagsharn) im 200 mm.

langen Rohr eine Rechtsdrehung von $1^{\circ} 41'$

die 2. Portion (Abendharn) $1^{\circ} 33'$

» 3. » (Nachtharn) $1^{\circ} 18'$

» 4. » (Morgenharn) $22'$

Es wurde daher nach der 4. Portion das Sammeln des Harns abgebrochen. Die 2.—4. Portion betrug zusammen 360 CC. und zeigten nach genauer Mischung eine Rechtsdrehung von $56'$ im 200 mm. langen Rohr.

Die gesammte Harnmenge wurde zunächst mit neutralem essigsauren Blei ausgefällt, der Niederschlag mit der Pulsirpumpe abfiltrirt und ausgewaschen, Filtrat und Waschwasser vereinigt und mit Ammoniak versetzt, bis kein Niederschlag mehr erfolgte.

Da das Filtrat im Polarimeter trotz der bedeutenden Verdünnung noch eine Rechtsdrehung von $50'$ zeigte, wurde es nochmals mit Bleizucker und Ammoniak gefällt.

Das jetzt erhaltene Filtrat zeigte immer noch eine Drehung von $+15'$, nach nochmaligem Fällen aber nur noch von $+2'$. Um auch diese Reste nicht verloren gehen zu lassen, wurde die Procedur nochmals wiederholt.

Nach Zerlegung der ausgewaschenen und in Wasser suspendirten Niederschläge mit Schwefelwasserstoff in der Kälte zeigte die Untersuchung der Filtrate, dass der ersterhaltene Niederschlag wider Erwarten keine wahrnehmbare Quantität der reducirenden und optisch wirksamen Substanz enthalten hatte; die Hauptmasse derselben fand sich in der 2. und 3. Fraction, aber auch der letzterhaltene Niederschlag enthielt noch ganz erhebliche Quantitäten.

Nach dem Auswaschen der Schwefelbleiniederschläge wurden die optisch wirksamen Filtrate und die ihnen entsprechenden Waschwasser vereinigt und mit frischgefälltem Silberoxyd geschüttelt.

Die vom ausgeschiedenen Chlorsilber, phosphorsauren Silber und überschüssigen Silberoxyd abfiltrirte Flüssigkeit wurde mit Schwefelwasserstoff von gelöstem Silber befreit und das Filtrat mit kohlensaurem Baryt eingedampft, um etwa vorhandene Essigsäure (aus mitgefälltem basisch essigsaurem Blei) unschädlich zu machen. Die auf ein kleines Volum gebrachte, aber nicht syrupöse Flüssigkeit wurde nach nochmaligem Filtriren mit soviel 90procentigem Alkohol versetzt, dass ein flockiger, rasch sich absetzender Niederschlag entstand. Derselbe enthielt keine reducirende oder optisch wirksame Substanz und wurde daher durch Filtriren entfernt. Das Filtrat, über Schwefelsäure gestellt, schied beim Eindunsten am Rande krystallinische Massen aus, die nach dem Filtriren und vorsichtigen Waschen mit verdünntem Alkohol sich als wenig gefärbt und aschearm herausstellten. Aus dem Filtrat wurden durch Einengen und Versetzen mit Alkohol noch weitere Krystallisationen erhalten. Die Gesamtmenge der bei diesem Versuch erhaltenen, wenig gefärbten und nur geringe Mengen Asche enthaltenden Substanz belief sich auf 3,42 Gramm.

Die Reinigung der Substanz behufs ihrer Identificirung geschah theils durch Umkrystallisiren aus Wasser (einmal unter Zusatz von Thierkohle) theils durch Extrahiren der trockenen Substanz mit kochendem, 60—70procentigem Alkohol, welcher die den Krystallen anhängende schmierige Substanz ungelöst zurücklässt, und wurde so lange fortgesetzt, bis die Krystalle völlig farblos und aschefrei erhalten wurden.

Die nähere Untersuchung der reinen Substanz ergab ihre völlige Identität mit Milchzucker.

Sie krystallisirte in schief abgestutzten Prismen, war in Wasser ziemlich leicht löslich, in 90procentigem Alkohol gar nicht, in verdünntem (60—70 procentigem) nur in der Wärme.

Die lufttrockene Substanz verlor ihr Krystallwasser erst bei 130°, färbte sich bei 160° gelb und schmolz unter Braunfärbung bei 202°—203,5° (uncorr. = 205° corr.) Lieben⁽¹⁾ giebt den Schmelzpunkt des über 175° erhitzten und dadurch in Lactocaramel und eine andere Substanz übergeführten Milchzuckers mit 203,5° an.

Die Krystallwasserbestimmung ergab dem Milchzucker entsprechende Werthe.

0,2864 gm. der aus Wasser unkrystallisirten, über Schwefelsäure und bei 100° getrockneten Substanz verlor bei wiederholtem Trocknen bei 130—135° 0,0148 gm. an Gewicht somit 5,16 p. C.

Es wurden somit gefunden an

H₂O = 5,16 p. C.

Berechnet nach
C₁₂H₂₂O₁₁ + H₂O
5,00 p. C.

Dagegen ergaben aus heisser alkoholischer Lösung erhaltene Krystalle einen etwas geringeren Krystallwassergehalt.

So verloren 0,1201 gm. aus Alkohol von ca. 60 p. C. erhaltener Krystalle bei 130° bloss 0,0050 an Gewicht, entsprechend 4,16 p. C. H₂O.

Uebrigens habe ich einen Mindergehalt an Krystallwasser wiederholt auch bei aus Milch gewonnenem Milchzucker nach dem Unkrystallisiren aus mässig verdünntem Alkohol beobachtet.

Die Analyse ergab folgende Werthe:

- a) 0,3074 gm. zuletzt aus Alkohol unkrystallisirter und bei 100° getrockneter Substanz von 4,16 p. C. Krystallwassergehalt ergab mit Kupferoxyd verbrannt 0,4535 gm. CO₂ und 0,1909 H₂O entsprechend 40,23 % C und 6,90 H, (die Rechnung verlangt für C₁₂H₂₂O₁₁ + H₂O; C = 40,00, H = 6,67) oder berechnet auf die krystallwasserfreie Substanz 41,98% C und 6,71% H.
- b) 0,2303 gm. bei 125°—135° getrockneter Substanz gab 0,3527 gm. CO₂ und 0,1424 gm. H₂O — 41,77% C und 6,87% H.

Hieraus ergeben sich folgende Werthe:

	berechnet:	gefunden:	
C ₁₂	42,15 p. C.	a) 41,98 p. C.	b) 41,77 p. C.
H ₂₂	6,43 „	6,71 „	6,87 „
O ₁₁	51,42 „		
	<hr/> 100,00		

(¹) Gmelin, 4 Aufl. VII. Bd., 2. Abth. S. 661.

Es wurde ferner das Drehungs- und das Reductions- vermögen der Substanz bestimmt.

0,2662 gm. der bei 100° getrockneten Substanz (entsprechend 0,2529 gm. $C_{12}H_{22}O_{11}$) wurde in 25,3 CC Wasser gelöst und diese 1-procentige Lösung mit einem vorzüglichen Wild'schen Polarimeter (von Hoffmann in Paris) im Natronlichte untersucht.

Sie zeigte im 200 mm. langen Rohr eine Rechtsdrehung von 10 7' (bei einer Maximaldifferenz der Einzelbeobachtungen von höchstens 2'), während sich für eine gleich concentrirte Milchzuckerlösung in 200 mm. langer Schichte bei Zugrundelegung von $(\alpha)_D = 58,20$ eine Ablenkung von 10 9,8' berechnet.

Ferner wurden 3 CC. einer genau bereiteten Fehling'schen Flüssigkeit (1 CC. = 0,005 gm. Traubenzucker oder 0,00667 gm. Milchzucker) von 2,0 CC. der bereiteten einprocentigen Lösung unter Abscheidung von Kupferoxydul genau entfärbt, nicht aber von 1,9 oder 1,8 CC. Somit ergibt die Titrirung entsprechend der Bereitung einen Gehalt von 0,02 gm. Milchzucker in 2,0 CC. = 1 gm. in 100 CC.

Schliesslich stellte ich noch fest, dass der gefundene Zucker durch Einwirkung kochender verdünnter Säure eine Steigerung seines Drehungs- und seines Reductionsvermögens erfährt.

Eine Lösung, die im 200 mm. langen Rohr eine Rechtsdrehung von 37' gezeigt hatte, ergab nach zweistündigem Kochen mit Salzsäure (von der nur soviel zugesetzt worden war, dass die Lösung 1% HCl enthielt) auf das ursprüngliche Volum gebracht eine Drehung von + 43,5'.

1,8 CC. der mit Säure behandelten Lösung reducirten genau 2,0 CC. Fehling'scher Lösung, während gleichviel von der ursprünglichen Flüssigkeit, der Drehung nach zu schliessen, hätten blos 1,43 CC. reduciren dürfen.

Ich habe mich mit diesen zwei Versuchen begnügt, weil es mir nicht darauf ankommen konnte, durch wiederholte Versuche das durch Säureeinwirkung erreichbare Maximum von Drehungs- und Reductions- vermögen feststellen zu wollen.

Die gewonnene Substanz zeigte somit in allen charakteristischen Eigenschaften — Krystallform, Schmelzpunkt, Krystallwassergehalt, Zusammensetzung, optischer Wirksamkeit, Reductionsvermögen, Spaltbarkeit durch Einwirkung verdünnter Säuren — völlige Uebereinstimmung mit Milchzucker.

Das Vorkommen von Milchzucker im Harn der Wöchnerinnen bietet mehrfaches Interesse dar. Einerseits ist damit zum erstenmal das Auftreten dieses Zuckers in einer anderen Flüssigkeit als Milch dargethan; andererseits gelangen dadurch die Versuche, die sog. Glykosurie der Wöchnerinnen zu erklären, zu einem befriedigenden Abschluss.

Der Zusammenhang von Glykosurie und Milchstauung, wie ihn die klinische Beobachtung lehrte, wurde schon von Heller und Kirsten vermuthet, durch Sinéty's Beobachtungen und Versuche an Hunden wurde er ausser Zweifel gestellt. Aber erst jetzt lässt er sich im ganzen Umfang übersehen. Während der Milchstauung gelangen Milchbestandtheile, darunter auch Milchzucker ins Blut. Einmal ins Blut aufgenommen entgeht aber der Milchzucker der Ausscheidung durch die Nieren nicht mehr, wie dies schon von Becker's⁽¹⁾ Versuche über Traubenzucker- und Milchzuckerinjektionen in die Venen gelehrt haben. In der That fand auch Sinéty⁽²⁾ bei einer Hündin mit Milchstauung den Zuckergehalt des Blutes auf mehr als das Doppelte des Normalen gesteigert.

Wie mich eigene Versuche gelehrt haben, gehen auch nach Einführung grosser Quantitäten von Milchzucker per os (z. B. 300 Gramm beim Erwachsenen) geringe aber mit dem Polarimeter deutlich nachweisbare Zuckermengen in den Harn über.

Es ist nicht unwahrscheinlich, dass auch anderen Formen von sogenannter Glykosurie die Ausscheidung von Milchzucker zu Grunde liegt. Leider sind vorderhand keine Reactionen bekannt, die die unmittelbare Unterscheidung von Milchzucker und Traubenzucker im Harn gestatten würden.

Die von Haas⁽¹⁾ nachgewiesene Eigendrehung des Harns, sowie das ihm stets zukommende, nicht unbedeutende Reduktionsvermögen machen einen Schluss auf die vorhandene Zuckerart durch Vergleich von Drehungs- und Reduktionsvermögen unmöglich.

⁽¹⁾ Ztschr. f. wiss. Zool. 5, S. 123. Vgl. nam. die Vers. Nr. 81 u. 82.

⁽²⁾ A. a. O.

⁽³⁾ Med. Cntbl. 1876. S. 149.

Auch das von Barfoed (1) angegebene Reagens zum Nachweis von Traubenzucker (essigsäures Kupfer in mit Essigsäure versetzter Lösung), das mit reinen Milchzuckerlösungen, wenn sie nicht allzu concentrirt sind, keine Reduction giebt, ist zu diesem Zwecke im Harn nicht anwendbar, weil es in demselben — abgesehen von der Nothwendigkeit vorher die Phosphorsäure auszufällen — erst einen ziemlich hohen Gehalt von Traubenzucker (über $\frac{1}{2}$ p. C.) durch einigermaßen deutliche Ausscheidung von Kupferoxydul anzeigt.

Es würde sich daher vorkommenden Falls zur Feststellung der vorhandenen Zuckerart das von mir angewendete Isolirungsverfahren empfehlen, um so mehr, da es bei Einhaltung der nothwendigen Vorsichtsmassregeln eine relativ bedeutende Ausbeute liefert. Bei dem beschriebenen Versuch hatte der ursprüngliche Milchzuckergehalt des gesammten in Arbeit genommenen Harnes nach der beobachteten Rechtsdrehung berechnet 6,65 gm. betragen, und von diesen konnten 3,42 gm. also mehr als die Hälfte in annähernd reinem Zustand abgeschieden werden.

Schliesslich sei noch darauf hingewiesen, dass die Zuckerausscheidung der Wöchnerinnen von nun an nicht mehr als Glykosurie bezeichnet werden kann; denn nicht Glykose sondern Lactose tritt dabei im Harn auf. Will man für diese Form von Zuckerausscheidung einen kurzen Namen wählen, so muss man sie als Lactosurie bezeichnen und den schon bekannten Formen Glykosurie und Inosurie zur Seite stellen.

(1) Ztschrift. f. anal. Chem., 12. S. 27.