

Über Auftreten von Glyoxylsäure im Verlaufe von Gravidität, Geburt und Puerperium.

Von
J. Hofbauer.

(Aus der Königsberger Universitäts-Frauenklinik. Direktor: Prof. Winter.)

(Der Redaktion zugegangen am 12. Juni 1907.)

Eine größere Reihe von systematischen experimentellen Untersuchungen aus den Laboratorien von Hofmeister und Pohl haben in den letzten Jahren vielfach interessante und wertvolle Beiträge zur Frage der Entstehung und der Ausscheidung der Glyoxylsäure im Tierkörper, sowie zur Klärung ihrer biologischen Stellung im animalischen Stoffhaushalte erbracht. Von der Biochemie der Pflanzen her war es bekannt, daß diese Oxyfettsäure in jungen Trieben und unreifen Früchten vorhanden, späterhin bei zunehmender Reife derselben aus ihnen verschwindet, woraus die Botaniker eine besondere Bedeutung der Säure für den Assimilationsprozeß der Pflanze ableiteten (Königs, Brunner und Chuard, Stolle). Für den tierischen Organismus ließ sich feststellen, daß die im Harne ausgeschiedene Glyoxylsäure ein Produkt des intermediären Stoffwechsels darstellt, daß sie bei der Oxydation von Äthan-derivaten auftritt und als Zwischenprodukt beim oxydativen Abbau von physiologisch wichtigen Fettkörpern, insbesondere des Glykokolls, erscheint (Pohl, Eppinger, Almagia, Inada). Bei weiterer pharmakologischer Prüfung der Wirksamkeit dieser Aldehydsäure zeigte sich fernerhin, daß dieselbe durchaus nicht gleichgültig für den tierischen Organismus sich verhalte, sondern bei verschiedener Applikationsweise in bestimmten Konzentrationsgraden angewandt akute und chronische Intoxikationszustände hervorzurufen vermöge (Adler).

Diese Beziehungen der Glyoxylsäure zu den Stoffwechselfvorgängen im allgemeinen, sowie die experimentell gewonnenen Tatsachen, wonach die Leber eine ausschlaggebende Rolle bei der Zersetzung der Glyoxylsäure spielt und dadurch ein sonstiges häufigeres Erscheinen der Säure im Harne verhindert (Schloss, Adler), und fernerhin die Mitteilungen von Savarè über eine ähnliche, der menschlichen Placenta eigentümliche und quantitativ recht bedeutende fermentative Wirksamkeit, Glyoxylsäure zu zerstören, legten es nahe, das Vorkommen dieses Stoffwechselproduktes im Harne von Graviden zu prüfen.

Es erscheint wohl überflüssig, hier auch auf die anderweitigen tiefgreifenden Alterationen der Stoffwechselfvorgänge während der Gestationsperiode im einzelnen hinzuweisen. In Berücksichtigung der hier mit Wahrscheinlichkeit in Betracht kommenden Leberfunktion sei bloß an die alimentäre Laktosurie und Glykosurie erinnert.

Die vorliegende Veröffentlichung stützt sich auf Aufzeichnungen über 100 Fälle. Dieselben stammen zum Teil aus dem poliklinischen, zum Teil aus dem klinischen Materiale. Die poliklinischen Patienten stellten das Hauptkontingent für die Untersuchungen aus der ersten Hälfte der Schwangerschaft, die klinischen hingegen ermöglichten die fortlaufenden systematischen Beobachtungen während der letzten Schwangerschaftswochen, der Zeit der Geburt und des Puerperiums. Außerdem konnte bei letzteren die Auswahl intern völlig gesunder Personen für einwandfreie Resultate getroffen werden. Eine kleine Zahl von Fällen betraf pathologische Graviditäten (Hyperemesis, Eklampsie, Extrauterin gravidität, Blasenmole).

Zuerst sei die Methode des Nachweises der Glyoxylsäure im Harne besprochen.

Zur Identifizierung kamen folgende Methoden in Anwendung:

a) Ammoniakalische Silberlösung wird bei Zusatz von Natronlauge schon in der Kälte, stärker beim Erwärmen reduziert unter Bildung eines Silberspiegels (Aldehydreaktion). Behufs einwandfreien Nachweises der Glyoxylsäure im Harn ist hier die Darstellung des Calciumsalzes erforderlich.

b) Mit Phenylhydrazin entsteht krystallinische Fällung (Möglichkeit einer quantitativen Bestimmung, Elbers).

c) Peptonlösung dem Harne zugesetzt und hierauf mit konzentrierter Schwefelsäure unterschichtet, gibt violetten Ring an der Berührungsschicht (Hinweis auf die Gegenwart eines Indolkernes nach Hopkins und Cole). An Stelle der Peptonlösung kann auch Indol verwendet werden (Eppinger), beziehungsweise eine Lösung von Tryptophan oder Skatol (Schloss).

Anmerkung: Um Täuschungen durch Verwechslung mit der ähnlich verlaufenden Nitrosoindolreaktion zu vermeiden, wurde nur nitritfreie Schwefelsäure benutzt, ebenso nur destilliertes Wasser zur Herstellung der Peptonlösungen.

Als positiv wurde ein Befund nur dann eingetragen, sobald sämtliche angestellten Proben das gleiche Resultat ergeben hatten.

Es wurde auch darauf geachtet, nur ganz frische Urine zu untersuchen, da bei längerem Stehen derselben die spätere Bildung von Nitriten beobachtet worden.

Außerdem wurde, unter Berücksichtigung einer diesbezüglichen Angabe von Dakin, die Gegenwart von Ameisensäure in dem Destillate des vorher angesäuerten Harnes ausgeschlossen.

Bezüglich der Ausführung der Pepton-(bzw. Tryptophan-)Probe sei noch hervorgehoben, daß der violette Farbenring nur bei hellgefärbten Urinen schön hervortritt; stärker gefärbte Harne sind daher vor Anstellung der Probe mit Wasser zu verdünnen oder nach dem Vorschlage von Schloss mit Tierkohle zu behandeln und hinterher zu filtrieren.

Es ist dies aus dem Grunde durchaus erforderlich, weil nur der violette Farbenton für das Vorhandensein der Säure spricht, hingegen der rotbraune Ring an der Berührungsstelle von Harn und Schwefelsäure durch anderweitige, zum Teil normale Harnbestandteile bedingt sein kann (Harnfarbstoffe). Auch ist eine derartige stärkere Verdünnung des Harns schon zur Anstellung der orientierenden Probe empfehlenswert, weil dann die Farbenreaktionen, welche die Gegenwart von Glyoxylsäure vortäuschen können, nicht mehr auftreten.

Gehen wir nun zu den gewonnenen Resultaten über, so dürfte es am zweckmäßigsten erscheinen, behufs besserer Übersichtlichkeit dieselben in eine Tabelle unterzubringen, in welcher die Fälle nach dem Stadium der Gravidität geordnet sind, sowie nach der Vielzahl der Geburten.

Diese Zusammenstellung bedarf einer kurzen Interpretation. Es sind hier größtenteils die poliklinischen Beobachtungen rubriziert, also von Patientinnen, welche in die klinische Sprech-

stunde kamen und bei denen die Schwangerschaft konstatiert wurde. Es liegt in der Natur der Sache, daß für die Erstgeschwängerten meist Unwissenheit oder Neugierde an sich die Veranlassung bot, sich untersuchen zu lassen, bei den Multiparen hingegen mannigfache Besonderheiten bei der von ihnen selbst vermuteten Gravidität. Dies muß hervorgehoben werden, um die Bewertung der Befunde illustrieren zu können.

Dauer der Gravidität	Anzahl der Fälle	Primiparae	Multiparae	Resultat positiv	In Prozentzahlen berechnet (abgerundet)
II—III. Lunasmonat	11	5	6	7 mal	63
IV.—V.	7	5	2	4 »	57
VI.—VII.	6	2	4	3 »	50
VIII.	4	0	4	1 »	25
IX.	12	8	4	2 »	17
X. Erste Hälfte	30	21	9	5 »	17
X. Zweite »	30	23	7	20 »	67

Das Auffallendste ist hier die hohe Prozentzahl der positiven Fälle in dem ersten Drittel der Schwangerschaft und in den letzten Tagen derselben. Ein durchgreifender Unterschied, je nachdem ob Erst- oder Mehrgebärende, ließ sich dabei nicht feststellen.

Wie sollen wir uns nun diese Befunde deuten, ohne dabei Hypothesen aufzustellen, deren Fundierung gewagt erschiene?

Das eine Moment glaube ich wohl zunächst mit Bestimmtheit aussprechen zu können, daß das Auftreten von Wehen für das Erscheinen der Glyoxylsäure im Harn bestimmend ist. So gaben Multipare, deren Aussagen man doch immerhin einen gewissen Wert beimessen darf, oft mit aller Sicherheit an, «krampfartige Schmerzen» im Leib in den letzten Tagen gefühlt zu haben, was sie eben dazu bestimmte, in der Klinik sich Rat zu erbitten, ob auch alles bei ihnen in Ordnung sei, oder ob ein Abort bevorstände. Die Harnprobe ergab in solchen Fällen jedesmal positiven Befund, ganz gleichgültig in welchem Monat der Schwangerschaft sich die Patientinnen

befanden. Objektiv ließ sich bei der gynäkologischen Untersuchung dann gelegentlich das Resultat stattgehabter Wehentätigkeit wohl nachweisen (Eröffnung des Orefic. extern. oder Verkürzung des Cervicalkanals), oft aber war palpatorisch nichts davon zu finden. Recht interessant war es aber, daß nach Ablauf von 2 oder 3 Wochen, wenn die Patientinnen behufs Nachuntersuchung wiederkehrten und sich die ungestörte Fortentwicklung der Gravidität feststellen ließ, nun die Harnprobe negatives Resultat bot oder recht schwach positiv verlief. Auch bei den «Haus-Schwangeren» ließ sich dieser Einfluß stattgehabter Wehentätigkeit auf die Ausscheidung von Glyoxylsäure im Harne unzweideutig und objektiv erkennen; und wir werden wohl nicht fehlgehen, in der so überwiegend häufig positiven Probe in den allerletzten Tagen ante partum, insbesondere bei Primiparen, eine diesbezügliche Folge vorhandener, wenn auch zunächst noch subjektiv unmerklicher Wehenarbeit zu erblicken.

Schwieriger dürfte es sein, die häufige Glyoxylsäureausscheidung im Beginne der Gravidität in einen Reim zu bringen. Ob auch hier Uteruskontraktionen mitspielen — es sei an die nicht selten zu konstatierenden partiellen Kontraktionen der Uterusmuskulatur bei jungen Graviditäten erinnert —, oder ob die gewaltige Umstimmung des maternen Organismus unter dem Einflusse des wachsenden Eies dafür angeschuldigt werden soll? Ich wage es auch nicht im entferntesten, hier eine irgendwie bestimmte Ansicht zu äußern. — Wir kommen übrigens späterhin noch auf diesen Punkt zu sprechen.

Eingefügt sei hier die Beobachtung von sehr reichlicher Glyoxylsäureausscheidung bei einer Hyperemesis im 3. Lunarmonat, in welchem Falle auch die Darreichung von 100 g Lävulose Zuckerausscheidung im Harne zur Folge hatte; ferner bei Blasenmole. Dagegen gaben einige Eklampsiefälle keinen nennenswert hohen Titre.

Intra partum ließ sich jedesmal eine mehr oder minder stark positive Probe anstellen; doch waren während und nach der Geburt nicht die höchsten quantitativen Werte zu verzeichnen. Dieselben wurden vielmehr im Verlaufe des Puer-

periums erreicht, und zwar zumeist in den letzten Tagen der ersten Woche.

Ist es also auch als unzweifelhaft anzusehen, daß die durch einige Zeit anhaltende Wehentätigkeit einen gewissen bestimmenden Einfluß ausübt für das Auftreten der Glyoxylsäure im Harne, so würde die Gesamtheit des Bildes sich doch nur schwer in den Rahmen dieser einen Tatsache einfügen lassen. Es müssen vielmehr noch andere Momente außerdem in diesem Sinne in Frage kommen. Die von Schloss und Adler ermittelte dominierende Stellung der Leber für die Speicherung und Zerstörung der im Stoffwechsel entstehenden Glyoxylsäure lenkt nunmehr unsere Aufmerksamkeit zunächst diesem Organe zu. Es wäre eben im Hinblick auf die eingangs erwähnte Stellung der Glyoxylsäure als Zwischenprodukt des in der Leber stattfindenden Abbaues von Glykokoll damit ein neuer Baustein zur Fundierung des Satzes von der «*infériorité relative*» der Leber während der Graviditätsepoche gewonnen. Verschiedene Tatsachen histologischer und biochemischer Natur drängen ja stets mehr zur Annahme, daß die Leber des maternem Organismus infolge der funktionellen Mehrbelastung im Verlaufe der Gravidität hart an der Grenze ihrer Leistungsfähigkeit angelangt und, wenngleich auch in ihren Reservekräften zwar nicht erschöpft, so doch jedenfalls wesentlich geschmälert sei; dadurch wird es eben verständlich, daß sofort dann, wenn erhöhte Ansprüche an ihre Funktionstüchtigkeit gestellt werden, sich ein gewisser diesbezüglicher Ausfall dokumentiert. Sowie wir seit längerem von einer «Schwangerschaftsniere» zu sprechen gewohnt sind, werden wir auch dem Terminus «Schwangerschaftsleber» fernerhin Eingang und Bürgerrecht einräumen müssen. Über diesbezügliche Einzelheiten sei es gestattet, auf den Vortrag «Organveränderungen während der Gravidität und ihre biologische Bedeutung», Verf. in den Sitzungsberichten der Ost- und Westpreußischen Gesellschaft vom 16. III. a. c. (s. Monatsschr. für Geb. u. Gyn., 1907, Maiheft), sowie auf eine größere demnächst erscheinende Publikation über «Graviditäts-Toxicosen» hinzuweisen (s. Zeitschr. f. Geb.).

Zum Schlusse sollen noch die Beziehungen der Glyoxyl-

säure zur Allantoinbildung, insoweit als zu unserem Thema gehörig, Erörterung finden. Allantoin, ein Kondensationsprodukt der Glyoxylsäure, wurde zuerst von Grimaux synthetisch durch Erhitzen von Glyoxylsäure und Harnstoff auf 100° dargestellt; Böttinger zeigte hierauf, daß auch bei niedrigeren Temperaturen unter Gegenwart von Salzsäure diese Synthese eintritt. Auch Derivate der Glyoxylsäure verhalten sich ähnlich, wie Simon und Chavanne kürzlich nachwiesen, indem sie Harnstoff auf Äthylglyoxylat einwirken ließen und Äthylallantoin erhielten. Für den tierischen Organismus haben die experimentellen Untersuchungen von Eppinger und Adler einen derartigen Kondensationsvorgang von Glyoxylsäure und Harnstoff zu dem Diureid der Säure, dem Allantoin, wahrscheinlich gemacht, wobei dieser Vorgang als Entgiftungserscheinung gedeutet wird. Die Angaben älterer Autoren über Allantoinausscheidung im Harne von Schwangeren (Pouchet) und im Harne der Neugeborenen (Gusserow) erschienen damit in neuer Beleuchtung, zumal der experimentelle Beweis erbracht ist, daß Glyoxylsäure durch die Placenta hindurch in den fötalen Organismus gelangen kann. Doch sei hervorgehoben, daß nach den Untersuchungen Adlers in Harnen, welche ursprünglich nur Glyoxylsäure enthielten, bei längerem Stehen derselben — insbesondere bei Brutschranktemperatur — Allantoin auftritt, sogenannte «passive Allantoinbildung», auf welche bei weiteren Untersuchungen über Allantoinbefunde im Harn wird Rücksicht genommen werden müssen.

Literatur.

Brunner und Chuard, Chem. Berichte, Bd. XIX. — Stolle, Chem. Berichte, 1900. — Pohl, Archiv f. experim. Pathol., Bd. XXXVII. — Eppinger, Hofmeisters Beiträge, Bd. VI. — Almagia, Hofmeisters Beiträge, Bd. VII. — Inada, Hofmeisters Beiträge, Bd. VII. — Adler, Archiv f. experim. Pathologie, Bd. LVI. — Schloss, Hofmeisters Beiträge, Bd. VIII. — Savaré, Hofmeisters Beiträge, Bd. IX. — Hopkins und Cole, Journ. of Physiology, Bd. XXVII und XXIX. — Elbers, Annalen, Bd. CCXXVII. — Grimaux, Compt. rend., Bd. LXIII. — Böttinger, Chem. Ber., Bd. XI. — Pouchet, Journal de Therapie, Bd. VII. — Gusserow, Archiv f. Gynäkol., Bd. III. — Simon et Chavanne, Compt. rend., Bd. CXLIII. — Dakin, Journal of biolog. chem., Bd. I, S. 271.