

Über die diabetische Lävulosurie und den qualitativen Nachweis der Lävulose im Harn.

Von

L. Borchardt.

(Aus dem Institut für med. Chemie und exper. Pharmakologie zu Königsberg. Direktor Gehr. Jaffe.)

(Der Redaktion zugegangen am 1. März 1908.)

I. Über Lävulosenachweis im Harn.

Die Anwendung der Seliwanoffschen Probe im Urin (Kochen mit gleichen Teilen Salzsäure und einigen Körnchen Resorcin: Rotfärbung bei Anwesenheit von Lävulose) ist mit so zahlreichen Fehlern behaftet, daß sie praktisch unbrauchbar ist. Außer Lävulose gibt nämlich eine Reihe anderer Substanzen, die im Urin vorkommen, eine ähnliche Rotfärbung, teils beim Kochen mit Salzsäure allein, teils beim Kochen mit Resorcin und Salzsäure.

Die Seliwanoffsche Probe ist deshalb in verschiedener Weise modifiziert worden, wodurch für den Nachweis der Lävulose im Urin einwandfreie Resultate erzielt werden sollten:

Rosin¹⁾ gibt folgende Vorschrift: «Man kocht den Harn mit gleichen Teilen starker Salzsäure und etwas Resorcin; tritt Rotfärbung ein, so kühlt man ab, fügt kohlen-saures Natron in Substanz bis zur Sättigung in Porzellanschälchen, gießt zurück und schüttelt mit Amylalkohol aus, dieser wird schön rot gefärbt, fluoresciert etwas grün und gibt einen Doppelstreifen in grün und blaugrün.»

Ofner²⁾ empfiehlt, 12% Salzsäure zu Zucker in fester Substanz zuzusetzen, oder soviel Salzsäure zuzugeben, daß die Flüssigkeit 12% enthält, und nicht länger als 20 Sekunden zu

¹⁾ Salkowski-Festschrift, 1904, S. 112, und Diese Zeitschrift, Bd. XXXVIII, 1903, S. 555.

²⁾ Wien. Sitzungsber., 1904, Bd. CXIII, Abt. IIb., S. 253.

kochen, da bei höherer Konzentration der Salzsäure auch Aldosen die Reaktion geben.

R. und O. Adler¹⁾ setzen zu der erhitzten salzsäurehaltigen Lösung von Eisessig und einigen Kryställchen Resorcin wenige Tropfen der Fruktoselösung hinzu und kochen eventuell nachher nochmals auf. Auch bei sehr langem Erhitzen wird von den Aldosen die Rotfärbung nicht gegeben.

Jolles²⁾ verwirft die Rosinsche Probe, weil auch andere Farbstoffe nach Behandlung mit Soda in den Amylalkohol übergehen. Er kocht 10 ccm Urin mit einer Messerspitze Resorcin und 3 ccm 10%iger HCl auf: sofort auftretende Rotfärbung sei für Lävulose beweisend.

Ritzema³⁾ hält sowohl die Rosinsche wie die andern Modifikationen der Seliwanoffschen Probe für ungeeignet zum Nachweis von Lävulose im Urin, da zahlreiche normale Urine die Reaktion geben.

Die Ansichten über die Brauchbarkeit der Seliwanoffschen Lävuloseprobe im Harn und die beste Form ihrer Anwendung sind, wie man sieht, außerordentlich different und eine Nachprüfung der angegebenen Methoden war daher dringend geboten.

Eine andere Farbenreaktion auf Lävulose stammt von Neumann.⁴⁾ Da diese bisher hinsichtlich ihrer Brauchbarkeit für Urinuntersuchungen nicht geprüft worden ist und zu solchen Zwecken bisher auch noch nicht Anwendung gefunden hat, so soll sie hier nur erwähnt werden. Die Probe ist eine Orcinreaktion, unterscheidet sich also von den hier besprochenen dadurch, daß ihr nicht die Seliwanoffsche Reaktion mit Resorcin und Salzsäure als Grundlage dient.

Um die günstigsten Bedingungen für die Anstellung der Seliwanoffschen Probe im Urin festzustellen, habe ich die Seliwanoffsche Probe zunächst in ihrer ursprünglichen Form mit reiner Lävuloselösung und Salzsäure von verschiedener Konzentration angestellt; es hat sich dabei herausgestellt, daß die Probe

¹⁾ Pflügers Arch., 1905, Bd. CVI, S. 323.

²⁾ Arch. d. Pharmacie, Bd. CCXLIV, 1906, S. 542.

³⁾ Diss. Groningen, 1905.

⁴⁾ Berl. klin. Wochenschr., 1904, S. 1073.

an Empfindlichkeit außerordentlich einbüßt, wenn man in der Konzentration der Salzsäure so weit herabgeht, wie es Jolles vorschlägt. Auch die von R. und O. Adler angegebene Modifikation ist wegen ihrer geringen Empfindlichkeit zum Nachweis geringer Lävulosemengen nicht geeignet. Die Probe, mit rauchender (37%iger) HCl angestellt, ist außerordentlich empfindlich. Eine 0,001%ige Lävuloselösung gibt bei kurzem Aufkochen mit 37%iger HCl und Resorcin noch eine schwach rosarote Färbung.

Eine Salzsäure von dieser Konzentration ist aber für den Nachweis der Lävulose im Urin unbrauchbar, da auch Traubenzuckerlösungen die Reaktion geben. Eine Lösung von 10% Traubenzucker gibt nach kurzem Aufkochen, eine solche von 5% Traubenzucker nach längerem Kochen mit Resorcin und 37%iger HCl Rosafärbung. 25%ige HCl gibt auch nach längerem Kochen mit gleichen Teilen 10% Traubenzuckerlösung und etwas Resorcin keine Rosafärbung mehr: sie ist daher zum Lävulosenachweis am geeignetsten, da — wie erwähnt — bei schwächerer Konzentration der Salzsäure die Empfindlichkeit der Probe sehr rasch abnimmt.

Dieses Resultat stimmt mit dem von Ofner erhobenen Befunde völlig überein. Ofner betrachtet als Optimum für die Seliwanoffsche Reaktion einen Salzsäuregehalt von 12%; wenn man gleiche Teile Urin und 25%ige Salzsäure zur Anstellung der Lävuloseprobe verwendet, wie es mir am geeignetsten und einfachsten erscheint, so beträgt der Gehalt an Salzsäure schließlich $12\frac{1}{2}\%$.

Es empfiehlt sich aber durchaus nicht, sich mit dem Nachweis einer Rotfärbung beim kurzdauernden Kochen des Urins mit Resorcin und 25%iger HCl zum Lävulosenachweis zu begnügen, da eine Reihe anderer Substanzen im Harn bei gleicher Behandlung eine Rotfärbung geben. R. und O. Adler¹⁾ haben gezeigt, daß nitrihaltige Urine bei dieser Reaktion eine Rotfärbung geben und die Befunde Umbers²⁾ sind wohl in gleichem Sinne zu deuten.

Ich kann den Befund von Adler durchaus bestätigen,

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XLI, 1904, S. 206.

²⁾ Salkowski-Festschrift, 1904, S. 375.

nitrihaltige Harne geben die Reaktion, wenn auch in nicht sehr hohem Grade, da der Nitritgehalt meist sehr gering ist. Mit Natriumnitritlösung bekommt man schon bei recht geringer Konzentration auch nach kurzer Zeit einen rotbraunen Niederschlag, wie ihn Lävuloselösungen auch geben; in nitrihaltigem Urin habe ich das nie beobachtet. Auch in einem tödlich verlaufenen Falle von Nitritvergiftung, den ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, war die Rotfärbung nach Kochen des Urins mit Resorcin und Salzsäure nicht sehr erheblich; nach dem Abkühlen der Probe trat kein Niederschlag auf.

Nach Jolles sollen auch farbstoffreiche, urobilinhaltige Urine die Seliwanoffsche Probe geben; die Ausscheidung von Lävulose war in diesen Fällen durch den negativen Ausfall anderer Proben auszuschließen. Auch diesen Befund kann ich bestätigen, die Rotfärbung beruht hier aber nicht auf dem Vorhandensein von Urobilin. Ich habe die Rotfärbung beim Kochen urobilinhaltiger Urine mit Resorcin und Salzsäure wiederholt vermisst und konnte auch mit alkoholischem Urobilinextrakt, das aus Faeces dargestellt war, keine Rotfärbung erhalten. Farbstoffreiche Urine geben fast stets bei der Seliwanoffschen Probe eine Rotfärbung.

Daß gewisse Urine schon in der Kälte bei Zusatz von Salzsäure allein sich rot färben, ist ja gleichfalls bekannt; der Farbstoff, der diese Reaktion zeigt, ist von Nencki Urorosein genannt worden und ist mit dem sogenannten Skatolrot möglicherweise identisch.

Wegen dieser verschiedenen Substanzen, die beim Kochen mancher Urine mit Resorcin und 25%iger Salzsäure eine Rotfärbung geben und so das Vorhandensein von Lävulose vortäuschen könnten, ist es notwendig, den roten Farbstoff zu extrahieren. Rosin, der das zuerst getan hat, gibt an, man solle den mit Resorcin und Salzsäure gekochten Urin mit Soda alkalisch machen und dann mit Amylalkohol ausschütteln. Deshalb er den Farbstoff nicht aus der sauren Lösung extrahiert, teilt Rosin nicht mit. Ich habe deshalb zunächst untersucht, ob es gelingt, aus der sauren Lösung den für Lävulose charakteristischen Farbstoff allein zu extrahieren.

Von den untersuchten Extraktionsmitteln nahmen Amylalkohol und Epichlorhydrin den Farbstoff aus der sauren Lösung leicht auf; diese Substanzen extrahieren aber auch die anderen aus Urin bei Anstellung der Seliwanoffschen Probe mitunter entstehenden Farbstoffe. Insbesondere kann die Verwendung des käuflichen Amylalkohols zur Extraktion des roten Farbstoffs aus der sauren Lösung zu Fehlern Anlaß geben. Ich beobachtete regelmäßig, daß indikanreiche Urine bei Anstellung der Seliwanoffschen Reaktion eine schwach rote Färbung geben; überschichtet man diese Probe mit käuflichem Amylalkohol, so entsteht alsbald an der Grenze der Flüssigkeiten ein rotvioletter Farbenring, der an Intensität rasch zunimmt. Beim Umschütteln nimmt der Amylalkohol eine schön rote Färbung an, die von der Färbung des roten Lävulosefarbstoffs nicht zu unterscheiden ist und wie dieser bei der spektroskopischen Untersuchung ein breites Absorptionsband im Grün zeigt. Reines Indikan, das mir Herr Prof. Ellinger in liebenswürdiger Weise zur Verfügung stellte, gibt dieselbe Reaktion. Diese Indikanreaktion ist möglicherweise gewissen Verunreinigungen des käuflichen Amylalkohols, die dieser in wechselnder Menge enthält,¹⁾ zuzuschreiben. Reinigt man den käuflichen Amylalkohol durch wiederholtes Ausschütteln mit 25%iger Salzsäure und Entfernung der Salzsäure durch Schütteln mit Sodalösung, so tritt die genannte Farbenreaktion mit Indikan erst nach halbstündigem Stehen der Probe ein. Der so gereinigte Amylalkohol ist aber noch nicht als chemisch rein anzusehen; ob auch der chemisch reine Amylalkohol eine Farbenreaktion mit Indikan noch gibt, vermag ich daher nicht zu sagen.

Der käufliche Amylalkohol gibt aber auch schon für sich bei der Seliwanoffschen Reaktion eine schwach rötliche Färbung, wenn man 1 Tropfen Amylalkohol in Wasser löst und mit dieser Lösung die Reaktion anstellt. Der auf die genannte Weise gereinigte Amylalkohol gibt bei gleicher Behandlung keine Farbenreaktion mehr.

¹⁾ Vgl. darüber Bamberger und Einhorn, Ber. d. Deutschen chem. Ges., Bd. XXX, 1897, S. 224, und v. Udránsky, Diese Zeitschrift, Bd. XIII, 1889, S. 248.

Diese Eigenschaften des käuflichen Amylalkohols legten den Verdacht nahe, daß die positiven Resultate, die mit der Rosinschen Modifikation der Seliwanoffschen Probe erzielt wurden, z. T. auf Fehler zurückzuführen seien, die durch die Verunreinigungen des käuflichen Präparates bedingt sind. Rosin hat offenbar richtig erkannt, daß es nicht gelingt, aus der salzsauren Lösung den roten für Lävulose charakteristischen Farbstoff durch ein Mittel zu extrahieren, das nicht gleichzeitig auch andere rote Farbstoffe, die bei Anstellung der Probe auftreten können, aufnimmt. Er hat deshalb vorgeschlagen, erst mit Soda alkalisch zu machen und dann den Farbstoff mit Amylalkohol aufzunehmen.

Rosin bezeichnet seine Modifikation als eine Verschärfung der Seliwanoffschen Reaktion. Von einer solchen kann nun aber gewiß nicht die Rede sein und eine Probe, die — wie ich habe feststellen können — noch in einer Verdünnung von 1 : 100000 positiv ausfällt, bedarf zum klinischen Nachweis gewiß nicht einer Verschärfung, die die Methode weit umständlicher und von dem Vorhandensein eines kostspieligen Apparates, eines Spektroskops, abhängig macht. In Wirklichkeit ist die Probe aber weit weniger empfindlich; aus der sodaalkalischen Lösung nimmt Amylalkohol bei einer Verdünnung von 1 : 2000 einen eben blaßgelb gefärbten, etwas fluorescierenden Farbstoff auf. Bei einem Lävulosegehalt von 1 : 400 kann man den Farbstoff als blaßrosa bezeichnen und erst bei einem Gehalt von 1 : 200 zeigt das Spektrum einen Absorptionsstreifen im Grün. Das von Rosin beschriebene Auftreten eines zweiten Streifens im Blau habe ich erst bei Untersuchung einer 5%igen Lävuloselösung beobachten können.

Trotz dieser geringeren Empfindlichkeit im Vergleich zu der Seliwanoffschen Probe ist es nun der Rosinschen Modifikation entschieden nachzurühmen, daß sie einige der vorhin genannten Fehlerquellen ausschließt: alle allerdings auch nicht. So gibt indikanhaltiger Urin eine Rosafärbung mit Fluorescenz bei der Rosinschen Probe (kein Spektrum). Nitrihaltiger Harn gibt die Probe nicht; setzt man aber eine Spur Indikan zu (in einer Konzentration, die für sich zum Zustandekommen der Reaktion nicht genügt) — so nimmt der Amylalkohol einen schön violetten

Farbstoff auf, der ein breites Absorptionsband im Grün bei der spektroskopischen Untersuchung zeigt. Es ist wahrscheinlich, daß auch andere Substanzen, die im Urin vorkommen, diese Reaktion geben. So untersuchte ich einmal den Urin eines Diabetikers, der für sich die Rosinsche Probe nicht gab: nach Zusatz von einigen Tropfen Aceton zum Harn wurde die Probe positiv, ohne daß es mir gelang, die Ursache dieser Erscheinung aufzufinden. In diesem Fall war auch ein Absorptionsstreifen im Grün wahrzunehmen. Aceton und Acetessigester, sowie Urin, der Acetessigsäure enthält, geben keine ähnlichen Farbenreaktionen; ich habe auch wiederholt acetonhaltige oder mit Aceton versetzte Zuckerharnen untersucht, die die Rosinsche Reaktion nicht gaben. Schließlich muß ich hier erwähnen, daß ich einige Male indikan- und zuckerfreie Urine untersuchte, die bei Anstellung der Rosinschen Probe eine Rosafärbung mit grünlicher Fluorescenz zeigten — meist, aber nicht immer ohne das charakteristische Spektrum. — Übrigens läßt sich der rote Farbstoff, den Urine, die Urorosein enthalten, mit Salzsäure allein geben, gleichfalls aus der sodaalkalischen Lösung mit Amylalkohol extrahieren.

Nach allen diesen Untersuchungen muß ich mich der Ansicht von Jolles und Ritzema anschließen, daß die Rosinsche Probe zum Nachweis von Lävulose im Urin nicht brauchbar ist.

Ob die Fehler, die der Rosinschen Probe anhaften, dem Amylalkohol selbst oder den Verunreinigungen des käuflichen Amylalkohols anhaften, vermag ich nicht zu sagen, da mir chemisch reiner Amylalkohol nicht zur Verfügung stand. Der nach der genannten Methode mit Salzsäure gereinigte Amylalkohol gab sowohl mit einer Mischung von Indikan und sehr verdünnter Nitritlösung wie mit einigen pathologischen Harnen, die nach dem Ausfall der anderen Reaktionen als frei von Lävulose anzusehen waren, bei Anstellung der Rosinschen Probe ein positives Resultat.

Es schien mir deshalb notwendig, den Amylalkohol durch ein anderes Extraktionsmittel zu zersetzen. Ein solches fand sich im Essigäther, der (mit wenigen Ausnahmen, die unten erörtert werden sollen) nur den für Lävulose charakteristischen

Farbstoff aus der mit Soda alkalisch gemachten Lösung mit gelber Farbe aufnimmt.

Die Reaktion, die ich zum Nachweis der Lävulose benutze, unterscheidet sich nur dadurch von der Rosinschen, daß ich auf eine bestimmte Konzentration der Salzsäure Gewicht lege und zur Extraktion Essigäther statt Amylalkohol benutze.

In der folgenden Form scheint mir die Probe für den Nachweis der Lävulose im Urin geeignet zu sein:

Einige Kubikzentimeter Harn werden im Reagenzglas mit der gleichen Menge 25%iger (offizineller) Salzsäure und einigen Körnchen Resorcin einmal kurz aufgeköcht; tritt Rotfärbung ein, so kühlt man unter der Wasserleitung, gießt die Flüssigkeit in eine Schale oder ein Becherglas, macht mit Soda in Substanz alkalisch, gießt in das Reagenzglas zurück und schüttelt mit Essigäther aus. Bei Anwesenheit von Lävulose färbt sich der Essigäther gelb.

Die Probe ist nur beweisend, wenn nicht gleichzeitig Nitrite und Indikan in deutlich nachweisbarer Menge vorhanden sind, das gleichzeitige Vorhandensein beider Stoffe gibt nämlich auch eine positive Reaktion, während weder Nitrit noch Indikan allein die Probe geben. Nimmt Essigäther bei der oben angegebenen Reaktion aus einem indikanhaltigen Harn einen gelben Farbstoff auf, so schien es mir das einfachste, nicht das Indikan, sondern die salpetrige Säure vorher zu entfernen; dies geschieht am einfachsten, indem man den mit Essigsäure angesäuerten Urin 1 Minute kocht, bevor man die Probe anstellt. Ist aber der Indikangehalt sehr groß, so geht mitunter in den Essigäther ein blauer Farbstoff über, der eventuell den gelben für Lävulose charakteristischen verdecken kann. In diesem Falle ist es notwendig, das Indikan vorher zu entfernen; man tut das, indem man gleiche Teile Urin und Obermeyersches Reagens mit Chloroform mehrmals ausschüttelt. Da das Obermeyersche Reagens aber rauchende Salzsäure enthält, muß man nach Abgießen des Chloroforms erst mit $\frac{1}{3}$ des Volumens Wasser verdünnen, wodurch die Konzentration der Flüssigkeit an HCl auf 12—13% herabgesetzt wird,

dann gibt man einige Körnchen Resorcin zu, kocht auf und verfährt weiter wie oben. Natürlich habe ich mich davon überzeugt, daß der Nachweis der Lävulose durch die genannten Manipulationen nicht beeinträchtigt wird.

Es ist weiter zu bemerken, daß der Urin von Patienten, die Santonin oder Rhabarber genommen haben, eine ähnliche Reaktion gibt; eine Verwechslung wird leicht zu vermeiden sein, wenn man diese Fehlerquelle kennt.

Schließlich ist es wünschenswert, aus Urinen, die Urorosein enthalten, dieses vorher zu entfernen, da der Farbstoff, der beim Ansäuern mancher Urine mit Salzsäure schon in der Kälte entsteht, bei Anstellung der angegebenen Reaktion mit rotvioletter Farbe in den Essigäther übergeht und den Nachweis der Lävulose dadurch vereitelt. Die Entfernung dieses Farbstoffes gelingt allerdings leicht, wenn man gleiche Teile Urin und 25%ige Salzsäure 2—3mal mit Amylalkohol ausschüttelt, diesen durch einen kleinen Scheidetrichter trennt und dann mit Resorcin kocht und weiter wie oben verfährt. Da aber der Verwendung des käuflichen Amylalkohols, wie gezeigt wurde, erhebliche Bedenken entgegenstehen, so ist ein danach auftretendes positives Resultat nicht als absolut beweisend anzusehen.

Die Probe ist bei einem Lävulosegehalt von 1 : 2000 (0,05%) in reiner Lävuloselösung, Lävuloseurin sowie Urin, dem Traubenzucker und Lävulose zugesetzt waren, noch positiv. Traubenzucker, Milchzucker, Maltose, Arabinose sowie Glykuronsäure (Urochloralsäure) geben die Reaktion nicht: Rohrzucker gibt natürlich die Reaktion, da er beim Kochen mit Salzsäure in Dextrose und Lävulose gespalten wird.

Der Beweis, daß diese Probe tatsächlich für den Nachweis der Lävulose im Urin charakteristisch ist, wurde einerseits dadurch geführt, daß die Probe mit den folgenden Substanzen keine Farbenreaktion gab: Dextrose, Maltose, Laktose, Arabinose, Urochloralsäure, Aceton, Acetessigester, Indikan, Urobilin,¹⁾ Gallenfarbstoff, Nitritlösung. (Daß bei gleichzeitigem Vorhandensein von Indikan und Nitriten die Probe positiv aus-

¹⁾ Da mir reines Urobilin nicht zur Verfügung stand, habe ich die Reaktion mit Urobilinextrakt aus Faeces angestellt.

Tabelle I.

Konzentration der Lävulose-lösung	Rosinsche Probe		Modifizierte Probe	
	Farbe	Spektrum	Farbe	Spektrum
1 : 2000	blafgelb mit Fluorescenz	0	eben blafgelb	0
1 : 1000	gelb	0	zitronengelb	0
1 : 400	gelbrosa	0	»	schmaler Streifen im Grün zwischen b und F
1 : 200	rosa	Streifen im Grün zwischen b und F	bronzegelb	Streifen von b bis über F hinaus
1 : 100	»	»	»	Streifen von b bis über F hinaus
1 : 50	»	»	»	Streifen von b bis über F hinaus
1 : 20	rot	»	rotbronze	Streifen von b bis ans rechte Ende des Spektrums

» » » von b bis ans rechte Ende, bei F ist der Streifen aufgehellt, so daß man hier von einem Doppelstreifen sprechen kann.

fällt und, wie in diesem Falle zu verfahren ist, wurde oben bereits erwähnt).

Ich habe dann gegen 100 Urine von Gesunden und Kranken mit der angegebenen Probe untersucht; in keinem Falle fiel die Reaktion positiv aus, so daß ich glaube mit ziemlicher Sicherheit behaupten zu dürfen, daß andere Urinbestandteile (mit Ausnahme der genannten) eine ähnliche Reaktion nicht geben. In 2 Fällen war die Ausführung der Reaktion hinsichtlich des Lävulosenachweises als illusorisch anzusehen: hier nahm der Essigäther einen rotvioletten Farbstoff auf, über dessen Herkunft ich keine Auskunft zu geben vermag.

Ich habe schließlich die Urine mehrerer Kranker, die auf der hiesigen medizinischen Klinik 100 g Lävulose erhalten hatten,¹⁾ mit der neuen Probe auf Lävulose untersucht. In 3 Fällen ließ sich Lävulose nachweisen: die Trommersche Probe war gleichfalls positiv, der Harn drehte nach links. In 6 anderen Fällen wurde die Lävulose nicht wieder ausgeschieden; in diesen Fällen fiel auch die Trommersche Probe negativ aus, der Urin drehte höchstens entsprechend 0,1^o/_o Traubenzucker nach links.

Damit scheint mir die Brauchbarkeit dieser Probe zum Nachweis von Lävulose im Urin erwiesen zu sein. Es erübrigt noch einige Daten über die Empfindlichkeit der Probe anzugeben; die Verdünnung wurde einerseits mit destilliertem Wasser, andererseits mit Urin angestellt; in beiden Fällen war das Resultat das gleiche. (Vgl. die Tabelle I, S. 250.)

Die Empfindlichkeit der Probe ist also nicht geringer als die der Rosinschen Probe (1 : 2000); der spektroskopische Nachweis ist nicht unbedingt erforderlich, da Verwechslungen mit anderen farbstoffbildenden Substanzen völlig ausgeschlossen zu sein scheinen, während die bisherigen Proben dieser Forderung nicht genügten.

II. Über das Vorkommen von Lävulose im Harn der Diabetiker.

Rosin und Laband²⁾ glauben den Nachweis erbracht zu haben, «daß Lävulose in einem großen Teil der Fälle von Diabetes

¹⁾ Herrn Geheimrat Lichtheim und seinen Assistenten danke ich ergebenst für die freundliche Überlassung des Untersuchungsmaterials.

²⁾ l. c.

mellitus in beträchtlicher Menge zur Ausscheidung kommt». Wie häufig sie diesen Befund erhoben haben, ist nicht mit Sicherheit zu ersehen.

Bald darauf veröffentlichte auch Lion¹⁾ einen solchen Fall.

Schlesinger²⁾ sah in 17 Fällen von Diabetes zweimal die Seliwanoffsche Reaktion positiv ausfallen. Schwarz³⁾ wies bei 19 Fällen von Diabetes in 6 Fällen Lävulose im Urin nach.

Nach Umber⁴⁾ kommt Lävulose nicht nur im Urin Diabetischer, sondern auch in dem Gesunder nicht selten, allerdings zumeist nur in Spuren vor. Bei Diabetes fand er Lävulose fast regelmäßig; er äußert sich folgendermaßen darüber: «Ich selbst habe nur selten, und zwar höchstens bei allerleichtesten Formen des Altersdiabetes mit ganz geringen täglichen Zuckermengen im Urin beobachtet, daß Fruchtzucker bei wochenlang durchgeführten täglichen Beobachtungen dauernd vermißt worden wäre.»

Schließlich fand auch v. Noorden,⁵⁾ «daß in leichteren Fällen eine sichere Lävulosereaktion des Urins äußerst selten ist; bei schwerem Diabetes fällt die Seliwanoffsche Reaktion — mit allen Kautelen ausgeführt — in der Regel stark positiv aus».

Meine Resultate, die aus der nebenstehenden Tabelle II zu ersehen sind, stehen durchaus in Widerspruch zu den Befunden dieser Autoren. Keiner der von mir untersuchten Diabetikerharn gab die von mir angegebene Lävulosereaktion. In einigen Fällen war es notwendig, um Fehler zu vermeiden, die im vorigen angegebenen Vorsichtsmaßregeln (Ausschütteln des Indikans mit Chloroform, Entfernen der salpetrigen Säure durch Kochen des angesäuerten Urins) zu beachten. In diesen Fällen wiederholte ich die Probe nach Zusatz von Lävulose; die unter denselben Kautelen ausgeführte Probe war dann stets positiv. Die Rosinsche Lävuloseprobe habe ich — wie es auch Umber vorschreibt — nicht mit rauchender, sondern mit 25%iger Salz-

¹⁾ Münchn. med. Wochenschr., 1903, S. 1105.

²⁾ Arch. f. exper. Path. und Pharm., Bd. L, 1903, S. 273.

³⁾ D. Arch. f. klin. Med., Bd. LXXVI, 1903.

⁴⁾ Salkowski-Festschr., 1904, S. 375.

⁵⁾ Handb. d. Path. d. Stoffw., Bd. II, 1907, S. 53.

Tabelle II.

Fall	Datum	Polarisation % Z	Titra- tion % Z	Rosinsche Probe	Modifizierte Probe	Andere Harnbestandteile	Bemerkungen
1. O. B.	18./1. 08.	0,9	—	0	0	—	
2. R. F.	20./1.	4,9	—	—	0	—	
3. L. B.	24./1.	2,4	—	—	0	Spur Eiweiß	
4. O. S.	25./1.	0,75	—	—	0	Eiweiß	
5. L.	25./1.	2,4	—	—	0	—	
6. A. S.	25./1.	6,8	—	—	0	—	
	28./1.	7,7	8,52	hellrosa, kein Spektrum	0	—	
	8./2.	6,4	7,3	bläßrosa mit grüner Fluoreszenz. Das Spektrum zeigt einen Absorptionsstreifen im Grün zwischen b und F	0	—	
	11./2.	0,75	1,31	bläßviolett, kein Spektrum	bläßviolett, kein Spektrum	Indikan	
7. W. A.	26./1.	0,7	—	—	0	—	Dieser Urin gab nach Zusatz von Aceton positive Rosinsche Probe: rosa mit grünlicher Fluoreszenz; keinen Absorptionsstreifen.
8. W. L.	26./1.	3,6	—	—	0	Spur Eiweiß	

Tabelle II.

Fortsetzung

Fall	Datum	Polarisation % Z	Titration % Z	Rosinsche Probe	Modifizierte Probe	Anderer Harnbestandteile	Bemerkungen
9. O. A.	28./1. 08.	0,7	—	—	0	—	
10. A. F.	28./1.	0,7	—	—	0	—	
11. S. E.	28./1.	3,3	—	—	0	Sp. Eiweiß, Sp. Aceton	
12. S. A.	29./1.	0,8	—	—	0	Spur Eiweiß	
	31./1.	1,1	—	0	0	Sp. Eiw., viel Aceton, Spur Acelessigsäure	
	10./2.	0,4	0,78	eben rosa, keine Fluoreszenz, kein Spektrum	0	Aceton, Spur Acelessigsäure	
13. S. N.	30./1.	2,7	—	—	0	—	
14. U. S.	31./1.	0,7	—	0	0	—	
15. U. A.	1./2.	3,4	—	0	0	Spur Aceton	
16. U. E.	1./2.	2,9	—	0	0	Spur Eiweiß	
17. Bl.	1./2.	0,2	—	0	0	—	
18. Sch.	2./2.	4,2	—	0	0	—	
19. Fr. Schn.	2./2.	0	—	0	0	—	
		Trommel eben positiv					
20. Pol.	4./2.	1,6	2,02	blafs gelb	0	Spur Eiweiß, Spur Aceton, Zylinder	Leichter Diabetes. Früher angebl. wiederholt Lävulose.

Fortsetzung.

Tabelle II.

Fall	Datum	Polarisation % Z	Titration % Z	Rosinsche Probe	Modifizierte Probe	Andere Harnbestandteile	Bemerkungen
21. S. Z.	4./2. 08.	0,3	0,4	0	0	—	
22. J.	5./2.	0,7	1,0	blafrosa mit Stich ins Violett, kein Spektrum	0	—	
23. S. N.	8./2.	2,2	2,83	0	0	Spur Eiweiß, Aceton, Acetessigsäure	
24. Per.	11./2.	4,9	5,5	0	0	Eiweiß, Aceton, Zylinder	
25. Meyer	11./2.	4,0	4,6	0	0	—	
26. S. P.	13./2.	0,2	0,56	0	0	viel Indikan	Beide Proben gaben zu- nächst ein blafblaues Extrakt; nach Aus- schütteln des Indikans mit Chloroform wurden sie negativ.
27. S. B.	14./2.	0,2	0,76	0	0	wenig Indikan	
28. Ac.	15./2.	1,3	1,92	0	0	—	
29. Sc.	17./2.	2,6	3,45	rotviolett, kein Spektrum	0	—	
30. R. S.	19./2.	4,3	5,2	rosa, keine Fluoreszenz, kein Spektrum	0	Spur Eiweiß	
31. Sp. G.	20./2.	0,8	1,98	blafrosa, kein Spektrum	0	—	

Tabelle II.

Fortsetzung.

Fall	Datum	Polarisation % Z	Titration % Z	Rosinsche Probe	Modifizierte Probe	Anderer Harbestandteile	Bemerkungen
32. J. G.	20./2. 08.	1.9	4.1	blafrosa, kein Spektrum	0	—	
33. O. G.	20./2.	0.1	0.92	0	0	Der Urin gibt die Tollenschen Glykuronsäure- reaktionen	Der Urin gab auch nach sechstägiger Vergärung mit Hefe im Brutschrank noch die Trommersche Probe und drehte dann 0,2% nach links.
34. A. W.	20./2.	0,7	1,13	0	0	—	
35. Br. G.	21./2.	4.4	6.1	blafgelb, kein Spektrum	0	—	
36. K. N.	21./2.	0.2	0.6	blafrosa, kein Spektrum	0	Spur Indikan	Glykuronsäurereaktion negativ.
37. N. S.	22./2.	2.6	4.1	0	0	—	
38. N. E.	22./2.	0.1	0.2	0	0	—	
39. R.	24./2.	0.2	0.5	blafgelb, kein Spektrum	0	—	
40. P. C.	27./2.	3.5	3.8	blafrosa, kein Spektrum	0	Spur Aceton	
41. E. P.	27./2.	4.2	5.1	blafrosa, kein Spektrum	0	Spur Eiweiß, Spur Aceton	

säure angestellt. Umber legt auch Wert darauf, daß nur frisch entleerte Urine zur Untersuchung kommen, da sich sonst beim Stehen an der Luft nach einigen Stunden Nitrite bilden können; es war mir nicht möglich, bei meinen Untersuchungen diese Vorsichtsmaßregel zu beachten, da die Zuckerurine gewöhnlich erst einige Stunden nach der Entleerung in meine Hände gelangten. Für die Anstellung der modifizierten Probe kommt sie nicht in Betracht, da man die salpetrige Säure leicht vorher entfernen kann.

Die titrimetrische Zuckerbestimmung wurde nach der neuen Methode von Bang¹⁾ ausgeführt, von deren Brauchbarkeit ich mich durch eine Reihe von Versuchen mit reinen Traubenzuckerlösungen überzeugt habe; die gefundenen Werte gaben mit den durch Polarisation gewonnenen Zahlen gut übereinstimmende Resultate. Die Methode ist außerordentlich exakt, zeigt eine scharfe Endreaktion und läßt sich in wenigen Minuten ausführen; auch für zuckerarme Urine gibt sie brauchbare Resultate.

Die durch Titration gewonnenen Zuckerwerte waren bei meinen Urinuntersuchungen regelmäßig höher als die Polarisationswerte; das stimmt mit den Befunden älterer Autoren überein. Schon 1855 machten Wicke und Listing zuerst darauf aufmerksam und Pillitz konnte es (1871) bestätigen. Röhmann bezog in einem Urin, der nach der Polarisation 1,6‰, nach der Titration 4‰ Zucker enthielt, diese Differenz auf Lävulose, ohne weitere Beweise dafür anführen zu können. Die meisten Fälle dieser Art hat wohl Dub,²⁾ ein Schüler Rosins, zusammengestellt, der in 32 Fällen stets diese Differenz fand, die von Geelmuyden als Subrotation bezeichnet wird. Geelmuyden fand in einer Reihe von Fällen auch das entgegengesetzte Verhalten (Superrotation); ich habe das ebensowenig beobachtet wie Rosin und seine Schüler.

Die Differenz beträgt in meinen Versuchen bis zu 2,2‰ (bei Rosin maximal 1,7‰), im Durchschnitt — wie bei Rosin — etwa 1‰. Daß diese Differenz nicht auf Lävulose beruht, geht

¹⁾ Biochem. Zeitschr., Bd. II, 1906, S. 271.

²⁾ Diss., Berlin 1902.

nicht nur aus den Resultaten der modifizierten, sondern auch aus dem unregelmäßigen Verhalten der Rosinschen Probe hervor. So ist in Fall 32 bei einer Differenz von 2,2% zwischen Polarisations- und Titrationswert die Rosinsche Probe so schwach ausgefallen, daß sie ca. 0,25% Lävulose entsprechen könnte; in keinem Fall war sie so intensiv, daß sie irgendwie erhebliche Lävulosemengen angezeigt hätte. Ich schließe also auch auf Grund des Ausfalls der Rosinschen Probe, daß die bei Diabetes beobachtete Differenz zwischen Polarisations- und Titrationswert nicht auf Lävulose zu beziehen ist.

Worauf sie beruht, vermag ich nicht zu sagen. Daß Glykuronsäuren bei Diabetes in vermehrter Menge ausgeschieden werden, ist bekanntlich nicht der Fall. Da nach der Vergärung reduzierende Substanzen durch die Trommersche und Nylandersche Reaktion nicht mehr nachzuweisen sind, so muß es sich um die Ausscheidung reduzierender, gärfähiger Substanzen handeln, also vermutlich anderer Zucker neben Traubenzucker. Ob dem von Rosenberger¹⁾ mitgeteilten Befund von Heptosurie bei einem Falle von Diabetes eine allgemeinere Bedeutung zukommt, bleibt abzuwarten.

Auch das häufige Vorkommen von Maltosurie bei Diabetes darf durch die Untersuchungen von Geelmuyden²⁾ nicht als erwiesen angesehen werden. Eine Erklärung der Differenz zwischen Titrations- und Polarisationswert im Urin Diabetischer ist auf Grund der bisher bekannten Tatsachen noch nicht möglich.

Von den Befunden, welche andere Autoren zur Annahme der Ausscheidung von Lävulose im Diabetikerurin veranlaßten, bedürfen noch zwei einer besonderen Erörterung:

Rosin und Umber haben in je einem Fall den Nachweis der Lävulose durch Darstellung des Methylphenylosazons erbracht; die Angabe Neuberger's, daß Traubenzucker dieses Osazon unter den von ihm angegebenen Bedingungen nicht gibt, ist von Ofner in einer Reihe von Arbeiten bestritten worden. Da eine Einigung in diesem Punkte noch nicht erzielt ist, so

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XLIX, 1906, S. 202.

²⁾ Zeitschr. f. klin. Med., Bd. LXIII, 1906, H. 5 und 6. Vgl. dazu die Kritik Rosenberger's, Zentralbl. f. inn. Med. Bd. XXVIII, 1907, Nr. 39.

muß es zunächst noch zweifelhaft erscheinen, ob in diesen beiden Fällen tatsächlich Lävulose ausgeschieden wurde.

Ein weiterer Beweis schien in dem negativen Ausfall der Seliwanoffschen Probe nach dem Vergären des Urins gegeben zu sein; dieser ist durch den Befund von R. und O. Adler hinfällig geworden, daß die Seliwanoffsche Probe bei Anwesenheit von Nitriten positiv ausfällt. Nitrite treten einige Stunden nach der Entleerung des Urins auf und verschwinden wieder, wenn der Urin in Zersetzung übergeht.

Ich betrachte es als das wesentlichste Resultat dieser Untersuchungen, nachgewiesen zu haben, daß für die Annahme einer Ausscheidung von Lävulose im Diabetikerurin kein Grund vorliegt. Wenn es sich später herausstellen sollte, daß das Vorkommen von Lävulose im Diabetikerharn nicht zu den größten Seltenheiten gehört, so wird man zum Beweise dafür jedenfalls nicht die oben zitierten Arbeiten anführen dürfen.
