

Die klinische Bedeutung der G. Goldschmiedtschen Glukuronsäurereaktion für den Säuglingsharn.

Von
Ernst Mayerhofer.

(Aus der Kinderabteilung des k. k. Kaiser-Franz-Josephspitalés in Wien.)
(Vorstand: Prim. Dozent Dr. Paul Moser)

(Der Redaktion zugegangen am 7. Dezember 1910.)

Durch eine persönliche Mitteilung G. Goldschmiedts noch vor der Publikation über seine neue Glukuronsäurereaktion¹⁾ wurde ich seit längerer Zeit schon in den Stand gesetzt, diese neue Farbenreaktion auf ihre klinische Bedeutung hin zu prüfen. Ich habe insbesondere die zweite Notiz²⁾ Goldschmiedts beachtet, in welcher auf eine Fehlerquelle bei der Anwendung dieser Reaktion auf den menschlichen Harn aufmerksam gemacht wird, nämlich auf die im Harne enthaltenen Nitrate, welche ebenfalls mit α -Naphthol und konzentrierter Schwefelsäure eine Grünfärbung geben. Die im Harne enthaltenen Nitrate (oder durch Bakterienwirkung zu Nitriten reduziert) stammen nach Röhmann ausschließlich aus der Nahrung, daher kann es ja sein, daß man diese Reaktion für den Erwachsenen nicht oft wird verwenden können. Doch fehlt mir zu einem Urteil darüber Erfahrung. Wichtiger wird die Reaktion nach Goldschmiedts Meinung für Laboratoriums- und klinische Versuche, bei denen die Vorbedingung einer nitratfreien Nahrung (Milch, Weißbrot, Fleisch) erfüllt ist. Auch für tierexperimentelle Studien kann diese neue Reaktion Bedeutung gewinnen, denn Hunde entleeren bei Fleischnahrung einen nitratfreien Harn; auch der Kaninchenharn enthält nach Röhmann keine Nitrate.

¹⁾ Guido Goldschmiedt, Eine neue Reaktion auf Glukuronsäure. Diese Zeitschrift, Bd. LXV, S. 389 (1910).

²⁾ G. Goldschmiedt, Über den Nachweis der Glukuronsäure im Harne. Diese Zeitschrift, Bd. LXVII, S. 194 (1910).

Wenn also die Goldschmiedtsche Reaktion für alle diese Fälle trotz ihrer durch die Harnnitate gebotenen Einschränkung eine gewisse Bedeutung erlangen kann, so war uns ihre Wichtigkeit für die Praxis einer Säuglingsklinik von vornherein klar: denn bei der natürlichen und auch bei der künstlichen Ernährung ist ja die Vorbedingung der nitratfreien Nahrungseinfuhr erfüllt. Frauenmilch, Kuhmilch, sowie die üblichen Milchpräparate erfüllen ja diese Bedingung: sie geben weder eine positive Nitrat- noch eine positive Glukuronsäurereaktion. Eine Ausnahme macht nur die Hafermehlabkochung, welche eine positive Goldschmiedtsche Glukuronsäurereaktion gibt: mag sein, daß dies mit der Ausnahmstellung, die das Hafermehl unter den übrigen Mehlen behauptet, zusammenhängt. Selbstverständlich muß auch das verabreichte Trinkwasser auf die Abwesenheit von Nitraten untersucht werden. Das Wiener Hochquellwasser erfüllt diese hygienische Forderung.

Nach unseren zahlreichen und täglich im klinischen Betriebe ausgeführten Untersuchungen fehlt im Harn gesunder Brustkinder die Glukuronsäure, indem die Goldschmiedtsche Reaktion negativ ausfällt, welchem Befunde bei der großen Empfindlichkeit der Reaktion eine hohe Bedeutung zukommt. Wir haben vielfach bei den negativen Reaktionen mehr wie einen Tropfen Harn verwendet (bis zu einem Kubikzentimeter). Ein erstes Erfordernis sind reinste Reagenzien und reinste Gefäße: besonders ist die Schwefelsäure auf Nitrate zu prüfen. Wenn man diese Bedingungen einhält, so findet man bei systematischer Harnprüfung gesunder Brustkinder, daß die in den Tagen der Gesundheit absolut negative Naphtholreaktion schon vielfach bei den geringsten Anzeichen einer beginnenden Ernährungsstörung (Ekzem, Erythema dyspepticum, cutis marmorata, belegte Zunge, Meteorismus usw.) positiv wird. Bei den gröberen Symptomen einer Brustdyspepsie, wobei unverdaute, grüne Stühle, Erbrechen usw. auftreten, ist die α -Naphtholreaktion regelmäßig und deutlich positiv vorhanden: mit der Verschlechterung des Zustandes wird die Reaktion immer stärker und weist die stärksten Grade bei den schweren Enteritiden mit stark schleimigen Stühlen auf. (Inanitions-

zustände, bei denen die Glukuronsäureausfuhr erschöpft ist, ausgenommen.)

Nach der Warnung Goldschmiedts bezüglich der Fehlerquelle durch die Nitrate haben wir regelmäßig auch die Diphenylaminreaktion vor der α -Naphtholreaktion angestellt: wir betrachteten vorerst die positive α -Naphtholreaktion nur dann als Glukuronsäurereaktion, wenn die Diphenylaminreaktion negativ ausgefallen war: man ist hierzu berechtigt, da die Diphenylaminreaktion viel empfindlicher Nitrate oder Nitrite anzeigt, als durch die in diesem Falle täuschende α -Naphtholreaktion geschieht. Ein kurzer Vergleich über die verschiedene Empfindlichkeit beider Reaktionen kann durch die folgende kleine Tabelle gegeben werden, wobei bemerkt werden muß, daß diese Tabelle subjektiv gewonnen wurde, d. h. nach der Empfindlichkeit meines eigenen Auges. Bei verschiedenem Kaliumnitratgehalt einer wässerigen Lösung fanden wir:

KNO ₃ in mg	Diphenylaminreaktion	α -Naphtholreaktion
¹ / ₁₀₀	Eine in der ersten Viertelstunde für negativ gehaltene Reaktion nach dieser Zeit erkennbar positiv geworden	α : verglichen mit der Kontrolle: α -Naphthol, destilliertes Wasser und konzentrierte Schwefelsäure
³ / ₁₀₀	Nach ca. 5 Minuten ein himmelblauer Ring	α : verglichen mit der Kontrolle
⁴ / ₁₀₀	Nach wenigen Minuten ein tiefhimmelblauer Ring	α : verglichen mit der Kontrolle
¹ / ₁₀	Ein sehr bald erscheinender kräftiger kornblumenblauer Ring	Ein anfänglich noch gelber Ring, der erst nach längerem Stehen einen zunehmend grünen Stich bekommt.

Diese allerdings subjektive Tabelle ergibt also, daß die Empfindlichkeit der Diphenylaminreaktion der von α -Naphthol auf Nitrate um das 10fache überlegen ist. Doch auch für den Farbensinn anderer Augen besteht dieser Unterschied. Nach

einer brieflichen Mitteilung G. Goldschmiedts machte auch er die Beobachtung, daß bei einer Verdünnung einer Nitratlösung, bei welcher die Diphenylaminreaktion auf Salpetersäure noch sehr deutlich ist, jene mit α -Naphthol vollständig versagt. Bei dieser Gelegenheit möge eine Bemerkung Goldschmiedts gebracht werden, um deren Publikation er mich ersucht hat.¹⁾

Bei der systematischen Durchprüfung der Säuglingsharnen fanden wir sehr oft Harnen, welche eine vorübergehende und sehr schwache Nitratdiphenylaminreaktion²⁾ zeigten bei sehr

¹⁾ In seiner «Notiz zur Naphtholreaktion des Traubenzuckers» (Diese Zeitschrift, Bd. LXVIII, S. 88) hat L. v. Udránszky einige Bemerkungen zu meiner Publikation «Eine neue Reaktion der Glukuronsäure» (Diese Zeitschrift, Bd. LXV, S. 389) gemacht, zu welchen ich nachstehendes sagen möchte:

Es beruht auf einem Mißverständnisse, das vielleicht durch nicht ganz präzise Fassung meinerseits veranlaßt worden ist, wenn v. Udránszky zur Ansicht gelangt ist, ich hätte den violetten Ring, welchen α -Naphthol und konzentrierte Schwefelsäure in Zuckerlösungen erzeugt, nicht beobachten können. Ich habe diese Reaktion selbstverständlich immer wahrgenommen: der Satz (S. 392) «Diese Erscheinung habe ich trotz sehr oft wiederholter Versuche nie hervorbringen können usw.» bezieht sich nur auf den Unterschied der Beobachtungen von Molisch und anderen einerseits und jenen von v. Udránszky andererseits, d. h. auf den grünen Saum, welcher, wie wir jetzt wissen, durch die Gegenwart von Nitraten, Nitriten oder Glukuronsäure hervorgerufen werden kann.

Daß E. Luther diese Reaktion der Nitrats und Nitrite bereits kannte, ist mir tatsächlich entgangen, ein Übersehen, welches mit Rücksicht auf den Umstand, daß sie Luther in seiner Dissertation veröffentlicht hat, daß weder das Zentralblatt, noch der Jahresbericht darüber referierten und daß das Beilsteinsche Handbuch keine Notiz davon genommen hat, verzeihlich erscheint. Nachdem ich die Beobachtung selbst gemacht hatte, habe ich schon etwa sechs Wochen vor dem Erscheinen von v. Udránszkys Notiz in einer Bemerkung «Über den Nachweis der Glukuronsäure im Harnen» (Diese Zeitschrift, Bd. LXVII, S. 194) auf die Gefahr einer Verwechslung von Nitraten mit Glukuronsäure hingewiesen und demgemäß die Anwendbarkeit der α -Naphtholreaktion für den Glukuronsäurenachweis eingeschränkt. Daß sie, wie ich behauptete, für klinische Untersuchungen nicht wertlos ist, beweist die vorliegende Arbeit des Herrn Dr. Mayerhofer, welcher die Freundlichkeit hatte, mir Einsicht in sein Manuskript zu gewähren.

Goldschmiedt.

²⁾ Die Diphenylaminreaktion führten wir mit dem von Lunge empfohlenen Reagens aus. (Lösung von 0.5 Diphenylamin in 100 ccm

starker α -Naphtholreaktion. Da nach Goldschmiedts und nach meinen eigenen Beobachtungen die Empfindlichkeitsgrenzen der Diphenylaminnitratreaktion und der α -Naphtholnitratreaktion so glücklich weit auseinander liegen, so sind wir auch in diesen scheinbar paradoxen Fällen der stark positiven α -Naphtholreaktion und schwachen Diphenylaminreaktion berechtigt, auf die Anwesenheit von Glukuronsäure zu schließen. Unsere in einer eigenen klinischen Arbeit mit Hilfe der Goldschmiedtschen Reaktion erhobenen Befunde stimmen mit den Befunden anderer Autoren überein (Finizio, Langstein.)

Interessant ist, daß man durch die neue Goldschmiedtsche Glukuronsäurereaktion schon die ersten Spuren einer Darmfäulnis leicht und schnell erkennen kann, da die Indikanreaktion erst bei schwereren Formen von Darmstörungen des Säuglings schwach positiv wird. Die Wichtigkeit der Glukuronsäure als Indikator der Darmfäulnis ist eben darin gelegen, daß sie einen Teil der entstandenen Fäulnisprodukte entgiftend bindet und ausführt. Beim Studium der Indikanreaktion bei gleichzeitiger quantitativer Bestimmung der Ätherschwefelsäuren machte ich schon vor längerer Zeit auf die Anregung von Löbisch¹⁾ hin in Selbstversuchen die Beobachtung, daß oft bei geringer Indikanreaktion die Ätherschwefelsäurezahl trotzdem eine hohe war oder, es fiel auch umgekehrt bei geringerer Ätherschwefelsäurezahl die Indikanreaktion intensiver aus, indem ja die Indikanreaktion, die allein im klinischen Schnellbetriebe brauchbar ist, nur zwei Komponenten, nämlich das indoxylschwefelsäure Kalium und die Indoxylglukuronsäure umfaßt. Der Säuglingsorganismus nimmt aber auch diesbezüglich

konzentrierter Schwefelsäure mit Zusatz von 20 ccm Wasser.) Oder man setzt einige Tropfen einer alkoholischen Diphenylaminlösung dem Harne zu und unterschichtet das Gemisch mit konzentrierter Schwefelsäure; wenn man mehr Harn anwenden kann, so schichtet man besser die mit der alkoholischen Diphenylaminlösung gemischte Harnportion vorsichtig über konzentrierte Schwefelsäure.

¹⁾ W. F. Löbisch, Über den Einfluß des Urotropins auf die Darmfäulnis. Wiener med. Presse Nr. 27, S. 1273, und Nr. 28, S. 1330 (1901).

insofern eine Sonderstellung ein, als das Indol unregelmäßig, verhältnismäßig erst spät und bei schwereren Fällen von Darmfäulnis erscheint. Der Wert der Goldschmiedtschen Reaktion liegt eben darin, daß sie das allererste Stadium der Darmfäulnis erkennen lehrt, in welchem noch nicht indoxylschwefelsaures Kalium und Indoxylglukuronsäure ausgeschieden wird, sondern bloß Skatoxyl- und Phenylglukuronsäure. Dieses Stadium der Darmfäulnis blieb bisher in seinem Anfange un-erkannt; denn die Nachreduktionen bei Anstellung der Zuckerproben bringen auch erst bei stark erhöhtem Gehalte an gepaarten Glukuronsäuren die Darmfäulnis bei der Harnuntersuchung zum Ausdruck. Der Grund, daß schon bei den allergeringsten Darmstörungen der Brustkinder gepaarte Glukuronsäuren im Harne auftreten, dürfte in der erhöhten Absonderung von Darmsekret gelegen sein, da Milch an und für sich nicht fäulnisfähig ist und da auch bei langer Wasserdiet und gleichzeitiger Abscheidung vieler schleimiger Stühle, welche bloß reines Darmsekret vorstellen, die Glukuronsäurereaktion oft stark positiv ist. Darmschleim ist nämlich enorm fäulnisfähig (Czerny-Steinitz¹⁾). Die künstliche Ernährung bedingt an und für sich bereits eine gesteigerte Darmsekretion, die ihren Ausdruck bisher darin fand, daß das bei tadellos gedeihenden Brustkindern gar nicht beobachtete Auftreten von Indikan (Senator, Hochsinger, Zamfiresco) im Harn unnatürlich genährter Kinder nichts Ungewöhnliches ist (Czerny-Steinitz). Bei den unnatürlich genährten, aber sonst gut gedeihenden Kindern fanden wir auch bei fehlender Indikanreaktion fast stets nach der Reaktion von Goldschmiedt Glukuronsäure im Harne, so daß man sagen kann, daß ein künstlich genährter Säugling ohne Anzeichen von Darmfäulnis eine Ausnahme bildet.

Wenn wir also in kurzen Worten die Wichtigkeit der Goldschmiedtschen Glukuronsäurereaktion für die Säuglingsklinik ausdrücken sollen, so müssen

¹⁾ A. Czerny u. Fr. Steinitz, Stoffwechselfathologie des Kindes in C. v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. II. Bd., S. 405.

wir sagen, daß sie ein viel feinerer Indikator der Darmfäulnis ist als die bisher angewendete Indikanreaktion, die gerade beim Brustkinde oftmals versagt. Feinere Anzeichen der Darmfäulnis sind für Säuglinge derzeit unbekannt.

Durch das gleichzeitig notwendig gewordene Studium der Nitratreaktion wurde außerdem noch der Befund erhoben, daß es bei dem kranken Brustkinde einen bisher unberücksichtigt gebliebenen Nitratstickstoff im Harne gibt, der entweder aus dem abnorm abgebauten Eiweiß der Frauenmilch oder aus dem zerfallenden Körpereiß stammen muß, analog etwa dem Verhalten des Phosphors, welche Frage seinerzeit von Moll¹⁾ studiert worden ist. Auch diesbezüglich muß auf die Kasuistik der im Erscheinen begriffenen klinischen Arbeit verwiesen werden.

¹⁾ L. Moll, Die klinische Bedeutung der Phosphorausscheidung im Harn beim Brustkind. *Jahrb. f. Kinderheilk.*, Bd. LXIX, N. F., Bd. XIX.