

Über das Vorkommen von Glukuronsäuren im menschlichen Blute.

Vorläufige Mitteilung.

Von

Wilhelm Stepp.

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Gießen.)
(Der Redaktion zugegangen am 4. August 1919.)

Von dem Restkohlenstoff des mit Phosphorwolframsäure enteweißten Blutes ist nur der kleinere Anteil durch bekannte Substanzen gedeckt¹⁾, der größere Teil gehört offenbar unbekanntem kohlenstoffreichen Körpern an. Überlegt man nun, welche Substanzen hier in erster Linie in Frage kommen, so scheidet zunächst einmal die ganze Reihe derer aus, die von Phosphorwolframsäure in schwefelsaurer Lösung niedergeschlagen werden. In erster Linie wird man an Vertreter aus der Gruppe der Kohlehydrate denken dürfen, insbesondere an gepaarte Glukuronsäuren, deren Kohlenstoff zusammen mit dem ihres Paarlings unter Umständen ganz erkleckliche Anteile der „unbekannten“ Kohlenstoffquote zu decken vermöchte. Diese Überlegung und die Ergebnisse neuerer in dieser Zeitschrift von mir jüngst mitgeteilten Untersuchungen²⁾ über die reduzierenden Substanzen des Blutes veranlaßten mich, im Blute von Gesunden, von Diabetikern und Nephritikern auf Glukuronsäuren zu fahnden.

¹⁾ W. Stepp, Diese Zeitschr. Bd. 97, S. 213 (1916); vgl. auch meine zusammenfassende Darstellung über den Restkohlenstoff, Münch. Med. Wochenschr. Nr. 28, S. 771 (1919). (Hier finden sich auch Hinweise auf meine andern Arbeiten zum Restkohlenstoffproblem); ferner Zentralbl. f. innere Mediz. Nr. 24 (1919).

²⁾ Diese Zeitschr. Bd. 107, S. 29 (1919).

Die Untersuchungen ließen sich sehr einfach im Rahmen der oben erwähnten Studien über den „Blutzucker“ ausführen¹⁾. Die Blutauszüge waren zum Zwecke der Polarisierung und der Gärung im Vakuum auf etwa $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{10}$ des ursprünglichen Blutvolumens eingeengt und stellten so verhältnismäßig konzentrierte Lösungen dar. In diesen Blutextrakten stellte ich die von B. Tollens seinerzeit angegebene Naphthoresorcinprobe an. Da in den eingeengten Blutauszügen in der Regel noch eine ganze Reihe anderer Untersuchungen vorgenommen wurde (Reduktion nach Maquenne und Bertrand, Gärungsprobe usw.), verwandte ich meist nur kleine Mengen zu der Reaktion. 0,3—0,5 ccm wurden mit einigen winzigen Körnchen Naphthoresorcin versetzt, die gleiche Menge rauchende oder 25%ige Salzsäure²⁾ zugefügt, gekocht und etwa $\frac{1}{2}$ Minute im Kochen gehalten. Dann wurde unter fließendem Wasser gekühlt, das Reaktionsgemisch mit Äther versetzt und der gebildete Farbstoff ausgeschüttelt.

Das Ergebnis der Untersuchungen war nun folgendes: Sämtliche bisher untersuchten Blutproben von einigen Gesunden, Diabetikern und Nephritikern zeigten eine deutliche positive Reaktion. Unmittelbar nach dem Beginn des Kochens färbte sich die vorher vollkommen klare, kaum eine Spur gelblich gefärbte Lösung unter intensiver Trübung rot, dann violett und zeigte schließlich eine blaugrünliche Verfärbung. Beim Ausschütteln mit Äther verschwand die Trübung, der Äther nahm eine prachtvolle tiefblauviolette Färbung an, während die darunter befindliche Flüssigkeit eine schöne grüne Fluoreszenz zeigte. Es wurde sorgfältig darauf geachtet, daß die Verfärbung des Äthers nicht etwa durch Beimengung fein verteilter Flüssigkeitströpfchen hervorgerufen war, wodurch nach Neuberg eine Täuschung entstehen kann.

¹⁾ Bezüglich der Enteiweißung des Blutes mit Phosphorwolframsäure und seiner weiteren Aufarbeitung (Entfernung der Phosphorwolframsäure mit Bleiacetat, Entfernung des Bleies, Einengen im Vakuum auf $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{10}$ des ursprünglichen Volumens) sei auf die erwähnte Arbeit in dieser Zeitschrift Bd. 107, S. 29 (1919) verwiesen.

²⁾ 25%ige Salzsäure genügt auch.

Die ätherische Lösung zeigte das typische spektroskopische Bild, das dunkle Band an der Na-Linie.

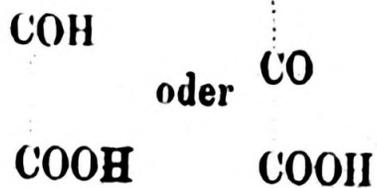
Den stärksten Ausfall der Reaktion beobachtete ich bei Nephritikern im Stadium der Azotämie, sehr deutlich war sie auch bei Normalen, wechselnd dagegen beim Diabetes. Die letzteren Befunde scheinen mir am interessantesten zu sein, worauf weiter unten noch kurz einzugehen sein wird.

Neben der Naphthoresorcinprobe wurde bei den zuletzt untersuchten Fällen noch die Orcin- und Phloroglucinreaktion angestellt. Während die Orcinprobe bei der gewöhnlichen Art der Anstellung nur eine leichte Gelbfärbung zeigte, wies die Phloroglucinprobe die bekannte schöne tiefrote Färbung auf. Einen stark positiven Ausfall zeigte auch die Orcinreaktion, wenn man sie in der von Bial¹⁾ empfohlenen Weise ausführte. Bial benutzte bei seinen Untersuchungen, um die Spaltungsbedingungen der gepaarten Glukuronsäuren zu verbessern, einen Zusatz von Eisenchlorid und bekam nun nach 1 Minute Kochdauer eine stark positive Probe (kräftige schöne Grünfärbung der Flüssigkeit mit charakteristischem Absorptionsstreifen am Ende des Rot), während er auf die gewöhnliche Weise selbst nach 3 Minuten währendem Kochen kein sicheres Ergebnis erzielt hatte. Ich hielt mich genau an Bials Vorschrift (auf 2—3 ccm Flüssigkeit etwa 5 ccm rauchende Salzsäure, eine Messerspitze Orcin, 1 Tropfen Liq. ferr. sesquichl.) und bekam nach 1 Minute Kochen eine prachtvolle Grünfärbung der Flüssigkeit, der der Farbstoff mit Amylalkohol mit Leichtigkeit entzogen werden konnte. Das spektroskopische Verhalten war allerdings nicht so ganz typisch. Ich fand einen nicht ganz scharfen Streifen am Ende des Rot und einen zweiten gleichfalls nicht ganz scharfen Streifen zwischen der E- und F-Linie.

Die Wahrscheinlichkeit ist wohl außerordentlich groß, daß es sich hier um Glukuronsäuren handelt. Zwar geben

¹⁾ Hofmeisters Beitr. zur chem. Physiol. u. Path. Bd. II, S. 528 (1902).

nach Mandel und Neuberg¹⁾ neben Glukuronsäuren noch viele andere Substanzen, die die Gruppierung



enthalten, eine positive Naphthoresorcinreaktion, doch zeigt hier, wie C. Tollens betont²⁾, die Farbe der Ätherschicht — wenigstens gilt das für eine ganze Reihe von Stoffen — „ein mehr oder weniger intensives Kirsch-Feuerrot oder auch mehr verwaschen rötliche Nuancen“, und das spektroskopische Verhalten ist etwas abweichend. Bei unseren Fällen war die Farbe des Äthers, wie bereits betont, von einem prächtigen Blauviolett. Aber selbst wenn man mit Neuberg die Bewertung der Naphthoresorcinprobe dahin einschränkt, daß sie „bei richtiger Ausführung eine ausgezeichnete Probe auf Carbonsäuren ganz allgemein darstellt, ohne daß sie aber für Glukuronsäuren voll beweisend ist“³⁾, verlieren die erhobenen Befunde nicht an Interesse.

Über das Vorkommen von Glukuronsäuren im menschlichen Blute konnte ich in der Literatur nur ganz spärliche Angaben finden. Aus Rinderblut gelang es Paul Mayer⁴⁾, Glukuronsäure als p-Bromphenylhydrazinverbindung zu isolieren. Gelegentlich der Mitteilung jenes Befundes schreibt er: „Man wird diesen Befund wohl ohne weiteres auf das Menschenblut übertragen können, besonders da ich das charakteristische Verhalten des Blutes nach der Vergärung des Zuckers — Linksdrehung, Reduktion, Phloroglucin- und Orcinprobe — auch im menschlichen Blute konstatiert habe, und meine früheren Untersuchungen es sehr wahrscheinlich erscheinen ließen, daß die Glukuronsäure im normalen Blute zirkuliert.“ Von andern Autoren, die über den Befund von Glukuronsäuren im Blute des Menschen berichten, sind nur

¹⁾ Biochem. Zeitschr. Bd. 13, S. 148 (1908).

²⁾ Münch. med. Wochenschr. Nr. 13, S. 652 (1909).

³⁾ Neuberg, Der Harn Bd. I, S. 436. Berlin, Springer, 1911.

⁴⁾ Diese Zeitschr. Bd. 32, S. 518 (1901).

Lépine und Boulud¹⁾ noch zu nennen. Mit der Tollenschen Naphthoresorcinreaktion, die im Gegensatz zur Phloroglucin- und Orcinprobe Pentosen nicht anzeigt, sind, soviel ich sehe, Untersuchungen im menschlichen Blute bisher nicht ausgeführt gewesen.

Von ganz besonderer Bedeutung erscheint mir, wie bereits erwähnt, der schwache Ausfall der Naphthoresorcinreaktion im Blute einiger Diabetiker, der wohl auch eine — im Vergleich zum Blute des Normalen — verminderte Glukuronsäuremenge anzunehmen erlaubt. Dieser Befund steht im besten Einklang zu den Ergebnissen meiner Untersuchungen über den Restkohlenstoff des Blutes bei Diabetikern²⁾. Ich konnte zeigen, daß bei einem erheblichen Prozentsatz aller Diabetiker die Restkohlenstoffzahlen des Blutes kleiner sind, als man nach dem Blutzucker erwarten sollte. Zur Erklärung dachte ich neben anderem auch an die Möglichkeit, daß der nicht auf den Zucker entfallende Anteil des Restkohlenstoffes eine Verminderung erfährt. Damit wäre erklärt, daß in einem derartigen Fall der Restkohlenstoff sich nicht in dem Maß vermehrt, wie es der Fall sein müßte, wenn bei der Zunahme des Blutzuckers das Verhalten der übrigen an der Zusammensetzung des Restkohlenstoffes beteiligten Körper keine Änderung erführe. Durch den Nachweis, daß bei manchen Fällen von Diabetes die Naphthoresorcinreaktion im Blute im Verhältnis zum normalen Blute schwach ausfällt, findet vielleicht der hier relativ niedrige Restkohlenstoff seine Erklärung.

¹⁾ Zit. nach v. Noorden, Handbuch d. Pathologie d. Stoffwechsels, II. Aufl. Berlin 1906.

²⁾ l. c., insbesondere Münch. Med. Wochenschr. Nr. 28 (1919).
