

Über die Menge der im normalen und pathologischen menschlichen Urine ausgeschiedenen Glukuronsäure.

Von

Dr. C. Tollens und Dr. F. Stern.

(Aus der städtischen Krankenanstalt in Kiel.
Dirigierender Arzt: Prof. Dr. Hoppe-Seyler.)

(Der Redaktion zugegangen am 30. November 1909.)

Im Anschluß an die früher von dem einen von uns — C. Tollens¹⁾ — angestellten Untersuchungen über die quantitative Bestimmung der im Urine ausgeschiedenen Glukuronsäure mittels der Furfurol-Salzsäuredestillation haben wir die Ausscheidungsverhältnisse der Glukuronsäure in einer Reihe von normalen und krankhaften Zuständen weiter verfolgt.

Die von uns angewandte Methode blieb genau dieselbe; nur bei der Berechnung der gefundenen Phloroglucidwerte haben wir eine kleine Korrektur anbringen müssen. Es stellte sich nämlich heraus, daß bei der Salzsäuredestillation auch das mit dem Niederschlage in den Kolben gebrachte Filtrierpapier eine Spur Furfurol abspaltet; zwar ist es so wenig, daß eine Rotfärbung des essigsäuren Anilinreagens nicht eintritt — darum wurde es früher nicht berücksichtigt —, aber im Destillat läßt sich doch mit Phloroglucin ein wägbarer Niederschlag erzeugen. Die zu jeder Bestimmung verwandten beiden Blätter gehärteten Filtrierpapiers von 10 cm Durchmesser lieferten uns zusammen 13 mg Furfurolphloroglucid.

Diese kleine Menge muß aber doch berücksichtigt werden, weil bei der Berechnung auf den Gesamturin der Fehler sonst durch Multiplikation wachsen würde. Die Werte, welche die Mehrausscheidung von Glukuronsäure nach verschiedenen Medikamenten angeben, werden als Differenzwerte von obigem Fehler nur wenig betroffen und bedürfen keiner Veränderung.

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. LXI, H. 2.

Wir gingen wieder so vor, daß wir zunächst feststellten, wieviel Furfurolphloroglucid uns der zucker- und eiweißfreie Harn eines Menschen mit ungestörtem Stoffwechsel, der auch keine besonderen Zeichen von Darmfäulnis aufwies, lieferte. Die Untersuchten bekamen weder Früchte noch Gemüse, um so alles auszuschließen, was allenfalls zur Ausscheidung von Pentosen, die reichlich Furfurol liefern, führen konnte. Bei einem — Z. — wurde auch der Phloroglucidwert bestimmt, während die Nahrung ausschließlich aus Fett und aus Fleisch bestand, um möglichst alles zu vermeiden, was allenfalls zur Ausscheidung von Kohlenhydraten irgend welcher Art führen konnte.

Wir neigen nun zu der Überzeugung, das Furfurol eines solchen normalen Urines entstamme größtenteils seinen gepaarten Glukuronsäuren. Immerhin möchten wir diese Ansicht doch nur mit aller Reserve aussprechen, wenn wir auch bisher, wie in der früheren Arbeit eingehend auseinandergesetzt wurde, keinen anderen Bestandteil des Urines ausfindig machen konnten, der als Quelle des Furfurols in Betracht käme.

Erwähnen müssen wir noch, daß sämtliche untersuchten Urine deutlich die Naphthoresorcinreaktion gaben, namentlich wenn man beim Anstellen der Probe die Flüssigkeit abweichend von der ursprünglichen Angabe,¹⁾ in Anlehnung an die von Jolles²⁾ vorgeschlagene Modifikation, deren Prinzip, durch längeres Behandeln des Urines mit Mineralsäuren eine völlige Spaltung der gepaarten Glukuronsäuren herbeizuführen, wir als richtig anerkennen müssen, nicht nur 1 Minute kocht, sondern 15 Minuten im kochenden Wasserbade erhitzte.

Die Vorschrift für die auf diese Weise sehr empfindliche Probe wäre folgende: 0,5 ccm einer 1%igen alkoholischen Naphthoresorcinlösung werden mit 5 ccm konzentrierter Salzsäure und 5 ccm Urin 15 Minuten in das kochende Wasserbad gestellt. Nach gründlichem Abkühlen Ausschütteln mit 10 ccm Äther; Beförderung der Klärung der Ätherschicht durch einige Tropfen Alkohol. Ist Glukuronsäure vorhanden, so zeigt

¹⁾ C. Tollens, Diese Zeitschrift, Bd. LVI, H. 1 (1908).

²⁾ Ad. Jolles, Zentralbl. f. innere Med., Nr. 45. 1909.

die Ätherschicht eine blaurote Färbung und läßt im Spektralapparat ein schwarzes Band mit nicht sehr scharfem Rande zwischen gelb und grün erkennen. Ist, was oftmals eintritt, die Ätherschicht so intensiv gefärbt, daß das Spektrum nicht zu erkennen ist, so kann man die Ätherschicht entsprechend durch weiteren Ätherzusatz verdünnen oder besser mit weniger Urin reagieren. Man bekommt bei letzterem Verfahren bessere Farben und man kann oft bis zu 1 ccm Urin herunter gehen.

Die Ergebnisse unserer Versuche lassen wir in Tabellenform folgen (siehe Tabelle 1—6).

Überblicken wir nun unsere Resultate zusammen mit denen der früheren Arbeit, und zunächst die aus normalem Urin gewonnenen Werte, so fällt zuerst die Tagesmenge des Furfurolphloroglucids auf, sowohl durch ihre Größe, als auch durch ihre auffallende Gleichheit an den aufeinanderfolgenden Tagen. Will man aus diesen täglichen Phloroglucidwerten die täglich ausgeschiedenen Glukuronsäuremengen berechnen, was wir, wie oben gesagt, nur unter allem Vorbehalt tun, so kommt man zu zwar noch recht kleinen Quantitäten, aber doch zu Zahlen, die beträchtlich größer sind, als man bisher geschätzt hat. Wir würden als täglichen Durchschnittswert der Glukuronsäure in normalem Urin 0,37 g anzunehmen haben, d. h. etwa 0,025 g in 100 ccm, während P. Mayer und Neuberg z. B. nur «mindestens 0,004 g in 100 ccm»¹⁾ annehmen. Unsere Werte sind so hoch, daß die Naphthoresorcinreaktion positiv ausfallen muß und ja, wie erwähnt, auch positiv ausgefallen ist.

Unter welchen Bedingungen die Glukuronsäure, oder besser die Phloroglucidmenge unter diesen Wert zu sinken vermag, müssen weitere Untersuchungen lehren. Daß sie es tun kann, zeigt der negative Ausfall der Naphthoresorcinreaktion, den wir, seitdem wir längere Zeit bei dieser Probe kochen, allerdings erst einmal in einem sonst anscheinend normalen Urine feststellen konnten. Reine Fleischkost unter Vermeidung jeglicher Kohlenhydrate hatte in dem oben angeführten Falle, Tabelle I, keine wesentliche Veränderung der Glukuronsäure-

¹⁾ P. Mayer und C. Neuberg, Diese Zeitschr., Bd. XXIX, S. 256 (1900).

I. Tabelle der aus normalen Urinen gewonnenen Werte.

Tabelle 1. Urin Z.

(Alte Apoplexie.)

Datum	Menge Spez. Gew.	Kost	Tägliche Phloroglucid- menge	Tägliche Glukuron- säuremenge
23./24. X.	1600	gemischte	0,1224	0,3672
	1014			
24./25. »	1800	reine Fleisch- Fettkost	0,1162	0,3486
	1010			
25./26. »	1250	»	0,0960	0,2880
	1020			
27./29. »	1500	»	0,1260	0,3788
	1016			
28./29. »	1500	»	0,1224	0,3672
	1013			
30./31. »	1000	gemischte Diät	0,1400	0,4200
	1017			
31. X./1. XI.	1700	»	0,0952	0,2856
	1013			
Täglicher Durchschnittswert				
bei gemischter Kost			0,1192	0,3576
bei Fleisch-Fettkost			0,1152	0,3456

Tabelle 2. Urin H.

(Fußgelenkbruch.)

Datum	Menge Spez. Gew.	Kost	Tägliche Phloroglucid- menge	Tägliche Glukuron- säuremenge
25./26. IX.	2500	gemischte	0,1210	0,3630
	1010			
26./27. »	1600	»	0,0915	0,2746
	1016			
27./28. »	1500	»	0,1188	0,3564
	1015			
28./29. »	1750	»	0,1001	0,3003
	1015			
Durchschnittlicher Wert			0,1078	0,3234

Tabelle 3. Urin Sp.

(Granulierende Amputationswunde, mit aseptischem, trockenem Verbands.)

Datum	Menge Spez. Gew.	Kost	Tägliche Phloroglucid- menge	Tägliche Glukuron- säuremenge
2./3. X.	1500 ?	gemischte	0,1626	0,4878
3./4. „	1250 1014	„	0,1205	0,3615
16./17. „	1250 1010	„	0,1300	0,3900
Durchschnittswert			0,1377	0,4131

II. Tabellen mit den Werten, welche bei den zur vermehrten Glukuronsäureausscheidung führenden Medikamenten gewonnen wurden.

Tabelle 4. Urin H.

Nach Tabelle 2 mittlere tägliche Ausscheidung an Phloroglucid: 0,1078 g
an Glukuronsäure: 0,3234 „

Datum	Menge Spez. Gew.	Medika- ment	Tägliche Phloroglu- cidmenge	Tägliche Glukuron- säuremenge	Mehrausscheidung	
					an Phloro- glucid	an Gluku- ronsäure
2./3. X.	2000	3,0 g	0,3584	1,0752	0,2506	0,7518
	1010	Na. salic.				
3./4. „	1000	3,0 g	0,4408	1,3224	0,3330	0,9990
	1017	Na. salic.				
4./5. „	1250	3,0 g	0,5785	1,7355	0,4707	1,4121
	1020	Na. salic.				
5./6. „	1750	3,0 g	0,5171	1,5513	0,4093	1,2279
	1015	Na. salic.				
6./7. „	1500	3,0 g	0,5952	1,7856	0,4874	1,4622
	1020	Na. salic.				
7./8. „	1000	3,0 g	0,5372	1,6116	0,4294	1,2882
	1024	Na. salic.				
8./9. X.	1500	0	0,4338	1,3014	0,3200	0,9780
	1020					
9./10. „	1750	0	0,1986	0,5958	0,0908	0,2724
	1011					
10./11. „	1750	0	0,1554	0,4662	0,0476	0,1428
	1012					

Gesamtmehrausscheidung von Glukuronsäure auf die ver-
abreichten 18 g Na. salicyl vom 2.—9. X. 09 8,3916 g
d. h. auf 1 g Na. Salicyl 0,4662 „

Tabelle 5. Urin Sp.

Nach Tabelle 3 mittlere tägliche Ausscheidung an Phloroglucid: 0,1377 g.
an Glukuronsäure: 0,4131 g.

Datum	Menge Spez. Gew.	Medika- mente	Tägliche Phloroglu- cidmenge	Tägliche Glukuron- säuremenge	Mehrausscheidung	
					an Phloro- glucid	an Gluku- ronsäure
18./19. X.	2000	3,0 g Chloralhydrat	0,3736	1,1209	0,2359	0,7077
	1010					
19./20. »	1250	3,0 g Chloralhydrat	0,6225	1,8675	0,4848	1,4544
	1020					
20./21. »	1500	3,0 g Chloralhydrat	0,5670	1,7010	0,4293	1,2879
	1015					
21./22. X.	1250	0	0,3230	0,9690	0,1853	0,5559
	1016					
Gesamtausscheidung an Glukuronsäure auf 9 g Chloralhydrat: 4,0059 g. Also auf 1 g 0,4451 g.						
22./23. X.	1250	0	0,1775	0,5225	—	—
	1016					
23./24. »	1000	0	0,1836	0,5508	—	—
	1017					
24./25. »	1350	0	0,1840	0,5520	—	—
	1014					
25./26. »	1800	0	0,1710	0,5130	—	—
	1012					

Tabelle 6. Urin K.

(Lysolvergiftung etwa mit 50 g entsprechend 25 g Kresolen.)

Datum	Menge Spez. Gew.	Medikament	Tägliche Phloroglucid- menge	Tägliche Glukuron- säuremenge
5. X. 09	$\frac{2000}{?}$	Kresol 25 g ?	2,8470	8,5410
6. X. 09	1700	0	0,1272	0,3816
	1011			
7. X. 09	2500	0	0,0990	0,2970
	1016			
8. X. 09	2000	0	0,1216	0,3648
	?			

ausscheidung zur Folge. Ein völlig negativer Ausfall der Naphthoresorcinprobe trat interessanterweise in mehreren Fällen von schwerem Coma diabeticum auf. Jolles hat ebenfalls von solchen Beobachtungen berichtet.¹⁾ Bemerkenswerterweise war in dem letzten dieser Fälle auch durch Eingabe von 3 g Natron salicylicum keine positive Reaktion zu erzielen. Das heißt der Diabetiker hatte keine Glukuronsäure zur Verfügung zur Paarung mit der Salicylsäure. Aber wir konnten in diesem Falle den Phloroglucidwert des Urins, oder vielmehr das eventuelle Fehlen von Furfurol beim Destillieren des Urins mit Salzsäure nicht feststellen, weil uns die vorherige Trennung des Bleiniederschlages vom Zucker nicht gelang. Bei einem zweiten, jugendlichen Diabetiker mit geringerer Toleranz für Kohlenhydrate und fehlender Acetessigsäure im Urin konnten wir dagegen Glukuronsäure in den oben angegebenen Grenzen und auch bei Eingabe von Natron salicylicum Vermehrung entsprechend obigen Werten feststellen. Einen normalen Urin aber, der die Naphthoresorcinreaktion nicht gab, fanden wir in letzter Zeit keine Gelegenheit, der Salzsäuredestillation zu unterwerfen. Wenn also das gefundene Furfurolphloroglucid ausschließlich aus der Glukuronsäure des Urins her stammt, was wir allerdings noch nicht ganz fest behaupten können, so folgt daraus, daß normale Menschen im allgemeinen täglich 0,3—0,4 g Glukuronsäure im Urin ausscheiden.

Besser in den Rahmen des Bekannten passen die Ergebnisse unserer Untersuchungen der Mehrausscheidung von Glukuronsäure nach Arzneimitteln — Natron salicylicum und Chloralhydrat — sowie in dem Kresolvergiftungsfall. Die auftretende Glukuronsäuremenge ist allerdings groß, größer vielleicht, als es bisher schien. Ganz erstaunlich ist sie ja mit der Menge von beinahe 9 g in den ersten 24 Stunden in dem Falle von Lysolvergiftung, wo der schwarzgrüne Urin deutlich nach links drehte und ziemlich stark reduzierte, nachdem vermutlich gegen 25 g Kresol genommen waren.

In der Höhe und in dem Verlaufe der Ausscheidung läßt

¹⁾ Jolles, Zentralbl. für innere Med., 1909, Nr. 45.

sich eine gewisse Gesetzmäßigkeit nicht verkennen. Es zeigt sich sowohl bei der Salicylsäure, als auch beim Chloralhydrat ein schnelles Ansteigen der Harnglukuronsäure bis zu einem Maximalwerte, der bei der Salicylsäure am dritten Tage, beim Chloralhydrat noch schneller erreicht wird und dann, während der weiteren Darreichung des Mittels, so ziemlich derselbe bleibt. In der obenerwähnten Arbeit des einen von uns findet sich die Angabe, daß bei einem Patienten, der bereits 3 Wochen lang täglich 3 g Natron salicylicum bekommen hatte, die tägliche Mehrausscheidung an Glukuronsäure 1,2 g betrug, also etwa gleich obigem Maximalwerte in Tabelle IV war. Dagegen wird dieser Wert in dem Falle E. dieser früheren Arbeit nicht ganz erreicht. Es scheint also, daß die Höhe der Glukuronsäureausscheidung nicht nur von der Menge des eingeführten Medikamentes abhängt, sondern daß noch andere Faktoren in Betracht kommen; und man denkt da zunächst an die Ätherschwefelsäuren des Urins, deren quantitatives Verhältnis zu der Menge der Uringlukuronsäure wir bei jetzt im Gange befindlichen Untersuchungen festzustellen suchen, sei es, daß eine gewisse Reciprozität, oder auch ein gewisser Parallelismus der im Urin auftretenden Mengen dieser beiden Substanzen vorhanden ist, die die gemeinsame Fähigkeit zur Paarung mit anderen Stoffen besitzen.