IV. Ueber den besonderen und praktischen Werth der gänzlich durchgeführten Trommer'schen Probe.

Von Dr. M. Jastrowitz.

(Schluss aus No. 8.)

Die Harnsäure und ihre Salze, die Urate, vor deren Verwechslung mit Zucker bei der Trommer'schen Probe besonders gewarnt wird, können im natürlichen Harn, wie er bei harnsaurer Diathese, bei fieberhaften Krankheiten vorkommt, wohl bezüglich des Farbumschlags, bezüglich der Niederschläge, aber nur den Anfänger täuschen. Fügt man selbst zu Harnen des verschiedensten spec. Gewichtes Harnsäure in einer das natürliche Maass weit übersteigenden Quantität, so ist man doch der Reduction zu Kupferoxydul keineswegs sicher. Man muss vielmehr, um diese zu erzielen, verschiedene Kunstgriffe anwenden, die Harnsäure in heissem Natronhydrat lösen und abkühlen lassen, den Urin meist noch mit Wasser verdünnen, viel Sulfat zufügen, lange kochen, dann erhält man allerdings pulveriges, rothes Kupferoxydul, das mikroskopisch amorph ist, oder auch die beschriebenen Krystalle aufweist. Fügt man Harnsäure zu Zuckerharn, so wird die Reduction nicht, wie man glauben sollte, verstärkt, sondern weniger rein. Behandelt man aber genuine, an Harnsäure oder Uraten reichen Harn nach Trommer, so tritt wohl, oft schon beim leichten Erhitzen, unvermittelt eine tief gelbe Entfärbung ein, welche jedoch nicht goldgelb ist, sondern gewöhnlich bernsteingelb, oder dunkelsherryfarben; wenn wenig Urate oder Harnsäure vorhanden sind, moselweinfarben. Das Gelb kann nachdunkeln, selbst einen röthlichen Ton gewinnen, indem es mohrrübenrothgelb oder portweinfarben wird, aber es kommt gewöhnlich weder zu rothen, noch zu gelben Niederschlägen von Kupferoxydul resp. dessen Hydrat, vielmehr zeigen die nach einiger Zeit sich senkenden flockigen Niederschläge schmutzig weissgraue Färbung, oft mit rosa Anflug, gewöhnlich bei Uraten, oder chocoladenbraunrothe Farbe, öfter bei Harnsäure. Die Flüssigkeit wird später tief grasgrün, die Niederschläge bleiben meist flockig. Mikroskopisch findet man in denselben immer in einer amorphen weissen Masse, gleichsam einer Grundsubstanz, schwärzliche Körnchen und Partikel, oder gelbe solche, vermuthlich dann, wenn noch andere reducirende Substanzen in grösserer Menge anwesend waren.

Glykuronsäure-Anhydrid¹⁾ ist eine in Wasser bei der Trommer'schen Probe äusserst energisch zu Kupferoxydul reducirende Substanz. Sie löst sich in dem mit dem Natronhydrat versetzten Wasser mit gelblicher Farbe. Man erhält sofort den rothen körnigen Niederschlag; — mikroskopisch: Kugeln, Octaëder, Tetraëder. Anders aber, wenn man sie in Urin thut. Hier verstärkte die Reduction sich keineswegs, als ich sie in einen an und für sich beträchtlich reducirenden Harn von 1030 spec. Gew. that; auch der Niederschlag bot nichts charakteristisches dar, er bestand aus weissen, amorphen Massen. Als ich einen Harn von niederem spec. Gew. 1008 wählte und viel Sulfat zufügte, so trat goldgelbe Reduction bei blosser Erwärmung ein, und es fiel ein flockiger, grauer Niederschlag, der erst nach einigen Tagen röthlichen Schimmer annahm und mikroskopisch in mehreren Präparaten eine einzige, concentrisch gezeichnete, rothe Kugel auffinden liess. Ein anderer 1010 schwerer, blassgelber Harn reducirte aber, bei wenig Sulfatzusatz hellgelb, und zwar mit und ohne Glykuronsäure fast gleich stark. Man wird demnach, schon der Glykuronsäure wegen gut thun, bei schwachem Zuckerharn nicht zuviel Sulfat zu gebrauchen.

Urochloralsäure reducirt, verschiedenen Harnen zugesetzt, ziemlich stark dunkelgelb, und es entstanden, je nach der grösseren oder geringeren Menge des zugefügten Sulfats, weisse oder blaugraue flockige Niederschläge, von denen einer nach einigen Tagen sich schwach röthete; mikroskopisch erwiesen sich alle Niederschläge als amorphe, gallertige Massen.

Es ist wohl sicher, dass die Glykuronsäure, wie sie mit Trichloräthyl zu Urochloralsäure gepaart ist, so überhaupt im Harn nur als Paarling existiren kann, da sie sonst sogleich oxydirt wird. Daher man denn im Harn mittels Trommer andere Reductionen erhält, als wenn man mit dem reinen Glykuronsäureanhydrid in Aqua destillata operirt. Deswegen fand ich den schwach dunkelgelben, sauren, klaren, 1017 schweren Urin eines 50jährigen Mannes, welcher wegen einer überaus heftigen Satyriasis binnen 3 mal 24 Stdn. 2,5 Campher genommen hatte (Camphoglykuronsäure), schon beim Erwärmen unvermittelt ziemlich stark dunkelgelb reduciren, welche Reduction, nur schwächer, auch noch nach 5facher Verdünnung mit Wasser erfolgte, der Niederschlag war aber flockig weiss und enthielt mikroskopisch (Immersion Zeiss $\frac{1}{12}$) inmitten amorpher Massen hellgelbe, amorphe Partikel; die Gährung fiel negativ aus. Ein gleiches Verhalten zeigten Harne von Morphinisten, in denen Meyer und

¹⁾ Mit bestem Dank gedenke ich hier der Freundlichkeit des Herrn Professor Kossel, der mich mit diesem und den folgenden Stoffen versehen hat.

Herbert Ashdown Glykuronsäure nachgewiesen haben, ferner Harne von Personen, die Chloral, Salicylsäure, Antifebrin, Terpentinen genommen hatten. Ueberall tritt stärkere Reduction schon vor dem Sieden ein, aber kein reines Goldgelb, sondern höchstens Moselweingelb, und in den Niederschlägen findet sich kein rothes Kupferoxydul. Zwei male jedoch traf ich im Urin von Morphinisten, die denselben 2 Stunden nach dem Genuss von amylaceen- und zuckerreicher Kost entleert hatten, gelbröthliche Kugeln, das eine mal einzeln zerstreut, das andere mal in kleinen Häufchen bei einander liegend. Bei beiden Harnen konnte äusserer Umstände wegen die Gährung nicht ausgeführt werden. Jedenfalls darf ich wohl sagen, dass gute ausgebildete Krystalle von Kupferoxydul, oder solche amorphe Mengen von letzterem, dass es schon dem unbewaffneten Auge sichtbar war, mir in solchen Urinen bei der Reduction niemals begegneten.

Kreatinin verwandelt, wie ich bei variirten Versuchen mit viel und wenig Sulfat sah, in Aq. destill. das blaue Kupferoxydhydrat schon bei beginnendem Sieden sehr schnell in schwarzbraunes Kupferoxyd, so dass eine Reduction nicht ohne weiteres und erst mikroskopisch an gelben Partikeln von Kupferoxydulhydrat erkannt werden konnte, welche in der glasig weissen, von schwarzen Körnern durchsetzten Grundmasse lagen. Ein schwach zuckerhaltiger Urin, von 0,40% und 1011 spec. Gewicht, gab weder makroskopisch noch mikroskopisch Unterschiede, nachdem ihm Kreatinin zugesetzt worden war. Dagegen zeigte ein hellgelber, saurer, trüber Harn von 1033 spec. Gewicht und 2,4% Zuckergehalt + Kreatinin zuerst die Tricolore, trübte sich aber gleich darauf tintenähnlich schwarz, und der schwarzbraune, theils flockige, theils pulverige Niederschlag sah unter dem Mikroskop amorph und körnig rothbraun aus. Sicherlich beeinträchtigte hier also das Kreatinin die Reinheit der Kupferoxydulausscheidung. Von Winogradoff, Kühne, Worm-Müller ist schon angegeben worden, dass Kreatinin das Kupferoxydul in Lösung halte. Wenn dies aber auch keineswegs geschieht, falls man Kreatinin nebst Kupferoxydul in Wasser thut und damit des Vergleiches wegen die Trommer'sche Probe ausführt, so wird doch in stark verdünnten Zuckerharnen durch Kreatinin das sich bildende Kupferoxydul, also in statu nascendi, evident in Lösung erhalten und an der Ausscheidung völlig gehindert, worauf ich später noch zurückkommen muss.

Verdünnt man einen Zuckerharn von über 1%, z. B. einen 2%igen, um das 5- oder 10fache mit Aq. destill., so ergibt sich meist die blosse Reduction in Gelb, oder es fällt ein dicker, orange-farbener Niederschlag, und nach kurzer Zeit beschlägt der Boden des Gläschens mit rothem Kupferoxydul.

Bei weiterer Fortsetzung der Verdünnung dieses 2%igen Harns um das 25–30fache, erhält man, wenn man die obere Flüssigkeitssäule stark, aber kurz zum Sieden bringt, das Gläschen von der Flamme entfernt und bei durchfallendem Licht beobachtet, sofort oder nach ganz kurzem Zuwarten das rothe Kupferoxydul, welches am deutlichsten an der Grenze, gegen die untere kalte Schicht sich zeigt: Primäres oder Frühroth. — Bei noch stärkerer Verdünnung aber, über das 50fache hinaus, wird die erhitzte Flüssigkeitsschicht hell, zuweilen durch einen leichten, weisslichen Nebel getrübt, aber nicht mehr deutlich wahrnehmbar roth.

Vielmehr setzt sich erst nach einiger, bald kürzerer, bald längerer Zeit am Boden des Gläschens das Kupferoxydul ab, dessen Röthe, wie oben gedacht, bezüglich seiner Nüance, nach dem Grade der Verdünnung, von Braunroth bis zu hellem Carminroth wechselt: Secundär- oder Spätroth.

Frühroth und Spätroth sind natürlich gar nicht verschieden; es ist der gleiche Niederschlag, der nur eben bei einem gewissen Procentgehalt von Zucker im verdünnten Harn sogleich sichtbar ist.

Je stärker der Zuckergehalt des Urins ist, um so vielfacher darf die Verdünnung ausgeführt werden, ehe das Primär- oder Frühroth zu erscheinen aufhört. An zahlreichen natürlichen Zuckerurinen angestellte, mannigfach variirte Untersuchungen haben mir gezeigt, dass hierin ein Verhältniss besteht, welches zur ungefähren quantitativen Zuckerbestimmung benutzt werden kann. Während unterhalb 0,6–0,9% Zucker, also unterhalb des Tricolorenwerthes, durch Verdünnung für gewöhnlich nur die blosse Reduction in Gelb mit röthlichem Schimmer, event. Spätroth, oder, beim Erkalten, gelbe Niederschläge von Kupferoxydulhydrat gesetzt werden, lässt, oberhalb des Tricolorenwerthes, 1–1,5% oft noch bei 20–25facher, 2% Zucker fast immer bei 50facher, 3% bei 75facher, 4% bei 100facher Verdünnung Frühroth fallen und eben noch erkennen. Kurz es giebt 0,04 Zucker, bei Procentgehalt der Harne von über 1%, ein eben noch gut und deutlich erkennbares Frühroth; es ist 0,04 ein Grenzwert des Frühroths, wonach sich also der Zuckerprocentgehalt des Harns sofort berechnen lässt, indem man 0,04 mit dem ausgeführten Verdünnungsgrade einfach multiplicirt. Sobald der Zucker jedoch über 5% steigt und auch darunter, wenn Polyurie

und ein schwerer Diabetes vorliegt, gilt 0,04 als Minimalwerth des durch Frühroth sich ankündigenden Zuckers nicht mehr, sondern es muss ein geringerer Werth eingesetzt werden, 0,03, selbst 0,025, offenbar weil so stark diabetische Harne in ihren sonstigen Eigenschaften reinen Zuckerlösungen sich nähern. Es zeigten z. B. Harne von 5,2% und 5,75% Frühroth noch bei 150facher Verdünnung, ein Harn von 6,5% schwach noch bei 200facher, ein solcher von 9,5% ebenfalls schwach bei 400facher Verdünnung. Bei den Harnen um 1% herum ist häufig das Gegentheil der Fall. Bei ihnen ist die Wirkung der reducirenden Substanzen durch 20- bis 25fache Verdünnung häufig noch nicht gebrochen, und man richtet sich bei der Bestimmung nach dem Grade, in welchem die Tricolore ausgesprochen ist, so dass z. B. ein Harn, der sehr deutliche Tricolore, aber bei 25facher Verdünnung schwaches Frühroth giebt, näher an 1,5% als unterhalb 1% angenommen wird, ein solcher, der ziemlich deutliche Tricolore, aber gar kein Frühroth, sondern nur Spätroth liefert, mehr unterhalb 1%.

Es besteht demnach in dem Auftreten der Tricolore, sowie des Frühroths ein für den praktischen Arzt nicht zu unterschätzender Anhalt für eine ungefähre, für die Praxis durchaus genügende, quantitative Zuckerbestimmung, wobei das Manipuliren höchst einfach ist und bei einiger Uebung kaum viel mehr Zeit als die Polarisirung beansprucht. An Mitteln sind einige graduirte Standgläschen von recht engem Kaliber, eine Grammpipette und eine mit Aq. destill. gefüllte Spritzflasche erforderlich, deren Anschaffung nicht mehr als ca. 3 Mk. kostet. Das Verfahren ist folgendes: Man macht mit dem Harn nach Salkowski'scher Vorschrift zuerst die Trommer'sche Probe, um sich zu vergewissern, ob die Tricolore erscheint oder ausbleibt. Ist letzteres der Fall, so bestimmt man durch Verdünnung, wann die gelbe Reduction verschwindet, die Gelbgrenze, oder man entphosphatet, wenn die Reaction ungewiss lässt, was gewöhnlich nur bei Zuckerwerthen unter 0,5% der Fall ist. Erscheint aber die Tricolore, so fertigt man erst durch 10fache Verdünnung (1 Urin + 9 Wasser) eine Stammlösung an, welche nach Bedarf weiter verdünnt wird. Immer wird ein halbes Volum Natronhydrat, mit Vorsicht aber Kupfersulfat, gewöhnlich nur 2, höchstens 3 Tropfen zugefügt. Es ist leicht Uebung zu erlangen, besonders in der Beurtheilung des schwersten Punktes, des Grenzwertes vom eben noch deutlichen schwachen Frühroth, und im Bestimmen des Procentgehalts des fraglichen Urins im Mittel zwischen zwei Verdünnungen, wovon die eine den Grenzwert noch sehr scharf zeigt, die andere ihn vermissen lässt oder sehr schwach offenbart.

Das Secundär- oder Spätroth, zu dessen schnellerer Erlangung man den Urin in toto gleichfalls am besten schnell und kurz ins Sieden bringt, ist von diagnostischem Werth dafür, ob Zucker überhaupt vorhanden ist, nicht aber ist es, wie man vermuthen möchte, für die quantitative Schätzung zu verwerthen, indem etwa die Menge des gefallenen Kupferoxyduls einen Schluss auf die Menge des reducirenden Zuckers gestattet. Denn die Menge des rothen Niederschlages hängt von den verschiedensten Factoren ab, überdies findet derselbe sich oft mit gelbem Kupferoxydulhydrat und anderen Kupferverbindungen vermischt. Wir dürfen jedoch natürlich auch in verdünntem Harn überall Zucker annehmen, wo makroskopisch sichtbar, wenn auch erst nach dem Erkalten ausgefallen, als Spätroth ein reines Braunroth, hell und dunkel Purpur- und Siegelack- bis Carminroth erscheint, wenn selbst nur als punktförmiger rother Fleck in blauem oder gelbem Niederschlag —, gleichgültig, ob mikroskopisch moleculär oder krystallinisch. Gewöhnlich findet man übrigens neben der moleculären Masse noch vereinzelte Krystalle.

Ich habe schon oben erwähnt, dass die rothen Niederschläge der Uratharne, wenn sie vorkommen, chocoladenbraunrothe Farbe zeigen, dieselben beschlagen gewöhnlich das ganze Gläschen. Auch Harne, die Chrysophansäure — nach Senna-, Rheumgebrauch — enthalten, lassen rothe Niederschläge fallen, aber hier wird man schon durch die olivengrüne Farbe solcher Harne von vornherein, und besonders dadurch aufmerksam, dass nach Hinzufügen der Natronlauge rothe Färbung entsteht. Die in solchen Urinen gebildeten Niederschläge sind nicht rein roth, sondern buntscheckigziegelroth, und lassen mikroskopisch, wie die Uratharne, lediglich amorphe weisse Massen und diese durchsetzende dunkle Körnchen erkennen.

Der den Anfänger frappirende Unterschied des makroskopischen und mikroskopischen Aussehens hinsichtlich der Farben der Niederschläge, so dass ein mit blossen Auge farbloser, oder mit einer bestimmten Farbe behafteter Niederschlag dem bewaffneten Auge gefärbt oder ganz anders gefärbt erscheinen kann, erfordert in allen zweifelhaften Fällen, wo es minime Zuckermengen zu entdecken gilt, die mikroskopische Durchsichtung der Niederschläge. Inmitten in jeder möglichen Weise, blau, grau, weiss, gelb etc. gefärbter Niederschläge können Ablagerungen von Kupferoxydulkristallen gefunden werden, und solche Harne gähren immer ganz deutlich, wengleich die von ihnen im Einhorn'schen Apparat entwickelte Kohlensäure,

nach ungefähre Schätzung, 0,1 und selbst nur 0,05% Zucker entsprechen mag.

Hat man also solche Niederschläge, die man aus nicht entphosphateten Harnen voluminöser erhält, vergeblich durchmustert, so ist darum die Zuckerlosigkeit des Harns noch nicht dargethan, aber der Beweis nach der positiven Seite ist geliefert durch den Fund der beschriebenen Krystalle in ausgebildeten, mehr als vereinzelt Exemplaren.

Trommer hat angegeben, dass man 0,001%—0,0001% Zucker, d. h. 1 Zucker auf 100 000 bis 1 000 000 Flüssigkeit, durch seine Probe nachweisen könne. Dies trifft verhältnissmässig auch bei den reinen Traubenzuckerlösungen sich nähernden, hochprocentigen Diabetesharnen zu. Bei einem 4,9%igen Harn von 1033 spec. Gew. liess sich, nach 1300 facher Verdünnung und Zusatz des halben Volums Natronhydrat, 0,0025% Zucker leicht erkennen und in anderen Urinen auch noch geringere Quanten. Man sieht das Kupferoxydul, wenn man den Boden des Gläschens direkt von der Sonne bescheinen lässt, oder bei direktem Sonnenlicht in einem kleinen Spiegel betrachtet, als rothen, das Licht reflectirenden, dünnen Belag.

Das Auftreten des Spätroths überhaupt bietet bei Verdünnungen, je nach der Beschaffenheit des Harns, aus dem es dargestellt wird, grosse Verschiedenheiten, und diese sind es, welche der Trommer'schen Probe für den Arzt immerhin noch einigen besonderen Werth verleihen.

Es sollte, ganz gleiche Reactionsmethode vorausgesetzt, gleichgültig sein, ob ein 4%iger Harn 500 fach, oder ein 2%iger 250 fach mit Wasser verdünnt wird. Ebenso sollten gleichprocentige Harnen, gleich verdünnt, stets bezüglich des Spätroths gleiche Resultate ergeben. Dies ist jedoch ganz gewöhnlich nicht der Fall. Bei den geringerprocentigen Zuckerharnen hört gewöhnlich schon bei einem verhältnissmässig geringeren Grade der Verdünnung das Spätroth auf. Wo dies aber dauernd nicht geschieht, und sich der minderwerthige Zuckerharn in diesem Verhalten den höherwerthigen nähert, wo er also deutlicher reagirt, als ihm seinem Procentgehalt nach zukommt, da liegt schon a priori die Vermuthung nahe, dass eine ernstere Form der Meliturie, oder doch ein schlimmeres Stadium der Krankheit vorhanden ist.

Es fragt sich zunächst, weshalb mancher 2%ige Urin bei 100facher Verdünnung kein Spätroth mehr liefert, während ein anderer 2%iger bei gleicher Verdünnung dies noch thut. Ein einfacher Versuch kann hierüber in etwas schon aufklären. Fügt man zur 100fachen Verdünnung des letzteren wenige Tropfen fremden zuckerlosen Urins, so wird auch in diesem jegliche Ausscheidung von Kupferoxydul aufgehoben. Folglich sind im normalen Urin Substanzen enthalten, welche störend auf die Ausfällung des Kupferoxyduls bei der Trommer'schen Probe einwirken. Welches sind nun diese Substanzen?

Seegen¹⁾ sind schon 1861 die Verschiedenheiten aufgefallen, welche bei der Titirung mittels der Fehling'schen Flüssigkeit obwalten zwischen zuckerreichen Harnen, und solchen, bei denen der Zucker in geringer Menge vorhanden ist, oder, wenn im Laufe der Behandlung die Zuckerquantität wesentlich abgenommen hatte. 0,5 % dort, erhalten durch 10fache Verdünnung eines 5 %igen Harnes, markirten sich unter Abscheidung braunrothen Kupferoxyduls, während ein von vornherein 0,5 %iger Zuckerharn schmutzgrüne bis orangefarbene Verfärbung erzeugte, das Kupferoxydulhydrat sich nicht senkte, sondern die Flüssigkeit viele Stunden trübte, so dass die Titirung vereitelt wurde. Er erwähnt der Lehmann'schen, vor der seinigem gemachten Beobachtung, dass mehr normaler, zufällig zuckerhaltiger Harn mittels Trommer eine weniger auffällige Reaction giebt, als eigentlicher Diabetesharn, wo er fast ebenso wie aus einer reinen Krümelzuckerlösung erfolgt, und zwar weil dieser Harn frei von jenen Substanzen ist, welche die Reaction stören.

Er bespricht ferner die ähnlichen Beobachtungen Kühne's.²⁾ Kühne hatte nach langjährigen, gelegentlichen Erfahrungen bemerkt, dass die sehr langsam verlaufenden Fälle von Diabetes, bei denen, abgesehen vom procentischen Zuckergehalt des Harns, die übrigen Symptome fehlen oder wenig auffällig sind, in denen der Harn noch gefärbt bleibt, die kupferoxydullösenden Stoffe noch angetroffen werden, während in den ausgeprägtesten Fällen mit massenhafter Abscheidung sehr blassen Harns, wenig oder keine Spur von diesen Stoffen entleert wurde, als deren einen er, zufolge der von ihm angeregten Untersuchungen Winogradoff's³⁾, das Kreatinin anerkennt. Er vermuthet daher, es müssten solche schwere Fälle demnach noch mit einem anderen krankhaften Pro-

cess als dem der gesteigerten Zuckerbildung complicirt sein, welcher in der Nichtbildung oder Nichtausscheidung jener Stoffe liegt.

Seegen überzeugte sich zunächst durch Behandlung verschiedener verdünnter Kunstzuckerharnen mittels Fehling'scher Lösung, dass nicht, wie er anfänglich vermuthet hatte, die Wassermuth, die Concentration der Harnen, sondern dass die Harnbestandtheile als solche die Reaction hinderten. Die Prüfung dieser einzelnen Harnbestandtheile auf ihre hemmende Wirkung ergab ihm weiter das Resultat, dass weder Harnstoff noch Harnsäure, noch Kreatinin vereinzelt solche Wirkung auszuüben, dass sie jedoch vereinigt eine Verlangsamung der Reaction zu bewirken vermöchten; ausserdem misst er noch den bisher unbekannten sogenannten Extractivstoffen und den Harnfarbstoffen hemmende Kraft bei, und zwar letzteren, weil nach Filtration des Harns durch Blutkohle, wodurch derselbe farblos wird, kleinere Mengen, 0,05 bis 0,06 %, noch nachgewiesen werden konnten¹⁾.

Worm-Müller's Arbeiten, welche alle beim Trommer wirk-samen Reagentien und fast jede beim Zusammenwirken derselben mögliche Combination behandeln, haben über die Störungen der Kupferoxydulausscheidung (eigentlich der Kupferoxydulhydratausscheidung, denn nur diese kommt bei concentrirten Harnen mit geringem Zucker-gehalt vor) gelehrt, dass dieselben und damit der Nachweis geringer Zuckermengen gehindert wird, wenn im Verhältniss zur Harnsäure wenig Sulfat zugefügt wird.²⁾ Ferner dass Kreatinin bei geringen Zuckermengen die Ausfällung des Kupferoxyduls völlig hintanhält, wie man auch den Sulfatzusatz einrichte.³⁾

Da wir stets, wo es um Ausfällung eines Niederschlages u. s. zu thun ist, nicht um blosse Farbenreduction, nach Salkowski's Vorschrift das Maximum an Sulfat zusetzen, soviel sich im Harn überhaupt nur löst, so entfällt die Harnsäure als Hinderniss. Dieselbe verstärkt sogar in sehr verdünnten Zuckerharnlösungen die Kupferoxydulausscheidung. Ueberdies kann sie, wo es ganz geringe Zuckermengen unter 0,15 von vornherein gilt, durch Seegen's Verfahren leicht entfernt werden. Es bleibt als solches Hinderniss für die Kupferoxydulausfällung in erster Linie das Kreatinin. Von dessen Wirksamkeit, Kupferoxydul in Lösung zu erhalten, habe ich mich in folgender Weise leicht überzeugt: Harnen mit 3,2 % und 4,2 % Zucker werden, der erste 50fach, der zweite 120fach, verdünnt.

¹⁾ Seegen scheint indess hierüber in neuerer Zeit andere Ansichten zu hegen. In seinem 1890 erschienenen Werke: „Die Zuckerbildung im Thierkörper“ findet sich p. 237 folgende Stelle: „Man filtrirt den Harn durch Blutkohle bis derselbe vollständig wasserhell ist. Die Kohle hält die beirrende Harnsäure zurück, während sie einen Theil des zurückgehaltenen Zuckers beim Auswaschen abgibt. Man wäscht also die Kohle wiederholt aus und untersucht Filtrat und Waschwasser. Mit Hilfe dieser Methode ist man imstande, 0,01 % Zucker mit vollster Sicherheit nachzuweisen.“ — Also wäre neben den Farbstoffen die Harnsäure vornehmlich der Störenfried bei der Reaction.

Es ist hier vielleicht der Ort, über Seegen's Probe aus meiner Erfahrung etwas anzuführen. Worm-Müller beschwert sich darüber, dass Seegen genauere Angaben über die von ihm empfohlene Filtration durch Blutkohle, insbesondere über die Herstellung seiner Waschwässer unterlassen hat. Worm-Müller hat, nach Filtration des Harns durch Kohle, diese mit einem Quantum Wasser zweimal ausgewässert, welches jedesmal dem Quantum des Filtrats entsprach. Er ist aber durch die Reaction, welche er dann mit Fehling'scher Flüssigkeit ausführte, nicht befriedigt worden, so dass er meint, dieselbe sei selbst in dem ursprünglichen Harn empfindlicher. Ich habe gleich ihm, nachdem der Harn das, aus einfacher thierischer Kohle hergestellte Kohlenfilter passirt hatte (I), die gleichen Quanten Wasser nach einander aufgeschüttet (II, III, IV = Seegen's Waschwässer), obgleich es so genau auf die Quantität der Waschwässer nicht ankommt, und man dieselben am besten je nach der Ergiebigkeit des ersten Filtrats bemisst. Zur Trommer'schen Probe verwandte ich dann meist II und III zu gleichen Theilen. Ich habe in dieser Weise Seegen's Angaben, dass ein Nachweis von 0,01 Zucker oft noch möglich sei, bestätigen können. Selbst der Nachweis von 0,002 Zucker gelang mir einmal noch, indem ich einen Kunstzuckerharn von 0,10 % 50fach mit einem blassgelben, 1007 schweren, natürlich zuckerfreien, Harn verdünnte. **Jedoch ist es oft —, weil das Kupferoxydul makroskopisch häufig nicht sichtbar ist oder verdeckt wird —, gerade bei Seegen's Probe nothwendig, die mikroskopische Durchsuehung der Niederschläge vorzunehmen.** Dann wird man selbst bei ganz geringen Zuckerquanten, namentlich von Kunstzuckerharnen, die charakteristischen rothen Krystalle äusserst selten vermissen. Natürliche Urine, die wenig gegohren hatten, (nach ungefähre Taxe 0,05—0,10), gaben so feine Reactionen oft genug nicht. Der mögliche Grund oben im Text. Jedenfalls aber ist die Seegen'sche Probe, mit Trommer ausgeführt, **wenn die mikroskopische Perlustration des Niederschlags hinzutritt**, eine durchaus sichere und wohl die feinste Probe. Die Reaction mit Fehling'scher Flüssigkeit auszuführen, wie Seegen, gerade um grössere Feinheit zu erzielen, gethan hat, erschien mir nicht rathlich, weil die damit erzielten Niederschläge, wegen der complicirten Zusammensetzung, nicht so unzweideutig sind. Wenigstens zeigten dieselben unter dem Mikroskop wiederholt rothe Prismen, ohne dass die Harnen auch nur spurweise gegohren hatten.

²⁾ Pflüger's Archiv Bd. XXII, p. 57.

³⁾ Ibid. p. 80: Kreatinin 0,09 macht den Nachweis von Zucker 0,018 fast unmöglich, also den fünften Theil der eigenen Menge.

¹⁾ Diabetes mellitus Cap. VIII die Zuckerbestimmung im Harn p. 151 und ibid. Anhang: Genügen die bis jetzt bekannten Methoden, um kleinere Mengen Zucker im Harn mit Sicherheit nachzuweisen p. 198—209.

²⁾ Lehrbuch der physiol. Chemie 1868, p. 520.

³⁾ Virchow's Archiv Bd. XXVII, p. 549 ff.

Sie liefern reichliche Niederschläge von rothem Kupferoxydul. Je 10 g von beiden Verdünnungen wird nunmehr eine geringe Menge Kreatinin zugesetzt. Bei ganz gleicher Ausführung der Trommer'schen Probe bleiben beide Harne, welche 0,064 resp. 0,035 % Zucker enthielten, nach dem Sieden und tagelang hinterher völlig klar. Selbst ein Zusatz eines kleinen Körnchens Kreatinin hinderte zwar die Ausscheidung nicht, bewirkte aber, dass der Niederschlag nebenher auch gelbes Kupferoxydulhydrat enthielt und nicht in reinen Prismen, sondern mehr in Kugeln sich ausschied.

Es ist also die Behauptung Kühne's, Winogradoff's, Worm-Müller's begründet, dass Kreatinin eine kupferoxydullösende Substanz sei. Man kann, wenn man der Sache nicht näher tritt, selbst behaupten, dass Kreatinin als solcher in Lösung haltender Stoff wahrscheinlich am stärksten in Betracht kommt, wegen der Menge des Kreatinins, das täglich zur Ausscheidung gelangt und nach Salkowski-Leube's Lehrbuch (p. 115, 236) im Durchschnitt 0,6–0,8 g täglich beträgt, bei Diabetikern wenig, wenn überhaupt erhöht ist.

Eine andere Anschauung macht sich indess bei genauerer Erwägung geltend.

Setzt man nämlich die tägliche Harnmenge etwas reichlich auf 1800 ccm, so würde bei 0,6 g = $\frac{1}{30}$ % täglicher Kreatininausscheidung, da dies den Nachweis von $\frac{1}{5}$ seines eigenen Quantums an Zucker verhindert, $\frac{1}{150}$ % = 0,0066 % Zucker nachzuweisen unmöglich sein. Bei einer der höchsten Ziffern von Kreatininausscheidung, welche bei einem Diabetiker von Senator¹⁾ angegeben worden ist, bei 1,8 g = $\frac{1}{10}$ % = 0,1 % Kreatinin, welche Menge sich vielleicht nach fleischreicher Mahlzeit im Harn öfter finden mag, kann demnach selbst 0,02 Zucker der Untersuchung entgehen. Diese Ziffer ist zwar identisch mit dem Zuckerquantum, welches ein 2 % iger Zuckerharn bei 100facher Verdünnung liefert, aber man muss nicht vergessen, dass bei Verdünnungen die gleiche Abnahme auch das Kreatinin trifft, dass also der kreatininreichste Harn mit $\frac{1}{10}$ % alsdann nur 0,001 enthielte, folglich nur 0,0002 Zucker in dessen zu Kupferoxydul reducirenden Kraft aufheben könnte. Es kann also die Ungleichheit in der Erscheinung des Spätroth und dessen Ausbleiben, wie es zuweilen im so stark verdünnten Harn auch in Wirklichkeit spontan geschieht, nicht allein durch grössere und geringere dieser minimen Kreatininmengen erklärt werden.

Von den anderen Substanzen sind die Harnfarbstoffe in ihren Eigenschaften wenig, und gewiss nicht in ihrem Verhalten zur Kupferoxydulfällung bekannt. Auch ohne ihre Mitwirkung kann die Kupferoxydulfällung beim Trommer völlig gehindert werden. Denn wenn eine ganz geringe, die natürlich vorkommende Menge freilich wohl sehr übertreffende Quantität Kreatinin zu einem 0,1 % igen Kunstzuckerharn gesetzt wird, und derselbe durch's Kohlenfilter geht, durch welches Harnsäure und Farbstoffe zurückgehalten werden, Kreatinin aber passirt, so bleibt im II. und III. Waschwasser die — ohne Kreatininzusatz reichlich stattfindende Kupferoxydulausscheidung — aus.

Glykuronsäureanhydrid verstärkt in verdünntem Harne die Kupferoxydulausscheidung, wie dies Harnsäure und Urochloralsäure thun. Der Niederschlag hat jedoch beim Glykuronsäureanhydrid eine gelblich ziegelrothe Farbe, und die darüber stehende Flüssigkeit sieht gleichfalls lange Zeit eigenthümlich gelbroth aus. Mikroskopisch sind lediglich rothe Prismen mit leicht gelblicher Färbung zu sehen.

Wir sind also nach allen diesen Erwägungen nicht im Stande auszumachen, welche Substanzen in verdünntem Harn ausser Kreatinin, das allein dazu bei weitem nicht ausreicht, die Verhinderung der Kupferoxydulausscheidung verschulden.

Im reichlichen, schwach gefärbten, diabetischen Urin verhält es sich in der That, wie Lehmann und Kühne behauptet haben. Auch wenn die absolute Menge des in 24 Stunden ausgeschiedenen Kreatinins eine grössere ist, so ist doch das procentische Verhältniss desselben geringer, ebenfalls müssen die anderen, noch unbekannten, das Kupferoxydul in Lösung haltenden Substanzen fehlen oder in geringeren Quantitäten vorhanden sein. Dafür, dass diese Substanzen im normalen Harn vorhanden sind, spricht der oben angeführte Versuch, der Verhinderung oder Beeinträchtigung des rothen Niederschlages durch Zutropfung normalen Harns zum mit Wasser verdünnten Zuckerurin. So wäre denn der Diabetes nicht bloss eine durch die fortgesetzte, stärkere Ausscheidung von Traubenzucker charakterisirte Krankheit, sondern auch, wie Kühne will, complicirt mit noch einem anderen krankhaften Process, der in der Nichtbildung oder Nichtausscheidung der besprochenen Substanzen besteht.

Eine Thatsache jedoch lässt mit dieser Anschauung sich nicht vereinigen, die nämlich, dass Kunstzuckerharne verschiedensten specifischen Gewichts und verschiedener Beschaffenheit, in welchen,

weil sie doch aus normalen Urinen hergestellt werden, die reducirenden Substanzen vorhanden sind, dennoch sowohl bezüglich des Farbenumschlages in Goldgelb deutlicher reagiren, als auch insbesondere Kupferoxydul bei stärkerer Verdünnung und bei geringerem Zuckergehalt ausscheiden, als dies natürliche Zuckerharne thun. Dies hatte mich vorübergehend auf den Gedanken geführt, dass vielleicht die kleinen Quanten Zuckers in den natürlichen Zuckerharnen an Kalk und Magnesia als Saccharate gebunden sein könnten, so dass daraus der Unterschied in der Reaction sich erklärte. Ich bin indess von kompetenter Seite belehrt worden, dass solche Verbindungen, falls sie existirten, viel zu schwach wären, um im sauren Harn zu bestehen und irgend einer der üblichen Reactionen Widerstand zu leisten. So bleibt denn auch diese Frage ungelöst.

Es kommen nun nicht gar selten, selbst ziemlich schwere und concentrirte Harne von Individuen vor, bei denen, in Folge der Behandlung, der Diabetes ein decipiens geworden, oder von solchen, bei denen der Zuckergehalt überhaupt gering, zuweilen auch nur vorübergehend ist, wo also nur transitorische Glykosurie vorliegt, und doch die Reaction, wie es oben bezeichnet wurde, deutlicher ausfällt als dem Zuckerprocentgehalt entspricht, und wo bei geringen Zuckermengen, nach ausgeführter Verdünnung, Spätroth erscheint.

Der Wichtigkeit der Sache wegen theile ich einige Beispiele summarisch mit:

A., 55 Jahre alt, als Geisteskranker aufgenommen. In Folge freudiger Erregung, Selbstüberschätzungsideen, Verfolgungsideen, Gehörshallucinationen, Gedankenflucht, Tobsucht. Urin 1039, enthält Spuren von Eiweiss, Zucker 4,70 — Coma diabeticum. Nach dem Verschwinden desselben, absolute Fleischdiät, wodurch der Zucker bis auf geringe Quantitäten, selbst Spuren schwindet. Fast völlige geistige Wiederherstellung, so dass nur erhöhte Reizbarkeit verblieb. Blühendes körperliches Befinden.

Der Harn dieses Patienten ergab bei verschiedenem specifischem Gewicht: 1021, 1020 u. s. w. in den Niederschlägen wiederholt krystallinisches Kupferoxydul, während der Zuckergehalt 0,5, 0,4, 0,3 und selbst nur 0,25 % war, und reducirte schön goldgelb bei einem Gehalt von etwa 0,15 bis 0,1 % herab.

B., 72 Jahre alt, klagt über Schwindel, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Selbstmordgedanken. Herzhypertrophie und Atherom der fühlbaren Arterien. Hellgelber, trüber, saurer, 1024 schwerer Urin von 0,30 % Zuckergehalt. Nach Trommer'scher Reaction, im Niederschlag mikroskopisch sichtbar, kleine Kugeln. Bei Entphosphatung, elegante Reaction mit bald nach beginnender Erkaltung folgendem, sehr reichlichem, orange Niederschlag, der auch nach fünfacher Verdünnung noch fällt. Derselbe Patient lieferte nach wenigen Tagen einen 1017 schweren, 0,60 % Zucker haltenden Urin, der nach fünfzehnfacher Verdünnung so reichlich Spätroth fallen liess, dass der ganze Boden des Gläschens davon bedeckt war. Er starb sehr bald comatös.

C., 73 Jahre, Epileptiker. Die Meliturie wird gelegentlich einer Harnuntersuchung entdeckt, welche unternommen wurde, als Patient an einer hartnäckigen gangränösen Phlegmone der Hand litt. Bei absoluter Fleischdiät, Verringerung und Schwinden des Zuckers. Im Beginn der Abnahme markirten sich, trotzdem der Harn 1027, dunkelgelb, sauer war, 0,25 % Zucker, bei 25- und selbst 50facher Verdünnung, noch mikroskopisch als reichliche, rothe Kugeln. Später fand, bei gleichem Zuckerquantum, dies nicht mehr statt.

Ganz vorübergehend traf ich auf die gleiche Erscheinung bei Harnen von Personen, welche muthmasslich viel getrunken hatten, dabei aber doch ziemlich concentrirte Urine entleerten, wie ein Patient z. B. einen Harn von 1021, hellgelb, mit 0,25 % Zucker.

In allen diesen Fällen walten offenbar dieselben Verhältnisse, oder doch sehr ähnliche ob, wie bei den Diabetikern mit Polyurie, obgleich nicht Polynrie besteht und die Harne gut gefärbt sind. Hier müssen weitere Untersuchungen zeigen, ob bei dauerndem Verhalten solcher Urine nach der Richtung, dass sie ihren geringen Zuckergehalt übermässig anzeigen, nicht ebenfalls tiefere Stoffwechselstörungen angenommen werden dürfen. Vielleicht, was ich nicht in der Lage war genügend zu prüfen, zeichnen sich, abgesehen von anderen anomalen Bestandtheilen, in dieser Weise die Harne derjenigen Diabetiker aus, welche, wie vielfach beobachtet worden ist, bei geringer Zuckerausscheidung, wie oben Fall B, zu Grunde gehen.

Die gelben Niederschläge von Kupferoxydulhydrat, welche durch ihr häufiges Vorkommen in zuckerlosen Harnen bei der Trommer'schen Probe viel Schwierigkeiten bereitet und nicht wenig dazu beigetragen haben, dieselbe zu discreditiren, dürfen nach dem Vorangegangenen kurz abgehandelt werden.

Die gelben Niederschläge können bei sehr vielen schweren und auch mittelschweren normalen Harnen erzeugt werden durch Zusatz vielen Sulfats und starkes Kochen. Mikroskopisch habe ich an den Niederschlägen selber Kriterien dafür, ob sie aus Zucker oder aus anderen reducirenden Stoffen entstanden waren, nicht auffinden können. Sie zeigten in beiden Fällen sich kanarien- bis chromgelb, obgleich bei Anwesenheit von Zucker mehr in letzterer Nüance, und entweder molekulär, oder in kleinen oblongen Kryställchen.

Drei Momente sind es jedoch, welche für Zucker entscheiden.

1) Das Auftreten des Niederschlages über der Flamme, 2) die, wenn

¹⁾ Virch. Archiv 68 Bd. p. 422 ff. Ueber die Ausscheidung des Kreatinins bei Diabetes mellitus und insipidus. Der dort p. 428 erwähnte Fall entleerte in 24 Std. 2000 ccm bei einem sp. Gew. von 1046 und einem Zuckergehalt von 5,4 %.

auch nach dem Erkalten auftretende, das ganze Gläschen erfüllende Massenhaftigkeit, und dabei entweder hellgelbe, oder orangegelbe pulverige Beschaffenheit desselben, besonders wenn solche auch nach mehrfacher Verdünnung des Urins verbleibt, 3) die Beimengung von moleculärem, zu Stücken zusammengeballtem, oder kugligem, oder sonst prismatischem Kupferoxydul zum gelben Niederschlag, wie schon wiederholentlich erwähnt wurde.

Alle, andere Nüancen zeigenden, nach dem Erkalten sich einstellenden Niederschläge sind zweifelhafter Natur und können sowohl durch Zucker, als auch durch andere Stoffe erzeugt worden sein. Zum Beispiel gilt dies von den oft zu beobachtenden fluorescirenden milchkaffee- oder lehmwasserähnlichen, welche im durchfallenden Licht, auch nach Verdünnung mit Wasser, gelb- oder grünlich-roth erscheinen, ferner von den gelbgrünen, die, auch bei Zuckeranwesenheit, dann entstehen, wenn zuviel Sulfat zugefügt worden ist, selbst von den orangefarbenen, falls sie nicht Kupferoxydulprismen enthalten, oder reichlich sind. Denn ich sah letztere nach dem Erkalten, oft nach Tagen, zuweilen in geringer Menge noch aus solchen Urinen fallen, welche beim Sieden nicht einmal die blosse Reduction gezeigt, sondern völlig blau geblieben waren.

Wo irgend Zweifel — auch nach Worm-Müller's Probe und nach der Seegen'schen nebst mikroskopischer Perlustration — obwalten, wo man die Anwesenheit von Zucker verwandten Kohlehydraten vermuthet, oder wo die Zuckermenge zu gering erscheint, um ein Urtheil über Krankheit oder Gesundheit zu gestatten, da haben wir in dem angegebenen Verfahren, des Geniessenlassens reichlicher Amylaceen auf nüchternem Magen nach entleerter Blase, und in der Untersuchung des mehrere Stunden darnach gelieferten Harns, einen Weg, welcher zur Entscheidung führt.

Nach obigen Ausführungen stellt sich das Verfahren für den qualitativen und für den ungefähren quantitativen Zuckernachweis, wie auf folgender Tabelle angegeben ist.

Zuckergehalt von ca.	Reaction des Harns
Bis 0,2 ‰	Goldgelbe Reduction, event. nach Entphosphatung. Zuweilen im Niederschlag Kugeln. — Prismen nach Seegen'schem Verfahren mit mikroskopischer Untersuchung des Niederschlages. — Gelbgrenze bei 4 bis 5facher Verdünnung.
0,3 ‰ und 0,4 ‰	Goldgelbe Reduction ausgesprochener, event. nach Entphosphatung. — Oft heller Ring zwischen Gelb und Blau. — Zuweilen Kugeln, selbst Prismen im Niederschlag. — Gelbgrenze bei 10facher Verdünnung.
0,5 ‰	Tiefere goldgelbe Reduction nach event. Entphosphatung. — Heller Ring. — Gelbe, körnige Niederschläge von Kupferoxydulhydrat. — Gelbgrenze bei 15facher Verdünnung.
0,6 ‰	Tricolore angedeutet. — Heller Ring. — Bei fünffacher Verdünnung oft Kupferoxydulhydrat mit Kupferoxydul vermischt.
0,8 ‰ — 1,2 ‰	Tricolore, besonders bei Entphosphatung graduell deutlicher. — Heller Ring. — Oft eigelber Niederschlag, der sich röthet. — Bei 15–20facher Verdünnung: Spätroth.
1,5 ‰ — 2 ‰	Tricolore deutlich. — Schwaches Frühroth bei 20 bis 25facher Verdünnung. — Spätroth.
2 ‰	Tricolore in's Braunrothe nachdunkelnd. Frühroth bei 50facher Verdünnung.
3 ‰	Tricolore idem. Frühroth bei 75facher Verdünnung.
4 ‰	Tricolore idem. Frühroth bei 100facher Verdünnung.
5 ‰	Tricolore idem. Frühroth bei 130facher Verdünnung, schwach bei 150facher.
6 ‰	Tricolore idem. Frühroth bei 150facher Verdünnung, schwach selbst bei 180facher.
7 ‰ und 8 ‰	Tricolore idem. — Frühroth bei 250- resp. 350facher Verdünnung.
9 und 10 ‰	Tricolore idem. — Frühroth bei 350- resp. 400facher Verdünnung.

Früh-
roth bei
0,04
Zucker.