

V. Aus der I. medizinischen Universitätsklinik (Direktor: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. v. Leyden) und dem chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts (Vorsteher: Prof. Dr. Salkowski) in Berlin.

Ueber unvollkommene Zuckeroxydation im Organismus.

Von Dr. Paul Mayer, Berlin-Karlsbad.

(Schluss aus No. 16.)

Es erscheint a priori einleuchtend, dass das Auftreten der Glukuronsäure sich nicht auf diejenigen Fälle beschränkt, in denen grössere Mengen von Zucker dem Organismus einverleibt werden, dass sie vielmehr auch sonst unter den verschiedensten Umständen ausgeschieden wird. Ich habe daher bei den verschiedenartigsten Erkrankungen Harne auf das Vorhandensein von Glukuronsäure untersucht und konnte feststellen, dass in allen solchen Fällen, wo man erfahrungsgemäss nicht selten Zucker im Harn findet, häufig auch Glukuronsäure ausgeschieden wird, was bei den geschilderten Wechselbeziehungen zwischen Zucker und Glukuronsäure völlig begreiflich erscheinen muss.

Ich möchte Sie mit der Aufzählung aller der von mir untersuchten Harne nicht ermüden und werde nur solche Fälle etwas ausführlicher besprechen müssen, bei denen Zuckerausscheidungen nicht beobachtet worden sind und wo ich doch häufig Glukuronsäure im Harn fand. — So konnte ich eine vermehrte Glukuronsäureausscheidung nicht selten constatiren bei verschiedenen akuten fieberhaften Krankheiten. Hier treten die Beziehungen zwischen Zucker und Glukuronsäure auf den ersten Blick nicht so klar zu Tage, weil eine febrile Glykosurie nicht bekannt ist. Allerdings weiss man seit langem, dass der Harn während des Fiebers stärker reduziert, aber man ist gewöhnt, diese stärkere Reduktion auf die stärkere Concentration des Fieberharns, auf den höheren Gehalt an Kreatinin und vielleicht auch an Harnsäure zurückzuführen¹⁾. Untersuchungen, ob nicht auch andere Substanzen einen Antheil an der stärkeren Reduktion des Fieberharns haben, liegen nicht vor. Ich habe unter 17 Fieberharnen fünfmal eine Linksdrehung und Glukuronsäure sicher nachweisen können. Nun ist aber festgestellt, dass die Assimilationsgrenze für Traubenzucker im Fieber herabgesetzt ist; denn aus den Untersuchungen von Poll,²⁾ von v. Leyden und Klemperer³⁾ und anderen Autoren⁴⁾ geht hervor, dass im Fieber bereits weit geringere

¹⁾ Moritz, Arbeiten aus dem medizinisch-klinischen Institut zu München 1890.

²⁾ Poll, Fortschritte der Medizin 1896, Bd. XIV.

³⁾ v. Leyden und Klemperer, Die Ernährungstherapie in akuten fieberhaften Krankheiten in v. Leyden's Handbuch der Ernährungstherapie.

⁴⁾ de Campagnolle, Deutsches Archiv für klinische Medizin 1898, Bd. LX. — Richter, Fortschritte der Medizin 1898, Bd. XVI.

Gaben von Zucker eine alimentäre Glykosurie hervorrufen, als dies bei nicht Fiebernden der Fall ist. Wenn also die Fähigkeit des fiebernden Organismus, den eingeführten Zucker zu verbrennen, eine geringere ist, so ist es leicht verständlich, dass auch der unter gewöhnlichen Verhältnissen im Blut kreisende Zucker weniger vollkommen oxydirt wird. Dass trotzdem kein Zucker ausgeschieden wird, bisweilen aber Glukuronsäure im Harn auftritt, beweist, dass die Schädigung der Zuckeroxydation niemals so gross ist, dass ein Theil des Zuckers der Oxydation vollständig entgeht, wohl aber so weit gehen kann, dass ein Theil nicht weiter als bis zur Glukuronsäure verbrannt wird.

Die übrigen Fälle, meine Herren, bei denen ich relativ häufig eine vermehrte Glukuronsäureausscheidung constatiren konnte, betreffen ebenfalls Zustände, bei denen bisher keine Glykosurie beobachtet worden ist, nämlich Fälle von schweren Respirations- und Cirkulationsstörungen. Ich habe bei einer Reihe von incompensirten Herzfehlern, bei Fällen von Hydrops in Folge von Niereninsuffizienz mit konsekutiven Stauungserscheinungen, bei einem Fall von Mediastinaltumor, einem Fall von Aortenaneurysma mit hochgradiger Dyspnoë, kurz bei Fällen, wo zweifellos eine Herabsetzung der Oxydationsenergie bestand, so verhältnissmässig oft Glukuronsäure im Harn gefunden, dass ich einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Glukuronsäureausscheidung und der Respirationsstörung annehmen muss.

Der Einfluss dyspnoischer Zustände auf die Stoffwechselvorgänge ist ja vielfach studirt worden. Während wir durch die Untersuchungen von Albert Fraenkel und Geppert¹⁾ wissen, dass bei Hindernissen in den Athmungsorganen die Eiweisszersetzung gesteigert ist, ist bis heute trotz zahlreicher experimenteller Versuche die Frage noch nicht endgiltig entschieden, ob unter allen Umständen dyspnoische Zustände Veränderungen des O₂-Verbrauchs bedingen, und jedenfalls besteht das alte Pflüger'sche Gesetz, dass der Umfang der Verbrennung nicht durch die Zufuhr an O₂, sondern durch das O₂-Bedürfniss der Zellen geregelt wird, auch heute noch zu Recht. Aber andererseits ist es wohl möglich, dass bei bestehender Schwierigkeit O₂ zu gewinnen, die Gewebe ihren O₂-Bedarf einschränken, indem sie die begonnene Zerstörung des Eiweiss-, Fett- oder Kohlenhydratmoleküls nicht bis zur Darstellung der normalen Oxydationsendprodukte durchführen. Und gerade für diese letztere Annahme sprechen die durch das Thierexperiment gewonnenen Erfahrungen. Man hat bei verschiedenen Thierarten durch Erschwerung der Blutventilation, die durch gewisse Gifte, wie Curare, Strychnin, Amylnitrit oder durch direkte Behinderung der O₂-Zufuhr hervorgerufen war, eine Reihe von Substanzen im Harn gefunden, welche nur als intermediäre Stoffwechselprodukte gedeutet werden können. Für die hier in Betracht kommenden Fragen ist es von prinzipieller Bedeutung, dass sich unter diesen Produkten wiederholt Zucker im Harn fand. Nachdem zuerst Senator²⁾ bei schwer dyspnoischen Hunden Zucker im Harn entdeckt hatte und in ähnlichen Versuchen von Dastre³⁾ sogar eine Vermehrung des Blutzuckers constatirt war, ist insbesondere von Hoppe-Seyler⁴⁾ und seinen Schülern Araki⁵⁾ und Zilllessen⁶⁾ in zahlreichen systematischen Untersuchungen diese asphyktische Glykosurie festgestellt und als Ausdruck einer mangelhaften Oxydation in den Geweben aufgefasst worden.

Mit diesen durch das Thierexperiment bewiesenen Thatsachen stehen nun aber die klinischen Erfahrungen nicht im Einklang. Diejenigen Autoren, die diesen Fragen klinisch nähergetreten sind, wie v. Noorden,⁷⁾ Irisawa⁸⁾ und Zülzer⁹⁾ geben ausdrücklich an, dass sie selbst bei den schwersten Respirations- und Cirkulationsstörungen beim Menschen niemals Zucker im Harn gefunden haben. Nur Naunyn¹⁰⁾ erwähnt zwei Fälle, bei denen er nach

¹⁾ Fraenkel und Geppert, Ueber die Wirkungen der verdünnten Luft auf den O₂-Verbrauch. Berlin 1883.

²⁾ Senator, Virchow's Archiv 1868, Bd. XLII.

³⁾ Dastre, De la glycémie asphyxique. Thèse de Paris 1879.

⁴⁾ Hoppe-Seyler, Virchow-Festschrift 1891.

⁵⁾ Araki, Zeitschrift für physiologische Chemie 1891, Bd. XV; 1892, Bd. XVI.

⁶⁾ Zilllessen, Zeitschrift für physiologische Chemie 1891, Bd. XV.

⁷⁾ von Noorden, Pathologie des Stoffwechsels, Berlin 1893.

⁸⁾ Irisawa, Zeitschrift für physiologische Chemie 1892, Bd. XVII.

⁹⁾ G. Zülzer, Inaugural-Dissertation 1893.

¹⁰⁾ Naunyn, Der Diabetes mellitus in Nothnagel's spezieller Pathologie und Therapie.

lange bestehender Dyspnoë zwar keine Zuckerausscheidung nachweisen konnte, in denen aber das Blut eine, wenn auch geringe Vermehrung des Zuckergehaltes zeigte. Dass in der That auch bei den schwer dyspnoischen Zuständen des Menschen die Oxydationen in den Geweben unvollständig durchgeführt werden können, dafür sprechen die Untersuchungen von A. Loewy¹⁾ über den Gaswechsel. Loewy beobachtete nämlich beim Athmen im luftverdünnten Raum — wenn der O₂-Druck stark vermindert war — ein Steigen des respiratorischen Quotienten (CO₂:O₂), also ein Sinken der O₂-Aufnahme und eine Steigerung der CO₂-Ausfuhr. Diese Erscheinung kann nur dadurch zu Stande kommen, dass ein Theil des zersetzten Materials die Gewebe unvollständig oxydirt verlässt.

Ein Bindeglied zwischen den durch das Thierexperiment festgestellten Thatsachen und den Beobachtungen am Menschen scheint mir nun durch den von mir erhobenen Befund gegeben zu sein, dass ich bei dyspnoischen Zuständen beim Menschen wiederholt Glukuronsäure im Harn nachweisen konnte. Begreiflicher Weise ist selbst in den schwersten Respirations- und Cirkulationsstörungen des Menschen der O₂-Mangel nur selten so hochgradig, wie wir ihn künstlich beim Thier erzeugen können. Während also beim Thierexperiment ein Theil des Zuckers vollkommen der Oxydation entgeht, wird bei den meist geringeren Respirationsstörungen, wie wir sie am Menschen beobachten, die Zuckerverbrennung nur soweit geschädigt, dass der Organismus den Zucker bis zur Glukuronsäure noch zu oxydiren vermag, während die weitere Zersetzung bisweilen nicht mehr von statten geht. Sobald in der That auch beim Menschen die Behinderung der O₂-Zufuhr die höchsten Grade erreicht, sehen wir auch hier Zucker im Harn auftreten, wie dies in eklatantester Weise bei der Kohlenoxydvergiftung zu Tage tritt, bei welcher schon im Jahre 1866 von Hasse und Friedberg²⁾ Zucker im Harn gefunden wurde, welche Beobachtung später von Frerichs und anderen wiederholt bestätigt worden ist. Ich habe mich nun bemüht, diese Theorie der unvollkommenen Zuckeroxydation auch durch das Thierexperiment zu erhärten. Denn wenn die geschilderten Vorstellungen richtige sind, dann musste man erwarten, dass durch Behinderung der O₂-Zufuhr nicht nur eine Zuckerausscheidung hervorgerufen werde, sondern auch erhebliche Mengen gepaarter Glukuronsäuren im Harn auftreten. Um beim Thier den Einfluss der verminderten O₂-Zufuhr zu studiren, ist jedenfalls der geeignetste und reinste Weg der, die O₂-Zufuhr direkt zu beschränken. Gestatten Sie mir, meine Herren, dass ich Ihnen über einen sehr instruktiven solchen Versuch berichte.

Nach ausgeführter Tracheotomie wurde in die Trachea eines Kaninchens ein Glasrohr eingeführt und befestigt, das mit einem einen Quetschhahn tragenden Gummischlauch versehen war, so dass die O₂-Zufuhr genau regulirt werden konnte. Der zwei Stunden nach Beginn einer starken Dyspnoë gelassene Harn enthielt 0,2 % Zucker; der innerhalb der nächsten 12 Stunden entleerte, zum Theil aus der Blase ausgepresste Harn zeigte starke Reduktion, deutliche Gährung, war aber optisch völlig inaktiv. Nach der Vergährung zeigte dieser Harn noch immer starke Reduktion und eine Linksdrehung von 0,7 %. In diesem vergohrenen Harn waren so erhebliche Mengen von Glukuronsäure vorhanden, dass nach der Spaltung desselben mit Säure die Darstellung der Bromphenylhydrazinverbindung mit Leichtigkeit gelang.

Dieses Experiment, in dem also bei Behinderung der O₂-Zufuhr neben Zucker grosse Mengen von Glukuronsäure im Harn auftraten, ist wohl ein einwandsfreier Beweis dafür, dass die Glukuronsäureausscheidung auf eine unvollkommene Oxydation des Zuckers zurückgeführt werden muss.

Eine solche unvollständige Verbrennung ist übrigens im Bereich der Kohlenhydrate nicht so selten. Man begegnet ihr als einem ganz normalen Vorkommniss bei dem experimentellen Studium einzelner chemischer Abbauprodukte des Zuckers, die ebenso wie die Glukuronsäure den Kohlenhydratsäuren angehören. Ueber die experimentellen Untersuchungen, welche ich über den Abbau des Zuckers im Laboratorium des Herrn Prof. Salkowski angestellt habe, soll an anderer Stelle ausführlich im Zusammenhang berichtet werden. Ich möchte Ihnen heute nur ganz kurz einige Ergebnisse mittheilen, insoweit dieselben die hier in Betracht kommenden Fragen berühren. Unter den verschiedenen Kohlenhydratsäuren steht die Glukonsäure dem Traubenzucker che-

misch am nächsten, obwohl sie wahrscheinlich nicht als ein normales Abbauprodukt desselben im Organismus anzusprechen ist. Wenn man 10 g Glukonsäure als Natronsalz einem Kaninchen subkutan beibringt, so werden diese 10 g nicht vollkommen verbrannt, es wird aber nicht die Glukonsäure als solche wieder ausgeschieden, sondern es tritt im Harn eine andere Kohlenhydratsäure auf, die die nächst höhere Oxydationsstufe darstellt, nämlich die Zuckersäure.¹⁾ Der Nachweis dieser letzteren im Harn, der die Eigenschaft hat, stark rechts zu drehen ohne zu reduzieren, geschieht durch die Darstellung der Phenylhydrazinverbindung der Zuckersäure, welche sich leicht als Doppelhydrazid isoliren lässt. Ich möchte mir erlauben, Ihnen dieses Hydrazid der Zuckersäure zu demonstrieren, das vielleicht auch deshalb ein gewisses Interesse beansprucht, weil Hydrazide bisher aus einem Harn wohl überhaupt noch nicht dargestellt sind.

Es wird also die Glukonsäure beim Kaninchen nur zum Theil vollkommen verbrannt; ein beträchtlicher Antheil derselben wird nur bis zur Zuckersäure oxydirt, die dann im Harn ausgeschieden wird, ein Verhalten, wie es sich ganz analog beim Traubenzucker abspielt, indem häufig ein Theil desselben nur bis zur Glukuronsäure verbrennt und diese dann im Harn erscheint.

Ein ähnliches Verhalten konnte ich bei meinen experimentellen Untersuchungen über die Glukuronsäure selbst constatiren. Diese wird in einzelnen Fällen glatt zu CO₂ und H₂O verbrannt; bei Steigerung der Glukuronsäurezufuhr beobachtete ich aber, dass die Kaninchen Erscheinungen einer ausgesprochenen Vergiftung zeigten. Der vorher stets alkalische Harn reagirte jetzt stark sauer. Herr Prof. Salkowski machte mich nun darauf aufmerksam, dass die Thiere möglicherweise eine Oxalsäurevergiftung hätten. Es wurde daraufhin der Harn auf Oxalsäure untersucht, und es wurden so grosse Quantitäten Oxalsäure gefunden, wie sie unter normalen Verhältnissen niemals beim Kaninchen beobachtet werden. Auf die Bedeutung dieser Erscheinung — einer vermehrten Oxalsäureausscheidung nach Zufuhr eines Abkömmlings des Zuckers — werde ich noch heute Gelegenheit haben näher einzugehen; zunächst aber möchte ich diesen Befund wiederum in Parallele setzen zu den früheren Ergebnissen, da die vermehrte Oxalsäureausscheidung nach Glukuronsäurezufuhr beweist, dass auch die Glukuronsäure nicht immer vollkommen oxydirt wird, so dass dann die Oxalsäure als ein Produkt unvollständiger Verbrennung im Harn auftritt.

M. H.! Ich komme nun zu der letzten Gruppe von Fällen, bei denen ich häufig eine vermehrte Glukuronsäureausscheidung festgestellt habe, nämlich beim Diabetes mellitus. Nachdem ich schon früher einige Diabetesurine beschrieben hatte, die grössere Mengen gepaarter Glukuronsäuren enthielten,²⁾ hatte ich im Laufe des letzten Sommers, während meines Aufenthaltes in Karlsbad, Gelegenheit, 30 Fälle von Diabetes, vorwiegend aus der Praxis meines Vaters, des Geh. San.-Raths Dr. Jacques Mayer, zu untersuchen. Der Nachweis der Glukuronsäure im diabetischen Harn erfolgt in derselben Weise wie in allen zuckerhaltigen Harnen, indem der Harn vergohren wird und die nach dem Vergähren auftretende Linksdrehung als Anhaltspunkt für die weitere Untersuchung dient. In den schweren Fällen von Diabetes allerdings kann der Nachweis unter Umständen etwas complizirter sein wegen der etwa gleichzeitig vorhandenen β -Oxybuttersäure, die bekanntlich ebenfalls links dreht. Man muss in solchen Fällen den Harn mit Bleiessig-NH₃ ausfällen, wobei alle gepaarten Glukuronsäuren, aber nicht die β -Oxybuttersäure gefällt werden. In den nach der Zerlegung der Niederschläge resultirenden Lösungen lässt sich dann die Glukuronsäure leicht nachweisen.

Ich habe nun bei den erwähnten 30 Diabetesfällen, die den verschiedensten Stadien der Erkrankung angehörten, 11 mal Glukuronsäure neben Zucker im Harn gefunden und habe auch solche Urine beobachtet, bei denen die nach der Vergährung zu Tage tretende Linksdrehung sowohl durch gepaarte Glukuronsäuren als auch durch Oxybuttersäure veranlasst war.

Nach meinen früheren Auseinandersetzungen ist wohl das Auftreten der Glukuronsäure beim Diabetes völlig verständlich, zumal bei den geschilderten Wechselbeziehungen zwischen Zucker

1)	Traubenzucker	Glukonsäure	Zuckersäure
	COH	COOH	COOH
	(CHOH) ₄	(CHOH) ₄	(CHOH) ₄
	CH ₂ OH	CH ₂ OH	COOH

2) P. Mayer, Berliner klinische Wochenschrift 1899, No. 28.

¹⁾ Loewy, Verhandlungen der physiologischen Gesellschaft, Berlin 1892.

²⁾ Friedberg, Die Vergiftung durch Kohlendunst, 1866.

und Glukuronsäure gerade beim Diabetes mellitus die Bedingungen für eine vermehrte Glukuronsäureausscheidung besonders günstige sind. Sehr interessant war es mir aber, das Auftreten der Glukuronsäure in solchen Fällen zu beobachten, bei denen nach einer beendeten antidiabetischen Kur, häufig schon nach einer 2—3tägigen strengen Diät Harn entleert wurden, die ganz den Ihnen im Anfang meines Vortrages geschilderten Harnbefunden entsprachen und in denen man nach dem Ausfall der gewöhnlichen praktischen Zuckerproben im Zweifel sein konnte, ob Spuren von Zucker vorhanden waren oder nicht.

Dass übrigens solche Harn unter den geschilderten Verhältnissen durchaus nicht selten sind, dafür sprechen auch die Beobachtungen von Salkowski. Herr Prof. Salkowski theilte mir nämlich mit und ermächtigte mich, seine Erfahrungen hier wiederzugeben, dass er solche verdächtig reduzierenden und nicht sicher Zucker enthaltenden Harn bei Diabetikern so häufig nach einer gerade beendeten Kur gesehen hat, dass er den Zusammenhang schon nach dem Ausfall der Trommer'schen Probe in den meisten Fällen richtig erkennen konnte. Wichtig sind diese Fälle deshalb, weil sie zeigen, dass, wenn beim Diabetes auch kein Zucker mehr ausgeschieden wird, die geschädigte Zuckerconsumption doch noch nicht völlig zur Norm zurückgekehrt zu sein braucht, da das Auftreten der Glukuronsäure immer noch eine Störung der Oxydation anzeigt. Die Thatsache, dass der Diabetiker im allgemeinen mehr Glukuronsäure ausscheidet als der normale Mensch, ist auch deshalb von Interesse, weil schon seit langer Zeit Eigenschaften des diabetischen Harns beschrieben worden sind, die darauf hindeuten, dass in diabetischen Harnen ausser dem Zucker noch andere Kohlenhydrate in vermehrter Menge vorhanden sein müssen. Es ist eine sattem bekannte Thatsache, dass bei der quantitativen Zuckerbestimmung in diabetischen Harnen sich sehr häufig erhebliche Differenzen zwischen der Titration und der polarimetrischen Bestimmung ergeben, und diese Differenzen sind häufig so bedeutende, dass sie, wie auch Leo¹⁾ hervorhebt, unmöglich der Oxybuttersäure allein zur Last fallen können, zumal man auch in leichten diabetischen Fällen beträchtliche Abweichungen der durch das Titrationsverfahren und durch den Polarisationsapparat gefundenen Werthe findet. In der That geht auch aus den eingehendsten bezüglichen Untersuchungen von Worm Müller²⁾ hervor, dass ausser dem Zucker noch andere reduzierende Substanzen im diabetischen Harn vermehrt sein müssen, und diese Reduktion ist oft nach Abzug des Traubenzuckers noch so erheblich, dass sie, wie dies besonders Leo³⁾ betont, nicht allein durch Harnsäure und Kreatinin bewirkt sein kann. Durch den von mir erhobenen Befund, dass der Diabetiker häufig grössere Mengen gepaarter Glukuronsäuren ausscheidet, finden die von Worm-Müller, Leo und anderen gefundenen Differenzen zwischen der polarimetrischen und titrimetrischen Zuckerbestimmung ihre befriedigende Erklärung. In demselben Sinne sind auch Beobachtungen von Külz⁴⁾ zu verwerthen; Külz hat nämlich in 50 Diabetesfällen 8mal nach dem Vergähren des Harns eine linksdrehende Substanz gefunden, die durch Bleiessig-NH₃ fällbar war, die also nicht β -Oxybuttersäure sein konnte. Endlich haben in neuerer Zeit Rosin und v. Alfthan⁵⁾ an dieser Stelle über Untersuchungen berichtet, die beweisen, dass beim Diabetes ausser dem Traubenzucker auch die übrigen Kohlenhydrate des Harns vermehrt sind. Die genannten Autoren, welche sich zur Bestimmung der Kohlenhydrate der Benzoylmethode Baumann's bedienten, konnten nämlich aus vergohrenen diabetischen Harnen erheblich grössere Mengen von Benzoylestern als aus normalen Harnen darstellen. Ueber die Natur der hier in Frage kommenden Kohlenhydrate konnten sich Rosin und v. Alfthan noch nicht mit Sicherheit aussprechen. Da ich schon vor diesen Untersuchungen eine vermehrte Glukuronsäureausscheidung bei einzelnen Diabetesfällen beschrieben habe und dieselbe später in zahlreichen weiteren diabetischen Harnen feststellen konnte, ist es einleuchtend, dass die Glukuronsäure unter den Kohlenhydraten, die beim Diabetes in vermehrter Menge ausgeschieden werden, jedenfalls eine wichtige Rolle spielt.

¹⁾ H. Leo, Deutsche medizinische Wochenschrift 1886, No. 49.

²⁾ Worm Müller, Pflüger's Archiv 1885, Bd. XXXV.

³⁾ H. Leo, l. c. und Virchow's Archiv 1887, Bd. CVII.

⁴⁾ E. Külz, Zeitschrift für Biologie 1884, Bd. XX, siehe auch 1887, Bd. XXIII.

⁵⁾ Rosin, Deutsche medizinische Wochenschrift 1900, No. 31. v. Alfthan, Deutsche medizinische Wochenschrift 1900, No. 31.

Rosin und v. Alfthan betonen allerdings, dass die Glukuronsäure bei ihren Untersuchungen nicht in Frage kommen kann, und begründen diese Ansicht damit, dass sie bei der Darstellung der Benzoyl ester einen mehrfachen Ueberschuss von NaOH angewandt haben. Es bezieht sich diese Bemerkung offenbar auf die Angabe von Thierfelder¹⁾, dass die Benzoylverbindung der Glukuronsäure nur dann entsteht, wenn man ein von der Baumann'schen Vorschrift etwas abweichendes molekulares Verhältniss von Benzoylchlorid und Natronhydrat wählt. Nun ist aber gar nicht einzusehen, auf welche Weise diese Relation eingehalten werden kann bei der Darstellung der Benzoyl ester aus einem so complicirten Gemisch, wie es die Kohlenhydrate des Harns sind, da wir ja gar nicht über die Menge der einzelnen Kohlenhydrate orientirt sind. Ausserdem aber befindet sich ja die Glukuronsäure nicht als solche im Harn, sondern nur in gepaarter Form, und wie die gepaarten Glukuronsäuren sich gegen Benzoylchlorid verhalten, darüber ist noch gar nichts bekannt.

Es scheint mir also die Annahme von Rosin und Alfthan, dass bei der Darstellung ihrer Benzoyl ester die Glukuronsäure nicht mitgefällt worden ist, nicht gerechtfertigt. Im Gegentheil glaube ich wohl, dass auch die Glukuronsäure sich an der Bildung ihrer Ester betheiligt haben dürfte, zumal ihre Lösungen die Phlorogluzin- und Orzinprobe gaben, die ja nicht nur den Pentosen, sondern auch der Glukuronsäure zukommen. Wie dem auch sei, jedenfalls stehen die Ergebnisse von Rosin und Alfthan, dass im diabetischen Harn die Kohlenhydrate im allgemeinen vermehrt sind, in erfreulichem Einklang mit meinem Befund, dass der Diabetiker recht häufig mehr Glukuronsäure als der normale Mensch ausscheidet.

Eine unvollkommene Oxydation des Zuckers, meine Herren, beim Diabetes zeigt sich ausser in dem Auftreten der Glukuronsäure auch noch in der Ausscheidung einer anderen Substanz, die schon häufig in Beziehung zur Zuckerausscheidung gesetzt worden ist, das ist die Oxalsäure.

In früheren Zeiten hat man allgemein die Oxalsäure als Oxydationsprodukt des Zuckers aufgefasst, und schon Benecke²⁾ bemerkt im Jahre 1850, dass er bei Diabetikern häufig eine vermehrte Oxalsäureausscheidung beobachtet hat.

Die ersten eingehenden Untersuchungen über diesen Gegenstand stammen aus den siebziger Jahren und rühren von Fürbringer³⁾ her. Fürbringer theilte damals einen Fall von Diabetes mit, der mit hochgradiger Oxalurie einherging. Bei diesem Kranken nahm merkwürdiger Weise bei Zufuhr von Kohlenhydraten die Glykosurie ab, wogegen die Oxalsäureausscheidung anstieg. Es war also ein ausgesprochener Antagonismus zwischen Zucker- und Oxalsäureausscheidung zu constatiren, so dass am meisten Oxalsäure im Harn auftrat, als der Zucker ganz geschwunden war.

Von späteren Autoren ist der Oxalsäureausscheidung beim Diabetes sehr wenig Beachtung geschenkt worden, wohl theilweise deshalb, weil über die Entstehung der Oxalsäure überhaupt sehr wenig bekannt war. Nur Cantani⁴⁾ hat immer wieder auf die Oxalurie bei Diabetikern hingewiesen, und auch Naunyn⁵⁾ erwähnt, dass er Oxalurie häufig in leichten Diabetesfällen gefunden hat, und dann, wenn in Folge diätetischer Maassnahmen der Zucker aus dem Urin beinahe oder ganz schwand, sodass also ein vikariirendes Verhältniss zwischen Zucker- und Oxalsäureausscheidung zu bestehen schien.

In neuerer Zeit hat man dem Studium der Oxalsäure wieder ein grösseres Interesse zugewandt. Aber während sonst über verschiedene die Oxalsäure betreffende Fragen keine einheitliche Auffassung erzielt ist, haben gerade die Untersuchungen über die Herkunft der Oxalsäure in übereinstimmender Weise solche Resultate ergeben, die mit der früher ausgesprochenen Ansicht, dass die Oxalsäure aus dem Zucker stammt, in direktem Widerspruch stehen. Mills⁶⁾ im Laboratorium von Salkowski sowohl wie Lüthje⁷⁾ haben in sehr sorgfältigen Untersuchungen, in de-

¹⁾ H. Thierfelder, Zeitschrift für physiologische Chemie 1889, Bd. XIII.

²⁾ Benecke, Zur Physiologie und Pathologie des oxalsäuren Kalks 1850.

³⁾ Fürbringer, Archiv für klinische Medizin 1876, Bd. XVIII.

⁴⁾ Cantani, Diabetes mellitus. Berlin 1880. ⁵⁾ Naunyn l. c.

⁶⁾ Mills, Virchow's Archiv Bd. XCIX, S. 305.

⁷⁾ Lüthje, Zeitschrift für klinische Medizin Bd. XXXV, Heft 3 und 4.

nen sie den Einfluss der Nahrung auf die Oxalsäureausscheidung studierten, festgestellt, dass gerade bei einer kohlenhydratreichen Nahrung die Oxalsäureausscheidung am niedrigsten war¹⁾. Beide Autoren kommen also zu dem Schluss, dass die Oxalsäure im Organismus nicht aus den Kohlenhydraten entsteht. Wie sollen sich mit diesen Versuchsergebnissen die doch zu Recht bestehenden Fälle von Oxalurie beim Diabetes in Einklang bringen lassen! Ich glaube, meine Herren, dass meine Untersuchungen geeignet sind, den Sachverhalt aufzuklären. Ich habe vorhin erwähnt, dass die Glukuronsäure in einzelnen meiner experimentellen Versuche glatt verbrannt worden ist, dass ich aber nach Zufuhr grösserer Mengen von Glukuronsäure eine starke Steigerung der Oxalsäureausscheidung feststellen konnte. Ich schliesse daraus, dass die Glukuronsäure bei ihrer Oxydation im Thierkörper ihren Weg über die Oxalsäure nimmt, und betrachte die vermehrte Oxalsäureausscheidung bei Glukuronsäurezufuhr als den Ausdruck einer unvollkommenen Verbrennung der Glukuronsäure. Man wird also in allen den Fällen, in denen die Oxydation der Glukuronsäure gestört ist, also überall da, wo grössere Mengen gepaarter Glukuronsäuren im Harne auftreten, auch eine gesteigerte Oxalsäureausscheidung erwarten dürfen. Da ich nun beim Diabetes melitus in zahlreichen Fällen eine gesteigerte Glukuronsäureausscheidung constatirt habe, so erklärt sich die Oxalurie beim Diabetes in zwangloser Weise.

Ich glaube also, dass die Oxalsäure als ein Oxydationsprodukt des Zuckers angesehen werden muss, dass derjenige Theil des Zuckers, der bei seiner Oxydation den Weg über die Glukuronsäure nimmt, weiterhin über Oxalsäure zu CO_2 und H_2O verbrannt wird. Selbstverständlich soll damit nicht gesagt werden, dass der Zucker die alleinige Quelle der Oxalsäure im Organismus ist. Es fragt sich nun, wie diese Thatssachen, dass einerseits nach meiner Beobachtung Oxalsäure aus der Glukuronsäure gebildet wird, andererseits vermehrte Zufuhr von Kohlenhydraten nach den genannten Autoren keine Erhöhung der Oxalsäureausscheidung bewirkt, wie diese beiden Thatssachen mit einander zu vereinigen sind? Ich glaube, dass der Widerspruch nur ein scheinbarer ist. In den Versuchen der genannten Autoren hat der Organismus die Kohlenhydrate noch zu bewältigen und in normaler Weise zu CO_2 und H_2O zu oxydiren vermocht, da die Zufuhr von Kohlenhydraten sich doch immerhin noch in beschränkten Grenzen hielt und — das ist entscheidend — niemals zur alimentären Glykosurie führte. Eine vermehrte Oxalsäureausscheidung ist aber a priori nur dann zu erwarten, wenn die eingeführten Kohlenhydratmengen nicht vollständig oxydirt werden können.

Um daher zu erüiren, ob die Oxalsäure im Körper aus den Kohlenhydraten entstehen kann, erscheint es nothwendig, dem Organismus so grosse Quantitäten von Zucker einzuführen, dass dieselben nicht mehr völlig verbrannt werden können. Bei solcher Versuchsanordnung, m. H., lässt sich in der That eine Vermehrung der Oxalsäureausscheidung constatiren. Ich habe diesen Versuch an zwei Kaninchen angestellt. Ich untersuchte die Oxalsäureausscheidung vor, während und nach der Zuckerperiode. Die Bedingungen, unter denen die Thiere lebten, waren während der sechs Tage, wo ich die Versuche durchführte, ganz die gleichen. In der Zuckerperiode erhielt jedes Kaninchen an einem Tage 40 g Traubenzucker, und zwar in zwei Portionen innerhalb sechs Stunden. In beiden Fällen trat nach der Zuckerzufuhr eine Steigerung der Oxalsäureausscheidung ein, in dem einen Fall wurde viermal so viel Oxalsäure ausgeschieden, wie vor und nach der Zuckerperiode. Die vorher geschilderten Beziehungen zwischen Glukuronsäure und Oxalsäure kamen auch hier zum Ausdruck, da die Oxalsäureausscheidung am höchsten war, als neben Zucker reichliche Mengen Glukuronsäure im Harne auftraten.

Durch diese beiden Versuche ist also auch der experimentelle Beweis dafür erbracht, dass die Oxalsäure ein Oxydationsprodukt des Zuckers ist, das allerdings nur dann im Harn in grösseren Mengen erscheint, wenn der Zucker unvollkommen verbrannt wird. Jetzt erklärt sich auch der Antagonismus, der in den Fällen von Fürbringer und Naunyn zwischen Glykosurie und Oxalsäureausscheidung bei Diabetikern beobachtet worden ist. Bei hoher Zuckerausscheidung wird eben der grösste Theil des Zuckers der

Oxydation vollkommen entzogen. Bessert sich die Zuckerassimilation, dann wird ein Theil, der bisher ausgeschieden worden war, nun oxydirt; aber die Verbrennung braucht noch nicht bis zu CO_2 und H_2O zu verlaufen, sie kann entweder bei der Glukuronsäure oder bei der Oxalsäure Halt machen. Die Glykosurie ist jetzt gering, die Oxalsäureausscheidung steigt an.

M. H.! Ich bin am Schluss meiner Ausführungen, und ich hoffe durch dieselben ersichtlich gemacht zu haben, dass eine vermehrte Glukuronsäureausscheidung ein nicht seltenes Vorkommniss ist und dass dieselbe ebenso wie die Oxalurie der Diabetiker ihren Grund in einer unvollkommenen Oxydation des Zuckers hat.

Wenn ich zum Schluss mir noch einige Worte gestatten darf, so möchte ich noch einmal darauf hinweisen, dass wir durch den Nachweis der Glukuronsäure bereits eine Schädigung der Zucker-oxydation diagnostiziren können, zu einer Zeit, wo noch kein Zucker im Harne ausgeschieden wird. Sicherlich giebt es Fälle — ich habe deren selbst mehrere gesehen —, bei denen eine vermehrte Glukuronsäureausscheidung ohne jeden nachweisbaren Grund vorhanden ist. Ich glaube, dass solche Fälle als Vorstufen des Diabetes aufgefasst werden können. Denn es ist wohl denkbar, dass die bereits geschädigte Zuckeroxydation, die sich in der Glukuronsäureausscheidung manifestirt, später grössere Dimensionen annimmt und zu einem ausgesprochenen Diabetes führt. Es liegt daher der Gedanke nahe, dass wir durch ein frühzeitiges Erkennen derartiger Fälle bisweilen im Stande sein werden, durch geeignete prophylaktische, diätetische Maassnahmen die Entstehung eines Diabetes melitus zu verhüten.

¹⁾ Grössere Versuchsreihen am Menschen, welche Stradomsky aus Kiew im letzten Sommersemester im chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts ausgeführt hat — die Arbeit wird in Virchow's Archiv erscheinen und befindet sich in den Händen der Redaktion —, haben, wie ich hier anzuführen ermächtigt bin, diese Angaben aufs neue erhärtet.