

## UNTERSUCHUNGEN

ÜBER DIE

# OXYBUTTERSÄURE DES DIABETISCHEN HARNS.

## INAUGURAL-DISSERTATION

DER

MEDICINISCHEN FACULTÄT DER ALBERTUS-UNIVERSITÄT  
ZU KÖNIGSBERG I. OSTPR.

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHÜLFE

VORGELEGT UND ÖFFENTLICH VERTHEIDIGT

am 5<sup>ten</sup> April 1886, 12 Uhr vorm.

von

HERMANN WOLPE,

PRACT. ARZT.



OPPONENTEN:

RUDOLF COHN, PRACT. ARZT.

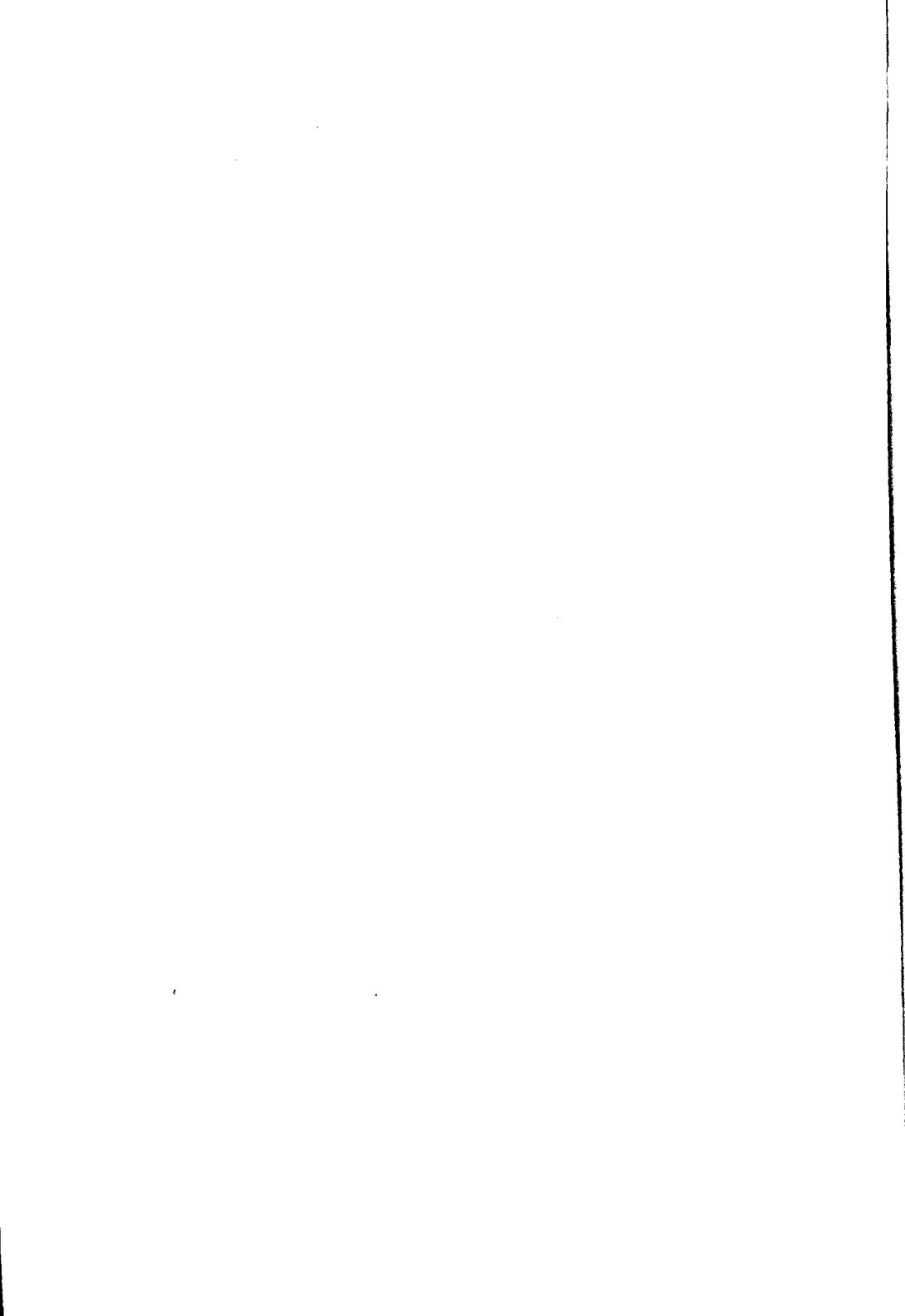
OSCAR BASERIN, CAND. MED.



LEIPZIG,

DRUCK VON J. B. HIRSCHFELD.

1886.

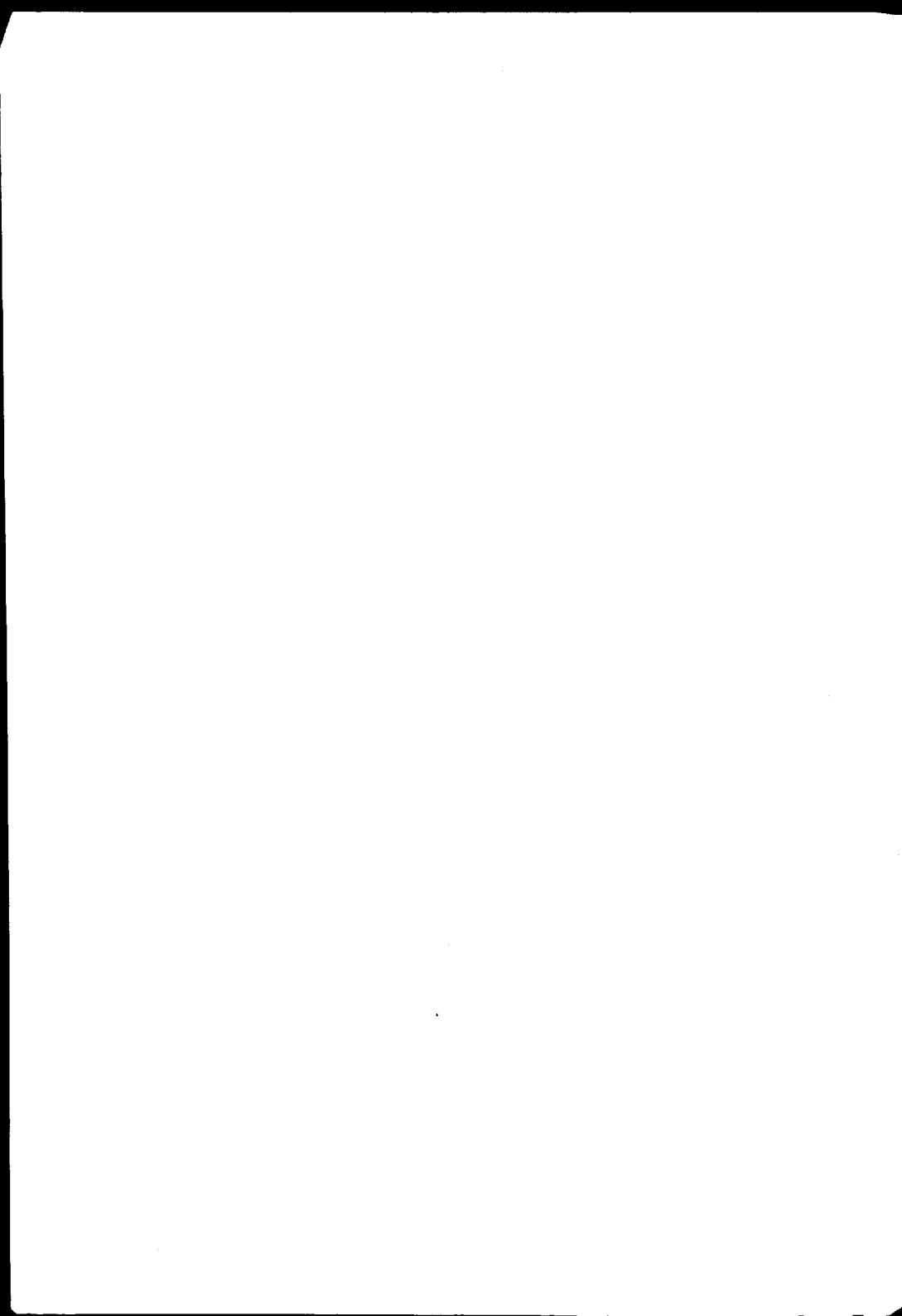


SEINEM HOCHVEREHRTEN LEHRER  
HERRN MEDICINALRATH PROF. DR. NAUNYN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

VOM

VERFASSER.



## VITA.

Verfasser, am 8. August 1860 zu Wirballen in Russland geboren, besuchte das kneiphöfsche Stadtgymnasium zu Königsberg, wurde daselbst Ostern 1881 mit dem Zeugnisse der Reife entlassen und studirte Medicin auf den Universitäten zu Leipzig und Königsberg. Im Februar 1883 bestand er in Leipzig das Tentamen physieum und absolvierte in Königsberg im Prüfungsjahre 1885/86 das Staats-examen.

Während seiner Studienzeit besuchte Verfasser die Vorlesungen resp. Kliniken und Curse folgender Herren Professoren und Privat-docenten:

BAUMGARTEN, BRAUNE, BUROW<sup>(4)</sup>, CARUS, CASPARY, DOHRN,  
HANKEL, HIS, JACOBSON, JAFFÉ, KOLBE<sup>(5)</sup>, LEUCKART, LUD-  
WIG, MINKOWSKI, MÜNSTER, NAUNYN, NEUMANN, SAMUEL, SCHENK,  
SCHNEIDER, SCHÖNBORN, SCHREIBER, SEYDEL, TREITEL, VOSSIUS,  
WIEDEMANN,

denen allen er seinen Dank ausspricht.

## THESEN.

1. Bei zögernder Ausstossung der Placenta bildet der CREDE'sche Handgriff das rationellste Verfahren zur Lösung derselben.
2. Das Secale cornutum ist bei internen Hämorrhagien allen anderen Stypticis vorzuziehen.

In einer Arbeit „Ueber die Ammoniakausscheidung im Urin bei pathologischen Zuständen“ hat Hallervorden<sup>1)</sup> bei einer Reihe von Diabetikern eine oft ausserordentliche Steigerung des Ammoniaks im Harn nachgewiesen. Er glaubte diese Erscheinung auf eine vermehrte Säureausscheidung zurückführen zu dürfen, wobei er unterschieden liess, welches diese Säure wäre.

Stadelmann<sup>2)</sup> hat darauf ebenfalls eine grössere Zahl von Diabetikern untersucht, „um den schon durch Hallervorden erhobenen Befund zu bestätigen, sowie den Beweis zu bringen, dass keine Zufälligkeiten, Fehlerquellen u. s. w. den Grund für jene so auffallenden und interessanten Resultate abgegeben haben könnten.“ Als Ursache für die vermehrte Ammoniakausscheidung fand Stadelmann eine organische Säure, welche er bei der Analyse als  $\beta$ -Croton-säure bestimmte.

Diese Säure ist jedoch nicht präformirt im Harn vorhanden, sondern ist ein bei der Darstellung entstandenes Zersetzungssproduct, wie Minkowski<sup>3)</sup> gezeigt hat, dem es erst gelang, die ursprünglich im Urin vorhandene Säure nachzuweisen. Ganz unabhängig fand gleichzeitig auch E. Kütz<sup>4)</sup> diese Säure.

Minkowski hatte aus diabetischem Harn eine nicht flüchtige Säure isolirt, die er mit der  $\beta$ -Oxybuttersäure identificirte. Es ge-

---

1) Archiv für experim. Pathologie u. Pharmakol. XII. Bd. S. 237. 1880.

2) Ebendas. XVI. Bd. S. 419. 1883.

3) Ebendas. XVIII. Bd. S. 35. 1884.

4) Zeitschrift für Biologie. XX. Bd. S. 165. 1884.

lang ihm das Zink-, Natron- und Silbersalz darzustellen und die Salze zu analysiren, und glaubte er daraufhin die Identität dieser Säure mit der von Wislicenus künstlich dargestellten behaupten zu dürfen. Durch Oxydation erhielt Minkowski Acetessigsäure, welche bekanntlich leicht zu Aceton- und Kohlensäure zerfällt. Dieses stimmte überein mit der Annahme, dass die betreffende Säure in der Constitution der  $\beta$ -Oxybuttersäure gleichkomme, da Wislicenus die  $\beta$ -Oxybuttersäure künstlich durch Reduction aus Acetessigäther dargestellt hatte.

E. Külz, welcher im diabetischen Harn gleichzeitig eine Säure von denselben Eigenschaften nachgewiesen hat, zeigte, dass diese Säure die Ebene des polarisirten Lichtes nach links drehe. Er nannte sie Pseudoxybuttersäure, da sie nach ihren Eigenschaften mit keiner der 4 bekannten Oxybuttersäuren übereinstimme. Ferner fand Külz, dass die Substanz stets in solchem Harn auftrat, den Eisenchlorid roth färbte.

Minkowski<sup>1)</sup> bestätigte die optische Aktivität für seine Säure und identificirte dadurch seine Säure mit der von Külz gefundenen. Zugleich zeigte er, dass die nach den Vorschriften von Wislicenus aus Acetessigäther durch Reduction mit Natriumamalgam künstlich dargestellte  $\beta$ -Oxybuttersäure optisch inaktiv ist und wies darauf hin, dass auch von den homologen Oxypropionsäuren die Gährungsmilchsäure optisch inaktiv, während die Fleischmilchsäure optisch aktiv ist.

R. Külz<sup>2)</sup> zeigte dann später, dass bei der Destillation der Säure des diabetischen Harns mit Schwefelsäure nicht  $\beta$ -Crotonsäure, sondern  $\alpha$ -Crotonsäure entstehe, und dass gerade dieses Verhalten der  $\beta$ -Oxybuttersäure zukomme.

Dasselbe konnte Stadelmann<sup>3)</sup> bestätigen.

Das Vorkommen von linksdrehender Hydroxybuttersäure im Harn von Diabetikern ist schliesslich von Deichmüller, Szymanski und Tollens<sup>4)</sup> bereits bestätigt worden.

---

Nachdem nun diese Säure sicher nachgewiesen war, erschien es von Interesse, zu prüfen, in welcher Beziehung die Oxybuttersäure-ausscheidung zur Ammoniakausscheidung steht, ferner, ob sie mit der Diaceturie und Acetonurie zusammenhängt, endlich ihr Verhältniss

1) Archiv für experim. Pathol. u. Pharmakol. XVIII. Bd. S. 147. Nachtrag.

2) Ebendas. XVIII. Bd. S. 291. 1884.

3) Zeitschrift für Biologie. XXI. Bd. S. 140. 1885.

4) Annalen der Chemic. CCXXVIII. Bd. S. 92.

zum Coma diabeticum kennen zu lernen. Zu diesem Zwecke habe ich eine Reihe von Untersuchungen angestellt, die zwar nicht geeignet sind, die angeregten Fragen endgültig zu entscheiden, immerhin aber als Beitrag zu ihrer Erledigung dienen mögen.

Den weiter unten folgenden Tabellen und kurzen Krankengeschichten möchte ich noch einige Bemerkungen über die Untersuchungsmethoden vorausschicken. Zu allen diesen Bestimmungen wurde der Harn entweder mit reiner Carbolsäure in verdeckten Urin-gläsern gesammelt, oder die einzelnen Harnportionen unmittelbar nach ihrer Entleerung in verkorkten Kolben auf Eis aufbewahrt, so dass Fehlerquellen durch etwaige Zersetzung des Harns ausgeschlossen sind.

Die NH<sub>3</sub>-Bestimmungen wurden nach der Schlösing'schen Methode vorgenommen, für die von Kiesewetter, Hallervorden und Stadelmann eine absolut genügende Sicherheit und Genauigkeit bei Beobachtung der dort vorgeschriebenen Cautelen nachgewiesen worden ist.

Die Bestimmungen der Oxybuttersäure wurden folgendermaßen ausgeführt: Von dem unter Zusatz von reiner Carbolsäure aufgesammelten Harn wurden 500—1000 cem bei mässiger Wärme zum Syrup eingedampft und mit Alkohol extrahirt. Der alkoholische Auszug wurde abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit Aether so lange ausgeschüttelt, als eine abgegossene Aetherprobe beim Verdunsten einen nennenswerthen Rückstand liess. Gewöhnlich genügte dazu eine etwa 15 malige Erneuerung des Aethers. Nach dem Ausschütteln wurde jedesmal der Aether in einen kleinen Kolben gegossen und in demselben mit wenig Wasser wieder geschüttelt und dann abgegossen. Der zu jeder folgenden Ausschüttelung benutzte Aether wurde wieder mit demselben Wasser gewaschen. Es gelang auf diese Weise, erhebliche Verluste an Oxybuttersäure zu vermeiden. Der nun von den letzten Spuren von Schwefelsäure und Zucker befreite Aether wurde bei mässiger Temperatur verdunstet. Der hinterbleibende, leicht bräunlich gefärbte Syrup wurde etwas verdünnt mit Bleiessig versetzt, filtrirt, das Filtrat mit Schwefelwasserstoff entbleitet, abermals filtrirt und auf ein bestimmtes Volumen (25—50 cem) gebracht. In der erhaltenen Lösung, die in der Regel schwach gelb gefärbt war, wurde die Linksdrehung am Soleil-Fenzke'schen Saccharimeter bestimmt. Die Menge der Oxybuttersäure wurde durch die Formel  $\frac{53\alpha}{20}$  berechnet, wobei „α“ den in Theilstrichen der Scala abgelesenen Procentgehalt bedeutet.

Diese Methode entspricht keineswegs strengen Anforderungen, doch erwies sie sich für die vorliegenden Untersuchungen als brauchbar. Mehrfach vorgenommene Controlbestimmungen ergaben, dass nennenswerthe Verluste an Oxybuttersäure nicht eintraten. Von reiner Oxybuttersäure, die zu 500 g zuckerhaltig gemachtem normalen Harn zugesetzt wurden, wurden gegen 90 Proc. auf diese Weise wiedergefunden. In Ermangelung einer besseren Methode erscheint also die hier angewandte empfehlenswerth, umso mehr, als bei den vergleichenden Bestimmungen auch die Fehler in den einzelnen Untersuchungsreihen sich ziemlich gleich blieben.

In einer Reihe von Untersuchungen wurde auch die ausgeschiedene Acetonmenge quantitativ bestimmt. Zu diesem Zwecke wurde eine bestimmte Menge Harn, gewöhnlich 50—100 cem, unter Zusatz von 2—3 cem concentrirter Salzsäure destillirt, so lange als noch jodoformgebende Substanz überging. Das Destillat wurde mit Jod-jodkalium und Natronlauge gefällt, zur besseren Absetzung des Niederschlages mindestens 24 Stunden stehen gelassen, dann das Jodoform auf einem Filter gesammelt, sorgfältig gewaschen, über Schwefelsäure getrocknet und gewogen. Die erhaltene Jodoformmenge diente zur Berechnung des Acetons. Gentigende Trennung des präformirten, von dem beim Destilliren aus der Acetessigsäure abgespaltenen Acetoschien zu umständlich und überhaupt nicht auf eine absolut zuverlässige Weise ausführbar.<sup>1)</sup>

Ueberdies wurde das Destillat, wie in vielen Fällen auch der Harn, direct jedesmal mit der Legal'schen Probe<sup>2)</sup> auf Aceton geprüft. Die Intensität der Probe stand stets im Verhältniss zu der gefundenen Jodoformmenge.

Die Menge der Acetessigsäure im Harn konnte nur einigermaassen aus der Intensität der im frisch entleerten Harn angestellten Eisenchloridreaction beurtheilt werden.

#### Fall 1, T., 20 J.

Patientin leidet seit längerer Zeit an einem Diabetes mittleren Grades. Sie ist hereditär nicht belastet und ist immer gesund gewesen. Der Urin enthält 3,5 Proc. Zucker, kein Albumen. Der Zuckergehalt schwindet auch bei der Canta nis'schen Diät, die gut vertragen wird, niemals ganz. Es bestehen deutliche Erscheinungen von Phthisis.

1) Die Arbeit von Jaksch, „Ueber Acetonurie und Diaceturie“, ist erst nach Abschluss meiner Untersuchungen erschienen. — Vergl. übrigens diese Arbeit S. 29ff.

2) Breslauer ärztliche Zeitschrift. 1883. Nr. 3 und 4.

Tabelle I.

Datum	Urin- menge	Reaktion	Gewicht des Probes	Nüchtern in Proce.	Fe Cl <sub>3</sub> - Reaction	NH <sub>3</sub> Mittel in ‰	Oxybutter in ‰	Bemerkungen	
								2,51	7,81
Strenge C. antani'sche Diät. Legal'sche Acetonreaktion vorhanden.									
22. Novbr.	2200	schwach sauer	1040	2,4					
23.	2420	=	1038	2,4			2,65	7,75	
24.	1780	neutral	1038	3,5			1,77	2,51	Patientin hat v. 23. Novbr. 12 Uhr Mittags bis 24. Novbr. 12 Uhr Mittags) 30,0 doppeltkohlensäures Natron bekommen.
25.	1390	<i>alkalisch</i>	1040	3,5			0,62	2,67	
26.	1250	neutral	1040	3,5			1,54	3,50	
27.	1600	schwach sauer	1035	3,5			1,79	2,51	
1. Decbr.	1720	=	1030	1,4			1,38	1,59	
10.	1600	=	1035	1,3			1,56	1,72	
13.	1780	=	1030	0,9			1,74	1,59	
19.	1800	=	1028	0,9			1,73	1,32	
20.	1600	<i>alkalisch</i>	1030	0,8			0,91	2,90	Patientin hat 34,0 Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> bekommen.
21.	1400	<i>alkalisch</i>	1032	2,1			0,102	3,40	
22.	2000	<i>alkalisch</i>	1030	2			0,119	1,32	
23.	1750	<i>alkalisch</i>	1026	0,4			0,21	1,59	
24.	2000	<i>alkalisch</i>	1025	0,4			0,55	3,41	
25.	2200	<i>neutral</i>	1028	0,6			1,19	7,85	
8. Januar	1800	schwach sauer	1030	2,3			1,25	4,23	
9.	1600	=	1028	2,3			1,23	4,18	
10.	1750	=	1028	2,3			0,93	1,85	
11.	2400	=	1030	2,3			1,25	2,23	
12.	2150	=	1038	3,4			1,35	4,56	
23.	2400	neutral	1038	3,4			1,86	2,54	
24.	1400	=	1040	3,4			1,85	2,76	
25.	1600	<i>alkalisch</i>	1036	3,2			0,32	1,27	Patientin hat 40,0 Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> bekommen.
26.	2050	<i>alkalisch</i>	1035	3,0			0,15	2,17	
27.	2700	<i>alkalisch</i>	1030	3,0			0,63	3,93	
28.	3000	<i>neutral</i>	1024	2,8			0,95	3,57	
29.	1950	neutral	1028	2,8			0,87	2,07	
7. Februar	1500	schwach sauer	1035	2			1,37	2,39	Tag der Entlassung.

Nach einem längeren klinischen Aufenthalt wird Patientin auf ihren Wunsch entlassen.

**Fall 2, W., 36 J.**

Dauer der Krankheit unbekannt. Mittelschwerer Diabetes. Zucker-gehalt 7,5 Proc.; keine Albuminurie. Kein nachweisbares Organleiden. Nach längerem Gebrauch der Cantani'schen Diät schwindet der Zucker fast ganz.

**Tabelle II.**

Datum	Urin-menge	Reaction	Spec. Gewicht	Zucker in Proc.	NH <sub>3</sub> als Mittel	Oxybuttersäure in %	Bemerkungen
31. Novbr.	1550	schwach sauer	1025	0,5	1,22	nicht verarbeitet	Patient ist schon seit einiger Zeit auf Cantani'sche Diät gesetzt.
1. Decbr.	1700	= =	1025	0,4	1,23	2,92	Spuren von Aceton sind mit der Legal'schen Reaction nachweisbar.
7. "	2100	= =	1023	0,4	1,07	2,63	

**Fall 3, G., 33 J.**

Patientin, die von gesunden Eltern stammt, ist seit 1 Jahr krank. Ursachen für die Krankheit werden nicht angegeben. Beginnende Katarakt auf beiden Augen. Deutliche Zeichen der Phthisis pulmonum. Urin enthält 7,6 Proc. Zucker, kein Albumen. Patientin ist sehr herabgekommen und fühlt sich sehr schwach.

**Tabelle III.**

Datum	Urin-menge	Reaction	Spec. Gewicht	Zucker in Proc.	NH <sub>3</sub> als Mittel	Oxybuttersäure in %	Bemerkungen
29. Decbr.	3500	schwach sauer	1034	7,6	0,86	3,63	Gemischte Diät.
30. "	3800	= =	1035	7,6	0,49	3,72	
31. "	3500	= =	1035	7,2	0,93	4,62	
6. Januar	4600	= =	1036	7,8	1,27	5,34	
7. "	1100	= =	1026	7,8	1,51	5,45	Spuren von Aceton. Keine volle Tagesmenge, da Patientin an profusen Durchfällen leidet.

Patientin collabirt immer mehr und am 28. Januar erfolgt der Exstus letalis.

Die Section ergab: Phthisis pulmonum, sonst nichts Abnormes.

**Fall 4, St., 36 J.**

Der Vater des Patienten soll gemüthskrank gewesen sein; die Mutter ist gesund. Patient selbst ist im Jahre 1869 luetisch afficirt gewesen.

Vor 4 Jahren begann sein jetziges Leiden und ist der Kranke die ganze Zeit hindurch immer in ärztlicher Behandlung gewesen. Vor 2 Jahren wurde Patient 3 Monate lang in der hiesigen medicinischen Klinik behandelt. Beim Eintritt des Patienten in die Klinik enthielt der Harn damals 8—9 Proc. Zucker. Eisenchloridreaction war nicht vorhanden. Unter Einhaltung strenger Cantani'scher Diät schwand der Zucker vollständig, um auch später bei Pavy-S e e g e n 'scher Diät nicht wiederzukehren. Seit mehreren Monaten wurde indess wieder Zucker im Harn constatirt, und suchte der Patient abermals die Klinik auf. Der Urin enthält jetzt 2,8 Proc. Zucker, kein Albumen. Der Zuckergehalt verringert sich beim Gebrauch der C a n t a n i 's c h e n Diät, schwindet aber nicht ganz. (S. Tabelle IV S. 8.)

Am 28. Februar, dem letzten Untersuchungstage, wurde auch das Aceton quantitativ bestimmt; die Bestimmung ergab 0,1755 Proc. = 3,07 g Aceton. Patient wird entlassen.

**Fall 5, Gr., 21 J.**

Patientin leidet seit  $\frac{3}{4}$  Jahren an einem schweren Diabetes mellitus. (S. Tabelle V S. 8.)

Am 15. Februar stirbt Patientin am Coma diabeticum. Näheres über diesen Fall weiter unten S. 20 ff.

**Fall 6, M., 40 J.**

Patientin will bis auf ihr jetziges Leiden, dessen Anfang sie nicht genau angeben kann, immer gesund gewesen sein, keine hereditäre Belastung. Kein nachweisbares Organleiden. Der Urin zeigt bei der Aufnahme 5—6 Proc. Zucker, kein Albumen. Beim Gebrauch der C a n t a n i 's c h e n Diät schwindet der Zucker bis auf Spuren. (S. Tabelle VI S. 9.)

**Fall 7, H., 32 J.**

Dauer des mittelschweren Diabetes 1 Jahr. Ursache unbekannt. Keine hereditäre Belastung. Patientin selbst ist bis vor einem Jahre immer gesund gewesen. Bei ihrer Aufnahme in die Klinik enthält der Urin 8 Proc. Zucker, kein Albumen; die C a n t a n i 's c h e Diät wird gut vertragen. Der Zuckergehalt geht bis auf 1 Proc. herunter. Nach vierwöchentlichem Aufenthalte verlässt Patientin auf ihren besonderen Wunsch die Klinik. (S. Tabelle VII S. 9.)

**Fall 8, N.**

Patient ist schon etwa 2 Jahre seines Leidens wegen in ärztlicher Behandlung. Er gebraucht fortwährend P a v y - S e e g e n 's c h e Diät. Erkrankung der Lungen nicht nachweisbar. Doppelseitige Katarakt. Urin enthält 2 Proc. Zucker, kein Albumen. Wegen der in der hiesigen Augenklinik vorgenommenen Kataraktoperation konnte die weitere Beobachtung des Kranken nicht fortgesetzt werden. (S. Tabelle VIII S. 10.)

#### Tabelle IV.

Datum	Harnmenge	Reaktion	Spec. Gewicht	Zucker in Proc.	Fe Cl <sub>2</sub> -Reaktion	NH <sub>3</sub> als Mittel	Oxybuttersäure in gr.	Bemerkungen
27. Dechr.	2150	neutral	1027	2,5	vorhanden	1,85	2,32	
29.	1600	schwach sauer	1032	3		1,63	2,41	
31.	1400		1034	3		1,35	1,95	
3. Januar	2050		1030	1,8		1,96	2,47	Strenge Cantanische Diät.
7.			1030	0,7		1,93	2,65	Legal'sche Acetonurie vorhanden.
26.	1200		1030	0,2		1,27	1,42	
27.			1030	0,2		1,12	1,36	
28.	1750		1030	0,2		0,85	0,56	
29.	1300	neither ebenso	1024	1,12		1,73		
30.	1100	ebenso	1025	0,96		1,46		
28. Februar	1750	ebenso	1035	0,4		1,49	2,23	Hungerstag.

### Tabelle V.

Datum	Harn- menge	Reaction	Spec. Gewicht	Zucker in Proc.	FeCl <sub>2</sub> - Reaction	NH <sub>3</sub> als Mittel	Oxybuttersäure in g	Aceton in Proc.	Aceton in g	Bemerkungen
4. Febr.	5700	schwachsauer	1038	7,8	stark	5,11	12,08	nicht untersucht	nicht untersucht	Starke legalische Reaktion. Ge- funden.
5.	4900	neutral	1038	7,8	=	3,54	10,23	=	=	Um 12 Uhr Mitt. beginnt strenge Kost.
6.	6150	=	1038	7,8	=	2,81	9,76	=	=	[Cantani'sche Diät.
7.	x	schwachsauer	1038	5,8	=	2,68	15,73	=	=	
8.	x	=	1038	4,7	=	3,24	13,23	=	=	
13.	x	=	1030	4	=	2,99	11,26	=	=	
14.	x	=	1030	3,5	=	3,14	22,78	=	=	
						0,2165	4,475	4,475	4,475	Comaerscheinungen.

Tabelle VI.

Datum	Urin- menge	Reaktion	Spec. Gewicht	Zucker in Proc.	NH <sub>3</sub> als Mittel	Oxybuter- säure in g	Bemerkungen
16. Februar	700	neutral	1030	Spuren	0,34	keine	Patient gebraucht seit längerer Zeit die Cantani'sche Diät.
17. <sup>z</sup>	1300	<sup>z</sup>	1028	0,3	0,38	<sup>z</sup>	
18. <sup>z</sup>	800	<sup>z</sup>	1030	0,3	0,41	<sup>z</sup>	Kein Aceton, keine Acetessäure nachweisbar.
19. <sup>z</sup>	1100	<sup>z</sup>	1030	0,4	0,47	<sup>z</sup>	

Tabelle VII.

Datum	Harn- menge	Ge- speise	Reaktion	N <sub>2</sub> Proce- nt	Fe Cl <sub>3</sub> - Reaction	NH <sub>3</sub> als Mittel	Oxybuter- säure in g	Acet- säure in g	Bemerkungen	
9. Mai	4200	1038	schwach sauer	8	gering	0,446	keine	0,011	0,4662	Gemischte Diät.
10. <sup>z</sup>	4000	1040	<sup>z</sup>	8	<sup>z</sup>	0,34	<sup>z</sup>	0,0136	0,544	
11. <sup>z</sup>	4300	1038	<sup>z</sup>	8	<sup>z</sup>	0,274	<sup>z</sup>	0,0108	0,4644	
12. <sup>z</sup>	3500	1040	neutral	7	<sup>z</sup>	0,346	<sup>z</sup>	0,0145	0,5075	
13. <sup>z</sup>	1500	1040	<sup>z</sup>	3	<sup>z</sup>	0,51	<sup>z</sup>	0,0115	0,1725	Um 12 Uhr Mittags beginnt die Cantani'sche Diät.
14. <sup>z</sup>	1700	1038	schwach sauer	3	stark	<b>0,903</b>	<b>0,36</b>	0,0131	0,2223	
15. <sup>z</sup>	1400	1032	<sup>z</sup>	2	<sup>z</sup>	<b>0,952</b>	<b>0,89</b>	0,0171	0,239	
16. <sup>z</sup>	1400	1035	<sup>z</sup>	2	<sup>z</sup>	<b>1,16</b>	<b>1,41</b>	0,0115	0,161	
22. <sup>z</sup>	1300	1030	<sup>z</sup>	2	<sup>z</sup>	0,995	1,01	0,029	0,377	
30. <sup>z</sup>	1200	1030	<sup>z</sup>	1	<sup>z</sup>	0,89	0,64	0,0235	0,282	

Tabelle VIII.

Datum	Harn- menge	Reaction	Spec. Gewicht	Zucker in Proc.	Acetossig- säureac- tion	NH <sub>3</sub> als Mittel	Oxybutter- säure in g	Aceton in Proc.	Aceton in g	Bemerkungen
16. Mai	1700	schwach sauer	1,035	2	stark	0,578	1,72	0,0159	0,321	Cantani'sche Diät.
18. =	1200	=	1,030	1	=	0,578	1,54	0,0179	0,905	
30. =	1400	=	1,034	1,3	schwächer	0,402	1,63	0,0135	0,1215	

Tabelle IX.

Datum	Urin- menge	Reaction	Spec. Gewicht	Zucker in Proc.	FeCl <sub>3</sub> - Reaction	NH <sub>3</sub> als Mittel	Oxybutter- säure in g	Aceton in Proc.	Aceton in g	Bemerkungen
25. Juni	3500	schwach sauer	1,035	9	stark	2,42	9,15	0,0176	0,689	Gemischte Diät.
26. =	4610	=	1,035	9	=	2,15	4,78	0,0169	0,777	
27. =	5000	=	1,036	8,8	=	1,43	3,66	0,0153	0,765	Beginn der Cantani'schen Diät.
28. =	2100	=	1,042	6,1	=	2,23	5,63	0,0336	0,4065	
29. =	1600	=	1,038	4,3	=	2,73	10,82	0,0481	0,7696	
30. =	1800	=	1,035	3,5	=	2,49	10,96	0,0436	0,7848	
1. Juli	1900	=	1,035	3,2	=	2,45	5,53	0,0244	0,4636	
4. =	1900	=	1,035	2,9	=	2,13	4,79	0,0333	0,6327	
5. =	2400	=	1,035	2,9	=	2,61	7,15	0,0188	0,452	Patient bekommt 5,0 Acid. hydrochl. dil. =
6. =	1900	=	1,036	2,6	=	2,16	4,29	0,0291	0,5529	[0,18 HCl ein.
7. =	1600	=	1,040	2,2	=	1,92	2,97	0,0201	0,3015	
11. =	1800	=	1,032	0,8	=	1,49	2,83	0,0171	0,308	
15. =	1400	neutral	1,028	0,6	schwächer	1,26	3,15	0,0135	0,189	
16. =	1660	=	1,030	0,8	=	1,52	0,0109	0,185		Patient bekommt 10,0 Acid. hydrochl. dil. =
17. =	1700	=	1,035	1,5	=	2,89	2,48	0,0094	6,598	[2,36 HCl.
18. =	1800	=	1,037	1,6	=	2,56	2,63	0,0103	0,1854	
19. =	1400	=	1,035	6,2	=	1,02	2,77	0,0175	0,245	Diatfehler. Patient wird entlassen.

Patient bekommt 10,0 Acid. hydrochl. dil. =  
[2,36 HCl.

Tabelle X.

Datum	Früh- morgen	Reaktion	Zucker in Proce.	Fe Cl <sub>3</sub> - Reaction	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> - Mittel	Oxybuterol sulfate in g	Acetone in g	Sulfuric acid in g	Bemerkungen	
									gewicht gr	gewicht gr
21. Juni	1600	schwach sauer	1033	3	stark	1,63	3,81	0,0428	0,6548	Patient gebraucht seit längerer Zeit die Pavay- [Sogen. seie Diät.
22.	1800	...	1032	3	...	1,79	3,59	0,0364	0,6552	Beginn der Cantani seien Diät.
23.	2000	...	1030	2,5	...	2,13	<b>6,36</b>	0,0273	0,546	
24.	1900	...	1030	2,5	...	1,82	3,78	0,0231	0,4389	
25.	2500	...	1030	2,3	...	1,86	4,63	0,0268	0,67	
26.	2300	...	1032	2,3	...	1,75	3,66	0,0267	0,6141	Patient bekommt 30,0 Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> cin.
27.	2100	<i>alkalisch</i>	1028	1,5	<i>stark</i>	0,71	<b>5,57</b>	0,0291	0,611	
28.	2700	<i>alkalisch</i>	1032	1,5	<i>stark</i>	0,49	<b>3,92</b>	0,0331	0,8937	
29.	1700	<i>alkalisch</i>	1035	1,5	<i>stark</i>	0,39	<b>4,82</b>	0,0336	0,5376	
30.	1600	neutral	1032	1,4	...	0,85	2,34	0,0266	0,4123	
4. Juli	1900	...	1028	0,5	...	1,41	1,74	0,0162	0,3078	Patient bekommt 5,0 Ateil. hydrochl. dil.
5.	2200	schwach sauer	1028	0,6	...	1,45	<b>3,49</b>	0,0174	0,3828	1,8 HCl.
6.	2000	...	1030	0,6	...	1,49	4,24	0,0154	0,308	
7.	2100	...	1030	0,8	...	1,46	3,98	0,0193	0,386	
11.	2200	...	1030	1,2	...	1,64	3,45	0,0151	0,3322	
12.	500	...	1028	<i>nicht nach- wärmer</i>	...	0,73	<b>1,06</b>	0,0115	0,0929	Patient hat 24 Stunden gehungert.
13.	1600	...	1028	...	schwach	0,85	1,67	0,0106	0,14696	
18.	1500	...	1028	0,8	schwach	0,82	3,16	0,0213	0,3225	
19.	2200	...	1026	0,6	...	1,25	<b>2,62</b>	0,0136	0,2992	
20.	2200	...	1024	0,4	...	1,25	2,9	0,0112	0,2164	
21.	2000	...	1028	1,7	schwach	1,36	3,14	0,0101	0,2012	
22.	800	...	1028	<i>nicht nach- wärmer</i>	...	0,77	<b>1,69</b>	0,0116	0,0928	Hungerstag. Während der Hungerstage war der Zucker im Urin mittelst der Trommer- schen Probe nicht nachweisbar. An dem darauffolgenden Tage zeigte sich sofort Zucker von Neuem.
23.	1300	...	1028	1	stark	1,16	<b>2,42</b>	0,0118	0,224	
24.	1700	...	1026	1	...	1,18	2,7	0,0191	0,3225	

**Fall 9, H., 43 J.**

Vor 1½ Jahre begann das Leiden mit Durstgefühl und Magenbeschwerden. Hereditäre Belastung nicht vorhanden. Keine nachweisbare Organerkrankung. Patient ist sehr abgemagert. Haut trocken. Urin enthält 9 Proc. Zucker, kein Albumen. Der Zuckergehalt sank bei der Cantani'schen Diät auf 0,6 Proc. Die Diät wurde gut vertragen. Die in den letzten Tagen seines klinischen Aufenthaltes plötzlich eingetretene Steigerung des Zuckergehaltes beruht auf einem Diätfehler. (S. Tabelle IX S. 10.)

**Fall 10, M., 26 J.**

Die Mutter des Patienten soll an Phthisis gestorben sein. Als Knabe hat Patient eine Lungenentzündung durchgemacht, ist sonst aber immer gesund gewesen. Seit einem Jahre leidet Patient an Diabetes mellitus und will in kurzer Zeit sehr abgemagert sein. Kein nachweisbares Organleiden. Patient gebraucht seit längerer Zeit die Pavy-Seegen'sche Diät. Urin enthält 3 Proc. Zucker, kein Albumen. (S. Tabelle X S. 11.)

Trotz der Cantani'schen Diät, die gut vertragen und vom Patienten streng observirt wird, schwindet der Zucker nicht. Nach 6 wöchentlichem klinischen Aufenthalt wird Patient auf seinen Wunsch entlassen.

Anhangsweise möchte ich hier erwähnen, dass ich in einem Falle von Glykosurie bei Ischias weder erhöhte Ammoniakausscheidung, noch Oxybuttersäure, noch Acetessigsäure, noch Aceton im Harn fand.

*I. Beziehungen der Oxybuttersäureausscheidung zur Ammoniakausscheidung.*

Für die Entscheidung der Frage, ob die vermehrte Ammoniakausscheidung im diabetischen Harn in der That als Folge der vermehrten Säureausfuhr zu betrachten ist (wie es Hallervorden, Stadelmann und Minkowski angenommen haben), musste zunächst untersucht werden, ob und wie weit die ausgeschiedene Ammoniakmenge vom Säuregehalt des Harns abhängig ist.

Aus obigen Tabellen geht hervor, dass die Ammoniakausscheidung eine ausserordentlich schwankende ist, wie es auch schon die oben erwähnten Arbeiten von Hallervorden und Stadelmann gezeigt haben. Nicht immer lässt sich der Grund für diese Inconstanz erkennen. Offenbar wirken hierbei viele Ursachen mit.

Zunächst hat Hallervorden schon darauf aufmerksam gemacht, dass eine erhebliche Steigerung beim Uebergang zur Cantani'schen Diät beobachtet wird. Dieses hat auch Stadelmann bestätigt und auch ich bin in der Lage, eine fast regelmässige Erhöhung der Ammoniakausscheidung beim Uebergang zur absoluten Fleischdiät in meinen Fällen zu constatiren. (Vgl. Fall 5, 8 und 9.)



Dieser Umstand steht sehr wohl im Einklang mit der Annahme, dass die erhöhte Ammoniakausfuhr durch die gesteigerte Säureausscheidung bewirkt wird. Denn einmal hat die Fleischnahrung bereits im normalen Organismus eine vermehrte Production von Säure, besonders Schwefelsäure, zur Folge (Corauda, Salkowski, Auerbach), zweitens könnte im diabetischen Harn die Fleischnahrung noch dadurch steigernd auf die Ammoniakausscheidung wirken, dass sie direct oder indirect die Ausscheidung abnormer Säuren im Harn steigert.

Für diese letztere Annahme können wir aus unseren Versuchen den Fall 9 anführen, bei dem die Oxybuttersäureausscheidung von 5,0 g auf 10,0 g beim Beginn der Cantani'schen Diät stieg, um dann wieder abzunehmen. Aehnlich verhielten sich die Fälle 5 und 10. Bei Fall 7 trat die Oxybuttersäure erst auf, als Patientin auf ausschliessliche Fleischkost gesetzt wurde.

Wenn somit eine Vermehrung der Ammoniakausscheidung im Anfange der Cantani'schen Diät nicht im Widerspruche steht mit der Annahme, dass dieselbe eine Folge der vermehrten Säureausscheidung ist, so geht andererseits aus unseren Versuchen hervor, dass ein Parallelismus zwischen Oxybuttersäureausscheidung und Ammoniakausscheidung nicht besteht. Man muss daher entweder annehmen, dass ausser der Oxybuttersäure noch andere Säuren auftreten, welche die Schwankungen der Ammoniakausscheidung erklären könnten, oder dass die Menge der zur Sättigung der Oxybuttersäure disponiblen fixen Alkalien sehr grossen Schwankungen unterworfen sei, oder aber dass die Vermehrung des Ammoniaks zum Theil unabhängig von der Säureausscheidung ist und auf andere Ursachen zurückgeführt werden muss.

v. Schroeder<sup>1)</sup> hat auf die Möglichkeit hingewiesen, dass die Steigerung der Ammoniakausfuhr vielleicht auf eine Beeinträchtigung der barnstoffbildenden Function der Leber, „etwa auf eine zu schnelle Passage des Blutes durch die Leber“ zurückzuführen sei. Zur Begründung dieser Annahme führt v. Schroeder an, dass Hallervorden in einem Falle von Diabetes mellitus mit sehr reichlicher Ammoniakausfuhr durch Darreichung von kohlensaurem Alkali ein Sinken der Ammoniakausscheidung nicht erzielen konnte.

Als eine Bestätigung dieser v. Schroeder'schen Annahme könnte es dienen, dass Stadelmann<sup>2)</sup> auch bei verschiedenartigen

1) Archiv f. experim. Pathologie u. Pharmakol. XV. Bd. S. 364.

2) Deutsches Archiv f. klin. Medicin. XXXIII. Bd. S. 326.



Leberkrankheiten eine vermehrte Ammoniakausscheidung nachgewiesen hat. Demgegenüber ist es nun bemerkenswerth, dass ganz neuerdings v. Jaksch<sup>1)</sup> bei verschiedenen Leberkrankheiten eine pathologische Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren im Harn constatirt hat und demgemäß auch hier die gesteigerte Ammoniakausfuhr mit einer vermehrten Säureproduction Hand in Hand zu gehen scheint.

Von Wichtigkeit für die Entscheidung der oben angeregten Frage musste es sein, zunächst sicher zu stellen, ob in der That, wie es Hallervorden in dem oben erwähnten Falle gefunden hat, die Einfuhr von Alkalien ohne jeden Einfluss auf die gesteigerte Ammoniakausscheidung bei Diabetikern bleibt. Die zu diesem Zwecke von mir angestellten Versuche haben ergeben, dass die Eingabe von doppeltkohlensaurem Natron regelmässig und prompt eine Verminderung, ja fast vollständiges Verschwinden der Ammoniakausfuhr zur Folge hatte. So zeigt der Fall 1, dass nach 2 maliger Eingabe von je 30 g doppeltkohlensauren Natrons die Ammoniakzahl von 2,65 auf 0,62 herunterging. In einem späteren Versuche, in welchem dieselbe Patientin 154 g doppeltkohlensauren Natrons in 4 Tagen bekommen hat, sank die Ammoniakausfuhr von 1,74 g pro die auf 0,102 g pro die. Endlich zeigte derselbe Fall bei einer 3. Versuchsreihe, dass nach Einnahme von 80 g doppeltkohlensauren Natrons in 2 Tagen die Ammoniakmenge von 1,85 g pro die auf 0,15 g herabsank. Der Harn reagirte in allen diesen Versuchstagen stets alkalisch. Der Fall 10 zeigt ferner, dass nach 2 maliger Einnahme von 30 g und 40 g doppeltkohlensauren Natrons die Ammoniakzahl von 1,8 g auf 0,3 g pro die herabging.

Allerdings war in allen diesen Fällen die Ammoniakvermehrung nicht so hochgradig, wie in dem Falle von Hallervorden, dessen Patient 5,96 g Ammoniak pro die im Harn ausschied. Möglicherweise ist hierin die Differenz zwischen den Hallervorden'schen und meinen Resultaten begründet. Es wäre ja denkbar, dass in jenem Falle von Hallervorden eine so excessiv vermehrte Säureausscheidung bestand, dass der Gehalt des Organismus an fixen Alkalien bereits bis aufs Aeusserste erschöpft war, und dass nun eine Retention der eingeführten Alkalien stattgefunden hat, ohne dass sich eine erhebliche Aenderung im Ammoniakgehalt des Harns bemerkbar gemacht hat. Uebrigens ist aus den Hallervorden'schen Versuchen nicht zu erssehen, wie viel vom eingeführten Natron resorbirt wurde und ob überhaupt eine Aenderung der Alkalescenz des Harns

---

1) Tageblatt der Naturforscherversammlung zu Strassburg. 1885.

eingetreten ist. Möglicherweise hatte die Einfuhr von doppeltkohlensaurem Natron auch eine so hochgradige Erhöhung der Säureausfuhr zur Folge, dass eine Verminderung der Ammoniakmenge nicht zu Stande kam. Jedenfalls gelang es in den hier mitgetheilten Fällen, die Ammoniakausscheidung durch Eingabe von grossen Mengen doppelkohlensauren Natrons bis unter die Norm herabzudrücken.

Bemerkenswerth erscheint es, dass in den obigen Versuchen die Ammoniakaussfuhr, nachdem sie einmal durch Darreichung von Alkalien vermindert war, überhaupt nicht mehr ihre ursprüngliche Höhe erreichte und erst allmählich sich wieder steigerte, ohne dass eine entsprechende Veränderung im Oxybuttersäuregehalte des Harns eintrat.

In dem Verhalten der Ammoniakausscheidung nach Alkalizufuhr liegt demnach kein Grund, die Abhängigkeit derselben von der Säureproduction in Abrede zu stellen. Etwas auffallend ist hingegen das Verhältniss der Ammoniak- und Oxybuttersäureausscheidung nach Zufuhr von Säuren.

In manchen Fällen trat, wie zu erwarten war, eine entsprechende Ammoniaksteigerung ein, in anderen aber blieb diese aus. Dieses Ausbleiben der Ammoniakvermehrung wäre verständlich, wenn die Oxybuttersäureausscheidung geringer geworden wäre. Dieses ist aber nicht immer der Fall. Wie das zu erklären ist, mag vorläufig noch unentschieden bleiben. Ein sicheres Urtheil hierüber wäre nur möglich, wenn man sämmtliche im Harn vorkommende Säuren und Alkalien berücksichtigen könnte, was indessen, wie es scheint, vorläufig noch nicht ausführbar ist, weil wahrscheinlich ausser der Oxybuttersäure noch manche andere pathologische Säuren (eine solche ist ja auch die Acetessigsäure) im diabetischen Harn vorkommen. Immerhin möchte ich vorläufig die Abhängigkeit der Ammoniakaussfuhr von der Säureausscheidung für wahrscheinlich halten.

## *II. Beziehungen der Ammoniak- und Oxybuttersäureausscheidung zur Acetonurie und Diaceturie.*

Die nahen chemischen Beziehungen, in welchen die Oxybuttersäure zum Aceton und der Acetessigsäure steht, liess es wünschenswerth erscheinen, das Verhältniss dieser Stoffe zu einander im diabetischen Harn zu prüfen. In denjenigen von den oben mitgetheilten Fällen, in welchen auch auf das Verhalten des Acetons und der Acetessigsäure geachtet wurde, schien ein Parallelismus zwischen der Oxybuttersäure- und der Acetonausscheidung nicht zu bestehen, da-

gegen schien ein solcher vorhanden zu sein zwischen der Stärke der Diaceturie und der Menge der Oxybuttersäure. Doch kann man darauf keinen grossen Werth legen, weil die Stärke der Eisenchlorid-reaction keinen sicheren Maassstab für die Menge der Acetessigsäure abgeben kann. Genaue quantitative Bestimmungen der letzteren habe ich nicht gemacht. Dieses wäre wohl nur möglich, wenn man, wie es v. Jaksch<sup>1)</sup> gethan hat, gesondert das präformirte und das auf Säurezusatz und Destillation aus Acetessigsäure entstandene Aceton bestimmte.

Indessen kommt es bei der Beurtheilung der Frage, ob die Oxybuttersäureausscheidung in Beziehung zur Acetonurie und Diaceturie steht, viel weniger auf das Verhältniss des Acetons zur Acetessigsäure an, als auf die Gesammtmenge des Acetons, welches aus einer in einem bestimmten Zeitraume abgesonderten Harnmenge erhalten werden kann. Denn der Zerfall der Acetessigsäure in Aceton und Kohlensäure kann durch viele Umstände beeinflusst sein, die gar nicht auf besondere Veränderungen im Organismus zu beruhen brauchen. So zeigte Albertoni<sup>2)</sup>, dass die Bedingung, von welcher der Uebergang der Acetessigsäure in Harn abhängt, in der Reaction des Nierenparenchyms und des Harns liege. Ist der Harn alkalisch, neutral oder nur schwach sauer, so geht die Acetessigsäure unverändert in den Harn über; ist der Harn sauer, so wird die genannte Säure zersetzt und man findet im Harn Aceton vor. — Es ist ferner bekannt, dass die Zersetzung der Acetessigsäure in Aceton und Kohlensäure mit Leichtigkeit auch ausserhalb des Organismus stattfinden kann. Im Einzelfalle lässt es sich daher gar nicht beurtheilen, inwieweit eine solche Zersetzung etwa erst innerhalb der Harnblase stattgefunden hat.

Demgegenüber handelt es sich bei der Umwandlung der Oxybuttersäure in Acetessigsäure nicht um einen einfachen Zerfall, sondern um eine Oxydation; es kann daher diese Umwandlung nur durch die oxydative Thätigkeit des Organismus stattfinden.

Wie gesagt bestand in meinen Versuchen kein Parallelismus zwischen der Acetonurie und der Oxybuttersäureausscheidung; im Gegentheil schien in einzelnen Fällen ein gewisser Antagonismus zwischen der Menge des Acetons und derjenigen der Oxybuttersäure vorhanden zu sein: mit dem Steigen der Oxybuttersäuremenge nahm der Acetongehalt ab. In manchen Fällen war Aceton im Harn nachweisbar,

---

1) Ueber Acetonurie und Diaceturie. 1885.

2) Archiv f. experim. Pathologie u. Pharmakol. XVIII. Bd. S. 236.

während die Oxybuttersäure aus demselben nicht dargestellt werden konnte. Besonders bemerkenswerth ist in dieser Hinsicht der Fall 7, in welchem die Oxybuttersäure erst am 2. Tage nach Beginn der Cantani'schen Diät nachgewiesen werden konnte, während Aceton schon vorher vorhanden war, so dass bei 0,5 g Aceton keine Oxybuttersäure gefunden wurde, dagegen solche bei 0,2 g Aceton auftrat.

Dieses eigenthümliche Verhalten könnte sehr leicht erklärt werden, wenn man die von v. Jaksch aufgestellte Theorie über die Beziehungen der hier in Rede stehenden Substanzen acceptirte. Nach der Ansicht von Jaksch (l. c.) „tritt das Aceton, ein Oxydationsprodukt der Eiweisskörper, unter pathologischen Verhältnissen im Körper in vermehrter Menge auf und kann dann Vergiftungssymptome hervorrufen. Ist die Menge des Acetons, welche gebildet wurde, enorm gross, dann vereinigt sich dieser Körper mit den aus dem zerfallenen Eiweiss entstandenen Säuren, vielleicht allein mit der Ameisensäure, und es entsteht die Acetessigsäure, vielleicht zum Theil noch mit einer Reihe anderer ähnlicher Säuren, und das sind eben jene nicht flüchtigen Substanzen, aus welchen wir durch Oxydation Aceton erhalten können“. Dem entsprechend wäre die Abnahme des Acetons bei gleichzeitiger Vermehrung der Oxybuttersäure in der Weise aufzufassen, dass das Aceton bei der Bildung der Oxybuttersäure Verwendung gefunden hat.

Es lässt sich indessen wohl kaum verkennen, dass eine solche Auffassung Manches gegen sich hat; der ganze Vorgang würde dem Verlauf des Stoffwechsels im Allgemeinen wenig entsprechen. Auch erscheint mir diese Theorie durchaus nicht nothwendig, sondern ich glaube, dass man sämmtliche bekannte Thatsachen auch erklären kann, wenn man annimmt, dass die Oxybuttersäure eine Vorstufe des Acetons ist.

Als wesentlichste Stütze für seine Ansicht über die Entstehung der Acetessigsäure und verwandter Substanzen führt v. Jaksch (l. c.) die Unterschiede der klinischen Störungen bei Acetonurie und Diaceturie an und macht darauf aufmerksam, dass die Diaceturie eine viel schwerere Affection darstellt als die Acetonurie. Die Acetonurie geht der Diaceturie voraus. Mit dem Auftreten der Acetessigsäure soll das präformirte Aceton aus dem Harn verschwinden. Doch ist die Acetessigsäure als solche nicht direct giftig, wohl aber das Aceton. Die Diaceturie ist, wie v. Jaksch angibt, „nur der Ausdruck dafür, dass der Organismus mit solchen Mengen Acetons überladen ist, dass dieses in der That schwere Vergiftungsscheinungen machen kann“.

Hierin scheint mir nun gerade ein Widerspruch gegen die An-

nahme v. Jaksch zu liegen. Wenn bei der Diaceturie das Aceton in der That solche Verbindungen mit anderen Substanzen eingehen würde, dass gar kein präformirtes Aceton im Harn mehr auftritt, wie sollte es nun gerade jetzt giftig wirken, wenn es nicht mehr als solches sich im Organismus anhäuft, sondern in Acetessigsäure, Oxybuttersäure und andere Substanzen umgewandelt wird?

Die Schwierigkeiten, welche von der klinischen Seite für die Erklärung der Thatsache, dass die Diaceturie ein schwererer Zustand als die Acetonurie ist, vorhanden sind, beseitigt also die Theorie von Jaksch keineswegs.

Betrachtet man dagegen mit Minkowski die Oxybuttersäure als Vorstufe des Acetons, so kann man sich sehr wohl denken, dass in den Fällen, in welchen die betreffende Stoffwechselanomalie in geringerem Grade vorhanden ist, die Oxybuttersäure noch vollständig in Aceton umgewandelt werden kann, dass aber in schwereren Fällen die Retardation der oxydativen Vorgänge sich schon soweit geltend macht, dass auch die Oxybuttersäure nicht mehr vollständig oxydiert werden kann.

### *III. Beziehungen der Oxybuttersäure zu der Zuckerausscheidung.*

Schon Minkowski<sup>1)</sup> erwähnt, dass die Ausscheidung der Oxybuttersäure in keiner Beziehung zur ausgeschiedenen Zuckermenge steht, so dass in vielen Fällen mit ausserordentlich reichlicher Zuckerausfuhr die Säure im Urin überhaupt nicht nachweisbar ist. In ähnlicher Weise hat v. Jaksch (l. c.) darauf aufmerksam gemacht, dass die Acetonurie und die Diaceturie keineswegs von der Zuckerausscheidung abhängen. Derselbe beobachtete mehrere Wochen hindurch einen sehr vorgeschrittenen Fall von Diabetes, der einen Mann betraf, welcher täglich 250—300 g Zucker ausschied; trotzdem enthielt der Harn nur geringe Mengen, nämlich 0,01—0,02 g Aceton in Tagesmengen. In einem anderen, letal verlaufenden Fall von Diabetes konnte v. Jaksch niemals mehr als Spuren dieser Substanz finden. In mehreren anderen Fällen sah v. Jaksch die Diaceturie erst beim plötzlichen Schwinden des Zuckergehaltes im Harn auftreten. In einem Falle, den er 2 Jahre beobachtet hat und bei einer sehr beträchtlichen Glykosurie (6—7 Proc. Zucker) keine Acetessigsäure nachweisen konnte, trat plötzlich unter Verschlechterung des Befindens des Patienten eine enorme Menge von Acetessigsäure auf, während der Zucker bis auf Spuren schwand.

1) l. c. Nachtrag.

Auf Grund dieser, wie vieler anderer Beobachtungen kommt v. Jaksch zu dem Schlusse, dass das Aceton, resp. die Acetessigsäure nicht vom Zucker, sondern von den Eiweisskörpern abstammen müsse. Dieser Ansicht möchte ich mich nun auch in Bezug auf die Oxybuttersäure anschliessen, wenn auch die bis jetzt vorliegenden Beobachtungen ein endgültiges Urtheil hierüber nicht gestatten. Alle hier in Betracht kommenden Stoffe, darin stimmen sämmtliche Beobachter überein, scheinen hauptsächlich in den schwereren Fällen von Diabetes mellitus im Harn aufzutreten, in den Fällen, in welchen neben der Zuckerausscheidung unzweifelhaft auch ein gesteigerter Zerfall von Eiweisskörpern stattfindet. Entsprechend der Entstehung aus dem Eiweiss nimmt die Menge dieser Substanzen bei ausschliesslicher Fleischkost zu. Dieses konnte ich auch für die Oxybuttersäure in mehreren Fällen constatiren (Fall 5 und 9). Ja in einem Falle (7) konnte ich sie erst nach Einführung der Cantani'schen Diät nachweisen.

Dass im weiteren Verlaufe bei rein animaler Kost die Ausscheidung wieder abnimmt, ist wohl dadurch zu erklären, dass unter dem Einfluss einer solchen Diät der Krankheitszustand, d. h. die Stoffwechselanomalie, welche dem ganzen Vorgange zu Grunde liegt, sich gebessert hat. Auch v. Jaksch gibt an, dass die Diaceturie häufig bei reiner Fleischkost schwindet, was wohl in ähnlicher Weise zu erklären ist.

#### *IV. Beziehungen der Oxybuttersäure zum Coma diabeticum.*

Der Kranke, an welchem Stadelmann (l. c.) zuerst die pathologische Säureausscheidung constatirte, starb schliesslich unter den Erscheinungen des Coma diabeticum. Der Patient, an welchem Minkowski (l. c.) zuerst das Vorhandensein der Oxybuttersäure im Harn beobachtet hat, starb ebenfalls am Coma diabeticum. Von den hier mitgetheilten Fällen ist nun gleichfalls einer unter den Erscheinungen des Coma diabeticum letal verlaufen. Auch hier war es gerade derjenige Fall, welcher die stärkste Oxybuttersäureausscheidung im Harn zeigte.

Der Gedanke, dass ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Oxybuttersäure im Harn und dem Symptomencomplexe des so genannten Coma diabeticum bestehen muss, ist danach nicht von der Hand zu weisen.

Stadelmann machte zuerst auf die Möglichkeit aufmerksam, dass der genannte Symptomencomplex die Folge einer Säureintoxi-

cation, d. h. Alkaliverarmung des Organismus sein könne. Minkowski, der diese Annahme von Stadelmann für sehr wahrscheinlich erklärte, liess daneben noch eine zweite Möglichkeit offen, dass nämlich „die längere Zeit hindurch unverändert ausgeschiedene Säure plötzlich durch den Einfluss irgend welcher Processe eine derartige Umwandlung erleidet, dass aus ihr andere toxisch wirkende Substanzen entstehen“. Da der Verlauf unseres Falles 5 (S. 7) in Bezug auf die vorliegende Frage nicht ohne Interesse sein dürfte, so mögen hier noch einige genauere Angaben über denselben folgen:

Patientin, ein 21 jähriges Mädchen, gracil gebaut, ist bis zum Beginn ihres jetzigen Leidens ganz gesund gewesen. Seit  $\frac{3}{4}$  Jahren bemerkte sie, dass ihr Körpergewicht trotz regelmässigen Appetites abnahm; zugleich bestand ein immer stärker werdendes und fast unstillbares Durstgefühl. Sie sah sich veranlasst einen Arzt aufzusuchen, der Diabetes mellitus constatirte.

Bei ihrer Aufnahme in die Klinik am 3. Februar 1884 erscheint Patientin bereits hochgradig abgemagert, die Haut ist trocken und rauh. Acetongeruch aus dem Munde. Die Untersuchung der inneren Organe ergibt nichts Abnormes. Die Lungen sind anscheinend normal. Urinmenge ist mässig vermehrt; spec. Gewicht 1036—1040; 7,7 Proc. Zucker; kein Albumen. Starke Eisenchloridreaction und starke Legal'sche Acetonreaction.

10. Februar. Patientin gebraucht seit 3 Tagen die Cantani'sche Diät und verträgt sie gut. 5 Proc. Zucker.

13. Februar. Es haben sich bei der Patientin Verdauungsbeschwerden eingestellt. Ord. Calomel. Urin 1900 ccm; 4 Proc. Zucker.

**0,15 Proc. Ammoniak; 0,59 Proc. Oxybuttersäure; 0,24 Proc. Aceton.**

14. Februar. Nachdem Patientin gestern Abend noch sehr unruhig gewesen ist, ist sie heute Morgen sehr benommen. Urin 2000 ccm; 4 Proc. Zucker.

**0,17 Proc. Ammoniak; 1,14 Proc. Oxybuttersäure; 0,21 Proc. Aceton.**

15. Februar. Die Benommenheit hat sich sehr gesteigert, so dass Patientin nicht mehr auf Anrufen reagirt. Dabei treten tiefe, gleichmässige, für das Coma diabeticum charakteristische Respirationen auf. Respirationsfrequenz in der Minute 24. Im Laufe der Nacht waren 750 ccm sauer reagirender Harn entleert. Urin 750 ccm; 3 Proc. Zucker. **0,11 Proc. Ammoniak; 1,25 Proc. Oxybuttersäure; 0,14 Proc. Aceton.**

Um  $\frac{3}{4}$  10 Uhr wird eine Darmeingiessung mit ea. 200,0 g doppelt-kohlensauren Natrons gemacht. Eine merkliche Aenderung im Befinden der Patientin tritt nicht ein.

12  $\frac{1}{4}$  Uhr. Patientin liegt nach wie vor im tiefsten Coma; die Respirationen sind viel oberflächlicher; Frequenz 20 in der Minute. Es

wird nun beschlossen, kohlensaures Natron in die Blutbahn zu injiciren. Zu diesem Zwecke wurde an den linken Oberarm eine Aderlassbinde angelegt, dann die V. mediana freipräparirt, eine Canüle in dieselbe eingebunden und nach Lüftung der Aderlassbinde 1 Liter einer zuvor erwärmtten 3 proc. Lösung von Natriumcarbonat centralwärts innerhalb 20 Minuten injicirt. Unmittelbar vorher waren aus dem peripheren Ende der Vene 32,1 ccm zur Gasanalyse unter Quecksilber aufgefangen.

Nach der Injection erscheint das Gesicht der Patientin etwas stärker geröthet, der vorher sehr kleine Puls etwas kräftiger, ihr Sensorium etwas (?) freier. Patientin bekommt Brechneigung.

Die um  $\frac{1}{2}$  Uhr vorgenommene Katheterisation ergab 100 ccm eines sauer reagirenden Harns; derselbe enthielt 3 Proc. Zucker.

**0,09 Proc. Ammoniak; 1,49 Proc. Oxybuttersäure; 0,06 Proc. Aceton.**

Die Kranke erholte sich nicht, sondern collabirte immer mehr. Die Herzaction wurde unregelmässig. Unter zunehmendem Collaps stirbt sie etwa um 5 Uhr Abends.

Der in den letzten Stunden aufgefangene Urin reagirte sauer.

Die am folgenden Tage ausgeführte Section ergab ein vollständig negatives Resultat.

Bemerkenswerth ist zunächst, dass in diesem Falle in den letzten Tagen vor dem Auftreten des Coma diabeticum die Oxybuttersäuremenge im Harn erheblich gestiegen war, während die Ammoniakmenge beinahe unverändert blieb und das Aceton constant herunterging. Während des Coma konnte zwar die ganze Harnmenge nicht bestimmt werden, da bei dem Auffangen viel verloren ging, aber der Prozentgehalt zeigt, dass der Säuregehalt zunahm, während das Ammoniak und Aceton abnahmen. — Dieses Verhalten scheint zunächst gegen die Annahme zu sprechen, dass etwa die gesteigerte Acetonbildung die Erscheinungen des Coma hervorgerufen hätten, sondern es würde viel besser damit übereinstimmen, dass die Erscheinungen als eine Säurewirkung aufzufassen sind.

Indessen gelang es auch in diesem Falle nicht, durch Darreichung von Alkalien das Coma zu beseitigen. Trotzdem die Einführung des kohlensauren Natrons direct in die Blutbahn stattgefunden hatte, war hier ein günstiger Einfluss auf den Verlauf des Coma noch weniger zu constatiren, wie in dem Falle von Minkowski, in welchem die Verabfolgung des Natriumcarbonat per os, resp. per clysmata erfolgte und in welchem daher der Einwand gemacht werden konnte, es sei nicht genügend Alkali resorbirt worden. Andererseits aber war auch in unserem Falle Manches vorhanden, was für ein Bestehen eines Säureüberschusses im Organismus der Kranken zu sprechen schien.

Zunächst blieb auch hier der Harn bis zum Tode der Patientin deutlich sauer.

Zweitens ergab die von Dr. Minkowski ausgeführte Blutgasanalyse nur einen Gehalt von 19,5 Proc. CO<sub>2</sub> im venösen Blute. Das normale venöse Blut enthält durchschnittlich 35 Proc. CO<sub>2</sub>. Eine gesteigerte Ventilation in den Lungen bestand zur Zeit der Blutentziehung nicht mehr, da die Atmung bereits erheblich langsamer und oberflächlicher geworden war. Die Circulation lag ebenfalls darunter; besonders war auch in der durch die Aderlassbinde bewirkten venösen Stauung ein Moment gegeben, welcher eine Steigerung des Kohlensäuregehaltes im Blute erwarten liess. Die gesunkene Kohlensäurereproduction kann, wie H. Meyer<sup>1)</sup> und Minkowski<sup>2)</sup> gezeigt haben, ein so hochgradiges Sinken des Kohlensäuregehaltes im Blute nicht zur Folge haben. Nach Allem muss daher der so auffallende niedrige Werth, der für den Kohlensäuregehalt des Blutes in unserem Falle erhalten wurde, ebenfalls als Beweis dafür dienen, dass die Alkalescenz des Blutes sehr herabgesetzt war.

An dem Bestehen einer Alkalescenzverminderung, resp. eines Säureüberschusses im Blute beim Coma diabeticum kann danach wohl kaum noch gezweifelt werden. Ob aber dieser Säureüberschuss als die Ursache des in Rede stehenden Symptomencomplexes zu betrachten ist, würde erst dann als bewiesen gelten können, wenn es gelingen sollte, durch Verabfolgung von Alkalien ein bereits bestehendes Coma diabeticum verschwinden zu lassen, ähnlich wie es Walter<sup>3)</sup> bei Kaninchen gelang, die Gefahren der experimentellen Säurevergiftung durch Injection von Alkalien zu beseitigen.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, dem Herrn Professor Dr. Naunyn für das wohlwollende Interesse, welches er dieser meiner Arbeit zugewandt, sowie für die Bereitwilligkeit, mit der er mir die Hülfsmittel seines Laboratoriums zur Disposition gestellt hat, meinen aufrichtigen Dank auszusprechen. Auch Herrn Dr. Minkowski danke ich aufs Herzlichste für die mir bei der Ausführung dieser Untersuchungen freundlichst geleistete Anleitung und Unterstützung.

1) Studien über die Alkalescenz des Blutes. Archiv für experim. Pathologie u. Pharmakol. XVII. Bd. S. 304. 1883.

2) Ueber den Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes beim Fieber. 1885. Ebendas. XIX. Bd.

3) Ebendas. VII. Bd. S. 148. 1877.

Nachschrift.

Die Abhandlungen von Stadelmann: „Weitere Beiträge zur Behandlung des Diabetes mellitus und des Coma diabeticum“ (Deutsches Archiv für klin. Medicin. XXXVII. Bd. S. 580) sowie „Ueber die Behandlung gewisser Formen von Diabetes mellitus mit Alkalien“ (Ebenda. XXXVIII. Bd. S. 302) erschienen erst nach Abschluss dieses Manuscriptes. Dieselben konnten daher leider für vorstehende Arbeit nicht mehr verwerthet werden. Die Angaben Stadelmann's werden durch die hier sub. I (S. 12—15) erörterten Untersuchungen bestätigt.

Königsberg i. Pr., 15. October 1885.



15269