

Ueber Acetonurie und Diaceturie / [Rudolf Jaksch von Wartenhorst].

Contributors

Jaksch von Wartenhorst, Rudolf, Ritter, 1855-1947.

Publication/Creation

Berlin : Hirschwald, 1885.

Persistent URL

<https://wellcomecollection.org/works/qsbrd7jh>

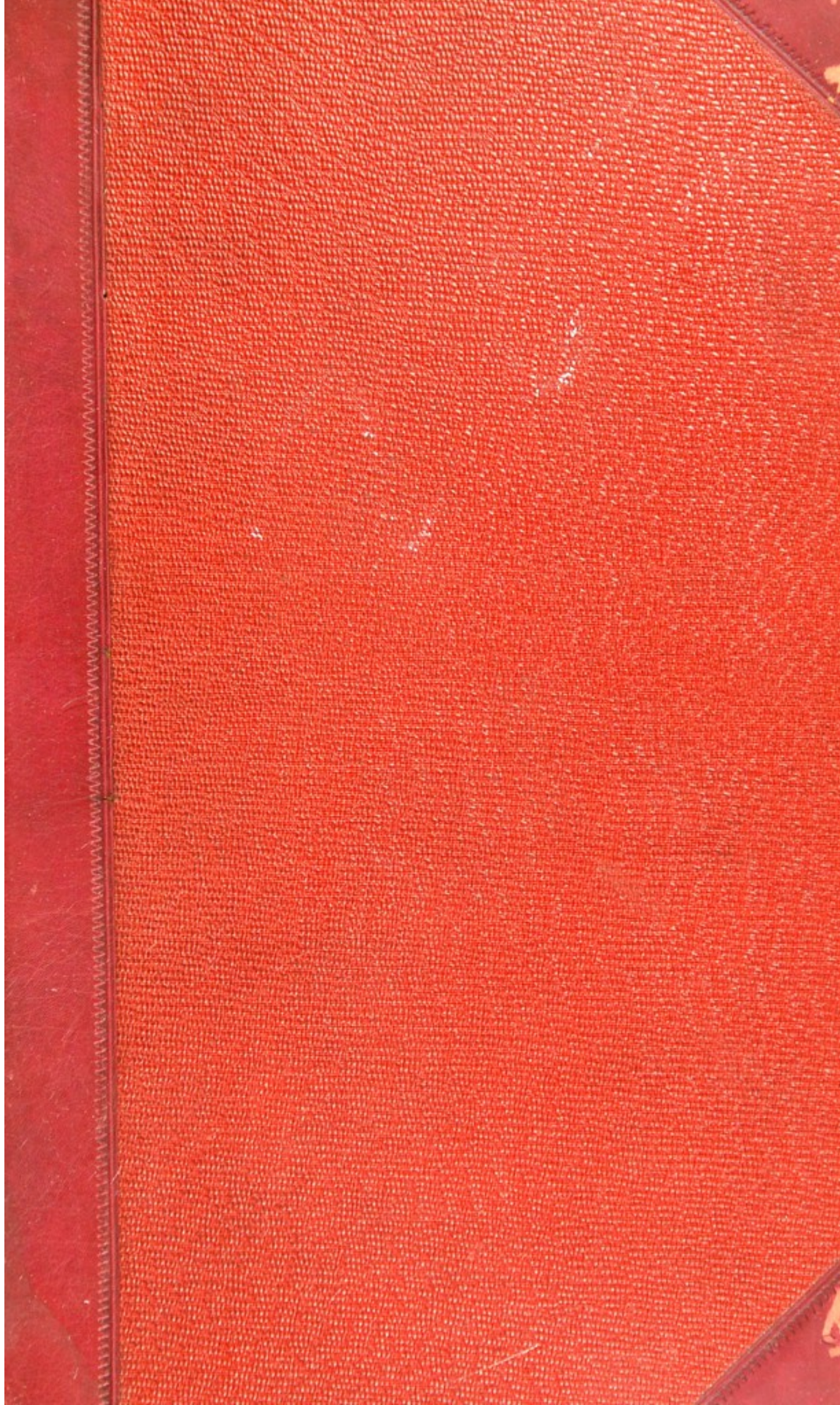
License and attribution

This work has been identified as being free of known restrictions under copyright law, including all related and neighbouring rights and is being made available under the Creative Commons, Public Domain Mark.

You can copy, modify, distribute and perform the work, even for commercial purposes, without asking permission.



Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
<https://wellcomecollection.org>



25.c

5 QD.C (2)



22102096511

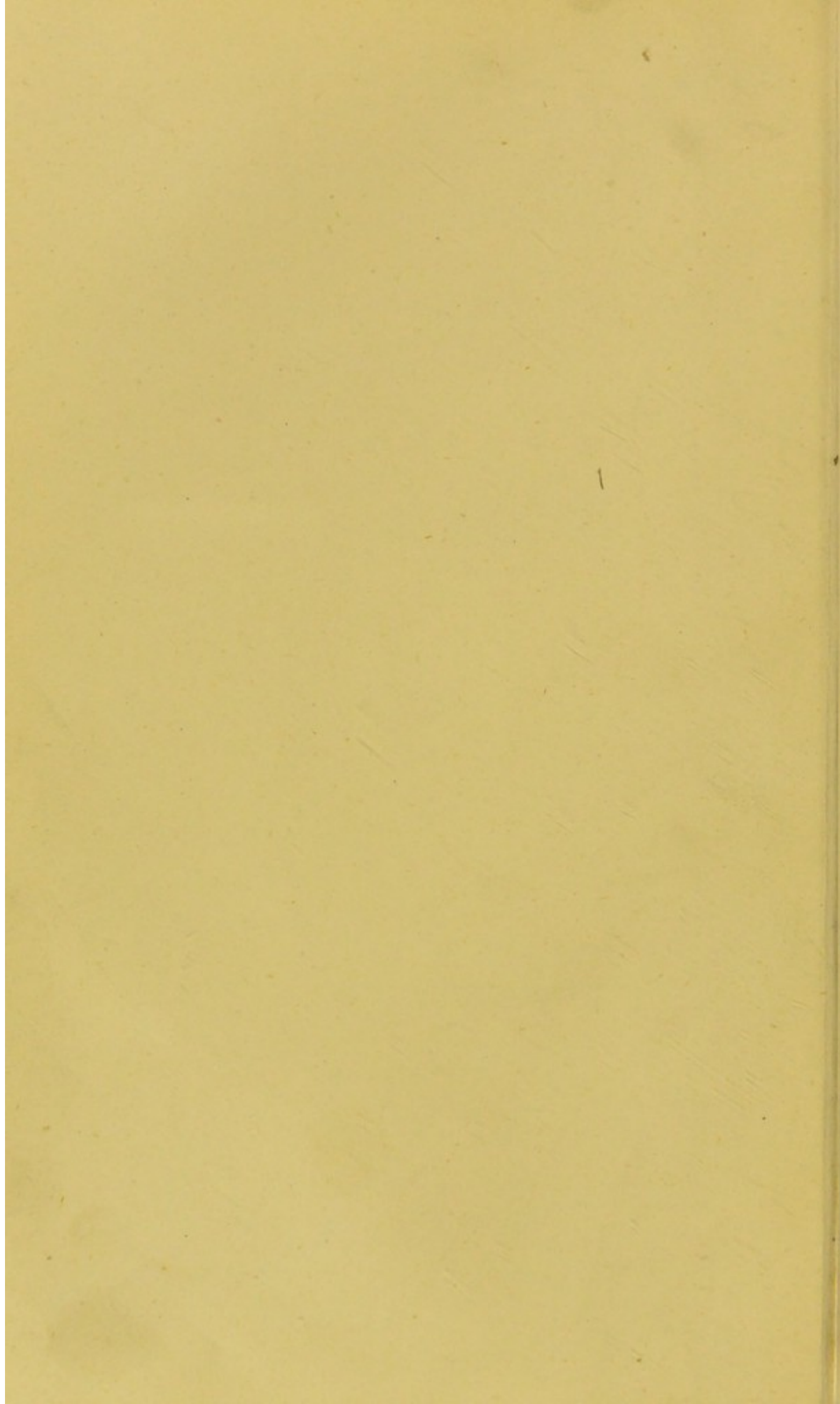
Med
K17610

Gm 3948

S A D. C (2)



Digitized by the Internet Archive
in 2016



Ueber

Acetonurie und Diaceturie.

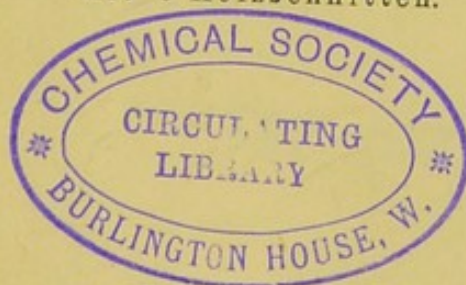
2106

Von

Dr. Rudolf von Jaksch,

Privatdocent und Assistent an der I. medicinischen Klinik in Wien.

Mit 6 Holzschnitten.



Berlin 1885.

Verlag von August Hirschwald.

NW. Unter den Linden 68.

617 3948

F22 SQD, C(2)



14804 982

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY	
Coll.	we/MO mec
Call	
No.	QY

Seinem theuren Vater und Lehrer

Herrn Professor Dr. A. v. Jaksch

als Zeichen kindlicher Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

zu dessen 50jährigem Doctorjubiläum

am 19. März 1885.

Gelesen: Hermann Voss und Jochen

Herrn Professor Dr. A. v. Jaksch

als Zeichen der Dankbarkeit

gegeben

in dessen 50jährigem Doctorjahre

am 10. März 1890

Vorwort.

Seit einer Reihe von Jahren mit Untersuchungen und Beobachtungen über Acetonurie und Diaceturie beschäftigt, hat sich mir eine Anzahl von Thatsachen ergeben, die als Bruchstücke kaum für eine monographische Bearbeitung sich eignen würden, welche aber doch einiges zur Klärung der Verhältnisse beitragen dürften, wenn sie in den Rahmen des bereits Bekannten an passender Stelle eingefügt werden.

Ich habe diese Zusammenstellung unternommen und bin auf diese Weise dazu geführt worden, überhaupt eine zusammenfassende Darstellung der gesamten einschlägigen Thatsachen zu unternehmen.

Ich bin mir wohl bewusst, dass diese Aufgabe in den gegenwärtigen Zeilen nur theilweise gelöst wird, und dass wohl noch mancher Punkt der Erweiterung und der Beischaffung neuen positiven Materials bedarf.

Nichtsdestoweniger hielt ich es für angezeigt, für jene, welche sich mit den gewiss interessanten Fragen der Acetonurie beschäftigen wollen, hier eine Zusammenstellung der für diesen Zweck dienlichen Methoden und bis jetzt bekannten Thatsachen zu geben. Ich betrachte daher dieses

Buch nur als einen literarischen Versuch, und in diesem Sinne empfehle ich es der Nachsicht der Collegen.

Sollte es mir gelingen, das allseitige Interesse an diesen Fragen durch diese Mittheilungen zu wecken, so hat das Buch seinen Zweck erreicht!

Ich kann auch nicht umhin, an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Nothnagel, Vorstand der ersten medicinischen Klinik, für die Liberalität, mit der er mir das reiche Material und die reichen Hilfsmittel seiner Klinik allzeit zur Verfügung stellte, meinen innigsten und tiefgefühltesten Dank auszusprechen.

Wien, im März 1885.

Der Verfasser.

Inhalt.

I. Acetonurie.

	Seite
I. Einleitung	1
II. Chemisches Verhalten des Acetons	9
III. Darstellung des Acetons aus Harn	13
IV. Qualitativer Nachweis	17
V. Quantitativer Nachweis	31
VI. Ueber das Auftreten von Aceton im Organismus unter physiologischen Verhältnissen	38
1. Im Blute, in den Fäces und Exhalationen	38
2. Im normalen Harn	41
VII. Ueber das Vorkommen von Aceton in den Geweben, den Se- und Excreten unter pathologischen Verhältnissen	47
1. In den Geweben	47
2. Im Blute	47
3. In den Exhalationen	48
4. Im Mageninhalt und in den Fäces	50
VIII. Ueber pathologische Acetonurien	54
1. Febrile Acetonurie	55
2. Diabetische Acetonurie.	81
3. Acetonurie bei gewissen Formen von Carcinom, welche noch nicht zur Inanition geführt haben	84
4. Inanitionsacetonurie	85
5. Auftreten von Aceton bei Psychosen, die mit hochgra- digen Aufregungszuständen einhergehen	87
6. Acetonurie als Ausdruck einer Autointoxication	90
IX. Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Acetonurie	91

II. Ueber Diaceturie.

	Seite
I. Einleitung	101
II. Chemische Eigenschaften der Acetessigsäure	104
III. Darstellung der Acetessigsäure aus Harn	106
IV. Nachweis der Acetessigsäure im Harn	110
V. Vorkommen und Bedeutung der Diaceturie	117
1. Febrile Diaceturie	117
2. Diabetische Diaceturie	121
3. Diaceturie als Ausdruck einer Autointoxication	126
VI. Ueber die Wirkung der Acetessigsäure und verwandten Substanzen auf den Organismus und das Vorkommen solcher Körper im Organismus	132
VII. Ueber die Beziehungen zwischen Acetonurie, Diaceturie und Coma	141
VIII. Ueber Acetonämie	146
XI. Versuch einer Theorie der Acetonurie und Diaceturie	148

I. Ueber Acetonurie.

I. Einleitung.

Schon ältere Bearbeiter der Harnchemie haben darauf aufmerksam gemacht, dass der Harn bisweilen bei acuten Krankheiten einen eigenthümlichen ätherartigen Geruch annimmt. Ja, nicht wenige dieser Autoren wollten bei verschiedenen acuten Krankheiten das Auftreten ganz bestimmter specifischer Geruchsempfindungen constatiren; so sollte der Harn von Masernkranken den Geruch nach frisch gerupften Gänsen, von Blatternkranken nach Mäusen annehmen.

Es liegt im Bereiche der Möglichkeit und kann nicht in Abrede gestellt werden, dass vielleicht in einem Theile der Fälle es sich wirklich um das Auftreten solcher oder ähnlicher Substanzen, welche in der nachfolgenden Abhandlung besprochen werden sollen, gehandelt hat. Doch einen wissenschaftlichen Werth haben diese Angaben nicht; auch sind sie für spätere Studien nicht verwendbar, da die neueren Untersuchungen gezeigt haben, dass der Harn sehr häufig reich an Aceton oder Aceton ähnlichen Substanzen ist in Fällen, in welchen man keine Spur eines für die An-

wesenheit dieses Körpers charakteristischen Geruches nachweisen kann.

Die Geschichte der Acetonurie beginnt mit dem von Petters¹⁾ auf der Klinik meines Vaters, Prof. A. v. Jaksch beobachteten Fall von Diabetes, bei welchem, wie es scheint, auch zuerst jener Symptomencomplex erkannt wurde, den später Kussmaul mit dem Namen: Coma diabeticum bezeichnete.

Allerdings hat Petters noch nicht den exacten Nachweis geliefert, dass es sich um das Auftreten von Aceton im Harn handle; die Menge des ihm zur Verfügung gestandenen Harns war eben zu gering; er hat jedoch bereits versucht, das in demselben befindliche Aceton durch Destillation zu isoliren. Aus dem Verhalten des Destillates gegen Silberoxydlösungen, der weiteren Eigenschaft der Substanz, bei Zusatz von Schwefelsäure sich zu bräunen, der Bildung eines harzigen Körpers bei Behandlung mit Aetzkali, schloss er, dass die fragliche Substanz wahrscheinlich Aceton sei²⁾.

Diese Beobachtungen von Petters wurden dann von seinem Nachfolger in der Stelle eines Assistenten an der Klinik meines Vaters Kaulich³⁾ erweitert und ergänzt. Der Letztere unterwarf 700 Pfund diabetischen Harn der fractionirten Destillation und es gelang ihm durch wiederholte Rectification des Destillates, Entwässerung über Chlorcalcium eine Substanz zu gewinnen, welche theilweise bei 45° C. überdestillirte, deren grösste Menge jedoch erst bei

1) Petters, Untersuchungen über die Honigharnruhr. Prager Vierteljahrsschrift. 1857. XIV. 3. Band. S. 81.

2) Petters, l. c. S. 88 und 89.

3) Kaulich, Ueber Acetonbildung im thierischen Organismus. Prager Vierteljahrsschrift. 1860. XVII. Bd. 3. S. 58.

60—61° C. übergang. Ein Theil dieser so gewonnenen Flüssigkeit wurde zu den Analysen verwendet, die mit grösster Wahrscheinlichkeit ergaben, dass die Flüssigkeit aus einem Gemenge von Alkohol und Aceton bestand.

Petters und Kaulich versuchten schon aus ihren Befunden eine Theorie über die Bildung des Acetons im thierischen Organismus aufzustellen und nahmen an, dass das Aceton wahrscheinlich einer abnormen Gährung des Zuckers im Darm seinen Ursprung verdanke. Von dieser Ansicht geleitet, glaubten diese beiden Autoren, dass auch bei verschiedenen anderen Krankheiten, welche mit Verdauungsstörungen einhergehen, oder wenn dieselben, wie z. B. Scharlach, Masern, Pneumonien, mit Magen- oder Darmerscheinungen sich compliciren, dann Aceton in dem Harn und den Exhalationen auftritt; irgend wie positive, chemische Beweise haben dieselben für diese Ansicht jedoch nicht beigebracht.

In dem folgenden Jahre 1861 wurden dann von Betz ¹⁾ Beiträge geliefert, welcher die Frage vom klinischen Standpunkte weiter bearbeitete; er glaubte, dass der Sitz der Acetonbildung in der Mundhöhle zu suchen sei, weil er bei verschiedenen Krankheiten, welche mit einer Affection der Mundschleimhaut einhergehen, als Masern, Pocken, Scharlach einen an Aceton mahnenden Geruch der Kranken gefunden hat. Drei Jahre später folgte eine ausführliche klinische Mittheilung von Cantani ²⁾.

Er beschreibt 4 Typen der „Acetonämie“. Bei dem

1) Betz, Memorabl. VI. 3. März. 1861 (Auszug in Schmidt's Jahrbüchern. 1861. Bd. 112. S. 147).

2) Cantani, Ueber Acetonämie (Il Morgagni. VI. p. 365, 650. 1864.) Schmidt's Jahrbücher. 1865. Bd. 127. S. 167.

I. Typus enthält das Blut nicht soviel Aceton, dass daraus Nervenstörungen entstehen; Harn und Athem riechen nach Aceton. Beim II. Typus sind das vorherrschende Symptom: Depressionserscheinungen: Depression der Intelligenz, grosse Apathie, Traurigkeit, schlechte Laune, Zustand von Stupidität, Somnolenz; später Paralyse einiger Muskeln oder Muskelgruppen, als: Pupillenerweiterung, Incontinenz des Harnes, Darmparalyse, bisweilen verminderte Hautsensibilität, dann gewisse subjective Beschwerden, Müdigkeit, Gliederschwäche, Schwere des Kopfes etc.; diese Symptome sind bisweilen von Fieber begleitet.

Der III. Typus ist ausgezeichnet durch grosse Hirnaufregung, allgemeine Unruhe, Schlaflosigkeit, Hallucinationen, Funkensehen, Brausen und Klingen vor den Ohren, Schwindel, Delirien, Sehnenhüpfen, Lichtscheu, bisweilen Verengerung der Pupillen, Harnretention.

Beim IV. Typus zeigen die Kranken die Symptome einer tiefen Narcose: sie reagiren nicht auf äussere Reize, es stellt sich Stupor, später tiefes Coma ein.

Was den Sitz der Acetonbildung betrifft, so glaubt ihn Cantani in die Leber verlegen zu sollen, deshalb, weil der Geruch nach Aceton in der Cava inferior in den von ihm beobachteten Fällen am stärksten war, und weil der exquisiteste Fall von „Acetonämie“ einen Diabetiker betraf. Leider haben diese, wie die neueren Untersuchungen zeigen (siehe unten), wichtigen Beobachtungen Cantani's zu jener Zeit nicht die entsprechende Würdigung gefunden, wohl hauptsächlich deshalb, weil experimentelle Beobachtungen über die Wirkung des Acetons, desgleichen auch nur der Versuch, das Aceton durch chemische Agentien in seinen Fällen nachzuweisen, vollständig fehlen.

Wesentlich erweitert und in neue Bahnen geleitet wurde die Lehre von der Acetonurie, als Gerhard¹⁾ im Jahre 1865 durch die Beobachtung, dass Harn von Diabetikern bisweilen die Eigenschaft haben, sich mit Eisenchloriden roth zu färben, die Lehre von der Diaceturie begründete.

Von grosser, wenn auch nicht unmittelbarer Bedeutung waren für die vorliegende Frage zwei Mittheilungen von Lieben²⁾. Durch dieselben wurde die Grundlage für die folgenden exacten chemischen Beobachtungen über Acetonurie geschaffen. In der ersten Abhandlung zeigt Lieben, dass Alkohol, Aceton, Aldehyd, Aethylacetat, Amylen, Buttersäurealdehyd, normaler primärer Butylalkohol, secundärer Butylalkohol, Caprylalkohol, Chinasäure, Meconsäure, Methylbenzoyl, Methylbutyrat, Methylbutyryl, Milchsäure, Propionsäurealdehyd, Propylalkohol und Terpentinöl die Eigenschaft haben, mit Jod in alkalischer Lösung Jodoform zu liefern; Lieben³⁾ giebt weiter an, dass diese Probe für Aceton und Aldehyd noch empfindlicher ist als für Alkohol.

In der zweiten der erwähnten Abhandlungen erbringt er den exacten Nachweis, dass nach dem Genuss von Alkohol dieser Körper in den Harn übergeht⁴⁾; weiterhin — was für die späteren Beobachtungen über Acetonurie von

1) Gerhard, Diabetes mellitus und Aceton. Wiener medicin. Presse. 1868. Bd. VI. No. 28.

2) A. Lieben, Ueber die Entstehung von Jodoform und Anwendung dieser Reaction in der chemischen Analyse. Annalen der Chemie und Pharmacie. 1870. VII. Supplementband. S. 218.

Derselbe, Alkohol geht in den Harn über. Annalen der Chemie und Pharmacie. 1870. VII. Supplementband. S. 236.

3) Lieben, l. c. S. 226.

4) Lieben, l. c. S. 242.

Bedeutung ist — ist ihm nicht entgangen, dass ohne Genuss alkoholischer Getränke menschlicher Harn eine Substanz enthält, die sich durch Destillation aus demselben abscheiden lässt und welche die Eigenschaft hat, mit Jod und Kali Jodoform zu liefern. Lieben (l. c. S. 230) spricht sich dann dahin aus, dass diese Substanz gewiss nicht Alkohol ist.

Auch in den Harnen von Hunden und Pferden konnte Lieben diese Jodoform liefernde Substanz constatiren und glaubt, dass dieser Körper vielleicht ein Aldehyd oder Keton sei.

Im Jahre 1873 berichtet Kruska¹⁾ über einige Versuche, welche er über die Wirkung des Acetons auf den thierischen Organismus gemacht hat. Direct dem Blute beigemischt, bringt es dasselbe zur Gerinnung und löst die Blutkörperchen auf. Werden Frösche in eine mit Acetondämpfen geschwängerte Luft gehalten, so verfallen sie in Narcose, ihre Empfindlichkeit ist herabgesetzt; doch erholen sich die Thiere leicht. Eine Gabe von 6 Ccm. bewirkte bei Kaninchen vorübergehend Betäubung. Bei einem Meerschweinchen, welches $\frac{1}{4}$ Stunde lang in einem mit Acetondämpfen gefüllten Gefässe gehalten wurde, traten keine Vergiftungserscheinungen auf.

Kussmaul²⁾ hat dann durch seine bekannte Arbeit „zur Lehre des Diabetes mellitus“ die bis zu diesem Zeitpunkte gültige Lehre von der „Acetonämie“ erschüttert, indem er darauf hinwies, dass der Nachweis von Aceton im Blute

1) Kruska, Ueber Acetonämie. Inaugural-Dissertation. Greifswald 1873.

2) Kussmaul, Zur Lehre vom Diabetes mellitus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1874. Bd. XIV. S. 11.

der Diabetiker noch ausstehe und dass auch der Nachweis von Aceton im Harn bei Diabetikern nur in einzelnen Fällen gelungen sei. Die Theorie von Petters und Kaulich über Bildung von Aceton im Darm verlor aber an Ansehen, als Kussmaul weiter zeigte, dass es auch aus grossen Mengen nach Aceton riechenden Mageninhaltes nicht gelungen war, Aceton zu gewinnen; es wurde aber weiter durch diese Beobachtungen von Kussmaul gezeigt, wie wenig Werth jenen Beobachtungen von Fällen von „Acetonämie“ beizumessen sei, welche sich bloß auf den Geruchssinn zu stützen suchen, indem eben in jenem oben erwähnten Falle der intensive Geruch nach Aceton Kussmaul veranlasst hatte, nach diesem Körper in der Magenflüssigkeit zu suchen. Der Versuch fiel, wie erwähnt, negativ aus. Kussmaul machte ferner Versuche mit Aceton an Thieren und Menschen, nach welchen er geneigt ist, das Aceton den berauschenden und anästhetisch wirkenden Substanzen zuzurechnen.

Durch die oben erwähnte Arbeit Kussmaul's schliesst dann eigentlich die I. Epoche der Lehre von der Acetonurie ab. Zwar werden von klinischer Seite zahlreiche Fälle von wirklicher oder vermeintlicher „Acetonämie“ veröffentlicht, aber eine allgemeine Anerkennung kann von klinischer Seite die Lehre von der Acetonämie sich nicht erringen und tritt deshalb mehr in den Hintergrund.

Je mehr aber in diesen Jahren das klinische Interesse an der Frage zurücktritt, desto mehr wird die chemische Seite derselben bearbeitet und insbesondere ist es die oben erwähnte Arbeit von Gerhardt, die zu neuen Beobachtungen anregte.

Die Frage des Vorkommens von Aceton im diabetischen

Harn wurde von Markownikoff¹⁾ neuerdings aufgenommen; wie es scheint, war er der erste, dem es gelang, grössere Mengen Aceton aus diabetischem Harn abzuscheiden; so hat er aus 73 Litern diabetischen Harn, der von einem 16jährigen Knaben stammte, 33 Grm. alkoholhaltiges Aceton erhalten, aus 83 Litern diabetischen Harn, der von einem jungen Mädchen herrührte, 5 Grm.

Zu diesem Zwecke hat Markownikoff den Harn unter Zusatz von Weinsäure destillirt. Nach mehrmaliger Rectification des Destillats wurde Glaubersalz hinzugefügt und schliesslich mit Pottasche entwässert; er erhielt auf diese Weise ein Aceton, das eine geringe Menge einer nach verfaultem Pferdemist riechenden flüchtigen neutralen Substanz enthielt. Durch Destillation am Wasserbade wurde das Aceton fast vollkommen von diesem Geruche befreit, und es blieben in demselben angeblich noch andere Beimengungen, die alkoholischer Natur sind, zurück.

Ob Markownikoff durch Elementaranalyse oder Dampfdichtebestimmungen etc. sich von der Identität des aus Harn gewonnenen Körpers mit Aceton überzeugt hat, wird nicht angegeben.

Bemerkenswerth scheint mir noch die Annahme Markownikoff's, dass das Aceton im Organismus durch ein eigenes Ferment, das Acetonferment, entstehen solle.

In den folgenden Jahren erscheint dann eine grosse Reihe von Arbeiten, welche auf den vorliegenden Gegenstand Bezug haben, und derer ich noch im Einzelnen zu gedenken habe; so die schöne und interessante Mit-

1) W. Markownikoff, Das Aceton im Harn der Diabetiker. *Annalen der Chemie und Pharmacie*. 1876. Bd. 182. S. 362.

theilung von Buhl¹⁾ über das Coma diabeticum, durch welche die Lehre von der Acetonurie wesentlich gefördert wurde.

Ich werde ja bei Bearbeitung des Gegenstandes auf alle einschlägigen Arbeiten aus der neueren Zeit noch ausführlich eingehen.

II. Chemische Eigenschaften des Acetons.

Das Aceton ist eine leicht bewegliche, wasserhelle, bei 56° C. siedende Flüssigkeit, die sich mit Wasser in jedem Verhältnisse mischt. Es besitzt einen angenehmen ätherartigen Geruch und erzeugt, auf die Zunge gebracht, einen intensiven prickelnden, jedoch nicht unangenehmen Geschmack.

In der Natur ist es, mit Ausnahme in den Secreten des thierischen Organismus, als solches noch nicht gefunden worden. Es bildet sich bei der trockenen Destillation zahlreicher organischer Körper, so von essigsauren Salzen, Holz, Weinsäure, Citronensäure etc.

Desgleichen entsteht es auch bei der Oxydation einer Anzahl organischer Verbindungen, z. B. der Oxydation von Citronensäure mit Hypermangansäure, desgleichen auch, wie ich beobachtet habe, bei der Oxydation von Citronensäure mit doppeltchromsaurem Kali und Schwefelsäure.

Nicht uninteressant und an dieser Stelle jedenfalls zu erwähnen ist, dass bereits vor Jahren ein Schüler Liebig's:

1) Buhl, Ueber Coma diabeticum. Zeitschrift für Biologie. Bd. XV. Sep.-Abdruck.

Guckelberger¹⁾, bei Behandlung von Casein mit Braunstein und Schwefelsäure einen Körper erhalten hat, der offenbar Aceton war. Auf Seite 48 seiner Abhandlung beschreibt er den Körper mit der Titelschrift: „Aldehyd der Metacetonsäure²⁾“ (?) folgendermassen: Es war eine farblose, angenehm ätherartig riechende Flüssigkeit von 0,79 specifischem Gewicht bei $+ 15^{\circ} \text{C.}$ ³⁾; sie mischte sich mit Wasser, Alkohol und Aether in allen Verhältnissen, verhielt sich gegen Pflanzenfarben neutral, an der Luft wurde sie nur langsam sauer, ziemlich rasch dagegen bei Berührung mit Platinschwarz; Kalilauge bewirkte keine durch das Gesicht wahrnehmbare Veränderung; mit salpetersaurem Silberoxyd konnte kein Metallspiegel erhalten werden.

Die Flüssigkeit fing bei 40°C. an zu siedeten, der Siedepunkt stieg aber rasch bis auf 50° ; über 50° erhöhte er sich nur sehr langsam bis auf 70°C. , über 70°C. stieg er wieder rascher an. Die Verbrennungen der Substanz mit Kupferoxyd gaben nun folgende Werthe:

	Die zwischen $55-60^{\circ} \text{C.}$ übergehende Flüssig- keit lieferte:		Die zwischen $60-70^{\circ} \text{C.}$ übergehende Flüssig- keit lieferte:		Aceton verlangt:
	I.	II.	I.	II.	
Kohlenstoff	61,96	61,84	62,03	62,33	62,07
Wasserstoff	10,42	10,37	10,48	10,79	10,34
Sauerstoff	27,62	27,79	27,29	26,88	27,59

Ich glaube die Analyse I. und II. der bei $55-60^{\circ} \text{C.}$ über-

1) Gustav Guckelberger, Ueber einige flüchtige Zersetzungsproducte des Albumins, Fibrins, Caseins und des Leims durch Manganhypoxyd und Chromsäure, unter Mitwirkung von Schwefelsäure. Ann. der Chemie und Pharmacie. 1847. Bd. 64. S. 39.

2) Anmerk.: So wurde damals die Propionsäure genannt.

3) Anmerk.: Nach Kopp beträgt das specifische Gewicht des Acetons bei $+ 13,9^{\circ} \text{C.}$ 0,79945.

gehenden Flüssigkeit geben Anhaltspunkte genug, dass wirklich Aceton vorhanden war; es kommt aber noch hinzu, dass auch das Resultat einer Dampfdichtebestimmung, und zwar 2,0105, während Aceton 2,008 verlangt, für die Anwesenheit dieser Substanz spricht.

Wenn ich mir erlaubte, diese, wie es scheint, in Vergessenheit gerathene Arbeit ausführlicher zu besprechen, so geschah dies hauptsächlich im Hinblick darauf, dass bei unseren gegenwärtigen Kenntnissen über das Auftreten von Aceton im Harn, wie ich später noch zeigen werde, gerade diese Beobachtungen ein erhöhtes Interesse erheischen.

Von den weiteren Eigenschaften des Acetons ist zu erwähnen, dass es relativ leicht zersetzlich ist; bei Behandeln mit Chromsäure, sowie oxydirenden Substanzen überhaupt entsteht Essigsäure und Ameisensäure. Bei Stehen unter Aetzkali, wie es scheint zum Theile auch bei Behandlung mit Pottasche, bilden sich Condensationsproducte, Mesityloxyd etc.

Von den übrigen Eigenschaften des Acetons sollen nur jene hier ausführlicher besprochen werden, deren wir uns zum Nachweise des Acetons in den Secreten bedienen.

Dasselbe hat die Eigenschaft, mit Jod und Kali in Verbindung gebracht, Jodoform zu liefern. Dieselbe Reaction tritt auch auf, wenn man statt einer wässerigen Jodkaliumlösung sich alkoholischer Jodlösung oder Jod-Ammonium und Ammoniak [Gunning¹⁾] bedient.

Es nimmt ferner Aceton mit Natriumnitroprussidlösung und Kali- oder Natronlauge versetzt, eine rasch verblassende purpurrothe Färbung an, die auf Zusatz von Essigsäure

1) Gunning bei Bardy, Journal de Pharmacie et de Chimie. Juillet 1881. Série V. Bd. IV. p. 30. (Communication particulière.)

wieder erscheint, resp. in ein Dunkelpurpurroth übergeht. Wichtig ist die Eigenschaft des Acetons, Quecksilberoxyd zu lösen; auf diesem Verhalten beruht die Probe von Reynold¹⁾.

Bayer und Drewsen²⁾ haben dann auf ein bis jetzt unbekanntes Verhalten des Acetons hingewiesen, welches gegenwärtig auch zum Nachweis des Acetons benutzt wird; dasselbe liefert nämlich mit Orthonitrobenzaldehyd in alkalischer Lösung Indigo. Von weiteren Verbindungen sind vor allem für die vorliegende Frage von Wichtigkeit die Eigenschaft, mit Natriumbisulfit^{3, 4)} eine krystallinische Verbindung einzugehen; dieselbe besteht aus Blättchen, welche unter dem Mikroskop betrachtet, mit Cholestearin grosse Aehnlichkeit haben; sie sind leicht in Wasser, schwer in Alkohol löslich; bei Kochen mit Sodalösung kann man aus dieser Verbindung wieder Aceton gewinnen. Die Formel derselben ist $C_3H_6O, NaHSO_3$.

Die Verbindung hat für unsere vorliegenden Fragen einige Bedeutung, weil sie eine einfache und zweckmässige Methode zum exacten Nachweise des aus Harn gewonnenen Acetons, auf Darstellung dieses Körpers beruht.

1) J. Emerson Reynold's chem. News 23, 217. 1871. Auszug: Zeitschrift für Chemie. Neue Folge. VII. Bd. 1871. S. 254. Untersuchungen über eine neue Gruppe von Colloidsubstanzen, welche Quecksilber und gewisse Glieder der Reihe der Fettsäure (Ketone) enthalten.

2) Adolf Bayer und Viggo Drewsen, Darstellung von Indigo-blau aus Orthonitrobenzaldehyd. Berichte der Deutschen chem. Gesellschaft. Jahrg. XV. 1883. S. 2856.

3) Limpricht, Verbindungen der Acetone mit zweifach schwefelsauren Alkalien. Annalen f. Chemie u. Pharm. 1855. Bd. 93. S. 238.

4) Städeler, Untersuchungen über das Aceton. Annalen für Chemie u. Pharm. 1859. Bd. III. S. 277.

III. Darstellung des Acetons aus Harn.

Da der Harn stets nur relativ geringe Mengen Aceton enthält, muss man, falls es gelingen soll, Aceton aus demselben zu isoliren, nach und nach grosse Mengen Harns der Destillation unterwerfen.

Ich selbst habe circa 300 Liter Fieberharn verarbeitet und aus diesen eben soviel reines Aceton gewonnen, um den analytischen Nachweis liefern zu können, dass es wirklich sich um Aceton handelt. Was die Methode der Darstellung betrifft, so empfehle ich für diesen Zweck, den Harn ohne Zusatz von Säure in Destillationskolben von Glas oder Metall von möglichst grossem Durchmesser abzudestilliren und zwar die Destillation so lange fortzusetzen, als eine Probe des Destillats noch deutlich die Lieben'sche Jodoformprobe giebt. Der Zusatz von Säure wird hauptsächlich deshalb unterlassen, um das Uebergehen von Phenolen zu vermeiden, welche die Reindarstellung des Productes erschweren.

Die Destillationen der auf Aceton zu untersuchenden Nierensecrete werden durch längere Zeit fortgesetzt, bis man eine grössere Menge Destillats erhalten hat, dann werden die Destillate vereinigt und neuerdings destillirt, nachdem man sie vorher, um sie von dem mit übergangenen kohlensauren Ammoniak zu befreien, mit etwas Schwefelsäure schwach angesäuert hat.

Schliesslich, wenn die Flüssigkeit nicht mehr als einen Liter beträgt, wird sie der Destillation mit Hilfe der Linne-mann-Glinsky'schen Dephlegmatoren unterworfen, wodurch es leicht gelingt, den unter 100° C. siedenden Antheil vom Wasser zu trennen.

Gewöhnlich enthält der unter 100° C. übergehende Antheil noch etwas kohlen-saures Ammoniak, das man am zweckmässigsten durch Zusatz von etwas Citronensäure oder Weinsäure vor der neuerlichen Destillation bindet.

Ich erhielt aus circa 300 Liter Harn in meinen Versuchen auf diese Weise zwei von einander verschiedene, unter 100° C. siedende farblose Flüssigkeiten und einen rothen öligen Körper, der im Destillationsgefäss zurückblieb.

Von diesen drei Körpern gaben die zwei flüchtigen die Jodoformreaction, das rothe Oel dagegen zeigte sie nur in so schwachem Maasse, dass sie hier noch einem kleinen Rest flüchtiger Substanz zugeschrieben werden konnte. Der leichter flüchtige der zwei fraglichen Körper siedete constant bei 55,8° C. und besass den Geruch reinen Acetons; eine Spur desselben schied auf Zusatz von Jodkalium und Natronlauge sofort Jodoform ab; mit einer concentrirten Lösung von saurem schwefligsaurem Natron gab die Flüssigkeit einen krystallinischen Niederschlag in cholesterinähnlichen Blättchen. Von dieser letzt erwähnten Verbindung wurde behufs der Analyse eine grössere Menge in der Weise dargestellt, dass ein Ueberschuss an Bisulfit vermieden, der Niederschlag nach einiger Zeit abfiltrirt, scharf abgepresst und über Schwefelsäure und Aetzkali getrocknet wurde.

Von dem Salz wurden beim Verdunsten über Schwefelsäure und Glühen aus:

I. 0,4430 Grm. erhalten 0,1959 Grm. $\text{Na}_2\text{SO}_4 = 0,06346$ Grm.
= 14,31 pCt. Na,

II. aus 0,4616 Grm. erhalten 0,2041 Grm. $\text{Na}_2\text{SO}_4 =$
0,06617 Grm. = 14,32 pCt. Na.

0,4576 Grm. gaben nach Oxydation mit chlorsaurem

Kali und Salzsäure 0,6572 Grm. $\text{BaSO}_4 = 0,1804$ Grm.
 $= 39,42$ pCt. SO_2 .

Aceton-Natriumbisulphit verlangt:

$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$, NaHSO_3 14,20 pCt. Na und 39,51 pCt. SO_2 .

Es kann somit keinem Zweifel unterliegen, dass die fragliche Substanz wirklich Aceton war. Zu erwähnen habe ich noch, dass von derselben 6,3 Grm. erhalten wurden, wobei bemerkt wird, dass vorläufige Versuche, bei welchen ein Theil des rectificirten Destillats durch Chlorcalcium und Pottasche entwässert wurde, die aber kein Resultat erzielten, und zu der weiteren Untersuchung auch keine Verwendung fanden, nicht unerhebliche Verluste an Destillat und somit auch an Aceton verursachten, woraus wohl die geringe Menge des erhaltenen Acetons hinreichend erklärt wird. Ich möchte deshalb für weitere Versuche die Anwendung von Entwässerungsmitteln nicht empfehlen, sondern die Destillation und Trennung mit Hilfe des Linnemann-Glinsky'schen Apparates vorziehen.

Die zweite Flüssigkeit, 2,2 Grm. im Ganzen, ging zwischen 73° und 76° C. über, roch nach Aceton, gab in kleiner Menge mit Jod-Jodkalium und Natronlauge sofort einen Niederschlag von Jodoform und schied auf Zusatz von concentrirter Lösung von Natronbisulphit ganz allmählig erst einen krystallinischen, später einen gelatinösen Niederschlag ab, welcher abgepresst und, wie der aus Aceton erhaltene, getrocknet, die Jodoformreaction nicht mehr gab. Aus 0,2467 Grm. des Niederschlages wurden 0,2267 Na_2SO_4 , also 0,07344 Grm. oder 29,77 pCt. Na erhalten, während die dem Aceton-Natriumbisulfit entsprechende Verbindung des nächst höheren Ketons, des Aethyl-Methylketons nur 13,07 pCt. Na erfordert. Der Niederschlag bestand wahr-

scheinlich aus einem Gemenge von neutralem und saurem schwefligsaurem Natrium, von welchem das eine 36,51, das andere 22,12 pCt. Na enthält; er enthielt demnach kein Aceton, sowie überhaupt kein Keton.

Als ein Theil der Flüssigkeit nach der Vorschrift von Berthelot¹⁾ mit Benzoylchlorid behandelt wurde, trat der Geruch nach Benzoësäureäther deutlich hervor, während der nach Aceton nun verdeckt war. Ich habe mich überzeugt, dass reines Aceton bei der Berthelot'schen Alkoholprobe nicht mit Alkohol verwechselt werden kann. Ich habe geglaubt, eben weil diese Reaction positiv ausfiel, dass es sich um Alkohol gehandelt hat; gegenwärtig bin ich aber von dieser Ansicht abgekommen, da ausser dieser, wenig verlässlichen Reaction kein einziges Moment dafür spricht, dass wirklich Alkohol vorhanden war. Der Umstand, dass ich ganz ohne Anwendung von Entwässerungsmitteln gearbeitet habe, spricht vielmehr dafür, dass es sich um ein Gemenge von Aceton und Wasser gehandelt hat. Unter dieser Annahme wird es begreiflich, dass diese letzte Fraction vielmehr wegen einer Beimengung von Wasser als von Alkohol einen höheren Siedepunkt gezeigt hat als das Aceton. Durch diese Annahme wird auch leichter verständlich, warum die Fraction nicht die Acetonverbindung gegeben hat, als wenn das Aceton durch Alkohol verdünnt gewesen wäre. Wäre die Verdünnung durch Alkohol erfolgt, so konnte nur sehr wenig Aceton zugegen sein, denn sonst hätte das Acetonsalz ausfallen müssen; das war denn auch der Grund, weshalb ich früher annahm, dass die zweite Fraction nur wenig Aceton enthalten habe.

1) Berthelot, Chemisches Centralblatt. 1871. S. 584.

Aber die Annahme ist deshalb nicht haltbar, weil die Trennung von der letzten Fraction durch Destillation erfolgte, wobei eine Trennung des Gesamtdestillates in Aceton und Nicht-Aceton nicht möglich war, da die geringe Menge der zur Verfügung stehenden Substanz (2,2 Grm.) eine Wiederholung der Fractionirung nicht gestattete. Es muss daher auch die zweite Fraction reich an Aceton gewesen sein. Dann wird auch verständlich, warum der Siedepunkt der acetonreichen, aber wasserhältigen Fraction soweit höher liegen konnte als der des Acetons.

IV. Ueber den qualitativen Nachweis von Aceton im Harn.

Zunächst ist zu bemerken, dass der Harn stets nur relativ geringe Mengen von Aceton enthält; dem entsprechend ist es nöthig, sich zum Nachweise des Acetons im Harn sehr empfindlicher Proben zu bedienen. Weiterhin aber kommt auch in Betracht, dass Fehlerquellen, welche aus Anwendung dieser, vielleicht sonst sehr verlässlichen Methoden für Harn oder Harndestillat entspringen, nach Möglichkeit eliminirt werden müssen. Von diesem Gesichtspunkte aus ist der Werth der für den Harn verwendbaren Proben zu beurtheilen. Dieselben lassen sich in 2 Gruppen theilen:

1. solche, welche mit Harn direct ausgeführt werden können,
2. jene, die blos mit Harndestillat ein brauchbares Resultat geben.

Jene Proben, die sich mit Harn direct ausführen lassen, genügen nur für eine vorläufige Orientirung, da sie nur

dann ein unzweifelhaftes Resultat ergeben, wenn der Harn sehr reich an Aceton ist. Der Nachweis jedoch von Spuren von Aceton oder einer geringen Vermehrung der Aceton-ausscheidung wird uns bei dieser Art der Untersuchung mit Sicherheit niemals gelingen.

Für den Harn direct lässt sich am besten die Probe von Legal¹⁾ verwenden. Dieselbe wird am zweckmässigsten in folgender Weise ausgeführt²⁾: Man versetzt den Harn im Reagenzglase mit einigen Tropfen frisch bereiteter Nitroprussidnatriumlösung und fügt dann starke ca. 30 pCt. Natronhydrathältige Lauge hinzu, bis zum Auftreten deutlich alkalischer Reaction. Wenn die anfänglich auftretende Purpurfärbung zu gelb verblasst ist, lässt man 2—3 Tropfen concentrirter Essigsäure hinzufließen, so jedoch, dass die Säure nicht mit der ganzen Probe sich mischt. An der Berührungsschichte beider Flüssigkeiten tritt dann eine carmoisinrothe, bei Anwesenheit von grossen Mengen Aceton eine dunkelpurpurrothe Färbung auf, welche bei längerem Stehen in eine braun-grüne Farbe übergeht.

Le Nobel³⁾ hat für denselben Zweck auch eine Modification der Legal'schen Probe empfohlen, bei welcher statt des Kali oder Natron Ammoniak verwendet wird.

Diese Probe giebt mit sehr concentrirten Harnen wegen der Mächtigkeit des entstehenden Niederschlages ein un-

1) Legal, Ueber eine neue Acetonreaction und deren Verwendbarkeit zur Harnuntersuchung. Breslauer ärztliche Zeitschrift. 1883. No. 3 und 4.

2) v. Jaksch, Weitere Beobachtungen über Acetonurie. Zeitschrift f. klin. Med. 1884. Bd. 8. Heft 1.

3) Le Nobel, Over hat opsoren en voorkomen von Aceton en annverwante stoffen in de urine. Nederlandsch Tydschrift voor Geneeskunde. Jahrg. 1883. Separatabzug.

brauchbares Resultat und ist nur verwendbar für sehr verdünnte Harne.

Eine weitere Probe, welche sich für den Harn direct anwenden lässt, die aber der Legal'schen an Empfindlichkeit nachsteht, beruht auf der von Bayer¹⁾ und Drewsen entdeckten Eigenschaft des Acetons mit Orthonitrobenzaldehyd in alkalischer Lösung Indigo zu liefern²⁾ (siehe oben).

Penzoldt³⁾ hat diese Probe für den Nachweis von Aceton und zwar im Harndestillat verwendet.

Für die Ausführung mit Harn direct empfiehlt sich zunächst etwas Orthonitrobenzaldehyd in heissem Wasser zu lösen, die Flüssigkeit dann rasch abzukühlen, wobei sich Aldehyd als weisser milchiger Niederschlag ausscheidet, dann einige Cubikcentimeter des zu prüfenden Harns hinzuzufügen und mit Kalilauge alkalisch zu machen.

Falls, wie bereits erwähnt, der Harn sehr reich an Aceton ist, so färbt sich allmählig die Flüssigkeit immer intensiver gelb, dann leicht grün und nach 24—48 Stunden kann man am Boden des Reagenzglases einzelne blaue Schollen constatiren, die, unter das Mikroskop gebracht, sich als Indigokrystalle charakterisiren.

Rascher kommt man zum Ziele, wenn man die Probe mit Chloroform ausschüttelt, es nimmt dann diese Flüssigkeit, indem sie das gebildete Indigo löst, eine blaue Farbe an.

Zum Nachweise von Aceton im Harn direct lässt sich

1) A. Bayer und V. Drewsen, l. c.

2) Anmerk.: Auch Brenztraubensäure, Acetophenon und Aldehyd liefern unter diesen Verhältnissen Indigo.

3) Penzoldt, Beiträge zur Lehre von der Acetonurie und von verwandten Erscheinungen. Deutsches Archiv für klinische Med. 1884. Bd. XXXIV. S. 127.

allenfalls auch noch die weiter unten zu besprechende Jodoformprobe von Lieben sich verwenden. Doch giebt gerade mit Harn direct diese Probe keine verlässlichen Resultate.

Für einen exacten Nachweis von Aceton, desgleichen auch für den Nachweis von geringen Mengen Acetons oder gar der später abzuhandelnden physiologischen Acetonurie, ist es, wie bereits erwähnt, unbedingt nothwendig, den Harn der Destillation zu unterziehen. Zweckmässig ist es, zunächst durch einige vorläufige Proben, am besten mit der Methode von Legal, den Harn zu prüfen und dann 300—600 Ccm. nach Zusatz von Säure, am besten von etwas Salzsäure oder Schwefelsäure, der Destillation zu unterwerfen, die grössere Menge, wenn er sich arm an Aceton erwiesen hat, und umgekehrt. Der Zusatz von Säure hat blos den Zweck, das Ueberschäumen beim Aufkochen und weiter den Uebergang von Ammoniak möglichst zu verhindern.

Enthält nämlich das Harndestillat kohlensaures Ammoniak, wie es immer der Fall ist, wenn man normalsaure, oder gar alkalische Harne destillirt, so bildet sich in denselben bei Ausführung der Lieben'schen Probe auf Zusatz von Jodkalium und Natronlauge ein schwarzer Niederschlag von Jod-Stickstoff, welcher auf Zusatz von noch mehr Natron wieder schwindet¹⁾). Hat man dem Harn blos soviel Säure zugesetzt, dass das Destillat schwach sauer reagirt, so ist dieses stets farblos; ist aber dem Harne vor dem Destilliren ein grosser Ueberschuss an Säure hinzugefügt worden, z. B. $\frac{1}{3}$ Volumen der concentrirten Salzsäure, so

1) Anmerk.: Aetzammoniak verhält sich ebenso; Schwefelammonium scheidet dabei noch Schwefel ab, der sich aber nicht mit Jodoform verwechseln lässt.

hat das Destillat eine röthliche Farbe und lässt bei mehrwöchentlichem Stehen einen amorphen rothen Körper fallen, der auf dem Platinblech mit hell leuchtender Flamme ohne Hinterlassung von Asche verbrennt und in Aether mit rubinrother Farbe löslich ist. Weiter muss erwähnt werden (siehe unten), dass ein grosser Ueberschuss von Säure zu vermeiden ist, weil er nicht unerhebliche Verluste an Aceton herbeiführt. Mit dem unter den oben erwähnten Cautelen erhaltenen Destillate werden dann die Acetonproben ausgeführt, welche ich nun beschreiben will.

1. Die Lieben'sche Jodoformprobe.

Einige Cubikcentimeter des Harndestillates werden mit Kalilauge versetzt und Jod-Jodkaliumlösung hinzugefügt; falls die Probe auch nur 0,01 Mgrm. Aceton enthält, tritt nach 1—3 Minuten sofort ein intensiver, gelb gefärbter, nach Jodoform riechender Niederschlag auf. Jedoch auch noch viel geringere Mengen Acetons, sogar 0,0001 Mgrm. liefern allerdings erst bei längerem Stehen Jodoform. Der Niederschlag verflüchtigt sich beim Erhitzen mit den Wasserdämpfen und an den Wänden des Reagenzgefässes scheiden sich dann gelbliche Plättchen aus, die, unter das Mikroskop gebracht, die diesem Körper eigene Form (sechseckige Tafeln) zeigen; bisweilen aber, insbesondere, wenn die Menge des ausgeschiedenen Jodoforms sehr gering ist, kann es sich ereignen, dass derselbe undeutlich krystallinisch oder amorph ist, dann gelingt es sofort, indem man am Objectträger etwas von der Substanz in alkoholfreiem Aether auflöst, beim Verdampfen des Aethers die charakteristischen Jodoformkrystalle zu erhalten. Sollte man in einem speciellen Falle noch Zweifel hegen, ob es sich wirklich um Jodoform handelt, oder hat man viel-

leicht alkoholfreien Aether nicht zur Hand, so empfiehlt sich die Anwendung der Probe auf Jodoform, welche Vitali¹⁾ vorgeschlagen hat. Der mit der Lieben'schen Probe erhaltene Niederschlag wird mit einem Körnchen kaustischen Alkali und etwas Thymol erhitzt, worauf beim Schmelzen des Thymols das Product eine violette Farbe annimmt. Diese farbige Substanz, welche sich bildet, ist in Alkohol löslich und geht bei Säurezusatz in Scharlachroth über.

Ich habe mich durch eine Reihe von Versuchen überzeugt, dass die Probe für den Nachweis von geringen Mengen Jodoform brauchbar ist.

Die Lieben'sche Probe ist — wie ich noch zeigen werde — von allen zum Nachweise verwendeten die empfindlichste; doch leidet sie an dem nicht zu bestreitenden Nachtheil, dass sie vieldeutig ist, indem, wie ich bereits erwähnte (siehe Lieben, l. c.), es eine grosse Anzahl von Körpern giebt, welche, in dieser Weise behandelt, Jodoform liefern.

Für den Nachweis aber von Aceton im Harn ist dies insofern von geringem Belang, als von allen diesen Körpern bis jetzt nur ein einziger, und zwar der Alkohol im Harn durch Lieben sicher nachgewiesen wurde; aber auch dieser Körper, wie aus der Untersuchung des genannten Autors hervorgeht, tritt erst nach Aufnahme von grossen Alkoholmengen im Harne auf; andererseits aber ist die Jodoformprobe für Alkohol viel weniger empfindlich, als für Aceton; so habe ich gefunden, dass 7,5 Mgrm. Alkohol erst nach 6—8 Stunden einen sehr geringen Niederschlag von Jodoform liefern, während bei Anwesenheit von nur 0,01 Mgrm.

1) Vitali. Sulla Ricera dell Acetone nelle urine. Rivista di Chimica med. et form. No. 1. Separatabdruck.

Aceton — wie oben erwähnt — nach 1—3 Minuten bei grösseren Mengen sofort ein intensiver Niederschlag von Jodoform auftritt; bei der grellen Differenz in der Schärfe der Reaction für Aceton und Alkohol ist daher die Gefahr einer Verwechslung dieser Körper sehr gering und bin ich nicht der Ansicht, dass man bei der Harnuntersuchung wegen dieses Nachtheiles von der äusserst empfindlichen und einfachen Lieben'schen Jodoformprobe Abstand nehmen soll.

2. Die Jodoformprobe nach Gunning¹⁾.

Gunning verwendet statt des Natron oder Kali Ammoniak und statt Jodkaliumlösung alkoholische Jodtinctur; mit gleichem Erfolge lässt sich auch eine Lösung von Jod in Jodammonium (le Nobel) verwenden. Ich möchte nach einer Reihe von Versuchen, welche ich gemacht habe, die Ausführung der Probe in der letzt angegebenen Weise am meisten empfehlen. In diesen Modificationen der Probe liefert nämlich der Alkohol weder mit Jodtinctur, noch mit Jodammonium Jodoform. Bei der Ausführung der Probe entsteht zunächst ein schwarzer Niederschlag von Jodstickstoff, und wenn Aceton vorhanden ist, auch von Jodoform. Nimmt man das Jodoform nicht neben dem Jodstickstoff wahr, so lässt man die Probe stehen. Der Jodstickstoff zersetzt sich dabei und der schwarze Niederschlag verschwindet; hat die Probe Aceton enthalten, so tritt jetzt der charakteristische gelbe Jodoformniederschlag deutlich zu Tage. Der gebildete Jodstickstoff verschwindet desto rascher, je reicher die Probe an Aceton ist; enthält sie nur wenig von diesen Körpern, so ist häufig auch nach 24 stündigem Stehen der schwarze,

1) Gunning, l. c.

aus Jodstickstoff gebildete Niederschlag noch nicht verschwunden und über demselben sieht man dann den charakteristischen gelben, aus Jodoform bestehenden Niederschlag.

Der Nachtheil nun, den diese Probe mit sich führt, ist, dass, wie bereits erwähnt, wenn wenig Aceton vorhanden ist, der gebildete Jodstickstoff nur langsam schwindet und deshalb erst nach 24 Stunden geringe Mengen von Aceton nachgewiesen werden können. Bemerkenswerth ist noch, dass nach einigen Versuchen¹⁾, die ich gemacht habe, auch Aldehyd unter diesen Umständen kein Jodoform lieferte. Weiterhin hat sich deshalb diese Reaction sehr brauchbar erwiesen bei der Untersuchung von Gährungsflüssigkeiten und Gährungsdestillaten auf Aceton. — Ich möchte der Anwendung dieser Probe das Wort sprechen für jene Fälle, in denen man Grund hat anzunehmen, dass vielleicht nach Darreichung von grösseren Mengen Alkohol dieser Körper in das Harndestillat übergegangen sein könnte.

3. Die Probe von Reynolds.

Sie beruht auf der bereits beschriebenen Eigenschaft des Acetons, Quecksilberoxyd zu lösen.

Gunning richtete dieses Verhalten zum Nachweis von Aceton ein.

Man führt die Probe folgendermassen zweckmässig aus: Man fällt Quecksilberoxyd mit einem Ueberschuss von alkoholischer Kalilauge, fügt der Mischung die auf Aceton zu prüfende Flüssigkeit zu und sucht im Filtrate das gelöste Queck-

1) Das Material zu diesen Versuchen verdanke ich Herrn Professor Lieben, welchem ich an dieser Stelle dafür meinen besten Dank ausspreche.

silberoxyd durch Schichten mit Schwefelammonium oder durch Zusatz von Zinnchlorür bei stark saurer Reaction auf; ich habe beobachtet, dass die Prüfung mit Schwefelammonium empfindlicher und verlässlicher ist als mit Zinnchlorür. Mit dieser Probe lässt sich noch 0,01 Mgrm. Aceton im Harndestillat schnell und sicher nachweisen, und ich möchte deshalb diese Probe nebst der Probe von Lieben zum Nachweis von Aceton im Harndestillat am meisten empfehlen; zu bemerken ist übrigens noch, dass auch diese Probe eindeutig ist, indem, wie ich mich überzeugte, dem Acetaldehyd die Eigenschaft zukommt, Quecksilberoxyd ohne Reduction, und zwar in grosser Menge, zu lösen.

4. Die Probe nach Legal.

Sie wird genau so ausgeführt mit Harndestillat wie mit Harn direct. Man kann mit dieser Probe noch 0,8 Mgrm. Aceton nachweisen. Jedoch möchte ich gerade für das Harndestillat diese Probe weniger empfehlen, da in das Destillat auch Phenole und insbesondere aber das normale Phenol des Harns, das Paracresol, übergeht und dasselbe mit Nitropussidnatrium Reactionen giebt, welche zu einer Verwechslung mit Aceton führen können. Versetzt man nämlich eine wässrige Lösung von Paracresol mit Nitropussidnatrium und fügt Kalilauge hinzu, so nimmt das Flüssigkeitsgemisch zunächst eine rothgelbe Färbung an, die auf Essigsäurezusatz in hellrosa übergeht.

5. Die Modification der Probe von Legal nach le Nobel.

Auch sie wird mit Harndestillat genau in derselben Weise ausgeführt, wie die Probe von Legal, und in ihrer

Empfindlichkeit steht sie der Probe von Legal fast gleich. Auch von ihr gilt in noch höherem Grade als von der Probe von Legal, dass ihre Anwendung zur Verwechslung mit Paracresol Veranlassung geben kann. Einige Beispiele mögen das erläutern. So habe ich einen Fall von Morbillen beobachtet, wo am dritten Tage nach der Entfieberung die Proben nach Legal und Nobel mit Harn direct ausblieben; desgleichen gab das Harndestillat bei der Prüfung mit den Reactionen von Lieben, Gunning und Legal ein negatives Resultat, und trotzdem traten die Proben von Legal und Nobel sehr intensiv auf; genau dasselbe Verhalten beobachtete ich bei Harnen, welche von zwei Kranken mit pleuritischen Exsudaten stammten, dann bei je einem Kranken mit einem Herzfehler, Diabetis mellitus, Carcinom der Gallenblase, Tabes dorsalis und Magencarcinom. Der Harn enthielt nach dem Resultate der Proben von Lieben, Reynolds und Gunning nur Spuren von Aceton, während die Proben von Legal und le Nobel so intensiv ausfielen, dass sie auf die Anwesenheit von grossen Mengen dieses Körpers schliessen liessen. Ich bin der Meinung, dass das Auftreten dieser Reactionen in diesen speciellen Fällen mit der Anwesenheit von Aceton im Harne in keinem Zusammenhange stand.

6. Die Indigoprobe nach Penzoldt.

Auch diese Probe ist bereits beschrieben worden; sie wird mit Harndestillat genau in derselben Weise ausgeführt, wie mit Harn direct; so schön und elegant diese Probe ist, so steht sie doch wegen ihrer geringen Empfindlichkeit (man kann höchstens 1,6 Mgrm. Aceton mit dieser Probe nachweisen) allen übrigen Proben weit nach; ist

das Harndestillat sehr reich an Aceton, was man an dem Auftreten eines intensiven Niederschlages bei Anwendung der Jodoformproben sofort erkennt, so kann allerdings diese Probe als weitere Bestätigung dienen, dass es sich wirklich um Aceton handelt.

Schliesslich füge ich nun eine kleine Tabelle an, aus welcher man die Empfindlichkeit der hier besprochenen Proben deutlich ersieht. Ich habe dieselben auf ihre Empfindlichkeit in der Weise geprüft, dass ich sie immer auf gleiche Volumen Acetonlösung von bestimmtem Gehalt anwandte. Die Acetonlösung war bereitet durch Verdünnen einer genau abgewogenen Menge chemisch reinen Acetons mit Wasser, so dass ich zunächst eine Lösung mit 2 Grm. Aceton im Liter erhielt. Aus dieser Lösung habe ich mir dann solche von geringerem Acetongehalt durch entsprechendes Verdünnen hergestellt. Um bei allen Proben möglichst gleichartige Bedingungen einzuhalten, habe ich ausserdem die in den einzelnen Fällen erforderlichen Reagentien gleichfalls immer in gleicher Menge und gleicher Concentration angewendet, nachdem ich mich durch entsprechende Vorversuche darüber unterrichtet hatte, welche Verhältnisse für den positiven Ausfall der Proben die geeignetsten waren.

Aus den angeführten Zahlen ergibt sich, dass von allen Acetonproben die Lieben'sche die grösste Empfindlichkeit besitzt, indem sich mittelst derselben noch 0,01 Mgrm. Aceton sofort erkennen lässt; aber auch bei noch viel geringeren Mengen — 0,001 und 0,0001 Mgrm. — versagt sie nicht, wenn die Jodoformabscheidung dabei auch nur sehr langsam verläuft. Ihr zunächst stehen die Proben von Gunning und von Reynolds, welche beide noch 0,01 Mgrm. Aceton anzeigen. Jod, Jodkalium, Jod, Jodammonium und Jodtinctur verhielten

Tabelle I.

Menge des Acetons.	Lieben.	Reynolds.	Gunning.	Legal.	le Nobel.	Penzoldt.
0,0001 Mgrm.	Positiv; nach 24 Stunden einzelne Jodoformkrystalle	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ
0,001 Mgrm.	Positiv; nach 24 Stunden minimale Trübung	?	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ
0,1 Mgrm.	Positiv; intensiver Jodoformniederschlag nach 2 bis 5 Minuten	Positiv	Positiv; nach 24 Stunden auf dem Jodstickstoffniederschlag einzelne Jodoformkrystalle	?	Negativ	Negativ
0,8 Mgrm.	Positiv; sehr intensiver, sofort sich bildender Niederschlag	Positiv	Positiv; der gebildete Jodstickstoff löst sich in 24 Stunden dann sehr intensiv	Kaum ausgesprochen	Sehr intensiv	Negativ
1,6 Mgrm.	Positiv; do.	Positiv	Positiv; Niederschlag löst sich nach 1 Stunde	Positiv	Positiv	Positiv

sich bei der Gunning'schen Reaction in dieser Hinsicht gleich. Die Probe von Gunning erschwert insofern die Bestimmung der unteren Grenze, als der Jodstickstoff nur sehr langsam, selbst in 24 Stunden nicht vollständig verschwindet. Bei weitem minder empfindlich sind die Reactionen von Legal und le Nobel, bei welchen die untere Grenze zwischen 0,8 und 0,1 Mgrm. liegt, aber 0,8 näher als 0,1. Penzoldts' Indigoprobe nimmt in dieser Reihe die letzte Stelle ein, da sie schon versagt, wenn die Acetomenge weniger als 1,6 Mgrm. beträgt.

Ich möchte deshalb empfehlen, für den Nachweis von Aceton im Harndestillat sich stets 1. der Lieben'schen, 2. der Reynolds'schen Probe, 3. der Modification der Lieben'schen Probe von Gunning zu bedienen; fallen diese drei Proben positiv aus, so enthält der Harn bestimmt Aceton.

Ich habe weiter eine Anzahl von Versuchen gemacht, um mich zu überzeugen, inwieweit das für andere Zwecke bereits mit gutem Erfolge in die Harnchemie eingeführte Phenylhydracin sich eventuell für den Nachweis von Aceton im Harn und im Harndestillate verwenden lässt. Bekanntlich gehen die Acetone, wie Emil Fischer¹⁾ lehrte, mit dem salzsauren Phenylhydracin Verbindungen ein, welche in der Form von Oelen auftreten; es war nun naheliegend, diese Reaction auch für den Harn anzuwenden und zu versuchen, ob es vielleicht gelingt, auch aus Harn solche Verbindungen des salzsauren Phenylhydracins mit Aceton zu erhalten; die Versuche ergaben, wie ich hier kurz erwähnen will, ein negatives Resultat; erst wenn der Harn enorm

1) Emil Fischer, Berliner chemische Berichte. 17. Bd. S. 572.

reich an Aceton ist, gelingt es, einige wenige Tropfen dieser Verbindung aus dem Harn auszuschcheiden.

Ich habe noch eine Probe für Aceton zu besprechen, die in neuester Zeit Vitali¹⁾ angegeben hat. Er hat gefunden, dass eine Flüssigkeit, die nicht zu geringe Mengen Alkohol oder Aceton enthält, bei Schütteln mit caustischem Kali und Schwefelkohlenstoff eine gelbliche Farbe annimmt; setzt man dann dem Gemisch einen Tropfen einer Lösung von neutralem molybdänsauren Ammoniak hinzu und soviel verdünnte Schwefelsäure, bis die Flüssigkeit schwach sauer reagirt, so sieht man plötzlich eine röthlich violette Farbe eintreten.

Wenn man neuerdings Schwefelkohlenstoff hinzusetzt und schüttelt, so wird die roth violette Substanz vom Schwefelkohlenstoff aufgenommen.

Aldehyd soll sich anders verhalten als Aceton und Alkohol und unter diesen Verhältnissen eine grün-blaue Farbe geben.

Ich habe diese Angaben nachgeprüft und gefunden, dass allerdings der Alkohol sich so verhält, wie Vitali angegeben; jedoch gelingt die Probe erst bei Gegenwart relativ grosser Mengen Alkohol. Dagegen kann ich die Angabe für chemisch reines Aceton, desgleichen auch für Aceton, welches in dem Harndestillat sich findet, nicht bestätigen, sondern ich fand, dass sich solche Lösungen genau so verhalten, wie Lösungen von Aldehyd, und unter diesen Verhältnissen eine grünblaue Farbe annehmen.

Die Probe ist in dieser Farbennüance für Aceton empfindlicher als für Alkohol, steht jedoch sonst allen hier ge-

1) Vitali, l. c.

schilderten Methoden an Empfindlichkeit nach; dieses und ihre Vieldeutigkeit empfehlen sie zur Ausführung im Harndestillat nicht.

V. Quantitativer Nachweis des Acetons.

Zum quantitativen Nachweis des Acetons im Harn war es nöthig eine Methode auszuarbeiten, die es erlaubte, auch die relativ geringen Mengen Aceton, welche im Harn vorkommen, zu bestimmen. Ich habe zu diesem Zwecke ein Verfahren ausfindig gemacht, nach welchem das Aceton photometrisch bestimmt werden kann.

Das Princip der Methode besteht darin, dass alles Aceton aus dem Harndestillate durch Zusatz von Natronlauge und Jod-Jodkalium ausgefällt, und die dabei entstehende Trübung der in einer Acetonlösung von bekanntem Gehalt erzeugten Trübung in gleich dicker Schicht durch Verdünnen der einen oder anderen Probe mit Wasser gleich gemacht wird.

Zu diesem Zwecke stellte ich mir aus käuflichem Aceton durch Entwässern über Chlorkalcium und mehrmaliges Rectificiren reines Aceton dar, aus welchem ich durch Verdünnen mit Wasser Lösungen von verschiedener Concentration herstellte. Vorläufige Versuche mit diesen Lösungen ergaben, dass sich bei einem Gehalte der Lösung von 0,25 Grm. Aceton im Liter der entstandene Jodoformniederschlag am besten zum Vergleiche mit dem aus Harndestillation erhaltenen eignet. Es ergab sich weiter, dass in Proben von gleichem Gehalt an Aceton nur dann die Trübungen gleich stark ausfallen:

1. wenn man Proben von gleichem Alter vergleicht,

sie also zu gleicher Zeit anstellt. Die grösste Intensität der Trübung tritt nach ca. 4—5 Minuten ein, dieselbe nimmt dann, indem das Jodoform körnig wird, wieder ab und bleibt nach $\frac{1}{4}$ Stunde stationär;

2. wenn man die Reagentien (Natronlauge und Jod-Jodkaliumlösung) beiden Proben in derselben Reihenfolge hinzusetzt; dabei ist es gleichgültig, ob man zuerst Natronlauge oder zuerst Jod-Jodkaliumlösung zufügt; es muss jedoch, wie bemerkt, in der zweiten Probe dieselbe Reihenfolge wie in der ersten beibehalten werden;

3. empfiehlt es sich, die Proben sofort gut zu mischen;

4. müssen bei der optischen Vergleichung die Niederschläge in beiden Proben gleich gut suspendirt sein.

Zahlreiche Versuche mit Lösungen reinen Acetons von verschiedener Concentration ergaben, dass solche die gleiche Menge Acetons enthaltenden Proben auch die gleiche Intensität der Trübung zeigten.

Der Grad der Genauigkeit, mit welcher das Aceton auf diese Weise bestimmt werden kann, ist aus den nachstehenden Zahlen ersichtlich; sie wurden erhalten durch die Untersuchung von künstlich hergestellten Lösungen, deren Gehalt an Aceton mir unbekannt war:

Grm. Aceton im Liter:	Im Mittel gefunden:
0,00025	0,000251
0,00050	0,000530
0,00075	0,000754
0,0025	0,002625
0,05	0,048990

Beide Reihen zeigen eine genügende Uebereinstimmung und lassen die photometrische Acetonbestimmung als brauchbar erscheinen. Vor der Anwendung dieser Methode auf

die Bestimmung des Acetons in Harndestillaten wurde noch ermittelt: 1) wie viel von einer bestimmten normalem Harn zugesetzten Menge Aceton wieder gefunden wird; 2) welchen Einfluss das Destilliren mit Säure auf die Resultate der Acetonbestimmung hat.

Die Versuche wurden in der Weise angestellt, dass von 100 Ccm. desselben Harns, die eine mit einer bestimmten Menge Aceton, beide aber ausserdem mit je 3 Ccm. Salzsäure versetzt und destillirt wurden. In beiden Destillaten bestimmte ich den Gehalt an Aceton. Die Differenz zwischen den bei Zusatz und ohne Zusatz von Aceton erhaltenen Zahlen ergab die Menge des gefundenen Acetons. Uebrigens wurden von beiderlei Harnproben die Bestimmungen paarweise ausgeführt.

	Aceton zugesetzt Liter	Aceton gefunden	
		einzeln	im Mittel
I.	0,025	{0,0287} {0,0263}	0,0275
II.	0,015	{0,0152} {0,0145}	0,0149
III.	0,005	{0,00488} {0,00529}	0,0051

Es ergibt sich hieraus, dass der Zusatz kleiner Mengen Säure zu dem Harn keinen Einfluss auf die Bestimmung des Acetons ausübt.

Es wurden ferner 75 Ccm. normalen Harns mit 0,025 Grm. Aceton versetzt und 25 Ccm. concentrirte Salzsäure zugefügt; die Bestimmungen des Acetons in diesem Falle ergaben folgende Zahlen:

Aceton	
zugesetzt	gefunden
0,025	0,01380
0,025	0,01417
0,025	0,01360

Dieser Versuch ergibt, dass bei einem grossen Ueberschuss an Säure Aceton der Bestimmung entgeht, in dem vorliegenden Falle ungefähr die Hälfte.

Ich habe ferner Harn von bestimmtem Acetongehalt in einem geschlossenen Gefässe faulen lassen, und nachdem er drei Wochen der spontanen Gährung ausgesetzt war, das Aceton quantitativ bestimmt. Es ergab sich:

Aceton	
vor der Fäulniss:	nach der Fäulniss:
0,060 Grm.	0,061 Grm.

Es geht also daraus hervor, dass bei der Harnfäulniss die Acetonmenge keine wesentliche Veränderung erleidet. Dieser Befund ist insofern von Bedeutung, als es schwer ist, den Harn immer ganz frisch zu den Bestimmungen verwenden zu können.

Bevor ich zur Beschreibung der Ausführung der Methode übergehe, ist noch zu erwähnen, dass ebenso wie ein grosser Ueberschuss von Säure, durch welchen Acetonverluste herbeigeführt werden, auch das Uebergehen von Ammoniak in das Destillat vermieden werden muss, weil sonst bei der Anstellung der Probe, wie schon oben erwähnt, Jodstickstoff entsteht. Dieser Körper lässt sich zwar durch Natronlauge wieder zum Verschwinden bringen, aber abgesehen davon, dass man das Volumen der einen Probe in unerwünschter Weise verdünnen muss, bleibt man bei der Gegenwart einer anderen trübenden Substanz als Jodoform in der Flüssigkeit leicht im Zweifel, ob der Jodstickstoff bis auf die letzte Spur entfernt ist.

Die Bestimmungen wurden in folgender Weise ausgeführt:

Je 100 Ccm. des zu untersuchenden Harns wurden, wenn er schon sauer reagirte, mit höchstens 3 Ccm. con-

centrirter Salzsäure versetzt, alkalischer vorher bis zur normal sauren Reaction angesäuert. Das Destillat solchen Harns giebt dann bei der Probe höchstens Spuren Jodstickstoff.

Die Destillation wurde vorgenommen in sogenannten Fractionirkölbehen, bei welchen das Ansatzrohr an den Hals des Kölbchens angeschmolzen ist. Die Kölbchen brauchen bei vorsichtiger Destillation nicht mehr als 0,25 Liter zu fassen. Von der Flüssigkeit wurde möglichst viel, 90 Ccm. und darüber abdestillirt und das Destillat auf 100 Ccm. aufgefüllt. Ein aliquoter Theil desselben, gewöhnlich 5 Ccm., wurde in einen parallelwandigen Glastrog von ca. 30 Ccm. Fassungsraum gefüllt und mit 3 Ccm. einer Zehntel-Normal-Jod-Jodkaliumlösung und 2 Ccm. Natronlauge mittlerer Concentration — auf alle Fälle genügende Mengen — versetzt; in einen zweiten gleichen Glastrog wurden 1—2 Ccm. Acetonlösung von bekanntem Gehalt, am zweckmässigsten 0,25 Grm. im Liter, gebracht, ebensoviel Jod-Jodkaliumlösung und Natronlauge, wie bei der ersten Probe zugefügt, beide Proben durch Rühren mit Hartgummistäbchen sofort gut gemischt und $\frac{1}{4}$ Stunde stehen gelassen. Die Trübungen in beiden aufgerührten Flüssigkeiten lassen sich am besten vergleichen, wenn man bei gleichmässiger Beleuchtung der Tröge unter Abblendung alles anderen Lichtes durch die Flüssigkeiten nach einem scharf begrenzten schwarzen Gegenstand blickt. Es wurden deshalb die Tröge vor einen aus Hartgummi bestehenden breiten Rahmen gestellt, in welchem ein dünner, schwarzer Faden horizontal ausgespannt war. Hinter dem Rahmen wurde ein Milchglasspiegel in der Weise angebracht, dass die Lichtstrahlen senkrecht auf den Rahmen resp. die Tröge einfielen. Die eine oder die andere in den Trögen befindliche Flüssigkeit wurde nun mit

gemessenen Mengen Wasser so weit verdünnt, bis die Intensität der Trübung in der aufgerührten Flüssigkeit, sowohl bei Einstellung auf den inneren Rand des Rahmens, als auf das Fadenkreuz, auch beim Wechsel der Aufstellung der Tröge von rechts nach links und vice versa in beiden Trögen gleich stark erschien.

Zu bemerken ist, dass man von der Farbennuance der Flüssigkeit ganz abzusehen und nur den Unterschied der mehr oder minder deutlichen Sichtbarkeit des Rahmens und des Fadenkreuzes zu beachten hat, wobei, wenn ich mich des Ausdrucks bedienen darf, die Sichtbarkeit des Rahmens als grobe, die des Fadenkreuzes als feine Einstellung dient.

Jeder solcher Bestimmung des Acetons im Harndestillate ist es zweckmässig, eine vorläufige Probe im Reagenzglaschen vorzuschicken; ist die erhaltene Trübung sehr stark, so dass auch bei einer Verdünnung von 5 Ccm. Harndestillat auf 30 Ccm. — dem Fassungsraum der Tröge — ein Sichtbarwerden von Rahmen und Fadenkreuz nicht zu erwarten ist, so muss das Harndestillat vorher entsprechend verdünnt werden. Zu erwähnen ist noch, dass in allen Fällen, wo die Menge des erhaltenen Harns es überhaupt erlaubt, es sich empfiehlt, stets 2 Proben von je 100 Ccm. Harn über zu destilliren. Ergeben die Bestimmungen gut stimmende Zahlen, so wird aus diesen das Mittel gezogen und daraus die in der Tagesmenge Harn vorhandene Menge des Acetons berechnet. Ist dies nicht der Fall, so müssen mit jeder Probe mehrere Bestimmungen ausgeführt und daraus dann die Mittelwerthe zur Berechnung verwendet werden. Man ist jedoch blos in der ersten Zeit der Anwendung der Methode genöthigt, mehr als zwei Bestimmungen auszuführen; nach Einübung in dieselbe erhält

man immer in beiden Proben genügend übereinstimmende Zahlen.

Berechnung: Der Gehalt des Harns an Aceton wurde nach folgender Formel berechnet:

$$X = \frac{A \times V}{V'}, \text{ in welcher}$$

X = die Menge des Acetons im verwandten Volumen des Harns,

A = die Menge des in der Vergleichsprobe enthaltenen Acetons in Gramm.,

V = das Gesamtvolumen der Flüssigkeit im Trog mit dem Harndestillat,

V' = das Gesamtvolumen der Vergleichsprobe.

Ein Beispiel dürfte die Berechnung am besten erklären:

Es ist das Destillat von 100 Ccm. (Typhus-)Harn auf 100 Ccm. aufgefüllt und von diesem sind 5 Ccm. mit 2 Ccm. Natronlauge und 3 Ccm. Jod-Jodkaliumlösung versetzt worden; das Gesamtvolumen V beträgt also 10 Ccm. Ferner wurde von einer Acetonlösung mit 0,25 Grm. im Liter (= A) 1 Ccm. in gleicher Weise mit 2 Ccm. Natronlauge und 3 Ccm. Jodkaliumlösung versetzt. Nachdem beide Mischungen $\frac{1}{4}$ Stunde gestanden haben, und wieder aufgerührt worden sind, erscheint die zweite Probe trüber als die erste; um in beiden Proben die Trübung gleich zu machen, müssen zu der Probe mit der zugemessenen Acetomenge noch 2,1 Ccm. Wasser gesetzt werden. Das Gesamtvolumen der Flüssigkeit dieser Probe = V' beträgt demnach 8,1 Ccm. Es enthalten somit die 5 Ccm. Harndestillat

$$\frac{0,00025 \times 10}{8,1} = 0,00030863 \text{ Grm. Aceton, 100 Ccm.}$$

Harndestillat oder — da das Volumen des Harndestillats

dem des destillirten Harns gleich gemacht wurde — 100 Ccm. Harn 0,00617 Grm. Aceton.

Es kann geschehen, dass die zweite Probe zu stark verdünnt wurde; in diesem Falle ist es erforderlich, auch der ersten Probe noch Wasser zuzusetzen, um in beiden Proben die Trübung gleich zu machen. Dieses Volumen Wasser muss selbstverständlich dem ursprünglichen Volumen V zugezählt werden.

Wenn es nicht darauf ankommt, den Acetongehalt eines Harns genau zu bestimmen, sondern wenn man bloß zu wissen wünscht, ob der Harn mehr Aceton enthält, als normaler, so kann man sich leicht darüber Auskunft verschaffen. Man destillirt den fraglichen Harn in der angegebenen Weise, verwendet die ersten Tropfen des Destillats zur Jodoform-Reaction und vergleicht diese Probe mit einer ebenso aus normalem Harn erhaltenen. Bei einem auch nur einigermaßen stärkeren Gehalt des fraglichen Harns an Aceton ist die stärkere Trübung dieser Probe unverkennbar. Es bedarf übrigens keiner grossen Erfahrung über das Verhalten des normalen Harns bei dieser Reaction, um die unmittelbare Vergleichung mit dem Destillat normalen Harns entbehren zu können.

VI. Ueber das Auftreten von Aceton im Organismus unter physiologischen Verhältnissen.

1. Im Blute, in den Fäces und den Exhalationen.

Bereits in der älteren Literatur über diesen Gegenstand finden sich Angaben, welche den Schluss gestatten, dass flüchtige, Aceton oder Aldehyd ähnliche Körper in den Or-

ganen von Thieren sich vorfinden. So hat Hudson Ford¹⁾ eine Reihe sehr sorgfältiger Beobachtungen angestellt, um den Nachweis zu erbringen, dass die Organe von Thieren Alkohol enthalten. Er wurde bei diesen Studien von der Ansicht geleitet, dass, weil nach Regnault's Angabe verschiedene Albuminate (Muskel, Eiweiss, Leim u. s. w.) den Zucker in Alkohol und Kohlensäure spalten, es auch möglich wäre, dass im lebenden Organismus der Zucker eine gleiche Umgestaltung erfahren könne.

Zu diesem Zwecke unterwarf derselbe Blut, Lunge und Leber der Destillation und stiess bei seinen Untersuchungen auf einen vor dem Sieden übergehenden flüchtigen Körper, den er als ein Acetal oder Aldehyd anzusehen geneigt ist. Nach unseren heutigen Kenntnissen ist es nicht unwahrscheinlich, dass vielleicht dieser Aldehyd ein Keton und zwar Aceton war.

Rajewsky²⁾ giebt an, dass er aus Kaninchen- und Hundegehirn, von Thieren, denen er keinen Alkohol verabreicht hatte, nicht unbedeutende Mengen Jodoform liefernder Substanz erhielt; auch aus frischer Hunde- und Pferdeleber konnte er durch Destillation solche Körper abscheiden. Er beobachtete, dass anscheinend die Menge des den Thieren verabreichten Alkohols auf die Intensität der Jodoformreaction ohne allen Einfluss war. Da Rajewsky — wie erwähnt — auch aus ganz normalen Geweben, diese Reaction

1) Hudson Ford, Ueber das normale Vorkommen von Alkohol im Blute. Journal of the Elliot Soc. of Nat. Hist. Vol. I. Article II. p. 43—99. — Charleston, 1859, citirt nach einem Auszug in Schmidt's Jahrbuch. 1861. Bd. 112. S. 148.

2) Rajewsky, Ueber das Vorkommen von Alkohol im Organismus. Pflüger's Archiv. Bd. XI. S. 122. 1875.

erhielt, so schliesst er daraus, dass thierische Gewebe irgend welche Bestandtheile zeigen, die wie Alkohol und andere Stoffe bei Behandlung mit Kalilauge und Jod-Jodkalium Jodoform bilden.

Ich selbst habe mich im Laufe der letzten Jahre mit dieser Frage weiter beschäftigt und die Organe von zahlreichen gesunden Thieren (Kaninchen und Katzen) auf das Vorkommen von Aceton geprüft.

Ich ging dabei so vor, dass die Organe von Thieren, welche durch einen Stich in das Genick getödtet wurden, nach dem Tode zerschnitten, mit Wasser versetzt und in einem mit einer Glascapillare geschlossenen Destillationsapparat aufgekocht wurden. Zu diesen Versuchen verwendete ich Leber, Milz, Niere, Gehirn, Darm und Blut. Stets gelang es mir, in den ersten Tropfen des übergehenden Destillates eine geringe Menge von Jodoformkrystallen durch die Lieben'sche Jodoformprobe zu erhalten; insbesondere schien es, als ob die Leber reich an solcher, Jodoform bildender Substanz wäre. Durch mehrmalige Rectification der aus Leber gewonnenen Destillate bekam ich schliesslich eine Flüssigkeit, welche nicht nur die Lieben'sche Probe sehr intensiv gab, desgleichen die Jodoformprobe von Gunning, sondern auch die Eigenschaft hatte, frisch gefälltes Quecksilberoxyd zu lösen; ein Beweis mehr, dass dieser Jodoform liefernde Körper wahrscheinlich Aceton ist. Ich habe dann in einzelnen Fällen die Leber und die Nieren von Individuen, die an Krankheiten gestorben waren, welche erfahrungsgemäss nicht mit Acetonurie einhergehen, auf ihren Gehalt an Jodoform gebender Substanz untersucht und gefunden, dass auch diese einen solchen, die Lieben'sche Probe gebenden Körper enthalten. Desgleichen habe ich

beobachtet, dass im normalen Blute des Menschen und der Thiere derselbe Körper sich vorfindet.

Ich habe weiterhin die Fäces von normalen gesunden Menschen untersucht und die Ueberzeugung gewonnen, dass auch bei wochenlanger absoluter Abstinenz von Alkohol und alkoholischen Getränken in denselben Spuren von Jodoform liefernder Substanz zu finden sind.

Dasselbe Resultat ergab mir eine Reihe von Versuchen, welche ich mit den Exhalationen von gesunden Individuen ausgeführt habe, die gleichfalls durch Wochen keine Spur Alkohol bekommen hatten.

2. Ueber das Vorkommen von Aceton im normalen Harn.

In meiner ersten Publication¹⁾ habe ich bereits über diesen Gegenstand angegeben, dass man auch im normalen Menschenharn Spuren von Jodoform gebender Substanz findet. Ich habe damals in 12 Fällen die Harne von ganz gesunden Individuen untersucht und mich überzeugt, dass Aceton in solchen Harnen in Spuren vorkommt bis höchstens 0,01 Grm. in der Tagesmenge.

Legal²⁾ hat sich weiter mit der Frage der physiologischen Acetonurie beschäftigt.

Er unterwarf zu diesem Zwecke 25 Liter normalen Harns successive der fractionirten Destillation. Jedesmal wurde ein Drittel Liter abdestillirt und für gute Kühlung Sorge getragen. Bei der vierten Fraction wurden 210 Ccm.

1) Ueber Acetonurie. Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. VI. Heft 6. S. 554.

2) Legal, l. c. S. 12.

übergehen lassen und diese in eiskaltem Zustand mit Aether extrahirt, der Aether abgehoben und in einer auf Eis an kühlem Orte aufgestellten Schale der spontanen Verdunstung überlassen.

Der Rückstand ergab eine mässig intensive Nitroprussid-Reaction, woraus Legal schliesst, dass es sich wirklich um Aceton gehandelt hat.

Penzoldt¹⁾ hat 20 Liter normalen Harns der Destillation unterworfen. Er destillirte immer ca. 25 Ccm. vom Liter ab, so dass das Gesamtdestillat 500 Ccm. betrug. Die von dieser Flüssigkeit bei erneuerter Destillation zuerst übergehenden 2 Ccm. wurden zu den Proben benutzt und ergaben eine sehr deutliche Indigo- und eine eben solche Jodoformreaction.

Schliesslich hat auch le Nobel²⁾ einen, wie es scheint, sehr exacten Versuch gemacht, aus dem gleichfalls hervorgeht, dass der normale Harn Spuren von Aceton enthält.

Ich habe mich nun neuerdings mit der Frage der physiologischen Acetonurie beschäftigt und möchte hier die Resultate meiner Untersuchungen kurz anführen.

Zunächst habe ich mich durch eine Reihe von Versuchen an gesunden Individuen überzeugt, dass durch Darreichung sehr grosser Mengen Alkohol die im Harn ausgeschiedene Menge der Jodoform gebenden Substanz bisweilen eine, wie es scheint, geringe, durch Zahlen nicht ausdrückbare Steigerung erfährt; ob dies bedingt ist durch Uebergang von Alkohol in den Harn, scheint mir zweifel-

1) Penzoldt, l. c. S. 134.

2) le Nobel, Ueber einige neue chemische Eigenschaften des Acetons und verwandte Substanzen und deren Benutzung zur Lösung der Acetonuriefrage. Arch. f. exper. Pathol. XVIII. Bd. 1884. S. 17.

haft, da auch unter ganz anderen physiologischen Verhältnissen eine Steigerung der Ausfuhr Jodoform gebender Substanz auftritt. So beobachtete ich bei Individuen, die wochenlang keinen Tropfen Alkohol zu sich genommen hatten, als ich ihnen eine sehr reichliche, Eiweiss-haltige Nahrung verabfolgte, eine nicht unbeträchtliche Zunahme der Ausscheidung der Jodoform gebenden Substanz.

Von diesen Beobachtungen ausgehend, habe ich bei ganz normalen Kaninchen den Harn auf das Auftreten dieser Jodoform gebenden Substanz untersucht und gefunden, dass auch diese Thiere Spuren Jodoform gebender Substanz mit dem Harn entleeren; ich habe weiter diese Thiere mit Eieralbumin, in einer weiteren Versuchsreihe mit Pepton, in einer dritten mit Glycerin überfüttert, konnte mich aber von einer Vermehrung der Jodoform gebenden Substanz im Harn unter diesen Verhältnissen nicht überzeugen.

Es scheint demnach, als ob der thierische Organismus sich in dieser Beziehung anders verhalten würde, als der menschliche.

Um aber die Frage nach der physiologischen Acetonurie endgiltig zu entscheiden, habe ich im Laufe von 2 Jahren Harn von ganz gesunden Kaninchen gesammelt und nach und nach der Destillation unterzogen; die Menge des zu diesem Zwecke verarbeiteten Harns betrug ca. 80 Liter. Durch wiederholte Destillation, Rectification, Vereinigung der rectificirten Destillate erhielt ich einen halben Liter einer öligen Flüssigkeit, die sämtliche Reactionen des Acetons gab. Es wurde dann mit Hilfe des Linnemann-Glinsky'schen Apparates diese flüchtige, Jodoform liefernde Substanz von den wässerigen und öligen Antheilen getrennt. Sie ging genau bei 56° C. über, war wasserklar, lieferte

mit Natriumbisulfit eine krystallinische Verbindung in Cholestearin ähnlichen Plättchen und gab sämtliche Acetonreactionen.

Es kann nach diesem Verhalten wohl keinem Zweifel unterliegen, dass die flüchtige, Jodoform liefernde Substanz, die man aus Kaninchenharn isoliren kann, Aceton ist. Der Destillationsrückstand enthielt keine Jodoform liefernden Substanzen mehr.

Es wurden die gleichen Versuche mit 5 Liter Katzenharn unternommen; auch da erhielt ich schliesslich ein Destillat, welches sämtliche Acetonreactionen, sogar die Probe von Penzoldt deutlich gab; doch gelang es mir nicht, die flüchtige Substanz zu trennen und eine Siedepunktsbestimmung auszuführen; offenbar war die Menge derselben zu gering.

Um nun den gleichen Beweis auch für den menschlichen Urin beizubringen, habe ich Harn von vier Individuen, die an Affectionen litten, welche mit keiner Vermehrung der Acetonausscheidung einhergehen, der Destillation in vollständig mit Glascapillaren geschlossenen Apparaten, um Substanzverluste zu vermeiden, unterworfen.

Diese Individuen waren schon wochenlang vorher in meiner Beobachtung; sie bekamen während dieser Zeit keinen Alkohol, auch keine alkoholischen Getränke oder Medicamente (Tincturen etc.) und eine mässig reichliche Fleischkost.

Ich überzeugte mich vor dem Beginne des Versuches und zu wiederholten Malen im Verlaufe desselben, dass die ersten Tropfen Harndestillat blos einen sehr geringen, erst beim längeren Stehen der Probe auftretenden Jodoformniederschlag mit Jod-Jodkalium und Kalilauge geben; alle übrigen Acetonproben blieben negativ. Der Harn

enthielt also blos Spuren Jodoform gebender Substanz.

Es wurden nun 186 Liter dieses Harns unter Zusatz mässiger Mengen von Salzsäure der Destillation unterworfen; von je einem Liter 150—200 Cem. abdestillirt, die Destillate vereinigt, zu wiederholten Malen rectificirt und schliesslich bekam ich ungefähr einen Liter einer trüben, öligen Flüssigkeit. Dieselbe wurde neuerdings mit Hilfe der Linnemann-Glinsky'schen Dephlegmatoren rectificirt; bereits bei 55° C. war Tropfenbildung im Destillationsrohr bemerkbar, die Tropfen waren vollständig wasserklar, dann stieg das Thermometer rasch an und bei 80° C. begann, indem das Thermometer auf 100° C. hinaufschoss, eine ölige Substanz überzugehen.

Diese trübe, ölige Flüssigkeit zeigte in exquisiter Weise sämtliche Acetonreactionen; sie lieferte mit Orthonitrobenzaldehyd in alkalischer Lösung Indigo, löste Quecksilberoxyd, gab intensiv die Gunning'sche Jodoformprobe und noch in sehr verdünnter Lösung die Probe von Lieben; desgleichen trat auch Legal's Nitroprussidprobe positiv auf, worauf ich aber wegen der Anwesenheit der öligen Substanzen (Phenole) weniger Gewicht lege.

Durch wiederholte Rectification mit dem Dephlegmator gelang es mir, diese leichter siedende Substanz von dem öligen Körper zu trennen; dieselbe ging bei 56° C. über, war wasserklar, roch wie reines Aceton und gab mit Natriumbisulfit eine krystallinische Verbindung in Cholestearin ähnlichen Blättchen. Die Menge der Substanz war sehr gering, sie betrug höchstens 3—4 Cem.

Nach diesem Verhalten ist es wohl ausser Frage, dass die fragliche Substanz, welche aus Harnen ge-

wonnen wurde, die nur Spuren von Jodoform liefernder Substanz enthielten und die sich in dieser Beziehung wie Harn von gesunden Individuen verhielten, wirklich Aceton war.

Es erhellt aber aus diesen Versuchen noch eines und das ist, dass, wie es scheint, ausser Aceton andere flüchtige Jodoform liefernde Substanzen im Harn nicht vorkommen, indem nach Abdestilliren desselben das Thermometer rasch auf 100° C. stieg und die Phenole überdestillirten; es ist deshalb die Vermuthung anderer Autoren, dass etwa im normalen Harn mehrere Jodoform liefernde, flüchtige Substanzen vorhanden sind, durchaus unbegründet.

Auch in den Destillationsrückständen fand ich keine Jodoform liefernde Substanzen mehr vor, desgleichen blieben auch alle übrigen Acetonproben mit den Rückständen negativ.

Dagegen traten sowohl im Destillationsrückstand des Harns, als auch im Destillationsrückstand der rectificirten Destillate neuerdings Jodoform liefernde Körper auf, als ich diese Flüssigkeiten mit oxydirenden Substanzen behandelte.

Es scheinen demnach im normalen Harn flüchtige und nicht flüchtige Substanzen sich vorzufinden, die bei der Oxydation Aceton ähnliche Körper liefern. Ganz ähnliche Beobachtungen hat jüngst Pflückiger¹⁾ gemacht.

Präformirt jedoch ist, wie es scheint, nur eine flüchtige Substanz im Harn vorhanden, das Aceton.

Mit dem Nachweise, dass die Destillationsrückstände keine Jodoform liefernde Substanz vor Behandlung mit oxydirenden Substanzen enthalten, ist auch der einzig noch

1) Pflückiger, Untersuchungen über die Kupferoxyd reducirenden Substanzen des normalen Harns. Zeitschrift f. physiologische Chemie. IX. Bd. 3. Heft.

mögliche Einwand gegen die physiologische Acetonurie entkräftet, nämlich dass vielleicht noch andere, nicht flüchtige, Jodoform liefernde Körper im Harn sich vorfinden, und diese das Jodoform liefern.

Durch diese oben mitgetheilten Daten ist wohl die Thatsache, dass eine physiologische Acetonurie besteht, endgiltig entschieden; es berechtigt aber auch der Umstand, dass ich im normalen Harn nur Aceton und sonst keine weitere flüchtige Jodoform liefernde Substanz fand, zur Annahme, dass auch die aus dem Blute und den Geweben isolirten Jodoform liefernden Körper Aceton sind.

VII. Ueber das Vorkommen von Aceton in den Geweben, den Se- und Excreten unter pathologischen Verhältnissen.

1. In den Geweben.

In 6 Fällen habe ich Organe, und zwar die Leber, Milz und Niere auf ihren Acetongehalt, resp. auf Jodoform gebende Substanz untersucht von Individuen, die an Krankheiten gestorben waren, welche mit intensiven Fiebern einhergehen¹⁾. Regelmässig fand ich in den Destillaten solcher Organe Substanzen, welche sämtliche oben beschriebenen Acetonreactionen gaben.

2. Im Blute.

Dass im normalen Blute Jodoform liefernde Körper vorkommen, habe ich bereits besprochen; von dem an Fieber ergriffenen Organismus werden sie in zweifellos grösserer Menge ausgeschieden. So konnte ich, als ich Blut, welches

1) Das Material zu diesen Versuchen verdanke ich Herrn Professor Kundrat, dem ich hierfür meinen besten Dank ausspreche.

nicht fiebernden Kranken entnommen war, mit absolut Alkohol freiem Aether behandeln, in dem Aetherextract weder eine Jodoform bildende Substanz auffinden, noch gab der Aetherextract sonst eine der bekannten Acetonreactionen. Der Versuch fiel aber positiv aus, als ich ihn mit von Fieberkranken stammendem Blute wiederholte, und zwar gab ein solcher Aetherextract die Lieben'sche Probe, die Nitroprussid- und die Proben von le Nobel und Legal und löste frisch gefälltes Quecksilberoxyd. Im Destillate eines solchen Blutes traten dann alle Reactionen auf Aceton positiv auf, so dass wohl der Schluss erlaubt ist, dass das Fieberblut Aceton in grösserer Menge enthält. Es ist demnach die Annahme einer Acetonämie — wie ich später noch besprechen werde — nicht so ohne weiteres von der Hand zu weisen, wie es von einzelnen Autoren geschieht.

3. In den Exhalationen.

Rupstein¹⁾ sowie Deichmüller²⁾ haben gefunden, dass ein Jodoform gebender Körper in den Exhalationen mancher Diabetiker vorkommt. Ich habe ähnliche Versuche mit den Exhalationen fiebernder Kranker unternommen und mich überzeugt, dass es auch da gelingt, eine Substanz zu gewinnen, welche sich in ihrem chemischen Verhalten dem Aceton ähnlich verhält. Ich bin dabei so vorgegangen, dass ich fiebernde Kranke durch Müller'sche Ventile mehrere Stunden in eine in Eis gekühlte Flasche athmen liess, dann nach Beendigung des Versuches die Flasche mit wenigen Tropfen destillirten Wassers ausspülte und mit dem Spül-

1) Rupstein, Ueber das Auftreten von Aceton beim Diabetes mellitus. Centralblatt f. med. Wissensch. 1874. No. 55.

2) Deichmüller, Inaug.-Diss. Göttingen 1881. S. 18.

wasser die äusserst zuverlässigen Acetonproben von Lieben und Reynolds ausführte, da die Menge der erhaltenen Flüssigkeit nicht hinreichte, um sämtliche Acetonproben anzustellen; beide ergaben ein positives Resultat.

Ich habe im Ganzen 10 Fälle in dieser Weise untersucht, darunter 8 intensiv Fiebernde und 2 Diabetiker, besonders bei Pneumonikern mit hohem Fieber bekam ich sehr intensive Reactionen.

Die Schwierigkeiten jedoch, mit welchen eine solche Untersuchung verbunden ist, insbesondere aber die grossen Unannehmlichkeiten, welche eine solche Untersuchung für die Kranken mit sich bringt, zwangen mich, dieselbe früher abubrechen, als es für eine endgiltige Entscheidung dieser Frage wünschenswerth war.

Ob die flüchtige Substanz aus den Exhalationen, welche die Acetonreactionen giebt, wirklich Aceton ist, lässt sich so lange nicht mit absoluter Sicherheit entscheiden, als es nicht gelingt, sie zu isoliren.

So viel aber geht mit Bestimmtheit aus den Versuchen hervor, dass in den Exhalationen flüchtige Jodoform liefernde Substanzen vorkommen, und zwar in denen von fiebernden Kranken in grösserer Menge als bei Gesunden.

Jüngst hat auch le Nobel¹⁾ eine Mittheilung gemacht, aus der hervorzugehen scheint, dass in der Exspirationsluft von Diabetikern Aceton enthalten ist. Nehmen wir nun dazu, dass die Jodoform gebende Substanz des Harns in der That Aceton ist, so dürfte wohl genügender Grund vorhanden sein, anzunehmen, dass dieser Körper auch Aceton

1) le Nobel, Ueber die Jodoform liefernden Körper in der Exspirationsluft der Diabetiker. Centralblatt f. med. Wissensch. 1884. No. 24. S. 420.

ist, und dass unter pathologischen Verhältnissen das normaler Weise im Blute und vielleicht in den Exhalationen vorkommende Aceton vermehrt ist.

4. Ueber das Vorkommen von Aceton im Magen-
inhalte und in den Fäces.

A. Mageninhalt. Zur Untersuchung wurde theils das Erbrochene, theils jene Flüssigkeiten, welche dem Magen mittelst der Einführung von Sonden entnommen wurden, verwendet. Dieselben wurden, falls sie sauer reagirten, ohne, falls sie alkalisch reagirten, nach Säurezusatz der Destillation unterworfen; ich fand im Destillate eine Substanz, die man nach ihrem chemischen Verhalten als Aceton ansprechen kann. Allerdings darf auch hier das Auftreten der Lieben'schen Reaction wegen ihrer Vieldeutigkeit nicht für beweisend angesehen werden; nichtsdestoweniger spricht das positive Resultat mit den anderen Acetonreactionen, insbesondere aber mit der sehr verlässlichen Probe von Reynolds dafür, dass sich auch im Mageninhalt Aceton findet.

Ich habe im Ganzen 22 Fälle untersucht, eine Vermehrung jedoch der Aceton ähnlichen Substanzen entsprechend der vermehrten Ausscheidung von Aceton durch den Harn im Fieber in jenen Fällen, wo der untersuchte Mageninhalt von Individuen stammte, die an Fieber litten, nicht gefunden; es scheint überhaupt, dass das Aceton im Magen sich nur in sehr geringen Mengen findet, da blos die empfindlichsten Proben auf Aceton, nämlich die von Lieben, Reynolds und Gunning ein positives Resultat ergaben und ich auch mit der Lieben'schen Reaction niemals eine sehr erhebliche Jodoformfällung bekam.

Aus diesen Thatsachen kann man schliessen, dass im

Magen Spuren Aceton ähnlicher Substanzen gefunden werden. Diese Beobachtungen haben für unsere weiteren Betrachtungen über die Acetonurie insofern Interesse, als sie darauf hinweisen, dass sowohl unter normalen, als unter pathologischen Verhältnissen Aceton in erheblicher Menge im Magen nicht gebildet wird¹⁾.

Es scheint mir dies nicht unwichtig, da, wie die weiter unten anzuführenden Versuche beweisen, die tieferen Partien des Darmes ein anderes Verhalten zeigen.

B. Fäces. Um Aceton in den Fäces nachzuweisen, wurden dieselben möglichst bald nach ihrer Entleerung mit Wasser verrührt, falls sie alkalisch reagierten, mit etwas Säure versetzt und der Destillation unterworfen.

Mit dem Destillate wurden die Acetonproben ausgeführt. Es ergab sich dabei zunächst, dass die Fäces gesunder Menschen — wie bereits erwähnt — eine Substanz enthalten, welche mit Kalilauge und Jod-Jodkalium Jodoform liefert, ferner aber, dass bei gewissen Krankheiten, und zwar vorzüglich bei jenen, welche mit einer vermehrten Ausscheidung von Aceton durch den Harn einhergehen, z. B. in einem grossen Theil der Fäces, welche von Fieberkranken stammten, das Destillat nicht nur die Eigenschaft hatte, mit Kalilauge, sondern auch mit Ammoniak und Jodtinctur oder Jod-Ammonium Jodoform zu liefern, ausserdem aber auch die Acetonreaction nach Reynolds und Penzoldt ausnehmend deutlich zeigte.

Der positive Ausfall der Proben von Legal und le Nobel, welchem ich bei diesen Untersuchungen zu wieder-

1) Anmerk.: Auch Kussmaul, l. c., ist es nicht gelungen, aus 8 Pfund Mageninhalt Aceton zu isoliren.

holten Malen begegnete und die bei jeder einzelnen Untersuchung ebenso wie die übrigen Acetonproben ausgeführt wurden, kann hier wohl nicht als sichere Methode zum Nachweise des Acetons gelten. Denn einerseits kommen in den Fäces Phenole vor, die mit Nitroprussid eine ähnliche Reaction geben wie Aceton und andererseits ist es mir bei diesen Untersuchungen zu wiederholten Malen begegnet, dass die drei entscheidenden Proben schwach, ja die eine von Reynolds sogar negativ ausfiel mit Destillaten, welche die Nitroprussidproben stark gaben. Erwähnen will ich noch, dass der positive Ausfall der Lieben'schen Probe bei meinen Untersuchungen wohl kaum von Alkohol herrühren konnte, da die stets nebstbei ausgeführte, allerdings wenig verlässliche Probe auf Alkohol von Berthelot ein negatives Resultat ergab. Es ist überhaupt auffällig, wie selten sich nach dieser Reaction Alkohol in den Excrementen findet, auch in solchen Fällen, in welchen die Kranken grosse Mengen Weins bis 1200 Ccm. genossen hatten.

Bei diesen Untersuchungen war ein Zusammenhang zwischen vermehrtem Auftreten von Jodoform gebender Substanz und gewissen pathologischen Zuständen des Organismus unverkennbar. Doch war der Zusammenhang längst nicht so deutlich ausgesprochen, wie zwischen dem Fieber und der febrilen Acetonurie.

So bin ich im Laufe meiner Untersuchungen, die sich im Ganzen auf 50 Fälle erstreckten, bisweilen auf Fäces von hochfiebernden Kranken gestossen, die nur sehr geringe Mengen Aceton enthielten, wie dies zum Theil auch aus der meinen Beobachtungen über Acetonurie, welche ich in der Zeitschrift für klinische Medicin. VIII. Band. S. 115, publicirt habe, beigelegten Tabelle No. 4 ersichtlich ist.

Um sichere Anhaltspunkte zu gewinnen, ob die in den Fäces aufgefundenene Substanz wirklich Aceton sei, habe ich eine grössere Menge aus ca. 27 Kilo Fäces gewonnenes Destillat und zwar von solchen Fäces, die sich nach der Untersuchung mit der Lieben'schen Reaction als reich an Jodoform gebender Substanz erwiesen, durch wiederholtes Rectificiren cohibirt und es gelang mir schliesslich mit Hilfe der Linnemann-Glinsky'schen Dephlegmatoren, indem ich genau in der Weise vorging, wie ich es bei Darstellung des Acetons aus Harn beschrieben habe, aus den Fäces-Destillaten wenige Cubikcentimeter einer Flüssigkeit zu erhalten, welche bei 56° C. siedete, die sämmtliche Reactionen des Acetons gab und auch mit Natriumbisulfit sich zu einer krystallinischen Verbindung vereinigte. Die Substanz roch wie reines Aceton. Erwähnenswerth ist noch, dass, nachdem die oben beschriebene flüchtige Substanz abdestillirt war, das Thermometer rasch bis 80° C. stieg; es ging dann bei 100° C. eine Flüssigkeit über, welche sich nach den weiteren Versuchen zum grössten Theile als aus Phenol bestehend erwies.

Um irgend welche Analysen auszuführen, dazu reichte die erhaltene, kaum einen Cubikcentimeter betragende Menge reiner Substanz nicht hin; doch glaube ich, dass auch durch die oben angeführten Eigenschaften das Aceton hinreichend genau als solches charakterisirt ist und wir demnach das Vorkommen von Aceton in den Fäces als in der That gesichert anzunehmen haben.

Dass schliesslich im Harne, und zwar unter dem Einflusse verschiedener Processe, Aceton in bedeutend vermehrter Menge ausgeschieden wird, ist bereits früher für den Fiebersharn bei Besprechung der Darstellung des Acetons aus Harn bemerkt worden.

Bei dem besonderen klinischen Interesse, welches diese pathologischen Acetonurien beanspruchen, halte ich es für zweckmässig, sie gesondert zu behandeln.

VIII. Pathologische Acetonurien.

In den vorhergehenden Abschnitten glaube ich erwiesen zu haben, dass das Blut, desgleichen auch normale Gewebe, geringe Mengen Jodoform gebender Substanzen enthalten; desgleichen habe ich den bestimmten Nachweis erbracht, dass in der That Aceton einen Bestandtheil des normalen Harns bildet; die Menge des Acetons jedoch, die unter solchen physiologischen Verhältnissen ausgeschieden wird, ist relativ gering.

Unter dem Einflusse gewisser Krankheitsprocesse tritt eine Vermehrung der Acetonausscheidung durch den Harn auf und in solchen Fällen ist auch das Blut reicher an Aceton.

Es giebt nun eine Reihe von Krankheitsprocessen, welche mit einer vermehrten Acetonausfuhr einhergehen. Wir können sie in 3 Gruppen theilen:

I. Solche Processe, bei denen die Acetonausfuhr stets vermehrt ist;

II. solche, bei denen man nicht constant, sondern nur in einzelnen Fällen eine Vermehrung der Acetonausscheidung findet;

III. solche, bei denen die vermehrte Acetonausscheidung als Krankheit sui generis anzusehen ist.

Zu der I. Gruppe gehören alle Krankheitsprocesse, welche mit hohem continuirlichen Fieber einhergehen: die febrile Acetonurie.

Zu der II. Gruppe gehört:

1. Die diabetische Acetonurie;
2. die Acetonurie bei gewissen Carcinomformen, welche noch nicht zur Inanition geführt haben;
3. die Inanitionsacetonurie;
4. das Auftreten einer pathologischen Acetonausscheidung bei Psychosen, die mit hochgradigen Aufregungszuständen als maniakalischen Anfällen etc. einhergehen.

Als eine eigene III. Gruppe möchte ich jene Formen von pathologischer Acetonurie auffassen, deren Wesen uns vorläufig noch nicht genau bekannt ist und die bisweilen mit schweren Depressions-, häufiger mit schweren Reizsymptomen des Nervensystems einhergehen. Ich möchte auf Grund von experimentellen Untersuchungen, die ich an diesem Orte noch mittheilen werde, diese Formen definiren: als Fälle von Autointoxication, durch einen in dem menschlichen Organismus ablaufenden Process, als dessen Wesen die vermehrte Bildung und Ausscheidung von Aceton anzusehen ist und dessen Symptome durch die toxischen Wirkungen des Acetons hervorgerufen werden.

1. Die febrile Acetonurie.

Eine Vermehrung des Acetons im Harn, bei welcher die in der Tagesmenge Harn enthaltene Menge Aceton bis 0,5 Grm. betragen kann, kommt zu Stande bei hohem continuirlichen Fieber. Eine sich auf mehrere Hundert belauende Anzahl von Einzelbeobachtungen, unter denen sich viele quantitative Bestimmungen befinden, hat mir ausnahmslos dieses Resultat ergeben.

1. Das Wesen des fieberhaften Processes ist dabei

ganz ohne Belang. Mag das hohe continuirliche Fieber in Gefolge von Pneumonie, von Typhus abdominalis, Typhus exanthematicus, Febris recurrens, Gelenkrheumatismus, Tuberculose, acuten Exanthemen, oder irgend welchen anderen fieberhaften Processen als Sepsis, Exsudaten u. s. w. auftreten: in allen diesen und anderen Fällen ist unter den angegebenen Bedingungen das Aceton im Harn erheblich vermehrt.

Die Fälle, aus deren Beobachtung der eben angeführte Satz abgeleitet ist, finden sich in folgenden Tabellen zusammengestellt:

Krankheitsprocess:	Zahl der Fälle:
Masern	10
Scharlach	8
Varicella	1
Typhus abdominalis	50
„ exanthematicus	3

II. Ta

No.	Krankheitsfall.	Temperatur			Aceton	
		Durchschnitt.	Maximum.	Minimum.	mit Harn direct.	
					Legal.	Nobel.
1.	Meningitis	39,2	40	38,5	intensiv	?
2.	Gesichtserysipel	39,5	40,6	38,2	wenig intensiv	?
	24 Stunden später	39,4	40,5	38	intensiv	?
3.	Gesichtserysipel	39,2	40	38,6	vorhanden	undeutlich
	24 Stunden später	38	38,5	36,4	negativ	negativ

Krankheitsprocesse:	Zahl der Fälle:
Pneumonien	12
Sepsis (hohes Fieber)	4
Gesichtserysipel	1
Acuter Gelenkrheumatismus	2
Tuberculose	20
Nephritis acuta (hohes Fieber)	1
Melanämie (hohes Fieber, terminale Pneumonie)	1

Da die Resultate der I. Tabelle nur durch die Lieben'sche Jodoformreaction gewonnen sind, füge ich eine weitere Tabelle bei (s. Tabelle II.), aus welcher ersichtlich ist, dass entsprechend ihrer Empfindlichkeit und den erwähnten Fehlern, welche einzelne dieser Proben mit sich führen, sich gleichfalls mit ihnen und in Uebereinstimmung mit der Probe von Lieben der Nachweis des Vorhandenseins der febrilen Acetonurie führen lässt.

belle.

proben					
mit Destillat.					
Lieben.	Gunning.	Reynolds.	Legal.	Nobel.	Penzoldt.
äusserst intensiv	äusserst intensiv	äusserst intensiv	äusserst intensiv	äusserst intensiv	—
do.	do.	intensiv	intensiv	intensiv	—
do.	intensiv	do.	do.	do.	—
do.	wenig intensiv	do.	sehr intensiv	sehr intensiv	—
vorhanden, stärker als normal	negativ	Spur	?	deutlich	—

No.	Krankheitsfall.	Temperatur			Aceton	
		Durchschnitt.	Maxim.	Minim.	mit Harn direct.	
					Legal.	Nobel.
	48 Stunden später	36,4	37,8	36,2	negativ	negativ
	3 Tage nach der Entfieberung	36,8	37	36,5	do.	?
4.	Myelitis acuta (hohes Fieber)	39,6	40,2	39	sehr intensiv	?
5.	Sepsis nach abgelaufenem Typhus abdominalis. remittirendes Fieber . . .	38	40,4	36,2	negativ	negativ
6.	Pneumonia lobaris sinistra .	39,7	40,9	38,4	vorhanden	?
	do.	39,4	40	38,7	sehr intensiv	intensiv
	do.	39,2	40,1	38,4	do.	negativ
	do.	37,2	38	36,5	?	?
7.	Typhus abdominalis	38,7	39,3	38,3	sehr intensiv	?
8.	Morbilli	38,7	39,7	38,2	äusserst intensiv	?
	do. am 1. fieberfreien Tag	36,4	36,8	36,5	negativ	negativ
	do. am 2. Tage nach der Entfieberung	.	36,5	36,4	do.	do.
9.	Pericarditis exsudativa. Tuberculos. pulmonum . . .	38,5	39,3	38	do.	do.
10.	Erysipelas faciei	39,4	40,1	38,8	intensiv	?

proben

mit Destillat.

Lieben.	Gunning.	Reynolds.	Legal.	Nobel.	Penzoldt.
wie im Destillat von normalem Harn	negativ	negativ	negativ	negativ	—
normal (vielleicht etwas stärker	?	do.	?	leichte Rosafärbung	—
äusserst intensiv	sehr intensiv	sehr intensiv	sehr intensiv	sehr intensiv	—
deutlich	negativ	vorhanden	negativ	vorhanden	—
äusserst intensiv	äusserst intensiv	äusserst intensiv	äusserst intensiv	äusserst intensiv	—
do.	do.	do.	do.	do.	—
do.	wenig deutlich	do.	do.	do.	—
etwas stärker als normal	?	vorhanden	vorhanden	vorhanden	—
äusserst intensiv	deutlich	do.	äusserst intensiv	äusserst intensiv	—
do.	äusserst intensiv	äusserst intensiv	do.	do.	—
intensiv	intensiv	intensiv	intensiv	intensiv	—
negativ	negativ	negativ	sehr intensiv	sehr intensiv	—
viel stärker als normal	schwach	vorhanden	äusserst intensiv	äusserst intensiv	—
sehr intensiv	sehr intensiv	sehr intensiv	sehr intensiv	sehr intensiv	—

Nr.	Krankheitsfall.	Temperatur			Aceton	
		Durchschnitt.	Maxim.	Minim.	mit Harn direct.	
					Legal.	Nobel.
11.	Typhus abdominalis . . .	40	40,3	39,6	äusserst intensiv	?
12.	Sepsis puerperalis	39	39,4	38,6	?	?
13.	Rheumatismus articul. acut.	39,1	39,5	38,7	?	negativ
14.	Pneumonia lobaris sinistra .	38,6	39,3	38,3	negativ	?
15.	Sepsis puerperalis	38,8	39,5	38,4	do.	negativ
16.	Tuberculosis (hohes Fieber)	38,7	39,2	38,5	vorhanden	do.
17.	Tuberculosis acuta membran. serosar.	39,3	39,6	39	do.	do.
18.	Rheumatismus articul. acut.	38,7	39,5	38,3	sehr intensiv	?
19.	Tubercul. pulmon. Degenerat. amyl. renum . . .	38,2	39,3	37,4	negativ	negativ
20.	Vitium cordis. Pneumonia lobul.	38,8	39,5	38,8	do.	do.
21.	Erysipelas faciei. Nephritis acuta	39,4	40	38,7	do.	do.
22.	Exsudatum pleurit. . . .	38	38,5	37,2	do.	?
23.	Tuberculosis pulmon. acut.	hohes Fieber			do.	?
24.	Typhus exanthemat. . . .	39,3	39,5	39	sehr schwach	?
25.	Morbilli	38,6	40,2	38,2	sehr deutlich	vorhanden
26.	Scarlatina	39,1	39,5	38,8	do.	sehr deutlich

proben

mit Destillat.

Lieben.	Gunning.	Reynolds.	Legal.	Nobel.	Penzoldt.
äusserst intensiv	äusserst intensiv (der schwarze Niederschlag löst sich sofort)	äusserst intensiv	äusserst intensiv	äusserst intensiv	—
mässig intensiv	deutlicher Jodoformniederschlag vorhanden	deutlich	?	sehr schwach positiv	—
sehr intensiv	vorhanden	sehr intensiv	vorhanden	vorhanden	—
starke Reaction	mässig	deutlich	mässig	mässig	—
mässig intensiv	deutlich	vorhanden	schwach	schwach	—
stärker als normal	vorhanden	do.	vorhanden	vorhanden	—
äusserst intensiv	äusserst intensiv	äusserst intensiv	äusserst intensiv	äusserst intensiv	—
intensiv	intensiv	intensiv	intensiv	intensiv	—
vorhanden	vorhanden	vorhanden	vorhanden	vorhanden	—
do.	do.	do.	do.	do.	—
sehr intensiv	sehr intensiv	vorhanden	sehr intensiv	sehr intensiv	—
do.	vorhanden	sehr intensiv	do.	do.	—
intensiv	do.	intensiv	intensiv	intensiv	negativ
sehr intensiv	vorhanden	sehr intensiv	sehr deutlich	sehr deutlich	do.
do.	sehr intensiv	do.	sehr intensiv	sehr intensiv	do.
äusserst intensiv	äusserst intensiv	äusserst intensiv	sehr deutlich	sehr deutlich	sehr intensiv

2. Pathologische Processe der verschiedensten Art sind dagegen in der Regel nicht von pathologischer Acetonurie begleitet, sobald sie fieberlos verlaufen. Ich habe in dieser Hinsicht mit negativem Resultat folgende Fälle untersucht:

Krankheitsprocess:	Zahl der Fälle:
Herzfehler	8
Perniciöse Anämie	3
Leukämie	3
Arthritis deformans	2
Hepatitis interstitialis	2
Carcinoma ventriculi	9
Catarrhus ventriculi chronicus	1
Nephritis acuta, ohne Fieber verlaufend	1
Nephritis chronica	4

III. T a

No.	Krankheitsfall.	Temperatur			Aceton	
		Durchschnitt.	Maximum.	Minimum.	mit Harn direct.	
					Legal.	Nobel.
1.	Hepatitis interstitial. chron.	36,5	37,1	35,9	?	negativ
2.	Carcinoma ventricul.	36,8	37,2	36,4	vorhanden	?
3.	Carcinoma uteri	36,4	37,6	36,2	negativ	negativ
4.	Nephritis acuta	37,2	37,7	36,5	do.	do.
5.	Exsudatum pleuritic. dextr.	36,7	38	36,4	do.	?
6.	Vitium cordis	.	.	.	do.	negativ
7.	Rheumatismus artic. acut.	37,2	37,6	36,5	do.	do.
8.	Vitium cordis		normal		do.	do.
9.	Syphilis universalis		do.		do.	do.
10.	Diabetes insipidus		do.		do.	do.
11.	Neuralgia nervi ischiadici .		do.		do.	do.

Krankheitsprocess:	Zahl der Fälle:
Tabes dorsalis	4
Sclerosis cerebrospinalis	2
Tumores cerebri	2
Myelitis chronica	1
Atrophia musculorum progressiva . . .	1
Arsenikvergiftung	2 (beide leicht)
Phosphorvergiftung	2 do.

Dieser Zusammenstellung füge ich eine weitere Reihe von Beobachtungen an, bei der sämmtliche, uns bis jetzt bekannten Acetonreactionen zur Verwendung kamen und durch welche die in der oben stehenden Tabelle enthaltenen Daten ergänzt und bekräftigt werden.

belle.

proben

mit Destillat.

Lieben.	Gunning.	Reynolds.	Legal.	Nobel.	Penzoldt.
etwas stärker als normal	negativ	negativ	negativ	schwach violett	—
vermehrt	vorhanden	vorhanden	vorhanden	vorhanden	—
normal	negativ	negativ	negativ	negativ	—
do.	do.	do.	do.	schwach rosaroth	—
negativ	do.	do.	sehr in- tensiv	sehr in- tensiv	—
do.	do.	do.	äusserst intensiv	äusserst intensiv	—
do.	do.	do.	negativ	vorhanden	—
normal	do.	do.	do.	schwach rosa	—
do.	do.	do.	do.	licht rosa	—
do.	do.	do.	do.	?	—
do.	do.	do.	do.	licht rosa	—

No.	Krankheitsfall.	Temperatur			Aceton	
		Durchschnitt.	Maximum.	Minimum.	mit Harn direct.	
					Legal.	Nobel.
12.	Tuberculose (ohne Fieber)	normal			negativ	negativ
13.	Exsudatum pleuritic. dextr.	37,2	38,6	37,2	do.	do.
14.	Carcinoma cystis felleae .	normal			do.	do.
15.	Exsudatum pleuritic. dextr.	37,2	37,6	37,2	do.	do.
16.	Tabes dorsalis	normal			do.	do.
17.	Erysipelas faciei 4 Tage nach der Entfieberung	do.			do.	do.
18.	Vitium cordis	do.			do.	do.
19.	Carcinoma ventriculi . . .	do.			do.	do.
20.	Carcinoma ventriculi . . .	do.			do.	do.
21.	Carcinoma ventriculi . . .	do.			do.	do.

Eine Anzahl quantitativer Bestimmungen bei afebrilem Verlaufe hatten dasselbe negative Ergebniss; die Acetonurie war bei ihnen entweder ganz normal, oder nur in völlig unwesentlicher Weise gesteigert.

Die nachstehende Tabelle umfasst überdies einige Processe, welche sich beim Bestehen von hohem, continuirlichem Fieber der allgemeinen Regel fügen, ein weiterer Beweis dafür, dass die Acetonurie in diesen Fällen nicht von bestimmten Krankheitsformen abhängt, sondern einzig und allein vom Fieber.

proben					
mit Destillat.					
Lieben.	Gunning.	Reynolds.	Legal.	Nobel.	Penzoldt.
normal	negativ	?	negativ	schwach rosa	—
etwas stärker als normal	?	gering	vorhanden	vorhanden	—
normal	negativ	negativ	äusserst intensiv	äusserst intensiv	—
do. *	do.	do.	vorhanden	vorhanden	
do.	do.	do.	do.	do.	negativ
negativ	do.	do.	?	schwach rosa	do.
do.	do.	do.	?	Spur	do.
normal	do.	do.	negativ	sehr gering (licht rosa)	do.
do.	do.	do.	intensiv	intensiv	do.
etwas stärker als normal	do.	do.	negativ	negativ	do.

	Harn in Ccm.	Aceton in Grm. pro die in 100 Ccm.	
1. Ischias	750	0,0044	0,0006
2. } Magencarcinom	450	0,013	0,0029
3. }	500	0,009	0,0018
4. Lymphatische Leukämie .	?	?	0,0004
5. Progress. Muskelatrophie	1500	0,009	0,0006
	1750	0,023	0,0013
6. Recurrens, in der fieber-	1750	0,018	0,0010
freien Periode	1500	0,012	0,0009
7. }	700	0,028	0,0040
8. } Pneumonia nach Ablauf	500	0,013	0,0026
9. } des Fiebers	350	0,0012	0,0003

	Harn in Cem.	Aceton in Grm. pro die in 100 Cem.	
10. Pneumonie mit fieberlosem Verlauf	770	0,0167	0,0022
11. Lungentuberculose ohne Fieber	400	0,0096	0,0024
12. Chronische Myelitis . .	750	0,0118	0,0016

3. In welch' innigem Zusammenhange die febrile Acetonurie mit dem gleichzeitigen Bestand von Fieber steht, und wie sie von dem das Fieber bedingenden Process völlig unabhängig ist, erläutern die nachstehend aufgezählten Fälle, in welchen entweder Recidive auftraten, oder sich im Verlaufe von afebrilen Krankheiten Fieber hinzugesellte.

a) In zwei Fällen von Typhus abdominalis, in welchen während des hohen, continuirlichen Fiebers sehr viel Aceton ausgeschieden wurde und die pathologische Acetonurie mit dem Abfall des Fiebers verschwunden war, traten Recidive auf, das eine von elftägiger, das andere von sechzehntägiger Dauer. In beiden Fällen setzte, nachdem das hohe continuirliche Fieber 48 Stunden gedauert hatte, die febrile Acetonurie wieder ein.

Eine Kranke überstand einen Typhus abdominalis und war am 24. Tage der Krankheit entfiebert; zugleich hörte die febrile Acetonurie auf. Nach 3 Tagen trat in Folge einer eitrigen Entzündung in der linken Mamma neuerdings hohes continuirliches Fieber ein, welches 36 Stunden anhielt, und wiederum war der Harn sehr reich an Aceton, die Acetonurie schwand mit der Entfieberung und stellte sich ein drittes Mal ein, als die Patientin ein Typhusrecidiv bekam.

b) Eine 33jährige Frau kam im April des Jahres 1881 mit den Symptomen einer Myelitis transversalis in der Höhe des Brustmarks in meine Beobachtung; nach den anamnesti-

schen Daten und dem Befunde in anderen Organen wurde die Diagnose auf Syphilis des Rückenmarkes gestellt. Trotz einer energischen antisyphilitischen Behandlung wichen die Symptome nicht, es trat Decubitus mit hohem, continuirlichen Fieber auf und eine Pneumonie machte endlich dem traurigen Dasein der Patientin ein Ende. Der Harn wurde zu wiederholten Malen, als die Kranke nicht fieberte, auf die Anwesenheit von Aceton untersucht und gab stets nur eine sehr schwache Jodoformreaction. Während der fieberhaften Periode der Krankheit aber war der Harn sehr reich an Aceton.

c) Der folgende Fall betrifft einen 24jährigen Mann, welcher an Leukämie litt. Dieser Krankheitsprocess an und für sich bedingt, wie ich oben gezeigt habe, keine Vermehrung der Acetonausscheidung, und auch in diesem Falle fand sich nur eine sehr schwache Jodoformreaction; als der Kranke eine linksseitige Pneumonie acquirirte und stark fieberte, constatirte ich das Auftreten einer sehr beträchtlichen Acetonurie.

d) Als weiterer Beleg diene ein Fall von acuter Nephritis, der mit hohem continuirlichen Fieber einherging und bei dem ich eine sehr beträchtliche Acetonurie constatirte, während die fieberlos verlaufenden Fälle derselben Krankheit keine Vermehrung der Acetonausscheidung zeigten.

e) Ferner führe ich noch zwei Beobachtungen von Tuberculose an, in welchen, so lange niedriges Fieber bestand, auch die ausgeschiedene Acetonmenge eine geringe war, als aber — wie in beiden Fällen die Section ergab — durch den Eintritt einer acuten miliaren Tuberculose hohes continuirliches Fieber eintrat, auch die Acetonausscheidung durch den Harn sehr beträchtlich stieg.

4. Die Stärke der febrilen Acetonurie entspricht im Allgemeinen der Fieberhöhe; das Maximum der Acetonausscheidung hält mit dem Maximum der Fieberhöhe, abgesehen von unwesentlichen Abweichungen, gleichen Schritt. Hierfür mögen folgende quantitative Bestimmungen als Beleg dienen, aus welchen diese Thatsache erhellt. Die angefügten Curven- tafeln dürften dieses Verhältniss noch klarer legen. Zu- gleich ergibt sich aus den gegebenen Fällen, dass mit dem Abfall der Temperatur die Acetonausscheidung rasch sinkt und meist schon vor völliger Entfieberung des Kranken zur Norm zurückgekehrt ist.

a) Masern.

	Temperatur ° C.	Aceton Grm. in 100 Ccm.
1. 9jähriger Knabe	38,2—39,4	0,0206
2. 4jähriges Mädchen	38,0—39,0	0,0250
3. 2jähriger Knabe	38,5—39,0	0,0195
4. 39jähriger Mann	38,0—39,0	0,0315

b) Scharlach.

1. Penkowa.

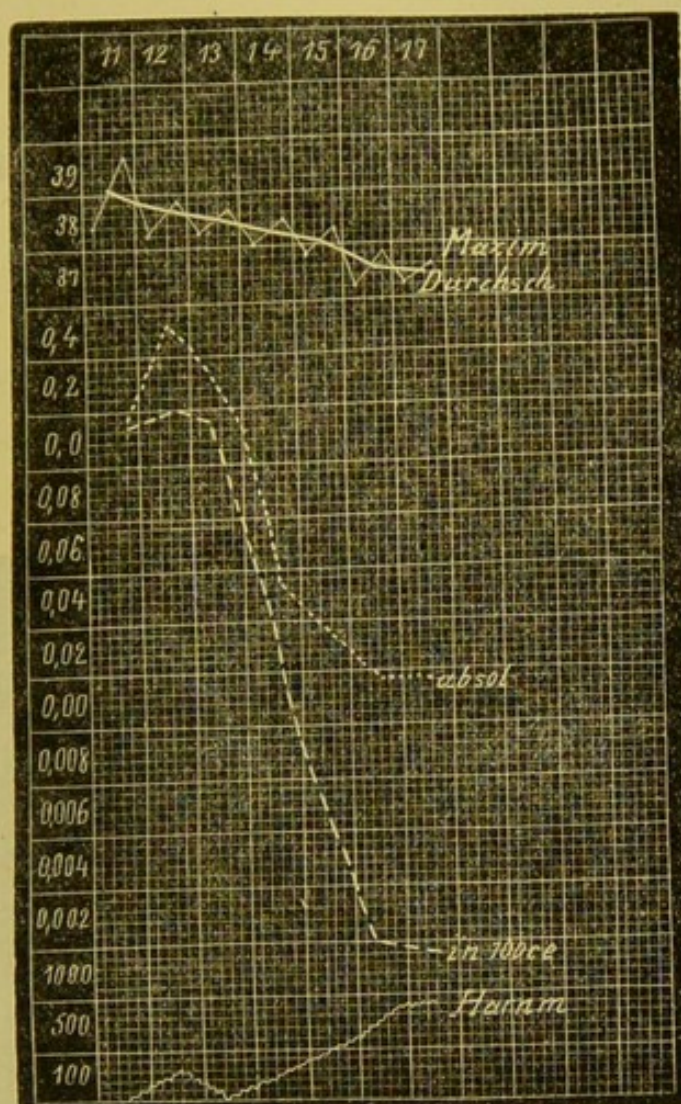
Datum.	Harnmenge in Ccm.	Temperatur °C. Mittel Extreme	Aceton Grm. in 24 St.	Aceton Grm. in 100 Ccm.
2. Jan. 1882	700	38—38,5	0,0604	0,0088

2. Reach.

27. Febr. 1882	435	39 $\left\{ \begin{array}{l} 38 \\ 39,6 \end{array} \right.$	0,359	0,0825
3. März "	370	37,2 $\left\{ \begin{array}{l} 36,8 \\ 37,6 \end{array} \right.$	0,0237	0,00416

3. Schulhof, Hermine (hierzu gehörige Curve s. S. 69).

11. April 1882	125	39 $\left\{ \begin{array}{l} 38,4 \\ 39,6 \end{array} \right.$	0,160	0,128
12. " "	250	38,6 $\left\{ \begin{array}{l} 38,2 \\ 38,8 \end{array} \right.$	0,492	0,193



Datum.	Harnmenge in Ccm.	Temperatur °C.		Aceton Grm.	
		Mittel	Extreme	in 24 St.	in 100 Ccm.
13. April 1882	130	38,4	$\begin{cases} 38,3 \\ 38,6 \end{cases}$	0,194	0,157
14. " "	350	38,2	$\begin{cases} 38,0 \\ 38,4 \end{cases}$	0,051	0,014
15. " "	530	37,9	$\begin{cases} 37,8 \\ 38,2 \end{cases}$	0,0294	0,0056
16. " "	850	37,5	$\begin{cases} 37,3 \\ 37,8 \end{cases}$	0,0170	0,002
17. " "	900	37,4	$\begin{cases} 37,3 \\ 37,5 \end{cases}$	0,0162	0,0018

c) Typhen.

1. Cohn, Jacob.

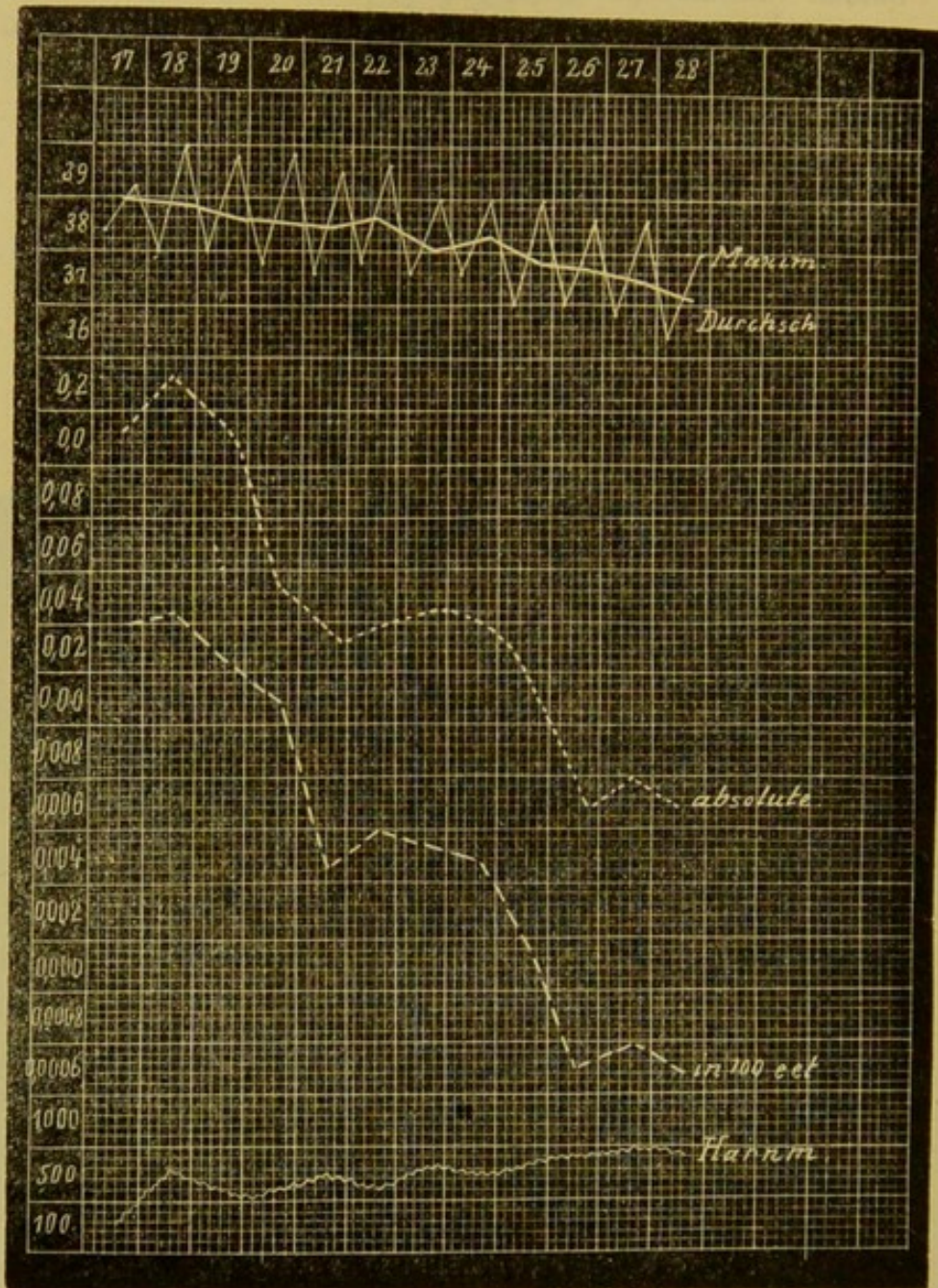
Datum.	Harnmenge in Ccm.	Temperatur °C. Mittel Extreme	Aceton Grm. in 24 St. in 100 Ccm.
9. Nov. 1881	1500	39,7 { 40,1 39,2	0,363 0,0242
11. " "	1000	38,9 { 38,4 39,7	0,23 0,023
13. " "	1500	38,8 { 37,9 39,8	0,08 0,0053
19. " "	2000	38,0 { 37,8 39,6	0,04 0,002

2. Fuchs, Marie.



Datum.	Harnmenge in Ccm.	Temperatur °C.		Aceton Grm.	
		Mittel	Extreme	in 24 St.	in 100 Ccm.
20. Febr. 1882	1450	39,2	$\begin{cases} 38,9 \\ 40,0 \end{cases}$	0,121	0,0084
21. " "	750	39,1	$\begin{cases} 38,2 \\ 40,0 \end{cases}$	0,172	0,0229
22. " "	1000	39,2	$\begin{cases} 38,1 \\ 39,9 \end{cases}$	0,050	0,005
23. " "	1350	38,9	$\begin{cases} 38,0 \\ 40,0 \end{cases}$	0,190	0,0141
24. " "	1000	38,9	$\begin{cases} 37,9 \\ 39,6 \end{cases}$	0,112	0,0112
25. " "	700	39,2	$\begin{cases} 38,6 \\ 40,2 \end{cases}$	0,027	0,0039
26. " "	1800	38,7	$\begin{cases} 38,0 \\ 40,1 \end{cases}$	0,049	0,0027
27. " "	1700	38,7	$\begin{cases} 37,6 \\ 39,6 \end{cases}$	0,044	0,0026
28. " "	1500	39,0	$\begin{cases} 37,8 \\ 40,2 \end{cases}$	0,033	0,0022
1. März	1750	38,3	$\begin{cases} 37,3 \\ 40,0 \end{cases}$	0,049	0,0028
2. " "	1000	38,2	$\begin{cases} 37,0 \\ 39,6 \end{cases}$	0,021	0,00208
3. " "	1400	38,5	$\begin{cases} 36,8 \\ 40,0 \end{cases}$	0,028	0,002
4. " "	1750	38,2	$\begin{cases} 37,0 \\ 39,6 \end{cases}$	0,026	0,00146
5. " "	1750	37,3	$\begin{cases} 36,0 \\ 39,9 \end{cases}$	0,025	0,00143
6. " "	950	37,5	$\begin{cases} 36,8 \\ 39,0 \end{cases}$	0,014	0,0015
7. " "	1750	37,6	$\begin{cases} 36,2 \\ 39,4 \end{cases}$	0,021	0,0012
8. " "	1250	36,9	$\begin{cases} 36,6 \\ 37,7 \end{cases}$	0,018	0,0014

3. Urban, Franziska.



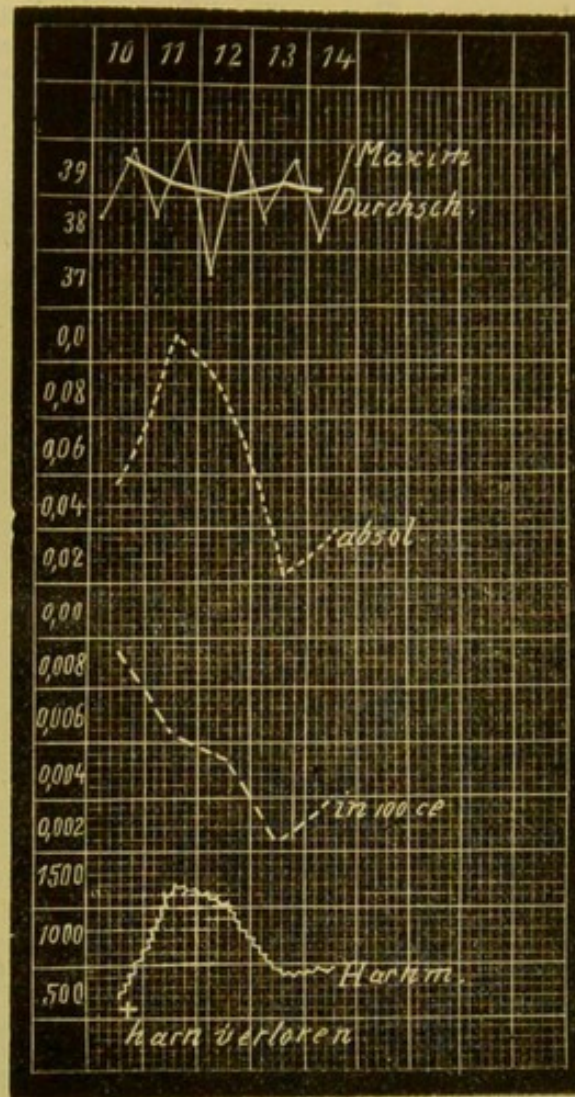
Datum.	Harnmenge in Ccm.	Temperatur °C.		Aceton Grm.	
		Mittel	Extreme	in 24 St.	in 100 Ccm.
17. März 1882	320	39,0	$\begin{cases} 38,4 \\ 39,2 \end{cases}$	0,131	0,041
18. " "	800	38,9	$\begin{cases} 38,0 \\ 40,0 \end{cases}$	0,344	0,043

Datum.	Harnmenge in Ccm.	Temperatur °C.		Aceton Grm.	
		Mittel	Extreme	in 24 St.	in 100 Ccm.
19. März 1882	600	38,7	$\left\{ \begin{smallmatrix} 38,0 \\ 39,7 \end{smallmatrix} \right.$	0,138	0,023
20. " "	550	38,6	$\left\{ \begin{smallmatrix} 37,8 \\ 39,8 \end{smallmatrix} \right.$	0,05	0,01
21. " "	750	38,5	$\left\{ \begin{smallmatrix} 37,6 \\ 39,3 \end{smallmatrix} \right.$	0,033	0,0044
22. " "	650	38,7	$\left\{ \begin{smallmatrix} 37,8 \\ 39,6 \end{smallmatrix} \right.$	0,039	0,0060
23. " "	800	38,1	$\left\{ \begin{smallmatrix} 37,7 \\ 39,0 \end{smallmatrix} \right.$	0,045	0,0056
24. " "	800	38,3	$\left\{ \begin{smallmatrix} 37,6 \\ 39,0 \end{smallmatrix} \right.$	0,04	0,005
25. " "	890	37,8	$\left\{ \begin{smallmatrix} 37,0 \\ 39,0 \end{smallmatrix} \right.$	0,018	0,002
26. " "	950	37,7	$\left\{ \begin{smallmatrix} 37,0 \\ 38,6 \end{smallmatrix} \right.$	0,007	0,0007
27. " "	980	37,5	$\left\{ \begin{smallmatrix} 36,8 \\ 38,6 \end{smallmatrix} \right.$	0,008	0,0008
28. " "	880	37,1	$\left\{ \begin{smallmatrix} 36,5 \\ 38,0 \end{smallmatrix} \right.$	0,006	0,0007

4. Nechyba, Anna, trat mit einem chronischen Gelenk-rheumatismus in die Klinik ein; derselbe verlief mit nur sehr geringem Fieber. Der in dieser Periode untersuchte Harn wies sehr geringe Mengen Aceton auf; als die Patientin in Folge eines Abdominaltyphus, den sie in der Klinik acquirirte, heftig zu fiebern begann, wurde der Harn sofort reich an Aceton (hierzu gehörige Curve s. S. 74).

Datum.	Harnmenge in Ccm.	Temperatur °C.		Aceton Grm.	
		Mittel	Extreme	in 24 St.	in 100 Ccm.
10. April 1882	620)	39,7	$\left\{ \begin{smallmatrix} 38,6 \\ 39,8 \end{smallmatrix} \right.$	0,058	0,0093
11. " "	1740	39,2	$\left\{ \begin{smallmatrix} 38,6 \\ 40,0 \end{smallmatrix} \right.$	0,11	0,0063

1) Harn verloren.



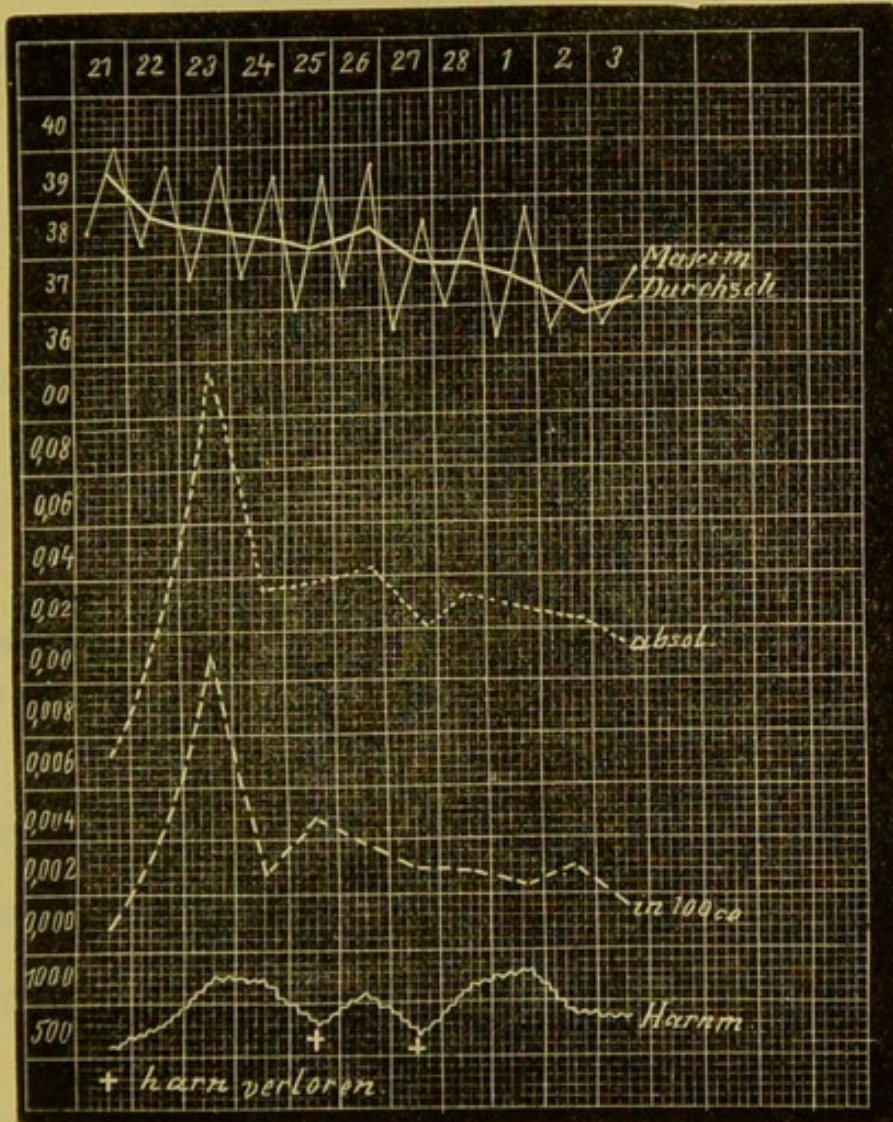
Datum.	Harnmenge in Cem.	Temperatur °C. Mittel Extreme	Aceton Grm. in 24 St. in 100 Cem.
12. April 1882	1530	39,0 { 37,6 40,0	0,084 0,0055
13. " "	900	39,1 { 38,6 39,6	0,022 0,0024
14. " "	960	39,0 { 38,2 39,9	0,038 0,004

An diesem Tage wurde die Untersuchung abgebrochen, die Patientin war nach 3 Tagen vollständig entfiebert, und als der Harn vom 25. April untersucht wurde, ergab

sich, dass er blos 0,001 Grm. Aceton in 100 Ccm. Harn enthielt.

d) Septische Fieber.

1. Balak, Antonie, Sepsis post partum, Metrophlebitis.



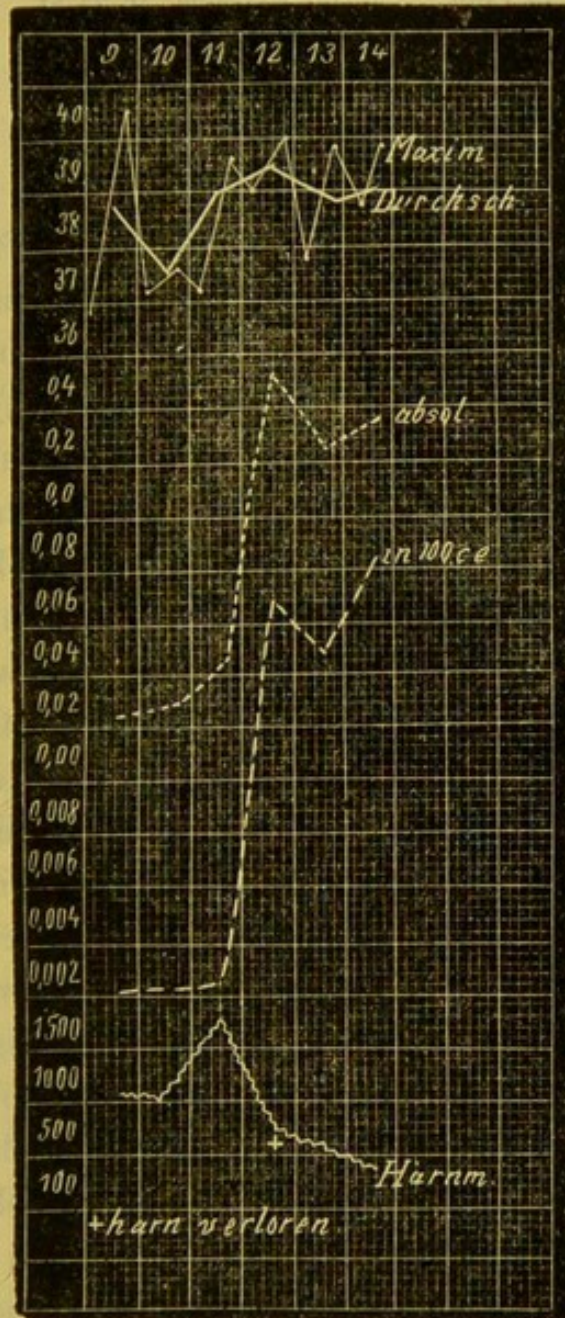
Datum.	Harnmenge in Ccm.	Temperatur °C. Mittel Extreme	Aceton Grm. in 24 St. in 100 Ccm.
21. Febr. 1882	600	39,6 { 38,5 40,0	0,007 0,0011
22. " "	800	38,7 { 38,2 39,6	0,033 0,0041

Datum.	Harnmenge in Ccm.	Temperatur °C. Mittel Extreme	Aceton Grm. in 24 St.	in 100 Ccm.
23. Febr. 1882	1300	38,5 { 37,6 39,6	0,156	0,012
24. " "	1200	38,4 { 37,6 39,4	0,036	0,009
25. " "	750 ¹⁾	38,1 { 37,0 39,3	0,038	0,005
26. " "	1050	38,5 { 37,4 39,6	0,042	0,004
27. " "	700 ¹⁾	37,8 { 36,6 38,6	0,021	0,003
28. " "	1150	37,8 { 37,0 38,8	0,035	0,003
1. März "	1300	37,5 { 36,5 38,9	0,03	0,0023
2. " "	850	36,9 { 36,6 37,6	0,026	0,003
3. " "	850	37,1 { 36,6 37,6	0,015	0,0017

2. Patek, Lucas, Sepsis, ausgehend vom Processus vermiformis, complicirt mit Meningitis, Pneumonie und Leberabscess (hierzu gehörige Curve s. S. 77).

9. April 1882	1050	38,8 { 36,8 40,5	0,023	0,0022
10. " "	1000	37,4 { 37,2 37,6	0,025	0,0025
11. " "	1750	39,0 { 37,2 39,5	0,04	0,0023
12. " "	750	39,4 { 39,0 40,0	0,50	0,067
13. " "	500	38,8 { 37,8 39,8	0,25	0,05
14. " "	400	39,0 { 38,8 39,8	0,332	0,083

1) Harn verloren.



e) Exsudate.

Scheda, rechtseitiges pleuritiches Exsudat, linksseitige Hemiplegie, chronische Endarteriitis.

Datum.	Harnmenge in Ccm.	Temperatur °C.		Aceton Grm.	
		Mittel	Extreme	in 24 St.	in 100 Ccm.
22. April 1882	670	38,6	$\begin{cases} 38,3 \\ 39,2 \end{cases}$	0,034	0,005
23. " "	540 ¹⁾	39,0	$\begin{cases} 37,9 \\ 39,6 \end{cases}$	0,024	0,0045

5. Das Auftreten der febrilen Acetonurie ist nicht bedingt durch das Bestehen von Fieber überhaupt, sondern es ist dazu wesentlich nöthig, dass das Fieber eine Zeit lang continuirlich anhält. In den oben (3a) erwähnten Typhusrecidiven stellte sich die febrile Acetonurie erst nach 48stündiger Dauer des Fiebers ein. In einem Falle mit multiplen Lymphdrüsengeschwülsten trat in Folge von Vereiterung einiger derselben Fieber auf; nachdem dieses drei Tage hindurch zwischen 38—39° C. geschwankt hatte, fand sich in der Tagesmenge Harn nur 0,016 Grm. Aceton. Auch nimmt, wie bereits hervorgehoben, die Acetonurie an Intensität sehr erheblich ab, wenn im Verlaufe der Entfieberung die Temperatur auch nur während einiger Tagesstunden zur Norm zurückkehrt, oder sich ihr bereits nähert. Ich füge hinzu, dass es überhaupt nicht zu febriler Acetonurie kommt, oder diese doch nur in sehr geringem Maasse auftritt, in Processen, welche mit remittirendem, mit intermittirendem oder mit atypischem Fieber verlaufen. Die Höhe des einzelnen Fieberanfalles ist dabei ohne Belang.

So fand ich bei Typhus recurrens in zwei Fällen den Harn aus dem ersten Anfalle, also bei einem mehrere Tage andauernden hohen, continuirlichen Fieber, sehr reich an Aceton, im zweiten und dritten Anfalle dagegen nur noch eine sehr geringe Vermehrung des Acetons; in einem dritten

1) Harn verloren.

Falle verhielt sich der Harn im dritten Anfalle vollkommen normal.

Durch drei weitere Fälle, welche ich auf der Klinik des Herrn Prof. Nothnagel zu beobachten Gelegenheit hatte, und bei denen ausser der Lieben'schen Jodoformprobe auch die Probe von Legal zur Verwendung kam, wurde dieses Resultat vollständig bestätigt.

Ganz ähnliche Beobachtungen machte ich in vier Fällen von Wechselfieber: in einem fünften Falle, in dem noch alle anderen Reactionen, welche wir nun auf Aceton kennen, in Anwendung gezogen wurden, wurde das gleiche Resultat erhalten: auch hier war in keinem Stadium der Krankheit die Acetonausfuhr merklich vermehrt.

Diesen Thatsachen entsprechend. constatirte ich bei Tuberculose, falls der Process mit, wenn auch geringem, aber continuirlichen Fieber einherging, dass die Acetonausscheidung vermehrt war, wenn auch nur mässig; in Fällen jedoch, in denen die Temperatur innerhalb 24 Stunden von der Normaltemperatur aus grosse, bis mehrere Grade betragende Schwankungen zeigte, war die Acetonausscheidung nicht wesentlich grösser, als bei normalem, gesunden Organismus.

Als Beweis für das Gesagte möge folgender Fall dienen:

Zima, Franziska, leidet an Lungentuberculose und rechtsseitigem Pneumothorax.

Datum.	Harnmenge in Ccm.	Temperatur °C.		Aceton Grm.	
		Mittel	Extreme	in 24 St.	in 100 Ccm.
15. März 1882	288	38,8	$\begin{cases} 37 \\ 40 \end{cases}$	0,014	0,0044
16. " "	550	38,1	$\begin{cases} 35,8 \\ 41,5 \end{cases}$	0,015	0,0027
17. " "	500	38,6	$\begin{cases} 38,6 \\ 40,6 \end{cases}$	0,014	0,0027

Als weitere analoge Fälle mit atypischem Fieber führe ich folgende an:

a) Schwerer Icterus mit heftigem Schmerz in der Lebergegend; die Temperatur schwankt zwischen 37 und 40° C. Patientin magert rasch ab.

Die Section ergibt ein primäres Carcinom des Ductus choledochus, Vereiterung der Gallengänge, Abscessbildung in der Leber.

Datum.	Harnmenge in Ccm.	Temperatur °C.		Aceton Grm.	
		Mittel	Extreme	in 24 St.	in 100 Ccm.
10. April 1882	900	38,2	$\begin{cases} 37,9 \\ 39,2 \end{cases}$	0,021	0,0022
11. „ „	770	38,3	$\begin{cases} 37,6 \\ 39,9 \end{cases}$	0,01	0,0013

b) Ein Kranker zeigt die klinischen Symptome der interstitiellen Leberentzündung: in den drei letzten Lebenstagen treten heftige Delirien und Temperatursteigerungen bis zu 40° C. ein, das Fieber zeigt einen unregelmässigen Verlauf mit starken Tagesschwankungen. Eine Untersuchung des Harns zur Zeit, als der Kranke fieberfrei war, ergab eine so geringe Menge im Harne, dass sich dieselbe der quantitativen Bestimmung entzog. An einem Tage, an welchem der Kranke heftig fieberte, enthielt sein Harn nur 0,0041 Grm. Aceton in 100 Ccm.

6. Im Verlaufe meiner Beobachtungen habe ich fortwährend darauf geachtet, ob nicht ausser dem Fieber noch andere Momente von Einfluss auf die febrile Acetonurie sein könnten, wozu mir die Fälle von Typhus erwünschtes Material lieferten. Insbesondere habe ich dem Verhalten des Darmcanals meine Aufmerksamkeit zugewendet; aber in allen Fällen, mochten sie mit Stypsis oder mit profusen Diarrhöen einhergehen, bestand die pathologische Acetonurie

nur so lange, als das hohe, continuirliche Fieber anhielt. Andererseits kam es, wie ich bereits berichtet habe, bei fieberlosen Darmcatarrhen nicht zu einer Vermehrung der Acetonausscheidung. Auch andere Complicationen, wie Darmblutungen, Parotitiden u. s. w. bei Typhus waren ohne Einfluss auf die Acetonurie.

Zum Schlusse dieses Capitels kann ich nicht unerwähnt lassen, dass ich seit meiner letzten Veröffentlichung über diesen Gegenstand sämmtliches, mir von Herrn Prof. Nothnagel in liberalster Weise zur Verfügung gestelltes Krankenmaterial nach dieser Richtung hin, theils selbst untersucht habe, theils untersuchen liess und durch diese Untersuchungen ausnahmslos das Bestehen einer febrilen Acetonurie bestätigt fand.

Auf Grund der vorliegenden Beobachtungen ist man also berechtigt, die febrile Acetonurie als eine besondere Form der pathologischen Acetonurien hinzustellen.

Alle Processe, welche mit hohem, continuirlichen Fieber einhergehen, mag das Fieber durch irgend welchen Umstand bedingt sein, führen zu einer Vermehrung der Acetonausscheidung durch den Harn.

2. Die diabetische Acetonurie.

Diese, wie bereits erwähnt, von Petters¹⁾ und Kaulich²⁾ zuerst beschriebene Form der Acetonurie, ist seit den Publicationen dieser Autoren zu wiederholten Malen constatirt worden.

Ich habe den Harn von ca. 70 verschiedenen Fällen

1) Petters, l. c.

2) Kaulich, l. c.

von Diabetes, theils leichter, theils schwerer Natur untersucht und möchte hier die Resultate meiner Beobachtungen mittheilen.

Zunächst giebt es Fälle von Diabetes, die ohne Acetonurie verlaufen; auch in den terminalen Stadien dieser Krankheit findet man bei ihnen nur die normale Menge Aceton; so beobachtete ich durch Wochen einen sehr vorgeschrittenen Fall von Diabetes, der einen Mann betraf, welcher täglich 250—300 Grm. Zucker ausschied; trotzdem enthielt der Harn nur geringe Mengen, nämlich 0,01 bis 0,02 Grm. Aceton in der Tagesmenge.

In einem weiteren Falle, der unter meiner Beobachtung an Tuberculose zu Grunde ging, habe ich Tag für Tag usque ad mortem, ja sogar noch unmittelbar vor Eintritt desselben, den Harn auf Aceton untersucht, doch niemals mehr als Spuren dieser Substanz gefunden.

Wenn ich mein über diesen Gegenstand gesammeltes Beobachtungsmaterial sichte, so glaube ich, sagen zu können, dass im Allgemeinen jene Fälle von Diabetes, die ohne Acetonurie verlaufen, für die Dauer des Lebens eine nicht ungünstige Prognose geben, und dass solche Individuen sich bei entsprechender Diät und sonstigem, ihrer Krankheit entsprechendem Regime, leidlich wohl befinden; auch die subjectiven Klagen solcher Kranker sind meist gering; es tritt bei ihnen niemals jener gefährliche, stets tödtlich endigende Process auf, welchen Kussmaul¹⁾ als Coma diabeticum, Frerichs²⁾ als diabetische Intoxication bezeichnet hat.

1) Kussmaul, l. c.

2) v. Frerichs: Ueber den plötzlichen Tod und über das Coma bei Diabetes. Ztschr. f. klin. Med. VI. Bd. S. 1.

Derselbe: Ueber Diabetes. Berlin, Hirschwald 1885.

Nicht selten kommt es vor, dass bei Individuen, die an Diabetes leiden, ohne jeden äusseren Anlass, als z. B. veränderte Kost, oder gar Einfluss von Medicamenten, Aceton in beträchtlicher Menge in dem Harn auftritt. Häufig ist der Eintritt dieser Stoffwechselanomalie von gar keinen Symptomen begleitet, bisweilen aber erweckt schon das veränderte Aussehen der Individuen den Verdacht, dass eine diabetische Acetonurie aufgetreten ist. Solche Patienten sehen matt und abgespannt aus, klagen über Kopfschmerz, Schmerzen im Magen und Appetitverlust, pappigem Geschmack im Munde; doch halten diese subjectiven Beschwerden gewöhnlich nur kurze Zeit an und bereits nach 24 Stunden, manchmal auch erst nach mehreren Tagen befinden sich die Kranken wieder ganz wohl, obwohl die diabetische Acetonurie weiter besteht.

Es kann sich nun ereignen, dass die Acetonurie, nachdem sie länger oder kürzer bestanden hat, plötzlich oder allmählig wieder schwindet; doch pflegt dieses Verschwinden des Acetons aus dem Harn meist nicht von längerer Dauer zu sein und nach kurzer oder längerer Zeit tritt Acetonurie wieder auf, um nicht selten dann einer gewiss noch viel gefährlicheren Stoffwechselanomalie, der „Diaceturie“ Platz zu machen.

Bis jetzt habe ich noch keinen Fall von Diabetes beobachtet, bei dem blos Acetonurie bestanden hat und der unter Erscheinungen eines schweren Coma letal geendigt hätte. Es scheint, wie ich später noch ausführlich auseinander setzen werde, dass bei Eintritt der diabetischen Intoxication meist Diaceturie sich einstellt.

Einen Zusammenhang zwischen Zuckerausscheidung und Acetonausscheidung etwa in der Weise, dass parallel einer

vermehrten Ausscheidung von Zucker auch eine vermehrte Acetonausscheidung eintritt oder ein Schwinden der Glykosurie bei auftretender Acetonurie, habe ich nicht beobachtet; überhaupt macht es mir den Eindruck, als ob bestimmte Beziehungen zwischen Glykosurie und Acetonurie nicht bestehen würden.

Zu den schwersten Fällen von Diabetes gehören dann unstreitig jene, bei welchen der Harn sich sehr reich an Aceton erweist, bei welchen aber das Aceton, wie ich noch später zeigen werde, dem Vorhandensein von Acetessigsäure im Harn, seinen Ursprung verdankt. Diese Formen von Diabetes sind es vornehmlich, welche häufig rasch tödtlich enden unter den Symptomen des diabetischen Coma; über den Verlauf der Diaceturie bei Diabetes werde ich später berichten.

3. Die Acetonurie bei gewissen Formen von Carcinom, welche noch nicht zur Inanition geführt haben.

Nicht selten beobachtete ich bei Individuen, die an Magen- und Darmcarcinomen litten, bereits in einem relativ frühen Stadium des Processes eine sehr beträchtliche Acetonurie. Diese Individuen zeigten noch keine Cachexie, keine Inanition; sie hatten guten Appetit, litten nicht an Erbrechen, kurz ausser den Tumoren im Abdomen liess nichts das schwere Leiden ahnen. Häufig war diese Acetonurie von keinen Symptomen begleitet; doch zeichneten sich einzelne Fälle dadurch aus, dass die Kranken über heftigen Stirnkopfschmerz, fliegende Hitze etc., kurz über eine Reihe von subjectiven Symptomen klagten, die bei gewöhnlichem Verlauf des Processes sich nicht, oder nur selten einzustellen pflegen.

In drei dieser Fälle machte ich die Beobachtung, dass bei solchen Individuen schon in diesem früheren Stadium der Tod auftrat, unter Symptomen, welche in manchen Beziehungen an das Coma diabeticum mahnten.

Nicht selten waren solche Fälle von einer geringen Albuminurie begleitet, ohne dass man bei der Autopsie gröbere anatomische Läsionen der Nieren nachzuweisen im Stande war.

Im Ganzen macht es mir den Eindruck, als ob Tod unter den Symptomen eines an das diabetische Coma erinnernden Symptomencomplexes bei diesen Fällen selten eintritt; dass jedoch, falls sich einmal Acetonurie einstellt, und das Leben erhalten bleibt, häufig im Verlaufe von wenigen Wochen die typischen Erscheinungen einer schweren Krebscachexie sich entwickeln. Das typische Bild des diabetischen Coma bei Carcinom jedoch sah ich nur einmal in einem Falle, wo es sich nicht um eine Acetonurie, sondern um eine Diaceturie handelte. Der Fall wird später noch besprochen werden. Hinzufügen muss ich, dass das Auftreten von Acetonurie in einem so frühen Stadium des Carcinoms zu den Ausnahmen, nicht zur Regel gezählt werden darf.

4. Die Inanitions-Acetonurie.

Ganz anders nun verhält es sich mit dieser Form der Acetonurie. Ich habe sie in einer ganzen Reihe von Processen beobachtet, ohne dass dieselben ausser der Inanition irgend etwas gemeinsam hatten. Zunächst habe ich das Auftreten von Aceton gesehen bei Individuen, welche an Geisteskrankheiten litten und deshalb die Nahrungsaufnahme verweigerten.

Leider stand mir gerade in dieser Beziehung nur ein geringes Material zur Verfügung, und zwar 11 Fälle. Soweit ich genauere Daten über diese Kranken erhalten konnte, scheint es sich in 10 von diesen Fällen um Individuen gehandelt zu haben, welche wochenlang nur sehr wenig Nahrung zu sich genommen hatten und in Folge dessen sehr stark abgemagert waren; ich fand in allen diesen Fällen, dass der Harn sehr reich an Aceton war, und zwar handelte es sich um Acetonurie — nicht um Diaceturie; der Harn enthielt keine Acetessigsäure —. In einem Falle, bei welchem die Nahrungsverweigerung erst wenige Tage bestand, fand ich keine wesentliche Vermehrung der Acetonausscheidung.

Auch Tuczek¹⁾ hat ähnliche Beobachtungen gemacht, doch scheint es sich in seinen Fällen theils um Acetonurie, theils jedoch um die später zu besprechende Diaceturie gehandelt zu haben.

Eine weitere Kategorie von Fällen betraf Individuen, die in Folge von Stenosen, welche in dem Darmtract ihren Sitz hatten, sehr herabgekommen waren, und nur wenig oder gar keine Nahrung aufnehmen konnten. In solchen Fällen war die Acetonausscheidung meist eine sehr beträchtliche.

Ich habe diese Form der Acetonurie beobachtet bei Stenosen des Oesophagus durch Carcinome, oder Narben, weiter zu wiederholten Malen bei Pylorusstenosen, und einmal endlich bei einem Carcinom des Dünndarms, das gleich-

1) Franz Tuczek: Mittheilungen von Stoffwechsellasscheidungen bei abstiniirenden Geisteskrankheiten. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankh. Bd. XV. S. 784.

falls zu einer sehr beträchtlichen Stenose desselben geführt hatte.

Ein Fall von Carcinom des S romanum mit bedeutender Stenose desselben, bei dem ich bedeutende Mengen Aceton fand, dürfte wohl auch hierher gehören, da bei ihm schon sehr beträchtliche Inanition bestand.

Ueber den Verlauf der Acetonurie in diesen Fällen kann ich nichts Näheres berichten; immer wurde sie bereits beim Eintritte der Kranken in die Beobachtung bemerkt und hielt stets bis zum Tode an.

Aeussere Umstände, als Darreichung von Medicamenten, weiterhin Bäder etc., schienen ganz ohne Einfluss auf den Verlauf derselben zu sein. Dagegen konnte ich mehrmals nach Verabfolgung von ernährenden Klystieren an die Patienten eine erhebliche Steigerung der Acetonurie bemerken; dieselbe ging meist auch mit subjectiven Beschwerden einher; die Kranken klagten über grosse Abgeschlagenheit, fühlten sich sehr matt, nicht selten hatten sie Kopfschmerz etc., kurz sie zeigten eine Reihe nervöser Symptome.

5. Das Auftreten von Aceton bei Psychosen, die mit hochgradigen Aufregungszuständen einhergehen.

Ich habe nur 3 Fälle, welche in diese Kategorie gehören, selbst beobachtet, die deshalb hier in Kürze angeführt werden sollen.

Der I. Fall betraf eine 36jährige Frau, die am 8. Tage nach der Entbindung Schüttelfrost und Fieber bekam und deshalb in die Klinik aufgenommen wurde. Der Fall verlief leicht, mit sehr geringem Fieber, während dessen ich nur eine unbedeutende Vermehrung der Acetonausscheidung

constatiren konnte. Mit dem Schwinden des Fiebers wurde auch die Acetonurie sehr gering, und zwar enthielt der Harn nicht mehr Aceton, als unter normalen Verhältnissen.

Vier Tage später, nachdem die Kranke bereits reconvalescent war, bekam sie Wahnvorstellungen, betete fortwährend, zeigte sich sehr ängstlich, und 3 Tage später brach ein maniakalischer Anfall aus; ich beliess die Frau noch 24 Stunden in meiner Beobachtung und fand jetzt im Harne enorme Mengen Aceton.

II. Fall. Bei einer 26jährigen Frau, welche wegen einer leichten fieberlos verlaufenden Angina catarrhalis in unserer Behandlung stand, trat am 6. Tage der Beobachtung, als sie eben aus der Behandlung austreten sollte, acute Manie auf und zu gleicher Zeit constatirte ich im Harn grosse Mengen Aceton.

In einem III. Falle stellte sich anschliessend an eine rechtsseitige Pneumonie, als dieselbe bereits völlig abgelaufen und die Kranke, eine 32jährige Frau, bereits vollkommen reconvalescent war, religiöser Wahnsinn ein und zugleich trat eine beträchtliche Acetonurie auf.

Ferner hatte ich Gelegenheit, eine Anzahl von Fällen aus der Klinik des Herrn Hofrath Meynert in dieser Hinsicht zu untersuchen¹⁾.

Es beziehen sich diese Beobachtungen im Ganzen auf 12 Fälle. In allen 12 Fällen abstinirten die Kranken nicht, waren jedoch sehr verworren und aufgereggt; ich fand in 5 Fällen eine sehr beträchtliche Acetonurie; in 2 Fällen eine nur geringe Vermehrung und in 5 Fällen nicht mehr als

1) Anmerk.: Ich spreche Herrn Hofrath Meynert, desgleichen seinem Assistenten, Collegen v. Pfungen, an diesem Orte dafür meinen besten Dank aus.

Spuren von Aceton. Es scheint also auch bei diesen Erkrankungen Acetonurie nicht constant vorzukommen.

Hinzufügen möchte ich noch; — es gehören vielleicht diese Fälle in Bezug auf die Aetiologie der Acetonurie auch hierher — dass ich in 3 Fällen von *Lyssa humana* beträchtliche Acetonurie beobachtete.

Der Harn von dem I. Falle stammt von einem Individuum (Schinderknecht), welches 6 Wochen vor Ausbruch der *Lyssa* von einem wüthenden Hunde gebissen worden war. Die näheren Daten über diesen Fall standen mir nicht zu Gebote; bei der Untersuchung mit der Jodoformprobe fand ich, dass der Harn sehr reich an Aceton war.

Der II. und III. Fall wurden auf der Klinik des Herrn Hofraths v. Bamberger beobachtet.

Mit Erlaubniss desselben theile ich einige Daten über dieselben, welche ich meinem Collegen Dr. Neusser verdanke, hier mit:

I. Fall: Ecker, Johann, aufgenommen am 7. Mai 1883. Der Kranke wurde 3 Wochen vor seiner Aufnahme in das Enddaumenglied der rechten Hand gebissen. Die Wunde verheilte und bis zum 6. Mai fühlte sich der Patient vollkommen wohl.

Am 6. Abends ass er noch mit Appetit sein Nachtmahl; um 11 Uhr Nachts aber bemerkte er, während er im Begriffe stand, ein Glas Bier zu trinken, plötzlich, dass ihm das Schlucken unmöglich sei. Seit dieser Zeit stellten sich alle 5—10 Minuten Respirationskrämpfe ein; das Sensorium war vollkommen frei.

Am 7. Mai von 4 Uhr Nachmittags ab nehmen die Athemkrämpfe an Intensität und Häufigkeit stets zu; trotz 3 Morphinjectionen und einem Clysmen von 5 Grm. Chlo-

ralhydrat zunehmende Unruhe, Geschwätzigkeit, Fluchtversuche, Selbstmordgedanken. Bis 5 Uhr früh ist das Bewusstsein kaum gestört; um 5 Uhr Ausbruch von Tobsucht höchsten Grades, so dass Patient erst nach stundenlangen Anstrengungen von fünf geschulten Krankenwärtern in das Isolirzimmer übertragen werden kann. Tod nach wenigen Stunden.

Circa 50 Cem. Harn, die mir zur Untersuchung übermittelt wurden, zeigten, dass der Harn bei directer Prüfung nach der Legal'schen Methode sich äusserst reich an Aceton erwies, desgleichen gab das Destillat mittelst der Lieben'schen Probe einen enormen Jodoformniederschlag und zeigte exquisit die Nitroprussidprobe.

III. Fall: Gnadler, Carl, 50 Jahre alter Solicitator, eingetreten am 8. Juli 1883. Der Kranke wurde 12 Wochen vor Ausbruch der Krankheit in den rechten Daumen gebissen; seit gestern heftige Schling- und Athembeschwerden; der Kranke wird, da der Ausbruch von maniakalischen Anfällen zu fürchten ist, auf die Isolirabtheilung gebracht. Der mir zur Untersuchung übermittelte Harn war nach dem Resultat der Proben von Lieben und Legal äusserst reich an Aceton.

6. Acetonurie als Ausdruck einer Autointoxication durch diesen Körper.

Die Zahl der hierher gehörigen Fälle ist relativ sehr gering, da das Auftreten und die Bildung von Aceton nur selten so grosse Dimensionen annimmt, dass daraus schwere nervöse Störungen eintreten. Der 1. Fall, welcher hierher gehört, möge hier nur ganz kurz skizzirt werden, da ich ihn demnächst an einem anderen Orte ausführlich mittheile.

Ein 24 Jahre alter Schmiedegeselle bekommt kurze Zeit — wenige Stunden — nach einem Diätfehler heftiges Erbrechen; bald darauf Bewusstlosigkeit. In unsere Beobachtung gebracht, treten mehrere Tage hindurch äusserst gehäufte epileptische Anfälle auf; zugleich enthält der Harn etwas Eiweiss, viel Aceton. Mit der Abnahme des Acetons schwinden auch die Anfälle und in wenigen Tagen ist der Kranke vollkommen gesund.

In dem 2. Falle handelte es sich um einen 14jährigen, ursprünglich sehr fetten Knaben, der in wenigen Wochen rasch abmagerte und anämisch wurde. Ausser einer Reihe subjectiver Symptome, als grosse Mattigkeit etc., war von objectiven Befunden nichts vorhanden, als eine enorme Acetonausscheidung und eine Verminderung der Urinsecretion¹⁾.

IX. Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Acetonurie.

Unsere Kenntnisse über die Wirkung und über die Bildung des Acetons im Organismus sind im Ganzen noch sehr gering; ja zum Theile stehen die Beobachtungen der Autoren, wenigstens was die Wirkung des Acetons betrifft, mit einander im directen Widerspruche.

Kruska²⁾ hat wie bereits erwähnt, Versuche über die

1) Anmerk.: Ein 3. Fall, der vielleicht hierher gehört, betraf einen Mann mit Morbus Adissionii, der, ohne dass eine beträchtliche Cachexie bestand, rasch zu Grunde ging unter heftigen Aufregungszuständen, Delirien und schliesslich dem Eintreten von comatösen Erscheinungen. Im Harn wurden in dieser Zeit enorme Mengen Aceton gefunden.

2) Kruska, l. c.

Einwirkung des Acetons auf den thierischen Organismus ausgeführt.

Kussmaul injicirte Kaninchen 6—7 Ccm., Hunden 10 Ccm. dieses Körpers; in einem weiteren Versuche liess er ein anderes Kaninchen 8 Grm. inhaliren; der Erfolg war Pulsbeschleunigung, tiefe, langsame Respiration und Wärmeabnahme.

Buhl und Tappeiner¹⁾ haben dann weitere Versuche angestellt und gefunden, dass Meerschweinchen, in eine Acetonatmosphäre gebracht, betäubt wurden; die Respiration sank von 120 auf 80, 60, 48, endlich auf 18 und wurde immer tiefer und angestrengter; nach Verbrauch von 50 Grm. Aceton starb das Thier nach 12 Stunden, nachdem es bereits früher aus der Glasglocke herausgenommen worden war.

Tappeiner²⁾ hat mit exacten Methoden die Einwirkung von Aceton auf den Kreislauf und die Athmung beim Hunde und Kaninchen studirt. Aus seinen Beobachtungen ergibt sich, dass man zwei Stadien der Einwirkung des Acetons zu unterscheiden habe. Das erste ist für den Hund durch Steigerung des Blutdruckes, der Herz- und Respirationsfrequenz charakterisirt, für das Kaninchen durch Steigerung der Herz- und Athmungsfrequenz, während der Blutdruck hier sogleich nach Beginn der Einathmung zu sinken beginnt. An dieses erste Stadium schliesst sich das zweite, bei dem jetzt beim Hunde Blutdruck, Herz- und Respirationsfrequenz continuirlich sinken, beim Kaninchen letztere beide dasselbe Verhalten zeigen und der Blutdruck zu sinken fortfährt.

1) Buhl (Tappeiner). Zeitschr. f. Bilog. Bd. XVI. Sep.-Abdr.

2) Tappeiner, l. c. S. 425.

Erst nachdem alle drei Grössen beträchtlich erniedrigt sind, hört dann die Reflexthätigkeit auf. Wird die Einathmung bis zum Eintritt des Todes fortgesetzt, so sinkt der Druck nahezu auf Null ab, die Athembewegungen sistiren, das Herz schlägt noch mehrere Minuten kräftig fort; desgleichen sinkt die Körpertemperatur des Thieres fortwährend.

Bemerkenswerth ist ferner noch, dass Buhl angiebt, dass der Harn des Kaninchens aus einem Versuche ein sehr bedeutendes Reductionsvermögen für Fehling'sche Lösung besass.

Buhl glaubte auch bei einer Reihe von mit Aceton vergifteten Thieren (8) einen angeblich ganz constanten Leichenbefund gefunden zu haben. Das Blut hat Lackfarbe; die rothen Blutkörperchen waren gezähnt, vielfach zerfallen, häufig fand man Krystallisation in Prismen und Tetraedern, wenig weisse Blutkörperchen und viele Zerfallsproducte der Blutzellen. Von dem weiteren Befunde ist hervorzuheben: Duodenum und der ganze Dünndarm rosig geröthet, dickwandig, brüchig, schwappend mit weissem abgestossenen Epithel ausgestopft oder letzteres flockig im Serum schwimmend. Grosse Trockenheit der serösen Häute und starker Fettgehalt des Blutserums¹⁾. Nach v. Buhl's Ansicht wirkt das Aceton ähnlich wie Chloroform und Aether, und er meint, dass nach seinen Versuchen einer „experimentellen Acetonämie“ nichts im Wege stehe, wenn man auch diesen Begriff nicht ohne Weiteres auf das diabetische Coma des Menschen übertragen kann.

1) Anmerk.: Dieser Befund ist wohl für die experimentelle Acetonvergiftung nicht allein charakteristisch, da man bei einer Reihe anderer Intoxicationen bei Thieren ähnliche Veränderungen findet.

v. Frerichs¹⁾ verabreichte mehrere Tage hindurch einem kräftigen Manne 10 Grm. Aceton, ohne dass irgend welche Erscheinungen aufgetreten wären, als er die Dose eines Tages bis auf 20 Grm. steigerte; desgleichen ertrugen Hunde 25 Grm. Aceton, ohne alle Beschwerden und ohne dass pathologische Erscheinungen auftraten.

Penzoldt²⁾ beobachtete narcotische Symptome bei Kaninchen, welchen er subcutan kleine Mengen Aceton einspritzte und die er hierauf unter einer mit Acetondämpfen gefüllten Glasglocke hielt.

Albertoni³⁾ zeigte, dass Aceton die Secretion des Speichels und Magensaftes anregt; er schliesst aus seinen Versuchen, dass dieser Körper in ähnlicher Weise wirke wie Aethylalkohol, aber weniger giftig sei, als letzterer; er fand, dass die letale Dose bei Einführung in den Magen 8 Grm. auf 1 Kgrm. Körpergewicht beim Hunde beträgt; Menschen hat Albertoni 10—20 Grm. pro die verabfolgt, ohne dass die geringsten Störungen auftraten.

Weiterhin hat P. de Gennes⁴⁾ in neuester Zeit eine Reihe von Versuchen über die Wirkung des Acetons durch Inhalation und subcutane Injection bei Hunden, Katzen und Kaninchen ausgeführt und giebt an, bei diesen Versuchen schwere forcirte Respiration, Coma, und falls diese Dosen sehr gross waren — 150—180 Tropfen bei Meer-

1) v. Frerichs, Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. VI. S. 1.

2) Penzoldt, l. c.

3) Albertoni, Arch. f. experimentelle Pathologie u. Pharmak. Bd. XVIII. 3. und 4. Heft. S. 218.

4) Gennes, Etude clinique et expérimentale sur l'Acetonémie. These pour le Doctorat en Medecine. Paris 1884.

schweinchen — Tod unter comatösen Erscheinungen gesehen zu haben.

Seine übrigen Angaben, welche er über das Auftreten von Aceton im Harn macht, sind unbrauchbar, da er glaubt, dass das Aceton mit Eisenchlorid eine braunrothe Färbung annimmt¹⁾.

Ich habe selbst eine Reihe von Versuchen an Kaninchen gemacht, welche ich, da sie an einem anderen Orte ausführlich mitgetheilt werden, hier nur kurz erwähnen will.

Vor allem habe ich mich bemüht, die Versuchsbedingungen möglichst ähnlich zu machen den Vorgängen von Acetonbildung und Aufnahme, wie sie im Organismus wohl thatsächlich vor sich gehen. Zu diesem Zwecke war es unbedingt nöthig, nicht auf einmal den Thieren grosse Mengen Aceton beizubringen, sondern die Thiere längere Zeit unter der Einwirkung des Acetons zu belassen.

Es schien mir für diesen Zweck am besten, ihnen Aceton in Dampfform zuzuführen, wobei natürlich Sorge getragen wurde, dass auch atmosphärische Luft stets in genügender Menge vorhanden war.

Ich habe zunächst die Thiere in einer Reihe von Vorversuchen unter eine Glasglocke gebracht, welche mit einer Va-

1) Anmerk.: Aus diesem Grunde muss ich mir es auch versagen, auf die sonst an einem reichen klinischen Material angeführte Arbeit weiter einzugehen. da die Stützen, welche de Gennes für den Nachweis des Acetons in dem klinischen Theile der Arbeit bringt, ebenso ungenau sind, als sein Nachweis des Acetons im thierischen Organismus; wenn man überhaupt etwas aus diesen Angaben etwas schliessen kann, so mag es sich eventuell um eine Diaceturie gehandelt haben.

cuumpumpe in Verbindung war und mich überzeugt, dass, wenn man die Thiere, indem man zugleich mittelst der Luftpumpe einen starken Luftstrom durchleitet, auch tagelang unter der Glocke belässt, dieselben nicht die geringste Aenderung in ihrem Befinden zeigen.

In einer weiteren Reihe von Versuchen habe ich mit der Luftpumpe zugleich Acetondämpfe durchstreichen lassen und gefunden, dass eine Reihe von Vergiftungssymptomen auftreten, und falls man mit der Durchleitung des Acetons fortfährt, sogar Tod eintritt.

Das Resultat der Versuche war für alle Thiergattungen ziemlich gleichmässig. Nach einem kürzeren oder längeren Stadium, in welchem die Thiere ungemein unruhig und aufgereggt waren, trat tiefe forcirte Respiration ein; zugleich in diesem Stadium, manchmal auch schon früher, stellte sich enormer Speichelfluss ein, was bereits Albertoni bei der Acetonvergiftung beobachtet hat; dann verfielen die Thiere in heftige, zuerst tonische, dann klonische Krämpfe, schliesslich in tiefes Coma; sie reagirten gar nicht mehr auf äussere Reize und in diesem Stadium trat nach einer 6—8stündigen Versuchsdauer der Tod ein.

Die Menge des zu diesen Versuchen verbrauchten Acetons waren sehr gross; in den Organen wurde, wie 2 Versuche ergaben, in welchen die Menge desselben quantitativ bestimmt wurde, relativ wenig Aceton vorgefunden, dagegen war der Harn stets reich an Aceton, enthielt Eiweiss, gab exquisit die Trommer'sche Zuckerprobe und ich konnte weiter aus solchen Harnen durch das Fischer'sche Reagenz stets Phenylglukosazon bekommen, welches durch seine gelben Krystallnadeln und durch die Schmelzpunkt-

bestimmung als solches erkannt wurde. Der Harn enthielt demnach Traubenzucker.

Nicht unerwähnt darf bleiben, dass ich bei allen Versuchen, bis auf einen, stets Acetonurie beobachtete; einmal aber trat, obwohl die Versuchsbedingungen genau die gleichen waren, wie bei den anderen Fällen, Acetessigsäure im Harn in nicht unbeträchtlicher Menge auf.

Nach dem Resultate dieser Versuche, weiter auch nach den Angaben früherer Autoren, wie Buhl, Albertoni und Penzoldt, kann man wohl nicht daran zweifeln, dass das Aceton schwere Vergiftungserscheinungen erzeugen kann und es steht deshalb der Annahme einer Acetonintoxication beim Menschen, vom experimentellem Standpunkte aus, kein Hinderniss entgegen.

Durch eine weitere Reihe von Versuchen, welche hier nur ganz kurze Erwähnung finden sollen, habe ich mich zunächst überzeugt, dass bei der alkoholischen Gährung des Zuckers Aceton nicht entsteht; ich habe zehn Kilo durch reine Presshefe invertirten Rohrzucker vergähren lassen und die flüchtigen Destillationsproducte untersucht; ich erhielt Aethylalkohol in grosser Menge, Spuren von Aldehyd, aber keine Substanz vom Siedepunkt und den übrigen charakteristischen Eigenschaften des Acetons, und möchte auf Grund dieser Versuche mich dahin aussprechen, dass entgegen den in der Literatur sich vorfindenden Angaben (siehe Kaulich, l. c. und Albertoni, l. c.) bei der Alkoholgährung des Zuckers Aceton in nachweisbarer Menge nicht gebildet wird.

Dagegen fand ich, als ich grössere Mengen Rohrzucker

v. Jaksch, Acetonurie und Diaceturie.

durch das Milchsäureferment vergähren liess, geringe Mengen einer Substanz, die nach ihrem Verhalten wahrscheinlich als Aceton anzusehen ist. Es ist daher die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass im Darm durch eine stärkere Milchsäuregährung sich Aceton bildet.

Um die Annahme Markownikoff's, dass das Aceton aus Traubenzucker durch ein besonderes Ferment entstehe, zu prüfen, habe ich in einer Reihe von Versuchen sterilisirte Traubenzuckerlösungen mit geringen Mengen von Erbrochenem versetzt, in einer anderen mit etwas Fäces; die Lösungen in Brutwärme gebracht, 8—10 Tage darin belassen und dann die aus der Flüssigkeit durch Destillation abgeschiedenen flüchtigen Bestandtheile untersucht ¹⁾; ich fand fast immer die Producte der alkoholischen Gährung des Traubenzuckers, aber niemals Aceton; da die sterilisirten Nährlösungen auch mit solchen Fäces geimpft wurden, die von fieberhaften Kranken herrührten, so wird die Annahme, dass vielleicht das Aceton in diesen Fällen aus dem Darm stammt und sich durch ein eigenes Ferment bildet, wie Petters, Kaulich und Markownikoff glaubten, sehr unwahrscheinlich.

In einer weiteren Reihe von Versuchen beschickte ich Nährlösungen, welche sich besonders zur Züchtung des Milchsäurefermentes eigneten, mit Fäces und Mageninhalt.

Ich bekam in den meisten Fällen, besonders bei Versetzen der Nährlösungen mit Fäces, jedoch auch dann,

1) Anmerk.: Es wurde natürlich während der Dauer der Versuche durch entsprechende Vorrichtungen dafür Sorge getragen, dass die dabei sich bildenden flüchtigen Substanzen nicht verloren gehen.

wenn die Individuen keine Acetonurie oder Diaceturie gezeigt hatten, Milchsäuregährung und fand Spuren von Aceton. In einer dritten Reihe von Versuchen habe ich eine sterilisirte Glycerinlösung von entsprechender Zusammensetzung mit Nährsalzen versetzt und gefunden, dass nach Infection mit Darminhalt eine Gährung auftritt, bei welcher Alkohol und Spuren von Aceton gebildet werden ¹⁾.

Durch alle diese Versuche ist es äusserst unwahrscheinlich geworden, dass ein Ferment existirt, welches Zucker in Aceton umwandelt; es scheint sich überhaupt bei den Gährungen selten und nur in sehr geringer Menge Aceton zu bilden, resp. dasselbe tritt blos bei der Milchsäuregährung des Zuckers, vielleicht bei der alkoholischen Gährung des Glycerins auf und es ist deshalb möglich, dass in einzelnen Fällen (Autointoxicationen) das Aceton aus dem Intestinaltract stammt. Doch dürften es in solchen Fällen nicht so sehr der Magen, sondern mehr die tieferen Darmabschnitte sein, wo eine abnorme Milchsäuregährung vielleicht zur Bildung von grösseren Mengen Aceton und dadurch zur Acetonurie führen kann, da ich Aceton niemals in grösseren Mengen im Magen, bisweilen aber in den Fäces gefunden habe.

Schliesslich habe ich noch eine Reihe von Versuchen

1) Anmerk.: Ich will hier bemerken, dass diese Gährung in meinen Versuchen nicht durch die Glycerinäthylbakterie von Fitz, sondern durch lange schmale Bacillen, über die ich später berichten werde und die, wie ich glaube, aus jedem Darminhalte erhalten werden können, hervorgerufen wurde. Es ist dies insofern für die Gährungschemie von Interesse, als ja bereits andere Beobachtungen vorliegen, welche zeigen, dass morphologisch verschiedene Pilze dieselben physiologischen Wirkungen entfalten.

gemacht über die Bildung von Aceton bei der Einwirkung von oxydirenden Substanzen auf Eiweiss mit reinem Eieralbumin, Fibrin und Hemialbumose und mich dabei überzeugt, dass eine Reihe flüchtiger Körper aus Eiweiss entsteht, unter diesen auch Aceton.

Die Methode, der ich mich zu diesen Untersuchungen bediente, war im Allgemeinen die von Guckelberger vorgeschlagene.

II. Ueber Diaceturie.

I. Einleitung.

Als Diaceturie bezeichne ich jenen Zustand, bei welchem der Harn die Eigenschaft hat, mit Eisenchlorid sich roth zu färben und das Auftreten dieser Reaction bedingt ist durch die Anwesenheit von Acetessigsäure im Harn.

Gerhardt¹⁾ hat im Jahre 1865 durch die Beobachtung, dass Harne von Diabetikern bisweilen mit Eisenchlorid sich roth färben, die Lehre von der Diaceturie begründet. Er bezog diese Reaction auf die Anwesenheit von Acetessigäther $\text{CH}_3\text{—CO—CH}_2\text{—COO—C}_2\text{H}_5$ im Harn, eine Substanz, welche Geuther²⁾ zu jener Zeit zuerst dargestellt hat und die in der That leicht in Aceton, Alkohol und Kohlensäure zerfällt; diese Ansicht hatte damals gewiss Berechtigung, als sie unter dem Einflusse der Kaulich'schen Beobachtungen auftauchte, der ja — wie erwähnt — das Vorkommen von Aceton und Alkohol im Harn von Diabetikern erwiesen hatte.

1) Gerhardt, l. c.

2) Geuther, Untersuchungen über einbasische Kohlenstoffsäuren, Zeitschrift f. Chem. Neue Folge. II. Bd. S. 7. 1866.

Rupstein¹⁾ brachte weitere Angaben über den mit Eisenchlorid sich roth färbenden Körper. Er zeigte, dass dieser Körper leicht aus Harn, welcher mit Essigsäure angesäuert ist, seiner Löslichkeit in Aether entsprechend, in diesen übergehe; er fand weiterhin, dass solcher Harn Aceton, Alkohol und Kohlensäure enthalte und kommt zu dem Schluss, dass die als Salz im Harn Diabetischer sich vorfindende Aethylendimethylencarbonsäure — so wurde damals auch der Acetessigäther genannt — das im Harn solcher Individuen gefundene Aceton und den Alkohol liefert.

Markownikoff²⁾ trat diesen Anschauungen entgegen, indem er darauf hinwies, dass die Aethyldiacetsäure — ein weiteres Synonymon für den Acetessigäther — nur bei Kochen in alkalischer Lösung zerfällt, dass sich ferner aus solchen Harnen mehr Aceton und weniger Alkohol gewinnen lässt, als der Acetessigäther liefern kann.

Fleischer³⁾ und Hilger⁴⁾ haben die Angaben von Rupstein bestritten und konnten ein Uebergehen der Substanz aus angesäuertem Harn nicht constatiren; Fleischer hat ferner eine Anzahl von Versuchen gemacht, aus denen hervorgeht, dass die mit Eisenchlorid sich roth färbende Substanz nicht Acetessigäther ist.

Weiter theilte auch Jaenike⁵⁾, der sich mit der Frage der

1) Rupstein, Ueber das Auftreten von Aceton beim Diabetes mellitus. Centralblatt f. d. med. Wissenschaften. 1874. No. 55.

2) Markownikoff, l. c.

3) Fleischer, Beitrag zur Chemie des diabetischen Harns (Eisenchloridreaction, Aceton, Diacetsäure). Deutsche medicin. Wochenschr. V. No. 11. 1879.

4) Hilger, Ann. der Chemie und Pharmacie. Bd. 195. Heft 3. S. 314. 1879.

5) Jaenike, Beiträge zur sogenannten Acetonurie bei Diabetes

Acetonämie bei Diabetes mellitus beschäftigte, mit, dass er die Substanz aus angesäuertem Harne durch Aether nicht extrahiren konnte.

Ich¹⁾ habe gezeigt, dass es gelingt, nach Ansäuern des Harns mit Schwefelsäure den mit Eisenchlorid sich roth färbenden Körper mit Aether zu extrahiren; ich habe weiter schon an dieser Stelle darauf aufmerksam gemacht, dass der Körper sich wie eine Säure verhält und auf die ungemeine Zersetzlichkeit desselben hingewiesen.

Ebstein²⁾ hat diese Beobachtungen bestätigt und angegeben, dass dieser Körper in der That aus saurem Harne in Aether übergehe.

Deichmüller³⁾ und Tollens⁴⁾ haben sich weiter mit der Substanz beschäftigt.

Deichmüller erhielt aus 40 Liter die Eisenchloridreaction gebenden Harn 22,5 Grm. Aceton, aber keinen Alkohol; er schloss daraus, dass die fragliche Substanz nicht Acetessigäther sein könne und dass es sich eventuell um die damals noch unbekannte, freie Acetessigsäure handeln könne.

Tollens machte vergleichende Versuche über das Verhalten von Acetessigäther und der fraglichen, aus angesäuertem Harn, durch Aether extrahirten Substanz, aus

mellitus. Deutsches Archiv für klinische Medicin Bd. XXX. S. 5, 108. 1881.

1) Prager medic. Wochenschrift. 1880. No. 19.

2) Ebstein, Deutsches Archiv für klin. Medicin. XXVIII. Bd. S. 5188 und XXX. Bd. S. 1.

3) Deichmüller, Ueber diabetische Acetonurie. Liebig's Annalen der Chemie. Bd. 209. S. 22.

4) Tollens, Ueber Eisenchlorid roth färbende Harne. Liebig's Annalen. Bd. 209. S. 30.

denen hervorgeht, dass diese beiden Körper nicht identisch sind; und zwar glaubte auch er, dass letztere saurerer Natur sei; diese Eigenschaft und ihre grosse Zersetzlichkeit bestimmten ihn gleichfalls zu der Annahme, dass möglicher Weise in solchen Harnen die damals noch nicht im freien Zustande dargestellte Acetessigsäure sich befinde.

Ich ¹⁾ habe die klinische Seite der Frage weiter verfolgt und gefunden, dass ausser bei Diabetes auch bei einer Anzahl anderer Processe dieser mit Eisenchlorid sich roth färbende Körper vorkommt. Diese Beobachtungen wurden dann von Deichmüller²⁾, Seifert³⁾ und einer Anzahl anderer Autoren bestätigt.

Es gelang mir ferner, die Substanz aus dem Harn zu isoliren und den Nachweis zu liefern, dass es sich um Acetessigsäure handele, eine Substanz, die inzwischen von Ceresole⁴⁾ dargestellt worden war.

Ich werde auf die Details dieser Arbeiten noch bei Besprechung der Diaceturie einzugehen haben.

II. Chemische Eigenschaften des Acetessigsäure.

Die Acetessigsäure und ihre Salze kommen bisweilen im Harne von kranken Individuen vor; sonst ist dieser

1) Ueber das Vorkommen mit Eisenchlorid sich rothfärbender Harne beim Diabetes und bei acuten Exanthemen. Zeitschrift für Heilkunde. III. Bd. S.

2) Deichmüller, Centralbl. f. klin. Med. No. I. 1882.

3) Seifert, Ueber Acetonurie, Verhandlungen der physikalisch-med. Gesellsch. in Würzburg. V. F. XVII. Bd. No. 4.

4) Ceresole, Ueber Nitroaceton und Acetessigsäure. Berliner chem. Berichte. Bd. XV. S. 1326.

Körper in der Natur noch nicht gefunden worden. Ceresole hat sie zuerst erhalten durch Einwirkung von Kalilauge auf Acetessigäther.

Um dieselbe darzustellen, empfiehlt Ceresole folgendes Vorgehen: Man fügt 4,5 Grm. reinen Acetessigäther zu einer Lösung von 2,1 Grm. Kali in 80 Ccm. Wasser hinzu, lässt 24 Stunden stehen und säuert dann mit Schwefelsäure an.

Die gebildete Acetessigsäure wird mit Aether ausgeschüttelt und dieser unter sorgfältiger Vermeidung jeglicher Ueberhitzung abdestillirt. Es bleibt eine Mischung der neuen Säure und unveränderter Acetessigäther zurück. Durch Vermischen mit Bariumcarbonat und Wasser wird die gebildete Säure in das Barytsalz übergeführt, welches sich in Wasser löst. Die Lösung des Barytsalzes wird durch wiederholtes Ausschütteln mit Aether von gelöstem Acetessigäther befreit und möglichst rasch im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.

Das Barytsalz ist amorph, sehr leicht löslich in Wasser und hygroskopisch, es giebt mit Silbernitrat keinen Niederschlag, mit Eisenchlorid eine violettrothe Färbung. Beim Verdunsten seiner Lösung, sei es in vacuo, sei es unter gewöhnlichem Druck, erleidet es eine partielle Zersetzung in Aceton, Bariumcarbonat und Kohlensäure. Die freie Säure, sowie ihre Salze, färben sich mit Eisenchloridlösung rothviolett.

Das Zinksalz hat ähnliche Eigenschaften; das Silber- und Kupfersalz sind noch unbeständiger als das Barytsalz.

Die freie Säure selbst, welche Ceresole durch Zerlegung des Barytsalzes mit Schwefelsäure und Ausschütteln mit Aether bereitete, ist eine dicke, farblose, mit Wasser in allen Verhältnissen mischbare Flüssigkeit von stark saurer

Reaction, welche schon unter 100° C. unter stürmischer Entwicklung von Kohlensäure und Aceten sich zersetzt. Zu dieser Darstellungsmethode nach Ceresole¹⁾, die ich zu wiederholten Malen ausgeführt habe, möchte ich hinzufügen, dass es sich wegen der hohen Zersetzlichkeit der Acetessigsäure empfiehlt, das Verdampfen des Aethers ohne Erwärmen im Vacuum vorzunehmen.

III. Darstellung der Acetessigsäure aus Harn.

Zur Darstellung der mit Eisenchlorid sich rothfärbenden Substanz aus Harn bin ich in folgender Weise vorgegangen:

Der Harn wurde möglichst frisch in Arbeit genommen, da die Acetessigsäure beim Stehen des Harns sehr bald, längstens in 24—48 Stunden, verschwindet.

Harn, welcher sich mit Eisenchlorid bordeauxroth färbte, aber diese Färbung beim Erwärmen wieder verlor, wurde reichlich mit verdünnter Schwefelsäure versetzt (auf den Liter mit ca. 50 Ccm. 8fach verdünnter Schwefelsäure) und mit Aether anhaltend geschüttelt, der Aether, nachdem er sich klar abgesetzt hatte, abgehoben und mit Wasser geschüttelt, in welchem ein Metalloxyd (Kupferhydrat) oder ein Carbonat (Barium, Zink, Ammonium) suspendirt oder gelöst war.

Erheblich grössere Mengen Schwefelsäure als die angegebenen sind zu vermeiden, weil die Acetessigsäure sonst schnell zerstört wird.

1) Ceresole, Ueber die Acetessigsäuren. Berliner chemische Berichte. Bd. XV. S. 1871.

Das Schütteln des Aethers mit dem Metallhydrat oder Carbonat setzt man so lange fort, bis eine Probe des Aethers durch eine sehr verdünnte Eisenchloridlösung bei Schütteln nicht mehr violett oder roth gefärbt wird. Ist dieser Punkt erreicht, so hebt man den Aether von dem Wasser oder der wässerigen Lösung ab, schüttelt mit ihm wieder den Harn und fährt so fort, bis der Aetherauszug des Harns nur noch eine schwache Eisenchloridreaction giebt.

Zur Reinigung der so gewonnenen Salzlösung kann man in verschiedener Weise verfahren. Sie wird entweder nach wiederholtem Ausschütteln mit Aether sofort mässig mit überschüssiger Schwefelsäure versetzt, die Acetessigsäure mit Aether aufgenommen und wie vorher wieder an eine Basis gebunden, was nicht ohne erheblichen Verlust an Säure abgeht, oder es wird sogleich die erst erhaltene Lösung weiter verarbeitet.

In allen Fällen ist es zweckmässig, die wässerigen Salzlösungen im Vacuum möglichst schnell zu verdunsten, wobei meist ein schmieriger Rückstand hinterbleibt, der sich nicht mehr vollständig in Wasser löst und auch in Alkohol nur theilweise löslich ist. Der Abdampfungsrückstand des Kupfersalzes ist dunkelgrün, der des Barium und des Zinksalzes gelb. Diese Salzlückstände habe ich dann mit absolutem Alkohol übergossen, worauf sich der grösste Theil löste. Die alkoholischen Lösungen wurden darauf im Vacuum wieder schnell zur Trockene gebracht. Sie stellten nach längerem Verweilen über Schwefelsäure schollige hygroskopische Massen dar, die sich bis auf einen bei Weitem kleineren Rest leicht in Alkohol und Wasser lösten.

Ich gehe nun zur Beschreibung der Eigenschaften der Substanz über. Schüttelt man, wie bemerkt, eine ätherische

Lösung der Säure mit einer sehr verdünnten Lösung von Eisenchlorid, so färbt sich die wässrige Flüssigkeit schön violett oder bei einem Ueberschuss von Eisenchlorid bordeauxroth. Beim Stehen verblassen diese Färbungen binnen 24 Stunden, schneller auf Zusatz von Mineralsäure, in der Wärme binnen wenigen Minuten.

Auch für sich zersetzt sich die Säure in ätherischer Lösung bei längerem Stehen, schneller in der Wärme und giebt dann die Eisenchloridreaction nicht mehr. Das Barium- und das Zinksalz besitzen eine gelbe Farbe, hauptsächlich wohl in Folge partieller Zersetzung; beim Verdunsten im Vacuum, sowie bei längerem Stehen über Schwefelsäure, färbt sich das Bariumsalz mehr oder weniger bräunlich, während das Zinksalz seine Farbe nicht so stark verändert. Das Kupfersalz ist dunkelgrün.

Im trockenen Zustande sind diese Salze schollig. Sie sind hygroskopisch und zersetzen sich beim Aufbewahren theilweise, was sich dadurch kund giebt, dass sie sich nicht mehr so vollständig in Wasser oder Alkohol lösen als vorher.

Mit salpetersaurem Silber geben die Lösungen der Salze keinen Niederschlag, ebensowenig mit Eisenchlorid; Fehling'sche Flüssigkeit wird durch sie nicht reducirt; im Uebrigen verhalten sich die Salze gegen Eisenchlorid wie die Säure selbst, nur ist die Färbung etwas beständiger. Kocht man die verdünnte Lösung eines Salzes und versetzt sie darauf mit Eisenchlorid, so bleibt die Färbung aus.

Unterwirft man die Lösung eines der Salze für sich oder nach Zusatz einer Säure der Destillation, so geht eine Flüssigkeit über, welche nach Aceton riecht, mit Jod, Jodkalium und Natronlauge Jodoform abscheidet, auch alle übrigen Acetonreactionen, aber nicht die Berthelot'sche

Alkoholreaction giebt; das Destillat enthält demnach Aceton. Die Zersetzung erfolgt relativ langsam; man kann den Destillationsrückstand noch mehrmals im Wasser lösen und die Destillation wiederholen, bevor die Acetonentwicklung aufhört. Gleichzeitig findet dabei Bildung von Kohlensäure statt. Zersetzt man die Säure in der Wärme in einer kohlensäurefreien Atmosphäre, so trübt das Destillat Barytwasser.

Mit dem im Exiccator getrockneten Kupfersalz habe ich eine Analyse ausgeführt. Dasselbe hinterliess beim Glühen 26,88 pCt. CuO , während sich für ein Salz von der Zusammensetzung $(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_3)_2\text{Cu}$ 29,92 pCt. Cu berechnet; ein Salz mit $2\text{H}_2\text{O}$ würde aber 26,34 pCt. CuO enthalten. Wenn ich auch auf diesen Befund keinen grossen Werth legen kann, weil die Reinheit der Substanz nicht vollständig verbürgt ist, so ist die Uebereinstimmung doch immerhin beachtenswerth.

Die Eisenchlorid röthende Substanz aus dem Harn besitzt also dieselben Eigenschaften und zersetzt sich in derselben Weise, wie die von Ceresole dargestellte Acetessigsäure, wie ich mich selbst durch die Vergleichung beider Säuren überzeugt habe. Es kann daher wohl keinem Zweifel mehr unterliegen, dass die Säure aus Harn in der That Acetessigsäure ist.

Ich habe in der letzten Zeit weiteres Material gesammelt und versucht, andere, vielleicht krystallisirende Salze zu gewinnen, was mir aber nicht gelang, wesshalb ich auch weitere Analysen dieser Salze unterliess; dagegen bekam ich stets bei längerem Kochen der Salze die für Acetessigsäure charakteristischen Zersetzungsproducte: Aceton und Kohlensäure.

IV. Ueber den Nachweis der Acetessigsäure im Harn.

Den Nachweis des Vorhandenseins der Acetessigsäure bloss dadurch zu führen, dass man den Harn mit Eisenchloridlösung versetzt und falls die Probe mit Eisenchloridlösung eine rothe Färbung, oder gar nur eine braune Färbung annimmt, den Schluss zu ziehen, dass es sich um Acetessigsäure handelt, ist durchaus unrichtig.

Jeder normale Harn — das möchte ich hier besonders betonen — hat die Eigenschaft, sich mit Eisenchlorid etwas braun zu färben; man kann in einzelnen Fällen schon dem nativen Harn, in anderen dem mit Säure versetzten diesen Körper durch Aether entziehen. Unterscheidet sich diese Braunfärbung des Harns mit Eisenchlorid schon durch die Farbe von der Reaction, welche die Acetessigsäure giebt, so wird dieser Unterschied noch evidenter dadurch, dass die mit Eisenchlorid entstandene geringe Reaction, die man nur durch Anstellung von Vergleichsproben ¹⁾ ermitteln kann, beim Stehen der Probe niemals schwindet, weiter, dass Kochen, desgleichen der Zusatz von Säuren und Alkalien auf den Eintritt derselben ohne jeden Einfluss ist. Welcher Natur diese Substanz ist, ob es sich nicht vielleicht gar um mehrere solcher Körper handelt, darüber kann ich keinen Aufschluss geben; nur so viel scheint mir gewiss, dass dieser Körper gegen sämtliche der angewandten Reagentien äusserst resistent ist, und dass er weder mit

1) Eine Probe Aether mit verdünnter Eisenchloridlösung versetzt, erscheint etwas heller gefärbt, als eine solche, in der der Aether vorher mit angesäuertem oder nativem Harn geschüttelt wurde.

dem Auftreten des Acetons, noch der Acetessigsäure in irgend einem Zusammenhange steht.

Sieht man schon aus diesen Beobachtungen, dass das Auftreten der Diaceturie niemals nach dem Eintritt der Eisenchloridreaction allein diagnosticirt werden darf, wie es auch noch immer von einzelnen Autoren der neuesten Zeit (de Genner) geschieht, so ist die Kenntniss und Rücksichtnahme auf diese Thatsache um so wichtiger, als eine grosse Zahl von Körpern, die als Stoffwechselproducte im Harne vorkommen, oder auch zu therapeutischen Zwecken in den Organismus eingeführt werden, die Eigenschaft haben, sich mit Eisenchlorid roth zu färben.

Zu diesen Körpern gehören aus der Reihe der Fettkörper: das Rhodankalium, die ameisensauren und essigsauren Salze, aus der Reihe der aromatischen Verbindungen das Phenol, die Salicylsäure, die Zersetzungsproducte des Antipyrins und Thallins, der Chinanisolsalze und das, wie v. Mehring¹⁾ nachgewiesen hat, nach Verabreichung des Kairins im Harne auftretende kairinschwefelsaure Kali.

Von allen diesen obengenannten Körpern wird wohl die violette Färbung der Carbolsäure niemals so leicht eine Veranlassung zur Täuschung geben können; dieser Körper hat für die vorliegende Frage eine um so geringere Bedeutung, da derselbe, wie wir aus den Arbeiten Baumann's²⁾ wissen, nur als Aetherschweifelsäure im Harne erscheint, eine Substanz, der bekanntlich eine solche Reaction mit Eisenchlorid nicht zukommt.

1) v. Mehring, Ueber das Schicksal des Kairins im menschlichen Organismus. Ztschr. f. klin. Med. Suppl.-Bd. 1884. S. 149.

2) Baumann, Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. I. S. 60 und Bd. III. S. 251.

Die Färbungen, welche die Salze der Ameisensäure und Essigsäure mit Eisenchlorid geben, lassen sich leicht von denen, welche durch Acetessigsäure bedingt sind, unterscheiden, indem diese Substanzen weder aus angesäuertem, noch aus unangesäuertem Harn in Aether übergehen.

Weiterhin entfärben sich solche mit Eisenchlorid versetzte Lösungen, welche ameisensaure oder essigsaure Salze enthalten, beim Kochen in neutraler Lösung und lassen einen rothfarbenen Niederschlag von basischen Salzen fallen.

Versetzt man einen Harn, der ameisensaure oder essigsaure Salze enthält, mit einer concentrirten Lösung mineralischer oder organischer Säure (Weinsäure), so giebt dieser mit Eisenchloridlösung keine Reaction mehr und die in solchen Flüssigkeiten mit Eisenchlorid entstandenen Reactionen schwinden sofort.

Ein anderes Verhalten zeigt das Rhodankalium. Der Rhodanwasserstoff tritt aus angesäuertem Harn in Aether über.

Setzt man aber einem solchen Aetherextract Eisenchloridlösung hinzu, und schüttelt, so entsteht sowohl in der Aetherschicht, als in der Eisenchloridschicht die dieser Substanz eigene Rothfärbung. Lässt man einen solchen Aetherextract, der die Rhodanwasserstoffreaction mit Eisenchlorid gegeben hat, auch wochenlang stehen, so tritt in der Färbung der Reaction nicht die geringste Aenderung ein. Desgleichen wird auch diese Reaction durch Versetzen des Harns mit concentrirten Mineralsäuren weder in der Kälte, noch beim Kochen wesentlich geändert, da das Eisenoxysalz des Rhodanwasserstoffes diesen Agentien widersteht.

Auch die Salicylsäure und ihre Salze hat gleich dem Rhodanwasserstoff die Eigenschaft, aus angesäuertem Harn

in Aether überzugehen und mit Eisenchlorid sowohl im Harn, als im Aetherextract eine Reaction zu geben, die jedoch auch bei wochenlangem Stehen nicht verblasst. Ein Zusatz concentrirter Lösungen von mineralischen oder organischen Säuren, desgleichen längeres Kochen solcher Harne mit verdünnten mineralischen oder organischen Säuren hebt die Reaction auf. Kochen jedoch ohne Säurezusatz oder Kochen nach Zusatz von Eisenchloridlösung ändert die Reaction nicht wesentlich.

Von Körpern der aromatischen Gruppe haben wir weiter zu besprechen das Verhalten des in den Organismus eingeführten Kairins, Antipyrins, Chinanisols und Thallins.

Die Kairinharne geben bekanntlich mit Eisenchlorid eine braunrothe Färbung. Die Substanz geht aus angesäuertem Harn in Aether über; doch schwindet die im Aetherextract mit Eisenchlorid entstandene Reaction auch bei wochenlangem Stehen nicht. Zusatz von Säure zu solchem Harn macht die Reaction sofort schwinden. Dagegen wird sie erst nach längerem Kochen des Harns etwas schwächer. Kocht man jedoch den Harn vor Zusatz von Eisenchlorid, so tritt dann nach Zusatz von diesem Reagens die Reaction gleich stark, ja bisweilen sogar stärker auf, als im ungekochten Harn. Dem nativen Harn lassen sich mit Aether keine Eisenchloridlösung färbenden Substanzen entziehen. Ganz ähnlich verhält sich das Antipyrin.

Die Harne geben eine purpurrothe Färbung mit Eisenchlorid; aus dem mit Säure versetzten Harn geht in den Aether eine Substanz über, die sich mit Eisenchlorid braunroth färbt, beim Stehen nimmt die Reaction erst im Laufe von Tagen allmählig ab. Im gekochten Harn

tritt die Reaction schwächer auf, doch schwindet auch bei längerem Kochen die mit Eisenchlorid entstandene Reaction nicht. Zusatz von Säure hebt die Reaction auf.

Weiterhin gehört hierher auch das Verhalten der Chinanisolsalze; diese Substanzen geben nach Einführung in den Organismus mit Eisenchlorid im Harn eine Rothfärbung, welche allmählig eintritt, auf Zusatz von Säure durch Aether sich extrahiren lässt, jedoch beim Stehen nicht schwindet.

Aehnlich verhalten sich die Thallin- und Aethylthallinharne; sie geben mit Eisenchlorid eine purpurrothe Färbung; diese tritt jedoch nicht sofort ein, sondern erst nach 2—3 Minuten, und geht beim Stehen im Verlaufe von 3—4 Stunden in braunroth über. Setzt man dem Harne Säure zu und schüttelt mit Aether aus, so geht in den Aetherextract eine Substanz über, welche die Eigenschaft hat, sich mit Eisenchlorid braunroth zu färben. Die Färbung aber schwindet beim Stehen nicht, sondern nimmt dabei immer mehr an Intensität zu; schüttelt man Thallin- oder Aethylthallinharn ohne Zusatz von Säure mit Aether, so geben diese an den Aether eine Substanz ab, die mit Eisenchlorid sich grün färbt; bei längerem Stehen schwindet diese Färbung. Die rothe Reaction der Thallin- und Aethylthallinharne mit Eisenchlorid schwindet beim Kochen nach wenigen Secunden, desgleichen geben die Harne nach Zusatz einer mineralischen Säure dieselbe nicht mehr.

Aus der Aufzählung dieser Körper, welche alle insgesamt die Eigenschaft haben, mit Eisenchlorid im Harne eine Reaction zu geben, kann man ersehen, dass in der That das Auftreten dieser Reaction für den Nachweis der Acetessigsäure durchaus nicht genügt, um so mehr, als eine

Reihe dieser Körper wie die Salicylpräparate, das Kairin, Antipyrin und Thallin bei fieberhaften Processen dargereicht werden, bei welchen nicht selten auch Acetessigsäure im Harne auftritt.

Von einzelnen dieser hier genannten Körper ist die durch die Anwesenheit von acetessigsaurem Salz im Harne mit Eisenchlorid entstandene Färbung leicht zu unterscheiden. Schon die Farbe der Reaction wird bei einiger Uebung z. B. eine Verwechslung einer Salicyl- oder Kairinreaction mit Diaceturie vorbeugen.

In den beiden ersten Fällen wird der Harn eine violette oder braunrothe, im letzteren Falle eine bordeauxrothe Farbe annehmen.

Es lassen sich weiter die durch Antipyrin, Chinanisol und Thallin bewirkten Färbungen durch ihr allmähliches Eintreten von einer Acetessigsäurereaction unterscheiden.

Auch das Verhalten gegen Aether dient als Wegweiser; falls die mit Eisenchlorid sich färbende Substanz nicht in sauren Aether übergeht, so handelt es sich nicht um Acetessigsäure. Vor der Verwechslung mit Salicylsäure speciell kann man sich weiter schützen, indem man den Harn mit Benzol oder Chloroform ausschüttelt; falls er Salicylsäure enthält, so geht diese in Benzol und Chloroform über. Weiterhin tritt in einem acetessigsäurehaltigen Harn nach dem Kochen keine Reaction mehr auf und es schwindet auch die in solchen Harnen mit Eisenchlorid entstandene Rothfärbung beim Kochen sofort; während durch dieses Vorgehen die Reaction, falls sie von Körpern der aromatischen Gruppe oder vom Rhodanwasserstoff herrührt, nicht wesentlich alterirt wird.

Ganz charakteristisch ist auch das Verhalten der im

Aether gelösten Acetessigsäure; die Substanz geht aus angesäuertem Harn in den Aether über und lässt sich daselbst mit Eisenchlorid nachweisen; doch schwindet die Reaction bereits nach 24—48 Stunden, eine Eigenschaft, wodurch sich dieser Körper von den oben genannten aromatischen Körpern streng unterscheidet.

Hervorzuheben ist noch ihr Verhalten gegen Säuren. Auch grössere Mengen concentrirter Säure zerstören sie in der Kälte nicht sofort, sondern erst nach Verlauf von einigen Minuten; es bleibt dann die Reaction mit Eisenchlorid aus; grössere Mengen Säure jedoch zerstören beim Erwärmen die Säure sofort und der Harn giebt keine Färbung mit Eisenchlorid mehr; versetzt man solche mit Eisenchloridlösung gefärbte Harne mit Schwefelsäure, so schwindet diese Reaction und tritt bei vorsichtigem Neutralisiren wieder ein.

Durch alle diese hier mitgetheilten Eigenschaften wird sich ein Harn, der Acetessigsäure enthält, leicht erkennen und von anderen, andere Substanzen enthaltenden Harnen, die sich auch mit Eisenchlorid roth färben, unterscheiden lassen; ausserdem ist hier noch hervorzuheben, dass solche Harne sämmtliche Acetonreactionen intensiv geben, was zum Theil wohl daher rührt, dass die Acetessigsäure sich gegen Reagentien wie Aceton verhält, zum Theil aber seinen Grund darin hat, dass das Aceton aus der leicht zersetzlichen Acetessigsäure sich bildet. An anderer Stelle werde ich noch zeigen, dass Harne, die Acetessigsäure enthalten, niemals Aceton als solches enthalten.

Zum Nachweis der Acetessigsäure möchte ich demnach folgendes Verfahren vorschlagen:

Zunächst wird der Harn vorsichtig mit einer mässig concentrirten Eisenchloridlösung versetzt, und falls ein Phosphatniederschlag entsteht, dieser abfiltrirt, dann neuerdings mit Eisenchloridlösung versetzt und falls nun eine bordeauxrothe Färbung eintritt, wird eine Portion des Harns zum Kochen erhitzt, eine weitere mit Schwefelsäure versetzt und mit Aether extrahirt.

Wenn die Reaction im gekochten Harn schwach ausfällt oder ausbleibt, wenn weiter die Reaction im Aetherextract nach 24—48 Stunden verblasst, wenn ferner die Untersuchung des Harns direct und im Destillate ergiebt, dass der Harn reich an Aceton ist, so haben wir es mit einer Diaceturie: der Anwesenheit von Acetessigsäure im Harne zu thun.

Viel schwieriger ist es nun, zu beurtheilen, ob in einem speciellen Falle, wo dem Kranken Substanzen aus der aromatischen Gruppe gereicht wurden, die in den Harn übergehen und mit Eisenchlorid Färbungen geben (insbesondere Thallin und Antipyrin), und wo wir viel Aceton finden, eine Acetonurie oder Diaceturie vorhanden ist; der einfachste Weg ist der, den nativen Harn mit absolut reinem Aether zu versetzen und diesen Aetherextract auf Aceton zu untersuchen; bekommen wir die massgebenden Acetonreactionen von Lieben und Reynolds im Aetherextract, so handelt es sich um eine Acetonurie; bekommen wir sie nicht, ist aber das Destillat eines solchen Harns enorm reich an Aceton, so handelt es sich um eine Diaceturie ¹⁾.

1) Anmerk.: Siehe S. 141.

V. Ueber das Vorkommen und die Bedeutung der Diaceturie.

Zunächst möchte ich hervorheben, dass unter physiologischen Verhältnissen, nach unseren jetzigen Kenntnissen, niemals Acetessigsäure im Harne auftritt. Ich habe eine grosse Reihe von Harnen in dieser Richtung untersucht, das Resultat war stets negativ; auch in den Organen, Gewebsflüssigkeiten und im Blute konnte ich bis jetzt niemals weder unter physiologischen noch unter pathologischen Verhältnissen diesen Körper nachweisen.

Ich bin dabei so vorgegangen, dass ich die zerschnittenen Organe von Thieren nach verschiedenen experimentellen Eingriffen, dann von ganz normalen Thieren unmittelbar nach dem Tode mit mit Schwefelsäure angesäuertem Aether ausschüttelte und den Aetherextract mit Eisenchlorid versetzte; das Resultat dieser Versuche war complet negativ.

Unter pathologischen Verhältnissen tritt die Acetessigsäure im Harne auf und wir begegnen ihr bei einer Reihe von Processen, bei welchen ihr Auftreten bisweilen mit der Acetonurie alterirt.

1. Febrile Diaceturie.

Zunächst ist es das Fieber, bei dem sich Diaceturie einstellt; doch ist das Auftreten von Diaceturie bei Processen, welche mit hohem Fieber einhergehen, im Ganzen und Grossen sehr selten. Ich habe zuerst¹⁾ auf das

1) Zeitschrift für Heilkunde. I. c.

Vorkommen derselben bei fieberhaften Processen aufmerksam gemacht und insbesondere betont, dass man Acetessigsäure sehr häufig im Eruptionsstadium von acuten Exanthemen auftreten sieht und zwar habe ich sie gefunden:

6 Mal (unter 8 untersuchten Fällen) bei Masern.
2 " " 6 " " " Scharlach.
1 " " 40 " " " Typhus abdom.

(Es waren stets jugendliche Patienten.)

2 Mal (unter 35 Fällen) bei Pneumonie.
1 " bei Otitis media mit schweren Cerebralerscheinungen.
1 " bei acuter Miliartuberculose.
1 " bei Variola.

Deichmüller¹⁾ fand diese Reaction zu wiederholten Malen bei Scharlachkranken.

Seifert²⁾ giebt an, Acetessigsäure im Harn gefunden zu haben bei einem Falle von Pericarditis; weiterhin fand er diese Substanz 9 Mal unter 15 Fällen von Abdominaltyphus, 12 Mal unter 40 Fällen von Pneumonien und wiederholt bei Gesichtsrose, Perityphlitis, acuter Miliartuberculose, Pleuritis, Phthisis pulmonum.

Penzoldt³⁾ constatirte sie unter 57 Fällen 22mal.

Litten⁴⁾ beobachtete Acetessigsäure im Harne bei 7 Fällen von acuten Exanthemen (5mal bei Scharlach, 2mal bei Masern) und 2mal bei Pneumonien. Fernerhin fand Windle diese Reaction gleichfalls bei Pneumonie und Scarlatina⁵⁾.

1) Deichmüller, l. c.

2) Seifert, l. c.

3) Penzoldt, l. c.

4) Litten, Ueber einen eigenartigen Symptomencomplex in Folge von Selbstinfection bei dyspeptischen Zuständen (Coma dyspepticum). Zeitschr. f. klin. Med. VII. Bd. Supplementheft.

5) Windle, citirt nach Litten.

Ausser den hier aufgezählten Fällen finden sich noch eine Reihe von Beobachtungen in der Literatur, die sich mit dem Auftreten von mit Eisenchlorid sich rothfärbenden Körpern bei acuten Krankheiten beschäftigen. Doch sollen dieselben deshalb hier keinen Platz finden, weil in allen diesen Fällen der Nachweis der Acetessigsäure nur durch die, wie ich bereits gezeigt habe, sehr trügerische Eisenchlorid-Reaction geführt wurde.

Wenn ich meine in der neueren Zeit über diesen Gegenstand gemachten Erfahrungen durchmustere, muss ich betonen, dass das Auftreten von Diaceturie im Verlaufe eines acuten Processes bei Erwachsenen relativ selten beobachtet wird und dass jene Fälle von acuten, fieberhaften Erkrankungen, in welchen ich bei Erwachsenen Diaceturie gesehen habe, durch einen sehr malignen Verlauf sich auszeichneten.

So haben von 4 Fällen von Typhus abdominalis, welche ich auf der Prager Klinik beobachtete, und die mit Diaceturie einhergingen, 3 schon in den ersten Wochen unter den schwersten Erscheinungen als Delirien und rasch eintretenden Collaps, tödtlich geendet, der 4. Fall verlief ebenfalls sehr schwer, endete jedoch mit Heilung.

Ich habe weiter eine sehr reichliche Ausscheidung von Acetessigsäure beobachtet, bei einem Falle von miliarer Tuberculose, der unter sehr heftigen Delirien und sehr hohem, continuirlichen Fieber in wenigen Wochen tödtlich verlief.

Bei Kindern scheint die Diaceturie relativ häufig aufzutreten und — falls sie im Verlaufe von acuten Erkrankungen (Pneumonie, Erysipel, acuten Exanthemen) auf-

tritt — hat sie niemals diese maligne Bedeutung, wie bei Erwachsenen.

Was den Verlauf der Diaceturie bei acuten Processen betrifft, so ergibt sich aus einer Reihe täglich ausgeführter Untersuchungen des Harns bei 2 Fällen von Masern, 1 Fall von Scharlach und 1 Fall von Pneumonie, dass sie im Allgemeinen denselben Gesetzen gehorcht, wie die Acetonurie; so lange hohes Fieber besteht, besteht auch Diaceturie; meist schon, bevor das Fieber völlig geschwunden ist, schwindet die Diaceturie und macht nicht selten dann der Acetonurie Platz. Gewöhnlich besteht bei fieberhaften Krankheiten, falls Diaceturie überhaupt vorhanden ist, dieselbe von Anfang an; nur selten habe ich beobachtet, dass die febrile Acetonurie in febrile Diaceturie übergeht.

Bei der Seltenheit des Vorkommens der febrilen Diaceturie, wie man am besten daraus ersieht, dass ich unter 26 in dieser Hinsicht in jüngster Zeit untersuchten acuten Krankheiten diese Substanz bloß einmal bei Masern und einmal bei Typhus gesehen habe, stehen mir natürlich nähere Daten über den Verlauf der Diaceturie nicht zu Gebote. Doch ergibt sich — wie bereits erwähnt — aus einer grossen Anzahl von Einzelbeobachtungen und Untersuchungen, die ich gemacht habe, dass die Diaceturie bei acuten Krankheiten, die Erwachsene befallen, sehr selten, sehr häufig dagegen im Beginne acuter Erkrankungen bei Kindern sich einstellt. Irgend einen Einfluss von Kost, Darreichung von Medicamenten, desgleichen auch von der Einführung von Säuren oder Alkalien auf den Eintritt der Diaceturie konnte ich nicht constatiren.

2. Diabetische Diaceturie.

Am besten gekannt und am genauesten studirt ist die diabetische Diaceturie. Seit sie durch Gerhardt entdeckt wurde, hat man sie in einer grossen Reihe von Fällen von Diabetes aufgefunden.

Alle Beobachter sind darüber einig, dass sie beim Diabetes ein ungünstiges Symptom ist, da sie meist nur in den späteren Stadien des diabetischen Processes eintritt und häufig jene gefahrdrohenden Symptome einleitet, die — wie schon erwähnt — Kussmaul mit dem Namen diabetisches Coma, v. Frerichs als diabetische Intoxication bezeichnet hat.

Ich habe sie in einer grösseren Reihe von Fällen beobachtet und möchte als Resultat meiner Beobachtungen in Uebereinstimmung mit sämmtlichen Autoren folgendes aussprechen: Die Diaceturie findet sich fast nur bei schon vorgeschrittenen Fällen von Diabetes; meist sind die Kranken schon sehr abgemagert und herabgekommen; nur selten ereignet es sich, dass dieses Symptom bei Diabetikern eintritt, die noch einen wohl entwickelten Panniculus adiposus besitzen. Ich habe eine solche Diaceturie nur einmal verzeichnet bei einer sehr wohlgenährten, kräftigen Frau, nachdem sie Tags vorher einen groben Diätfehler begangen und zwar grosse Mengen zuckerhältige Nahrung (süsse Früchte) genossen hatte.

Nicht selten geht der Diaceturie schon wochenlang Acetonurie voraus. Aehnlich wie bei der Acetonurie ist auch der Eintritt der Diaceturie bei Diabetes bisweilen von subjectiven Erscheinungen gefolgt; doch sind es weniger Klagen über Verdauungsbeschwerden, welche die Kranken angeben, sondern meist klagen sie über grosse Hinfälligkeit und

Schwäche, bisweilen auch über grosse Schläfrigkeit und Mattigkeit. Nicht selten beobachten wir mit Eintritt der Diaceturie auch wirklich comatöse Erscheinungen, welche dann aber, falls sich nicht das typische diabetische Coma daraus entwickelt, rasch vorübergehen und nach 2—3 Tagen ist trotz Fortbestehen der Diaceturie das Befinden der Kranken wiederum vollkommen normal. Es kann auch vorkommen, dass vorübergehend die Diaceturie schwindet und Acetonurie auftritt; doch pflegt sie sich dann bald wieder von Neuem einzustellen.

Ich habe in einer Reihe von Fällen den Einfluss der Nahrung, dann gewisser Medicamente auf den Verlauf der Diaceturie verfolgt. Ich möchte zunächst hervorheben, dass die rein animalische Kost, wie es scheint, ganz ohne Einfluss auf das Eintreten der Diaceturie zu sein scheint. So habe ich eine Reihe von Beobachtungen (siehe Zeitschrift für Heilkunde. III. 1882) gemacht, die zeigen, dass unter strenger Fleischkost sogar die beim Eintritte in die Behandlung vorhandene Diaceturie schwindet. Auch wenn der Kranke während seines Spitalaufenthaltes rasch von gemischter zu rein animalischer Kost übergeht, treten zwar bisweilen Uebelbefinden, Erbrechen, kurz gastrische Symptome auf, doch niemals eine Diaceturie, welche man mit diesen äusseren Umständen in Verbindung bringen kann.

Ich habe weiter Versuche gemacht, um zu erfahren, ob eventuell durch gewisse Medicamente die diabetische Diaceturie beeinflusst wird; es wurden in dieser Richtung Versuche angestellt mit Carlsbader Wasser, Leberthran, Milchsäure, Mannit, Lichenin; das Resultat derselben war negativ.

Desgleichen konnte ich bei Diabetikern, ebenso auch bei Fieberkranken, weder durch die Einführung von Aceton

in grosser Menge (20 Grm. pro die), noch durch Darreichung von Acetessigäther oder acetessigsauerm Natron¹⁾ eine bereits bestehende Diaceturie irgend wie beeinflussen, z. B. ihre Intensität verstärken, noch aber in Fällen, in denen sie nicht bestand, durch ein solches Vorgehen sie hervorrufen.

Dass die diabetische Diaceturie häufig mit Albuminurie einhergeht, wie Stokvis²⁾ angiebt, ist nicht zu bestreiten; doch scheint dies nach meinen Erfahrungen nicht immer der Fall zu sein.

Ich habe weiter eine grössere Versuchsreihe ausgeführt, um mich über den Einfluss von der Darreichung grösserer Mengen von Säuren und Alkalien auf die Diaceturie zu überzeugen.

Albertoni³⁾ hat beobachtet, dass man bei Hunden keine Acetessigsäure im Harne findet, wenn man ihnen dieselbe per os reicht; bei Kaninchen findet sich die Säure wieder.

Er fand ferner, dass, wenn man Hunden vor und nach der Acetessigsäure-Darreichung eine gewisse Menge doppeltkohlensauren Natrons giebt, so dass der Harn neutral oder alkalisch reagirt, dann die Säure im Harn auftritt.

Er schliesst daraus, dass die Bedingung, von welcher der Uebergang der Acetessigsäure im Harn abhängt, in der Reaction des Nierenparenchyms und des Harns liegt. 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.

1) Ueber die Wirkung der letzteren Substanz besitze ich blos drei Versuche.

2) Siehe die Angaben von le Nobel, l. c.

3) Albertoni, l. c. S. 236.

Ich habe versucht in Erfahrung zu bringen, ob ähnliche Beziehungen zwischen Acetonurie und Diaceturie auch im menschlichen Organismus bestehen; nach den Beobachtungen von Albertoni am Thiere war nämlich zu erwarten, dass, falls man einem Individuum, welches mit irgend einer Form der Acetonurie behaftet ist, Alkalien in grosser Menge darreicht, Diaceturie eintritt; ich habe Kranken mit den verschiedensten Formen der Acetonurie, in der Mehrzahl der Fälle aber Diabetikern, da sich diese Fälle durch das oft wochenlange Anhalten der Acetonurie am Besten dazu eignen, Natrium carbonicum, weiterhin essigsaures Natron in sehr hohen Dosen 20—30 Grm. pro die gereicht; trotzdem ging die Acetonurie niemals in Diaceturie über und war ein solches Vorgehen überhaupt ohne allen Einfluss auf den Verlauf der Acetonurie. Desgleichen versuchte ich durch Darreichung von grossen Mengen Säure, 10—20 Grm. (Essigsäure, Benzoësäure) bei Diabetikern (in 8 Fällen), in denen Diaceturie bestand, dieselbe in Acetonurie überzuführen. Die Erfolge dieser Versuche waren vollständig negativ; es schwand weder die Diaceturie, noch konnte ich ein Schwächerwerden derselben bei einer solchen Therapie constatiren; es scheinen demnach für den menschlichen Organismus die Verhältnisse anders zu liegen, als für den thierischen.

Was den Zusammenhang zwischen Glykosurie und Diaceturie betrifft, so muss ich betonen, dass die Diaceturie mit der Glykosurie keineswegs parallel geht, sondern zu wiederholten Malen habe ich beobachtet, dass die Diaceturie gerade dann äusserst intensiv ist, wenn die Glykosurie weniger ausgesprochen ist und in den Hintergrund tritt.

Einen ganz ausgesprochenen derartigen Fall habe ich durch mehr denn 2 Jahre beobachtet, der aus der Privatpraxis des Collegen Dr. Breuer stammt; der Kranke fühlte sich bei einer sehr beträchtlichen Glykosurie (6—7 pCt. Zucker) relativ wohl; der Harn enthielt zu dieser Zeit ziemlich bedeutende Mengen Aceton, keine Acetessigsäure, später wurde das subjective Befinden im Verlaufe von Wochen immer schlechter, der Patient klagte über Uebelbefinden, Schlafsucht und Schwäche, kurz eine Reihe äusserst unangenehmer subjectiver Symptome. Als ich den Harn nun untersuchte, fand ich blos Spuren von Zucker¹⁾, dagegen enorme Mengen von Acetessigsäure, und als ich diesen Harn direct der Destillation unterwarf, bestanden die ersten übergehenden Tropfen blos aus reinem Aceton, was daraus ersichtlich war, dass mit Natriumbisulfit sofort die charakteristischen Krystalle von Aceton-Natriumbisulfit gebildet wurden. Die gleichen Beobachtungen machte ich auch in einzelnen Fällen, welche ich auf der Klinik beobachtete; ich muss hinzufügen, dass ein solches plötzliches Schwinden des Zuckergehaltes bisweilen auf Eintritt einer Diaceturie hindeutet und dass sich dann nicht selten rasch sehr schwere nervöse Symptome einstellen, ja häufig Tod unter den charakteristischen Symptomen des Coma auftritt. Schliesslich muss ich noch hervorheben, dass ich jedoch in einer ganzen Reihe von Fällen durchaus keine Beziehungen zwischen Diaceturie und Glykosurie auffinden konnte.

Als eine weitere Form der Diaceturie haben wir jene zu bezeichnen, die sich bisweilen bei Geisteskranken ein-

1) Nur mittelst der Phenylhydracinprobe gelang es mir, den sicheren Nachweis von Zucker zu liefern.

stellt und zwar nicht nur bei jenen, welche abstiniren, sondern auch bei solchen, bei denen die Erscheinungen der Psychose blos in hochgradigen Aufregungszuständen ihren Ausdruck findet. Sichere, eigene Beobachtungen stehen mir darüber nicht zu Gebote; doch ist aus den Angaben von Tuczek (l. c.) ersichtlich, dass das Auftreten von Diaceturie bei Psychosen bisweilen beobachtet wird.

Weiterhin habe ich zu erwähnen, dass ich 2 Mal Diaceturie gesehen habe in Fällen, in welchen Enterostenose bestand in Folge von Darmcarcinomen. Desgleichen ist hierher wohl auch der Fall von Diaceturie zu rechnen, den G. Hoppe-Seyler jun.¹⁾ aus der Klinik des Prof. v. Frerichs beschrieb.

3. Diaceturie als Ausdruck einer Autointoxication.

Viel grösseres Interesse erheischen jene Fälle, in welchen ohne Bestehen einer anderen schweren Erkrankung als Diabetes, Pneumonie etc. schwere nervöse Symptome die Diaceturie begleiten und diese Diaceturie wohl aufzufassen ist als der Ausdruck einer Autointoxication. Die Zahl der hierher gehörigen Fälle ist bei Erwachsenen relativ gering.

Häufiger scheinen jedoch solche Zufälle bei Kindern einzutreten. So habe ich Diaceturie ohne alle anderen objectiven Krankheitssymptome in mehreren Fällen gesehen bei Kindern; dieselben hatten kein oder nur mässiges Fieber, fühlten sich sehr matt, abgeschlagen, hatten eine stark belegte Zunge, bisweilen etwas Erbrechen, häufig Conjunctivalcatarrh; der Harn war auffallend hell gefärbt, frei von

1) Zeitschrift f. klin. Med. Bd. VI. S. 478.

Zucker und Eiweiss und enorm reich an Acetessigsäure; meist klagten dieselben dabei über Stuhlverstopfung, bisweilen bestanden auch Diarrhöen.

Diese Zustände, welche mir Anfangs nicht wenig Besorgniss einflössten, da ich glaubte, dass es sich um den Beginn eines ernsten Leidens handle, gingen meist im Laufe von 2—3 Tagen vorüber und zugleich schwand auch die Diaceturie. Häufig trat ganz plötzlich Nachlass sämtlicher Symptome nach Darreichung eines Abführmittels ein.

In einem weiteren hierher gehörigen Falle traten plötzlich bei einem früher ganz gesunden Kinde (6jährigen Knaben) heftige Krämpfe auf, die indess rasch vorübergingen; als ich den Fall 2 Stunden später untersuchte, konnte ich bei dem Kinde keine Organerkrankung constataren; der Harn hatte wiederum dieselbe Beschaffenheit wie bereits geschildert, war reich an Acetessigsäure, frei von Zucker und Eiweiss; ich verordnete ein Abführmittel und als ich den Kranken 2 Tage später sah, war der kleine Patient wieder vollständig wohl und sollen bis jetzt, nach mehr denn drei Jahren, niemals mehr solche Anfälle sich eingestellt haben. Hierher gehört auch die Beobachtung über einen Meningitis ähnlichen Symptomencomplex, welchen ich an einem anderen Orte ausführlich beschrieben habe ¹⁾.

Ganz analoge Beobachtungen hat Litten ²⁾ gemacht. In fünf Fällen, die mit theils dyspeptischen, theils mehr oder weniger schweren nervösen Symptomen einhergingen, fand er Acetessigsäure im Harne; es handelte sich durch-

1) Prager med. Wochenschrift. 1881. I. c.

2) Litten, I. c.

wegs um jugendliche Individuen; besonders will ich noch hervorheben, dass auch Litten in einem Falle Meningitis ähnliche Symptome gesehen hat. Auch er fand, wie ich, in seinen Fällen keinen Zucker und kein Eiweiss im Harn.

Ich glaube nach meinen Erfahrungen über diesen Gegenstand heute mehr denn je zu dem Ausspruche berechtigt zu sein:

1. Dass die Diaceturie bei Kindern als Ausdruck einer Autointoxication häufig beobachtet wird.

2. Dass wahrscheinlich ein Theil jener Processe, welche als Eklampsia infantum beschrieben werden, als Ausdruck einer Autointoxication, bei der Acetessigsäure im Harne auftritt, aufzufassen ist.

Hinzuzufügen ist noch, dass im Allgemeinen die Prognose für solche Processe bei Kindern günstig gestellt werden kann; leider verfüge ich gerade in dieser Hinsicht über ein relativ geringes Beobachtungsmaterial und weitere Untersuchungen dürften vielleicht dennoch ein anderes Resultat ergeben.

So ungefährlich die Diaceturie im Allgemeinen bei Kindern ist, um so schwerer und gefährlicher für den Fortbestand des Lebens ist sie bei Erwachsenen, wenn diese Autointoxication fieberlos verlaufende Processe complicirt. Zunächst kommen auch hier unzweifelhaft Fälle vor, wo der Process günstig verläuft. Als Beleg dafür möge dienen, dass ich in dem Falle von Morbus Addisonii, welcher bereits einmal hier Erwähnung fand, vorübergehend Diaceturie beobachtete.

Ich lasse die diesbezüglichen Beobachtungen aus dem Krankenprotocolle folgen.

Der Kranke trat nach längerer Abwesenheit vom Spital am 3. April 1884 mit einem Milztumor, bedeutendem Icterus, Zunahme der eigenthümlichen Hautverfärbung und einer Pericarditis wieder in unsere Behandlung; dabei bestand Anfangs subnormale Temperatur, später ein wenig Fieber. Der Kranke war ungemein matt und schläfrig, ja zeitweise sogar comatös, klagte über heftige Schmerzen in beiden Hypochondrien und der Harn enthielt zu dieser Zeit Acetessigsäure; trotzdem der Icterus in den nächsten Tagen noch zunahm und die Erscheinungen der Pericarditis und das Fieber anhielten, schwand zugleich mit den comatösen Symptomen die Diaceturie und machte einer geringen Acetonurie Platz.

Ich glaube, dass diese Beobachtung bestimmt unter das Capitel Diaceturie einzureihen sei und dass wir es hier mit einem, einen günstigen Verlauf nehmenden Falle von Auto-intoxication, bei dem Acetessigsäure im Harne auftrat, zu thun hatten.

Einen zweiten hierher gehörigen Fall habe ich bereits anderen Ortes ausführlich beschrieben; er soll hier nur kurze Erwähnung finden. Der Verlauf des Falles ist folgender:

Eine 48jährige Frau erkrankte ein halbes Jahr vor ihrem Eintritte in das Spital; es stellte sich Appetitmangel, Schmerzen in der Magengegend, später auch häufig Erbrechen ein. Bei ihrem Eintritte in das Spital ist die Kranke wohl genährt. Muskulatur und Fettpolster sind sehr gut entwickelt, die Untersuchung der Organe der Patientin giebt normalen Befund. Während der Dauer der klinischen Beobachtung sind die bemerkenswerthesten Symptome: Appetit-

mangel, fortwährendes unstillbares Erbrechen. Der Harn ist frei von Eiweiss und Zucker, sehr reich an Acetessigsäure. In den letzten 5 Beobachtungstagen befindet sich die Kranke subjectiv bedeutend wohler, das Erbrechen ist seltener geworden und etwas Appetit hat sich eingestellt.

Plötzlich, 3 Tage vor ihrem Tode, wird die Kranke somnolent, die Somnolenz geht bald in ein schweres Coma über, welches begleitet ist von einer eigenthümlichen Dyspnoe mit äusserst tiefen, mässig frequenten Athemzügen. Dabei ist der Harn in den letzten Lebenstagen enorm reich an Acetessigsäure. Bei der Section finden wir ein ausgebreitetes Magencarcinom, welches Metastasen in den Lungen, Bauchfell, Brustfell hervorgebracht hat; desgleichen finden sich an der Aortenklappe und Mitralklappe Exerescenzen, die carcinomatöser Natur sind.

Auch in diesem Falle dürfte das Auftreten der Diaceturie im innigen Znsammenhange mit den schweren nervösen Symptomen stehen; der Fall ist deshalb besonders beachtenswerth, weil er, wie es scheint, in der Literatur der erste Fall ist, bei welchem der Kussmaul'sche Symptomencomplex auch ohne Diabetes beobachtet wurde¹⁾. Ich habe ihn seiner Zeit als einen Fall von Coma carcinomatosum beschrieben und in Erwartung, dass sich vielleicht noch

1) Anmerk.: Uebrigens sind schon Fälle von Carcinom beschrieben worden, bei welchen Tod unter comatösen Erscheinungen beobachtet wurde; eine solche hierher gehörige Beobachtung finden wir bei Chesnel, *Étude clinique sur la cancer latent de l'estomac*. Auch Litten, l. c., giebt an, bereits im Jahre 1882 auf der Naturforscherversammlung zu Eisenach auf das Vorkommen eines solchen Symptomencomplexes ohne Diabetes aufmerksam gemacht zu haben; jedoch ist in dem Tagblatt dieser Versammlung nichts über seine Beobachtungen enthalten.

andere Processe würden auffinden lassen, die unter dem typischen Bilde des diabetischen Coma tödtlich enden und bei welchen Acetessigsäure und kein Zucker im Harn auftritt, den Vorschlag gemacht, solche Processe mit dem Namen: Coma diaceticum zu bezeichnen¹⁾. Zum Schluss will ich noch erwähnen, dass hierher auch ein Fall von Litten (l. c.) gehört, der den Kussmaul'schen Symptomencomplex sich entwickeln sah, im Anschlusse an einen bereits abgelaufenen Scharlach.

Die Beziehungen der Diaceturie zum Coma, resp. Kussmaul'schen Symptomencomplexe werden später noch besprochen werden.

VI. Ueber die Wirkung der Acetessigsäure und verwandter Substanzen auf den thierischen Organismus und das Vorkommen solcher Körper im Organismus²⁾.

Nachdem die Acetessigsäure dargestellt worden war und auch ihr Vorkommen im Harn erwiesen wurde, war es v. Frerichs, der zuerst eine Reihe von Versuchen über die Wirkung dieses Körpers an Menschen und Hunden ausführte.

v. Frerichs fand, dass die freie Säure sowohl, als auch ihr Natronsalz bei innerlicher Darreichung in Dosen bis zu 10 Grm. bei Menschen und Hunden vollständig verschwindet.

Grössere Gaben bis 40 Grm. führen zum Auftreten von

1) Verhandlungen des II. Congresses für interne Medicin zu Wiesbaden.

2) Anmerk.: Die vielfach studirenden Wirkungen des Acetessigäthers ($\text{CH}_3\text{—CO—CH}_2\text{—COOC}_2\text{H}_5$) sollen hier keine Berücksichtigung finden, da nach dem übereinstimmenden Urtheile aller Autoren diese Substanz weder unter physiologischen, noch unter pathologischen Verhältnissen im Harne sich vorfindet.

Acetonurie, doch niemals konnte v. Frerichs in seinen Versuchen Diaceturie constatiren; desgleichen zeigten die Versuchspersonen auch nach so hohen Dosen keine Vergiftungssymptome; ihr Athem roch angenehm aromatisch. Hunde vertrugen bis 25 Grm. Acetessigsäure oder acetessigsaures Natron, das ihnen subcutan injicirt wurde, ohne die geringste Veränderung ihres Allgemeinbefindens. Im Urin derselben fand sich dann stets Aceton.

Die Beobachtungen von v. Frerichs wurden von Albertoni bestätigt; nur glaubte derselbe nachgewiesen zu haben, dass bei einzelnen Thieren, so bei Kaninchen — wie bereits erwähnt — die Acetessigsäure unzersetzt als solche in den Harn übergehe.

Ich selbst habe eine Reihe von Versuchen gemacht, welche die Beobachtungen von v. Frerichs, dass auch hohe Dosen von Acetessigsäure bei Thieren keine Vergiftungserscheinungen erzeugen, bestätigen; der Harn war nach solchen Eingriffen stets reich an Aceton und nicht selten constatirte ich eine geringe, in wenigen Tagen vorübergehende Albuminurie.

Aus einer Reihe von Versuchen, die ich an Fröschen anstellte, ergibt sich, dass man auch diesen Thieren relativ hohe Dosen, $\frac{1}{2}$ —1 Grm, geben kann, ohne dass anscheinend die geringsten Störungen eintreten. Die Acetessigsäure also ruft keine toxischen Symptome hervor.

Es mögen hier noch einige Versuche Platz finden, die ich mit der Laevulinsäure, bekanntlich einer Substanz, welche mit der Acetessigsäure homolog ist, ausgeführt habe.

Buhl¹⁾ war der erste, der mit dieser Substanz einen

1) Buhl, l. c.

Versuch machte und zwar injicirte er — wie viel ist nicht angegeben — in die linke Vena jugularis externa eines Kaninchens Laevulinsäure. Der Versuch aber blieb in jeder Beziehung negativ.

Albertoni ¹⁾ machte dann eine kurze Mittheilung über die Wirkung der Laevulinsäure; er fand, dass sie Prostration und schnellen Tod bei Thieren hervorruft.

Zunächst ist hervorzuheben, dass die Laevulinsäure genau so, wie auch die Acetessigsäure, sämmtliche hier erwähnten und uns bekannten Acetonreactionen in der ausgesprochensten Weise giebt. Sie unterscheidet sich jedoch von der Acetessigsäure durch ihr Verhalten gegen Eisenchloridlösung und gegen sauren Aether. Sie giebt mit ersterem bloß eine leichte gelbrothe Färbung, ist löslich in den Aether, doch die Reaction im Aetherextract schwindet auch bei längerem Stehen nicht. Das Rohmaterial zu diesen Versuchen verdanke ich meinem Freunde und Lehrer, Herrn Prof. Huppert, und zwar wurde das Kalksalz durch wiederholtes Umkrystallisiren gereinigt; beim Stehen schieden sich dann farblose Krystallnadeln aus; nach wiederholtem Umkrystallisiren aus Aether und Alkohol erhielt ich ein ganz reines Präparat, mit welchem ich die folgenden Versuche anstellte:

I. Versuch: Ein Kaninchen von 1520 Grm. Gewicht bekommt 0,4 Grm. laevulinsauren Kalk unter die Haut gespritzt; unmittelbar nachher ist das Thier sehr unruhig, schreit heftig, später treten rasch vorübergehende Krämpfe auf; das Thier hat einen wankenden Gang, schliesslich legt es sich nieder und bleibt vollkommen ruhig. Nach

1) Albertoni, *Rivista chimica medica*. S. 413. 1884.

24 Stunden ist es ganz frisch und munter. Der Harn enthält etwas Eiweiss. Das Harndestillat erweist sich als frei von Aceton, 24 Stunden später enthält es noch immer Eiweiss. Nach 48 Stunden ist auch diese Erscheinung vollkommen geschwunden.

II. Versuch: Kaninchen, 520 Grm. schwer, bekommt 0,5 Grm. laevulinsäuren Kalk; das Thier verfällt in tiefes Coma und geht 2 Stunden später zu Grunde. Die Section ergibt: Transudation einer eiweisshaltigen Flüssigkeit in die Bauchhöhle, sonst normalen Befund; der mikroskopische Blutbefund und auch die spectralanalytische Untersuchung ergeben normale Verhältnisse.

III. Versuch: Katze, 1000 Grm. schwer, bekommt 0,9 Grm. laevulinsäuren Kalk. Das Thier ist nach dem Eingriff, desgleichen am folgenden Tage sehr ruhig, frisst wenig, der Harn ist sehr reich an Eiweiss, jedoch giebt er keine Reaction mit Eisenchlorid und enthält kein Aceton. Die Albuminurie hält ca. 3 Wochen an; eine dann vorgenommene mikroskopische Untersuchung der Niere ergibt tiefgreifende Veränderung des Nierengewebes und zwar fettige Degeneration desselben.

IV. Versuch: Ein 1080 Grm. schweres Kaninchen erhält subcutan 0,6 Grm. laevulinsäuren Kalk. Unmittelbar nach der Injection ist das Thier sehr unruhig; 2 Stunden später etwas comatös, nach 24 Stunden hat es sich wieder erholt; im Harn etwas Eiweiss; die Albuminurie hält 3 Tage an.

V. Versuch: Einem Kaninchen von 1170 Grm. Gewicht wird 0,7 Grm. laevulinsaurer Kalk verabreicht. Unmittelbar nachher grosse Unruhe; es versucht zu entkommen, dann wird es schläfrig und diese Symptome halten ca. 4 Stunden an, worauf das Thier anscheinend ganz munter und gesund ist. Im Harn sehr viel Eiweiss, die Albuminurie nimmt in

den folgenden Tagen ab, lässt sich aber auch am 5. Tage nach der Vergiftung noch constatiren.

VI. Versuch: Dem Kaninchen vom Versuch IV. wird, nachdem der Harn wieder normales Verhalten zeigt und das Thier sich anscheinend ganz wohl befindet, neuerdings 0,8 Grm. gereicht; nachher grosse Unruhe, wieder Eintritt von leichten comatösen Erscheinungen; Albuminurie mehrere Tage hindurch anhaltend.

VII. Versuch: Kaninchen, 1220 Grm., wird 1 Grm. laevulinsaurer Kalk gereicht; wieder zuerst grosse Unruhe, dann treten leichte klonische Krämpfe in den hinteren Extremitäten auf; das Thier wird benommen; 6 Stunden später hat es sich vollkommen erholt; im Harn finden sich nur Spuren von Eiweiss.

VIII. Versuch: Kaninchen, Gewicht 1000 Grm., bekommt 2 Grm. laevulinsauren Kalk. Das Thier ist nach den Injectionen sehr unruhig, später treten Krämpfe, dann vorübergehend Lähmungen der hinteren Extremitäten auf; nach 24 Stunden kein Harn; nach 48 Stunden nur wenige Cubikcentimeter, die eiweisshaltig sind. Die Albuminurie dauert 3 Tage, das Thier ist am 4. Tage wieder vollkommen wohl.

IX. Versuch: Kaninchen, Gewicht 1070 Grm., bekommt 2,6 Grm. laevulinsauren Kalk; unmittelbar nachher dieselben Symptome, wie das Thier in Versuch VIII., doch erholt es sich nicht mehr und 48 Stunden später tritt der Tod ein; Section negativ.

Diese Experimente sind nicht uninteressant, als sie zeigen, dass in der That Substanzen, welche den bereits im Organismus gefundenen Körpern dem Aceton und der Acetessigsäure nahe stehen, Vergiftungssymptome erzeugen können.

Man könnte nun weiter die Frage aufwerfen, ob vielleicht nicht die Erscheinungen, die man bisweilen bei Individuen antrifft, welche mit Eisenchlorid sich rothfärbende Körper mit dem Harn ausscheiden, von Laevulinsäure herühren?

Ich habe zu diesem Zwecke Harne mit Laevulinsäure versetzt und mich überzeugt, dass sie sich ganz anders verhalten, als acetessigsäurehaltige Harne; es geben solche Harne zwar alle Acetonreactionen, welche mit Harn direct sich ausführen lassen, sie haben die Eigenschaft, sich mit Eisenchlorid leicht braun zu färben; beim Ueberführen aber der Substanz in sauren Aether bleibt auch bei wochenlangem Stehen die Reaction unverändert, weiterhin geht die Laevulinsäure auch nach dem Ansäuern des Harns nicht in das Harndestillat über, es treten deshalb im Harndestillate nicht die charakteristischen Reactionen für Aceton wie bei der Diaceturie auf, so dass vorläufig die Annahme, dass es sich in solchen Fällen vielleicht, nach den oben angeführten Experimenten zu schliessen, um eine Vergiftung durch Bildung von Laevulinsäure im Organismus handeln könnte, zum mindesten sehr unwahrscheinlich ist.

Es mögen hier noch einige Beobachtungen Platz finden über das Vorkommen einiger Körper, die möglicher Weise mit dem Auftreten und der Bildung von Acetessigsäure in einem Zusammenhange stehen können.

Von Interesse ist vor Allem das Vorkommen von, wie es scheint, grossen Mengen organischer Säuren im Harn bei gewissen Erkrankungen, vor allem beim Diabetes.

Die darauf bezüglichen Arbeiten stammen fast alle aus der Schule von Naunyn und Schmiedeberg. Als Vorläufer dieser Arbeiten sind die Untersuchungen von

Walter¹⁾ anzusehen, welche zeigen, dass bei Vergiftung mit Säuren die Ammoniakausscheidung vermehrt ist und die Entziehung der Alkalien aus dem Organismus krankhafte Erscheinungen, ja sogar den Tod veranlassen.

Diesen Beobachtungen folgte dann die Arbeit von Hallervorden²⁾; er wies nach, dass auch beim Diabetes die Ausscheidung von Ammoniak beträchtlich vermehrt sein kann und schloss daraus, dass dies abhängig sei von einer vermehrten Ausscheidung von Säuren in den Harn.

Stadelmann³⁾ hat darauf in einer sehr sorgfältigen Untersuchungsreihe diese Beobachtungen nicht nur bestätigt, sondern auch in solchen diabetischen Harnen eine neue organische Säure aufgefunden, welche er Anfangs für β -Crotonsäure hielt.

Diese Säure jedoch war nicht ursprünglich im Harn vorhanden, sondern ein bei der Isolirung derselben entstandenes Zersetzungsproduct.

Die eigentliche Säure wurde gleichzeitig von Külz⁴⁾ und Minkowski⁵⁾ entdeckt.

1) Walter. Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den thierischen Organismus. Arch. f. experim. Path. Bd. VII. S. 148.

2) Hallervorden, Ueber Ammoniakausscheidung im Harn bei pathologischen Verhältnissen. Arch. f. exper. Path. XII. S. 237. 1880.

3) E. Stadelmann, Ueber die Ursachen der pathologischen Ammoniakausscheidung beim Diabetes mellitus und des Coma diabeticum. Arch. f. experim. Path. Bd. XVI. S. 5, 419. 1883.

4) Külz, Ueber eine neue linksdrehende Säure (Pseudooxybuttersäure). Ein Beitrag zur Kenntniss der Zuckerruhr. Zeitschr. für Biologie. Bd. XX. S. 165. 1884 und: Zur Kenntniss der linksdrehenden Oxybuttersäure. Arch. f. exper. Path. Bd. XVIII. S. 291. 1884.

5) O. Minkowski, Ueber das Vorkommen von Oxybuttersäure im Harn bei Diabetes mellitus. Arch. f. exper. Path. Bd. XVIII. S. 35 und 147. 1884.

Külz isolirte aus diabetischen Harnen eine Säure, die die Eigenschaft hat, die Ebene des polarisirten links zu drehen und mit Eisenchlorid keine Reaction giebt; er bezeichnete diese Substanz als Pseudooxybuttersäure; da sie ihm nach ihren Eigenschaften mit keiner der 4 bekannten Oxybuttersäuren genau überein zu stimmen schien. Er fand weiterhin, dass die Substanz häufig zugleich mit der Acetessigsäure im Harn auftritt.

Minkowski, welcher im diabetischen Harn gleichfalls eine Säure von denselben Eigenschaften, wie die Pseudo-Oxybuttersäure nachwies, identificirte sie mit der β -Oxybuttersäure.

Er zeigte fernerhin, dass ihre Salze erst in concentrirter Lösung mit Eisenchlorid eine dunkelrothe Färbung geben, die jedoch weder beim Kochen, noch bei mehrtägigem Stehen verschwindet; es wird sich also dadurch eine Diaceturie von der Ausscheidung von β -Oxybuttersäure leicht unterscheiden lassen.

Stadelman hat dieselbe Säure unter den Händen gehabt; da er sie durch Destillation zu reinigen versuchte, so musste sie ihm eine Crotonsäure liefern. Er hielt sie Anfangs, wie erwähnt, für die β -Crotonsäure. War aber die von Külz und Minkowski aufgefundene Säure wirklich β -Oxybuttersäure, so konnte die Crotonsäure nur die α -Säure sein.

Stadelman¹⁾ hat sich nun in der That von der Richtigkeit dieser Voraussetzung überzeugt und somit den letzten Zweifel über die chemische Natur der Oxybuttersäure beseitigt²⁾.

1) Stadelman, Ueber die im Harne von Diabetikern vorkommende pathologische Säure. Zeitschr. f. Biol. Bd. XXI. S. 140. 1885.

2) Siehe auch: Ueber β -Hydroxybuttersäure aus diabetischen

Physiologische oder specifische toxische Eigenschaften dieser Säuren sind noch nicht bekannt; man kennt nur ihre Basen entziehende Wirkung.

Minkowski hat auf die nahe chemische Beziehung der β -Oxybuttersäure ($\text{CH}_3\text{—CH} \cdot \text{OH—CH}_2\text{—COOH}$) zur Acetessigsäure ($\text{CH}_3\text{—CO—CH}_2\text{—COOH}$) aufmerksam gemacht und angedeutet, dass sich die β -Oxybuttersäure im Körper wohl zur Acetessigsäure oxydiren könne und, da diese leicht in Aceton und Kohlensäure zerfällt, dass die β -Oxybuttersäure die Substanz sein könne, aus welcher der Organismus sein Aceton bilde. Aber auch, wenn diese Hypothese erwiesen wäre, so muss doch darauf verwiesen werden, dass das Aceton wohl auch noch aus anderen Verbindungen sich bilden kann.

So haben die Beobachtungen von Pflückiger¹⁾ ergeben, dass sich aus dem Abdampfungsrückstand des Harns durch Einwirkung von oxydirenden Substanzen Aceton gewinnen lässt. Aus einer Reihe von Versuchen, die ich ausgeführt habe, geht hervor, dass man aus eingedampftem, mit Oxydationsmitteln behandelten Fieberharn Aceton und flüchtige Fettsäuren isoliren kann; mit Sicherheit habe ich bis jetzt Ameisensäure und Essigsäure nachgewiesen²⁾.

In welchen Beziehungen diese acetonegebenden Substanzen zu dem Auftreten einer Diaceturie oder Acetonurie stehen, darüber müssen uns erst weitere Beobachtungen Aufschluss geben.

Harn von Deichmüller, Szymanski und Tollens. Liebig's Annalen. Bd. 228. Heft 1. S. 92.

1) Pflückiger, l. c.

2) Anmerk.: Nähere Beobachtungen behalte ich mir vor und werde demnächst die analytischen Belege an einem andern Orte veröffentlichen

VII. Ueber die Beziehungen zwischen Acetonurie, Diaceturie und Coma.

Bekanntlich war die Frage noch eine offene, in welcher Form das Aceton im Harn vorkommt, ob als solches, oder ob in chemischer Verbindung, im Besonderen ob als Acetessigsäure. Um der Lösung dieser Frage näher zu treten, habe ich versucht, das Aceton mittelst aceton- und alkohol-freien Aethers aus dem Harn zu extrahiren.

Solchen Aether habe ich mir aus käuflichem absoluten Aether dargestellt, indem ich ihn zunächst durch wiederholte Destillation rectificirte und den bei 35° C. übergegangenen Antheil so oft mit immer neuen Portionen Wasser schüttelte, bis eine Probe des Waschwassers mit Jod-Jodkalium und Kalilauge auch bei 48stündigem Stehen keine Spur von Jodoform gab.

Zur Extraction wurden Harne verwendet, welche nach der directen Prüfung sowohl, als nach der Untersuchung des Destillates sehr reich an Aceton waren, aber sich frei von Acetessigsäure erwiesen. Die Harne stammten nicht bloß von Fieberkranken, sondern auch von Carcinomatösen und Diabetikern.

Um der Bildung von Aceton durch Zersetzung einer acetonliefernden Verbindung vorzubeugen, wurden die Harne sofort nach der Entleerung, wohl verschlossen, in Eis gekühlt. Danach wurde jeder Harn in drei Theile getheilt und von diesen der eine direct mit Aether geschüttelt, von den beiden anderen aber der eine vorher mit Schwefelsäure, der andere mit Kalilauge versetzt. Der Aether wurde abgehoben, mit Wasser geschüttelt und dieses auf Aceton

untersucht. Es ergab sich dabei, dass alle drei Portionen sämtliche empfindlichen Acetonreactionen, allerdings nur im geringen Grade, darboten.

Da durch dieses Vorgehen wohl eine Zersetzung des Harns vollständig vorgebeugt wurde und ich trotzdem — wie ich hier noch hervorheben will — nicht in einem, sondern in allen Fällen, wo ich in solcher Weise untersuchte, Aceton im Harn fand, so ist der Schluss daraus gestattet, dass der Harn in diesen Fällen das Aceton als solches enthalten hat. Das Aceton kommt also präformirt im Harn vor, das ist jener Zustand, den ich als Acetonurie bezeichne.

Ganz anders verhalten sich Harne, in denen sich Acetessigsäure vorfindet. Wenn man nämlich Harne, welche sich mit Eisenchlorid roth färben und die auch alle anderen Reactionen der Acetessigsäure geben, sogleich nach der Entleerung in Eis stellt und nach dem Abkühlen mit reinem Aether extrahirt, so enthält der ätherische Auszug weder Aceton, noch Acetessigsäure. Lässt man solchen Harn aber bei Zimmertemperatur 3—4 Tage stehen, so giebt er jetzt viel Aceton an den Aether ab, während bekanntlich in solchen Harnen Acetessigsäure entweder gar nicht mehr, oder höchstens noch in Spuren nachweisbar ist. Man erhält also aus acetessigsäurehaltigen Harnen nur dann Aceton, wenn sich die Säure zersetzt hat.

Setzt man in gekühlten frischen Harnen die Acetessigsäure durch verdünnte Schwefelsäure in Freiheit, bevor man mit Aether schüttelt, so giebt das Waschwasser des Aethers wiederum alle Acetonreactionen, da unter diesen Umständen die Acetessigsäure bekanntlich als solche in den Aether übergeht. Man könnte hierbei auf den Ge-

danken kommen, dass sich ein Theil der Acetessigsäure bei der Einwirkung der Schwefelsäure unter Bildung von Aceton zersetzt und dass dann dieses Aceton die Reactionen gegeben habe. Das wäre wohl möglich, aber entscheiden lässt sich die Frage so ohne weiteres nicht, da auch die Acetessigsäure sämtliche Reactionen des Acetons giebt. Dieses differente Verhalten der Harne zwingt uns, die Acetonurie und Diaceturie chemisch zu differenziren.

Aber nicht nur in chemischer, sondern auch in klinischer Beziehung bestehen ganz bedeutende Unterschiede. Wohl kann eine Acetonurie der Diaceturie oder umgekehrt folgen — wofür bei der Beschreibung der einzelnen Formen der Acetonurie und Diaceturie Beispiele in hinreichender Menge beigebracht wurden —; wohl bestehen nahe Beziehungen zwischen Acetonurie und Diaceturie; doch während die Acetonurie meist ein relativ ungefährlicher Process ist, der bei allen acut fieberhaften Kranken sich einstellt, nur selten zu schweren nervösen Symptomen und höchst selten — ich selbst habe nur einen solchen Fall beobachtet — zum Tode unter comatösen Erscheinungen führt, trübt das Auftreten der Diaceturie bei acuten Krankheiten — wie ich hier bereits mehrmals erwähnte — wesentlich die Prognose, deutet auf einen sehr schweren Verlauf des Processes, dem die Kranken, wenn die Diaceturie bei Erwachsenen auftritt, meist erliegen; auch bei anderen Processen, so beim Diabetes und beim Carcinom, kann der noch kräftige Lebensfaden des Kranken durch das Eintreten einer Diaceturie rasch zerschnitten werden. Typische klinische Symptome kommen weder der Acetonurie, noch der Diaceturie zu, doch scheinen im Allgemeinen bei diesen Processen Symptome aufzutreten, die wir noch immer als nervöse Symptome be-

zeichnen, wobei hervorzuheben ist, dass bei der Acetonurie Reizsymptome mehr in den Vordergrund treten, während die Diaceturie ausser Reizsymptomen nicht selten auch schwere Depressionszustände, als: Somnolenz, Coma und Tod im tiefsten Collaps hervorruft.

Es erübrigt mir noch, an dieser Stelle aus dem hier vorgelegten Materiale unsere Ansichten über den Zusammenhang zwischen comatösen Erscheinungen, Acetonurie und Diaceturie zu resumiren.

Vor Allem möchte ich hervorheben, dass nicht in allen Fällen, wo Tod unter den Symptomen des Kussmaul'schen Symptomencomplexes erfolgt, dieser im Zusammenhange stehen muss mit der Ausscheidung von Aceton oder Acetessigsäure, dass aber, falls man in solchen schweren, letal endigenden Fällen Aceton findet, dieses wohl als Ursache des Coma ansehen kann; — ich selbst habe nur einen solchen Fall beobachtet — den man wohl mit Recht als einen Fall von Coma acetonicum bezeichnen könnte, genau so, wie man von einer Epilepsia acetonica sprechen kann; während man die Fälle, wo Acetessigsäure im Harn auftritt und Tod unter comatösen Erscheinungen erfolgt, als Coma diaceticum ansprechen kann. Dass wirklich Tod unter comatösen Erscheinungen erfolgen kann, ohne dass Aceton oder Acetessigsäure im Harn sich vorfindet, dafür sprechen die jüngst mitgetheilten Beobachtungen von Senator¹⁾ und Riess²⁾.

1) Senator, Ueber Selbstinfection durch abnorme Zersetzungs Vorgänge. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. VII. S. 235.

2) Riess, Ueber das Vorkommen eines dem sogenannten Coma diabeticum gleichen Symptomencomplexes ohne Diabetes. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. VII. Supplementband. S. 35.

So theilt Senator 3 Fälle von Blasen- und Nierenaffectionen und einen Fall von perniciöser Anämie mit, wo er Tod unter comatösen Erscheinungen beobachtete, ohne dass er Acetessigsäure im Harne auffinden konnte.

Eine weitere Reihe von Fällen beobachtete Riess. Zumeist handelte es sich um Anämie, in 4 Fällen um Carcinome, bei denen gleichfalls Tod unter comatösen Erscheinungen auftrat, obwohl blos in 2 Fällen die Eisenchloridreaction „schwach“ angedeutet war.

Demgemäss würde es also den bisher bekannten That- sachen durchaus nicht entsprechen, wenn wir annehmen wollten, dass in allen Fällen, wo ein Individuum unter comatösen Erscheinungen zu Grunde geht, Acetonurie oder Diaceturie vorhanden sein muss. So viel ich gesehen habe, treten zwar die Symptome eines sogenannten „diabetischen“ Coma, d. i. Dyspnoe bei freien Luftwegen, grosse Angst und Jactation, bisweilen subnormale, bisweilen aber auch erhöhte Temperatur, häufig zugleich mit Diaceturie auf, doch will ich nicht in Abrede stellen, und das ist ja aus der einschlägigen Literatur ersichtlich, dass vielleicht sowohl beim Diabetes, als bei anderen Processen ein Coma auftritt, bei welchem sich keine Diaceturie vorfindet.

Ich möchte vorschlagen, den Namen diabetisches Coma überhaupt zu streichen und jene schweren Formen von letal endigendem Coma, ganz gleichgiltig, ob sie bei Diabetes oder anderen Processen auftreten, die mit einer Acetessigsäure-Ausscheidung einhergehen, mit dem Namen Coma diaceticum zu bezeichnen, im Gegensatze zu jenen unter gleichen klinischen Erscheinungen letal endigenden Fällen, bei welchen weder Acetessigsäure, noch Aceton im Harn gefunden wird.

Ich kann meine Ansicht kurz in folgenden Worten zusammenfassen:

1. Zwischen Acetonurie und Diaceturie bestehen sowohl in chemischer, als klinischer Hinsicht Unterschiede.

2. In seltenen Fällen führt die Acetonurie zu an den Kussmaul'schen Symptomencomplex mahnenden Erscheinungen, sehr selten tritt Tod ein unter comatösen Erscheinungen.

3. Die Diaceturie geht häufig mit schweren, comatösen Symptomen und Tod einher. Für jene Fälle schlage ich den Namen Coma diaceticum vor.

4. Der Kussmaul'sche Symptomencomplex kann auch auftreten, ohne dass Acetessigsäure oder Aceton sich im Harne findet.

VIII. Ueber Acetonämie.

Es erübrigt mir noch, mit einigen Worten dieses Begriffes zu gedenken; wofern man unter Acetonämie nichts weiter versteht, als das Auftreten von Aceton im Blute in vermehrter Menge, so ist wohl gegen die Aufstellung dieses Begriffes nichts einzuwenden, indem ja in der That im normalen Blute jodoformliefernde Substanz vorkommt. Dass aber auch im Fieberblute diese Substanz vorkommt, und zwar in grösserer Menge präformirt in demselben vorhanden ist, ergibt sich aus folgenden Versuchen:

Individuen, die an intensivem Fieber litten (Pneumonie, Typhus, miliare Tuberculose), wurde mittelst Schröpfköpfen Blut entzogen, dasselbe sofort nach der Entleerung in eine luftdicht schliessende, in Eis gekühlte Flasche gebracht, dann das Blut in drei gleiche Theile getheilt und

Portion a nach Zusatz von Schwefelsäure,

„ b „ „ „ Kalilauge,

„ c ohne irgend weiteren Zusatz

mit den gleichen Mengen absolut reinen Aethers extrahirt. Der Aether wurde von den Blutproben abgehoben und jede Portion desselben mit den gleichen Mengen Wasser ausgeschüttelt. Dann theilte ich die Waschwässer der 3 Proben in je drei gleiche Theile und prüfte dieselben nach den Methoden von Lieben, Legal und Reynolds auf die Anwesenheit von Aceton. Das Resultat des Versuches war in allen 9 Proben positiv. Es ergab sich ferner, dass die Lieben'sche Jodoformprobe — worauf ich das grösste Gewicht legen möchte — mit Probe c ebenso intensiv war, wie mit Probe a und b, während nach analogen Versuchen mit Acetessigsäure haltigem Harne zu erwarten gewesen wäre, falls das Aceton im Blute nicht präexistiren würde, dass dieselbe unter diesen Bedingungen negativ ausfällt.

Da ferner durch eine Reihe von Beobachtungen erwiesen ist, dass das Aceton wirklich giftige Wirkungen hervorrufen kann, so dürfte für jene Fälle, in welchen als wahrscheinliche Krankheitsursache die vermehrte Acetonbildung und die Ueberladung der Gewebe und Organe mit Aceton anzusehen ist, der Ausdruck „Acetonämie“ wirklich am Platze sein und in diesem Sinne möchte ich z. B. den von mir auf S. 91 erwähnten Fall von *Epilepsia acetonica* als einen Fall von Acetonämie bezeichnen.

Dagegen ist die Einführung des Begriffes der Diacetämie, wie Albertoni es an einer Stelle seiner Mittheilungen vorschlägt, durch die Thatfachen, wenigstens bis jetzt, nicht gerechtfertigt.

IX. Versuch einer Theorie der Acetonurie und Diaceturie.

Im Allgemeinen muss man zugeben, und dies ist auch der Standpunkt, den ich stets vertreten möchte, dass durch Aufstellung von Erklärungsversuchen gewisser Erscheinungen, so lange sie sich nicht auf ganz sichere Erfahrungen stützen, wenig geleistet ist; andererseits aber ist es geboten, wenn einmal neue Thatsachen aufgefunden wurden, zu versuchen, diese neuen Thatsachen mit den früheren Anschauungen über diesen Gegenstand zu vereinigen, oder, wenn dieses nicht gelingt, für alle vorliegenden Thatsachen einen gemeinsamen Erklärungsgrund aufzustellen.

Von diesen Gesichtspunkten ausgehend, möchte ich hier versuchen, einen Erklärungsversuch der Erscheinungen, welche wir als Acetonurie und Diaceturie bezeichnen, zu geben.

Die älteste Theorie über die Bildung des Acetons im Organismus ist, wie hier bereits erwähnt, die Theorie von Petters und Kaulich. Diese Autoren nehmen an, dass das Aceton im Organismus resp. im Darm durch Gährung des Traubenzuckers entsteht.

Ich gebe nun zu und will nicht in Abrede stellen, dass nach unseren neueren Erfahrungen gewiss Processe im Darm ablaufen können, bei denen Aceton vielleicht durch Gährung gebildet werden kann, wenn auch, wie aus meinen hier kurz mitgetheilten Versuchen hervorgeht, ein besonderes Acetonferment, ein besonderer Pilz, der, wie sich das z. B. Markownikoff vorstellte, aus Traubenzucker Aceton bildet, nicht aufgefunden werden konnte.

Ein solcher Process, bei dessen Ablauf im Darm — wie es scheint — Aceton entstehen kann, ist jedoch die Milchsäuregährung.

Einerseits haben meine Beobachtungen es wahrscheinlich gemacht, dass bei der Milchsäuregährung Aceton entsteht, andererseits wissen wir, dass sich gerade Milchsäure nicht selten im Magen- als auch Darminhalt von Kindern und Erwachsenen vorfindet; wir wissen weiter, dass auch das Milchsäureferment unter normalen und pathologischen Verhältnissen häufig im Darm gefunden wird.

Bei Zuständen nun, die wir bisher als acuten Magen-catarrh, Dyspepsie etc. bezeichnet haben, kommen bisweilen schwere nervöse Reizsymptome gleichzeitig mit einer abnormen Acetonausscheidung vor. Für diese Fälle, welche ich als Autointoxicationen mit Aceton bezeichnen möchte, acceptire ich die Hypothese von Petters und Kaulich in modificirter Form ¹⁾.

Einen ausgezeichneten Fall dieser Art bildet der bereits mehrfach erwähnte Fall von *Epilepsia acetonica*.

Der Einwand, dass man in solchen Fällen, falls die Theorie richtig ist, grössere Mengen von Aceton im Magen- oder Darminhalt vorfinden müsste, was aber bis jetzt weder mir, noch anderen Autoren gelungen ist, ist durchaus nicht stichhältig, da Thierversuche lehren, dass vom Organismus enorme Mengen Acetons aufgenommen und durch dasselbe bereits die schwersten nervösen Reiz- und Depressionssymptome ausgelöst werden, ohne dass sich dieser Körper in grösseren Mengen in den Organen anhäuft.

Für eine weitere Reihe von Erscheinungen aber, und gerade für jene Fälle von Acetonurie, welche am häufigsten zur Beobachtung kommen, reicht die Annahme einer abnormen Milchsäuregährung im Darm zur Erklärung der Acetonurie nicht aus.

1) Anmerk.: Siehe S. 99.

So habe ich gezeigt, dass der normale Harn des Menschen, der Katze und des Kaninchens Aceton enthält; es tritt weiter bei einer ganzen Reihe von Processen, bei welchen der Darmtract ganz gesund ist, ja bei denen wir uns durch die Autopsie überzeugen können, dass keine Darm-erkrankung besteht, und keine abnormen Gährungen stattfinden, beträchtliche Acetonurie auf. Ich erinnere hier z. B. an das am besten studirte und sicher gediegenste Beispiel, an die febrile Acetonurie.

Diese Form von pathologischer Acetonurie, die sich mit enormer Constanz und Gleichmässigkeit bei allen fieberhaften Fällen wiederholt, lässt sich durch die Annahme einer Bildung von Aceton durch eine abnorme Milchsäuregährung nicht erklären. Desgleichen zwingen uns auch die schon erwähnten physiologischen Acetonurien, von einem solchen Erklärungsversuche abzustehen.

Ist es so nicht möglich, alle Formen der Acetonurie, der normalen, wie der pathologischen, von einer abnormen Milchsäuregährung abzuleiten, so bleibt doch in Bezug auf die Bildung des Acetons aus Zucker aus theoretischen Gründen die Möglichkeit offen, dass es sich durch irgend welchen, an eine partielle Oxydation des Zuckers ausschliessenden, Process aus diesem bilde.

Zwingende Gründe zu einer solchen Annahme ergeben sich jedoch aus den bekannten Thatsachen nicht.

Dagegen lässt sich in sicherem Grade wahrscheinlich machen, dass das Aceton im Organismus bei der Oxydation der Eiweisskörper entsteht.

Auf diese Möglichkeit wurde ich aufmerksam, als ich sah, dass — wie bereits erwähnt — eine Steigerung der

physiologischen Acetonurie eintritt bei Zufuhr reichlicher eiweisshältiger Nahrung.

Zunächst erhebt sich die Frage, ob überhaupt aus Eiweisskörpern Aceton oder Aceton ähnliche Substanzen entstehen können.

Diese Frage muss im bejahenden Sinne beantwortet werden. Bereits früher habe ich darauf aufmerksam gemacht, dass Guckelberger gezeigt hat, dass durch Einwirkung oxydirender Substanzen auf Eiweiss Aceton entsteht; eine Wiederholung dieser Versuche hat das von ihm erhaltene Resultat bestätigt.

Es liegt die Annahme nahe, dass vielleicht unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen durch ähnliche Vorgänge auch Aceton gebildet wird.

Dass sich an den im Körper unter normalen Verhältnissen ablaufenden energischen Oxydationsprocessen die Eiweisskörper in hervorragender Weise betheiligen, unterliegt keinem Zweifel.

Es ist nun naheliegend, anzunehmen, dass diesen Oxydationsprocessen das Aceton seinen Ursprung verdankt; es entsteht nicht in einem besonderen Organe, nicht in besonderen Geweben, sondern überall, wo Eiweisskörper zerfallen, oxydirt werden, tritt es auf, und da ja Oxydationsvorgänge in jeder Zelle sich abspielen, ist es wohl hinreichend erklärt, weshalb wir Spuren von Aceton in allen Organen vorfinden.

Wenn man weiter fragt, ob diese Theorie im Einklange mit den Thatsachen der pathologischen Acetonurie steht, so muss zugegeben werden, dass diese nicht nur nicht dagegen, sondern in hohem Maasse dafür sprechen. Sehen

wir doch, dass enorm gesteigerte Acetonausfuhr constant nur bei einem Processe vorkommt, bei welchem sich ein vermehrter Zerfall von Geweben, durch eine enorme Steigerung der Harnstoffausfuhr bemerkbar macht.

Die febrile Acetonurie ist anzusehen als der Ausdruck eines vermehrten Zerfalles von Eiweisskörpern, und dieser vermehrte Zerfall ist es wiederum, bei dem sich Aceton bildet, das in den Körper aufgenommen, falls das Fieber sehr hoch ist und der Zerfall sehr rasch stattfindet, auch schwere nervöse Symptome hervorruft, als Kopfschmerz, Delirien etc., kurz eine Reihe von Symptomen, die als Fiebersymptome jedem von uns bekannt sind.

Mit diesem Erklärungsversuche steht auch die That-
sache im Einklang, dass die febrile Acetonurie mit Nach-
lass des Fiebers aufhört; damit steht in Einklang das Auf-
treten von Acetonurie beim Diabetes, bei welchem ja gleich-
falls die Eiweisskörper in grösserer Menge und rascher
zerfallen; aber auch die anderen Formen der pathologischen
Acetonurie finden hier zum Theil ihre Erklärung, so das
Auftreten des Acetons bei Psychosen, bei der Inanition, wo
durch einen vermehrten Zerfall des Organeiweisses, wo da-
durch, dass der Körper auf Kosten des Organeiweisses sich
ernährt, dieses zersetzt und dabei Aceton gebildet wird.

Fassen wir das Gesagte kurz zusammen, so
geht meine Ansicht dahin, dass das Aceton aus
dem Zerfalle von Eiweisskörpern entsteht, und
dass die pathologische Acetonurie als ein Sym-
ptom des vermehrten Gewebezerfalles anzusehen
ist¹⁾.

1) Anmerk.: Diese Ansicht hat jüngst eine weitere Stütze be-

Es erhebt sich noch die Frage, wie soll man die Diaceturie erklären? Es genügt dieser Erklärungsversuch für die Diaceturie gewiss nicht. Die Diaceturie unterscheidet sich in chemischer Beziehung von der Acetonurie dadurch, dass das Aceton nicht als solches, sondern verbunden mit einer Carboxylgruppe im Harn auftritt, dass es auftritt in demselben als Acetessigsäure und dass das Aceton, welches man in solchen Harnen findet, der bei Nachweis desselben stattfindenden Zersetzung der Acetessigsäure seinen Ursprung verdankt.

In klinischer Beziehung unterscheidet sich die Diaceturie von der Acetonurie dadurch, dass im Allgemeinen die Diaceturie viel häufiger auftritt bei Fällen, welche unter nervösen Symptomen, hohen Delirien, Coma etc. zu Grunde gehen, als die Acetonurie, andererseits sehen wir, dass bisweilen die Acetonurie der Diaceturie Platz macht, kurz, dass Diaceturie und Acetonurie, wenn sie sich auch vom chemischen und klinischen Standpunkte scheiden lassen, gewiss in naher Beziehung stehen; im Allgemeinen können wir sagen, dass die Diaceturie ein viel wichtiger und bedeutungsvoller Process ist, dass sie eine viel tiefere Alteration des Stoffwechsels anzeigt als die Acetonurie.

Wie können wir nun das Auftreten von Acetessigsäure erklären?

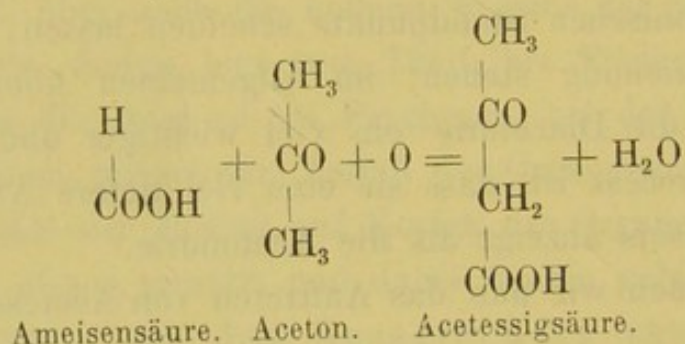
Bevor ich es versuche, diese Erscheinungen zu erklären, und zu gruppiren, muss ich vorausschicken, dass sich bei Behandeln von Eiweisskörpern mit oxydirenden Substanzen

kommen, als ich im nativen Fieberharn noch andere Körper, welche auch aus Eiweiss durch Einwirkung von oxydirenden Substanzen entstehen, so Fettsäuren nachweisen konnte; nähere Mittheilungen behalte ich mir vor.

nebst Aceton eine Reihe von organischen Säuren — wie Guckelberger nachgewiesen hat — bildet¹⁾.

Ich will von diesen Körpern nennen die Ameisensäure, Propionsäure, Essigsäure u. s. w. Es ist wahrscheinlich, dass bei Zersetzung des Eiweisses im Organismus gleichfalls solche Säuren gebildet werden, die aber, falls der Stoffwechsel nicht zu sehr gestört wird, wieder weiter umgewandelt, zum allergrössten Theile als Kohlensäure den Körper verlassen.

Wenn in Folge einer sehr energischen pathologischen Oxydation von Eiweisskörpern viel Aceton und zugleich grosse Mengen solcher Säuren gebildet werden — ich denke da in erster Linie an die Ameisensäure — so ist es leicht denkbar, dass das Aceton mit den Säuren in Verbindung tritt und als solches den Körper verlässt; eine dieser Verbindungen wäre die Acetessigsäure, deren Bildung nach folgendem Schema geschehen könnte:



Ich betone, dass es sich mir nur darum handelt, die

1) Anmerk.: Nach Versuchen, die ich ausgeführt habe, und die ich später noch ausführlich an anderer Stelle mittheilen werde, entstehen neben Ameisensäure und Essigsäure noch eine Reihe von organischen Säuren aus Eiweiss, von denen eine, die nicht flüchtig ist, die Eigenschaft hat, mit Eisenchlorid sich roth zu färben und bei der Oxydation Aceton in grosser Menge zu liefern.

Möglichkeit einer synthetischen Bildung der Acetessigsäure im Organismus wahrscheinlich zu machen. Ob das Aceton die Fähigkeit besitzt, sich mit Säuren zu verbinden, darüber ist im Allgemeinen nicht viel bekannt; jedoch kennt man eine Verbindung des Acetons mit Borsäure, desgleichen existirt ein Fluorborsäure- und ein β -Fluorborsäure-Aceton; vor allem aber muss ich auf die Perkin'sche Synthese des Cumarins hinweisen, bei welcher das Cumarin aus Essigsäureanhydrid und Aldehyd, einem dem Aceton nahe verwandten Körper entsteht.

Es lässt sich also sagen, dass es vom theoretischen Standpunkte durchaus nicht unmöglich erscheint, dass das Aceton sich mit organischen Säuren verbinden kann.

Wenn wir von diesem Gesichtspunkte ausgehen, fügt sich die Diaceturie leicht in den Rahmen der Acetonurie ein; so lange die Oxydationsprocesse im Organismus dem Zerfall der Eiweisskörper Schritt halten der Art, dass alle Zerfallsproducte bis auf die normalen Spuren ganz oxydirt werden, werden nur Spuren von Aceton im Harn auftreten; bleibt die Oxydation hinter dem Zerfall einigermaßen zurück, so können unter pathologischen Verhältnissen bald grössere, bald geringere Mengen Acetons gebildet werden, sobald aber das Missverhältniss zwischen Oxydation und Zerfall ein bedeutendes wird, so dass sehr viel Aceton und zugleich fette Säuren — namentlich Ameisensäure — der Oxydation entgehen, dann kommt es zur Diaceturie.

Diese Theorie aber erklärt uns auch das scheinbare Paradoxon, warum die Acetessigsäure, ein sonst ganz unschädlicher Körper, so häufig mit schweren Vergiftungssymptomen einhergeht; es ist eben die Diaceturie der Ausdruck, dass der Organismus mit solchen Mengen Acetons

überladen ist, dass dieses in der That schwere Vergiftungssymptome machen kann.

Minkowski ist der Meinung, dass der Process ein umgekehrter ist, dass zuerst β -Oxybuttersäure vorhanden ist, diese zu Acetessigsäure oxydirt wird und die Acetessigsäure endlich zu Aceton und Kohlensäure zerfällt.

Ich gebe zu, dass diese Hypothese, für sich allein betrachtet, viel für sich hat. Aber ich habe mich nicht entschliessen können, ihr zu folgen, vor Allem deshalb, weil die Diaceturie eine viel schwerere Störung darstellt, als die Acetonurie.

Wäre die Bildung der Acetessigsäure das Erste, ginge sie der Acetonurie in allen Fällen voraus, so wäre der klinische Unterschied zwischen den beiden Stoffwechselanomalien schwer zu verstehen.

Fassen wir diese Darlegung kurz zusammen, so glaube ich Folgendes sagen zu können:

Das Aceton, ein Oxydationsproduct der Eiweisskörper, tritt unter pathologischen Verhältnissen im Körper in vermehrter Menge auf und kann dann Vergiftungssymptome hervorrufen; ist die Menge 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, die in dem eingedampften Fieberharn enthalten sind und aus welchen wir durch Oxydation Aceton erhalten können.





