

## XXI.

Aus der medicinischen Klinik zu Strassburg i. E.

### Untersuchungen über die Acidosis im Diabetes melitus und die Säureintoxication im Coma diabeticum.

Von

Adolf Magnus-Levy.

(Mit 5 Abbildungen.)

Die Auffassung des Coma diabeticum als einer Säureintoxication hat durch eine vor 2 Jahren vom Verfasser publicirte Arbeit<sup>1)</sup> wesentliche Stützen erhalten. Jene Untersuchungen haben gezeigt, dass die zu einer tödtlichen Säurevergiftung theoretisch erforderlichen Säuremengen entweder in der Leiche unter gleichzeitiger Alkalescenzverminderung der Gewebsflüssigkeiten, oder aber bei erfolgter Heilung im Harn aufgefunden werden. Die Heilung (und der Uebertritt der Säuren in den Urin) war in dem damals berichteten Fall erfolgt unter der Zufuhr excessiver Natrongaben. Aus der Analyse der im Harn erscheinenden Säuren und Basen konnte zudem der Schluss gezogen werden, dass neben der Oxybuttersäure und der Acetessigsäure andere organische Säuren quantitativ so zurücktreten, dass sie an der Säurevergiftung wesentlich nicht betheiligt sein können.

Die Erforschung dieser anderen Säuren nun, ihrer Art und Menge, erschien als ein dringendes Erforderniss. Auch die exactere Untersuchung der Oxybuttersäure selber, ihrer Eigenschaften, eine Revision ihrer physikalischen Constanten, ihre Gewinnung in krystallisirtem Zustand war wünschenswerth. Weiterhin war es dringend geboten, den Einfluss der Natronzufuhr auf die Säureausscheidung ausserhalb des Comas genau festzustellen, um die während des Comas gefundene Wirkung richtig beurtheilen zu können. Und zudem war es nöthig,

---

1) A. Magnus-Levy, Die Oxybuttersäure und ihre Beziehungen zum Coma diabeticum. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLI. Ich verweise auf die daselbst niedergelegte Litteratur und werde in dieser Arbeit nur die dort nicht citirte aufnehmen.

die Ausscheidung der Säuren u. s. w. nicht nur wie früher während einiger Tage im Coma selbst zu beobachten, sondern auch die jenem Zustand unmittelbar vorangehenden und nachfolgenden Tage in den Kreis der Untersuchungen einzubeziehen.

Die hier folgenden Untersuchungen bringen

1. Angaben über Art und Menge der verschiedenen ätherlöslichen Säuren des Diabetikerurins, insbesondere der Oxybuttersäure, deren Gewinnung in krystallinischem Zustand gelungen ist.

2. Untersuchungen der Ausscheidungen in einem neuen, durch Natronzufuhr geheilten Fall von Coma diabeticum.

3. Untersuchungen über den Einfluss der Natronzufuhr auf die Säureausscheidung u. s. w. ausserhalb des Comas;

weiterhin Erörterungen über

4. das Coma als Säureintoxication;

5. die Behandlung des Comas;

6. die Herkunft der Oxybuttersäure.

### 1. Die ätherlöslichen Säuren des Urins im Diabetes melitus.

Zur Gewinnung der Säuren diene folgendes Verfahren, welches erlaubte, die Oxybuttersäure der einzelnen Tagesurine quantitativ zu bestimmen, während für die anderen Säuren auf eine Bestimmung des Tagesquantums verzichtet wurde.

3—400 ccm Urin (bei geringem Gehalt an Oxybuttersäure mehr) werden unvergohren unter Zusatz von ca. 15—20 g Ammonsulfat auf ca. 60—80 ccm eingedampft, ein aliquoter Theil des Filtrats, entsprechend 250 ccm Urin, mit ca. 20 ccm einer verdünnten, mit Ammonsulfat gesättigten Schwefelsäure versetzt.

1. Das zugesetzte Ammonsulfat fällt neben etwa vorhandenem Eiweiss einen Theil der Harnfarbstoffe aus; es bewirkt eine Verdrängung der Oxybuttersäure, die ihr Uebergehen in den Aether erleichtert, und verhindert vor Allem eine Emulsionsbildung beim Schütteln mit Aether fast ausnahmslos.

2. Vergähren des Urins ist überflüssig und für eine Untersuchung der präformirten Säuren schädlich, weil dabei andere Säuren (flüchtige Fettsäuren und Milchsäure<sup>1)</sup>) entstehen können (namentlich bei Verwendung unreiner Hefe).

3. Die früher bei Extraction organischer Säuren vielfach geübte Ausfällung der anorganischen Salze durch Behandlung des Harnsyrops mit Alkohol ist ebenfalls völlig unnöthig.

Schüttelt man die so erhaltene saure Flüssigkeit, deren Menge 70 bis 100 ccm beträgt, mit je 400 ccm Aether im Schüttelapparat 18 mal je 15 Minuten, so ist die Extraction beendigt. Die letzten 6 Extractionen

1) cf. Magnus-Levy, loc. cit. S. 207.

enthalten nur 5 bis höchstens 10 Proc der gesammten Ausbeute<sup>1)</sup>; verwendet man zu jeder Extraction 900 ccm Aether, so genügt 12 malige Wiederholung zur Erschöpfung.

Wird nach Wolpe's Vorschrift jede einzelne abgehobene Aetherfraction mit einer (stets wiederverwandten) kleinen Wassermenge sorgfältig gewaschen und der vom Waschwasser getrennte Aether vor dem Destilliren 24 Stunden bei Seite gestellt (wobei sich noch wässrige Tropfen an der Wand absetzen), so erweist sich nach dem Abdestilliren des Aethers der saure Rückstand ausnahmslos frei von Salzsäure, Schwefel- und Phosphorsäure und von Zucker; mit Bleiessig fällbare Substanzen sind höchstens in Spuren vorhanden.

Der saure Rückstand ist gelb bis dunkelbraun gefärbt und enthält neben der Oxybuttersäure noch Hippursäure, flüchtige Fettsäuren und ferner einen weiteren Säurerest, dessen Isolirung bisher nicht gelungen ist.

Die Hippursäure scheidet sich entweder beim Verdunsten der letzten Aetherreste in Krystallen oder aber bei der Aufnahme des Syrups mit Wasser in Form öligler Tropfen ab; ihre Identification unterliegt keinen Schwierigkeiten. Eine wesentliche Vermehrung dieser Säure im diabetischen Urin wurde nie bemerkt.

In der von der Hippursäure abfiltrirten wässrigen Lösung der Säuren wurde die Oxybuttersäure in jedem einzelnen Falle durch Linksdrehung bestimmt und sodann die an den einzelnen Tagen gewonnenen Säuremengen zur Weiterverarbeitung gesammelt. Gewonnen wurden so ca. 400 g organische Säuren.

Die flüchtigen Fettsäuren wurden abdestillirt; ich erhielt nach Neutralisation des Destillates ca. 5 g Natronsalze; ein Theil der flüchtigen Säuren war, da ich sie ursprünglich ausser Acht gelassen, bei den vielfachen Manipulationen schon verflüchtigt worden. Unter diesen Fettsäuren waren sicher vorhanden: Ameisensäure, Buttersäure, wahrscheinlich auch Essigsäure. Ameisensäure fand sich in sehr grossen Mengen (Rothfärbung mit  $\text{Fe}_2\text{Cl}_6$ , Reduction von Silbernitrat und Quecksilberchlorid). Die Buttersäure verrieth sich schon durch ihren intensiven Geruch, ihr Natronsalz krystallisirte mit ameisen-saurem Natron zusammen aus der Lösung der Natronsalze (in Knollen, die aus verfilztem Nadelbrei bestanden) heraus. Nach dem Zerstören der Ameisensäure (durch Sublimat u. s. w.) wurde ein Silbersalz gewonnen, das nach dem Umkrystallisiren 55 Proc. Silber enthielt (für buttersaures Silber berechnet 55,38 Proc. Ag).

---

1) Die Controlle auf völlige Erschöpfung ist für zahlreiche Einzelbeobachtungen durchgeführt.

Aus der nach Abtrennung der krystallisirenden Natronsalze restirenden Mutterlauge wurden nach Zerstörung der Ameisensäure u. s. w. vier verschiedene Silbersalzfraktionen gefällt, mit 56,0, 57,6, 60,8 und 62,4 Proc. Silber. Die erste Fraction bestand wohl hauptsächlich aus buttersaurem Silber (oder, was sich ja nicht entscheiden lässt, aus einer Mischung der Salze von höheren und niederen Fettsäuren). Propionsäure (für die ja der Procentgehalt von 60,8 Ag leidlich gut<sup>1)</sup> stimmen würde, der aber auch für ein Gemenge von butter-<sup>1)</sup> und essigsaurem Silber<sup>1)</sup> passt) konnte mangels geeigneter Reactionen nicht sicher nachgewiesen werden. Die Anwesenheit der Essigsäure war durch den charakteristischen Geruch ihres Aethyl-esters, des Essigesters (neben Butylester freilich nicht sicher isolirt zu erkennen) nachzuweisen, ferner war sie in jener Fraction als Beimischung enthalten, die 62,4 Proc. Silber enthielt.

Das Vorkommen flüchtiger Fettsäuren ist nichts für den schweren Diabetes Specificisches; ich fand sie gleich früheren Autoren (v. Jak sch<sup>2)</sup>, Le Nobel<sup>2)</sup> u. a.) auch in Fällen von leichtem Diabetes. Sie finden sich ebenso in anderen Krankheiten, auch bei Gesunden.<sup>2)</sup> Ich muss hier nur der Meinung Le Nobel's widersprechen, dass die Braunrothfärbung diabetischer Urine auf Zusatz von Eisenchlorid auch bei Abwesenheit von Acetessigsäure durch Ameisensäure zu Stande kommen könne. Dazu ist deren Menge im Urin, wie Controllversuche mit Zusatz des betreffenden Natronsalzes ergaben, viel zu gering. Ueber die etwaigen Beziehungen der Buttersäure zur Oxybuttersäure s. w. u. S. 430 ff.

Nach Abtrennung der bisher genannten Säuren wird die wässrige Lösung der Oxybuttersäure mit Natronlauge neutralisirt, mit Thierkohle möglichst weitgehend entfärbt und eingedampft; der rückständige Krystallbrei durch Alkohol entwässert, aus Alcohol absolutus (zuletzt unter Zuhilfenahme von Aether) umkrystallisirt. Die hochgradige Hygroskopicität und die starke Verfilzung der Nadeln zu einem Brei, dessen Trocknung durch Absaugen mühsam ist, erschweren die Verarbeitung grosser Mengen.

Es werden ca. 150 g Natronsalz erhalten in etwa 8 Fractionen. Das Salz enthält etwas bei 100° flüchtiges Wasser (3,5—4,6 Proc.). Der Natrongehalt betrug 18,5; 18,35; 18,45; 18,53; 18,60 Proc. in

1) Buttersaures Silber enthält 55,38 Proc. Ag.

Propionsaures       "       "       59,67       "       "

Essigsaures         "       "       64,67       "       "

2) Siehe die ausführliche Zusammenstellung bei Huppert (Neubauer-Vogel) Harnanalyse. 10. Auflage. S. 175.

den verschiedenen Fractionen statt 18,25 (berechnet). Die spezifische Drehung, bestimmt an mehreren dreimal umkrystallisirten Präparaten im 2 dm-Rohr eines Lippisch'schen Halbschattenpolarimeters mit dreigetheiltem Gesichtsfeld, ergab:  $\alpha_D$  bei 18—20°:

Concentration: 19,4 12,64 11,67 9,71 7,317 4,855 2,427 Proc.  
 $\alpha_D = 14,63 \ 14,32 \ 14,40 \ 14,38 \ 14,15 \ 14,21 \ 14,33^0$

Die Drehung ist also jedenfalls unterhalb eines Gehalts von 12,6 Proc. unabhängig von der Concentration und beträgt im Mittel 14,35°.

Diese Zahl steht in der Mitte zwischen den Angaben Minowski's<sup>1)</sup> (15,0° in 32,1 procent. Lösung) und Deichmüller's<sup>1)</sup> (13,93° in 20,9 procent. Lösung).

Zusatz von essigsaurem Blei zu Lösungen von oxybuttersaurem Natron in Wasser oder vergohrenem Urin steigert die Linksdrehung sehr erheblich. Schon im oxybuttersäurehaltigen vergohrenen Harn hatte ich oft die Linksdrehung nach Zusatz grösserer Mengen Bleiacetat auf das Doppelte und höher steigen sehen. Diese Steigerung ist nicht etwa auf Ausfällung rechtsdrehender Substanzen zu beziehen; der Bleiniederschlag enthält solche nicht.

Zur genaueren Feststellung des drehungssteigernden Einflusses zugesetzten Bleiacetats auf Lösungen des oxybuttersauren Salzes wurden bestimmte Mengen des letzteren abgewogen und einestheils in Wasser, anderentheils in vergohrenem diabetischen Urin gelöst; die Drehungen dieser Flüssigkeiten wurden bestimmt, dann zu beiden wechselnde Mengen einer 20 proc. Bleiacetatlösung zugesetzt: den bei Benutzung einer 200 mm-Röhre abgelesenen Drehungen sind die Zahlen gegenübergestellt, die das oxybuttersaure Natron bei gleicher Concentration in wässriger Lösung rechnungsmässig ergeben hätte. — Der benutzte vergohrene Urin selbst zeigte keinerlei Drehung, auch nicht nach Zusatz von 10 Proc. Bleiacetat.

TABELLE I.

	Proc.-Gehalt der Lösung an		Abgelesene Drehung	Rechnungsmässige Drehung für eine wässrige Lösung des Natronsalzes	a/b
	oxybuttersaurem Natron	Bleiacetat	a	b	
1.	2,31 Proc.	0,0 =	—0,66°	—0,65°	1,0
Wässrige	2,31 =	10 Proc.	—1,35°	—0,65°	2,1
Lösung	2,31 =	5 =	—1,10°	—0,65°	1,8
	1,15 =	15 =	—0,75°	—0,32°	2,3
	1,15 =	7,5 =	—0,70°	—0,32°	2,2
	0,58 =	17,5 =	—0,37°	—0,16°	2,3
2. Lösung	2,12 =	0,0 =	—0,70°	—0,605°	1,2
in vergoh-	2,12 =	10,0 =	—1,25°	—0,605°	2,1
renem Urin	1,06 =	15,0 =	—0,70°	—0,30°	2,3

Die Tabelle zeigt in Uebereinstimmung mit einer früheren Angabe von mir die Unzulässigkeit der bisher vielfach geübten Me-

1) S. b. Huppert, Analyse des Harns. X. Aufl. S. 187.

thode, aus der Linksdrehung eines vergohrenen Urins, besonders nach reichlichem Zusatz von Bleiacetat, den Gehalt desselben an oxybuttersaurem Natron zu berechnen.

Auch die Rechtsdrehung des unvergohrenen diabetischen Urins wird bei Gehalt von Oxybuttersäure (ob auch ohne letzteren, habe ich nicht untersucht) ganz erheblich durch sehr reichlichen Zusatz von Bleiacetat verändert und zwar stets vermindert. Abnahmen von 0,4, 0,6 und 0,8<sup>0</sup> habe ich häufig gefunden, gelegentlich noch höhere Verminderungen. Auch das verdient grössere Beachtung als bisher, namentlich mit Rücksicht auf das Verfahren, aus der Differenz zwischen reducirendem und drehendem Vermögen des Urins auf die Anwesenheit linksdrehender Substanzen im Urin zu schliessen.

**Reine Oxybuttersäure** wurde durch Versetzen einer concentrirten Lösung des Natronsalzes mit Schwefelsäure und Ausschütteln mit Aether gewonnen.

Der rückständige, farblose Syrup wurde in einer Platinschale theils durch kurzes Erwärmen auf 100<sup>0</sup> auf dem Wasserbad, theils im Exsiccator eingengt. Nach sechswöchentlichem Stehen erstarrte der Syrup plötzlich in einigen Stunden zu einem massiven Krystallkuchen. Durch Impfen mit den nun vorliegenden plattenförmigen Krystallen gelingt die Krystallisation weiterer Portionen leicht, jedoch nur dann, wenn der Syrup nur noch wenig Wasser enthält. Die Krystallisation erfolgt beim Reiben in wenigen Augenblicken durch die ganze Masse unter beträchtlicher Temperaturerhöhung bis zum Schmelzpunkt der Säure.

Isolirung der Krystalle von der Mutterlauge ist nur durch Aufstreichen auf Thonplatten im Exsiccator möglich.

Zur Reinigung wird die Oxybuttersäure in wenig Wasser (oder Aether) gelöst (wobei sehr starke Abkühlung eintritt), eingengt und abermals „geimpft“. Zur Bestimmung des Schmelzpunktes, der Zusammensetzung, der specifischen Drehung diente ein dreimal umkrystallisirtes Präparat nach vierwöchentlichem Stehen über Schwefelsäure.

Herr Prof. Bücking hatte die grosse Liebenswürdigkeit, die krystallographische Bestimmung vorzunehmen und den folgenden Bericht zur Verfügung zu stellen, für den ich ihm zu lebhaftem Danke verpflichtet bin: „Die mir zur Untersuchung überreichten Krystalle gehören sehr wahrscheinlich dem monoklinen Krystallsystem an. Sie zeigen drei verschiedene Ausbildungsweisen.

1. Dünne, leicht zerfliessliche Tafeln, mit aufeinander senkrechten Streifungen parallel den Umgrenzungslinien; die eine Ecke gerade abgestumpft durch eine schmale Fläche *m* (Fig. 1). Die Doppelbrechung ist deutlich erkennbar; die Schwingungsrichtungen halbiren den Winkel zwischen den Streifen. Es scheint, als ob die optische Axenebene parallel der Kante (*a*, *m*) verlief; indessen deutlich war dieses bei der schlechten Beschaffenheit der Krystalle, die voller Röhren und Flüssigkeitseinschlüsse sind, nicht zu erkennen.

2. Prismatische, am Ende mit zwei gleichgrossen oder mit 2 verschieden grossen Flächen *o* versehene Krystalle (Fig. 2). In der Prismenzone der

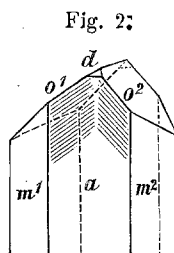
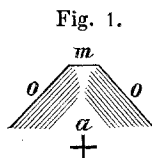
bis 10 mm langen, rhombisch aussehenden Krystalle herrscht die Fläche  $a$ , so dass mehrere Krystalle geradezu tafelförmig nach dieser erscheinen. Die Schwingungsrichtungen des Lichtes liegen auf den Flächen der Prismenzone ( $a$ ,  $m_1$  und  $m_2$ ) parallel der Prismenaxe; auf den zu  $a$  und aufeinander anscheinend senkrechten Flächen  $o_1$  und  $o_2$  liess sich die Schwingungsrichtung wegen der leichten Zerfliesslichkeit der Krystalle, die eine Herstellung von Platten parallel jenen Flächen unmöglich machte, leider nicht bestimmen. Man ist daher bei der Beurtheilung des Krystallsystems auf die sehr ungenauen Winkelmessungen angewiesen. Wiederholte Winkelbestimmungen an verschiedenen Krystallen ergaben:

$$a:m_1 = a:m_2 = \text{ca. } 130^\circ$$

$$a:o_2 = \text{ca. } 99^\circ$$

$$m_2:o_2 = \text{ca. } 117^\circ.$$

Der ebene Winkel auf der Fläche  $a$  zwischen den Combinationskanten mit  $o_1$  und  $o_2$  wurde zu annähernd  $90^\circ$  bestimmt. Die Fläche  $o_1$  erlaubte



bei der raschen Auflösung der Krystalle keine nähere Bestimmung, ebenso wenig die kleine Fläche  $d$ .

Wäre der Winkel  $a:o_2$ , wie es den Anschein hatte,  $= 90^\circ$  gewesen, so hätte man an das rhombische Krystallsystem denken können und hätte die Krystallformen deuten dürfen als  $a = \infty \bar{P} \propto \{100\}$ ,  $m_1 = m_2 = \infty P \{110\}$ ,  $o_1 = o_2 = \bar{P} \propto \{011\}$ ,  $d = m\bar{P} \propto \{m\ 01\}$ .

Da sich aber bei 5 Krystallen regelmässig eine um  $7-10^\circ$  betragende Abweichung von  $90^\circ$  ergab, wird man wohl, zumal mit Rücksicht auf die dritte Ausbildungsweise der Krystalle, an das monokline Krystallsystem denken und demgemäss die Krystalle als in der Richtung der Orthodiagonale gestreckt oder orthopinakoidal entwickelt ansehen müssen; es würde dann sein:  $a = \infty P \propto \{100\}$ ,  $m_1 = m\bar{P} \propto \{m\ 01\}$ ,  $m_2 = -m_1 P \propto \{m_1\ 01\}$ ,  $d = \infty P \{110\}$ ,  $o_1 = o_2 = P \propto \{011\}$ .

3. Kurzprismatische Krystalle mit einer grossen schiefen Endfläche (Fig. 3 a und 3 b); nur ein Krystall, der etwas länger prismatisch war, zeigte an beiden Enden je eine schiefe Fläche; diese letzteren waren aber nicht unter einander parallel, sondern anscheinend symmetrisch mit Bezug auf die zu der Prismenzone senkrechte Ebene gestellt (vgl. Fig. 4). Leider war die Fläche  $o'_1$  (welche als die Parallelfäche zu  $o_1$  der Fig. 2 hätte aufgefasst werden müssen) nicht messbar; auch die ebenen Winkel auf der gross entwickelten Fläche  $m_2$  liessen sich unter dem Mikroskop

nicht genau bestimmen. Ist die Auffassung, wie sie bei der Skizzirung der Fig. 4 vorgeschwebt hat, richtig, was aus den vorher gemachten Angaben wahrscheinlich wird, so würden die Krystalle dem monoklinen System angehören, und zwar, falls nicht regelmässige Verzerrungen, bedingt durch die Art der Krystallisirung, vorliegen, derselben hemiedrischen (domatischen) Abtheilung, in welche das tetrathionsaure Kalium gestellt wird (von den holoeedr. monoklinen Krystallen unterschieden durch das Fehlen des Centrums der Symmetrie und der zweizähligen Symmetrieaxe).

An einem Krystall der Ausbildung Fig. 3 gelang noch die approximative Bestimmung des Winkels  $o_2m_1$  zu  $49^\circ$ .

Die Löslichkeit der Krystalle ist am geringsten auf der Fläche  $\alpha$ ; diese spiegelt deshalb auch noch dann, wenn die anderen Flächen schon längst aufgelöst und zerstört sind.“

Fig. 3 a.

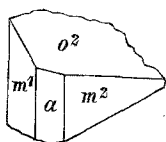


Fig. 3 b.

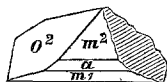
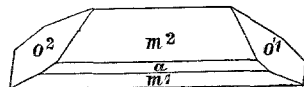


Fig. 4.



Die krystallisirte Oxybuttersäure stellt glashelle, plattenförmige Krystalle dar, löst sich leicht in Wasser, Aether, Aethylalkohol, Methyl-Amylalkohol, Essigäther, Aceton, Essigsäure u. s. w., nicht in Benzol, Toluol, Petroläther u. s. w.

Die Substanz beginnt bei  $47,5-48^\circ$  zu sintern und schmilzt bei langsamem Erhitzen zwischen  $49$  und  $50^\circ$  (uncorrigirt); dieser unscharfe Schmelzpunkt wurde nach dem 1., 2., 3. Umkrystallisiren stets wieder gefunden, ist also nicht bedingt durch eine Verunreinigung oder mangelhafte Trocknung der Substanz.

Die Säure ist stark hygroskopisch, so dass alle Manipulationen mit grösster Vorsicht vorgenommen werden müssen.

Auch nach wochenlangem Stehen über Schwefelsäure, namentlich bei gleichzeitiger Evacuation, verliert sie langsam constant an Gewicht: es handelt sich dabei zuletzt nicht mehr um Wasserverlust, der nach wenigen Tagen beendet ist, sondern offenbar um Verflüchtigung der Substanz selbst.

Das specifische Gewicht einer wässrigen Lösung, bezogen auf Wasser von  $4^\circ$ , betrug nach Messungen im Pyknometer

für eine 22,0 procent. Lösung bei  $21^\circ = 1,0375$

„ „ 38,5 „ „ „  $16,5^\circ = 1,0625$ .

Für die specifische Drehung wurden folgende Werthe ermittelt



1. an einer Lösung der krystallisierten Substanz bei 21° C.

Concentr.	Drehung im 2 dm-Rohr	$\alpha_D^0$
22,0 Proc.	-10,40°	23,66
11,0 "	- 5,33°	24,23
5,5 "	- 2,68°	24,35
2,75 "	- 1,33°	24,13
1,38 "	- 0,665°	24,18

2. für eine Lösung nicht krystallisierter Substanz<sup>1)</sup> bei 18°

Concentr.	$\alpha_D^0$
38,5 Proc.	22,5
19,25 "	23,4
9,62 "	23,8
4,82 "	24,2
2,39 "	24,05

Beide Tabellen stimmen gut überein. Die Drehung ist bei geringerer Concentration (1—11 Proc.) von dieser unabhängig und beträgt  $\frac{24,23 + 24,02}{2} = 24,12^\circ$ ; bei höherem Procentgehalt ist die

Drehung etwas geringer. Die Zahl 24,12° weicht nicht viel ab von Kütz<sup>2)</sup> Angabe (23,4° in 1—5,5 procent. Lösung), ist aber wesentlich höher als die von Minkowski<sup>2)</sup> angegebene Constante (20,7° in 9,8 procent. Lösung). — Da ich in meiner vorigen Arbeit mit der letzteren Constante gerechnet habe, sind meine dortigen Angaben über direct gefundene Oxybuttersäure entsprechend zu reduciren, d. h. mit  $\frac{20,6}{24,1} = 0,855$  zu multipliciren. Die Werthe in dieser Arbeit sind durchweg mit dem neuen Factor berechnet.

Innerhalb der Temperaturgrenzen zwischen 17 und 22,5° ist die Drehung von der Temperatur unabhängig.

Die wässrigen Lösungen der  $\beta$ -Oxybuttersäure zeigen keine Multirotation. Die Drehung einer 22 procent. Lösung betrug unmittelbar nach der Auflösung in Wasser (und nach Erwärmung auf Zimmertemperatur) -10,37°, nach 24 Stunden -10,40°, nach 5 Tagen -10,35°.

Achtstündiges Erhitzen einer 22 procent. Lösung auf 100° (graduirtes Fläschchen in ein siedendes Wasserbad eingehängt) lässt die Substanz und ihre Drehung unverändert.

Beim Erwärmen der reinen Substanz auf dem Wasserbad tritt keine Zersetzung ein, aber sie verflüchtigt sich in Spuren und zieht andererseits Wasser an. Erwärmen auf 115° im Trockenschrank bedingt theilweise Zersetzung und Abnahme der optischen Drehung (Bildung von Crotonsäure?).

1) Diese Bestimmung war gemacht, bevor die Oxybuttersäure krystallisirt vorlag; da sie mit der anderen gut übereinstimmt, setzte ich sie dazu.

2) s. Huppert, loc. cit. S. 187.

Das Krystallisirungsvermögen der Oxybuttersäure erleichtert ihren Nachweis wie ihre Reingewinnung. Es gelingt, den sauren Aetherextract des Urins (nach Entfernung der Hippursäure und der Fettsäuren, nach starker Entfärbung mit Thierkohle und genügender Einengung) direct (d. h. ohne vorherige Ueberführung in das Natronsalz) durch Impfung theilweise zur Krystallisation zu bringen. Die Ueberführung in Crotonsäure wird dadurch überflüssig, was um so werthvoller ist, als letztere häufig (in Folge Anwesenheit anderer Substanzen) sich nicht krystallisirt gewinnen und somit nicht identificiren lässt.

Aus den bei Darstellung des oxybuttersauren Natrons restirenden Mutterlaugen werden nach vollständiger Entfärbung mit Thierkohle wieder die Säuren freigemacht und durch Impfung ca. 60 g der Säure herauskrystallisirt. Umständlich und mit Verlusten verknüpft ist hierbei die Wiedergewinnung der Mutterlauge, da dieselbe nur vermittels Thonplatten (im Exsiccator) abzutrennen ist. Diese mussten mit Wasser oder Aether extrahirt werden.

Im Ganzen waren so gegen 300 g Oxybuttersäure theils als Natronsalz (auch als Zinksalz), theils als Säure, krystallirt abgeschieden worden. Es blieb ein unkrystallisirbarer Rest, der nach Ausweis der Drehung etwa 10 g der Oxybuttersäure enthielt, während die Titration mit Normallauge doppelt so viel Säure (auf Oxybuttersäure berechnet) aufwies. Entweder war hier eine, die Linksdrehung vermindernde rechtsdrehende Substanz (etwa ein rechtsdrehendes Anhydrid, ein Ester der Oxybuttersäure) oder eine nicht (oder rechts) drehende Säure neben der Oxybuttersäure vorhanden. Die Abwesenheit eines Esters u. s. w. liess sich leicht erweisen: beim Neutralisiren mit Natron und Ausschütteln mit Aether ging nichts in den letzteren über. Also war hier eine weitere organische Säure vorhanden. Ihre Isolirung ist bisher nicht gelungen: nur soviel ist nach den angestellten Versuchen sicher, dass es sich nicht um Milchsäure, Crotonsäure, Glucuronsäure oder aromatische Oxysäuren handelte.

Ob dieser „Säurerest x“ aus einer präformirten, neuen oder bereits bekannten Säure besteht, oder ob er ein künstliches Zersetzungsproduct der Oxybuttersäure<sup>1)</sup> darstellt, lässt sich z. Z. nicht entscheiden; ich lege für die Berechnung der Acidität im Urin Gewicht auf ihn, weil er die Summe der sauren Factoren im Urin über die von mir analytisch gewonnenen Werthe heraus vergrössert; seine Anwesenheit liess sich im Aetherextract fast jeden Urins sicherstellen: nach Abtrennung der Hippursäure und der flüchtigen Säuren erwies sich der Gehalt der rückständigen „Oxybutter-

1) Um Crotonsäure handelte es sich nicht.

säurelösung“, durch Neutralisation bestimmt, häufig um 5, gelegentlich bis um 10 Proc. höher als der Drehung entsprach.

Mit weiteren Untersuchungen dieses „Säurerestes x“ bin ich beschäftigt.

Nur ein einziges Mal begegnete ich in einem vergohrenen Urin einer rechtsdrehenden Säure: sie reducirte nicht, auch nicht nach Kochen mit Schwefelsäure, und lieferte bei der Destillation keine Crotonsäure: es handelte sich also nicht um freie oder gepaarte Glukuron- und nicht um rechtsdrehende  $\beta$ -Oxybuttersäure.

Die in den Aetherextracten enthaltene Oxalsäure habe ich nicht isolirt; sie ist wahrscheinlich in einer (intercurrent gemachten) Fällung von oxybuttersaurem Zink mit abgetrennt worden.

Zur Isolirung und Bestimmung der Acetessigsäure konnte das hier angewandte Verfahren, das zur Zerstörung jener führt, nicht dienen; dazu sind eigens für diesen Zweck bestimmte Methoden nöthig, über die ich später zu berichten hoffe.

## II. Ein neuer durch Alkalizufuhr geheilter Fall von Coma diabeticum.

12jähriges Mädchen; schwerster Diabetes, starke Acidosis, keine Complicationen. Gewicht 24 kg. Aufnahme 4. Februar 1899.

Wegen der Schwere der Krankheit werden die Kohlehydrate nur beschränkt (50—100 g Kh. pro die), nicht gänzlich entzogen und doppelt-kohlensaures Natron gegeben (9—18,0). Trotz dieser Vorsicht bricht im Anschluss an eine leichte fieberhafte Rhinitis und Angina am 22. Februar früh ein typisches „Coma dyspnoicum“ aus, das am Mittag zu voller Höhe entwickelt ist. Die kleine Kranke ist vollkommen bewusstlos, reagirt nur auf sehr intensive Reize, athmet langsam und sehr tief; Puls beschleunigt, schwach, Temperatur nicht erhöht, Reflexe vorhanden. Vom Beginn des bedrohlichen Zustandes an erhielt das Kind während zweier Tage ausschliesslich Milch und Natronbicarbonat, beides in grösster Menge (am 22. ca. 4 l Milch und 117[!] g  $\text{NaHCO}_3$  per os, von denen 0,6 l Milch und 8,0 g  $\text{NaHCO}_3$  erbrochen werden, und am 23.  $4\frac{1}{2}$  l Milch mit 102[?] g  $\text{NaHCO}_3$ ); gegen Abend des ersten Tages nimmt die Dyspnoe und Benommenheit ab, die Besserung hält über Nacht an, und im Verlauf des zweiten Tages ist das Coma völlig verschwunden, nur noch eine starke Mattigkeit zurückgeblieben; zugleich ist am 23. der Urin alkalisch geworden. Am 24. Februar werden 45 g, von da an täglich 36 g  $\text{NaHCO}_3$  gegeben. Das Mädchen blieb noch bis zum Ende April in Behandlung, ohne hier je wieder Anzeichen von Coma darzubieten. (Ueber den weiteren Verlauf s. u. S. 408.)

Zur eingehenden Untersuchung (auf N,  $\text{NH}_3$ , Zucker, Aceton, Oxybuttersäure, Basen und Säuren <sup>1)</sup>) gelangte der Urin der 2 Comatage, sowie der vier vorhergehenden und vier nachfolgenden Tage. Die Fäces

1) Bezüglich der Methodik verweise ich auf die frühere Arbeit.

der 2 Comatage und die auf die folgenden 5 Tage entfallenden wurden, mittels Kohle abgegrenzt, gesammelt: ihre Analyse ergab Aufschluss über die Resorption des Stickstoffes, der Fette und des zugeführten Alkalis.

TABELLE II.  
*Der Urin in der Comaperiode.*

Datum	NaHCO <sub>3</sub> g	Urin cem	Reaction	Zucker	Aceton	Acetessigsäure berechnet aus Aceton	Oxybuttersäure	Summe beider Säuren	N(H <sub>2</sub> )	N	N der Nahrung	Bemerkungen
Febr. 15./16.	0	1800	s.	115	—	—	>8,7	—	3,28	11,3	?	Oxybuttersäure- bestimmung nicht quantitativ.
16./17.	0	>2100	"	134	2,50	4,4	—	—	3,17	14,95	?	Urin nicht ganz vollständig.
17./18.	9	1800	"	90	—	—	—	—	2,84	11,7	12,8	—
18./19.	9	2350	"	126	1,50?	3,2?	25,3	28,5	2,80	14,2	14,5	—
19./20.	15	>2500	"	116	5,08	8,9	32,6	41,5	2,80	13,2	16,3	Urin nicht ganz vollständig.
20./21.	18	2750	"	113	5,81	10,2	30,2	40,4	3,42	12,8	14,1	—
21./22.	18	>2600	"	86	4,96	8,7	39,1	47,8	3,16	10,9	14,9	Urin nicht ganz vollständig.
22./23.	(117-8?) 109	6000	"	231	7,92	13,9	79,4	93,3	2,98	16,5	19,2	Comatag 1. Die letzten Urinpor- tionen dieses Tages neutral.
23./24.	102?	7100	alkal.	284	15,0	26,4	81,2	107,6	1,54	21,4	22,6	Comatag 2.
24./25.	45	4000	neutral	190	6,04	10,6	46,4	57,0	1,90	16,4	24,0?	—
25./26.	36	3950	s.	207	6,01	10,6	35,2	45,8	2,85	20,7	24,0	—
26./27.	36	3400	"	170	7,85	13,8	40,1	53,9	2,31	19,9	20,3	—
27./28.	36	3900	"	172	8,85	15,6	41,2	56,8	2,62	18,3	22,0	—
28. II. -2. III.	36	3600	"	156	7,10	12,5	—	—	—	—	—	Mittel v. 4 Tagen

Die Uebersicht zeigt vor dem Coma unter der Zufuhr steigender Natrondosen (9—15—18 g NaHCO<sub>3</sub>) ein langsames Anwachsen der Säureausscheidung. Zwischen dem 19. und 21. Februar beträgt die Menge der Oxybuttersäure im Mittel 34 g; etwas mehr, 39 g, in den drei letzten Tagen der „Nachperiode“. Im Coma erheben sich die Werthe auf 79 und 81 g (und 46 g am ersten Nachtag). Gleichzeitig erfährt das Aceton eine Zunahme von rund 5,0 auf 7,9 und 15 g. Dieses ist wohl sicher nur zum kleinsten Theil präformirt vorhanden gewesen und entspricht vielmehr etwa 13,9 und 26,4 g Acetessigsäure. Die Summe dieser und der Oxybuttersäure betrug somit an den 2 Tagen 93 und 108 g. Bei einem Gewicht von 24 Kilo entfielen somit auf das Kilo 4—4,5 g Säure, etwa ebensoviel, wie bei

dem in der vorigen Arbeit beschriebenen Knaben. (Gefunden<sup>1)</sup> waren damals  $24 + 102 = 126$  g Säure, i. e. 4,0 g auf das Kilo bei 32 Kilo Gewicht.)

Die von einigen Autoren vertretene Annahme eines im Coma vorkommenden oder ihm vorangehenden, ursächlich mit ihm verknüpften stärkeren Eiweisszerfalles hatte ich bereits früher auf Grund einer grösseren Zusammenstellung zurückzuweisen Gelegenheit gehabt. Thatsächlich lässt sich ein stärkerer Eiweisszerfall in der Mehrzahl der Untersuchungen nicht nachweisen. Das trifft auch zu für diesen neuen Fall: Die N-Einfuhr betrug 1) vor dem Coma ca. 13–16 g N, 2) während desselben 19,1–22,6 und 3) hinterher 20–24 g. Die N-Ausfuhr im Urin blieb mit 1) 11–14,0, 2) 16,5–21,4 und 3) 16,4–20,7 g etwas hinter der Einfuhr zurück; dazu kamen in den Fäces 1,26 und 1,1 g N täglich. Sind auch die Zahlenwerthe der Einfuhr nur berechnet, nicht auf Analyse beruhend, also nicht vollkommen exact, so lässt sich doch ein stärkerer abnormer Eiweisszerfall als Ursache, Begleiterscheinung oder Folge des Comas auch in dieser Beobachtung mit Sicherheit ausschliessen.

Recht erheblich erweisen sich die Ammoniakmengen im Urin. Bei einer Einnahme von 9–18,0 g  $\text{NaHCO}_3$  werden 3,6–4,2 g  $\text{NH}_3 = 3\text{--}3,5$  g N = 20–30 Proc. des Gesamt-N im Harn als  $\text{NH}_3$  entleert. Selbst bei einer zweitägigen Zufuhr von über 100 g  $\text{NaHCO}_3$  verschwindet das  $\text{NH}_3$  keineswegs (die niedrigste Zahl ist 1,53 g Ammoniak-N = 1,87 g  $\text{NH}_3$ ), und auch bei fortdauernder Darreichung von 36 g Natriumbicarbonat werden noch fortgesetzt 2–3 g N als Ammoniak zur Bindung und Neutralisirung saurer Producte in Anspruch genommen.

Die Zuckerausscheidung überstieg die Kohlehydrateinfuhr andauernd; das erhebliche Ansteigen des Urinzuckers an den beiden Comatagen allerdings ist lediglich die Folge der gesteigerten Milchezuckeraufnahme (8 l Milch an den beiden Tagen = 400 g Milchezucker = 420 g Traubenzucker, denen eine Ausfuhr von ca. 515 g gegenübersteht).

Dieser Fall zeigt in den wesentlichen Punkten, namentlich im Verhalten der Säure, gleichen Verlauf und (mit Ausnahme der Fäces cf. S. 405) ähnliche Ausscheidungsverhältnisse wie der früher von mir beschriebene Fall von geheiltem Coma. Auch die Steigerung

---

1) Umgerechnet nach dem jetzt benutzten Drehungscoefficienten; die aus dem Ueberschuss der Basenäquivalente berechnete Säuremenge war noch erheblich höher (157 g).

der Diurese zeigt sich hier wiederum (von 3—4 auf 6—7 l), sie ist natürlich abhängig von der reichlichen Flüssigkeitszufuhr, aber sie ist es doch auch, die die Herausschwemmung jener grossen Salz-mengen (100—130 g oxybuttersauren und acetessigsuren Natrons) überhaupt ermöglicht. — (Die Untersuchungen über den Koth folgen auf S. 405, die über die anderen Säuren und die Basen des Urins auf S. 413.)

Ich füge an dieser Stelle noch einen zweiten, dritten und vierten Fall von Coma diabeticum ein; sie endigten sämtlich mit dem Tod.

Fall II zeigt wiederum deutlich die Einwirkung grosser Natron-dosen auf den Verlauf des Comas und die Ausscheidung der Säuren. Das Coma zog sich bei der 36jährigen Frau 60 Stunden hin. Am ersten Tag verzehrte sie 85 g  $\text{NaHCO}_3$ , ihr Zustand besserte sich, doch blieb der Urin sauer; am zweiten Tag nahm sie nur noch 36 g, um das Mittel dann zu verweigern; von diesem Moment an verfiel sie zusehends, der Tod trat im schwersten Coma am dritten Tage ein. Am ersten Tag fanden sich 74, am zweiten nur 33 g Oxybuttersäure im Urin, der Harn des letzten Tages war nicht erhältlich gewesen.

TABELLE III.

Datum	$\text{NaHCO}_3$ g	Urin ccm	Oxybutter- säure g	N g	Na g	K g	
10. XI.	12	2850	>20,0	—	—	—	—
12. XI.	12	2150	20,0	8,7	—	—	—
13. XI.	85	6400	74,0	17,3	17,9	5,1	Coma.
14. XI.	36	6300	33,0	18,4	13,9	4,4	Coma.
15. XI.	0						Coma †.

Auch hier findet ein stärkerer Eiweisszerfall nicht statt. Am Tage vor dem Coma enthält der Urin nur 8,7 g N, an den zwei Comatagen 17,3 und 18,4 g N, denen in der Nahrung eine Einfuhr von 18,5 und 16,0 g N gegenübersteht.

Ein weiterer Fall (Nr. III) betrifft einen 60jährigen Mann, der Abends im vorgeschrittenen Coma ins Krankenhaus gebracht wurde. Er hatte bis dahin kein Natron erhalten; es gelang nicht, ihm erhebliche Mengen beizubringen. Bereits nach 8 Stunden trat der Tod ein. Der vor der Natronzufuhr producirte Urin wurde durch Katheter entleert, ebenso der von da an bis zum Tod gelieferte. Beide Portionen enthielten Oxybuttersäure in mässiger Menge:

Urin vor Natronzufuhr 1170 ccm, 7,8 g Oxybuttersäure, 1,7 g Aceton,  
 „ nach „ 800 „ , 5,0 „ „ , 0,5 „ „ .

Auch im Urin des vierten Falles von Coma diabeticum gelang der Nachweis der Oxybuttersäure. Der Urin war von befreundeter Seite als „oxybuttersäurefrei“ zur Nachprüfung eingesandt worden. In 300 ccm des aus den letzten Lebensstunden stammenden Urins fanden sich bei unvollständiger Erschöpfung über 3,0 g Oxybuttersäure, thatsächlich mochten über 5 g darin vorhanden gewesen sein.

*Die Constanz des Auftretens von Oxybuttersäure im schweren Diabetes.*

Gegenüber den Angaben einzelner Autoren, die die Oxybuttersäure in Fällen von schwerem Diabetes und speciell im Coma vermissten, musste ich in meiner früheren Arbeit die absolute Constanz des Vorkommens dieser Säure behaupten auf Grund der Erfahrungen Naunyn's sowohl, wie eigener Analysen. Zu 14 früher von mir untersuchten Fällen kann ich jetzt weitere 15<sup>1)</sup> fügen: überall gelang der Nachweis der Oxybuttersäure. Die 4 Fälle mit Coma sind bereits oben beschrieben; 11 weitere enthält die folgende Tabelle IV. 7 von diesen sind schwere Fälle, die übrigen 4 gehören der Mittelform an. Letztere betrafen Patienten, die erst bei längerer Kohlehydrat-entziehung zuckerfrei wurden, und allmählich eine geringe Toleranz für Kohlehydrat wieder gewannen. Hier fanden sich kleine Mengen Oxybuttersäure (einige Gramm pro die). Mit der eintretenden Besserung und dem wiedergewonnenen Verwerthungsvermögen für Kohlehydrate verschwand die Säure aus dem Harn und trat auch bei erneuter Zufuhr von  $\text{NaHCO}_3$  (Fall 3) nicht wieder auf.<sup>2)</sup>

Ausserordentlich selten sind die Fälle, in denen sich Patienten trotz ganz unregelter und anscheinend unrationeller Lebensweise, trotz scheinbarer Schwere des Krankheitsbildes und enormer Zuckerauscheidung ohne Gewichtsabnahme lange Zeit halten, bei denen spontan die Oxybuttersäuremenge im Urin abnimmt (Fall 10 der Tabelle). In meinen Beobachtungsreihen stellt dieser analytische Befund (der Urin wurde mir von Prof. v. Noorden zugeschickt) bisher ein Unicum dar.

Die 15 hier angeführten Fälle sind grösstentheils mit Natron

1) Seit der Drucklegung hat sich die Zahl dieser Fälle noch vermehrt.

2) Aus 20 l Harn konnte ich nur noch 3 g extrahiren = 0,3 pro die; solche kleine Mengen können eben nur bei Verarbeitung grosser Urinquanten nachgewiesen werden.

TABELLE IV.

Name	Alter, Geschlecht	Datum	NaHCO <sub>3</sub> %	Urin Menge ccm	Urin Reac- tion	Oxy- butter- säure g	Zucker in Proc.	Bemerkungen
1. Man..	M. ca. 40 J.	28. VI. 00 2. VII. 00 15. VII. 00	15 15 15	2700 2200 ?	s. alkal. =	>4,6 >1,0 0	0 0 0	Aceton- und Acetessigsäurereaction: schwach = = = = = Nahrung: reichlich Kh.
2. Mar..	M. ca. 35 J.	— XI. 99	20,0	2900	alkal.	2,3	4,2	Nahrung: reichlich Kh.
3. G.	M. ca. 40 J.	5. XI. 99 6. XI 99 19. XI. 99 25. XI. 99	15,0 15,0 0 15,0	1300 2100 ? ?	s. n. s. alkal.	2,5 1,9 0 0	0 0 0 0	Aceton und Acetessigsäure -†- Aceton und Acetessigsäure — Aceton und Acetessigsäure schwach. Aceton und Acetessigsäure deutlich; Nahrung Kh. frei.
4. S.	M. ca. 45 J.	XI. 99 X. 00	0 ca. 10	? c. 1 1/2 l.	— s.	0 >5 g	— 0—1	Aceton und Acetessigsäure schwach. Aceton und Acetessigsäure deutlich; Nahrung Kh. frei.

*Schwere Fälle.<sup>1)</sup>*

5. A.	W. ca. 40 J.	XII. 98	40	>3 l	s.	>15 g	3—5	Viel Kh. in der Nahrung.
6. H.	M. 27 J.	5. IV. 99 19. V. 99	30 30	2800 3400	s. s.	>80 g >24 g	3 3,2	Phthisis pulmon. Todestag. † durch Phthisis pulm.; kein Coma!
7. K.	W. ?	VI. 98	18	1900	alkal.	7,4	4	
8. B.	W. 15 J.	XI. 98 VII. 99	15 15	2200 1900	s. s.	22,0 15,6	3 ca. 3	
9. ?	W. 65 J.	? 00	0(?)	c. 1 1/2 l.	alkal.	>8,0	0,5	Cystitis.
10. R.	W. ?	XI. 99 IV. 00	0 0	? ?	s. s.	>0,4% 0,07%	ca. 3—5 ca. 3—5	Mehrere Liter Urin.
11. M.	M. ca. 45 J.	VIII. 00	20	ca. 3 l.	alkal.	>10 g	1—3	

1) In allen schweren Fällen Aceton und Acetessigsäurereaction sehr stark.



behandelt gewesen; doch ist das Auftreten der Säure nicht auf die Natroneinfuhr zurückzuführen. Die früher mitgetheilten 14 Fälle hatten zum überwiegenden Theil kein Alkali bekommen.

In der Zusammenstellung von Külz' klinischen Erfahrungen über Diabetes melitus giebt Sandmeyer<sup>1)</sup> an, dass während seiner 8jährigen Thätigkeit bei Külz ihm kein Fall bekannt geworden sei, bei dem der Nachweis der Crotonsäure misslungen wäre, wenn längere Zeit stärkere Eisenchloridreaction bestanden hatte.

Die absolute Constanz des Vorkommens der Oxybuttersäure in allen schweren Fällen (d. h. solchen, die dauernd erhebliche Mengen  $\text{NH}_3$  ausscheiden und  $\text{Fe}_2\text{Cl}_6$ -Reaction aufweisen und nicht durch Entziehung der Kohlehydrate schnell entzuckert werden können) kann meines Erachtens nicht mehr angefochten werden. In klinisch „leichten“ Fällen von Diabetes habe ich Oxybuttersäure auch bei Verarbeitung grosser Urinmengen (10 l und mehr) nie gefunden.

#### *Der Intestinaltractus und seine Resorptionsfähigkeit im Coma.*

Von Schmitz ist bekanntlich auf Störungen des Intestinalsystems im Coma Werth gelegt und der heilende Einfluss grosser spontaner oder künstlich herbeigeführter Entleerungen betont worden: letztere sollen sich durch einen scheusslichen Geruch auszeichnen. Die Richtigkeit dieser Beobachtung und die Möglichkeit der Heilung eines beginnenden Comas auf diesem Wege will ich trotz Mangels eigener Beobachtungen dieser Art nicht in Abrede stellen. Dass aber jene abnorm riechenden dünnen Entleerungen nicht unbedingt zum Bilde des Comas gehören, lehren wiederum folgende Beobachtungen.

In dem unter II berichteten Fall ging freilich das ganze Coma mit sehr heftigen, langdauernden kolikartigen Schmerzen in der rechten Oberbaueggend einher (die wahre Ursache dieser Koliken blieb Mangels einer Section unaufgeklärt); auf mehrfache Senna-einläufe aber wurden wiederholt geformte Stuhlgänge entleert, denen kein abnormer Geruch anhaftete.

Bei dem Kind vollends, dessen Krankengeschichte an erster Stelle berichtet wurde, ging dem Coma zwar ein Verlust des Appetites voraus, von Seiten des Darmes jedoch zeigten sich keine deutlichen Störungen. Es gelang, den Stuhlgang der 2 Comatage, wie auch den der nachfolgenden 5 Tage abzugrenzen und vollständig aufzufangen; die Stuhlgänge wurden ohne Nachhilfe, nur etwas verspätet ausgestossen

1) E. Külz, Klinische Erfahrungen über Diabetes melitus. S. 445. Jena 1899.

und waren durchweg fest und ohne besonderen Geruch; so war namentlich auch der Koth der Comatage, wie zumeist bei reiner Milchkost, fest, ganz hell und fast geruchlos.

TABELLE V. Tägliche Kothausscheidung.

	frisch g	luft- trocken g	N g	„Fett“ g	Asche g	Na g	K g	Cl g	SO <sub>3</sub> g
22.—23. II. Coma	174	43	1,26	14,8	15,6	0,13	0,45	0,07	0,13
24.—28. II. Nach- periode	?	24	1,1	7,3	?	0,05	0,31	0,0	?

Die Kothmenge der ersten Reihe ist grösser als die der zweiten. Das ist einfach die Folge der übergrossen Milchaufnahme (4 l pro die), die bekanntlich schon wegen des grossen Aschegehaltes eine relativ reichliche Kothbildung bewirkt. Der Aschegehalt betrug pro Tag 15,6 g = 36 Proc. des lufttrockenen Stuhles. An Stickstoff wurden nur 1,26 g N pro die ausgestossen, bei einer Einfuhr von ca. 21 g N in Form von Kuheasein eine durchaus gute Ausnutzung. Ebenso werden in der folgenden Reihe nur 1,1 g pro die mit dem Koth abgegeben bei einer täglichen Einfuhr von etwa 23 g. Die Resorption des Fettes ist ausreichend: bei der für das Kind übergrossen Zufuhr von 4 l Milch = 140 g Fett werden nur 14,8 = 10,5 Proc. ausgestossen: der Verlust steht an der oberen Grenze des normalen; bei der gemischten Kost der nächsten Tage ist der Verlust erheblich kleiner (7,3 g Fett = ca. 5—6 Proc. der Einfuhr von 120 g).

Von besonderem Interesse war bei der Zufuhr der abnormen Menge Natron die Untersuchung der Resorption desselben. In der Comareihe findet sich im Koth pro die 0,13 g und in der zweiten Periode nur 0,05 g Na; eingeführt in der Milch und im Bicarbonat aber war in der ersten Reihe im Mittel täglich fast 29 g (? wohl nur 22—24 g s. w. unten), in der zweiten ca. 10 g Natron!

Also bis auf  $\frac{1}{2}$  Proc. werden in diesem Falle auch im Coma diese enormen Salzmengen resorbirt; ein so günstiges Resultat wird freilich wohl nur da zu erwarten sein, wo nicht schon vorher Neigung zu Durchfällen vorhanden ist und durch das Salz gesteigert oder hervorgerufen wird. Das war aber der Fall in jenem früher von mir berichteten, durch grosse Natrongaben geheilten Fall von Coma; dort waren mit den Durchfällen anscheinend sehr erhebliche Mengen Natron unresorbirt aus dem Darm ausgestossen worden.

Die Stuhlgänge waren freilich auch in dem hier berichteten

neuen Falle II immer mit etwas Urin zusammen entleert; letzterer wurde zwar sofort abgegossen, es bleibt aber immerhin ungewiss, ob die kleinen im Stuhl constatirten Mengen Chlor nicht von imbibirtem Harn herrührten. Eine ohne Harn aufgefangene, gesondert analysirte Portion Stuhl war Cl-frei; andererseits zeigte sie den gleichen Alkaligehalt wie die anderen Portionen, so dass eine Auslaugung des Alkalis aus dem fetten Koth durch Urin jedenfalls nicht stattgefunden hat.

Stadelmann's Schüler Kozerski<sup>1)</sup>, konnte feststellen, dass beim Gesunden grössere Natronmengen (bis 7,6 g  $\text{Na}_2\text{O}$  = 5,6 g Na = 21 g  $\text{NaHCO}_3$ ) selbst bei breiigem Stuhlgang fast quantitativ resorbirt werden: nur bei einem heftigen Durchfall kam es an einem Tage zu einem Verluste von 15 Proc. Er hat übrigens Kali und Natron nicht gesondert bestimmt, sondern die Summe des KCl und NaCl nach ihrem Cl-Gehalt auf Natron berechnet.

Die geringe im Koth von mir gefundene Schwefelsäuremenge ist wahrscheinlich nicht auf präformirte  $\text{SO}_3$ , sondern auf organischen Schwefel zu beziehen.

Auffallend ist das auch bei einer späteren Untersuchung wieder beobachtete Ueberwiegen des Kalium im Koth gegenüber dem Natrium; es überwog letzteres um das 3—6 fache.

### III. Ueber die Beeinflussung der Säureausscheidung durch Alkalizufuhr ausserhalb des Comas.

Die Zunahme der Säureausfuhr im Urin unter dem Einfluss grosser Natrondosen während des Comas, die aus dem Sauerbleiben des Urins mit Sicherheit zu erschliessen war, ist durch die in dieser und der vorigen Arbeit niedergelegten Analysen direct und quantitativ nachgewiesen. Aber auch ausserhalb des Comas findet im schweren Diabetes mit starker Acidosis eine Steigerung der Säuremenge im Urin bei Zufuhr grösserer Gaben von  $\text{NaHCO}_3$  statt. Auch hier zwingt das Sauerbleiben des Urins zu diesem Schluss. Zwar sinkt unter diesen Umständen die  $\text{NH}_3$ -Ausscheidung, indem fixes Alkali das Ammoniak ersetzt (das dann wahrscheinlich als Harnstoff ausgeschieden wird); aber nur ein Theil des als Carbonat zugeführten Natrons dient zum Ersatz des  $\text{NH}_3$ , und der grösste Theil erscheint in Verbindung mit weiterer Säure als Neutralsalz im Urin. Als

1) Stadelmann, Die Alkalien s. S. 163.

Beispiel diene folgende eigene Beobachtung<sup>1)</sup>: Ein Patient schied im Urin ohne Natronzufuhr 6—7 g  $\text{NH}_3$  aus: gab man ihm nunmehr 30—40 g  $\text{NaHCO}_3 = 8,2\text{—}11$  g Na, so sank die  $\text{NH}_3$ -Ausscheidung auf 3—4 g. Die 3 g  $\text{NH}_3$ , die im Urin verschwinden, sind ersetzt durch etwa 4 g Natrium<sup>2)</sup>; die darüber hinaus zugeführten 4—7 g Na müssen weitere Säuremengen aus dem Organismus entfernt haben. Da eine Vermehrung anorganischer Säuren nicht in bemerkenswerther Weise stattfindet<sup>3)</sup>, so müssen somit die organischen Säuren, in erster Reihe die Oxybuttersäure, in gesteigerter Menge als Natronsalze im Urin erscheinen.

Dieses theoretisch zu erschliessende Verhalten bietet mehrfaches Interesse; somit war es geboten, diese Mehrausscheidung durch die Analyse zu beweisen und ihre Grösse genau festzustellen.

Die Untersuchung wurde an demselben Mädchen durchgeführt (Beob. I), das am 22. und 23. Februar 1899 ein Coma durchgemacht hatte. Vom 25. Februar bis 20. März hatte das Kind täglich 36 g  $\text{NaHCO}_3$  bekommen; der Urin war dabei dauernd sauer geblieben. Das Befinden war leidlich, eine Besserung der Zuckerausscheidung und erhebliche Gewichtszunahme hatte nicht stattgefunden. Das Kind erhielt nun bei etwa gleich zusammengesetzter Kost<sup>4)</sup> stets durch mehrere Tage (3—4—9) verschiedene Mengen  $\text{NaHCO}_3$  (50, 36, 18, 9<sup>5)</sup> 21 g), und zwar in abnehmender Menge (aus äusseren Gründen; erwünschter wäre es freilich gewesen, einen der ins Spital eintretenden Patienten mit steigenden Dosen zu behandeln). Für diese Perioden wurden neben Aceton,  $\text{NH}_3$ , Na und den gesammten Säuren und Basen die Mengen Oxybuttersäure bestimmt, theils im Tagesurin, theils in Gemischen einer Periode. Die Reihe, vom 20. März bis 17. April dauernd, weist nur einige Lücken von 5 und 3 Tagen auf, während deren die gleichen Dosen (18,0  $\text{NaHCO}_3$  u. s. w.) fortgegeben wurden.

Die folgende Tabelle giebt die Uebersicht über diesen Versuch.

1) Mehrfache solche systematische Untersuchungen finden sich bei Stadelmann und bei Külz-Sandmeyer.

2) 1 Molecül Na = 23

1 "  $\text{NH}_3$  = 17

1 "  $\text{NaHCO}_3$  = 84.

1 g Natrium äquivalent 0,74 g  $\text{NH}_3$  und 3,65 g  $\text{NaHCO}_3$

1 g  $\text{NH}_3$  " 1,35 g Na und 4,94 g "

1 g  $\text{NaHCO}_3$  " 0,27 g Na und 0,20 g  $\text{NH}_3$

3) Höchstens käme, bei sonst gleichbleibenden Verhältnissen, eine leichte Vermehrung der Phosphorsäure des Urins auf Kosten der Phosphate im Koth in Betracht.

4) Appetit und Nahrungsaufnahme sank, wie das auch aus der N-Ausscheidung hervorging, während der zweiten Hälfte der Versuchsdauer.

5) Das Natron ganz fortzulassen, empfahl sich wegen des vorangegangenen Comas nicht.

TABELLE VI.

Datum	Reihe	NaHCO <sub>3</sub> zugeführt	Urin		Zucker	Aceton	Acetessigsäure berechnet aus Aceton	Oxybutter- säure	Summe beider Säuren	N(H <sub>3</sub> )	N	N-Zufuhr g
			Menge	Reaction								
20. III.		36	3000	s.	143	—	—	41,0	—	2,02		
21. "	1	50	3250	s.	125	—	—	47,0	—	2,02		
22. "		50	3700	neutr.	142	6,84	—	55,1	—	1,97		
23. "		50	3000	"	114	5,82	—	44,7	—	1,76		
Mittel:			3320		127	6,33	11,1	48,9	60,0	1,92	15,7	ca. 17—18
24. III.	2	36	2825	neutr.	116	6,00		37,0		1,58		
25. "		36	2825	sauer	110	—		35,2		1,93		
26. "		36	3250	"	140	—		37,8		2,64		
Mittel:			2970		122	6,00	10,6	36,7	47,3	2,05	15,3	ca. 17—18
27. III.	3a	18	2650	s.	109	3,27 ?		35,2		2,56	14,0	
28. "		18	2800	"	126	3,13 ?		28,0		2,96	15,1	
Mittel:			2725		118	3,20 ?	5,3	31,6	36,9	2,76	14,6	
3. IV.	3b	18	2550	s.	120	5,10				3,21		
4. "		18	2200	"	95	—				2,81		
5. "		18	2850	"	114	—				2,81		
Mittel:			2530		110	5,10	9,0	29,3	38,3	2,94	12,7	
12. IV.	4a	9	2550	s.	117	3,24				3,24		
13. "		9	2650	"	122	4,27				2,95		
14. "		9	2100	"	102	3,42				2,82		
15. "		9	2700	"	109	—				3,74		
16. "		9	2700	"	109	3,97				4,05		
Mittel:			2540		112	3,73	6,6	28,5	35,1	3,36	12,3	
20. IV.	4b	9	2400	s.	82	3,45				3,50		
21. "		9	2500	"	103	3,00				3,05		
22. "		9	2300	"	97	—				3,31		
23. "		9	2300	"	104	3,57				2,67		
Mittel:			2375		96	3,34	5,9	21,6	27,5	3,14	12,9	
24. IV.	5	21	2300	s.	92	3,63				2,90		
52. "		21	2600	"	112	5,20				2,69		
26. "		21	2450	"	94	5,12				2,62		
27. "		21	2350	"	106	—				2,70		
Mittel:			2425		101	4,65	8,2	27,8	36,0	2,73	13,1	

Die an einzelnen Tagen einiger Reihen (z. B. vom 21.—23. III.) bemerkbaren Schwankungen der Ausscheidung an Oxybuttersäure (und Zucker u. s. w.) sind wohl zum Theil abhängig von leichten Unregelmässigkeiten der Urinentleerung und deren zeitlicher Abgrenzung. In 2 Perioden gleicher Natrongaben sind die ausgeschiedenen Säuremengen nicht absolut gleich (cf. bei 9,0 NaHCO<sub>3</sub> einmal 28,5 und 21,6 Oxybuttersäure). Im Allgemeinen entspricht aber der

grösseren Einfuhr von  $\text{NaHCO}_3$  eine Zunahme der Säureausfuhr im Harn, die von 31,3 g Oxybuttersäure und Acetessigsäure bei 9,0 g  $\text{NaHCO}_3$  bis auf 60,0, d. h. fast auf das doppelte steigt bei Zufuhr von 50,0  $\text{NaHCO}_3$ .

TABELLE VII.

$\text{NaHCO}_3$ g	a Acetessigsäure	b Oxybuttersäure	a+b
50	11,1	48,9	60,0
36	10,6	36,7	47,3
21	8,2	27,8	36,0
18	5,3	31,6	30,5
18	9,0	29,3	
9	6,6	28,5	25,1
9	5,9	21,6	
			31,3

Da 10 g  $\text{NaHCO}_3$  12,4 g Oxybuttersäure äquivalent sind, sollte man bei einer Steigerung der Natrondosis von 9 auf 50 g, d. h. um 41 g, eine noch stärkere Zunahme der Säure erwarten, etwa von 50 g statt von 28,7 g. Ein Theil des Natron hat zur Verdrängung von  $\text{NH}_3$  aus der Verbindung mit Oxybuttersäure gedient. Es sind in Reihe 1 1,35 g  $\text{N}(\text{H}_3) = 1,64$  g  $\text{NH}_3$  weniger ausgeschieden gegenüber Reihe 4, die ersetzt sind durch das Natron aus 8,0 g  $\text{NaHCO}_3$ ; dann war der Stuhl in der ersten Reihe bei 50,0 g  $\text{NaHCO}_3$  im Gegensatz zu den früheren und späteren etwas reichlicher, breiig und hatte grössere Mengen Natron und Kali ausgeführt, nämlich 0,78 g Na, ferner 0,67 g K pro die (entsprechend 0,40 g Na). Der Resorption war also eine ca. 4 g  $\text{NaHCO}_3$  entsprechende Menge Alkali entgangen.

Der Natronzufuhr conform geht die Acetonausscheidung. (Nur der 27. und 28. III. macht mit einer etwas niedrigeren Acetongrösse eine Ausnahme. [Analysefehler?].) Sie steigt von 3,3 und 3,7 g bei 9,0 g  $\text{NaHCO}_3$  an auf 6,8 g bei Darreichung von 50,0 g  $\text{NaHCO}_3$ . (Am zweiten Comatage, dem 23. II., werden bei 102 g  $\text{NaHCO}_3$  sogar 15,0 g Aceton ausgeschieden. Auch bei dem Fall VI der früheren Arbeit [Knabe mit geheiltem Coma] waren bei 200 g  $\text{NaHCO}_3$  die Acetonwerthe enorm gestiegen, bis auf 18,7 g!)

Eine Vermehrung der Acetonausfuhr (im Harn) durch Natronzufuhr ist durch die Arbeiten von Weintraud<sup>1)</sup> und Mayer<sup>2)</sup> be-

1) Weintraud, Ueber die Ausscheidung von Aceton u. s. w. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXXIV. S. 169.

2) Mayer, Experimenteller Beitrag zur Lehre von der Acetonurie. Inaug.-Dissert. Strassburg 1895.

reits constatirt worden. Die hier angeführten Beobachtungen zeigen die gleichen Verhältnisse, nur in weit grossartigeren Dimensionen.

Die Erklärung für diese „acetonausführende“ Wirkung des Natron bicarbonicum ist wohl darin zu suchen, dass dieser Körper nicht als solcher, sondern als Acetessigsäure die Nieren passirt; letztere unterliegt genau wie die Oxybuttersäure der „ausschwemmenden“ Wirkung des Natron bicarbonicum. Dass das Aceton fast nie oder doch nur in Fällen hochgradiger Diaceturie und auch da nur in Spuren präformirt im Urin auftritt, dass der die Acetonreaction im nativen Harn gebende Körper nicht Aceton, sondern Acetessigsäure ist, giebt V. Arnold<sup>1)</sup> auf Grund sorgfältiger Untersuchungen mit Bestimmtheit an. Die Richtigkeit dieser Angabe vorausgesetzt, deren weitere Sicherstellung jedenfalls wünschenswerth ist, würden somit unsere früheren Umrechnungen des Acetons auf Acetessigsäure, als auf einen an der Acidosis und der tödtlichen Säurevergiftung mit theiligten Factor, zu Recht bestehen.

Man schreibt im Allgemeinen den Alkalien einen „oxydationsbefördernden“ Einfluss auch im Organismus zu; ob die alkalischen Körpergewebe einer dauernden oder auch nur vorübergehenden Erhöhung des Aschengehaltes, speciell ihres Vorrathes an alkalischen Verbindungen fähig sind, erscheint mir zweifelhaft; ob eine zeitweise Durchströmung mit grösseren, gewöhnlich schnell wieder ausgeschiedenen Alkalimengen die allgemeine Oxydationsenergie oder doch das Verbrennungsvermögen für einzelne Substanzen steigert, lasse ich dahingestellt: vielleicht kommt etwas derartiges für die Heilung des Comas durch Natron in Betracht (vgl. weiter unten S. 424). — Im gewöhnlichen Verlauf der diabetischen Acidosis aber sieht man als Endeffect der Natronzufuhr entschieden das Gegentheil: eine erhebliche Zunahme weniger vollständig oxydirter Säuren im Harn. Hier überwiegt also jedenfalls die die Körpergewebe „auslaugende“ und jene sauren Producte „harnfähig“ machende Kraft des Natron über die angenommene oxydationsbefördernde Wirkung!

Einen Ausdruck der letzteren könnte man vielleicht in der Vermehrung der Acetessigsäure suchen, die ja durch Oxydation der Oxybuttersäure entsteht: in den meisten meiner Fälle aber erfolgt eine solche doch nur unter gleichzeitigem Anwachsen der nicht oxydirten Oxybuttersäure, so dass höchstens 15—25 Proc. derselben zu Ketobuttersäure umgewandelt werden. In Fällen mit leichter Acidosis

1) V. Arnold, Ueber Nachweis und Vorkommen der Acetessigsäure in pathologischen Harnen. Centralblatt f. innere Medicin. 1900. S. 417.

(Weintraud) kann freilich unter Natronzufuhr das Aceton (Acetessigsäure) zunehmen, ohne dass die Oxysäure deutlich vermehrt ist: doch sieht man häufig auch ohne oder bei gleichbleibender Natronzufuhr so enorme und vorläufig ganz unerklärbare Schwankungen der Acetonausfuhr im Harn (von 3 auf 6, von  $2\frac{1}{2}$  auf 10 g<sup>1)</sup>), dass man meines Erachtens den Einfluss des einen, die Acetessigsäure beeinflussenden bekannten Factors neben den anderen unbekannten zur Zeit nicht scharf bestimmen und umgrenzen kann.

Die „Ausnutzung“ der Nahrung wurde während der 7 Tage vom 20.—26. III. incl. (bei Darreichung von 36, resp. 50 g  $\text{NaHCO}_3$ ) untersucht. Sie war auffallend viel schlechter als in den zwei früheren Perioden. Der Koth war sehr reichlich, breiig; er betrug pro Tag 161 g frisch, 39 g lufttrocken und enthielt 2,37 g N, 0,48 g Na (in den Tagen mit 50 g  $\text{NaHCO}_3$  erheblich mehr als bei 36 g  $\text{NaHCO}_3$ ) und 0,67 g K! Der Verlust betrug ca. 15 Proc. des eingeführten N

TABELLE VIII A.

Datum	Urin	Zucker	N	N in Form v. $\text{NH}_3$	Basen				Säuren			
					Na	K	CaO	MgO	$\text{P}_2\text{O}_5$	Cl	$\text{SO}_3$	Ur
	l	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
19./20. II.	>2,63	115	13,0	3,11	8,17	2,86	?	?	>1,55	5,48	2,15	?
21. II.	>2,60	86	10,9	3,16	8,16	2,76	?	?	>1,66	4,55	1,64	0,48
22. II.	6,0	231	16,5	2,98	23,68	3,70	0,51	Spuren	1,64	4,14	2,35	0,54
23. II.	7,1	284	21,4	1,54	26,39	4,16	0,21	0,11	1,43	3,41	2,97	0,57
24. II.	4,0	190	16,4	1,90	14,34	3,01	0,46	0,10	2,22	4,52	2,51	0,50
25. II.	3,95	207	20,7	2,85	13,97	3,56	0,63	0,22	3,39	7,51	3,03	0,36
26./27. II.	3,65	171	19,1	2,47	13,43	3,83	?	?	>2,12	6,32	2,96	0,58
21./23. III.	3,32	127	15,7	1,91	16,47	2,42	0,68	0,13	2,86	6,31	2,62	0,43
24./26. III.	2,97	122	15,3	2,05	13,96	2,58	0,77	0,22	2,82	6,83	2,44	0,54
3./6. IV.	2,53	110	12,7	2,94	7,59	2,43	?	?	>1,71	5,51	2,20	0,38
12./17. IV.	2,54	112	12,3	3,36	5,59	2,26	0,25	0,15	1,83	5,23	1,88	0,32
20./23. IV.	2,38	96	12,9	3,14	5,30	1,95	?	?	>1,40	5,42	2,27	?
24./28. IV.	2,43	101	13,1	2,73	7,62	2,18	?	?	>1,33	4,61	2,30	?

Rechnet man alles Aceton auf Acetessigsäure um, so erreicht die analytisch nachgewiesene Säuremenge in der That vielfach die

1) Schwankungen, die viel zu gross sind, als dass man sie ausschliesslich auf gehinderte oder vermehrte Ausfuhr durch die Lungen beziehen darf.



(ca. 17—18 g) und 4 Proc. des Na; die ausgestossene Fettmenge war nicht bestimmt. Auch hier überwog, wie in den früheren Reihen, die Menge des Kalium im Koth das Na erheblich! und der relative Verlust betrug für dieses Salz (die Nahrung enthielt wohl kaum mehr als 3—3,5 g) ca. 20 Proc. — Wodurch im Gegensatz zu früher die breiigen Stuhlgänge bedingt waren, kann ich nicht angeben.

### Die Säuren und Basen im Harn.

Sowohl für die 10 tägige „Comaperiode“, wie für die zweite Untersuchungsreihe mit verschiedener Natronzufuhr ausserhalb des Comas habe ich ebenso wie in früheren Fällen eine Untersuchung der im Urin vorkommenden Säuren und Basen ausgeführt und sie auf ihre „Natrium-äquivalente“ umgerechnet. Es galt einmal aus dem Ueberschuss der Basen-äquivalente die ausgeführte organische Säure zu berechnen und diese mit der thatsächlich gefundenen in Parallele zu stellen. Auch an sich aber bietet die Ausscheidung einiger Stoffe, speciell des Natriums u. s. w., selbständiges Interesse.

TABELLE VIII B.

Datum	Summe der Aequivalente für		Ueberschuss der Basen-äquivalente	Oxybuttersäure + Acetessigsäure berechnet		Oxybuttersäure gefunden	Acetessigsäure berechnet aus Aceton	Aceton	Na in NaCO <sub>3</sub> zugeführt g	Na im Harn g	Na im Stuhl g	Bemerkung
	Säuren	Basen		aus Basen-überschuss	gefunden g							
19./20. II.	5,60	14,97	9,37	42,4	41,0	31,4	9,6	5,5	4,5	8,17	?	
21. II.	4,76	14,98	10,22	46,2	47,8	39,1	8,7	5,0	4,9	8,16	?	
22. II.	5,29	31,07	25,78	116,5	93,3	79,4	13,9	7,9	29,9?	23,68	0,13	Coma
23. II.	5,38	31,66	26,28	118,7 <sup>1)</sup>	107,6	81,2	26,4	15,0	27,9?	26,39	0,13	Coma
24. II.	5,50	19,74	14,24	64,4	57,0	46,4	10,6	6,0	12,3	14,34	0,05	
25. II.	8,31	21,51	13,20	59,7	45,8	35,2	10,6	6,0	9,8	13,97	0,05	
26./27. II.	6,89	19,75	12,86	58,0	55,4	40,7	14,7	8,4	9,8	13,43	0,05	
21./23. III.	6,93	21,74	14,81	66,9	60,0	48,9	11,1	6,3	13,7	16,47	0,78	
24./26. III.	7,27	19,72	12,45	56,2	47,3	36,7	10,6	6,0	9,8	13,96	0,30	
3./6. IV.	5,71	13,84	8,13	36,4	38,3	29,3	9,0	5,1	4,9	7,59	?	
12./17. IV.	5,40	12,82	7,42	33,5	35,1	28,5	6,6	3,7	2,5	5,59	?	
20./23. IV.	5,55	11,60	6,05	27,4	27,5	21,6	5,9	3,3	2,5	5,30	?	
24./28. IV.	5,01	13,38	8,37	37,9	36,0	27,8	8,2	4,7	5,7	7,62	?	

berechnete annähernd; an einzelnen Tagen, z. B. am 22. II., finden sich erhebliche Differenzen. Diese dürften folgendermaassen zu er-

1) Thatsächlich etwas weniger, da im alkalischen Urin ein Theil des Natrons als kohlensaures Natron vorhanden war.

klären sein. Einige organische Säuren fehlen in der Analyse und somit in der Bilanz: 1. die Hippursäure, 2. die flüchtigen Fettsäuren, 3. die Uroprotsäure und 4. die noch nicht aufgeklärte „Säure x“ unserer Arbeit. Erstere drei spielen bei der Sättigung der Basen neben der Oxybuttersäure keine grosse Rolle: ihre Menge ist für 1 und 2 nicht sehr gross (anscheinend selten mehr als  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  g niedere Fettsäuren pro die); von der Säure 3 sollen zwar mehrere Gramme täglich im Urin ausgeschieden werden, doch ist ihr Natriumäquivalent bei ihrem sehr hohen Moleculargewicht<sup>1)</sup> nur klein. Der mehrfach erwähnte, noch nicht aufgeklärte Säurerest x (s. S. 399 dieser Arbeit) scheint, soweit ich sehe, manchmal in grösseren Mengen (5 Proc. und mehr der Oxybuttersäure) vorzukommen und dürfte somit an der Deckung des Mankos theilhaftig sein. Dass bei der Schwierigkeit und Umständlichkeit der Extraction die Oxybuttersäure gelegentlich nicht bis auf die letzten Spuren gewonnen wird, möchte ich auch als wahrscheinlich betrachten.

An manchen Tagen erreicht die Menge der analytisch bestimmten Säuren das berechnete Quantum oder übersteigt es sogar um ein geringes. Hier bleibt anscheinend für die erwähnten anderen, quantitativ nicht bestimmten Säuren kein Platz. Bei den Schwierigkeiten der Analyse<sup>2)</sup>, bei der Unsicherheit, ob thatsächlich alles Aceton als acetessigsäures Salz im Urin vorhanden war, wird man darauf keinen erheblichen Werth legen dürfen. — Das wesentliche Ergebniss dieser Untersuchungen besteht ja doch 1. darin, dass der „Ueberschuss des Basenäquivalentes“ zu 70—80 Proc. von der Oxybuttersäure, zu 80—100 Proc. von ihr und der Acetessigsäure thatsächlich gesättigt wird, dass somit für andere Säuren kein weiter Spielraum mehr bleibt und 2. in der Feststellung, dass die Menge der ausgeschiedenen Oxybuttersäure für gewöhnlich (i. e. ausserhalb des Comas und bei Ausschluss excessiver Natronzufuhr) nicht jene Grössen erreicht, nicht erreichen kann, die früher aus der Linksdrehung des Urins berechnet worden sind.

Die in den einzelnen Tagen oder Perioden ausgeschiedenen Säure- und Basenmengen zeigen wesentliche Differenzen; sie hängen zum Theil von Quantität und Qualität der Nahrung ab. Am 22. und 23. Februar, den beiden Comatagen, wurde nur Mileh (in grosser

---

1) Nach Cloetta's Formel 2084 (excl. des Krystallwassers); allerdings können in dem Barytsalz dieser Säure 10 Wasserstoffatome durch Metall ersetzt sein. (Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XL. S. 29 ff.)

2) Den grossen Urinquantitäten, bei denen etwaige kleinere Analysenfehler erhebliche Differenzen ergeben können.

Menge) genossen, sonst eine qualitativ annähernd gleich zusammengesetzte Kost, aber in verschiedener Menge, am reichlichsten in den dem Coma folgenden Tagen (hier fand sich auch ca. 20 g N im Urin gegen sonst 12—16 g).

Da die Unterlage für eine eingehende kritische Analyse der ausgeschiedenen Aschenbestandtheile, die Kenntniss der eingeführten Aschen, fehlt, beschränke ich mich auf einige wenige Bemerkungen:

1. Das Chlor. In meiner früheren Beobachtung war dieses in den Comatagen fast ganz aus dem Urin verschwunden: in diesem Coma war seine Menge kaum vermindert (4,1 g und 3,4 g Cl, am 22. und 23. II. Das entspricht ungefähr der Nahrungsaufnahme, da 4 l Milch nach Söldner ca. 4 g Cl enthalten.) In jenem früheren Fall waren vermuthlich grössere Mengen HCl an das grossentheils unresorbirt durch den Darm hindurehgewanderte Natron gebunden und nun in dem diarrhöischen Stuhl entleert worden; die so entstandene Cl-Verarmung des Körpers hatte, wie auch sonst (z. B. bei Erbrechen grosser Mengen hyperaciden Magensaftes bei Gastrectasie) eine Zurückhaltung der Chloride im Organismus und verminderte Ausscheidung im Urin zur Folge. In dem jetzigen Falle hingegen war alles Natron von dem Darm resorbirt und somit kein oder nur sehr wenig Kochsalz mit dem Stuhlgang entleert worden (cf. S. 406).

2. Kalium. Die Vermehrung des K im Coma bei der Zufuhr grosser Natronmengen tritt hier nicht so deutlich auf wie in meinem früheren Fall (damals bis 7 g, hier nur 4,16 g). Da Kuhmilch im Liter etwas über 1 g Kalium enthält, so dürfte eine Abgabe von Kalium aus dem Körper hier jedenfalls nicht stattgefunden haben. Kozerski (l. c.) hat beim Gesunden eine mässige Ausschwemmung von KCl unter Darreichung grösserer Natrondosen gesehen; dass eine solche in unserem Fall, in dem schon einige Zeit sehr erhebliche Mengen Natron gegeben waren, und unter dem Einfluss der lange bestehenden Acidosis der Aschenbestand des Körpers nicht dem des normalen Organismus zu gleichen braucht, unter so anders gearteten und complicirteren Verhältnissen nicht hervortritt, ist klar.

3. CaO und MgO. Der Gehalt an Kalk und Magnesia liess sich für eine Reihe von Tagen nicht feststellen, da in dem durch Chloroformzusatz conservirten Urin die Phosphate zum Theil ausgefallen waren: Eine bacterielle oder fermentative Zersetzung hatte nicht stattgefunden. Die alkalische Reaction war eingetreten durch Zersetzung des acetessigsäuren Natrons in Aceton und doppeltkohlensaures Natron. (NB. Aus diesem Grunde müssen Ammoniakbestimmungen im diabe-

tischen Urin stets im frischen Urin, nicht im conservirten stattfinden, welche Regel von mir stets eingehalten wurde.) Ich habe für diese Tage nach Fällung des noch in Lösung befindlichen phosphorsauren Kalkes und der Magnesia mit Ammoniak nur den Rest der Phosphorsäure bestimmt und nur für diesen das Natriumäquivalent berechnet.<sup>1)</sup> Besonderes lässt sich aus den Zahlen für Kalk und Magnesia nicht herauslesen: auffallend ist nur, dass trotz der grossen Natronzufuhr die Kalkwerthe im Urin bei dem kleinen Mädchen gelegentlich bis auf 0,68 und 0,77 g steigen. Im Uebrigen sind die Schwankungen recht erhebliche.

Das Fallen und Steigen des ausgeschiedenen Ammoniaks hängt lediglich von der Natronzufuhr ab. Dass es auch bei langdauernder Zufuhr von  $\text{NaHCO}_3$ , selbst im Coma bei 100 g  $\text{NaHCO}_3$ , nicht ganz schwindet, ist eine bekannte, hier wieder bestätigte Thatsache.

Ein wesentliches Interesse beansprucht die Natronausscheidung und ihr Verhältniss zur Einfuhr.

Mit Ausnahme der 2 Comatage finden wir überall die Na-Ausfuhr im Harn grösser als die Zufuhr im Natron bicarbonicum. Die Differenz, 2—3,5 g Na betragend, stammt aus der Nahrung. Am 22. und 23. Februar findet sich im Urin erheblich weniger Natron als im Medicament angeblich zugeführt wurde.

Zugeführt waren (im Erbrochenen fanden sich ca. 2 g Na, die in Abzug kamen) im Medicament 29,9 und 27,9 g Na, dazu je ca. 2 g Na in der Milch. Diesen  $31,9 + 29,9 = 61,8$  g Na der angeblichen Zufuhr stehen nur  $23,7 + 26,4 = 50,1$  g Na gegenüber, also ein Manco von  $8,2 + 3,5 = 11,7$  g Na. Ich glaube mit Bestimmtheit, dass diese 12 g Na nicht thatsächlich in der Bilanz fehlen, sondern nur scheinbar: das Natronbicarbonat war nicht vollständig genommen worden. Es wurde als Pulver in Wasser oder Milch eingeschüttet, dabei bleibt ein nicht unbeträchtlicher Theil des schwerlöslichen Salzes als Bodensatz im Glas liegen und wurde im Coma von dem benommenen Kinde, das eine Abneigung gegen den laugenhaften Geschmack hatte, nicht mitgenommen. So dürfte das Manco als ein nur scheinbares sich herausstellen.

Ich will mich ausdrücklich dagegen verwahren, dass man dieses

---

1) Für die Berechnung des Aequivalentüberschusses der Basen entsteht dadurch nur ein geringer Fehler: es fehlen nämlich einerseits  $\text{CaO}$  und  $\text{MgO}$  und andererseits so viel Phosphorsäure, als diese Basen in Form „dreifacher“ neutraler Salze binden; da im sauren Urin die alkalischen Erden nicht als neutrale, sondern zumeist als  $1\frac{1}{2}$  fach saure Salze berechnet werden, so tritt in der Bilanz ein kleiner Fehler auf, der aber nicht sehr ins Gewicht fällt.

Manco etwa auf eine Retention im Organismus zur Deckung einer dem Coma vorangegangenen „Alkaliverarmung“ bezöge, eine solche vielfach angenommene Alkaliverarmung aus diesen Zahlen erschliesse. Eine Alkaliverarmung, die die quantitative Zusammensetzung des Körpers in höherem Maassstabe ändert, glaube ich vorläufig nicht annehmen zu können (cf. meine Auseinandersetzungen auf S. 193 ff. meiner vorigen Arbeit). Ob etwa eine geringe Entziehung von Alkalien und alkalischen Erden bei der Acidosis stattfindet, ob sie vor dem Coma steigt und an dessen Ausbruch ursächlich mit theiligt ist, diese Frage bietet einer exacten Untersuchung enorme Schwierigkeiten und dürfte sich einer solchen vorläufig noch entziehen. Dazu wäre nöthig eine tagelange, vor einem zufällig in einer Untersuchungsreihe eintretenden Coma und in diesem fortgeführte Analyse aller eingeführten und ausgeschiedenen Aschenmengen<sup>1)</sup>; eher könnte Aufschluss geben eine Aschenanalyse der Organe von Patienten, die, ohne je Natron erhalten zu haben, im Coma starben. Solche Untersuchungen sind im Gange: bisher haben sie Anhaltspunkte für Annahme einer erheblichen Alkaliverarmung nicht gegeben.

#### IV. Ist das Coma diabeticum eine Säurevergiftung?

Bei der schweren diabetischen Acidosis gelingt es, wie vorstehende Untersuchungen gezeigt haben, auch ausserhalb des Comas durch Erhöhung der Natronzufuhr eine erhöhte Säureausscheidung zu erzielen; sie stieg in obigem Fall von rund 30 auf 60 g. Wenn wir nun im Coma eine noch weitergehende Säureausfuhr finden, die mit 93 und 108 g die höchsten, bei dem gleichen Individuum gefundenen Werthe um 33 und 48 g übersteigt, so erhebt sich die Frage: Ist diese weitere Steigerung nicht auch ausschliesslich abhängig von der im Coma noch weiter erhöhten Natronzufuhr (über 100 g  $\text{NaHCO}_3$  gegen 50,0)? Ist sie nur einfach die Folge unseres therapeutischen Eingriffs, ist sie eine secundäre und unwesentliche Erscheinung, oder aber ist die vermehrte Säurebildung eine primäre und wesentliche Erscheinung des Comas?

Nur diese eine Frage, die in meiner früheren Arbeit Mangels der genauen Kenntniss der Verhältnisse ausserhalb des Comas nur

---

1) Untersuchungen dieser Art ausserhalb des Comas sind bisher ausgeführt worden von Gerhardt-Schlesinger (Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLII. S. 83 ff.). Sie weisen auf eine mässige Kalkentziehung beim Diabetiker hin. Andere Untersuchungen (Gaethgens, Moraczewski u. a.) sind aus verschiedenen Gründen nicht beweiskräftig.

kurz gestreift wurde, soll an dieser Stelle erörtert werden. Alle übrigen Punkte sind an jener Stelle schon eingehend discutirt und haben zu einer bejahenden Antwort der in der Ueberschrift dieses Kapitels gestellten Frage geführt.

Die Antwort kann gegeben werden, wenn wir die Ausscheidungsverhältnisse der Säuren im Harn und die Alkalescenzverhältnisse des Blutes (und der Gewebe) im Coma und ausserhalb desselben betrachten.

Die Untersuchung des Harnes zeigt uns, wie hoch die Säureausscheidung unter den günstigsten Verhältnissen steigen kann. Beim gesunden, mit gemischter Nahrung ausreichend ernährten Menschen findet man im Urin auch nach Einfuhr von 20, 40 und selbst 80 g  $\text{NaHCO}_3$  keine oder nur eine kaum nennenswerthe Vermehrung organischer Säuren im Harn. Entstehen solche vielleicht auch intermediär regelmässig, so werden sie doch auch bei Natrongebrauch (fast) vollständig verbraucht: der Urin wird daher schon bei kleineren Dosen Natron durch Ueberführung des Mononatriumphosphats in Diphosphat und durch Ausscheidung von Natronbicarbonat neutral oder alkalisch. Diese Reactionsänderung des Harnes giebt uns nun auch für den Diabetes Aufschluss über das Maximum der Säuren, die (der Verbrennung im Organismus entgehen und) im Urin erscheinen können. Wenn der Urin neutral oder alkalisch wird, so hat das eingeführte Natron eben nicht mehr genügend Säure im Körper vorgefunden, um seine sämtliche Kohlensäure auszutauschen. Und dieser Zustand war bei dem von mir untersuchten Fall erreicht, als 50 g  $\text{NaHCO}_3$  gegeben wurden: der Urin war bei dieser Dosis am 2. Tag schwach alkalisch, am dritten neutral. Im Urin erschienen 60 g Säure. Das war also das Maximum der Säuremenge, die das Kind ausserhalb des Comas (zu bilden resp. unverbrannt) auszuschcheiden vermochte. Im Coma hingegen war bei mehr als 100 g  $\text{NaHCO}_3$  der Urin am ersten Tag sauer geblieben, die ausgeschiedenen 93 g Säure bleiben noch zurück hinter dem möglichen Maximum; dieses wird erst am folgenden Tag erreicht, als bei weiteren 100 g  $\text{NaHCO}_3$  der Urin alkalisch wurde: das Maximum der Säureausfuhr, das hier bei weiterer Erhöhung der Natrongaben jedenfalls nicht mehr überschritten werden konnte, wurde an diesem Tage mit 108 g Säuren im Urin erreicht.

So zeigt uns die Untersuchung des Harnes, dass die Grösse der Säureausscheidung doch thatsächlich nicht nur ein Factor der Ausschwemmung, der Natronzufuhr ist, sondern dass sie vor Allem abhängt von der Grösse der Oxybuttersäurebildung, dass ihre obere Grenze von Verhältnissen im Körper abhängt. Im Coma wird von

dem gleichen Individuum thatsächlich erheblich mehr Säure producirt und unter geeigneten Bedingungen, d. h. genügender Natronzufuhr, ausgeschieden als unter den günstigsten Verhältnissen ausserhalb desselben.

Diese Mehrproduction allein aber, und das ist der zweite, noch wesentlichere, hier zu erörternde Punkt, beweist an sich noch nicht, dass diese mehr producirte Säure thatsächlich dem Körper deletär wird, dass sie zu einer (tödtlichen) Säurevergiftung führt. Als bei dem Kind die Natrongaben von 50 auf 9 g herabgesetzt wurden, sank die Säureausscheidung von 60 auf 35 und 28 g. Was geschah mit den nunmehr fehlenden 25 resp. 32 g? Entweder wurden sie im Körper aufgespeichert, oder verbrannt, oder aber sie wurden überhaupt nicht mehr gebildet. Die erstere Annahme ist unmöglich: Eine durch mehrere Tage fortdauernde, ja selbst nur eine einmalige Retention von 30 g Säure in einem Körper von 24 Kilo würde völlig ausreichen, um den Körper „säurezuvergiften“ und die Alkalescenz der Gewebe und des Blutes so stark zu erniedrigen, wie wir es im Coma in der Todesstunde finden. Thatsächlich aber ist, und das vorliegende Material reicht zum mindesten aus, um diese Frage mit Sicherheit zu beantworten, ausserhalb des Coma's im Diabetes der Alkalescenzgrad nie wesentlich erniedrigt gefunden worden. Eine Retention der Säuren selber, alkalibindender und neutralisirender Factoren, kann nicht stattgefunden haben. Ob aber der Organismus jene im Urin nicht mehr erscheinenden bedeutenden Säuremengen nicht mehr bildet, oder aber sie zu  $\text{CO}_2$  oxydirt, ist zwar theoretisch von hohem Interesse, praktisch aber für unsere Betrachtung belanglos; wichtig ist nur, dass der Körper sich ihrer (bis zum Eintritt neuer unbekannter, das Coma auslösender Momente) ohne unmittelbare Lebensgefahr entledigen kann. Nur der bequemerem Ausdrucksweise halber will ich mich im Folgenden an einzelnen Stellen des Ausdrucks bedienen, dass der Körper diese (von ihm unter Natronzufuhr mehr ausgeschiedenen) Säuremengen oxydirt, ohne damit ein Urtheil über das thatsächliche Verhalten zu fällen.

Die Antwort auf die oben aufgeworfene Frage würde somit folgendermaassen gegeben werden können: Auch ausserhalb des Comas kann der diabetische Organismus erheblich mehr Säure produciren, als im Urin bei nicht maximaler Natronzufuhr erscheint, aber er vermag sie unbeschadet seiner Integrität auch bei nicht ausreichender Alkalieingabe umzubilden. Im Coma hingegen steigt nicht nur die Menge der gebildeten Säure weit über das Maass des sonstigen Maximums, sondern gleichzeitig ist auch das Oxydations-

vermögen des Körpers für die Säure geschwunden oder wesentlich herabgesetzt. In den tödtlich endigenden Fällen von echtem Coma diabeticum übersteigt die Quantität der vom Körper gebildeten, als Säure wirkenden Producte die Menge der in den Geweben vorhandenen oder aus dem Darm resorbirten alkalischen Factoren, und diese überschüssigen Säuremengen können nicht, wie ausserhalb des Comas, durch Oxydation unschädlich gemacht werden. Sie entziehen den Carbonaten (und Phosphaten) des Blutes und der Gewebe die Alkalien und beeinträchtigen (wahrscheinlich) lebenswichtige Gruppen der Eiweissmoleküle (der Ganglien und der Körperzellen), deren normale physiologische Function störend und vernichtend. Der Beweis dafür, dass die Oxydationsfähigkeit des Körpers für jene Säuren verschwunden ist, liegt in dem mittels verschiedener Methoden erbrachten Nachweis der Alkalescenzherabsetzung des Blutes und in dem Auftreten der Oxybuttersäure im Blut in Mengen, die jene Herabsetzung genügend erklären.

Neuerdings hat Kraus <sup>1)</sup> mit einer neuen Methode, die der von Spiro und Pemsel angegebenen ähnlich ist, die „native“, die Mineralalkalescenz des Blutes bei einem tödtlich endenden Fall von Coma diabeticum bestimmt. Er fand sie herabgesetzt auf 125 mg NaOH für 100 ccm Blut gegenüber 185—220 mg NaOH im normalen Venenblut; das Blut enthielt nur 6,4 ccm CO<sub>2</sub> statt 35—40 ccm. — Ich habe die Alkalescenz neuerdings wieder in einem Fall (Nr. III S. 403) nach Loewy bestimmt und wie früher ein Absinken im Verlauf des Comas gesehen. Sie betrug 8 Stunden vor dem Tod 232 mg NaOH, gleich nach dem Tod 126. Im Leichenblut (20 Stunden post mortem) fanden sich 0,35 Proc. Oxybuttersäure, daneben (als milchsaurer Kalk isolirt und durch Analyse als Fleischmilchsäure[!] sichergestellt) 0,46 Proc. Milchsäure (wohl postmortal entstanden?). Die Leber enthielt 0,16 Proc. Oxybuttersäure und 0,10 Proc. Milchsäure; die Untersuchung der Musculatur missglückte. Das Serum, deutlich getrübt aber nicht „aufrahmend“, enthielt 1,24 Proc. Fett und 34 mg Aceton auf 100 ccm. Diese Zahlen sind noch etwas grösser als die früher von mir gefundenen.

Nicht die absolute Menge des im Harn erscheinenden oxybuttersauren Natrons — es ist nöthig, das noch einmal mit aller Schärfe zu betonen — beweist das Vorhandensein eines echten Coma diabeticum. Der Diabetiker stirbt nicht an der in neutralisirtem Zustand ausgeführten Säure, sondern an der im Körper zurückgebliebenen, die er (nicht oder) nur auf Kosten anderer, lebenswichtiger Functionen abzusättigen vermag. Der Zuckerkrankte kann (unter günstigen Umständen) monate- und jahrelang 20, 40 g und mehr Oxybuttersäure

1) Kraus, Beiträge zur Lehre von der Säurevergiftung. Prager med. Wochenschrift. 1899. Nr. XIV. Citirt nach dem Referat im Ctrbl. f. klin. Med. 1900. Nr. 17.



als Natronsalz ausscheiden, er kann diese Menge selbst auch am Todestage secerniren (s. Fall 6 der Tabelle IV auf S. 404), ohne dass die Agone ein Coma dyspnoicum war. Und andererseits sind Patienten wie der Fall Nr. 4 dieser Arbeit (s. S. 403), Fall II und III der vorigen Veröffentlichung (S. 176 und 178), bei welcher letzterem die Säureausscheidung von 30 auf wenige Gramm sank, unzweifelhaft einer tödtlichen Säurevergiftung erlegen.

## V. Die Behandlung des Comas ohne Natronzufuhr.

Ausser der von Stadelmann inaugurierten Natrontherapie ist noch zwei weiteren Methoden eine günstige Wirkung zugeschrieben worden, der Ableitung auf den Darm durch Laxantien und der Auswaschung des Körpers durch intravenöse Kochsalzinfusion.

Das erstere Verfahren hat Schmitz eingeführt: er giebt an, 12 Fälle von Coma durch Abführmittel gerettet zu haben. In den seitdem verflossenen 10 Jahren findet sich nur eine bestätigende Angabe in der Litteratur, von Senator. Die Möglichkeit, dass es sich in Schmitz' Fällen doch vielleicht nicht um beginnendes Coma gehandelt habe, liegt nahe. Darmstörungen und allgemeine Depression, wie er sie beschreibt, mögen hier und da das Coma einleiten, aber nicht jede solche führt zum Coma; zahlreiche Male sind in Naunyn's Klinik solche Zustände beobachtet und bei abwartendem Verhalten gefahrlos vorübergegangen. Wäre hier sofort Natron gegeben worden, so hätte die Liste der auf Conto dieses Mittels zu setzenden Heilungen eine erhebliche, aber nicht stichhaltige Vermehrung gefunden. Die Diagnose des beginnenden Comas ist keine ganz sichere.

Weiterhin sind eine Reihe von Fällen beschrieben, in denen intravenöse Einführung einer Kochsalzlösung ohne oder mit einem sehr geringen Zusatz<sup>1)</sup> von Natronbicarbonat und Natronphosphat Besserung oder Heilung des Coma diabeticum bewirkt hat. Roget und Balvay<sup>2)</sup> haben eine Anzahl von solchen Fällen in einer grösseren Zusammenstellung (die auch diejenigen mit Verabreichung von  $\text{NaHCO}_3$  einschliesst) wiedergegeben. Ich berücksichtige hier nur die Fälle, in denen Kochsalzinfusion Heilung, nicht nur schnell vorübergehende Besserung brachte. Es bleiben nur folgende Beobachtungen:

---

1) Die von den Engländern angewendete Barnes'sche Lösung enthält nur 0,3 Proc.  $\text{NaHCO}_3$  neben Kochsalz u. s. w.

2) Roget und Balvay, Guérison d'un cas de Coma diabétique etc. Lyon médical 1899. S. 42 ff.

1. Roget und Balvay; 2. Thomas Oliver; 3. eine von den französischen Autoren nicht berücksichtigte Angabe v. Noordens; ein 4. Fall von Hilton-Fagge starb, wie auch schon Naunyn, nach dem ich den Fall citirte, angiebt, einen Tag nach der „Heilung“ an einem Coma, das durch Codein(?) herbeigeführt war.

1. Roget und Balvay's Fall war ein „Coma bei einem Diabetiker“, kein Coma diabeticum! Der Patient, nervös schwer belastet, hochgradiger Potator, hatte vor einem Jahr Lues acquirirt, vor 9 Monaten Malaria durchgemacht, litt an Diabetes und oben-drein auch noch an Tuberculose. (Die Lungenuntersuchung ergab zwar keinen Anhalt, doch hatte der Patient im Winter zuvor Blut ausgehustet, und die 4 Monate später erfolgte Autopsie zeigte neben rechtsseitigem Empyem doppelseitige Cavernenbildung in den Lungen!) Bei wiederholten Untersuchungen vor und nach dem Coma wurde kein Aceton, keine Acetessigsäure, keine Oxybuttersäure im Harn gefunden, nur am Tag vor dem „Coma“ Spuren Aceton und 2,3 g Oxybuttersäure (wie bestimmt?). Der „état comateux complet“ (!) ging einher mit epileptiformen Krisen und dauerte als état complet 4 Tage! Während der ersten 48 Stunden wurde keinerlei eingreifende Therapie angewandt, erst am dritten Tag wurde zur Infusion des „künstlichen Serums“ geschritten, die bei Fortsetzung nach weiteren 3 Tagen zur Heilung führte. — Von einem echten Coma dyspnoicum ist hier keine Rede: die Dyspnoe fehlt. Erst am vierten Tage heisst es: „Il semble présenter de la dyspnée.“ Eine Acidosis bestand nicht. Die epileptischen Krämpfe gehören nicht zum Bild des echten Comas. Ein solches führt ohne Eingreifen auch stets vor 48 Stunden zum Tode. — Hier lag etwas ganz anderes vor, nicht eine durch Säure bedingte Vergiftung des Hirns, sondern eine andersartige Hirnstörung (Alkoholismus oder Lues oder Epilepsie; schon vor dem Coma bestand doppelseitiger Kopfschmerz und un peu d'hémiplégie faciale gauche“; der Sectionsbericht thut des Gehirns keine Erwähnung).

2. Auch der von den französischen Autoren herangezogene Fall von Thomas Oliver<sup>1)</sup> ist in Bezug auf das Vorhandensein eines Coma dyspnoicum nicht gesichert. Der diabetische Patient verlässt am Nachmittag (anscheinend ganz munter) das Spital und wird „after a few hours“ comatös wieder hereingebracht. Er war, anscheinend „in einem Zustand von Verwirrung“, in einen falschen Eisenbahnzug eingestiegen und bewusstlos in diesem aufgefunden worden.

1) Thomas Oliver, Diabetic coma successfully treated by saline transfusions. The lancet 1898. S. 401.

Puls 45. Die einmalige intravenöse Kochsalzinfusion bewirkt sofort Schmerzensäusserungen und allmähliche Rückkehr des Bewusstseins und Heilung des Zustandes (noch nach 28 Tagen anhaltend).

Der Urin war 3 Tage lang nach dem Coma ungewöhnlich vermindert (600 statt 4—6000 ccm), „unglücklicherweise“ wurde der Urin 2 Tage vor und 1 Tag nach dem Coma nicht, sondern erst am zweiten Tag hinterher untersucht; er enthielt Zucker, aber kein Eiweiss, kein Aceton; desgleichen später.

Der Charakter des Comas ist nicht näher geschildert. Nur die Angabe findet sich: Puls 45 (später 52, dauernd dierot!) Erwähnt wird noch, dass die Haut, schon vorher dunkel, nach dem „Coma“ stärker bronzefarbig gewesen sei.

Der schnelle Eintritt completer Bewusstlosigkeit ohne vorausgehende Vorboten (in wenigen Stunden!), das Fehlen von Eiweiss und Aceton<sup>1)</sup> im Urin geben, da eine klinische Schilderung des Zustandes im Uebrigen nicht gegeben ist, zu dem berechtigten Zweifel Anlass, ob hier ein Coma dyspnoicum wirklich vorhanden war.

In Hilton Fagge's<sup>2)</sup> Fall handelte es sich in der That wohl um Coma dyspnoicum. Der Autor, der als erster, wenn auch von einer irrigen Annahme ausgehend, eine intravenöse Infusion anwandte, schrieb 1874, vor Kussmaul's Publication, also ganz objectiv: Die Athmung war „slow and laboured“. Die Besserung nach der Kochsalzinfusion war evident; der 24 Stunden nach dem Eintritt des Comas erfolgte Tod wird vom Autor dem inzwischen gereichten Codein zugeschrieben: es ist aber nach der Beschreibung nicht unwahrscheinlich, dass es sich um Neuausbruch und Fortschreiten des Comas gehandelt habe, und das um so mehr, als Fagge (was im Jahre 1874 begreiflich war) wegen des Comas von gemischter zu „stärke- und zuckerfreier Nahrung“ übergegangen war!

v. Noorden's Beobachtung ist nicht ausführlich publicirt, so dass eine kritische Abwägung nicht möglich ist.

Diesen Fällen mit Kochsalzinfusion stehen aus Naunyn's Klinik 4 Fälle gegenüber, in denen Natronzufuhr das auf der Höhe befindliche Coma bei Kindern zum Verschwinden brachte. Ausser einer zweifelhaften Heilung bei Chauffard berichten noch Lépine<sup>3)</sup> und Zinn über Comaheilung unter Alkalidarreichung. So wünschens-

1) Der Autor selbst hat diese sonst immer gefunden!

2) Hilton Fagge, A case of diabetic coma. Guys hospital records. 1874. Vol. XIX. S. 173.

3) Lépine, Traitement du Coma diabétique. Lyon medical T. LXXXIV. 1897. S. 507.

werth es wäre, die beiden letzteren Fälle zur Vermehrung der Casuistik der günstigen Fälle heranzuziehen, muss ich doch die Verschiedenheit dieser Beobachtungen von unseren hervorheben. In beiden gelang die Heilung mit kleinen Mengen Natron (Lépine 20 g  $\text{NaHCO}_3$ , Zinn 37 g). Das stimmt nicht mit Naunyn's Erfahrungen, in denen 100 g und mehr zugeführt werden mussten, und würde meiner Annahme widersprechen, dass im echten Coma enorme Säuremengen fortdauernd gebildet werden. — In Lépine's Fall war das Coma sicher noch nicht voll ausgebrochen: es kündigte sich an durch eine „Augmentation“ der respiratorischen Bewegungen; das Sensorium war noch frei<sup>1)</sup>. Ob in Zinn's Fall der comatöse Zustand schon etwas weiter vorgeschritten war, ist aus der vorläufigen Mittheilung nicht ersichtlich. — Für beide Beobachtungen muss man annehmen, dass anscheinend unter dem Einfluss der früh eingeleiteten Therapie die Ursachen der fortdauernden Mehrproduction an Säure und des herabgesetzten Oxydationsvermögens nach relativ kurzer Zeit wieder fortfielen. **Von der Fortdauer dieser Ursachen oder ihrem frühzeitigen Verschwinden hängt es ab, ob ein Coma heilt oder nicht.**

In Lépine's Fällen, sowie zwei<sup>2)</sup> ähnlichen von Naunyn, die im Beginn des Comas behandelt wurden, hat die vermehrte Säureproduction u. s. w. bald wieder nachgelassen. Ist das Coma erst auf der Höhe, so dauert sie an und lässt, wenn überhaupt, wie bei den vier jugendlichen Patienten Naunyn's, so erst nach 24 und mehr Stunden nach. Worauf dieses Nachlassen beruht, ist uns leider ebenso wenig bekannt, wie die Ursache, die zu dem Anwachsen der Production führt. Ein Signal dafür, dass die unbeschränkte Säureproduction ihre Grenze gefunden, ist allerdings gegeben in dem Auftreten neutraler oder alkalischer Reaction des Urins. Man könnte glauben, dass es zu einer Erhöhung der Mineralalkalescenz der Säfte und der Gewebe durch das eingeführte  $\text{NaHCO}_3$  käme, und dass diese das heilende Moment darstellte; indess fehlt vor Allem der Beweis, dass eine solche Erhöhung thatsächlich vorhanden ist; ich halte sie, nach gewissen Analogien und Beobachtungen, nicht einmal für wahrscheinlich. — Während nun im ausgesprochenen, voll entwickelten Coma bei Kindern eine Verminderung der Säureproduction, eine Rückkehr der Oxydationskraft noch hier und da eintritt, scheint das beim Erwachsenen nicht mehr stattzufinden. Selbst Dosen von 200 g

1) Die Aceton- und Oxybuttersäureausscheidung stieg durch die intravenöse Zufuhr von 20 g  $\text{NaHCO}_3$  auf das Dreifache.

2) Mit den obigen 4 Fällen nicht identisch.

$\text{NaHCO}_3$  lassen im Stich, der Urin bleibt sauer, und das Natron reicht nicht aus, die Säuerung des Körpers zu hindern.<sup>1)</sup> Die Fortdauer der Säureproduction zeigt unter anderen auch der unter II dieser Arbeit berichtete Fall von Coma (s. S. 403). Und mit dieser uneinschränkbar Fortdauer der Production würden auch solche Fälle zu erklären sein, wie ein jüngst zu meiner Kenntniss gekommener: in diesem erhielt ein Patient mit Coma dyspnoicum 3 Tage lang je 200 g  $\text{NaHCO}_3$ ; am 4. trat trotz alledem der Tod ein.

Die Consequenz dieser Anschauung führt dazu, wie es Lépine that, möglichst früh Natron zu geben. Hoffentlich wird man damit bessere Resultate erzielen als bisher, doch wird deren Verwerthung zu Gunsten der Theorie von der Säureintoxication minder schwer ins Gewicht fallen als die Heilungsfälle bei voll entwickeltem Coma.

Die Natrontherapie ist leider nur eine symptomatische: sie neutralisirt die gebildete Säure; eine ätiologische sollte die Bildung der Säure selbst verhüten oder deren Menge durch Ermöglichung der Verbrennung herabsetzen. Da auch beim schweren Diabetes, trotzdem in ihm anscheinend keine(?) Kohlehydrate umgesetzt werden, die Acidosis mit der Anwesenheit jener Stoffe in der Nahrung abnimmt, hat man seit langem bei drohendem Coma eine strenge Diät zurückgeschraubt, und im Coma selbst, sofern noch Zeit blieb, reichlich Zucker gegeben: so Naunyn neben der Lactose der Milch Fructose; ähnlich Rosenfeld u. a. m.

Da aber ihre Verbrennung, die ja beim Gesunden die Acidosis sicher aufhebt, beim Diabetes ganz oder doch fast ganz<sup>2)</sup> ausgeschlossen ist, könnte man versuchen, an ihrer Stelle oder aber mit ihnen zusammen ihre Abbauproducte zu reichen. Die Milchsäure, von Schulzen für den Diabetes überhaupt empfohlen, kommt wohl für das Coma nicht sehr in Betracht. Zu denken wäre an Oxydationsproducte des Traubenzuckers: Die Glykuronsäure ist leider in genügenden Mengen nicht erhältlich; wohl aber die Glukonsäure und die Zuckersäure. Schwarz<sup>3)</sup> hat vor Kurzem ihre Unschädlichkeit und ihre aceton- und säurevermindernde Wirkung beim Gesunden und beim Diabetiker festgestellt. Ob diese Wirkung auch noch in den allerschwersten Fällen von Diabetes und im Coma zu

1) cf. Fall II meiner vorigen Arbeit.

2) Die Thatsache, dass bei reichlicher Kohlehydratnahrung die diabetische Acidosis erheblich abnimmt (und umgekehrt), zwingt anscheinend doch zu der Annahme, dass auch im schweren Diabetes bei reichlicher Zufuhr ein Theil der Kohlehydrate normale Verwendung findet.

3) Schwarz, Ueber Acetonausscheidung. Verhandl. des 18. Congr. f. innere Medicin. Wiesbaden 1900.

Stande kommt, ist freilich noch ungewiss. Versuche nach dieser Richtung, speciell aber im Coma, erscheinen dringend angezeigt!

Die von der Naunyn'schen Schule verfochtene Auffassung des Coma diabeticum als einer Säureintoxication hat in letzter Zeit etwas mehr Anerkennung gefunden als früher, immerhin wird sie aber nur von einer kleinen Zahl Autoren als zu Recht bestehend anerkannt. Während für andere Theorien nur ein geringes Beweismaterial herangezogen werden kann, ist die Stadelmann'sche Lehre durch ein quantitativ ausgedehntes und qualitativ vertieftes Thatachenmaterial in einer Weise gestützt, wie wohl wenig andere Lehren in dem Gebiete des Stoffwechsels, speciell die anderen Theorien des Coma diabeticum. Die Reichhaltigkeit der Beweisführung auf der einen, die Geringfügigkeit auf der anderen Seite entscheidet freilich nicht ohne Weiteres zu Gunsten der ersteren. Eine äusserst vielseitig und anscheinend gut gestützte Lehre kann falsch sein, und eine Theorie richtig, obgleich sie zur Zeit noch nicht exact bewiesen werden kann.

Wie aber auch das „Urtheil“ der Autoren in den nächsten Jahren über die Theorie der „Säurevergiftung“ lauten mag — ein wenig spielt das „Gefühl“ auch bei der „Beurtheilung“ mit — ob ablehnend oder zustimmend, eins darf jedenfalls gefordert werden: dass bei der Erörterung des Coma dyspnoicum einerseits, der Herkunft des „Acetons“ andererseits (cf. das nächste Kapitel) das vorliegende Thatachenmaterial vor allem der enorme Umfang der Oxybuttersäurebildung in vollem Umfange, mehr wie bisher, berücksichtigt werde.

## VI. Ueber die Herkunft der $\beta$ -Oxybuttersäure.

Gegenüber der früher ziemlich allgemein herrschenden Annahme, das Eiweiss sei die Muttersubstanz der Oxybuttersäure und ihrer Derivate, lehnen fast alle Autoren, die in der jüngsten Zeit der Frage experimentell oder kritisch nähergetreten sind, diese Entstehung ab und leiten die genannten Körper aus anderen Quellen her. Ich nenne vor allen Geelmuyden, Magnus-Levy, Schwarz und Waldvogel.

Einzig und allein Sternberg<sup>1)</sup> verfißt die alte Vorstellung; er sucht sie durch die, aus theoretischen Deductionen und experimentellen Versuchen hervorgegangene Behauptung zu vertiefen, die unmittelbare Vorstufe der Oxybuttersäure sei eine und zwar die

1) W. Sternberg, Chemisches und Experimentelles zur Lehre vom Coma diabeticum. Zeitschr. f. klin. Medicin Bd. XXXVIII. S. 65.

$\beta$ -Amidobuttersäure und jene somit ein Derivat des Eiweisses. Diese sei zugleich das lang gesuchte „Toxin“, das das Coma bedingt.

Der Autor stützt seine Annahme auf folgende Darlegungen:

1. Im Körper entstehen Amidosäuren mit 1, 2, 3, 5 und 6 Kohlenstoffatomen (die Carbaminsäure als Vorstufe des Harnstoffs, Glykokoll, Tyrosin [in dem das Alanin enthalten ist], das Ornithin [eine Diamidovaleriansäure] und das Leucin). Ihnen entsprächen in der 1. und 3. Reihe als Oxysäuren die Kohlensäure und Milchsäure. In der 4. Reihe nun besteht nach dem Autor scheinbar eine „Lücke“, die von der Asparaginsäure, einer Amidodicarbonsäure, nicht genügend ausgefüllt sei. In diese Lücke setzt Sternberg die angeblich von der physiologischen und pathologischen Chemie noch nicht erwähnte Amidobuttersäure ein. Diese Amidobuttersäure könne durch  $\text{NH}_3$ -Abspaltung und  $\text{H}_2\text{O}$ -Aufnahme zu Oxybuttersäure werden.
2. Die „das Respirationcentrum erregende Amidgruppe und die narkotisirende Carboxylgruppe“ seien in der  $\beta$ -Amidobuttersäure, nicht aber in der  $\alpha$  und  $\gamma$ -Säure räumlich so weit entfernt, um ihre „physiologischen Einzelwirkungen zur Entfaltung bringen zu können“. Die Constitution jener Säure zeige schon, dass sie „einen dem Coma ähnlichen Symptomencomplex hervorrufen muss“.
3. Thatsächlich bewirke im Thierversuch die  $\beta$ -Amidobuttersäure allein, im Gegensatz zu der ungiftigen  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Säure, „ein dem Coma ausserordentlich ähnliches Symptomenbild: Anfangs 1. ein Excitationsstadium, später 2. ein comatöses Stadium, combinirt mit 3. der eigentlichen Dyspnoe“. Der Harn der Versuchsthiere gab zweimal Gerhardt'sche Reaction, Aceton konnte nicht nachgewiesen werden.

Zunächst ist die Möglichkeit, dass im Organismus aus verfütterter  $\beta$ -Amidobuttersäure  $\beta$ -Oxybuttersäure und Acetessigsäure entsteht, zuzugeben; im Uebrigen aber ist gegen die Auffassung Sternberg's Folgendes geltend zu machen:

ad 3. Das experimentell erzeugte Coma ähnelt, wie eine genaue Durchsicht der Protokolle zeigt, durchaus nicht dem Coma diabeticum. Das ist auch, als Grube<sup>1)</sup> auf dem Wiesbadener Congress 1900 die von ihm nachgeprüften Experimente Sternberg's

---

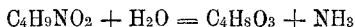
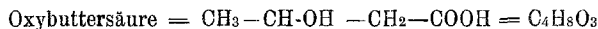
1) Grube, Ueber ein dem Coma diabeticum analoges, künstlich hervorge-rufenenes Coma. Verhandl. des Congr. f. innere Medicin Bd. XVIII. 1900. S. 199. Vgl. die Discussion.

vortrag, sofort von Biedl und Löwit betont worden; man bekommt nach beiden Autoren bei verschiedenartig vergifteten Thieren ähnliche dyspnoische Zustände, wie bei dieser Säure.

ad 1. Die Parallelisirung der „die Lücke im System ausfüllenden“  $\beta$ -Amidobuttersäure mit den anderen im Organismus entstehenden Amidosäuren ist irrig und nicht stichhaltig: alle bisher bekannten Monamidosäuren sind  $\alpha$ -Amidosäuren; eine  $\beta$ -Amidosäure ist im Organismus noch nicht aufgefunden. Uebrigens ist von Schützenberger eine Amidobuttersäure unter den Spaltungsproducten des Eiweisses beschrieben worden, über die freilich nichts Genaueres bekannt ist.

Als gegen die Theorie Sternberg's ausschlaggebend aber sehe ich Folgendes an:

Die Menge der ausgeschiedenen Oxybuttersäure, wie ich sie in meiner früheren, von Sternberg bereits citirten Arbeit gefunden habe, ist viel zu gross, als dass sie vorher in ihrer Gesamtheit als Amidobuttersäure hätte vorhanden sein können. Ich hatte damals an 3 Tagen im Urin gefunden 324 g Oxybuttersäure + Acetessigsäure bei einem Umsatz von 271 g Eiweiss. Erstere Zahl reducirt sich freilich (in Folge Anwendung des neueren Factors für die optische Drehung) auf 293 g. Da bei einem Zerfall von Amidobuttersäure<sup>1)</sup> auf 104 g Oxybuttersäure 14 g N (in Form von 17 g Ammoniak) entstehen müssen (auf 100 g der ersteren 13,4 g des letzteren), so würden jene 293 g Oxysäure in der Amidobuttersäure mit  $2,93 \times 13,4 = 39,4$  g N verbunden gewesen sein; in 271 g Eiweiss aber sind nur 43,4 g N enthalten. Es hätte also sämtlicher N des Eiweisses von vornherein in der Amidobuttersäure vorhanden sein müssen, oder aber es hätte aus fast allen Moleculen von Leucin, Tyrosin, der Glutaminsäure, den Diamidosäuren(!) u. s. w. durch Abspaltung von  $\text{CH}_2$ -Gruppen u. s. w. Amidobuttersäure entstehen müssen. Das ist selbstverständlich unmöglich, und damit ist den Anschauungen Sternberg's der Boden entzogen.<sup>2)</sup>



$$\text{Mol.-Gew.} \quad 103 + 18 = 104 + 17.$$

Aus 1 g Molecul Amidobuttersäure entsteht 1 g Molecul Oxybuttersäure = 104 g + 14 g N (= 17 g  $\text{NH}_3$ ).

2) Ich glaube, der Mühe überhoben zu sein, eine Reihe irriger Angaben in Sternberg's Arbeit im Einzelnen zu widerlegen, so z. B. die, dass ein gesteigerter Eiweisszerfall in allen Fällen im Coma statthabe u. s. w.



Die in dieser Arbeit niedergelegten Zahlen liefern weiteres Material für diese Beweisführung, wie auch für den früher gelieferten Nachweis, dass die Quelle der Oxybuttersäure u. s. w. überhaupt nicht im Eiweiss zu suchen sei. Erreichen die Zahlen diesmal auch nicht die enorme Höhe, wie in der früheren Arbeit, so haben sie andererseits den Vorzug, aus einer längeren Periode gewonnen zu sein. Gegen die seiner Zeit durchgeführte Berechnung aus den drei exceptionellen Comatagen konnte man noch den (allerdings wohl nicht zutreffenden) Einwand erheben, das Material der ausgeschiedenen Oxybuttersäure sei eben vor dem Coma retinirt gewesen und hätte zum grössten Theil aus früher zersetztem Eiweiss gestammt. Diesmal führe ich die Rechnung durch für eine 9 und eine 7 tägige Reihe. Namentlich gegen die zweite, der eine 30 tägige Ausscheidung gleich grosser Säuremengen vorangegangen war (cf. S. 409), kann man den Einwand, es hätte sich um eine Retention von Säure gehandelt, nicht erheben.

Die eine Periode umfasst die 9 Tage vom 19.—27. II., die andere 7 Tage, vom 20.—26. III. (incl.). In jener fanden sich im Urin 544 g (Oxybutter- + Acetessig-) Säure und 150,1 g N, im Stuhl 10,2 g N = 160,3 g N in toto; in dieser: 374,5 g Säure und 108,3 + 16,6 = 124,9 g N. Auf den Tag entfielen

I. 60,5 g Säure (mit 8,1 g N<sup>1)</sup> und 28,0 g C<sup>1)</sup>) und 117 g „Eiweiss“ mit 58,2 g C und 17,8 g N.

II. 53,5 g Säure (mit 7,2 g N<sup>1)</sup> und 24,7 g C<sup>1)</sup>) und 117 g „Eiweiss“ mit 58,2 g C und 17,8 g N.

Dass fast die Hälfte des Eiweisstickstoffes als Amidobuttersäure präformirt vorhanden sein sollte, dass aus dem Kohlenstoff, der zum weitaus grössten Theil in vorgebildeten Ketten von 5 und 6 Atomen (Glutaminsäure, Leucin, Benzolring, Diamidosäuren, der Kohlehydrat-complex) enthalten ist, 45—50 Proc. in einer viergliedrigen Kette ausgeschieden werden sollten<sup>2)</sup>, ist nach unseren heutigen Kennt-

1) „Mit 8,1 g N“ bedeutet, wie oben, dass in der entsprechenden Amidobuttersäure so viel N vorhanden wäre; der Procentgehalt der Oxybuttersäure an C beträgt 46,2, der für das Eiweiss ist zu 53 Proc. gesetzt.

2) Diese ganze Rechnung ist noch viel zu ungünstig, da einerseits die als Aceton in der Lunge abdunstende Acetessigsäure und etwa im Körper verbrannte in der Rechnung vernachlässigt ist, andererseits ein Theil des Eiweisskohlenstoffs im Harn als Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, Oxyprotsäure u.s.w. erscheint, also von den 53 Proc. abzuziehen ist. Ganz abgesehen davon, dass ein noch viel grösserer Antheil jenes Kohlenstoffs als Zucker im Urin erschienen ist. — Auch ist es fraglich, ob der im Koth gefundene N auf im Körper umgesetztes Eiweiss bezogen werden muss; höchstwahrscheinlich dürfte es bei obiger Rechnung zu Unrecht eingesetzt sein.

nissen über den Bau des Eiweissmolecöles wie über dessen Abbau im Körper eine Unmöglichkeit. Ich begnüge mich, auf die früheren detaillirten Ausführungen (l. c. S. 221 ff.) einfach hinzuweisen und mich dahin zu resumiren, dass auch diese Arbeit die Unmöglichkeit der alleinigen und directen Entstehung der Oxybuttersäure u. s. w. aus Eiweiss durch **Abbau** u. s. w. darthut. — Dass bei einer etwaigen **Synthese** der Säure aus Körpern mit 2 und 3 C-Atomen (s. d. folgenden Seiten) ein **Theil** des dazu nöthigen Materials vom Eiweiss geliefert werden könnte, soll natürlich nicht bestritten werden. Eine derartige Beziehung aber stellt etwas ganz anderes dar, als man bisher unter der landläufigen Bezeichnung der „Entstehung von Aceton u. s. w. aus Eiweiss“ verstanden hat.

Nach der Ausschaltung (der Kohlehydrate und) des Eiweisses als Muttersubstanz der Oxybuttersäure bleiben nur zwei Möglichkeiten offen: die Entstehung aus Fett (durch Abbau) oder durch eine Synthese aus Körpern mit 2(3) Kohlenstoffatomen. Beide Wege habe ich in der früheren Arbeit einer Besprechung unterzogen.<sup>1)</sup> Dass das bei einer etwaigen Synthese nothwendige Material an niederen Kohlenstoffketten nicht, jedenfalls nicht ausschliesslich, aus dem Eiweiss stammen könne, war nach den dort vorausgegangenen Darlegungen so selbstverständlich, dass ich das ausdrücklich auszusprechen keine Veranlassung hatte. Das Material könnte wohl vom Fett allein oder vom Fett und Eiweiss gemeinschaftlich, jedoch nach den Zahlen der vorigen Arbeit sicher nicht vom Eiweiss allein geliefert werden.

Neuerdings hat Schwarz<sup>2)</sup> den Einfluss der Fettfütterung auf die Acetonausscheidung zum ersten Male beim diabetischen

---

1) Ich habe, veranlasst durch die Erörterung Geelmuyden's (auf S. 432 der Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XXIII), die ich nach der Niederschrift meiner ersten Arbeit las, gemeint, dass Geelmuyden in diesen Worten die Möglichkeit einer Synthese habe andeuten wollen, und daher die erste Erwähnung dieses Weges Geelmuyden zugeschrieben, in der Absicht natürlich, nicht eine „Priorität“ für mich geltend zu machen, die ein anderer vielleicht für sich zu reclamiren Anspruch gehabt hätte. Geelmuyden theilt in seiner neuesten Arbeit mit, dass dies auf einem Missverständniss beruhe. Er habe „nie ernstlich an diese Möglichkeit gedacht und halte sie nicht für besonders wahrscheinlich“. Diese irrthümliche Ueberweisung einer „Priorität“ an einen anderen wird man mir kaum verübeln; sie dürfte jedenfalls seltener sein, als die mit Recht oder Unrecht erhobenen „Prioritätsansprüche“ zu eigenen Gunsten.

2) Schwarz, Ueber Acetonausscheidung l. c.

Menschen einer systematischen Untersuchung unterzogen. Er sah bei Zulage grosser Buttermengen zu gemischter Eiweisskohlehydratdiät oder reiner Eiweisskost das Aceton im Urin wesentlich zunehmen; das gleiche war der Fall bei Zugabe der gesammten Fettsäuren aus der Butter, wie bei der getrennten Darreichung 1. der nicht flüchtigen Säuren (Palmitin — Stearin — Oelsäure) und 2. der flüchtigen Buttersäure (in Form der Natronsalze). — Ueber die Wirkung der ersteren konnte ein abschliessendes Urtheil noch nicht gewonnen werden, sie schienen aber weniger wirksam zu sein, als die Buttersäure.

Das in den Buttersäureversuchen vermehrt ausgeschiedene Aceton konnte Schwarz in seinen Versuchen als aus der in der Butter enthaltenen Buttersäure entstanden erklären; ihre Menge reichte dazu aus. — „Eine andere ungezwungene Deutung als die der directen Entstehung des grossen Plus von Aceton aus dem aufgenommenen Fett, speciell der Butter, lassen die Befunde wohl kaum zu.“ So neigt der Verfasser zu der Anschauung, dass das Aceton und die Oxybuttersäure wahrscheinlich aus der Buttersäure entstünde und zwar, wie er in der theoretischen Erörterung zeigt, durch einen einfachen Oxydationsvorgang in der  $\beta$ -Stellung.

Gegen die Deutung von Schwarz, der die Summe der Acetonzunahmen aus allen seinen Versuchen der Summe der in ihnen erfolgten Buttersäurezufuhr gegenübergestellt, lassen sich aber schon bei Durchsicht der einzelnen Experimente des Verfassers Einwände erheben: Schwierigkeiten macht z. B. jener Fall Schwarz' (S. 491 Versuch b), in dem eine Zulage von 60 g Butter (mit 2,1 g Buttersäure) eine Mehrausscheidung von 3 g Aceton (= 5,3 g Oxybuttersäure) und ausserdem Auftreten von Oxybuttersäure bewirkte; auch bleibt unerklärt, ob die schon vorher (bei reiner Eiweissdiät) ausgeschiedenen 4,4 g Aceton (= 8 g Oxyssäure) aus niederen Fettsäuren des Körpers oder aus einer anderen Quelle stammen. — Die klinischen Erfahrungen über den enormen Umfang der Oxybuttersäurebildung im schweren Diabetes, gegen welche die von den verschiedenen Autoren zu Unrecht ausschliesslich studirte Acetonausscheidung doch in den Hintergrund tritt, aber zeigen schlagend die Unmöglichkeit der Entstehung dieser Körper aus präformirt zugeführten niederen Fettsäuren.

Das Material zu den täglich ausgeschiedenen 53, resp. 60 g Säuren in meinem Fall kann nicht von präformirten niederen Fettsäuren allein geliefert werden, sondern die Hauptmenge muss von den höheren Fettsäuren mit 16—18 C-Atomen dargeboten werden.

Das ist bei den Zahlengrößen, um die es sich bei uns handelt, vollkommen sicher.

Auch Geelmuyden, der zuerst die Möglichkeit der Acetonherkunft aus den flüchtigen Fettsäuren der Butter ins Auge gefasst hat, giebt zu <sup>1)</sup>, dass diese nicht als Quelle der mächtigen „diabetischen Acetonurie“ (i. e. in Geelmuyden's Sinne aller drei „Acetonkörper“) ausreichen.

Die Anschauung, dass die Oxybuttersäure aus der Buttersäure hervorginge, könnte freilich zu Recht bestehen, wenn man als ihre Quelle nicht die präformirt zugeführte Buttersäure allein annimmt, sondern diese Säure im Körper (aus den höheren Fettsäuren) in genügendem Umfange entstehen lässt.

Ob nun die Bildung der Oxybuttersäure durch (oxydativen) Abbau der höheren Fettsäuren statthat, der bei der Kette von 4 C-Atomen Halt macht, oder ob der Abbau fortschreitet zu (drei- und) zweigliedrigen Ketten, aus denen synthetisch dann die Oxybuttersäure aufgebaut wird, das zu entscheiden, ist meines Erachtens heute nicht möglich. —

Wie auch die Entscheidung dieser Alternative einmal ausfallen wird, so ergiebt doch (für beide Möglichkeiten) die weitere Betrachtung unserer Zahlen noch Anlass zu einigen interessanten Erörterungen:

Ueber die Frage nämlich, wie im Organismus der Abbau hochgliedriger Kohlenstoffketten zu Stande kommt, ob durch immer erneute Oxydation an einem Ende, dergestalt, dass aus einem Molecül bei successiver Abspaltung von CO<sub>2</sub> immer nur ein Molecül von nächstniedrigerem C-Gehalte entsteht, oder aber ob eine „Zerreissung“ der Kohlenstoffkette statthat, so dass bei dem Abbau 2 und mehrere Ketten mit je 2 oder mehr als 2 C-Atomen sich bilden. — Eine solche „Zerreissung“ ist ja sichergestellt für sauerstoffreiche Körper: der Traubenzucker kann (zum mindesten bei niederen Organismen) unter HO-Verschiebung sich theilen in 2 Molecüle Milchsäure oder 2 Molecüle Alkohol und 2 Molecüle Kohlensäure. Ob diese Möglichkeit auch für sauerstoffarme Ketten, wie die Stearinsäure u. s. w., vorliegt, ist fast völlig unbekannt: auch bei der im Pflanzenreich eine so grosse Rolle spielenden Entstehung des Zuckers aus Fett lässt sich ja z. Z. auch noch nicht sagen, ob aus einem Molecül Stearin-

---

1) Geelmuyden, Untersuchungen über Acetonkörper. Skandin. Archiv für Physiologie. 1900. S. 27.

säure mit 18 C-Atomen ein oder aber mehrere Zuckermoleculé mit je 6 C-Atomen entstehen.<sup>1)</sup>

Für die hier vorliegende Erörterung über die Bildung der Oxybuttersäure aus höheren Fettsäuren würde die Frage also lauten: „Entsteht aus einem Molecul Stearinsäure u. s. w. nurein oder mehrere Moleculé der viergliedrigen Kohlenstoffkette i. e. der Oxybuttersäure?“

Das Maximum der Oxybuttersäuremenge, die im Organismus des Kindes aus höheren Fettsäuren entstehen konnte, lässt sich nun leicht berechnen, wenn wir zunächst von der Annahme ausgehen, dass die erstere sich nur durch Abbau (nicht durch Synthese) und ohne „Spaltung“ der langen Kohlenstoffketten bildet. Aus einem Molecul Fett (= 860 Molec.-Gewicht bei je einem Molecul Stearin-, Palmitin- und Oleinsäure) konnten darnach drei Moleculé Oxybuttersäure (=  $3 \times 104 = 312$  g) entstehen; aus 100 g „Fett“ also  $312:8,6 = 36,3$  g.<sup>2)</sup>

Bei dem Kinde nun wurden, wie eine Durchrechnung der aufgenommenen Nahrung (bei der Körpergleichgewicht erzielt war) und auch anderweitige Rechnung zeigte, kaum mehr als 140—150 g Fett im Körper umgesetzt; daraus konnten nach obiger Rechnung 51—55 g Oxybuttersäure entstehen. Wir finden in unseren zwei Reihen im Urin allein eine tägliche Ausscheidung von 54—60 g der Säure. Zu

1) Anmerkung: Auch aus einer mir zugänglichen Tabelle von Detmer\*) (Ueber den Gehalt reifer Hanfsamen und im Dunkeln erzogener Keimpflanzen) kann eine „Spaltung“ der Kohlenstoffkette in dem Sinne, dass aus einem Molecul Fettsäure mehr wie ein Molecul Traubenzucker (in Form von Stärke) wird, nicht bewiesen werden. Unter jenen Bedingungen (Abwesenheit von Licht) wird ja kein Kohlehydrat synthetisch aus Kohlensäure gebildet; das entstandene muss auf Kosten verschwundener Substanzen gebildet sein. Bei einer Gesamtabnahme von 3,1 Proc. der Trockensubstanz fand eine Neubildung von 8,6 Proc. Stärke und 4,85 Proc. „unbestimmter Stoffe“ statt; verschwunden waren 1,07 Proc. Proteinstoffe und 15,6 Proc. „Fette“. — 8,6 Proc. Stärke sind gleich 9,55 Proc. Traubenzucker. — Da aus einem Molecul „Fett“ (= 860) 3 Moleculé Traubenzucker =  $3 \times 180 = 540$ , somit  $540:860 = 63$  Proc. Traubenzucker entstehen können (nämlich wenn jedes Molecul Fettsäure nur ein Molecul Traubenzucker liefert), können sehr wohl jene 9,5 g Traubenzucker aus 15,6 g Fett, ohne „Zerreiſſung der Kohlenstoffkette“ gebildet worden sein.

Also auch für das Pflanzenreich scheint der Beweis, dass hochgliedrige, gerade Kohlenstoffketten, unter Zerreiſſung von Kohlenstoffbindungen, sich in mehrere kürzere spalten, bis jetzt noch nicht erbracht zu sein.

2) Die Berechnung lässt sich ebenso für die Fettsäuren durchführen. Das Moleculargewicht der drei Fettsäuren ist im Mittel 274; aus 274 g derselben entsteht 1 Moleculargrammgewicht der Oxybuttersäure = 104, also  $\frac{104}{274} = 38$  Proc.; 140—150 g (cf. die nächste Seite) Fett sind gleich 133 resp. 143 g Fettsäuren, die 51 resp. 55 g Oxybuttersäure liefern können.

\*) Bei Pfeffer, Pflanzenphysiologie Bd. I. 2. Aufl. S. 471.

ihrer Bildung wären nach obiger Rechnung 150 resp. 165 g Fett nötig. Sollte das Kind thatsächlich, was mir unwahrscheinlich ist, so viel Fett umgesetzt haben, so könnte allerdings die Oxybuttersäure aus den hohen Fettsäuren durch einfachen Abbau ohne „Zer-reissung“ der Kohlenstoffkette entstanden sein. Dann müsste aber jedes einzelne Molecül der Stearinsäure u. s. w. in unserem Fall ein Molecül Oxybuttersäure geliefert haben; kein einziges Molecül der ersteren würde dabei eine vollständige Verbrennung aller Kohlenstoffatome erfahren haben. Das wäre immerhin so auffallend, dass man meines Erachtens die Möglichkeit der Spaltung der langgliedrigen Kohlenstoffketten für diesen speciellen Fall (und somit überhaupt principiell) in ernstliche Erwägung ziehen muss, und das um so mehr, als der von mir zu Gunsten der ersteren Annahme angesetzte Fettumsatz thatsächlich wohl nicht erreicht worden ist.<sup>1)</sup>

Eine „Spaltung“ der Kohlenstoffketten nun würde vollends sicher sein, wenn die Oxybuttersäure nicht durch Abbau, sondern durch Synthese entstünde. Ein Molecül der ersteren erforderte dann ja 2 Molecüle zweigliedriger Ketten, und diese müssten ihrerseits ja, wie die Weiterführung obiger Rechnung zeigt, aus einem einzigen Molecül Stearinsäure u. s. w. hervorgegangen sein.<sup>2)</sup>

Die quantitative Durchrechnung der enormen, im Experiment nicht erreichbaren Ausscheidung der Oxybuttersäure im menschlichen Diabetes hat ihre Berechtigung dadurch erwiesen, dass sie einerseits gewisse Möglichkeiten der Entstehung der „Acetonkörper“ ausschliesst, somit auf andere Quellen als die früher angenommenen hinweist; und weiterhin führt jene Berechnung auf anderweitig nicht oder nur schwer zugängigen Wegen zu gewissen Betrachtungen von allgemein chemisch-physiologischem Interesse.

Im Uebrigen aber erscheint die Frage nach der Bildung der „Acetonkörper“, wie Geelmuyden mit Recht sagt, noch „ebenso dunkel, wie die Frage nach der Wechselwirkung zwischen ihnen und den Kohlehydraten“.

Zur Lösung dieser Fragen können erst weitere Experimentaluntersuchungen führen.

1) Bei dem Kinde kämen (unter Anrechnung der Energieverluste durch Ausscheidung von Oxybuttersäure und Zucker im Urin, sowie der Verluste im Koth) bei dem angenommenen „Fettumsatz“ von 150 g ca. 1400 Calorien, bei 165 g Fettumsatz 1550 Calorien zur Production, also pro Kilo 60—65 Calorien. Soweit die Durchsicht der, freilich nicht analysirten, Nahrungsaufnahme ergibt, hat aber das Kind durch lange Wochen mit einer erheblich kleineren Fettzufuhr (circa 120—130 g) Stickstoff- und Körpergleichgewicht bewahrt, also auch kein Fett vom Körper hergegeben, hat also wahrscheinlich nur 120—130 g „Fett“ täglich umgesetzt.

2) Ausser wenn man etwa die unwahrscheinliche Annahme macht, dass die zur „Synthese“ herangezogenen Ketten mit 2 Kohlenstoffatomen ihrerseits wieder sich aus Körpern mit nur einem C-Atom bilden können.