

Ueber Acetonurie.

Von

Dr. R. von Jaksch, klinischem Assistenten.

(Aus dem medicinisch-chemischen Laboratorium in Prag).
(Der Redaktion zugegangen am 29. Juni 1882).

Ueber das Vorkommen und die Ausscheidung des Acetons im menschlichen Organismus war bisher wenig bekannt. Zwar hat Kaulich¹⁾ im diabetischen Harn mit Bestimmtheit Aceton nachgewiesen, sowie auf das Auftreten des Acetons im Verlauf einiger acuten Krankheiten aus dem Geruch des Harndestillats geschlossen. Einen chemischen Nachweis für die Anwesenheit von Aceton im Harn hat er jedoch nur für Diabetes erbracht. Den von ihm als charakteristisch für die Anwesenheit von Aceton angeführten Geruch der Harndestillate kann ich nicht als alleinigen Beweis gelten lassen, indem ich mich bei meinen Arbeiten überzeugt habe, dass alle Harndestillate einen eigenthümlichen süßlichen Geruch haben, der mit der Anwesenheit von Aceton in keinem Zusammenhang zu stehen braucht.

Der von mir in einer casuistischen Mittheilung über Coma diabeticum²⁾ publicirte Fall, in welchem ich ohne die Anwesenheit von Zucker im Harn die zuerst von Gerhardt³⁾ bei Diabetikern beobachtete Eisenchloridreaction vorfand, veranlasste mich in einer grossen Anzahl von Fällen die

¹⁾ Kaulich, Prager Vierteljahrsschrift für praktische Heilkunde, Bd. 17, S. 38, 1860.

²⁾ v. Jaksch, Prager medicinische Wochenschrift Nr. 19 und 20, 1880.

³⁾ Gerhardt, Wiener medicinische Presse, Bd. 6, S. 28, 1868.

Harne auf das Auftreten der Eisenchloridreaction zu prüfen. Meine, über diesen Gegenstand gemachten Erfahrungen habe ich jüngst publicirt ¹⁾.

Weitere Untersuchungen lehrten mich, dass alle Harne, die eine ausgesprochene Eisenchloridreaction zeigten, zugleich auch ein Destillat lieferten, welches die Lieben'sche ²⁾ Jodoformreaction gab, d. h. mit Jod-Jodkalium und Natronlauge Jodoform abschied; ferner fand ich, dass dieselbe Reaction auch im Destillat solcher Harne auftrat, welche die Eisenchloridreaction nicht gaben und zwar war dies mit grösster Regelmässigkeit der Fall bei Harnen von Fieberkranken.

Ich habe die Resultate dieser Beobachtungen in einer vorläufigen Mittheilung ³⁾ veröffentlicht; dieselben sind inzwischen von Deichmüller ⁴⁾ für den Scharlach bestätigt worden.

I. Natur des jodoformgebenden Körpers im Harn.

Da eine grosse Anzahl flüchtiger Substanzen die Jodoformreaction gibt, so war zu ermitteln, von welchen flüchtigen Bestandtheilen des Fieberharns die Jodoformreaction herrührte, im Speziellen ob vom Aceton, demjenigen Körper also, welcher nach Kaulich im diabetischen Harn auftritt und dort die fragliche Reaction vermittelt.

Für diesen Zweck wurden circa 300 Liter Fieberharn nach und nach ohne Zusatz von Säure destillirt; der Zusatz von Säure wurde unterlassen, weil das sonst im Destillat auftretende Phenol die Reindarstellung des Products erschwert hätte. Die ersten Antheile des Destillats erwiesen sich dabei am reichsten an dem fraglichen Körper; die Destillation wurde jedoch immer so weit fortgesetzt, bis die Reaction nur noch sehr schwach auftrat. Mehrere solcher Rohdestil-

¹⁾ v. Jaksch, Zeitschrift für Heilkunde, Bd. 3, S. 17.

²⁾ Lieben, Annalen der Chemie und Pharmacie. 7. Supplementband, S. 218, 1870.

³⁾ v. Jaksch, Prager medicinische Wochenschrift, Nr. 40, 1881, und a. a. O.

⁴⁾ Deichmüller, Centralblatt für klinische Medicin, Nr. 1, 1882.

late wurden alsdann vereinigt und, nachdem sie, um das mit übergegangene kohlen-säure Ammoniak zu binden mit Schwefel-säure schwach angesäuert worden waren, in gewöhnlichen Destillationsapparaten demselben Verfahren unterworfen. Auf diese Weise gelang es, die jodoformgebende Substanz auf ein kleines, aber immer noch über einen Liter betragendes Volumen zu cohibiren, worauf weitere Fractionirungen ergaben, dass der Gehalt der Destillate an dem in Rede stehenden Körper mit der Dauer der Destillation zwar abnahm, eine völlige Trennung des Wassers von anderer flüchtiger Substanz aber auf diese Weise nicht durchführbar war. Bei diesen Destillationen ergab sich ausserdem, dass mit den ersten Antheilen des Destillats ein rother, öliger, mit Wasser schwer mischbarer Körper überging und dass sich zugleich immer noch kohlen-säures Ammoniak verflüchtigte, welches sich zum Theil im Kühlrohr krystallinisch absetzte.

Vorläufige Versuche lehrten, dass die Destillation unter Anwendung wasserbindender Körper, wie Chlorcalcium oder Pottasche mit nicht unerheblichen Verlusten an jodoformbildender Substanz verbunden war. Dagegen gelang es mit Hilfe des Linnemann-Glinsky'schen Dephlegmators leicht den unter 100° siedenden Antheil vom Wasser zu trennen und diesen wieder in drei Portionen zu zerlegen: zwei von einander verschiedene unter 100° siedende, farblose Flüssigkeiten und den rothen öligen Körper, der im Destillationsgefäss zurückblieb. Von dem kohlen-säuren Ammoniak, welches in der leichter flüchtigen Flüssigkeit noch enthalten war, wurde diese durch Destillation mit einem geringen Ueberschuss getrockneter Citronensäure befreit.

Von diesen drei Körpern gaben nur die zwei flüchtigen die Jodoformreaction, das rothe Oel dagegen zeigte sie nur in so schwacher Masse, dass sie hier noch einem kleinen Rest an flüchtiger Substanz zugeschrieben werden konnte.

Der leichter flüchtige der zwei fraglichen Körper siedete constant bei $55,8^{\circ}$ C. und besass den Geruch reinen Acetons; eine Spur desselben schied auf Zusatz von Jod-Jodkalium und Natronlauge sofort Jodoform ab; mit einer concentrirten

wässrigen Lösung von saurem schwefeligen Natrium gab die Flüssigkeit einen krystallinischen Niederschlag in cholesterinähnlichen Plättchen. Von dieser letzterwähnten Verbindung wurde zum Behufe der Analyse eine grössere Menge in der Weise dargestellt, dass ein Ueberschuss an Bisulphit vermieden, der Niederschlag nach einiger Zeit abfiltrirt, scharf abgepresst und über Schwefelsäure und Aetzkalk getrocknet wurde. Von dem Salz wurden beim Verdunsten mit Schwefelsäure und Glühen aus:

0,4430 gr. erhalten 0,1959 gr. $\text{Na}_2\text{SO}_4 = 0,06346$ gr. = 14,31% Na,

aus 0,4616 gr. 0,2041 gr. $\text{Na}_2\text{SO}_4 = 0,06617$ gr. = 14,32% Na.

0,4576 gr. gaben nach der Oxydation mit chlorsaurem Kali und Salzsäure 0,6572 gr. $\text{BaSO}_4 = 0,1804$ gr. = 39,42% SO_2 ,

während Aceton-Natriumbisulphit $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$, NaHSO_3 14,20% Na und 39,51% SO_2 verlangt. Es kann demnach keinem Zweifel unterliegen, dass die fragliche Flüssigkeit Aceton war. Von derselben wurde im Ganzen 6,3 gr. erhalten.

Die zweite Flüssigkeit, 2,2 gr. im Ganzen, ging zwischen 73° und 76° C. über, roch nach Aceton, gab in kleiner Menge mit Jod-Jodkalium und Natronlauge sofort einen Niederschlag von Jodoform und schied auf Zusatz von concentrirter Lösung von Natriumbisulphit ganz allmählig erst einen krystallinischen, später einen gelatinösen Niederschlag ab, welcher abgepresst und, wie der aus Aceton erhaltene getrocknet, die Jodoformreaction nicht mehr gab, während sie mit einer Spur Aceton-Natriumbisulphit noch mit Leichtigkeit erhalten werden konnte; der Niederschlag enthielt demnach kein Aceton, sowie kein Keton überhaupt. Dieser Annahme entspricht auch der Gehalt des Niederschlags an Natrium; aus 0,2467 gr. des Niederschlags wurden 0,2267 Na_2SO_4 also 0,07344 gr. oder 29,77% Na erhalten, während die dem Aceton-Natriumbisulphit entsprechende Verbindung des nächst höheren Ketons, des Aethyl-Methylketons nur 13,07% Na erfordert. Der Niederschlag bestand wahrscheinlich aus einem

Gemenge von neutralem und saurem schwefeligsauren Natrium, von welchen das eine 36,51, das andere 22,12% Na enthält.

Als ein Theil der Flüssigkeit nach der Vorschrift von Berthelot¹⁾ mit Benzoylchlorid behandelt wurde, trat der Geruch nach Benzoësäureäther deutlich hervor, während der nach Aceton nun verdeckt war. Ich habe mich ausserdem überzeugt, dass reines Aceton bei der Berthelot'schen Alkoholprobe nicht mit Alkohol verwechselt werden kann.

Diese Reaction sowie der Siedepunkt der Flüssigkeit sprechen dafür, dass sie zum grössten Theile aus Aethylalkohol bestand. Die kleine Menge des etwa noch vorhandenen Acetons entging der Fällung mit Natriumbisulphit, weil der Alkohol durch Zusatz der Sulphitlösung verdünnt wurde und in verdünntem Alkohol wohl das Natriumbisulphit schwer löslich, das Acetonsalz aber nicht unlöslich ist.

II. Qualitativer Nachweis des Acetons.

Es werden $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Liter Harn mit einer mässigen Menge Salzsäure versetzt, im Destillationsapparate aufgeköcht und die ersten übergelenden Tropfen mit Natronlauge und Jodjodkaliumlösung geprüft.^b

Der Säurezusatz zu dem Harn ist für den Nachweis des Acetons nicht absolut erforderlich, aber er bietet den Vortheil, das sonst starke Schäumen des Harns zu mässigen, und den Uebergang von kohlensaurem Ammoniak in das Destillat hintanzuhalten; der Gehalt des Destillats an Ammoniak complicirt aber die Reaction. Für die Bildung des Jodoformniederschlags ist es übrigens gleichgiltig, in welcher Reihenfolge und in welchem gegenseitigen Verhältniss die Reagentien dem Harndestillat zugesetzt werden.

Das Destillat jedes normalen Harns zeigt so schon bei gewöhnlicher Temperatur nach Verlauf von 2—3 Minuten eine minimale Trübung; enthält das Destillat mehr wie Spuren, so tritt die Trübung sofort ein. Diese schwache Reaction, welche jeder menschliche Harn, der Harn der Kuh, des Hundes und der Katze, sowie Blut, Transsudate und Exsudate geben, tritt im Menschenharn auch dann ein, wenn die Individuen sich wochenlang jedes Alkoholgenusses enthalten haben; aber auch ein reichlicher Alkoholgenuss bewirkt

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

keine wesentlich stärkere Reaction als die normale schwache Trübung.

Das entstandene Jodoform ist kenntlich:

1. an seinem Geruch, welchen auch die Flüssigkeit entwickelt, aus welcher es gefällt wurde;
2. daran, dass es sich beim Kochen der Flüssigkeit, in welcher es sich als Niederschlag befindet, mit den Wasserdämpfen verflüchtigt und sich in dem kälteren Theile des Reagensglases wieder krystallinisch absetzt, was bereits von Lieben beobachtet wurde;
3. an seiner Krystallform, bekanntlich sechsseitige Plättchen oder sechsstrahlige Sterne. Hat sich das Jodoform nur undeutlich krystallinisch abgeschieden, so lässt es sich noch in wohlausgebildeten Krystallen erhalten, wenn man den Niederschlag sammt der Flüssigkeit mit Aether schüttelt, den Aether abhebt und der spontanen Verdunstung überlässt. Es ist aber dazu alkoholfreier Aether zu verwenden, weil sich sonst bei dieser Procedur aus dem Alkohol des Aethers Jodoform bilden würde.

Von den flüchtigen Substanzen, welche wie das Aceton auch Jodoform bilden, kommt für das Harndestillat nur noch der Alkohol in Betracht, aber wie ich oben gezeigt habe, tritt die Menge des im Harndestillat enthaltenen Alkohols gegenüber der des Acetons zurück. Uebrigens verhalten sich die Harndestillate bei Anstellung der Jodoformprobe wie Lösungen von Aceton und nicht wie solche von Alkohol. Unterwirft man nämlich verdünnte, beiläufig gleich starke Lösungen beider Substanzen der Reaction, so tritt sie in der acetonhaltigen Lösung immer viel früher ein, als in der alkoholhaltigen; in bloss acetonhaltigen, die etwas mehr als Spuren Substanz enthalten, sogleich, in bloss alkoholhaltigen dagegen immer erst nach einigen Minuten. Wie die acetonhaltigen Lösungen verhalten sich aber die Harndestillate in der Regel. Man ist sonach berechtigt, die Reaction des Harndestillats wesentlich ihrem Gehalt an Aceton zuzuschreiben.

Enthält das Harndestillat kohlen-saures Ammoniak, wie es immer der Fall ist, wenn man normal saure oder gar

alkalische Harnen destillirt, so bildet sich in demselben auf Zusatz von Jod-Jodkalium und Natronlauge zunächst ein schwarzer Niederschlag von Jodstickstoff, welcher auf Zusatz von noch mehr Natron wieder verschwindet. Aetzammoniak¹⁾ verhält sich ebenso. Schwefelammonium scheidet dabei noch Schwefel ab, der sich aber nicht mit Jodoform verwechseln lässt.

Hat man dem Harnen bloss so viel Säure zugesetzt, dass das Destillat schwach sauer reagirt, so ist dieses stets farblos; ist aber dem Harnen vor dem Destilliren ein grosser Ueberschuss an Säure zugefügt worden (z. B. $\frac{1}{3}$ Volumen concentrirter Salzsäure), so hat das Destillat eine röthliche Farbe und lässt bei mehrwöchentlichem Stehen einen amorphen, rothen Körper fallen, der auf dem Platinblech mit hellleuchtender Flamme ohne Hinterlassung von Asche verbrennt und in Aether mit rubinrother Farbe löslich ist.

Nachweis im Harn direkt. Ist der Harn besonders reich an Aceton, z. B. im Typhus bei anhaltendem Fieber, so gibt er manchmal direkt mit den genannten Reagentien einen Jodoformniederschlag, der sich in der oben angegebenen Weise als solcher erkennen lässt. Gleichwohl lässt sich nach meinen Beobachtungen dieses Verfahren dem Nachweis im Destillat nicht an die Seite setzen.

III. Quantitative Bestimmung.

Von der Anwendung der von Hilger²⁾ sowie von Krämer³⁾ angegebenen Methoden zur quantitativen Bestimmung des Acetons habe ich von vornherein Abstand genommen, da sie einen grossen Aufwand an Zeit beanspruchen, und mir für die Bestimmung von so kleinen Mengen Aceton, wie sie im Harn vorkommen, kaum sehr genaue

¹⁾ Käufliches, aromatische Verbindungen enthaltendes Ammoniak gibt mit Jod-Jodkalium und Natronlauge einen weissen, bald bräunlich werdenden Niederschlag, der sich schwer in heissem Wasser, leichter in Alkohol und in Aether löst, beim Erwärmen mit Natronlauge alkalische Dämpfe entwickelt und auf Zusatz von salpetriger Säure Jod abscheidet.

²⁾ Hilger, Annalen der Chemie und Pharmacie, Bd. 196, S. 314.

³⁾ Krämer, Berichte d. chem. Gesellschaft Bd. 13, S. 1002.

Resultate versprochen. Ich habe daher ein anderes Verfahren ausfindig gemacht; nach welchem das Aceton photometrisch bestimmt werden kann.

Princip der Methode.

Es wird aus dem Harndestillate alles Aceton durch Zusatz von Natronlauge und Jod-Jodkalium ausgefällt, und die dabei entstehende Trübung der in einer Acetonlösung von bekanntem Gehalte erzeugten Trübung in gleich dicker Schicht durch Verdünnen der einen oder andern Probe mit Wasser gleich gemacht.

Zu diesem Zwecke stellte ich mir aus käuflichem Aceton durch Entwässern über Chlorcalcium und mehrmaliges Rectificiren reines Aceton dar, aus welchem ich durch Verdünnen mit Wasser Lösungen von verschiedener Concentration herstellte. Vorläufige Versuche mit diesen Lösungen ergaben, dass sich bei einem Gehalt der Lösung von 0,25 gr. Aceton im Liter der entstandene Jodoformniederschlag am besten zum Vergleiche mit dem aus Harndestillaten erhaltenen eignet.

Es ergab sich weiter, dass in Proben von gleichem Gehalt an Aceton nur dann die Trübungen gleich stark ausfallen:

1. wenn man Proben von gleichem Alter vergleicht, sie also zu gleicher Zeit anstellt. Die grösste Intensität der Trübung tritt nach circa 4—5 Minuten ein, dieselbe nimmt dann, indem das Jodoform körnig wird, wieder ab, und bleibt nach $\frac{1}{4}$ Stunde stationär;
2. wenn man die Reagentien (Natronlauge und Jod-Jodkaliumlösung) beiden Proben in derselben Reihenfolge hinzusetzt. Dabei ist es gleichgiltig, ob man zuerst Natronlauge oder zuerst Jod-Jodkaliumlösung zufügt; es muss jedoch, wie bemerkt, in der zweiten Probe dieselbe Reihenfolge wie in der ersten beibehalten werden;
3. empfiehlt es sich, die Proben sofort gut zu mischen;
4. müssen bei der optischen Vergleichen die Niederschläge in beiden Proben gleich gut suspendirt sein.

Zahlreiche Versuche mit Lösungen reinen Acetons von verschiedener Concentration ergaben, dass solche die gleiche Menge Acetons enthaltende Proben auch die gleiche Intensität der Trübung zeigten. Der Grad der Genauigkeit, mit welcher das Aceton auf diese Weise bestimmt werden kann, ist aus den nachstehenden Zahlen ersichtlich; sie wurden erhalten durch die Untersuchung von künstlich hergestellten Lösungen, deren Gehalt an Aceton mir unbekannt war.

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

Beide Reihen zeigen eine genügende Uebereinstimmung und lassen die photometrische Acetonbestimmung als brauchbar erscheinen.

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

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

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

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

Es wurden ferner 75 Cc. normaler Harn mit 0,025 gr. Aceton versetzt und 25 Cc. concentrirte Salzsäure zugefügt; Bestimmungen des Acetons in diesem Falle ergaben folgende Zahlen:

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

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

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

Aceton	
vor der Fäulniss.	nach der Fäulniss.
0,060 gr.	0,061 gr.

Es geht also daraus hervor, dass bei der Harnfäulniss die Acetonmenge keine Veränderung erleidet. Dieser Befund ist in sofern von Bedeutung, als es schwer ist, den Harn immer ganz frisch zu den Bestimmungen verwenden zu können. Auch beim Faulen von Eiter und Transsudaten änderte sich der Acetongehalt der Flüssigkeiten nicht.

Bevor ich zur Beschreibung der Ausführung der Methode übergehe, ist noch zu erwähnen, dass ebenso wie ein grosser Ueberschuss von Säure durch welchen Acetonverluste herbeigeführt werden, auch das Uebergehen von Ammoniak ins Destillat vermieden werden muss, weil sonst bei der Anstellung der Probe, wie schon oben erwähnt, Jodstickstoff entsteht. Dieser Körper lässt sich zwar durch Natronlauge wieder zum Verschwinden bringen, aber abgesehen davon, dass man das Volumen der einen Probe in unerwünschter Weise verdünnen

muss, bleibt man bei der Gegenwart einer anderen trübenden Substanz als Jodoform in der Flüssigkeit leicht im Zweifel, ob der Jodstickstoff bis auf die letzte Spur entfernt ist.

Ausführung der Bestimmungen.

Je 100 Cc. des zu untersuchenden Harns wurden, wenn er schon sauer reagierte mit höchstens 3 Cc. concentrirter Salzsäure versetzt, alkalischer vorher bis zur normal sauren Reaction angesäuert. Das Destillat solchen Harns gibt dann bei der Probe höchstens Spuren Jodstickstoff.

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

Die eine oder die andere in den Trögen befindliche

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

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

Jeder solchen Bestimmung des Acetons im Harndestillate wurde eine vorläufige Probe im Reagensgläschen vorausgeschickt. War die erhaltene Trübung sehr stark, so dass auch bei einer Verdünnung von 5 Cc. Harndestillat auf 30 Cc. — dem Fassungsraum der Tröge — ein Sichtbarwerden von Rahmen und Fadenkreuz nicht zu erwarten war, so wurde das Harndestillat vorher entsprechend verdünnt. Zu erwähnen ist noch, dass in allen Fällen, wo die Menge des erhaltenen Harns es überhaupt erlaubte, stets zwei Proben von je 100 Cc. Harn destillirt wurden. Ergaben die Bestimmungen gut stimmende Zahlen, so wurde aus diesen das Mittel gezogen und daraus die in der Tagesmenge Harn vorhandene Menge des Acetons berechnet. War dies nicht der Fall, so wurden mit jeder Probe mehrere Bestimmungen ausgeführt und daraus dann die Mittelwerthe zur Berechnung verwendet. Ich war jedoch bloss in der ersten Zeit der Anwendung der Methode genöthigt, stets mehr als zwei Bestimmungen auszuführen; nach Einübung in dieselbe erhielt ich immer in beiden Proben völlig stimmende Zahlen.

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

$$x = \frac{A \times V}{V'}$$

in welcher

x die Menge des Acetons im verwandten Volumen des Harns.

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

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

V' = das Gesamtvolumen der Vergleichsprobe.

Ein Beispiel dürfte die Berechnung am Besten erklären:

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

Harndestillat $\frac{0,00025 \times 10}{8,1} = 0,00030863$ Aceton, 100 Cc. Harndestillat

oder — da das Volumen des Harndestillats dem des desfillirten Harns gleich gemacht wurden — 100 Cc. Harn 0,00617 gr. Aceton.

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

Schätzung der Acetonmenge.

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

IV. Die physiologische Acetonurie.

Die ersten Angaben, dass im normalen Menschenharn eine Jodoform liefernde Substanz vorkommt, welche nach

ihren chemischen Eigenschaften nicht als Alkohol anzusehen ist, stammen von Lieben¹⁾ her. In zahlreichen Fällen, in welchen ich Harn von normalen Individuen untersuchte, habe ich mit den Destillaten stets die Jodoformreaction erhalten, so dass man annehmen darf, dass die von Lieben im Harn entdeckte Substanz einen normalen Bestandtheil desselben ausmacht. Die gleiche Reaction zeigte auch Kuh-, Hunde- und Katzenharn. Die Menge des gebildeten Jodoforms war aber in allen diesen Fällen stets sehr gering. Eine gleiche Reaction beobachtete ich bei Transsudaten und Exsudaten, ferner im menschlichen Blut und zwar sowohl in solchem, das dem lebenden Organismus entnommen war, als auch in Leichenblut. Bei der Untersuchung eiweisshaltiger Flüssigkeiten wurden diese durch Zusatz von Salzsäure und Phosphorwolframsäure von Eiweiss befreit und die Filtrate destillirt; die Destillate zeigten ausnahmslos eine schwache Jodoformreaction.

Es scheint, dass dieser Körper überhaupt eine sehr grosse Verbreitung im Organismus hat. Es liegen zahlreiche Beobachtungen von Hutson Ford²⁾ vor, welche eine solche Deutung zulassen; auch hat Rajewsky³⁾ bei Gelegenheit einer Untersuchung über Alkoholausscheidung dieselbe Reaction in den Destillaten von Wasserextracten verschiedener thierischer Organe gefunden.

Bei der Frage nach der Natur dieses normalen Körperbestandtheils ist die von Lieben gemachte Angabe von grossem Werthe, der geneigt ist, ihn für ein Aldehyd oder ein Keton zu halten, wohl desshalb, weil er mit Bisulphit eine Verbindung eingegangen haben mag. Habe ich mich mit der Untersuchung dieser Substanz auch nicht eingehend beschäftigt, so scheint es mir doch nach meinen an Fieberharnen gemachten Erfahrungen kaum zweifelhaft, dass jener normale Harnbestandtheil gleichfalls nichts Anderes als Aceton ist.

¹⁾ Lieben, *Annalen der Chemie und Pharmacie*. 7. Supplementband, S. 236. 1870.

²⁾ W. Hutson Ford, *Schmidt's Jahrbücher*, Bd. 112, S. 148.

³⁾ Rajewsky, *Pflüger's Archiv*, Bd. 11, S. 122.

Die pathologischen Harnen unterschieden sich dann von den normalen in dieser Beziehung nur so, dass unter den pathologischen Verhältnissen, weit mehr Aceton zur Ausscheidung gelangt als die blossen Spuren, welche im normalen Harn auftreten. Sehr bemerkenswerth erscheint mir daher auch die von mir gemachte Wahrnehmung, dass unter Verhältnissen, in welchen der Harn reich an Aceton ist, auch das Blut viel mehr davon enthält, als in der Norm. Ich habe in drei Fällen das Blut von Typhuskranken, welche unter hohem Fieber starben, und in zwei Fällen das Blut von Diabetikern untersucht, welche unter den Symptomen des diabetischen Coma gestorben waren; in allen fünf Fällen war der Harn sehr reich an Aceton; in allen fünf Fällen erhielt ich auch vom Blut eine intensive Jodoformreaction.

In zwölf Fällen wurden die Harnen von völlig gesunden Individuen untersucht. Versuche, die Menge des in solchen Harnen vorkommenden Acetons zu bestimmen, ergaben, dass gesunde Individuen Aceton in unbestimmbar kleinen Mengen bis zu höchstens 0,01 gr. in der Tagesmenge Harns ausscheiden.

Ich glaube daher, dass das Aceton als ein constantes und normales Product des Stoffwechsels anzusehen ist, welches unter gewissen pathologischen Verhältnissen vom Organismus in grösserer Menge gebildet und ausgeschieden wird.

V. Die pathologische Acetonurie.

Ueber die pathologische Acetonurie theile ich an dieser Stelle aus meinen Beobachtungen nur so viel mit, als für die Herstellung des Gesamtbildes der Acetonurie überhaupt nothwendig erscheint; das Detail, welches wohl vorwiegend das Interesse der Pathologen in Anspruch nehmen dürfte, werde ich an einem anderen Orte ausführlich darlegen.

Ausnahmslos wird im Harn eine bedeutend grössere Menge von Aceton als unter normalen Verhältnissen ausgeschieden bei hohem continuirlichen Fieber: febrile

Acetonurie. Die Menge Aceton, welche dabei im Harn auftritt, beträgt in der Regel mehrere Decigramme, die Menge des im Harn enthaltenen Acetons geht der Fieberhöhe annähernd parallel. Die Art der fieberhaften Krankheit sowie Complicationen sind ohne Einfluss.

Bei fieberlosen Affectionen ist die Acetonausscheidung nicht gesteigert, jedoch nicht ausnahmslos, wenn auch in der bei Weitem überwiegenden Mehrzahl der Fälle. Ausnahmen habe ich beobachtet bei einigen Fällen von Carcinom, bei Lyssa, bei der sogenannten Acetonaemie und bei gewissen Fällen von Diabetes mellitus. Bei der Zuckerharnruhr kann das Aceton in normaler oder in vermehrter Menge ausgeschieden werden, ohne dass sich diese Fälle klinisch von einander unterscheiden. In einigen seltenen Fällen von Diabetes lässt sich aus dem Harn sehr viel Aceton abdestilliren und gibt der Harn zugleich die Gerhardt'sche Eisenchloridreaction. Wie ich nächstens in dieser Zeitschrift ausführlicher nachzuweisen gedenke, rührt die Eisenchloridreaction von der Gegenwart von Acetessigsäure in dem Harn her und da diese bei der Destillation Aceton liefert, so erklärt sich der Acetonreichthum solchen Harns in einfacher Weise.

Die gesteigerte Acetonurie und die Eisenchloridreaction kommen aber nicht bloss bei gewissen Fällen von Diabetes neben einander vor, sondern auch bei anderen Krankheiten, wie bei Masern, Scharlach, Pneumonie, jedoch nur ausnahmsweise. Beide Erscheinungen mögen wohl in einem gewissen Zusammenhange stehen, aber gesteigerte Acetonurie und Auftreten von Acetessigsäure im Harn sind keineswegs identisch. Vielmehr gesellt sich die Acetessigsäure dem Aceton im Harn nur in selteneren Fällen hinzu.

Prag, 28. Juni 1882.