

Ueber physiologische und pathologische Lipacidurie ¹⁾.

Von

Dr. Rudolf von Jaksch,

Privatdocent, Assistent der I. med. Klinik in Wien.

(Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik des Professor Nothnagel.)
(Der Redaktion zugegangen am 22. Juli 1886.)

L. Proust ²⁾ und Thénard ³⁾ gaben an, dass sich im Harne Essigsäure vorfinde.

Berzelius ⁴⁾ bestritt diese Angaben und glaubte, dass im normalen Harne flüchtige Fettsäuren zwar vorkommen, dass es sich aber vorwiegend um das Auftreten von Butter-säure handelt.

O. Henry ⁵⁾ constatirte das Vorhandensein von Essig-säure im Harn bei acutem Gelenkrheumatismus.

¹⁾ Nach einem Vortrag, gehalten in der Section für interne Medicin, 58. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Strassburg, September 1885.

²⁾ L. Proust, Expériences sur l'urine, traduites de l'espagnol par Dibarrat (Annales de Historia natural, Mars 1800). Annales de Chimie, Bd. 36, S. 258, 1800.

³⁾ M. Thénard, Sur l'analyse de la sueur de l'acide qu'elle contient et sur les acides de l'urine et du lait. Annales de Chimie, Bd. 59, S. 262, 1806.

⁴⁾ Berzelius, Lehrbuch der Chemie, Bd. 9, S. 424, 1857.

⁵⁾ O. Henry, Examen de l'urine dans un cas de rhumatisme articulaire aigu. Arch. gén. de méd., Bd. 20, S. 135, 1829. Citirt nach Ch. Robin u. F. Verdeil, Traité de chimie anatomique, Bd. 3, S. 531.

J. Liebig¹⁾ konnte im frischen Menschenharn bei Destillation mit Oxalsäure keine Essigsäure auffinden; die Flüssigkeit, die er erhielt, roch im hohen Grade nach Harn, zeigte jedoch keine saure Reaction. Bei Anwendung von Schwefelsäure und Salzsäure erhielt er ein saures Destillat, das aus Salzsäure bestand; dagegen erhielt er aus grösseren Mengen gefaulten Harns (40—50 Pfund), den er mit verdünnter Schwefelsäure und Oxalsäure destillirte, so viel Essigsäure, dass viele Unzen essigsäures Bleioxyd daraus dargestellt werden konnten.

Eine Analyse der erhaltenen Substanz als Silbersalz bestätigte die Annahme, dass es sich um Essigsäure handelte. Er war der Ansicht, dass bei der «sauerer Gährung» des Harns aus dem Harnfarbstoff sich Essigsäure bilde; nach unseren gegenwärtigen Kenntnissen müssen wir wohl annehmen, dass, da eine saure Harngährung im Sinne Liebig's nicht existirt, die erhaltene Essigsäure nicht als Gährungsproduct anzusehen ist, sondern als Product der tiefgreifenden Zersetzungen, die jeder Harn durch die Einwirkung starker Mineralsäuren erleidet.

Ranke²⁾ fand grössere Mengen von Ameisensäure im Kaninchenharn nach Darreichung von 5 gr. Amygdalin per os.

Dugald Campbell³⁾ hat im Harn gesunder Personen durch Destillation Ameisensäure in kleinen Mengen nachweisen können.

J. Fonberg⁴⁾ beschäftigte sich mit dem Studium des vergohrenen diabetischen Harns und fand in demselben Buttersäure.

1) J. Liebig, Ueber die Constitution des Harns des Menschen und der fleischfressenden Thiere. Annalen der Chemie und Pharmacie, Bd. 50, S. 161, 1844.

2) Ranke, Ueber thierischen Stoffumsatz. Journal für praktische Chemie, Bd. 56, S. 1, 1852.

3) Dugald Campbell, Chem. Gaz., 1853, Aug., No. 269, und Edm. Journal, Bd. 60, S. 148; nach einem Referate in Canstatt's Jahresbericht, No. 1, S. 125, 1854.

4) J. Fonberg, Beobachtungen über den Harn und das Blut diabetischer Kranken. Annalen d. Chemie u. Pharmacie, Bd. 63, S. 61, 1847.

G. Städeler¹⁾ scheint gleichfalls bei seinen Untersuchungen auf flüchtige Fettsäuren im Kuhharn gestossen zu sein, hat jedoch diese Säuren nicht weiter berücksichtigt.

C. Neubauer²⁾ brachte dann die exacten Beweise, dass im vergohrenen diabetischen Harn Essigsäure sich vorfindet. Er hat sich weiter mit dem Vorkommen von den von Städeler im Kuhharn entdeckten interessanten flüchtigen Fettsäuren beschäftigt.

Für unsere Beobachtungen sind die Angaben von Neubauer insoferne von Wichtigkeit, weil er vor der Anwendung der Salzsäure oder Schwefelsäure zur Abscheidung der flüchtigen Säuren mit Recht warnt, indem er darauf hinweist, dass durch ein solches Vorgehen tiefgreifende Zersetzungen hervorgerufen werden können, denen die gefundenen Säuren ihren Ursprung verdanken.

Er destillirte desshalb mit Phosphorsäure, in einzelnen Versuchen auch mit Weinsteinsäure, und konnte so aus 15 Pfund mit Kalkhydrat behandelten und dann auf $\frac{1}{8}$ seines Volumens abgedampften Harns durch Destillation mit Phosphorsäure geringe Mengen Essigsäure nachweisen, welche er durch Bildung von Essigäther und ihr Verhalten gegen Schwefelsäure als solche erkannte; da jedoch Neubauer den Harn nicht ganz frisch in Arbeit genommen hatte, so glaubte er, dass die geringen Mengen Essigsäure, welche er fand, der Fäulniss des Harns ihren Ursprung verdanken.

Klinger³⁾ hat sich weiter mit den im vergohrenen diabetischen Harn vorhandenen flüchtigen Säuren beschäftigt und auf Grund von Natrium-, Baryt- und Silberbestimmungen der erhaltenen Salze es sehr wahrscheinlich gemacht, dass

1) G. Städeler, Ueber die flüchtigen Säuren des Harns. *Annalen der Chemie und Pharmacie*, Bd. 77, S. 17, 1851.

2) C. Neubauer, Ueber die flüchtige Säure, die sich bei der Gährung des diabetischen Harns bildet. *Annalen der Chemie und Pharmacie*, Bd. 97, S. 129, 1857.

3) A. Klinger, Ueber die Säuren des diabetischen Harns. *Annalen der Chemie und Pharmacie*, Bd. 106, S. 19, 1858.

nebst der Essigsäure auch Ameisensäure, Buttersäure und Propionsäure entsteht.

Buliginsky¹⁾ fand ferner nicht unbedeutende Mengen von Fettsäuren und zwar von Essigsäure und Ameisensäure im Kuhharn.

Jacubasch²⁾ untersuchte Harn von leukämischen Kranken auf das Vorkommen flüchtiger Säuren. Zu diesem Zwecke hat er den Harn mit verdünnter Schwefelsäure destillirt und zwar von 3000 ccm. 700 ccm. abdestillirt und das Destillat auf Ameisensäure und Essigsäure geprüft. Er hat in einem Falle von Leukämie bloss Essigsäure, in einem zweiten Essigsäure und Ameisensäure gefunden.

Salkowski³⁾ destillirte 35 Liter nativen Harn mit Weinsäure und konnte aus dieser Flüssigkeitsmenge 0,2230 gr. Barytsalz isoliren, welches er nach dem Ergebnisse einer Analyse (49,07% Baryum) als propionsauren Baryt anzusehen geneigt ist⁴⁾.

Thudichum⁵⁾ hat durch Destillation des mit Schwefelsäure versetzten Harns Ameisensäure und Essigsäure erhalten, welche er als Bleisalze analysirte. Die gesammten Bleisalze aus 11 Tagesmengen Harn eines gesunden Mannes entsprachen 8,59 gr. essigsaueren Blei oder 3,12 gr. Essigsäure, für den Tag 0,288 gr. Essigsäure, wovon nach Thudichum 0,05 gr. Ameisensäure gewesen sein mag.

Nach E. v. Gorup-Besanez⁶⁾ und Huppert⁷⁾ findet man bisweilen bei Typhus, Blattern und acuter gelber Leberatrophie Baldriansäure im Harn.

1) A. Buliginsky, Ueber Carbolsäure im Harn. Hoppe-Seyler's Medicinisch-chemische Untersuchungen, II. Heft, S. 240, 1866.

2) Jacubasch, Virchow's Archiv, Bd. 43, S. 196.

3) E. Salkowski, Beiträge zur Chemie des Harns. Archiv für Physiologie, II. Bd., 1869, S. 351.

4) Anmerkung: Propionsaurer Baryt verlangt 48,41% Baryum.

5) Thudichum, Journal of the chemical society, November 1870. Separatabdruck: Archiv für Physiologie, Bd. 15, Separatabdruck.

6) E. v. Gorup-Besanez, Anleitung zur qualitativen und quantitativen zoochemischen Analyse, 3. Auflage, 1871.

7) Huppert, Vogel-Neubauer, Analyse des Harns, 8. Aufl., 1881.

Wie aus diesen Litteraturangaben zu ersehen ist, sind die Kenntnisse über das Vorkommen von flüchtigen Fettsäuren im Urin sehr lückenhaft und es bedurfte neuer Untersuchungen, um diese Lücken etwas auszufüllen.

Ich wurde zu diesen Untersuchungen hingeleitet bei meinen Studien über die Bildung des Acetons im Organismus. Klinische, noch mehr aber physiologische Thatsachen liessen es, wie ich an einem anderen Orte¹⁾ ausführlich mitgetheilt habe, sehr unwahrscheinlich erscheinen, dass das Aceton, wie man bisher fast allgemein annahm, allein aus Kohlehydraten entstehe; hingegen zeigten sich ganz unverkennbar Beziehungen zwischen Eiweissaufnahme, Eiweisszerfall und Acetonbildung.

Ich habe mich zunächst mit den Zersetzungsproducten der Eiweisskörper, die man erhalten kann durch Einwirkung oxydirender Substanzen auf Eiweiss, beschäftigt, und will die Resultate dieser Untersuchungen, zu welchen ich ein Gemenge von Pepton und Albumosen, weiterhin Eieralbumin und Fibrin verwandte, kurz mittheilen. Durch eine Reihe von Analysen der erhaltenen sauren flüchtigen Oxydationsproducte als Natron- und Silbersalz habe ich mich zunächst überzeugt, dass in der That, wie Guckelberger²⁾ bereits vor einer Reihe von Jahren angegeben hat, eine Thatsache, die seither von vielen anderen Forschern bestätigt wurde, Fettsäuren unter solchen Umständen in bedeutenden Mengen gebildet werden, weiter dass unter solchen Verhältnissen geringe Mengen Aceton entstehen, welche ich nach der Siedepunktsbestimmung, dem Verhalten gegen schweflige Säure Alkalien etc. als solches erkannte.

Ich habe noch zu erwähnen, dass ich auf diese Weise aus Eiweiss eine nicht flüchtige stickstofffreie Säure erhielt.

1) Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin, Hirschwald, 1885.

2) Guckelberger. Annalen der Chemie u. Pharmacie, Bd. 61, S. 59, 1847.

die bei Einwirkung oxydirender Substanzen in Aceton und flüchtige Fettsäuren, vor Allem in Essigsäure zerfällt¹⁾).

Diese Beobachtungen bewogen mich die Hypothese aufzustellen, dass das Aceton, welches man unter den verschiedensten pathologischen Vorgängen, am constantesten beim Fieber, im Harn findet, vielleicht dem Zerfalle von Eiweiss seinen Ursprung verdankt, indem es durch Oxydationsprozesse im normalen und kranken Organismus aus Eiweisskörpern gebildet wird. War diese Hypothese richtig, oder sollte sie auch nur einen Schein von Wahrscheinlichkeit haben, so musste man, wenn auch nicht bei allen, so doch bei einigen Prozessen, welche mit Vermehrung der Acetonausscheidung einhergehen, grössere oder geringere Mengen flüchtiger Fettsäure im Harn finden; es musste also entsprechend der physiologischen Acetonurie eine physiologische Lipacidurie, wenn ich die Ausscheidung von Fettsäuren so bezeichnen darf, sich constatiren lassen; oder es mussten, wenn dies nicht der Fall war, im eiweissfreien Harn sich Substanzen finden, die analog den Eiweisskörpern bei Einwirken oxydirender Körper Fettsäuren liefern.

Durch diese Erwägungen sind die Fragen, welche zu beantworten waren, gegeben. Dieselben lauten:

1. Finden sich unter normalen Verhältnissen Fettsäuren im nativen Urin?

2. Kommen sie unter pathologischen Verhältnissen vielleicht in vermehrter Menge im nativen Harn vor?

3. Finden sich vielleicht im normalen Urin oder im Harn, der von kranken Individuen stammt, Körper, die bei Einwirkung oxydirender Substanzen, ähnlich den Eiweisskörpern, Fettsäuren liefern?

Was die Beantwortung dieser Fragen im Allgemeinen betrifft, so hatte man nur dann eine Aussicht auf eine erfolgreiche Lösung derselben, wenn es gelang, diese Körper aus

¹⁾ Mit weiteren Untersuchungen dieser Säure bin ich noch beschäftigt.

dem Harn rein zu gewinnen und ihre Anwesenheit durch analytische Methoden festzustellen, indem ja einzelne Angaben über das Vorkommen von Fettsäuren im Urin schon vorlagen, die jedoch immer wieder bekämpft wurden, da die Autoren nur mangelhafte oder gar keine analytische Beweise beibrachten. Es kam mir deshalb nicht so sehr darauf an zu bestimmen, welche Fettsäuren sich im Urin finden, sondern vorerst musste man versuchen, den Nachweis zu liefern, ob und unter welchen Verhältnissen Fettsäuren im Urin vorkommen. Weiterhin aber musste, um den Beweis zu erbringen, dass wirklich Fettsäuren als solche im Urin sich finden, jedes Vorgehen, welches eine tiefgreifendere Zersetzung des Urins herbeiführen konnte, vermieden werden; dergleichen mussten auch Operationen mit Substanzen webleiben, welche möglicherweise durch Einwirkung des heissen Harns Fettsäuren liefern konnten. Ich habe aus dem ersten Grunde die Schwefelsäure zur Untersuchung nicht verwendet; ich habe aus dem zweiten Grunde auch die Anwendung der Weinsäure, deren sich Salkowski zu diesem Zwecke bediente, vermieden, da dies eine Substanz ist, die relativ leicht und unter den verschiedensten Bedingungen Essigsäure und Ameisensäure liefern kann.

Ich will, bevor ich die oben gestellten drei Fragen beantworte, in kurzen Zügen mein Vorgehen beschreiben. Dasselbe zerfällt:

1. in die Operationen, um den qualitativen Nachweis von Fettsäuren zu liefern,
2. die Darstellung der Fettsäuren aus Harn,
3. den quantitativen Nachweis.

Eine Reihe von Versuchen, welche ich zu diesem Zwecke ausführte, mit normalem Harne dem essigsäure Salze beigefügt waren, zeigte, dass man aus solchem Harne mit nur geringen Verlusten alle Essigsäure gewinnen kann, wenn man dem Harn auf je 100 ccm. 5 ccm. einer Phosphorsäure von 1,275 Dichte hinzufügt. Ich bin deshalb bei allen meinen Versuchen so vorgegangen, dass ich im Verhältnisse zu der

Menge des Harns die entsprechende Menge Säure hinzufügte. Der Harn wurde im Destillationsapparate aufgeköcht und so lange destillirt, als das Destillat noch saure Reaction zeigte. Das Destillat wurde sorgfältig mit kohlensaurem Natron neutralisirt, die Flüssigkeit am Wasserbad zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit absolutem heissen Alcohol extrahirt, der Alcohol abgedampft oder abdestillirt; in dem Rückstand mussten sich die Fettsäuren als Natronsätze finden.

Eine Reihe von Vorversuchen, die ich mit normalen Harnen machte, zeigte, dass man erst aus relativ grossen Mengen Urins, 10 Liter und mehr, auf diese Weise Substanzen erhielt, die die weiter zu erwähnenden für die flüchtigen Fettsäuren charakteristischen Reactionen gaben, dass dagegen bei einer Reihe von Krankheitsprozessen schon in der 24-stündigen Harnmenge so bedeutende Mengen solcher Substanzen vorhanden sind, dass alle Reactionen positiv ausfielen.

Die erhaltenen Substanzen prüfte ich auf ihren Gehalt an Fettsäuren; zunächst wurde eine Probe der Substanz am Platinblech auf die Anwesenheit von organischen Substanzen geprüft, dann dieselbe in etwas Wasser gelöst, wobei Sorge getragen wurde, dass die Lösungen möglichst concentrirt waren, mit etwas Schwefelsäure und Alcohol versetzt, gekocht und stehen gelassen, um auf das Auftreten von Essigäthergeruch zu prüfen. Die weiteren Proben wurden, da mir immer nur geringe Mengen der Substanz zur Verfügung standen, nicht im Probirgläschen, sondern im Uhrsälchen ausgeführt und war eine Probe mit salpetersaurem Silber, eine zweite mit salpetersaurem Quecksilberoxyd, eine dritte mit Eisenchlorid versetzt. Entstand mit Probe I ein weisser Niederschlag, gab weiterhin Probe II einen weissen schüppigen Niederschlag, der im Ueberschuss der Fällungsmittel löslich war und nachdem beim Erwärmen in Form kleiner Krystalle ausfiel, trat weiterhin Rothfärbung bei Zusatz von Eisenchlorid auf, die beim Kochen schwand, indem in der Probe röthliche Flocken auftraten, so nahm ich die Anwesenheit von Essigsäure als erwiesen an; wurde der mit salpetersaurem Silber enthaltene Niederschlag rasch schwarz, oder trat so-

fort beim Erwärmen Ausscheidung von Silber auf, so schloss ich auf die Anwesenheit von Essigsäure und Ameisensäure.

Grössere Schwierigkeiten als der qualitative Nachweis machte es schon, die Fettsäuren aus dem Urin zu isoliren. Bei den relativ geringen Mengen von Fettsäuren, welche man erwarten konnte, musste das Vorgehen möglichst so gewählt werden, dass die Verluste an Substanz gering waren: es musste weiter aus demselben Grunde nach einer Reihe von Versuchen, die ich ausgeführt habe, von der wiederholten Destillation der flüchtigen, sauer reagirenden Substanzen, um sie zu reinigen, Abstand genommen werden, desgleichen führten die Versuche, die erhaltenen Substanzen durch fractionirte Krystallisation aus Wasser zu reinigen und zu trennen, nicht zum Ziele. Auch die zur Trennung der Essigsäure und Ameisensäure angewandten Operationen, als Kochen mit Silberoxyd, Quecksilberoxyd etc., erfüllten ihren Zweck nicht, da bei dieser Art des Vorgehens nicht nur Ameisensäure, sondern, wie ich mich überzeugen konnte, auch andere Fettsäuren, insbesondere Essigsäure zerstört wurden.

Ich habe schliesslich durch folgendes Vorgehen gute Resultate erzielt, d. h. für analytische Bestimmungen brauchbare reine Substanz erhalten. Zunächst ging ich genau so vor, wie ich es bei dem qualitativen Nachweis von Fettsäuren beschrieben habe, der alcoholische Extract wurde jedoch nicht zur Trockene eingedampft, sondern am Wasserbad möglichst concentrirt: gewöhnlich nahm die Flüssigkeit, welche früher farblos war, eine leichte gelbliche Färbung an: diese concentrirte alcoholische Lösung wurde noch heiss mit Aether gefällt: es bildeten sich dann je nach der Menge der in der Lösung enthaltenen fettsauren Natronsalze mehr oder mindere mächtige weisse wolkige Trübungen, nach wenigen Minuten Niederschläge, die sofort nach ihrem Entstehen unter dem Mikroskop betrachtet, amorph waren, jedoch nach wenigen Minuten in ein Gewirre von verschieden gestalteten, theils grösseren theils kleineren meist in Nadelform auftretenden Krystallen sich umwandelten. Der so erhaltene Niederschlag wurde durch ein aschefreies Filter abfiltrirt und mit wenig

Aether gewaschen und zuerst an der Luft, dann im Vacuum getrocknet; meist erhielt ich durch ein solches Vorgehen schon bei der I. Fällung absolute weisse, ihrem Ansehen nach an essigsäures Natron erinnernde Krystalle; war dies nicht der Fall, so wurde die Substanz nach dem Trocknen wieder in wenig heissem Alkohol gelöst und das oben geschilderte Vorgehen wiederholt. Würden bei Verarbeitung eines Harns oder auch grösserer Harnmengen nur wenige Fettsäuren erhalten, so suchte ich nach dem Verhalten gegen die bekannten Reagentien, desgleichen durch Analyse der Substanz als Natron- und Silbersalz zu bestimmen, um welche Fettsäuren es sich handelt. Zeigte sich dann bei dieser Untersuchung dass Benzoesäure mit übergegangen war, so wurde diese in folgender Weise entfernt: Das Salz wurde in wenig Wasser gelöst, mit Phosphorsäure versetzt; der nun entstandene Niederschlag, welcher aus Benzoesäure bestand, abfiltrirt, das Filtrat mit kohlensaurem Natron neutralisirt, zur Trockene eingedampft und mit Alcohol wiederholt extrahirt. Diese Prozedur wurde so oft wiederholt, bis in möglichst concentrirter wässriger Lösung bei Zusatz von Schwefelsäure, kein Niederschlag von Benzoesäure auftrat. War die Menge des erhaltenen Niederschlages sehr bedeutend, so habe ich durch Waschen des Niederschlages zunächst mit Aether, dann mit kaltem und heissem Alcohol die Salze zu trennen versucht. Jede der erhaltenen Fractionen wurde in der oben beschriebenen Weise weiter verarbeitet und als Natronsalz und Silbersalz analysirt.

Was die Ueberführung der Natronsalze in Silbersalze betrifft, so hat mir folgendes Vorgehen die besten Resultate geliefert; die erhaltene Menge Natronsalzes wurde in möglichst concentrirter Lösung mit der berechneten Menge salpetersauren Silbers gleichfalls in möglichst concentrirter Lösung versetzt, der entstandene Niederschlag auf ein aschetreies Filter gebracht und mit wenig kaltem Wasser nachgespült; dann wurde der Niederschlag sammt dem Filter in wenig kochendes Wasser gebracht, wobei bei Anwesenheit von ameisensaurem Silber starke Reduction, also die

Bildung eines schwarzen Niederschlages, Metallspiegel etc. auftrat; nach dem Aufkochen wurde die Flüssigkeit filtrirt und das Filtrat dann neuerdings in derselben Weise behandelt. Diese Operation muss sehr häufig wiederholt werden, mindestens 20—24 mal, bis das Filtrat absolut wasserklar abläuft, wobei bei Anwesenheit von Silbersalzen der flüchtigen Fettsäuren dieselben sofort oder nach kurzer Zeit als weisse krystallinische Niederschläge auftreten, während die Ameisensäuren Salze dabei zerstört werden. Die Differenz zwischen den erhaltenen Mengen Silbersalzes und der auf essigsaures Natron berechneten zu erwartenden Mengen, gab mir ungefähr an, wie viel Ameisensäure vorhanden war. Nach 24—48 Stunden wurden diese absolut weissen Niederschläge abfiltrirt am aschefreien Filter mit wenig Aether gewaschen, im Vacuum getrocknet und zur Analyse verwendet.

Falls dieses Vorgehen gute Resultate geben soll, muss man einen Ueberschuss von kohlensaurem Natron bei Eindampfen des Destillats möglichst vermeiden, indem die Anwesenheit auch von Spuren von kohlensaurem Natron im Alcoholextract allen weiteren Proceduren störend entgegentritt.

Zur quantitativen Bestimmung der im Harn enthaltenen Fettsäuren bin ich auf zweierlei Weise vorgegangen; in einer Reihe der Versuche wurden die durch das eben beschriebene Vorgehen erhaltenen Natronsalze wiederholt aus heissem Alcohol umkrystallisirt, auf einem gewogenen Filter gesammelt, und das Filtrat solange mit Aether behandelt, als es noch eine Fällung gab und die erhaltenen Fettsäuren auf ein Filter gebracht, im Vacuum getrocknet und gewogen.

In einer zweiten Versuchsreihe habe ich die durch Destillation des Harns mit Phosphorsäure erhaltenen Säuren mit Kalilauge unter Zusatz von Lackmustinktur titrirt und die Menge der Säuren quantitativ bestimmt. Es zeigte sich, dass das erste Vorgehen, obwohl umständlicher, genauere und bessere Resultate lieferte.

Was zunächst das Vorkommen von Fettsäuren im normalen, nativen Harn betrifft, so findet man in der 24-stündigen Harnmenge eines gesunden Mannes Spuren vor, die sich der quantitativen Bestimmung entziehen, bis 8—9 Milligramm in der Tagesmenge. Doch will ich erwähnen, dass nach einer Reihe von Versuchen, die ich mit Harn ausgeführt habe, der von normalen Individuen stammte, die Ausscheidung der Fettsäuren unter physiologischen Verhältnissen sehr wesentlichen Schwankungen unterliegt und, wie es scheint, abhängig ist von der Nahrung.

Nach dem Ausfall der für Fettsäuren charakteristischen Proben unterliegt es gar keinem Zweifel, dass unter diesen Verhältnissen im nativen Harn sich Ameisensäure und Essigsäure findet. Diese Angaben werden auch durch folgende Natriumbestimmungen bestätigt: Aus 25 Liter normalem Menschenharn wurden fettsaure Salze erhalten, welche, wie ein Gemenge von ameisensaurem und essigsaurem Natron sich verhielten.

I. 0,1423 gr. Natronsalz lieferte 0,0355 gr. $\text{Na}_2\text{SO}_4 = 0,043943 \text{ Na} = 30,84\% \text{ Na}$.

In einem weiteren Versuche wurden aus 9 Liter normalem Harn gleichfalls fettsaure Salze erhalten.

II. 0,0417 gr. Natronsalz lieferte 0,0357 gr. $\text{Na}_2\text{SO}_4 = 0,0115648 \text{ Na} = 27,73\% \text{ Na}$.

Ameisensaures Natron verlangt 33,82% Na, essigsaures Natron 28,04% Na; es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass im I. Falle es sich um Essigsäure und Ameisensäure, im II. um Essigsäure allein gehandelt hat.

Ausser diesen geringen Mengen Fettsäuren, welche im nativen normalen Harn enthalten sind, kann man aber aus jedem normalen Harn durch Einwirkung von oxydirenden Substanzen auf denselben relativ grosse Mengen von Fettsäuren erhalten. Die erhaltene Menge derselben ist abhängig von den zur Oxydation verwandten Reagentien. So werden durch Kochen des Harns mit Eisenchloridlösung nur geringe Mengen flüchtiger Säuren erhalten; auch Kochen des Harns mit einer Lösung von ziemlich concentrirter Schwefelsäure ergibt eine relativ

geringe Ausbeute. Dagegen ergab die Anwendung einer Mischung von verdünnter Schwefelsäure und doppelchromsauren Kali ein sehr gutes Resultat.

Eine Reihe von zu diesem Zwecke angestellten Versuchen hat gezeigt, dass man die grössten Ausbeuten an Fettsäuren erhält, wenn man zu je 100 ccm. normalem Harn 46—50 ccm. einer Lösung von 40 gr. Kaliumbichromat und 55 gr. concentrirter Schwefelsäure in 300 gr. Wasser hinzufügt.

Die Mengen Fettsäuren, die ich aus solchen Harnen erhielt, schwankt zwischen 0,9—1,5 gr. als Natronsalz gewogen aus der Tagesmenge Harn. Die Lösungen dieser Salze verhielten sich wie Essigsäureverbindungen, denen geringe Mengen Ameisensäure beigelegt waren. Sie hatten also die Eigenschaft, mit Eisenchlorid versetzt sich blutroth zu färben, gaben mit salpetersaurem Silber einen weissen Niederschlag, der sich schon an der Luft rasch schwärzte u. s. w. Durch die Bestimmung des Natriumgehaltes einer Fraction dieser Substanzen, die sich wie essigsaures Natron verhielt, erhielt ich Zahlen, welche dem essigsäuren Natron entsprachen. Es lieferten 0,3301 gr. Natronsalz $0,2847 \text{ Na}_2\text{SO}_4 = 0,09222676 \text{ Na} = 27,93\% \text{ Natrium}$, während essigsaures Natron 28,04% Na verlangt.

Eine weitere Reihe von Untersuchungen hat gezeigt, dass bestimmt auch Ameisensäure, höchst wahrscheinlich auch Buttersäure und vielleicht Propionsäure vorhanden ist, wie sich aus folgenden Natriumbestimmungen ergibt, wobei die erhaltenen fettsauren Salze durch das oben erwähnte Vorgehen getrennt wurden.

Die Natriumbestimmungen mit den Salzen der I. in Aether leicht löslichen Fraction ergaben:

I. 0,3238 gr. Natronsalz lieferte 0,2987 gr. $\text{Na}_2\text{SO}_4 = 0,0967619 \text{ gr. Na} = 29,88\% \text{ Na}$.

II. 0,2793 gr. Natronsalz lieferte 0,2582 gr. $\text{Na}_2\text{SO}_4 = 0,0833324 \text{ gr. Na} = 29,83\% \text{ Na}$.

Diese Zahlen sprechen dafür, dass wir es mit einem Gemenge von essigsäuren und ameisensäuren Salzen zu thun hatten.

Die Bestimmungen mit den Natronsalzen der II. Fraction ergaben folgende Zahlen:

- I. 0,2332 gr. Natronsalz lieferte 0,2086 gr. $\text{Na}_2\text{SO}_4 = 0,0675746$ gr. Na
= 28,97 % Na.
- II. 0,4877 gr. Natronsalz lieferte 0,4268 gr. $\text{Na}_2\text{SO}_4 = 0,1382591$ gr. Na
28,34 % Na.

Auch hier handelte es sich um Gemenge von Essigsäure und Ameisensäure mit Vorwiegen der ersten Substanz.

Die Natronbestimmungen mit den Salzen der III. Fraction ergaben folgende Zahlen:

- I. 0,1579 gr. Natronsalz lieferte 0,1325 gr. $\text{Na}_2\text{SO}_4 = 0,0429225$ gr. Na
= 27,18 % Na.
- II. 0,2214 gr. Natronsalz lieferte 0,1856 gr. $\text{Na}_2\text{SO}_4 = 0,0601236$ gr. Na
= 27,15 % Na.

Diese Zahlen sprechen am meisten für essigsaures Natron, dem vielleicht Säuren von niederem Na-Gehalt, also Buttersäure oder Propionsäure, beigemischt waren.

Es kann demnach keinem Zweifel unterliegen, dass im eiweissfreien Harn ein Körper sich vorfindet, der bei Behandlung mit oxydirenden Substanzen Fettsäuren liefert.

Dieser Körper jedoch findet sich nicht bloss im Harn, sondern auch in dem unter Vermeidung aller tiefgreifende Zersetzungsprozesse hervorrufenden Agentien von Eiweiss befreiten Thierblute, weiter in den Transsudaten und Exsudaten.

Bezüglich der Natur dieses Körpers möchte ich Folgendes hier anführen.

Seine Isolirung aus dem Harn unterliegt grossen Schwierigkeiten, dagegen gelang es mir, aus Transsudaten eine Substanz zu isoliren, welche bei Behandlung mit Oxydationsmitteln Fettsäuren lieferte; dieselbe hatte eine harzartige Beschaffenheit und einen an Ichtyol mahnenden Geruch, sie war leicht löslich in Wasser, schwerer löslich in Alcohol und Aether. Der Körper enthält Stickstoff, gab jedoch keine der Eiweissreactionen und reducirte Kupferhydroxyd in alkalischer Lösung auch nach Behandlung mit Säure nicht.

Die erste Frage wäre hiermit beantwortet. Im normalen menschlichen Harn finden sich geringe Mengen Fettsäuren und zwar Ameisensäure und Essigsäure. Durch Behandeln des Harns mit oxydirenden Substanzen kann man aus der Tagesmenge Harn 1 gr. fettsaure Salze und mehr erhalten, die vorwiegend aus Ameisensäure und Essigsäure bestehen, dem jedoch auch noch andere flüchtige Fettsäuren, so vor Allem Buttersäure und vielleicht Propionsäure beigemischt sind.

Ich gehe nun zur Beantwortung der zweiten Frage über: Finden sich unter pathologischen Verhältnissen Fettsäuren in grösserer Menge im nativen Urin?

Zunächst habe ich eine grössere Anzahl von Harnen untersucht, die von Kranken stammten, die an intensivem Fieber litten; es ergab sich, dass man nach dem oben beschriebenen Vorgehen schon aus der 24stündigen Harnmenge ziemlich bedeutende Quantitäten Fettsäuren gewinnen kann.

Ich habe zunächst eine grössere Menge Fieberharn, circa 12 Liter, in der oben besprochenen Weise auf Fettsäuren verarbeitet und die erhaltenen Fettsäuren der Analyse unterworfen; die erhaltenen Natronsalze gaben sämtliche Reactionen des essigsauren Natrons, reducirten jedoch Silberlösung bereits in der Kälte.

Die Natriumbestimmungen ergaben folgende Resultate:
 0,2107 gr. Natronsalz lieferten $0.1788 \text{ Na}_2\text{SO}_4 = 0.0579211 \text{ Na} = 27,49\% \text{ Na}$; essigsaures Natron verlangt $28,05\% \text{ Na}$.
 0,1529 gr. Silbersalz lieferten $0,0962 \text{ gr.} = 63,57\% \text{ Ag}$; essigsaures Silber verlangt $64,67\%$.

Eine weitere Silberbestimmung, die mit aus anderen Fieberharnen gewonnenen Fettsäuren ausgeführt wurde, ergab:
 0,1353 gr. Silbersalz lieferten $0,0877 \text{ Ag} = 64,81\% \text{ Ag}$.

Ich glaube, dass diese Zahlen genügende Anhaltspunkte geben, dass wirklich essigsaure Salze vorhanden waren. Man könnte gegen die Annahme noch immer den Vorwurf erheben, dass die erhaltenen Fettsäuren nicht von einem

Fälle stammen, sondern aus einem Gemenge verschiedener Urine. Um diesen Einwurf zu entkräften, habe ich 5½ Liter ganz frischen Urin, der von einer Frau stammte, die an Typhus litt, und der der Patientin, um Verunreinigung mit Vaginalsecret auszuschliessen, mit dem Katheter entnommen wurde, der oben beschriebenen Verarbeitung unterzogen und daraus Natronsalze erhalten, die sich genau so verhielten, wie essigsäures Natron, dem geringe Mengen Ameisensäures Salz beigefügt ist.

0.1384 gr. Natronsalz lieferten $0.1187 \text{ Na}_2\text{SO}_4 = 0.03845211 \text{ gr. Na} = 27.78\%$.

Ich habe ferner in einem zweiten Falle von Typhus den Harn gesammelt und die Fettsäuren isolirt. Die daraus dargestellten Silbersalze enthielten:

I. 0.3006 gr. Silbersalz lieferten 0.1938 gr. Ag = 64.43% Ag.

II. 0.2169 gr. Silbersalz lieferten 0.1392 gr. Ag = 64.17% Ag.

Es kann darnach keinem Zweifel unterliegen, dass es sich wirklich um Essigsäure gehandelt hat.

Aus einer weiteren Reihe von Versuchen ergab sich, dass zwar Fettsäuren in vermehrter Menge stets ausgeschieden werden, dass jedoch ausser Essigsäure auch andere Glieder der Fettsäurenreihe nicht zu fehlen scheinen. So habe ich aus 8 Liter von verschiedenen Kranken stammenden Harnen Fettsäuren erhalten, die sich nach dem chemischen Verhalten wie ein Gemenge von Essigsäure und Buttersäure verhielten; besonders bei Zusatz von Schwefelsäure trat der Buttersäuregeruch deutlich hervor.

Die Resultate der Analysen gaben für ein Gemenge von Essigsäure und Buttersäure stimmende Zahlen. So lieferten: 0.1142 gr. Natronsalz $0.0882 \text{ gr. Na}_2\text{SO}_4 = 0.0285728 \text{ Na} = 25.01\%$ Na; essigsäures Natron verlangt 28.04% Na, buttersäures Natron verlangt 20.96% Na.

Aus einer Reihe weiterer durch Analysen bekräftigter Untersuchungen, die ich hier nicht einzeln auführen will, ergab sich, dass im Fieberharn vorwiegend Essigsäure auftritt mit Beimengen geringer Menge Ameisensäure

und Buttersäure, dass aber bei anderen Prozessen, vor Allem bei Diabetes, auch andere flüchtige Fettsäuren, vor Allem Propionsäure, sich finden können¹⁾.

Es lag mir nun weiter die Aufgabe ob, zu entscheiden: 1. wie gross die Menge der innerhalb 24 Stunden ausgeschiedenen Fettsäuren ist; 2. an einem möglichst grossen Materiale den Nachweis zu liefern, dass die Fettsäuren constant vermehrt sind.

Eine Reihe von Versuchen, die meist nach der erstgeschilderten Methode durch Wägung ausgeführt wurden, hat ergeben, dass im Durchschnitts bei hohem continuirlichen Fieber 0.06 gr. Fettsäuren in der 24stündigen Harnmenge sich vorfinden; doch sind diese Zahlen noch nicht als definitiv feststehende anzusehen, da ich auf Grund eines grossen Beobachtungsmaterials die Ueberzeugung gewonnen habe, dass gerade die Menge der beim Fieber ausgeschiedenen fettsauren Salze grossen Schwankungen unterliegt.

Was die zweite Frage betrifft, ob die flüchtigen Fettsäuren im Fieber constant vermehrt sind, so stützen sich meine Beobachtungen auf 170 verschiedene Fälle mit circa 210 Einzeluntersuchungen. Unter diesen Fällen finden sich fast alle bei uns vorkommenden acuten Krankheiten, als: Unterleibstyphus, Scharlach, Masern, Pneumonien, Erysipele, acuter Gelenkrheumatismus etc.; fast regelmässig konnte ich aus der 24stündigen Harnmenge durch das früher angegebene Vorgehen so viel Fettsäuren gewinnen, dass alle für ein Gemenge von Essigsäure und Ameisensäure sprechenden Proben ein unbedingt positives Resultat ergaben, während in einer Reihe von nicht mit Fieber einhergehenden Prozessen, als Tabes dorsalis, Gehirntumoren etc., nur Spuren von Fettsäuren gefunden wurden, so dass nur eine oder die andere der oben erwähnten Proben ein positives Resultat ergab.

Weitere Beobachtungen über die febrile Lipacidurie werde ich demnächst an einem anderen Orte veröffentlichen.

¹⁾ Siehe Zeitschrift für klinische Medicin, 11. Bd., S. 306, 1886.

Bei weiteren Untersuchungen über das Vorkommen von flüchtigen Säuren im Urin machte ich noch eine Reihe positiver Befunde, die ich hier kurz mittheilen will. So kann ich auf Grund von 6 Fällen von Leukämie die Angaben von Jacobasch¹⁾ bestätigen, dass bei diesem Prozess flüchtige Fettsäuren im Urin sich finden. Doch ist, wie ich glaube, das Vorkommen von Fettsäuren in vermehrter Menge nicht constant, wenigstens habe ich bei 2 Fällen von Leukämie nichts dergleichen constatiren können.

Negativ war auch das Ergebniss in Bezug auf die Vermehrung der Fettsäuren in 7 Fällen von Diabetes, wo natürlich der ganze frische diabetische Harn der Untersuchung unterzogen wurde, während in einem 8. Falle aus einem solchen Harne Fettsäuren und zwar Essigsäure und Propionsäure isolirt²⁾ werden konnten.

Weiter wurden Fettsäuren in bedeutender Menge gefunden bei Affectionen, welche die Leber betrafen, und zwar gehen vornehmlich jene Leberaffectionen mit einer bedeutenden Lipacidurie einher, welche mit Destruction des Leberparenchyms verbunden sind, während z. B. die Stauungsleber, der catarrhalische Icterus etc. keine oder nur eine geringe Vermehrung der Ausscheidung flüchtiger Fettsäuren zeigen.

Meine Beobachtungen stützen sich in dieser Hinsicht auf 22 Fälle. Ich kann eine Reihe derselben auch durch analytische Daten belegen.

Sehr bedeutende Mengen Fettsäuren, die ich aber nicht quantitativ bestimmt habe, fand ich bei einem Falle von hypertrophischer Lebercirrhose. In beiden Fällen traten sämmtliche für ein Gemenge von ameisensauren und essigsauren Salzen charakteristische Proben positiv auf und das mikroskopische Bild entsprach genau dem essigsauren Natron.

In einem Falle von Lebersyphilis, den ich bloss einmal zu untersuchen Gelegenheit hatte, fand ich in 1100 ccm.

1) Jacobasch, l. c.

2) Zeitschrift f. klin. Med., Bd. 11, 1 c., 1886.

Harn 0,023 gr. Natronsalz fetter Säuren, die sich nach den Reactionen wie ein Gemenge von Essigsäure und Ameisensäure verhielten.

Aus 600 cbcm. Urin, der von einem an Hepatitis chronica leidenden Manne stammte, erhielt ich 0,04 gr. Natronsalz, das sich wie ein Gemenge von Ameisensäure und Essigsäure verhielt.

In einem Falle von primärem Carcinom des Magens und secundärem Carcinom der Leber konnte ich aus der Tagesmenge Harn 0,397 gr. fettsaure Salze isoliren, die aus einem Gemenge von Ameisensäure und Essigsäure bestanden.

Ein Fall von schwerer Gallensteincolik mit Erscheinungen von multiplen Gallengangsabscessen und bereits beginnender Schrumpfung der Leber lieferte aus 10 Litern Harn $3\frac{1}{2}$ gr. fettsaure Salze.

In einem sechsten Falle handelte es sich um Lebersyphilis. Die Diagnose wurde durch die Section bestätigt. Es wurden aus circa 3 Liter Harn 0,1 gr. fettsaure Natronsalze erhalten, die sich wie ein Gemenge von essigsäurem und ameisensäurem Salze verhielten. 0,1 gr. Natronsalz lieferte 0,0783 gr. Silbersalz, das bei der Verbrennung 0,0418 gr. Ag = 53,24 % Ag lieferte. Nach dem Resultate der Analyse hat es sich hier wieder um ein Gemenge verschiedener Fettsäuren nebst Essigsäure und Ameisensäure gehandelt; die mir zur Verfügung stehende Menge Natronsalzes war jedoch zu gering, um auch nur den Versuch zu machen, die Säuren zu trennen. Soweit man aus einer Analyse etwas schliessen darf, steht diese Zahl am nächsten dem valeriansäuren Silber, das 51,67 % Silber verlangt. Es wäre übrigens das Auftreten von Valeriansäure bei Lebersyphilis um so weniger auffallend, als einzelne Angaben vorliegen, die besagen, dass bei acuter Leberatrophie¹⁾ Valeriansäure sich im Harn vorfindet.

¹⁾ Siehe Gorup-Besanez und Huppert, l. c.

Aus 8 Litern Urin, der von einer Frau stammte, die an einem primären Magencarcinom und secundären Carcinom der Leber litt, erhielt ich $1\frac{1}{2}$ gr. Natronsalze, anscheinend ein Gemenge von Ameisensäure und Essigsäure. 0,22 gr. Natronsalz lieferten mit der bezeichneten Menge salpetersauren Silbers versetzt, 0,0756 gr. eines Salzes, das 0,0486 gr. metallisches Silber lieferte, folglich 64,28% Silber enthielt, während essigsaures Silber 64,67% metallisches Silber verlangt; es kann demnach keinem Zweifel unterliegen, dass wirklich essigsaures Silber vorhanden war; nun entsprechen 0,0756 gr. essigsauren Silber 0,0371 gr. essigsaurem Natron, folglich waren in dem Gemenge ungefähr 0,1839 gr. ameisensaures Natron und 0,0371 gr. essigsaures Natron enthalten. Ich sage ungefähr, weil die für die Menge ameisensauren Natrons berechnete Zahl bestimmt zu hoch ist, die für essigsaures Natron zu niedrig, da man sowohl beim Ausfällen Verluste erleidet, und bei Kochen des Silbersalzes nicht nur die ameisensauren, sondern auch die essigsauren Salze zersetzt werden.

In einem weiteren Falle, der eine Frau betraf, mit einem primären Carcinom des Pankreas und einem secundären Carcinom der Leber, konnte ich aus 12 Liter Harn $3\frac{1}{2}$ gr. fettsaure Salze gewinnen, die sich nach dem mikroskopischen Verhalten wie reines essigsaures Natron verhielten, dem aber anscheinend nach dem chemischen Verhalten (geringe Reduction) nur wenig ameisensaures Natron beigemischt war. 0,6492 gr. Natronsalz lieferten $0,555 \text{ gr. Na}_2\text{SO}_4 = 0,1799507 \text{ Na} = 27,71\% \text{ Na}$, während essigsaures Natron 28,04% verlangt. Es war demnach essigsaures Natron bestimmt vorhanden.

Ich glaube, wenn ich das soeben gesagte zusammenfasse, dass auf Grund meiner Beobachtungen, das Bestehen einer hepatogenen Lipacidurie gesichert ist. Das Auftreten von Fettsäuren bei Lebererkrankungen ist auch von einem anderen Gesichtspunkte von Interesse.

Minkowski¹⁾ zeigte, dass nach Exstirpation der Leber bei Gänsen die Harnsäureausfuhr sehr rasch sinkt, dagegen

1) Minkowski, Centralblatt für medic. Wissenschaften. 1885, No. 2.

Milchsäure in grosser Menge im Urin auftritt; aus einer Reihe klinischer Beobachtungen, die meines Wissens zuerst von Charcot ausgeführt wurden, wissen wir ferner, dass die Harnstoffausscheidung bei Leberaffectionen, die das Parenchym der Leber treffen, rasch sinkt.

Schröder¹⁾ hat in seiner berühmten Arbeit über die Harnstoffbildung in der Leber uns den Schlüssel zur Erklärung dieser von vielen Seiten bestrittenen klinischen Beobachtungen Charcot's und anderer Forscher gegeben, indem er auf Grund exakter Methoden nachwies, dass in der That in der Leber der Sitz der Harnstoffbildung zu suchen sei.

Die oben erwähnten Beobachtungen nun von Minkowski, die physiologischen Arbeiten von Schröder und die klinischen Erfahrungen von Charcot, weiterhin das Vorkommen von Fettsäuren in bedeutender Menge bei Leberaffectionen weisen darauf hin, dass wie bei den Gänsen nahe Beziehungen bestehen zwischen Harnsäurebildung und der Ausscheidung von organischen Säuren, in dem Sinne, dass mit Sinken der Harnsäureausscheidung, stickstofffreie organische Säuren ausgeschieden werden, ähnliche Beziehungen auch zwischen Harnstoffbildung in der Leber und dem Auftreten von flüchtigen Fettsäuren bestehen im menschlichen Organismus, indem mit Sinken der Harnstoffausscheidung Fettsäuren in bedeutender Menge auftreten.

Ich kann demnach auf Grund meiner Beobachtungen auch die zweite Frage bejahen und sagen: Unter pathologischen Verhältnissen treten Fettsäuren in vermehrter Menge im Urin auf und zwar beträgt dieselbe 6—10 Centigramm in der Tagesmenge bei der fibrilen Lipacidurie, 10 Centigramm und darüber bei der hepatogenen Lipacidurie.

¹⁾ Schröder, Archiv f. experimentelle Pathologie u. Pharmakologie, Bd. 15, S. 375, 1882.

Eine Reihe von Versuchen, die ich wieder in der Weise ausführte, dass ich nach Entfernung der im nativen Fieberharn enthaltenen flüchtigen Säuren den Harn der Einwirkung oxydirender Substanzen unterwarf ergab, dass unter solchen Verhältnissen auch aus pathologischen Harnen grosse Mengen Fettsäuren gewonnen werden können. Gestützt auf 10 Natriumbestimmungen und 5 Silberbestimmungen, kann ich mit Sicherheit angeben, dass in den oxydirenden Fieberharnen sich Ameisensäure, Essigsäure, Buttersäure und wohl auch Propionsäure vorfinden. So lieferten:

- I. 0,1130 gr. Natronsalz der I. Fraction 0,1018 gr. $\text{Na}_2\text{SO}_4 = 0,03297745$ Na = 29,18 % Na.
 II. 0,1284 gr. Natronsalz: 0,1148 gr. $\text{Na}_2\text{SO}_4 = 0,03718873$ Na = 28,94 % Na.
 III. 0,1823 gr. Natronsalz: 0,1600 gr. $\text{Na}_2\text{SO}_4 = 0,05183$ Na = 28,43 % Na.
 IV. 0,1199 gr. Natronsalz: 0,1051 gr. $\text{Na}_2\text{SO}_4 = 0,0340464$ Na = 28,39 % Na.

Ameisensaures Natron verlangt: 33,82 % Na.

Essigsaures Natron verlangt: 28,04 % Na.

Es handelte sich also um ein Gemenge von Ameisensäure und essigsaurem Natron.

- V. 0,5343 gr. Natronsalz der II. Fraction lieferten 0,4556 gr. $\text{Na}_2\text{SO}_4 = 0,147588$ Na = 27,62 % Na.
 VI. 0,5153 gr. Natronsalz lieferten 0,4388 gr. $\text{Na}_2\text{SO}_4 = 0,142147$ Na = 27,58 % Na.

Diese Zahlen stimmen am besten für essigsaures Natron, das 28,04 % Na verlangt.

- VII. 0,2938 gr. Natronsalz lieferten 0,2388 gr. $\text{Na}_2\text{SO}_4 = 0,0773577$ Na = 26,33 % Na.
 VIII. 0,6857 gr. Natronsalz der III. Fraction lieferten 0,5556 gr. $\text{Na}_2\text{SO}_4 = 0,179983$ Na = 26,24 % Na.

Gegen die bekannten Reagentien verhielt sich diese Fraction wie ein Gemenge von Essigsäure und Buttersäure oder Propionsäure, wofür auch die Analysen sprechen.

Propionsaures Natron verlangt 23,94 % Na.

IX. 0,1744 gr. Natronsalz der IV. Fraction lieferten 0,1162 gr. Na_2SO_4
 $= 0,03778309 \text{ Na} = 21,08\% \text{ Na}$.

X. 0,1895 gr. Natronsalz lieferten 0,1196 gr. $\text{Na}_2\text{SO}_4 = 0,0387436 \text{ Na}$
 $20,45\% \text{ Na}$.

Dem chemischen Verhalten nach erwies sich diese Fraction als aus Buttersäure bestehend; die mitgetheilten Analysen stehen damit im Einklang, denn buttersaures Natrium verlangt 20,90% Na.

Resultat der Analysen der Silbersalze:

I. 0,1754 gr. Silbersalz der II. Fraction lieferten 0,1127 gr. Ag
 $64,25\% \text{ Ag}$

II. 0,2378 gr. Silbersalz der II. Fraction lieferte 0,1529 gr. Ag
 $64,29\% \text{ Ag}$.

Essigsaurer Silber verlangt 64,67% Ag.

III. 0,1471 gr. Silbersalz der III. Fraction lieferten 0,09230 gr. Ag
 $62,74\% \text{ Ag}$.

IV. 0,1663 gr. Silbersalz lieferten 0,1044 gr. Ag = 62,77% Ag.

Essigsaurer Silber verlangt 64,67% Ag.

Propionsaurer Silber verlangt 59,64% Ag.

Buttersaurer Silber verlangt 55,38% Ag.

Es bekräftigen diese Silberbestimmungen die Ansicht, dass diese Fraction aus einem Gemenge verschiedener Fettsäuren und zwar wahrscheinlich von Essigsäure, Propionsäure und Buttersäure bestand.

Was die Menge der aus Fieberharnen durch oxydirende Substanzen gewonnenen Fettsäuren betrifft, so hat sich merkwürdiger Weise gezeigt, dass man aus dem gleichen Quantum Fieberharn nicht mehr Fettsäuren gewinnen kann, als aus den gleichen Mengen normalem Harn; ich erhielt wie im normalen Harn Mengen von 0,9—1,5 gr. in der Tagesmenge.

Es ist daraus wohl gestattet den Schluss zu ziehen, dass die Substanz, welche bei der Oxydation die Fettsäuren liefert, sowohl in normalen als pathologischen Harnen in gleicher Menge vorhanden ist. Hervorheben muss ich noch, dass die Fieberharnen nur dann zu den Versuchen verwendet wurden, wenn sie sich vollständig frei von Eiweiss erwiesen.

Durch einen Versuch mit einem Harn eines Leberkranken, der gleichfalls sehr bedeutende Mengen Fettsäuren ausschied, wurden die bezüglich der normalen Harn und der Harn von Fiebernden gemachten Erfahrungen bestätigt; auch da fand ich nach der Oxydation ungefähr die gleichen Mengen Fettsäuren, wie im normalen und Fieberharn.

Ich kann nach dem Resultate dieser Untersuchungen auch die dritte Frage bejahen: sowohl im normalen als im pathologischen Harn finden sich Substanzen, die bei Einwirkung oxydirender Körper Fettsäuren liefern.

Fasse ich jetzt die Resultate meiner Beobachtungen nochmals zusammen, so kann ich sagen:

1. Im normalen nativen Harn finden sich Spuren von Fettsäuren bis höchstens 0,008 gr. in der Tagesmenge und zwar enthält er Ameisensäure und Essigsäure.

2. Aus dem normalen Harn kann man durch Behandlung mit oxydirenden Substanzen aus der Tagesmenge Harn 0,9—1,5 gr. Fettsäuren gewinnen und zwar konnte mit Sicherheit nachgewiesen werden Ameisensäure und Essigsäure, höchst wahrscheinlich auch Buttersäure und Propionsäure.

3. Unter pathologischen Verhältnissen kommen im Harn Fettsäuren in relativ bedeutender Menge bis 0,06 gr. in der Tagesmenge bei der fibrilen Lipacidurie; darunter wurden mit analytischen Methoden nachgewiesen: Essigsäure, doch scheinen andere Glieder der Fettsäurenreihe auch nicht zu fehlen; bei der hepatogenen Lipacidurie treten in der Tagesmenge Urin 0,6 gr. Fettsäure und darüber auf; ausser Essigsäure finden sich in einzelnen Fällen auch höhere Fettsäuren; vielleicht Baldriansäure.

4. Auch aus den Harnen die von Fieber- und Leberkranken stammen, kann man nach Ent-

fernung der flüchtigen Fettsäuren durch Einwirkung oxydirender Substanzen neuerdings Fettsäuren gewinnen; doch beträgt die Menge derselben nicht mehr als die unter den gleichen Verhältnissen aus normalem Harne gewonnenen, nämlich 0,9 bis 1,5 gr. Was die Natur der Fettsäuren betrifft, so habe ich aus dem mit Oxydationsmitteln behandelten Fieberharn durch analytische Methoden nachgewiesen: Ameisensäure, Essigsäure und Buttersäure.