

Über den Acetongehalt der Organe an Coma diabeticum Verstorbener nebst Beiträgen zur Theorie des Acetonstoffwechsels.

Von

Dr. med. H. Chr. Geelmuyden.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität in Christiania).

(Der Redaktion zugegangen am 22. Januar 1904.)

Vor mehreren Jahren machte ich einige Versuche, den Acetongehalt des Blutes in verschiedenen Gefäßbezirken bei phloridzinvergifteten Hunden zu bestimmen, in der Hoffnung, in dieser Weise den Ursprungsort des Acetons ausfindig machen zu können. Die Resultate entsprachen aber meiner Erwartung nicht, und die Versuche wurden deshalb bald wieder aufgegeben. Es wurden trotz reichlicher Zucker- und Acetonausscheidung im Harn der hungernden und vergifteten Tiere im Blut aus Arterien und Venen nur kleine und unregelmäßig schwankende Mengen von Aceton gefunden. Bei normalen Hungertieren enthielt arterielles und venöses Blut von 1,6 bis 2,4 mg. Aceton (d. h. jodbindende Substanz nach Messinger-Huppert bestimmt) in 100 cem. Bei den phloridzinvergifteten Tieren fand ich einmal 11 mg. in 100 cem Blut aus der art. carotis, 23 mg. in der vena jugularis und 15 mg. in der rechten Herzkammer. Ein anderes Mal fand ich 4 mg. in der art. femoralis, 3 mg. in der vena femoralis und 13 mg. in der vena cava superior, ein drittes Mal 7 mg. in der art. femoralis, vena femoralis und vena jugularis und 8 mg. in der v. cava superior. Aus diesen Zahlen scheint mir nichts über den Ursprung des Acetons urteilen lassen zu können.

Später habe ich die Frage nach dem Bildungs- resp. Zersetzungsorte der Acetonkörper in anderer Weise anzugreifen

gesucht, indem ich in Organen von im Coma gestorbenen Diabetikern das Aceton, d. h. die jodbindende Substanz, durch Destillation isolierte und in gewöhnlicher Weise titrimetrisch durch Jodlösung bestimmte.

Die bei der Sektion ausgeschnittenen Organe wurden in der Fleischmaschine zerkleinert, danach ca. 50 g in einem Kolben abgewogen, etwas verdünnte Schwefelsäure, ca. 500 ccm Wasser und, um das Schäumen, welches namentlich bei der Destillation von Blut lästig sein kann, zu verhindern, etwas Tannin zugesetzt. Das Schäumen stört auch weniger, wenn die Destillation in einem großen, 3 l fassenden Kolben vorgenommen wird. Übrigens scheinen die Analysenergebnisse kaum durch Übergang von wenig eiweißhaltigem Schaum in die Vorlage beeinflusst zu werden.

Mit Ausnahme von Patient I, bei dem von Herrn Dr. med. Fröhlich ausgedehnte Harnanalysen und Stoffwechselversuche ausgeführt wurden, und bei dem auch große Mengen Acetonkörper im Harn gefunden wurden, ist fast nichts über solche Körper im Harn der übrigen Patienten, während sie noch lebten, berichtet. Zwei von denselben (II und III) starben nur zwei Tage nach dem Eintritt in das Hospital — Reichshospital in Christiania —. Sie starben alle in Coma. Die Sektion ist 12 bis 24 Stunden nach dem Tode ausgeführt.

Die Ergebnisse der Analysen erfolgen hier in tabellarischer Form.

Patient I. R. A., 14jähriger Knabe. † 12. 3. 1901.

100 g Leber enthalten	13.1	}	9.6 mg Aceton
	6.0		

100 » Muskel		18.2	»
--------------	--	------	---

100 » Niere		19.1	»
-------------	--	------	---

Patient II. M. A., Kindermädchen, 20 Jahre alt. Eintritt ins Hospital 27. 3., † 28. 3., sezirt 29. 3. 1902.

100 g Herzmuskel enthalten	16.8	mg Aceton
----------------------------	------	-----------

100 » Leber	5.8	»
-------------	-----	---

100 » Lunge	28.8	»
-------------	------	---

100 » Niere	28.8	»
-------------	------	---

100 » Milz	22.5	»
------------	------	---

100 » Leber	8.0	»
-------------	-----	---

Die Analysen der Organe wurden im Laufe von mehreren Tagen und in der angeführten Reihenfolge ausgeführt. Die Destillate mit Ausnahme von dem der Leber gaben bei der Titrierung einen nicht unerheblichen Niederschlag von Jodoform.

Auch das Gehirn wurde untersucht. Dessen Destillat gab Jodoformreaktion, band aber eine sehr große Menge Jod, muß also außer dem Aceton noch andere jodbindende Substanzen enthalten haben.

Patient III. L. H., Frau, 48 Jahre alt. Eintritt 13. 6., † 19. 6., sezirt 20. 6. 1903.

20. 6.	100 g Blut	enthalten	67,4 mg Aceton
	100 » Leber	»	11,4 » »
21. 6.	100 » Niere	»	65,4 » »
	100 » Muskel	»	30,3 » »
23. 6.	100 » Lunge	»	35,8 » »
	100 » Pankreas	»	29,0 » »
24. 6.	100 » Herz	»	21,1 » »
	100 » Milz	»	34,7 » »
25. 6.	100 » Gehirn	»	55,1 » »
	100 » Niere	»	28,3 » »
26. 6.	100 » Blut	»	72,9 » »
	100 » Muskel	»	13,3 » »
2. 7.	100 » Gehirn	»	41,2 » »

Auch in diesem Fall gaben die Destillate mit Ausnahme von dem der Leber bei Zusatz von Jod und Alkali Jodoformreaktion.

Patient IV. K. O., Frau, 48 Jahre alt. Eintritt 21. 4., † 9. 7., sezirt 10. 7. 1902.

10. 7.	100 g Harn	enthalten	108,1 mg Aceton
	100 » Blut ¹⁾	»	54,3 » »
	100 » Leber	»	9,6 » »
	100 » Niere	»	44,9 » »
	100 » Muskel	»	27,4 » »
11. 7.	100 » Milz	»	27,6 » »
	100 » Gehirn	»	50,7 » »
	100 » Pankreas	»	48,3 » »
	100 » Lunge	»	47,0 » »
12. 7.	100 » Herz	»	27,7 » »

Jodoformreaktion aller Destillate mit Ausnahme des der Leber. Bei diesem Fall fand sich bei der Sektion in der Blase

¹⁾ Aus der rechten Herzhälfte.

Harn, welcher gesammelt und analysiert wurde. Der Harn enthielt doppelt soviel Aceton wie das Blut.

Zum Vergleich wurden Organe eines 31-jährigen Mädchens untersucht, welches den Folgen eines Herzklappenfehlers erlag. Sie kam ins Spital wegen schwerer Symptome der Herzschwäche und Bronchitis, gravid in dem achten Monat. Der Tod trat nach 24 Stunden ein. In den letzten 12 Stunden ihres Lebens genoß sie ungefähr $\frac{1}{2}$ l Milch und $\frac{1}{2}$ l Gerstenschleim.

Die Autopsie ergab: Mitralstenose mit Arbeitshypertrophie des Herzens, Blutstauung in den Organen und Bronchopneumonie. Die Blase enthielt keinen Harn.

Eintritt 10. 12., † 11. 12., Sektion 12. 12. 1902.

12. 12.	100 g Blut	enthalten	4.3	mg Aceton
	100 » Leber	»	0.74	» »
13. 12.	100 » Blut	»	2.3	» »
	100 » Muskel	»	3.7	» »
	100 » Niere	»	2.9 ¹⁾	» »
	100 » Gehirn	»	2.9 ¹⁾	» »
15. 12.	100 » Niere	»	2.4	» »
	100 » Gehirn	»	4.0	» »

Von den Organdestillaten gab keines bei Zusatz von Jodlösung und Alkali Jodoformniederschlag.

In Anbetracht des Befundes im Falle II, daß das Gehirndestillat augenscheinlich viel größere Mengen Jod band, als dem darin gebildeten Jodoform entsprechen konnte, dürfen die durch die Messinger-Huppertsche Titrierung erhaltenen Zahlen nicht ohne weiteres als genaue Ausdrücke für den Gehalt der Organe an Aceton angesehen werden, obwohl alle Destillate, selbst diejenigen, in welchen kein Jodoform entstand, Aceton enthalten haben müssen. Hat doch v. Jaksch²⁾ aus Geweben und Blut von Nichtdiabetikern Aceton dargestellt und identifiziert. Daß sich in einigen von meinen Destillaten und zwar meistens in denen, welche die kleinsten titrimetrischen Werte gaben, kein Jodoform bildete, rührt offenbar daher, daß alle meine Destillate ziemlich voluminös — 300—400 ccm —

¹⁾ Mittelzahlen. Wegen eines Fehlers bei der Ablesung einer Burette mußten die Analysen der Niere und des Gehirns zusammengerechnet werden.

²⁾ v. Jaksch. Über Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885. S. 47.

waren, und daß der Jodoformniederschlag bei großer Verdünnung des Acetons lange auf sich warten lassen kann.

Es darf also nicht jedem numerischen Unterschied der Analysenresultate eine Bedeutung zugelegt werden. Nur diejenigen Unterschiede, welche sich durch besondere Umstände hervorheben, z. B. durch regelmäßiges Wiederkehren und durch Größe oder durch Eintritt resp. Ausbleiben der Jodoformreaktion, scheinen mir bemerkenswert und eine Deutung als Unterschiede im Gehalte der Organe selbst an Aceton oder Acetessigsäure zuzulassen. Aus diesen Gesichtspunkten betrachtet, lassen sich die Befunde in folgende Sätze einordnen:

Die Organe der Diabetiker enthalten viel mehr Aceton als die entsprechenden Organe von nicht diabetischen Menschen.

Sowohl bei den Diabetikern als bei nicht diabetischen Menschen enthält die Leber viel weniger Aceton als die übrigen Organe.

Der Harn kann bei Diabetikern viel mehr Aceton enthalten als das Blut desselben Individuums.

Wieviel man nun aus den hier mitgeteilten Befunden in bezug auf Bildung resp. Vernichtung von Acetonkörpern in Organen von Diabetikern und Nichtdiabetikern schließen darf, und welche stoffwechselphysiologische Bedeutung ihnen überhaupt zugelegt werden soll, hängt natürlich in erster Reihe von den Vorstellungen ab, welche man sich vom Chemismus des intermediären Stoffwechsels und im besondern des Acetonstoffwechsels bildet. Ich werde deshalb die Anschauungen über den Acetonstoffwechsel, welche sich mir im Laufe der Zeit mehr und mehr aufgedrängt haben, auseinandersetzen und soweit möglich begründen und unterdessen an passender Stelle die Diskussion der eben mitgeteilten Befunde einschieben. Nur so viel möchte ich vorläufig bemerken, daß die von Waldvogel¹⁾ ausgesprochene Meinung, daß die Bildungsstätte der Acetonkörper nicht in einem bestimmten Organe gesucht werden darf, durch meine Befunde eine gute Stütze finden.

¹⁾ Waldvogel, Die Acetonkörper. Stuttgart 1903, S. 67.

Bei Überlegungen über die Herkunft pathologischer Exkretionsprodukte, welche dem intermediären Stoffwechsel entstammen, tut man gut, sich von vornherein folgende drei Möglichkeiten vor die Augen zu halten.

Entweder bilden sich die fraglichen Substanzen nicht im gesunden Organismus. Wenn sie in den Exkreten auftreten, so müssen sie also infolge einer qualitativen Veränderung, einer Perversität des Stoffwechsels, entstanden sein.

Oder sie werden im gesunden Körper gebildet und zwar:

entweder nur in geringen Mengen. Wenn sie dann in den Exkreten in größerer Menge vorkommen, so geschieht dies infolge einer Anschwellung eines physiologischen Prozesses, gewöhnlich einer vermehrten Bildung genannt

oder auch in größeren Mengen, um mehr weniger vollständig wieder in andere Substanzen umgesetzt zu werden. Ihre Erscheinung in den Exkreten wird dann eine Einschränkung oder einen Ausfall dieser Umsetzung bedeuten. In diesem Falle würde man wohl gewöhnlich von einer Entstehung durch verminderte Oxydation reden. Ich ziehe vor, den Ausdruck verminderte Umsetzung zu benutzen, da man ja gewöhnlich von vornherein nicht wissen kann, ob der ausgefallene oder eingeschränkte Stoffwechselprozeß eben ein oxydativer ist.

Was nun die Acetonkörper anbelangt, so werde ich im folgenden von der Voraussetzung ausgehen, daß sie der letzten Kategorie gehören. Eins von ihnen, das Aceton, kommt in kleinen Mengen in den Geweben und Exkreten vor. Sie sind also höchst wahrscheinlich physiologische Stoffwechselprodukte und nicht durch eine qualitative Veränderung des Stoffwechsels entstanden.

Andererseits scheint es mir kaum möglich, auf der Annahme einer vermehrten Bildung eine stoffwechselchemische Theorie über ihre Entstehung zu bauen, in welche sich alle Tatsachen zwanglos einreihen ließen. An die bekannten Wirkungen der Kohlehydrate und des Fettes auf die Acetonkörperausscheidung ließen sich z. B. kaum konkrete Vorstellungen von chemischen Vorgängen anknüpfen, ohne luftige und weit-

schweifige Hypothesen zu Hilfe zu rufen. Schon aus diesem Grunde werde ich auf die weitere Verfolgung eines auf der Annahme einer vermehrten Bildung fußenden Gedankenganges verzichten.

Anders mit der letztgenannten Möglichkeit. Wir werden sehen, daß, obwohl sich auf der Annahme eines verminderten Umsatzes von im voraus gebildeten Acetonkörpern zur Zeit noch keine vollständige Theorie des Acetonstoffwechsels bauen läßt, sich doch eine Mehrheit der die Acetonurie betreffenden Tatsachen in ein ganz zwangloses Kausalitätsverhältnis zu einander bringen läßt.

Die Annahme, daß im intermediären Stoffwechsel beim gesunden, normal ernährten Menschen Acetonkörper in nicht unerheblichen Mengen entstehen, ist auch schon an und für sich durch experimentell gewonnene Tatsachen gestützt, nämlich die, daß der Körper Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure bei gemischter Ernährung schnell und fast vollständig umgesetzt werden, wenn man sie in denselben einverleibt, so daß die Exkrete nichts oder nur kleine Bruchteile von ihnen enthalten. Betreffs der Acetessigsäure ist dies von Schwartz¹⁾ und mir²⁾ und betreffs der Oxybuttersäure von Schwartz¹⁾ und Waldvogel³⁾ nachgewiesen. Zwar glaubt Schwartz aus seinen Versuchen mit der letztgenannten Säure schließen zu müssen, daß der Körper nur zu einem gewissen Grade dieselbe zu vernichten imstande ist. Dies ist allerdings nach seinen Versuchen richtig. Ein 3,2 kg schwerer Hund bekam 12 g oxybuttersaures Natron und schied ungefähr 2,1 g davon wieder aus. 12 g d. h. 3,73 g pro Körperkilo, ist aber eine außerordentlich große Gabe, namentlich wenn man sich erinnert, daß Magnus-Levy⁴⁾ bei an Coma diabeticum gestorbenen Menschen mit großer Aceton-

¹⁾ Schwartz, Über die Oxydation des Acetons und homologer Ketone der Fettsäurereihe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XI, S. 185—86, 1898.

²⁾ Geelmuyden, Untersuchungen über Acetonkörper. Scand. Archiv für Physiologie, Bd. XI, S. 114—15, 1900.

³⁾ Waldvogel, Die Acetonkörper. S. 236.

⁴⁾ Magnus-Levy, Die Oxybuttersäure und ihre Beziehungen zum Coma diabeticum. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XLII, S. 149.

körperausscheidung auch nur ein paar Gramm pro Kilogramm in den Geweben bestimmte. Der Körper von dem Versuchstiere Schwartzs ist also in solchem Maße mit Oxybuttersäure überschwemmt gewesen, daß es geradezu verwundern muß, daß nicht weniger als 82.5% der auf einmal einverleibten Säure umgesetzt wurde. Derselbe Hund schien außerdem in einem anderen Versuche 8 g d. h. 2.5 pro Körperkilo fast vollständig umzusetzen. In keinem der beiden Versuche enthielt der Harn weder Aceton noch Acetessigsäure.

Das Aceton wird dagegen nur teilweise umgesetzt, selbst wenn es in nur kleinen Mengen in den Körper einverleibt wird (Schwartz,¹⁾ Geelmuyden,²⁾ Müller.³⁾ Daraus ist mit großer Wahrscheinlichkeit zu schließen, daß das Aceton nicht in demselben Sinne wie die zwei Säuren ein intermediäres Stoffwechselprodukt ist. Es scheint mir überaus wahrscheinlich, daß das Aceton nur sozusagen zufällig, jedenfalls durch Einflüsse, die wir nicht kennen, durch Spaltung von Acetessigsäure entsteht, wenn diese im Körper im freien Zustande zugegen ist, daß aber im normalen Organismus die Acetessigsäure und die Oxybuttersäure sogleich nach ihrer Bildung fast vollständig umgesetzt werden, ehe es zu einer Acetonbildung kommen kann.

Wir wollen also bei unseren künftigen Überlegungen daran festhalten, daß die Oxybuttersäure und die Acetessigsäure intermediäre Stoffwechselprodukte sind, welche im Körper in ziemlicher Menge gebildet, um bei normaler Ernährung und Stoffwechsel wieder in andere umgesetzt zu werden.

Von allen die Acetonurie betreffenden Tatsachen erscheint mir das von Rosenfeld⁴⁾ und Hirschfeld⁵⁾ entdeckte Verhältnis zwischen Kohlehydratumsatz und Acetonurie

¹⁾ Schwartz, l. c.

²⁾ Geelmuyden, Über Aceton als Stoffwechselprodukt. Diese Zeitschr., Bd. XXIII, S. 431, 1897.

³⁾ Müller, Sitzungsber. d. phys. med. Ges. Würzburg 1898, S. 2—6.

⁴⁾ Rosenfeld, Grundgesetze der Acetonurie und ihre Behandlung. Zentralbl. f. innere Medizin. 1895, Nr. 51.

⁵⁾ Hirschfeld, Beobachtungen über die Acetonurie und über das Coma diabeticum. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. XXVIII, S. 176, 1895.

die übrigen an Wichtigkeit weit zu überragen. Auf diese Tatsache soll deshalb hier vor allen anderen eine mit der genannten Voraussetzung übereinstimmende Erklärung gesucht werden. Bekanntlich entsteht eine Acetonkörperausscheidung beim Menschen, wenn Kohlehydrate im Körper nicht umgesetzt werden, entweder weil sie in der Nahrung fehlen, oder weil sie vom Körper wie im Diabetes nicht umgesetzt werden können. Und zwar scheint die Acetonurie im großen und ganzen zuzunehmen, je mehr der Kohlehydratumsatz eingeschränkt ist. Ihren Gipfel erreicht sie deshalb beim schwersten Diabetes. Ebenfalls haben die Kohlehydrate ein besonderes Vermögen, eine Acetonurie zum Verschwinden zu bringen, wenn sie nach vorheriger Ausschaltung wieder an dem Stoffwechsel teilnehmen, sowohl beim gesunden Menschen wie beim Diabetiker, insofern derselbe noch Kohlehydrate umzusetzen vermag.

Wir wollen nun die Voraussetzung machen, daß die Kohlehydratinsanition die einzige wirkliche Ursache der Acetonurie sei, und vorläufig an dieser Voraussetzung festhalten, ohne Rücksicht auf einige Tatsachen, welche derselben anscheinend widersprechen.

Wir wissen aus den Untersuchungen über Diabetes, daß bei hochgradiger Einschränkung des Kohlehydratumsatzes bis mehrere hundert Gramm von Acetonkörpern täglich ausgeschieden werden können. Andererseits wissen wir, daß die Nahrung bei Gesunden eine nicht unbedeutliche Menge von Kohlehydraten — bis 150 g — enthalten muß, um eine bestehende Acetonurie zum Schwenden zu bringen (Hirschfeld,¹⁾ Geelmuyden.²⁾ Es sind also ganz beträchtliche Mengen von Kohlehydraten und Acetonkörpern, welche im Stoffwechsel auf einander einwirken. In Anbetracht dessen schien mir immer die ohne Vergleich nächstliegende Erklärung der Kohlehydratwirkung die zu sein, daß sich Kohlehydrate und Acetonkörper im intermediären Stoffwechsel mit einander durch eine Synthese verbinden, welche für die weitere Umsetzung der Acetonkörper notwendig ist, und deren Ausfall

¹⁾ l. c.

²⁾ Diese Zeitschr., Bd. XXIII, S. 469.

oder Einschränkung folglich eine Anhäufung mit darauf folgender Ausscheidung von Acetonkörpern bedingen muß.

Diese beim ersten Augenblick vielleicht etwas kühn vorkommende Hypothese wird hoffentlich weniger befremdend erscheinen, wenn wir uns erinnern, daß die Kohlehydrate im Stoffwechsel sowohl von Pflanzen wie von Tieren in besonderer Ausdehnung bei synthetischen Vorgängen beteiligt zu sein scheinen. In der Pflanze finden wir sie als Glykoside und als allerlei von Monosacchariden synthetisch gebildete komplexe Kohlehydrate, ferner werden die Eiweißkörper in der Pflanze durch Synthese von Kohlehydraten mit einfachen stickstoffhaltigen Substanzen gebildet. Im Tierreich finden wir die Kohlehydrate zu Glykogen kondensiert und als Bestandteil von einfachen und zusammengesetzten Eiweißkörpern, welche ohne allen Zweifel im Tierkörper selbst gebildet werden. Besonders möchte ich aber in dieser Verbindung auf die Paarung verschiedener Substanzen mit Glykuronsäure hinweisen. Diese Säure wird gewöhnlich, und wohl mit Recht, als ein intermediäres Stoffwechselprodukt angesehen, welches durch Paarung mit gewissen, vom Organismus schwer verbrennlichen Substanzen vor der weiteren Umsetzung geschützt und deshalb als gepaarte Verbindung im Harn oder in der Galle ausgeschieden wird. Nach neueren Untersuchungen, namentlich denen Neubauers,¹⁾ scheint eine ganz große Reihe von verschiedenen auch wenig oder nicht giftigen Körpern, unter anderen Ketone der Fettreihe, Gegenstand einer solchen Paarung zu werden, wenn sie in den Körper einverleibt werden. Es scheint mir deshalb nicht zu viel gewagt, wenn ich in diesen Erfahrungen einen im Körper auch bei normaler Ernährung und Stoffwechsel vor sich gehenden Prozeß erblicke, welcher nur deshalb nicht durch Ausscheidung größerer Mengen von Glykuronsäurepaarungen in die Exkrete zum Vorschein kommt, weil die gepaarten Verbindungen vollständig oder fast vollständig — der normale Harn enthält ja höchst wahrscheinlich kleine Mengen von Glykuronsäureverbindungen — weiteren Umsetzungen unterliegen.

¹⁾ Neubauer, Über Glykuronsäurepaarung bei Stoffen der Fettreihe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XLIV, S. 133, 1901.

Ob nun die Glykuronsäure im Stoffwechsel wirklich durch Oxydation von Kohlehydraten gebildet wird, oder ob sie aus anderen Quellen, z. B. aus Eiweißkörpern, herrührt, darüber herrscht bis jetzt unter den Autoren einige Unsicherheit. Schmiedeberg und Meyer¹⁾ hielten die Säure für ein Oxydationsprodukt der Glukose. Später erhielt Schmiedeberg²⁾ bei Spaltung der Chondroitinschwefelsäure eine Säure, welche er als Glykuronsäure und als mögliche Komponente bei den Paarungen ansah. Thierfelder³⁾ fand bei seinen Versuchen mit durch Hunger glykogenfrei gemachten Tieren, daß sie noch nach Gaben von Chloralhydrat und Dimethylkarbinol gepaarte Glykuronsäure ausscheiden, und Loewi⁴⁾ konnte durch Fütterung von maximal phloridzinvergifteten Tieren mit Kampfer erhebliche Glykuronsäurepaarung erzielen, ohne daß die Ausscheidung des Traubenzuckers absank. Diese Autoren meinen deshalb, daß die Glykuronsäure nicht aus Traubenzucker herkommen kann.

Die Versuche Thierfelders und Loewis lassen sich aber unzweifelhaft auch so deuten, daß die Säugetiere selbst bei so großer Kohlehydratarmut, wie sie durch Phloridzin und Hunger hervorgerufen wird, noch imstande sind, Kohlehydrate in erheblichen Mengen zu bilden. Wenn man sich außerdem erinnert, daß die Zuckerausscheidung bei Phloridzindiabetes auf einer Nierenaffektion beruht und gerade durch diese bestimmt wird, namentlich wenn die Vergiftung, wie bei Loewis Versuchen, hochgradig ist, dagegen kaum durch Veränderungen im intermediären Stoffwechsel, so scheinen mir die Versuche Loewis nichts, weder für noch gegen eine Glykuronsäurebildung aus Kohlehydraten zu beweisen.

Viel schwerer als die Versuche Thierfelders und Loewis,

¹⁾ Schmiedeberg und Meyer, Über Stoffwechselprodukte nach Kampferfütterung. Diese Zeitschr., Bd. III, S. 422, 1879.

²⁾ Schmiedeberg, Über die chemische Zusammensetzung des Knorpels. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XXVIII, S. 355, 1891.

³⁾ Thierfelder, Über die Bildung der Glykuronsäure beim Hungertier. Diese Zeitschr., Bd. X, S. 163, 1886.

⁴⁾ Loewi, Über den Einfluß des Kampfers auf die Größe der Zuckerausscheidung in Phloridzindiabetes. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XLVII, S. 56, 1902.

entgegen einer Glykuronsäurebildung aus Zucker, scheint mir eine Beobachtung Hildebrandts zugunsten einer solchen zu sprechen.

Hildebrandt¹⁾ teilt in seinen Versuchen über Thymotinperidid, einer basischen Verbindung, welche im Kaninchenkörper Glykuronsäurepaarung eingeht, folgendes mit: «Wenn ich eine halbe Stunde vor der Darreichung der Base einem mittelgroßen Kaninchen 20 g Traubenzucker eingab, zeigte die sonst absolut sicher tödliche Dosis der Basis keinerlei toxische Wirkung.» Ähnliche Wirkungen hatten Rohrzucker und Maltose, geringere Lävulose. Unwirksam waren Milchzucker, Galaktose, Dextrin und Mannit. Wir haben ja hier ein schlagendes Analogon zu der Wirkung der Kohlehydrate gegenüber Acetonkörpern. Auch diese können ja, wenn sie im Körper in großer Menge auftreten, infolge ihrer sauren Eigenschaften, giftige Wirkungen entfalten und durch Kohlehydrate «entgiftet» werden, solange der Körper noch das Vermögen besitzt, Kohlehydrate umzusetzen.

Ob nun die Acetonkörper im intermediären Stoffwechsel einer Paarung mit vorgebildeter Glykuronsäure oder mit anderen Kohlehydraten oder Derivaten von solchen, welche vielleicht nachher zu Glykuronsäure oxydiert werden, oder wie überhaupt die weiteren Umsetzungen nach einer eventuellen Paarung verlaufen, dies entzieht sich natürlich jeder weiteren Diskussion, ist aber auch für die weitere Fortführung unserer Überlegungen ganz gleichgültig. Als Hauptsache soll nur hervorgehoben werden, daß die vorliegenden Beobachtungen über Glykuronsäurepaarung für die Annahme einer Synthese zwischen Acetonkörpern und Kohlehydraten oder Derivaten von solchen eine ganz gute Stütze abgeben.

Aus derselben Annahme läßt sich auch eine Erklärung für die eingangs dieser Abhandlung mitgeteilten Befunde über den Acetongehalt der Organe ableiten. Wie schon früher bemerkt, sind die Acetonkörper aller Wahrscheinlichkeit nach allgemeine Produkte des Zellstoffwechsels. Der Mindergehalt der Leber an Aceton könnte deshalb daher rühren, daß Acet-

¹⁾ Hildebrandt, Über einige Synthesen im Tierkörper. (I. Mitteilung). Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XLIV, S. 308, 1900.

essigsäure entweder in kleinerer Menge als in den übrigen Organen gebildet wird, oder auch daher, daß die Leber ein besonderes Vermögen besitzt, dieselbe zu vernichten, und daß die Säure von den übrigen Organen mit den zirkulierenden Säften des Körpers nach der Leber geführt wird, um dort zu verschwinden. Nun ist in jüngster Zeit von Embden¹⁾ nachgewiesen, daß die Leber der Ort der Glykuronsäurepaarung ist. Wir wissen auch schon lange, daß die Leber ein wichtiger Herd des Kohlehydratstoffwechsels ist, in welchem sowohl synthetische als analytische Kohlehydratumsetzungen in großem Umfange statthaben. Wollen wir also daran festhalten, daß der Umsatz von Acetonkörpern durch eine Paarung mit Kohlehydraten eingeleitet wird, so würde man schon von vornherein daran denken müssen, ob nicht dieser Prozeß vorzugsweise in der Leber seinen Sitz haben müßte, um so mehr dann, wenn dieser Gedanke durch solche Tatsachen gestützt ist, wie der Mindergehalt der Leber an Aceton und die Erfahrung Waldvogels,²⁾ daß Kohlehydrate nicht acetovermindernd wirken, wenn sie subkutan einverleibt werden, sondern nur, wenn sie vom Darm aus direkt zur Leber geführt werden.

Dies alles gilt wenigstens von der Acetessigsäure, etwas fraglich aber von der Oxybuttersäure. Magnus-Levy³⁾ hat nämlich in Organen von einer in Coma gestorbenen Diabetica fast ebenso viel Oxybuttersäure in der Leber als in den übrigen Organen gefunden. Dies konnte — unter anderem — bedeuten, daß die Leber entweder überhaupt nicht Oxybuttersäure zu vernichten vermag, oder auch, daß ein solches Vermögen in schwerem Diabetes ganz erlöschen kann, wobei sich die Oxybuttersäure in der Leber in gleich großer Menge wie in den übrigen Organen anhäufen würde. Da aber Magnus-Levy selbst die Mangelhaftigkeit seiner Methode zugibt, dürfte es erlaubt sein, an der Genauigkeit der quantitativen Angaben zu

¹⁾ Embden, Über die Bildung gepaarter Glykuronsäure in der Leber. Beiträge zur chem. Physiologie und Pathologie, Bd. II, S. 591, 1902.

²⁾ Waldvogel, Die Acetonkörper, S. 63—64.

³⁾ Magnus-Levy, Die Oxybuttersäure und ihre Beziehungen zum Coma diabeticum. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XLII, S. 149.

zweifeln. Wenigstens konnten wirklich bestehende Unterschiede, wenn sie nicht groß waren, leicht der Entdeckung entgangen sein. Die Fütterungsversuche mit Oxybuttersäure machen es ja auch wahrscheinlich, daß sich die Oxybuttersäure ganz ähnlich verhält wie die Acetessigsäure.

Eine notwendige Konsequenz der hier angestellten Betrachtung ist, daß die Leber selbst im schwersten mit Coma endigenden Diabetes ihre Wirkung auf die Acetonkörper nicht ganz zu verlieren braucht. Sonst hätte ich nicht in meinen vier Fällen weniger Aceton in der Leber als in den übrigen Organen finden können. Dasselbe würde sich auch dort in gleicher Menge wie sonst im Körper angehäuft haben. Ferner muß natürlich zugegeben werden, daß die Acetonkörper, welche allgemeine Stoffwechselprodukte darstellen, auch in der Leber gebildet und in den übrigen Organen vernichtet werden können. Nur muß in der Leber die Vernichtung und in den übrigen Organen die Bildung den respektiven entgegengesetzten Vorgängen an Mächtigkeit überlegen sein. Selbstverständlich ist weiter, wie ich schon früher hervorgehoben habe, daß die ganze Betrachtung nur den zwei Säuren gelten kann, nicht dem Aceton, welches im Körper sehr unvollständig vernichtet wird.

Ich wende mich nun zu der verwickelten Frage nach der Bildung der Acetonkörper. Zuerst einige allgemeine Bemerkungen:

Wenn man pathologische Stoffwechselprodukte in den Exkreten entdeckt, so ist die erste Frage, die man sich stellt, gewöhnlich die nach den Muttersubstanzen dieser Produkte, und irgend ein Nahrungs- oder Körperbestandteil wird dann als solche herhalten müssen, bis die Erfahrung früher oder später die Unhaltbarkeit der aufgestellten Vermutung darlegt. Die Geschichte der Acetonurie kann schon von mehreren solchen Hypothesen berichten, welche fast ebenso schnell wieder verlassen wurden, als sie entstanden waren.

Dieses Suchen nach Muttersubstanzen der Stoffwechselprodukte hat zur schweigenden Voraussetzung, daß die chemischen Veränderungen, welchen die Nahrungs- und Körperbestandteile im Stoffwechsel unterliegen, in nebeneinander verlaufenden

Spaltungen und Oxydationen bestehen, welche unabhängig von einander sind. Daß die Verhältnisse wenigstens teilweise so liegen können, ist auch zuzugeben. Daß aber der Stoffwechsel nur aus solchen parallel nebeneinander verlaufenden Umsetzungen bestehen sollte, scheint mir sehr wenig wahrscheinlich. Neben dieser Hypothese der parallellaufenden Umsetzungen muß man vielmehr die stellen, daß im intermediären Stoffwechsel Substanzen verschiedenen Ursprungs in chemische Wechselwirkung treten, z. B. durch Synthese Verbindungen bilden, welche durch Oxydation oder Analyse wieder in neue Substanzen gespalten werden, von welchen jede aus Bruchstücken der ursprünglichen Komponenten besteht. Diese Hypothese könnte man die Hypothese von der chemischen Interferenz der intermediären Stoffwechselprodukte nennen. Sie hat, meine ich, ihre selbstverständliche Berechtigung neben der Hypothese von den parallellaufenden Umsetzungen, ist auch von der Erfahrung vielfach gestützt.

Demnach können Stoffwechselprodukte, welche in den Exkreten ausgeschieden werden, sehr wohl aus Bruchstücken verschiedener «Muttersubstanzen» bestehen. Ein Harnsäuremolekül konnte z. B. aus einem Kohlehydratrest und einem Eiweißrest synthetisch gebildet und durch weiteren Umsatz in Harnstoff übergeführt worden sein. Selbst der Harnstoff könnte also vielleicht aus Elementen des Kohlehydrat- und des Eiweißmoleküls bestehen. In solchem Falle würde es unrichtig sein, von einer einzigen Muttersubstanz des Harnstoffs zu reden.

Solche Überlegungen machten sich bei mir sogleich geltend, als ich die steigernde Wirkung des Fettes auf die Acetonurie entdeckt hatte,¹⁾ und sie hielten mich davon ab, ohne weiteres das Fett als «Quelle» der Acetonkörper zu erklären, obwohl dies mein — wie später aller anderen — erster Gedanke war. Umsomehr wurde ich davon abgehalten, da es sich bei Untersuchungen über Acetonurie an phloridzinvergifteten Hunden²⁾ zeigte, daß Fett, wenn die Fütterung damit gelang, eine Acetonurie

¹⁾ Geelmuyden, l. c. Diese Zeitschr., Bd. XXIII.

²⁾ Geelmuyden, Über Acetonurie bei Phloridzinvergiftung. Diese Zeitschr., Bd. XXVI, S. 385, 1898.

unterdrücken konnte. Die Acetonurie verhält sich bei phloridzinvergifteten Hunden sonst in jeder Beziehung wie die Acetonurie bei Menschen, und ich fühlte mich deshalb verpflichtet, diese Beobachtung mit in Betracht zu ziehen. Später haben sich sowohl die acetonvermehrende als die acetonvermindernde Wirkung des Fettes an Menschen bestätigt. Waldvogel,¹⁾ Schwartz,²⁾ Mohr und Loeb,³⁾ Schuman-Leclerq⁴⁾ wiesen nach Fettdarreichung eine Vermehrung der Acetonurie bei Gesunden und Diabetikern nach, Schwartz sogar bei kohlehydrathaltiger Kost bei gesunden Menschen. Eine Verminderung fand Hagenberg⁵⁾ nach Zufuhr von Schweineschmalz. Grube⁶⁾ wies nach, daß die Acetonvermehrung nach Schweineschmalz ausblieb, nach Butter bedeutend war.

Man hat diese verschiedenen Befunde durch die Annahme erklären wollen, daß das wirksame Prinzip bei der Fettwirkung die im Fett enthaltenen niedrigen Fettsäuren sein soll, namentlich weil die Butter, die diese Säuren als Glycerinester in besonderer Menge enthält, auch besonders wirksam zu sein scheint. Tatsache ist außerdem auch, daß freie Buttersäure acetonvermehrend wirkt. In keinem Falle erklärt aber eine solche Annahme die Acetonurie bei Kohlehydratmangel ohne Fettzufuhr und namentlich nicht die gewaltige Acetonurie im schweren Diabetes. Wenn man hier nicht annehmen will, daß bei der Bildung der Acetonkörper synthetische Prozesse mit im Spiele sind, wird man fast gezwungen, das «Fett» ohne Einschränkung als «Quelle» der Acetonkörper anzunehmen. Außerdem ist in einigen Versuchen, z. B. Schwartzs, die Acetonvermehrung

¹⁾ Waldvogel, Die Acetonkörper. S. 82. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. XXXVIII, 1899.

²⁾ Schwartz, Verhandl. des 18. Kongresses für inn. Med. 1900.

³⁾ Mohr u. Loeb, Zentralbl. f. Stoffwechsel- u. Verdauungskrankh., Bd. III, 1902, cit. nach Waldvogel.

⁴⁾ Schuman-Leclerq. Wien. klin. Wochenschr. 1901, cit. nach Waldvogel.

⁵⁾ Hagenberg, Über die Acetonvermehrung bei Menschen nach Zuführung niederer Fettsäuren. Zentralbl. f. Stoffwechsel- u. Verdauungskrankh., Bd. I, S. 33, 1900.

⁶⁾ Grube, Zeitschr. f. diätet. u. physikal. Therapie, 1902, cit. nach Waldvogel.

größer, als daß sie durch die Gegenwart der flüchtigen Säuren im dargereichten Fett erklärt werden kann. — Daß nicht alle Fettarten gleiche Wirkungen ausüben, scheint indessen aus den vorliegenden Beobachtungen klar zu sein.

Diese Beobachtung, daß Fett nach zwei Richtungen, sowohl vermehrend als vermindern auf eine Acetonurie wirken kann, deutet darauf hin, daß bei den Versuchen über Fettwirkung unbekannte Einflüsse eine Rolle gespielt haben, und macht es notwendig, daß die Fettwirkung mehr, als dies bis jetzt geschah, Gegenstand einer systematischen Durchforschung wird, bei welcher alle zur Verfügung stehenden Methoden, auch die zur Untersuchung des Totalstoffwechsels, in Anwendung gebracht werden, damit man über die Beziehungen des Fettstoffwechsels zur Acetonurie klar werden kann. Bevor über diesen wichtigen Punkt vollständige Klarheit herrscht und die Bedeutung der ungleichen Wirkung des Fettes dem Verständnis mehr zugänglich gemacht worden ist, wird jede Theorie über die Bildung der Acetonkörper auf unsicherem Boden gebaut werden müssen.

Da indessen die Annahme, daß Acetonkörper aus Fett entstehen, jedenfalls vieles für sich hat und ihr außerdem von vielen Autoren gehuldigt wird, werde ich auf einige Konsequenzen derselben hinweisen, nämlich die, welche entstehen, wenn man nebenbei auch eine Zuckerbildung aus Fett annimmt. Im Acetonstoffwechsel muß nämlich ein solcher Faktor, falls er wirklich existiert, eine wichtige Rolle spielen.

Die Zuckerbildung aus Fett ist eine, namentlich in späteren Jahren ernstlich diskutierte, aber noch zum Teil bestrittene Stoffwechselfunktion. Die Verteidiger derselben, namentlich Rumpf¹⁾ und seine Schüler Hartogh und Schumm²⁾ stützen sich auf die Tatsache, daß bei Phloridzinglykosurie, namentlich aber beim schweren Diabetes, oft mehr Zucker ausgeschieden wird, als aus dem zugeführten Kohlehydrat und dem umgesetzten

¹⁾ Rumpf, Eiweißumsatz und Zuckerausscheidung. Deutsche med. Wochenschr. 1900, Nr. 40.

²⁾ Hartogh u. Schumm, Zur Frage der Zuckerbildung aus Fett. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XLV, S. 11, 1901.

Eiweiß zusammen entstanden sein kann, ja zuweilen selbst mehr, als ausgeschieden werden konnte bei der Voraussetzung, daß aller Eiweißkohlenstoff, außer dem, welcher als Harnstoff und ähnliches ausgeschieden wird, als Zucker im Harn zum Vorschein kommt. Letzteres ist aber schon an und für sich sehr wenig wahrscheinlich. Auch in Arbeiten von Lusk¹⁾ über Phloridzindiabetes und von Mohr,²⁾ Rosenquist,³⁾ Lüthje⁴⁾ und Fröhlich⁵⁾ über Diabetes finden sich derartige Anhaltspunkte für eine Annahme einer Zuckerbildung aus Fett. Bekannt sind auch die Versuche von Seegen⁶⁾ und Weiß⁷⁾ über Zuckerbildung aus Fett in der Leber.

Loewi⁸⁾ dagegen glaubt nach seinen Versuchen über Phloridzindiabetes eine Zuckerbildung aus Fett leugnen zu müssen. Er fand nämlich bei phloridzinvergifteten Hunden nach Fettdarreichung ein Sinken der Harnstickstoffe, nicht aber der Zuckerausscheidung und erklärt dies als in einer Retention von Stickstoff begründet. Nach dem Vorgange Seegens konnte man ebenso gut auch auf eine Ausscheidung gasförmigen Stickstoffs denken. Daß gerade so viel Zucker aus Fett stammen sollte, daß zufällig der frühere Zuckerstand annähernd erreicht wurde,

¹⁾ Lusk, Phloridzindiabetes in dogs, Americ. Journ. of physiology, Bd. I, S. 395, 1898.

²⁾ Mohr, Zur Frage der Zuckerbildung aus Fett in schweren Fällen von Diabetes mellitus. Berlin. klin. Wochenschr., Bd. XXXVIII, S. 919, 1901.

³⁾ Rosenquist, Zur Frage der Zuckerbildung aus Fett bei schweren Fällen von Diabetes mellitus. Berl. klin. Wochenschr., Bd. XXXVI, S. 612, 1899.

⁴⁾ Lüthje, Kasuistisches zur Klinik und zum Stoffwechsel des Diabetes mellitus. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. XLIII, S. 225, 1901.

⁵⁾ Fröhlich, Studier over Diabetes mellitus i barnealderen (Studien über Diabetes mellitus im Kindesalter). Videnskabselskabets skrifter. Math. nat. Klasse. Christiania 1903.

⁶⁾ Seegen, Über die Fähigkeit der Leber, Zucker aus Fett zu bilden. Arch. f. die gesamte Physiologie, Bd. XXXIX, S. 132, 1886. Die Zuckerbildung im Tierkörper, 1900, S. 151.

⁷⁾ Weiß, Über die Bildung von Zucker aus Fett im Tierkörper. Diese Zeitschr., Bd. XXIV, S. 542, 1898.

⁸⁾ Loewi, Zur Frage nach der Bildung von Zucker aus Fett. Arch. exp. Path. u. Pharm., Bd. XLVII, S. 68, 1902.

findet Loewi unwahrscheinlich. Wenn man sich aber erinnert, daß die Zuckerausscheidung bei Phloridzindiabetes in erster Reihe von der Vergiftung bestimmt wird (S. 138), so scheint mir gerade die von Loewi verworfene Erklärung seiner Versuche die richtige zu sein.

Der wichtigste Einwand gegen eine Zuckerbildung aus Fett ist aber der, daß man bei Diabetes durch Fettzufuhr die Glykosurie nicht vermehren kann. Dies ist ein schwerwiegender Einwand, welcher sich kaum ohne durch ein ziemlich willkürliches Hypothesieren umgehen läßt.

Mir war die Annahme einer Zuckerbildung aus Fett schon deshalb ansprechend — und ich soll darin mit Bunge übereinstimmen —, weil wir dieselbe als eine im Pflanzenreiche allgemein verbreitete und wichtige Stoffwechselfunktion finden. Daß den Tieren das Vermögen, Zucker aus Fett zu bilden, ganz abgehen sollte, schien mir deshalb von vornherein nicht wahrscheinlich, obwohl natürlich zugegeben werden muß, daß dieses Vermögen bei den Tieren vielleicht nur potentiell zugegen ist, so daß es nur dann in Funktion tritt, wenn der Körper aus irgend welchem Grunde an Mangel an Kohlehydraten leidet, daß mit anderen Worten die Zuckerbildung aus Fett, wie v. Noorden meint, ein fakultativer Vorgang ist.

Wenn also bei Beurteilung des oben genannten Befundes bei Diabetes und phloridzinvergifteten Hunden eine Wahl getroffen werden soll zwischen der Annahme einer Zuckerbildung aus Fett einerseits und einer Stickstoffretention oder einer Ausscheidung freien Stickstoffs andererseits, so scheint mir der physiologisch geschulte Gedanke sich nur schwer dazu entschließen zu können, die Zuckerbildung aus Fett bei Tieren ganz fallen zu lassen.

Nimmt man nun neben einer Acetonbildung auch eine Zuckerbildung aus Fett an, so erfolgt demnach der Abbau des Fettes im intermediären Stoffwechsel auf zwei verschiedenen Wegen, auf einem über Kohlehydrate, auf einem anderen über Acetonkörper führenden. Ob es noch mehrere Wege gibt, interessiert uns hier nicht. Diese zwei Funktionen im Fettstoffwechsel müssen aber

in Bezug auf eine Acetonkörperausscheidung einander antagonistisch entgegenwirken, weil die Kohlehydrate ja eine Acetonurie zum Verschwinden bringen.

Weiter kann wohl als selbstverständlich vorausgesetzt werden, daß diese zwei antagonistischen Funktionen nicht allein bei verschiedenen Tierarten, sondern auch bei Tieren derselben Art, ja sogar bei demselben Individuum zu verschiedenen Zeiten verschiedenen relativen Umfang haben, daß bald die eine, bald die andere überwiegt, daß sich mit anderen Worten in diesen Verhältnissen ein persönlicher Faktor geltend macht.

Im Acetonstoffwechsel ist nun der Einfluß des persönlichen Faktors leicht zu verspüren. Bei dem einen Menschen erfolgt eine Acetonurie bei Einschränkung des Kohlehydratstoffwechsels schnell und stark, bei dem andern langsam und schwach. Bei einigen scheint sogar die Acetonurie fast wie beim Hunde ausbleiben zu können. (Waldvogel,¹⁾ Versuchsperson L.) Besonders scheint die Wirkung des Fettes bei verschiedenen Personen großen Schwankungen zu unterliegen selbst bei sonst gleichen Versuchsbedingungen (Geelmuyden)²⁾. Auch im Diabetes werden nicht bei gleichem Defekte im Kohlehydratstoffwechsel gleiche Mengen Acetonkörper ausgeschieden (v. Noorden)³⁾.

Es scheint mir nicht zulässig, diese Verschiedenheiten, auch nicht die zwischen Tieren und Menschen als Folgen qualitativer Unterschiede im Acetonstoffwechsel zu erklären. Sie müssen in Unterschieden im quantitativen Umfange derjenigen Funktionen, welche im Acetonstoffwechsel mitspielen, ihren Grund haben, in casu darin, daß bei der einen Tierart oder bei dem einen Menschen mehr Kohlehydrat aus Fett gebildet wird als bei andern. Beim Hunde müßte demnach Fett besonders leicht in Kohlehydrat umgesetzt werden können. Denn bei diesem Tier ruft die absolute Inanition keine Acetonurie hervor. Diese tritt erst dann ein, wenn außerdem Kohlehydrate

¹⁾ l. c. S. 114.

²⁾ l. c. Diese Zeitschr., Bd. XXIII.

³⁾ v. Noorden, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. Zweite Auflage. 1898, S. 190.

durch Phloridzinvergiftung oder durch Pankreasexstirpation aus dem Stoffwechsel eliminiert werden. Einmal eingetreten verhält sich die Acetonurie bei Phloridzindiabetes der Ernährung gegenüber ganz wie beim Menschen. Nur darin scheint ein Unterschied zu bestehen, daß sie durch Fettdarreicherung geradezu unterdrückt werden kann, welches bei Menschen nur selten der Fall zu sein scheint. Dies findet seine natürliche Erklärung, wenn man annimmt, daß auch das Nahrungsfett leicht in Kohlehydrat verwandelt wird. Auch die verschiedene Wirkung verschiedener Fettarten würde sich durch die Annahme erklären lassen, daß die Fette je nach ihrer Konstitution leicht oder schwer in Kohlehydrate umgewandelt werden.

Ich bitte aber, ausdrücklich zu bemerken, daß die hier zusammengestellten Kombinationen, so verlockend sie auch vorkommen könnten, auf einer nicht ganz einwandfreien Grundlage gebaut sind.

Es sind noch einige anscheinend paradoxe Erscheinungen im Verhalten der Acetonkörper bei verschiedenen Acetonurien, welchen eine Erörterung zuteil werden muß.

Die Hauptfrage, die man sich bei der Beurteilung solcher unregelmäßigen Erscheinungen im Auftreten und Verhalten der Acetonkörper zu stellen hat, ist die, ob es Acetonurien gibt, die sich nicht zu einem eingeschränkten Kohlehydratumsatz als Ursache zurückführen lassen. Nun gibt uns zwar die Harnsäure ein Zeugnis davon, daß ein Stoffwechselprodukt als Resultat mehr als eines Stoffwechselvorgangs hervorgehen kann. Solange aber die Tatsachen nicht zur Annahme mehrerer Ursachen zwingen, scheint es mir auch unzulässig, mehrere voranzusetzen, wenigstens nicht um nur einigen Schwierigkeiten bei einer Ableitung der Erscheinungen aus einer einzigen Ursache zu entschlüpfen.

Ich wende mich zuerst an die Acetonurie bei Diabetes.

Es darf nicht verwundern, wenn gerade bei Diabetes, einer Krankheit, welche auch sonst durch ungleichen Verlauf der verschiedenen Fälle ausgezeichnet ist, auch die Acetonurie zuweilen unregelmäßig auftritt. Um die Acetonurie bei Diabetes

richtig zu beurteilen, muß man sich stets vor die Augen halten, daß gerade in dieser Krankheit besonders viele Faktoren auf dieselbe einzuwirken scheinen. Vor allen andern muß natürlich der Defekt im Kohlehydratstoffwechsel gestellt werden. Aber auch die Ernährung muß gegenüber der diabetischen Acetonurie eine wichtige Rolle spielen, solange kein totaler Ausfall des Kohlehydratstoffwechsels vorliegt, was wohl in der Tat kaum jemals vorkommt. Selbst bei schwerem Defekte wird man wohl durch Kohlehydratdarreichung eine Zeitlang Kohlehydrate in den Umsatz hineinpresseu können und so die Acetonurie beeinflussen. Auch der persönliche Faktor macht sich natürlich im Diabetes wie sonst geltend sowohl im Kohlehydrat- wie im Aceton- resp. Fettstoffwechsel. Der erstere kann ebensowenig wie der letztere eine einheitliche Funktion sein. Es kann sich kaum alles Kohlehydrat, welches im Körper umgesetzt wird, an dem Acetonstoffwechsel beteiligen und uns unbekannte Faktoren können bewirken, daß gerade die Wechselwirkung — die Synthese — zwischen Kohlehydraten und Acetonkörpern im Diabetes vorzugsweise geschädigt oder vorzugsweise geschont würde. Durch eine solche Annahme würde (neben der Annahme einer Kohlehydratbildung aus Fett, S. 146) noch ein Erklärungsmoment für das verschiedene Verhalten der Acetonurie bei gleichem Defekte im Kohlehydratstoffwechsel bei Diabetes geschaffen sein. In der Tat scheinen sogar Fälle von Diabetes vorzukommen, bei welchen Acetonurie bei sonst fast intaktem Kohlehydratstoffwechsel besteht. Naunyn¹⁾ teilt einen Fall von «schwerem Diabetes mit paradox guter Toleranz für Kohlehydrate mit, bei welchem die Eisenchloridreaktion schwer zum Verschwinden gebracht werden konnte, Oxybuttersäure im Harn nachgewiesen wurde und die Ammoniakausscheidung stark war. Fälle entgegengesetzter Art, bei welchen eine äußerst geringe Toleranz für Kohlehydrate ohne Acetonurie bestände, sind aber, soweit mein Wissen reicht, noch nicht beobachtet worden.

Bei Fällen, in denen man über die Ursache der Acetonurie in Zweifel sein kann, würde wohl zuweilen durch Kohlehydratdarreichung eine Entscheidung getroffen werden können. Wird die Acetonurie dabei zurückgedrängt, so liegt die Annahme

einer Kohlehydratintoxikation oder eines Defektes im Kohlehydratstoffwechsel als Ursache am nächsten.

Von den Klinikern hört man oft, daß die Entziehung der Kohlehydrate bei Diabetikern gerade eine Acetonurie zum Schwinden bringt. Es stützt sich dieses Urteil wohl am häufigsten auf die Beobachtung, daß die Eisenchloridreaktion unter solchen Umständen verschwinden kann, und diese Beobachtung wird gewöhnlich als durch eine Besserung im Kohlehydratumsatz hervorgerufen gedeutet. Dies mag seine Richtigkeit haben. Man muß sich bei der Beurteilung solcher Fälle immer daran erinnern, daß es neben demjenigen Kohlehydratstoffwechsel, welcher sich als eine Verbrennung von außen zugeführter Kohlehydrate kundgibt, auch einen sozusagen latenten gibt, welcher im Umsatz von aus Eiweiß — und Fett — gebildeten Zucker besteht und welcher beim Diabetes Veränderungen unterliegen kann, ohne daß Schwankungen in der Glykosurie zum Vorschein kommen, während die Veränderungen doch auf den Acetonstoffwechsel Einfluß ausüben können.

Es können aber auch andere Momente zur Erklärung solcher Beobachtungen in Betracht kommen, z. B. eine Verschiebung in den Mengenverhältnissen der Acetonkörper. Es ist nicht richtig, aus einer Vermehrung oder Verminderung eines Acetonkörpers allein, z. B. der Acetessigsäure, ohne weiteres auf ein gleiches Verhalten der übrigen zu schließen. Das Zurücktreten des einen konnte im Gegenteil vielleicht durch eine Mehrausscheidung eines anderen kompensiert oder sogar überkompensiert werden. Besonders muß hervorgehoben werden, daß die Eisenchloridreaktion in dieser Beziehung mit großer Vorsicht beurteilt werden muß. Sie kann fehlen und doch die Acetonurie bedeutend sein. Ich habe selbst einen Fall von schwerem Diabetes untersucht, bei welchem nur ein kleines Vermögen, Kohlehydrate umzusetzen, übrig geblieben war. Bei kohlehydratarmer Diät trat die Eisenchloridreaktion nicht ein, dagegen schieden sich durch den Harn am dritten und vierten Tage der Kohlehydratentziehung zusammen 19,8 g Aceton und 134 g β -Oxybuttersäure (nach der Methode von Magnus Levy bestimmt) aus. Betreffs der für die weitere Entwicklung der

Lehre von der Acetonurie so wichtigen Frage nach dem Verhältnis der Acetonkörper untereinander und dessen Schwankungen bei den verschiedenen Acetonurien besteht noch eine große Lücke in unserem Wissen, und wenn überhaupt jemals, so gilt vorzugsweise bei Untersuchungen über Diabetes, daß alle bekannten Acetonkörper berücksichtigt werden müssen, wenn die geleistete Arbeit den vollen Wert bekommen soll.

Schließlich scheint es mir nicht überflüssig, einige Worte über das Verhältnis zwischen Glykosurie und Acetonurie bei Diabetes zu opfern, obwohl mir die Sachlage hier ganz klar und durchsichtig zu sein scheint. In den Schriften der Autoren kann man aber noch hier und da auf Bemerkungen stoßen, welche darauf deuten, daß man ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen beiden erwarten konnte. Die Erfahrung zeigt, meine ich, daß die Änderungen der Acetonurie unabhängig von denen der Glykosurie verlaufen und zwar aus leicht verständlichen Gründen. Was die Größe der Acetonurie bestimmt, ist in erster Reihe der Defekt im Kohlehydratstoffwechsel oder noch schärfer definiert in dem Teil desselben, welcher zu dem Acetonstoffwechsel in Beziehung steht, nicht die Zuckermenge, die zu jeder Zeit im Harn erscheint. Bei einem gegebenen Defekte wird eine Zulage von Kohlehydraten die Acetonurie wenigstens eine Zeitlang vermindern, während die Glykosurie natürlich steigt. Andererseits beobachtet man wohl auch sehr häufig, daß bei progredientem Diabetes bei gleichen Ernährungsverhältnissen sowohl die Glykosurie als die Acetonurie zunimmt.

Was nun die Acetonurien betrifft, welche bei allerlei anderen Krankheiten als Diabetes eintreten, so scheinen die Autoren gewöhnlich dieselben als Inanitionswirkungen erklären zu wollen. Dies ist wohl auch richtig. Leider kann ich ein Urteil nicht auf eigene klinische Erfahrungen stützen. Die mir bekannten literarischen Angaben scheinen mir aber keine anderen Erklärungsmomente notwendig zu machen als die von mir behaupteten. Dies gilt auch von Acetonurien nach Narkosen und Vergiftungen. Waldvogel,¹⁾ der den Narkoseacetonurien ein besonderes Studium widmete, gibt zu, daß Inanitionswirkungen

¹⁾ l. c. S. 153.

unverkennbar im Spiele sind, legt aber auch¹⁾ der «Giftwirkung und Schädigung des Protoplasmas» eine Bedeutung zu.

Was mich in diesen Fällen zur Annahme mehr als einer Ursache ungeneigt macht, ist, daß diese Acetonurien nach Zufuhr von Kohlehydraten zu schwinden scheinen (Waldvogel).

Jedenfalls bin ich aber geneigt, zum Beweis einer spezifischen Narkose- und Vergiftungsacetonurie größere Änderungen in der Acetonausscheidung zu verlangen als die wenigen Milligramme, mit denen sich Waldvogel begnügt. Sie liegen, scheint es mir, viel zu nahe an den physiologischen Grenzen der Acetonausscheidung und an den Fehlergrenzen der Methoden. Im Vergleich zu den Anschwellungen der Acetonurie bei Inanition und bei einseitiger Fetternährung, um nicht auch die diabetische Acetonurie zu nennen, verschwinden sie ganz.

Die hier entwickelten Gedanken über den Acetonstoffwechsel sind bei mir nach und nach entstanden bei der kritischen Durchmusterung des Tatsachenmaterials, um Anhaltspunkte für neue wissenschaftliche Untersuchungen zu finden. Bei der literarischen Ausarbeitung derselben lag es mir mehr ob, sie in ihren Hauptzügen zum klaren Ausdruck kommen zu lassen, als sie in allen Einzelheiten durchzuführen. Sollten sie die Feuerprobe der klinischen und experimentellen Erfahrung überleben, dann wird es früh genug sein, sie weiter auszuspinnen.

Schließlich sei noch gegenüber einigen Mißverständnissen der Autoren bemerkt, daß ich mir nicht bewußt bin, meine Auffassung der verschiedenen die Acetonurie betreffenden Fragen im Laufe der Zeit wesentlich geändert zu haben. Wer meine früheren Arbeiten liest, wird in diesen einige der hier ausgesprochenen Gedanken entweder ganz klar oder wenigstens andeutungsweise wiederfinden, aber keine denselben widerstreitenden.

¹⁾ l. c. S. 163.

Christiania, am 14. Januar 1904.