

XXXVII.

Aus der Landes-Heil- und Pflege-Anstalt Uchtspringe.
(Director: Dr. Alt.)

Ueber die Bedeutung der Acetonurie mit besonderer Berücksichtigung des Vorkommens von Aceton bei Geistes- und Nervenkranken.

Von

Oberarzt Dr. J. Hoppe.

~~~~~

In seiner Arbeit über die Honigharnruhr (96) lenkte 1857 Petters zum ersten Mal die Aufmerksamkeit auf einen von ihm im Urin gefundenen chemischen Körper, das Aceton. Es stellte sich bald heraus, dass es am häufigsten bei einer Krankheit gefunden wurde, bei welcher eine tiefgehende Ernährungsstörung das charakteristische Merkmal ist, beim Diabetes. Doch auch bei anderen Krankheiten, die mit Stoffwechselstörungen anscheinend nichts gemein haben, wurde das Auftreten einer Acetonurie späterhin noch vielfach beobachtet, so z. B. bei Anginen (10), es sollten hierbei die erkrankten Mandeln der Bildungsort des Acetons sein! von Jaksch gebührt als erstem das Verdienst, alles, was bis 1885 über Aceton und die ihm nahestehenden Körper Acetigessigsäure, Oxybuttersäure u. s. w. in der Literatur vorhanden war, gesammelt und in einer Monographie niedergelegt zu haben. Er hatte mittelst der von ihm angewandten Methoden Spuren von Aceton (— 0,01 p. d.) in jedem Urin gefunden und nahm deshalb eine physiologische Acetonurie an. Eine Vermehrung des Acetons im Harn, also eine pathologische Acetonurie fand sich bei verschiedenen Krankheitszuständen (53): 1. beim Fieber, 2. beim Diabetes, 3. bei Carcinom, 4. bei Inanition, 5. bei Psychosen, 6. bei Autotoxicosen, 7. bei Digestionsstörungen und 8. nach Chloroformnarkosen. von Jaksch unterscheidet demgemäß auch 8 Formen der Acetonurie I. die febrile Acet. u. s. w.

Durch die Arbeiten von Jaksch's angeregt, wandten die Kliniker dem Aceton ihre Aufmerksamkeit in erhöhtem Maasse zu und bald wurde das Auftreten der Acetonurie bei den mannigfachsten Krankheitszuständen beschrieben. Man fand Aceton — ausser bei Diabetes — bei vielen Digestionsstörungen (71, 82, 129 u. a.), bei Anginen (10), bei Erkrankungen der Kinder (8, 111, 129), nach Narcosen und Vergiftungen (9, 128), bei Asthma (99), beim Zuckerstich und Exstirpation des Plexus coeliacus (72, 89). Als für den gerichtlichen Sachverständigen wichtig wurde das Vorkommen des Aceton im Urin beim Hungertod (22), sowie die Acetonurie der Dienstmädchen, die über schlechte Behandlung (Ernährung) seitens der Herrschaft klagen, bezeichnet (134). Dem Frauenarzt soll die Acetonurie ein werthvolles Anzeichen des erfolgten Fruchttodes sein (61, 70); auch in den ersten Tagen des Wochenbettes, sowie bei Fibromyomen (140) soll sich Aceton fast regelmässig im Urin finden. Sehr häufig wird die Acetonurie auch bei Nerven- und Geisteskranken erwähnt. Man fand die Acetonkörper bei Hysterischen (82) und bei Epileptikern (50, 55, 58, 72), sowie bei Psychosen der mannigfachsten Art (12, 16, 67, 102, 118, 119, 127, 131) und zwar betrachtete man die Acetonurie theils als Begleiterscheinung comatóser und schwerer Verwirrungszustände, theils aber auch als directe Ursache akuter, nervöser Erscheinungen, welche unter dem Bilde einer Autointoxication verliefen (50, 55, 58, 131).

Diese vielfachen Angaben über den Zusammenhang der Acetonurie mit Geistes- und Nervenkrankheiten, veranlassten Director Alt, einen Theil der Kranken hiesiger Anstalt auch in Bezug auf das Vorkommen der Acetonkörper im Urin bei oben erwähnten Krankheitserscheinungen systematisch untersuchen zu lassen. Im Laufe von ungefähr 5 Jahren wurden gegen 500 Geisteskranke und Epileptiker, darunter eine grosse Anzahl längere Zeit hindurch, von den hiesigen Anstaltsapotheckern DDr. Froehner und Ennenbach, sowie von mir auf das Vorkommen von Aceton im Urin untersucht. Von 325 Epileptikern fand sich Aceton bei 8,5 pCt. der Kranken und zwar meist beim Status epilepticus und bei anhaltenden Verwirrungszuständen, bei denen auch die Nahrungsaufnahme eine verminderte war, niemals nach einzelnen, selbst schweren Anfällen, eine Beobachtung, die auch Lüthje und Fr. Müller gemacht haben.

Häufiger als bei Epileptikern fand sich Aceton bei acuten Psychosen. (Von 55 Kranken bei 34 pCt.). Hier waren es hauptsächlich die Kranken mit Gemüthsdepression, bei denen die Nahrungsaufnahme darniederlag, jedoch auch einige in stark maniakalischer Erregung, welche trotz des verwirrten Zustandes gut assen und nicht an Gewicht

abnahmen. Bei 38 Idioten und 8 Choretikern fand sich niemals Aceton. Recht bemerkenswerth war das Auftreten der Acetonurie bei (75) Paralytikern, von denen eine grössere Anzahl Monate lang täglich auf Aceton untersucht wurden. Während im Allgemeinen Aceton im Urin der Paralytiker sich selten fand, stellte es sich fast regelmässig zur Zeit der sogen. paralytischen Anfälle ein, oft schon, ohne dass vorher bei diesen Kranken, — bei welchen der geübte Kliniker einen Anfall vermutete oder voraussah —, sich ausgeprägte körperliche Symptome wie leichte Zuckungen oder Lähmungen resp. Benommenheit zeigten. Auf dieses eigenthümliche Verhalten soll bei anderer Gelegenheit näher eingegangen werden.

Erwähnt sei noch, dass bei einem Kranken, der mit ca. 33 g Chloralhydrat einen Selbstmordversuch gemacht hatte, aber — wenn auch mit grosser Mühe (künstliche Athmung, Sauerstoffinhalation) — dem Leben und späterhin vollständiger Genesung zurückgeführt werden konnte, sich längere Zeit hindurch ungemein grosse Acetomengen im Urin vorfanden. Auch bei Kranken, welche wegen gehäufter Anfälle, bzw. beim Stat. epilept. Chloralhydrat erhielten, zeigte sich regelmässig darauf Aceton im Urin, während dies meist nicht der Fall war, wenn dieselben Kranken mit Amylenhydrat behandelt wurden. Chloralhydrat erhöht bekanntlich den Eiweisszerfall im Organismus! Ob die Acetonurie in den betr. Fällen auf dieser Wirkung beruhte, mag indess dahingestellt bleiben.

Alle die eben erwähnten Krankheitserscheinungen, bei denen Acetonkörper in grösseren Mengen im Urin gefunden wurden, waren nun derartige, dass sie der Kliniker vom praktischen Standpunkt aus, als schwere und bedenkliche ansehen musste. Es waren bei Epileptikern die Status und langdauernden Verwirrungszustände, bei Paralytikern die paralytischen Anfälle, bei Psychosen die Zeiten starker Gemüthsdepression oder hochgradiger Erregung; somit hat also auch der Arzt Grund genug, das Auftreten grösserer Acetomengen im Urin nicht nur bei Diabetikern, sondern auch bei Nerven- und Geisteskranken in den meisten Fällen für ein wichtiges und bedenkliches Anzeichen anzusehen.

## II.

Wir haben in der Medicin oft gesehen, dass eine neue Reaction — der Nachweis irgend eines Körpers im Urin oder Blut z. B. die Indican —, die Diazoreaction oft überschätzt, bisweilen auch unterschätzt wurde, solange man nicht die Bedingungen näher kannte, unter denen dieser Körper im Organismus gebildet wurde. So ging es auch mit

dem Aceton. Die Arbeiten v. Jaksch's schienen das Entstehen und den Ursprung des Acetons hinlänglich erklärt zu haben, und in den physiologisch-chemischen Lehrbüchern findet man bis auf den heutigen Tag die auf die Arbeiten v. Jaksch's sich stützenden Angaben, dass eine Acetonurie bis 0,01 pro die noch physiologisch sei und dass ein höherer Acetongehalt des Urins auf einem erhöhten Eiweisszerfall des Organismus beruhe. v. Jaksch bediente sich ebenso wie die meisten anderen Kliniker, von denen die Angaben über das Vorkommen des Acetons stammen, der sogen. Lieben'schen Probe. (Jodoformniederschlag mit Zusatz von Kalilauge und Jod-Jodkaliumlösung); diese Probe ist zwar ausserordentlich scharf, aber nicht spezifisch für Aceton, da, wie Lieben schon selbst angiebt, noch 19 Substanzen dieselbe Reaction geben. Es scheint, dass die sich widersprechenden Angaben über das Vorkommen der Acetonkörper hauptsächlich auf dem verschiedenen Werth der angewandten Methoden beruhen, da z. B. die häufig gebrauchte Penzoldt'sche Probe (Indigosynthese) der Lieben'schen an Schärfe bedeutend nachsteht. Im Uchtspringer Laboratorium wurde eine Probe angewendet, die von Stock zuerst näher beschrieben wurde (123 u. 105) und auf der Bildung von Bromnitrosopropan (durch Einwirkung von Brom auf Aceton und Hydroxylamin bei Gegenwart von Pyridin) beruht. Diese Reaction ist für Ketone spezifisch. Um das Arbeiten mit Bromwasser und Pyridin zu vermeiden, ersetzte Fröhner (32) die genannten Stoffe durch Chlorkalkwasser, ohne dass die Reaction für den Harn an Schärfe und spezifischem Charakter verlor. Der gebildete Körper kann dann natürlich nicht Bromnitrosopropan, sondern nur eine ähnliche Chlorverbindung sein. Die Stock'sche Acetonprobe mit der Modification von Fröhner gestaltet sich dann folgendermaassen: 500 ccm Harn werden mit Essigsäure angesäuert, davon ungefähr 10 ccm abdestillirt, diese mit 1 ccm einer 10 proc. (frischen) Hydroxylaminhydrochloridlösung und etwas Chlorkalklösung versetzt und mit Aether ausgeschüttelt.

0,001 g Aceton geben noch deutliche Blaufärbung des Aethers. Kiesel (60), welcher die Stock'sche Reaction nachprüfte kommt zu ähnlichem Resultat (1,3 mg Aceton zu 10 ccm gelöst geben noch deutliche Reaction). Wenn also Mengen von Aceton, welche v. Jaksch noch für physiologisch ansieht, im Harn vorhanden sind, müssen sie durch die Stock-Fröhner'sche Probe nachgewiesen werden können. Da aber in der Mehrzahl der untersuchten Fälle diese Reaction negativ ausfiel, ist eine physiologische Acetonurie im Sinne v. Jaksch's nicht vorhanden! Sämtliche Uchtspringer Untersuchungen, auf welchen die oben gemachten Angaben über das

Vorkommen der Acetonkörper bei Geisteskranken beruhen, sind mit der Stock-Fröhner'schen Probe angestellt, neben welcher aber auch regelmässig die anderen Reactionen (Lieben-Penzoldt) gemacht wurden, um einen ungefährten Anhaltspunkt für die jeweiligen Mengen des Acetons zu bekommen. Nur, wenn die Stock-Fröhner'sche Probe deutlich positiv ausfiel, wurde das Vorhandensein von Aceton im Urin als sicher angenommen.

### III.

Die alte Anschauung, dass Aceton sich aus den Kohlehydraten im Darm bilde, wurde ohne Weiteres fallen gelassen, als man gesehen hatte, wie hemmend auf die Acetonbildung schon geringe Kohlehydratmengen in der Nahrung wirken. Die Ansicht Jaksch's dagegen, dass das Aceton von dem Eiweissmateriale stamme, hielt sich bis in diese Zeit und ist erst durch die neueren Arbeiten von Geelmuyden, Schwarz, Lüthje, Waldvogel, Offer u. A. stark ins Wanken gekommen.

Geelmuyden (33, 34) kommt zu dem Schluss, dass bei reiner Eiweissnahrung nur geringe Acetonurie eintritt, welche bei gesteigerter Zufuhr von Eiweiss noch weiter abnimmt; beim Hungern, reiner Fett-nahrung oder Eiweiss-Fettdiät dagegen fänden sich bedeutende Acetonmengen im Urin, somit sei der Umsatz von Fett die wesentliche Ursache der Acetonbildung.

Schwarz (113, 114, 115) hält die Acetonausscheidung für eine Function gesteigerten Fettzerfalls, wenn das Calorienbedürfniss nicht durch Kohlehydrat-, sondern durch Fettverbrennung gedeckt wird, so beim Gesunden durch Kohlehydratearenz, beim Diabetiker, weil er die Kohlehydrate garnicht oder nur unvollkommen zu verbrennen vermag.

Auch Waldvogel (132—135) kommt auf Grund eingehender Untersuchungen zu einem gleichen Schluss, dass

- 1. Aceton ein Spaltungsproduct der Fette ist und
- 2. Aceton entsteht, wenn das Calorienbedürfniss durch den Fettbestand des Körpers gedeckt wird.

Da die Arbeiten Waldvogel's mit besonderer Sorgfalt ausgeführt sind und verschiedene andere Autoren sich auf seine Resultate berufen, sei das Ergebniss zweier Untersuchungsreihen im Einzelnen hier angeführt (135, S. 443): (Siehe folgende Tabelle.)

Eine deutliche Vermehrung des Acetons im Urin tritt somit bei Fall I nur am 8. Tage, und bei Fall II am 10. Tage ein, an welchem der Nahrung 150 g Butter, bezw. 150 g Olivenöl begefügt wurden. Die Acetonn Mengen unterscheiden sich jedoch nur wenig von denen des

| V.-Tag | Fall I.               |                       |                | V.-Tag | Fall II.              |                       |                |
|--------|-----------------------|-----------------------|----------------|--------|-----------------------|-----------------------|----------------|
|        | Urin-<br>menge<br>ccm | Aceton-<br>menge<br>g | Fettzulage     |        | Urin-<br>menge<br>ccm | Aceton-<br>menge<br>g | Fettzulage     |
| 1.     | 1160                  | 0,1006                | —              | 1.     | 850                   | 0,0859                | —              |
| 2.     | 1110                  | 0,0257                | —              | 2.     | 1090                  | 0,0429                | —              |
| 3.     | 1160                  | 0,0135                | —              | 3.     | 1130                  | 0,0166                | —              |
| 4.     | 1120                  | 0,0139                | 50 g Butter    | 4.     | 890                   | 0,0284                | 50 g Butter    |
| 5.     | 1030                  | 0,0348                | —              | 5.     | 860                   | 0,0125                | —              |
| 6.     | 1220                  | 0,0295                | 100 g Butter   | 6.     | 840                   | 0,020                 | 100 g Butter   |
| 7.     | 990                   | 0,0108                | —              | 7.     | 950                   | 0,0138                | —              |
| 8.     | 900                   | 0,0762                | 150 g Butter   | 8.     | 850                   | 0,0280                | 150 g Butter   |
| 9.     | 1080                  | 0,0209                | —              | 9.     | 1050                  | 0,0177                | —              |
| 10.    | 690                   | —                     | 150 g Olivenöl | 10.    | 700                   | 0,0933                | 150 g Olivenöl |
| 11.    | 830                   | 0,0169                | —              | 11.    | 1060                  | 0,0077                | 1)             |

1. Tages, an welchem die Nahrung 732 Calorien weniger enthielt! Die übrigen Acetonmengen an den Tagen, an welchen der Nahrung 50—100 g (bei Fall II auch 150 g) Butter beigegeben wurden, zeigen im Vergleich zu der Acetonurie der relativ fettfreien Tage keinen derartigen Unterschied, dass auch nur einigermaassen sichere Schlüsse gezogen werden könnten, zumal auch im Fall I der Urin des 5. (fettfreien) Tages grössere Acetonmengen aufweist als der Urin des 4. und 6. Tages. Es bleibt allein das auffallende Ergebniss des 10. Tages bei Fall II. Jedoch ist hierbei zu bedenken, dass durch die ausserordentlich grosse Fett- (Oel-) menge vielleicht eine Darmstörung hervorgerufen wurde, durch welche die Aufnahme der Nahrung — insbesondere der Kohlehydrate — beeinflusst werden konnte, da empfindliche Personen auf 150 g Olivenöl doch sehr wahrscheinlich mit Durchfall reagiren. Einen sicheren Beweis für die Richtigkeit der Behauptung, dass das Aceton ein Spaltungsproduct der Fette sei, haben somit auch die Untersuchungen Waldvogel's nicht gebracht<sup>2)</sup>.

1) Die Nahrung enthielt während der einzelnen Versuchstage 699,05 Calorien in Form von Eiweiss, 1223,03 Cal. in Kohlehydraten, 1424,70 Cal. in Fetten. Die Nahrung der beiden ersten Versuchstage enthielt 732 Calorien weniger. Am 4., 6., 8., 10 Tage wurden der Nahrung 50—100—150 g Butter und 150 g Olivenöl beigegeben, um den Einfluss der Fette auf Acetonbildung hervortreten zu lassen. (Bei Fall I wurde am 10. Tage durch ein Versehen die Acetonmenge nicht bestimmt. Die Legal'sche Reaction war an diesem Tage eine starke).

2) Dieselbe Ansicht über die Bedeutung der Waldvogel'schen Versuche äussert Mohr (142). Auch v. Noorden beobachtete trotz ausserordentlich fettreicher Nahrung eine Verminderung der Acetonmengen.

Einen etwas anderen Weg schlugen wir bei unseren Untersuchungen im Uchtspringer Laboratorium ein. Durch ganz einseitige Ernährung verschiedener Versuchspersonen hofften wir mehr differente und möglichst eindeutige Resultate zu erlangen: 4 Personen (2 Aerzte, 1 Apotheker und 1 Oberpfleger) A, B, C, D genossen 3 Tage hindurch nur Eiweiss 100—120 g (C und D am 3. Tage dazu noch 100 g Reis), und zwar A und B: Plasmon, C und D: Tropon; bei einem erneuten Versuch (Reihe 7 und 8 von Tabelle I) A und C: Roborat (100—110 g). Reihe 2 zeigt die Acetonausscheidung von A während 3 Hungertage (nur Wasser wurde getrunken). Eine 5. Person E nahm 3 Tage nur Fette (70 g Butter) zu sich. F (Person 6) erhielt 3 Tage nur Eiweiss und Kohlehydrate (52,25 g Eiweiss und ca 130 g Kohlehydrate in Form des recht wohlgeschmeckenden Roborat-Nährschwarzbrodes). Eine 7. Person G erhielt nur Eiweiss und Fette (56,5 g Eiweiss und 57,25 g Fett als Roboratanamybrot). Eine 8. Person H ass fast ausschliesslich Kohlehydrate (100 g Reis und 25 g Milchzucker).

Eine Uebersicht über die Acetonausscheidung im Urin<sup>1)</sup> während der verschiedenen Versuche giebt die unten folgende Tabelle I:

| Beim<br>Hun-<br>gern | Bei ausschliesslicher Ernährung mit Eiweiss |         |        |          |          |         | Nur<br>Fett | Eiweiss<br>und<br>Kohle-<br>hy-<br>drate | Eiweiss<br>und<br>Fett | Nur<br>Kohle-<br>hy-<br>drate |              |
|----------------------|---------------------------------------------|---------|--------|----------|----------|---------|-------------|------------------------------------------|------------------------|-------------------------------|--------------|
|                      | Plasmon                                     | Plasmon | Tropon | Tropon   | Roborat  | Roborat |             |                                          |                        |                               |              |
|                      | A.                                          | A.      | B.     | C.       | D.       | A.      | C.          | E.                                       | F.                     | G.                            | H.           |
|                      |                                             |         |        |          |          |         |             |                                          |                        |                               |              |
| Vorperiode . . .     | —                                           | —       | —      | —        | —        | 0,0095  | 0,0094      | —                                        | —                      | —                             | —            |
| I. Tag . . .         | <b>0,0293</b>                               | 0,0525  | 0,0198 | 0,1391   | 0,0325   | 0,124   | 0,0395      | <b>0,007</b>                             | 0,0069                 | 0,294                         | <b>0,010</b> |
| II. Tag . . .        | <b>0,0732</b>                               | 0,2345  | 0,1872 | 0,2863   | 0,2046   | 0,198   | 0,0738      | <b>0,0667</b>                            | 0,0125                 | 0,1473                        | <b>0,025</b> |
| III. Tag . . .       | <b>0,4003</b>                               | 0,4378  | 0,2262 | 0,1504*) | 0,1411*) | 0,308   | 0,198       | <b>0,2176</b>                            | 0,0168                 | 0,2205                        | <b>0,034</b> |
| Nachperiode . . .    | <b>0,0357</b>                               | —       | —      | —        | —        | 0,0409  | 0,0174      | <b>0,0651</b>                            | 0,006                  | 0,0258                        | <b>0,009</b> |
|                      | <b>0,0063</b>                               | —       | —      | —        | —        | —       | —           | <b>0,007</b>                             | —                      | —                             | —            |

\*) Während des 3. Tages bestand die Nahrung aus Tropon + 100 g Reis.

Wären nun die Ansichten Waldvogel's und der meisten übrigen neueren Forscher über den Ursprung des Acetons unbedingt richtig, so müsste diejenige Versuchsperson, welche Fett bzw. Eiweiss und Fette

1) Wie bekannt, wird Aceton nicht nur durch den Harn, sondern auch noch — und zwar in grösseren Mengen — durch die Lungen und Haut abgeschieden. Jedoch lässt sich aus der Acetonausscheidung im Urin sehr gut auf die Gesammtausscheidung schliessen. Die Acetonbestimmungen sind bei diesen Versuchen nach der Messinger'schen Methode ausgeführt.

erhielt, auch die bei Weitem grössten Acetonmengen im Urin aufweisen! Dieses ist jedoch nicht der Fall, denn sowohl E und G zeigen geringere Acetonmengen als die nur mit Eiweiss genährten, resp. die hungernde Versuchsperson! Die dabei zu Tage getretenen Differenzen sind zudem grösser und bedeutsamer als die von Waldvogel gefundenen, sodass, wenn man etwaigen Folgerungen nur die Uchtspringer Untersuchungen zu Grunde legen wollte, der Schluss nahe liegen könnte, dass das Aceton bei mangelnder Kohlehydratzufuhr in der Hauptsache einem anormalen Eiweisszerfall seinen Ursprung verdanke. Jedoch auch diese Folgerung hat ihre Bedenken. Jedes Individuum hat seinen eigenen Stoffwechsel, und die Oxydationsfähigkeit ist offenbar eine sehr verschiedene. A. und B. haben beispielsweise genau die gleichen Plasmonmengen zu sich genommen und doch scheidet A. doppelt soviel Aceton aus wie B.! Wenn nun A. und B. bei gleicher Ernährung derart differiren, so liegt die Möglichkeit doch vor, dass auch bei E., F. oder G. der Stoffwechsel ganz anders sich abspielt als bei A. oder B. oder C. Ja, sogar ein- und dieselbe Person leistet durchaus nicht Gewähr, dass bei ihr der Stoffwechsel zu verschiedenen Versuchszeiten stets in derselben Weise verläuft. So hatte A., als er nur von Roborat sich nährte, ca. 83 kg Körpergewicht, als er vor 4 Jahren Plasmon zu sich nahm, wog er ca. 92 kg, und als er zu huntern anfing, war er nur 74,4 kg schwer. Es sind dies Gewichtsdifferenzen, die offenbar auch im täglichen Nahrungsverbrauch und Stoffwechsel zum Ausdruck kommen. Was einzig und allein mit positiver Sicherheit aus allen Versuchen hervorgeht, ist der ungeheure Einfluss, welchen schon geringe Kohlehydratmengen auf die Acetonbildung haben. Obwohl F. und H. durchaus unterernährt waren, und nur 840 bezw. 425 Calorien in der Nahrung zu sich nahmen, schieden beide doch nur sehr geringe Acetonmengen aus, die sich kaum über die Quantitäten erheben, die von einigen noch für physiologisch gehalten werden. Wir können also mit Sicherheit nur feststellen, dass keine Acetonurie auftritt, wenn vom Organismus genügende Kohlehydratmengen (ca. 100—130 g) aufgenommen und in normaler Weise umgesetzt werden. Die Frage, ob nur Eiweisse oder nur Fette oder beide Körper zusammen das Material für die Acetonbildung liefern, muss aber vorläufig trotz gegentheiliger Behauptung eine offene bleiben, ja es fragt sich sogar, ob sie jemals mit Sicherheit wird entschieden werden können und ob eine derartige Fragestellung überhaupt ihre physiologische Berechtigung hat. Wie die neuere Physiologie dargethan hat<sup>1)</sup>), müssen wir uns von den alten An-

1) Vergl. Hueppe-Pflüger's Archiv f. Physiol. 1903. S. 447.

schauungen, dass die Eiweisse Baustoffe, Fette und Kohlehydrate aber nur die Brennstoffe des Organismus — der Zelle — sind, freimachen. Die Verbrennung erfolgt in den Geweben, nachdem die Nahrungsbestandtheile vorher organisirt und damit selbst Theile der Maschine — der Zelle — geworden sind. Fette und Kohlehydrate treten mit bestimmten Atomgruppen — als Brenn- und Baustoffe — in das lebende Eiweissmoleköl ein, wie auch das Nahrungseiweiss selbst.

Da wir nun über den Stoffwechsel des lebenden Eiweissmoleküls noch immer sehr wenig wissen, werden wir es uns auch versagen müssen, über den physiologischen Werth der einzelnen Atomgruppen etwas Bestimmtes auszusagen. Eines ist klar, die Werthigkeit der einzelnen Nahrungsstoffe ist eine verschiedene, sie ersetzen sich aber durchaus nicht isodynam nach ihrem Verbrennungswert, wie ja auch schon das Auftreten der Acetonurie bei mangelnder Kohlehydratzufuhr auf die besondere Bedeutung dieser Nahrungsstoffe für die Ernährung hinweist.

#### IV.

Während der einzelnen Versuche wurden auch die täglichen N- und NaCl-Mengen im Urin, die Gewichtsschwankungen sowie theilweise auch die Harnsäure und Gefrierpunktserniedrigungen festgestellt.

Die Tabellen, welche dem Stoffwechselpathologen manches Interessante darbieten, sind im Anhang beigefügt. Man sieht aus ihnen, dass das Körpergewicht, welches mit dem Wassergehalt des Körpers offenbar sehr schwanken kann, mit der Acetonausscheidung durchaus nicht in einem direeten Verhältniss steht. Man kann mitunter das gleiche Körpergewicht beibehalten und doch schon recht beträchtliche Acetonmengen ausscheiden, andererseits aber auch an Körpergewicht erheblich verlieren, ohne erkennbare Acetonmengen im Urin zu haben. Das Auftreten grösserer Acetonmengen ist gewissermaassen ein viel feineres und sicheres Zeichen, dass die Ernährung des Körpers in falsche Bahnen gekommen ist.

Die Zähigkeit, mit welcher der Körper sich seinen Salzgehalt bewahrt, veranschaulicht Tabelle IV (Stoffwechsel beim Hungern). In den Tagen der Nachperiode wird bedeutend mehr NaCl aufgenommen als abgeschieden, der Körper hat also das Bestreben, den verminderten Salzgehalt möglichst bald wieder zu erhöhen! An demselben Tage, an welchem nur 1,98 g NaCl ausgeschieden wurde, ist der Gefrierpunkt des Urins ein relativ niedriger ( $-1,59\%$ ). Es müssen also ganz andere Körper als Cl-Salze diese Gefrierpunktserniedrigung herbeigeführt haben, während doch im Allgemeinen gerade die NaCl-Mengen den Gefrierpunkt des Urins ausserordentlich beeinflussen. Am 1. Hungertage ist  $A$  zu-

fällig gleich dem Gefrierpunkt des Blutes ( $-0,56^{\circ}$ ). Der Schluss freilich, den Waldvogel an solche zufällige Uebereinstimmung knüpft, dass sie ein Beweis dafür sei, dass die Versuchsperson wirklich gehungert hat, erscheint nicht recht verständlich, zumal die folgenden Hungertage sofort den Gegenbeweis liefern würden; ich glaube jedoch nicht, dass Waldvogel auch heute noch den gleichen Schluss ziehen würde.

## V.

Recht häufig werden als Ursache der Acetonurie Darmstörungen angeführt; (8, 55, 58, 71, 129, 131), auch wird hierbei vielfach die Vermuthung ausgesprochen, dass der Darm der Ort der Acetonbildung sei, welches dann durch Einwirkung von Mikroorganismen auf die Nahrungsbestandtheile entstehe. Nach J. Müller (98) spricht dafür auch noch der Umstand, dass nur die *per os* — also auf dem natürlichen Nahrungswege eingeführten Kohlehydratmengen hemmend auf die Acetonbildung einwirken. Diese letztere Angabe bedarf dringend der Berichtigung. Bringt man nämlich einer Person, die nur mit Eiweiss ernährt wird, also sicher bedeutende Acetonmengen im Urin hat, in geeigneter Form genügende Kohlehydratmengen in einem Einlauf *per rectum* bei, so zeigt sich auch hier ausserordentlich deutlich der Einfluss der Kohlehydrate auf die Acetonbildung. Man hat ferner feststellen können, dass Calomel und Ricinus — im Gegensatz zu der Wirkung bei der Indicanurie — ganz ohne Einfluss auf die Bildung der Acetonkörper sind; auch dies spricht gegen die Annahme, dass das Aceton schon im Darm gebildet wird. Offer (90) fand in frischen Faeces nie Aceton; auch mir ist es selbst bei Personen, die im Urin sehr viel Aceton aufwiesen, nie gelungen, in dem Koth Aceton mit Sicherheit nachzuweisen. In einem Fall zeigte sich zwar bei der Lieben'schen Probe ein deutlicher Jodoformniederschlag, jedoch blieb die Stock-Fröhner'sche Reaction vollständig negativ, sodass es sich wahrscheinlich um einen anderen, die Jodoformreaction gebenden Körper handelte. Alle diese Untersuchungen beweisen jedoch nur, dass bisher Aceton im Darm nicht gefunden wurde, nicht aber, dass sich solches im Darm überhaupt nicht bilden kann. Es erscheint vielmehr bei den mannigfachen, chemischen Vorgängen im Darm sehr wohl möglich, dass sich dort vielleicht unter dem Einfluss von Mikroorganismen und Fermenten auch Aceton einmal bilden kann. — Von grösserer praktischer Bedeutung dürfte jedoch diese Art von Acetonbildung wohl kaum sein, da die relativ wenig giftigen Acetonkörper — die toxische Wirkung ist nicht stärker als die des Alkohols — kaum in derartigen Mengen

gebildet werden, um als solche schwerere Intoxicationserscheinungen hervorrufen zu können.

## VI.

Wir haben oben gesehen, dass das Erscheinen grösserer Acetonmengen im Urin noch sicherer und eindringlicher als selbst tägliche Wägungen uns anzeigen, dass der allgemeine Ernährungszustand des Körpers unter unzweckmässiger Nahrung zu leiden anfängt. Wir haben ferner gesehen, dass gerade bei den klinisch bedenklichsten Erscheinungen die Acetonkörper in besonders grossen Mengen im Urin sich einstellen, so findet sie der innere Mediciner beim drohenden Coma diab. und bei schweren Inanitionszuständen, der Nervenarzt bei schweren Verwirrungszuständen, bei paralytischen Anfällen etc.

Die angestellten Stoffwechselversuche haben nun übereinstimmend gezeigt, dass die Acetonkörper — einerlei, ob sie von den Eiweissen oder Fetten herstammen — dann in grösseren Mengen gefunden werden, wenn der Stoffwechsel der Zellen unter mangelnder Kohlehydratzufuhr leidet und dass diese Körper sehr schnell schwinden, wenn verhältnissmässig geringe Kohlehydratmengen zugeführt werden. Daraus ergiebt sich ganz ungezwungen die therapeutische Nutzanwendung, dass wir bei diesen Zuständen darauf bedacht sein müssen, den Kranken vor Allem genügende Kohlehydratmengen beizubringen. Auf Grund dieser Erwägungen hat auch v. Noorden (141) in allerneuester Zeit die altbewährten Haferkuren wieder dringend empfohlen (täglich 250 g Hafermehl mit Zusatz von Butter und etwa 100 g vegetabilischem Eiweiss [Roborat]). Gelingt es wegen des Krankheitszustandes nicht, dem Kranken die Nahrung per os oder per rectum beizubringen, wird man in Fällen der Noth ungesäumt zur subcutanen oder intravenösen Ernährung greifen müssen und zu diesem Zweck dann vortheilhaft die Monosacharide (Lävulose) verwenden, da Rohr- und Milchzucker bekanntlich nur vom Darm aus für die Ernährung verwendbar sind. In vielen Fällen, bei welchen dauernd Acetonkörper in grösserer Menge gefunden werden, liegt die Möglichkeit einer Säurevergiftung, der sogen. Acidosis vor. Wenn auch sehr oft die Verabreichung von Alkali ohne sichtlichen Erfolg gewesen ist, so sind doch auch Fälle sicher beobachtet, bei denen der Nutzen ein offensichtlicher war (Stadelmann, Naunyn, v. Noorden). Man wird deshalb in schweren Fällen auch auf dieses Hülfsmittel nicht verzichten dürfen, insbesondere dann, wenn auch noch andere Erscheinungen, wie Abnahme der Blutalkaleszenz auf eine Säureintoxication hinweisen. Wo Eile nicht notthut, ist die tägliche Verordnung von 10—15 g Natr. bic. angebracht, in Fällen der Gefahr,

z. B. bei Zuständen schwerster Benommenheit, wird man, um Erfolg zu erzielen, zur intravenösen Injection schreiten müssen.

### A n h a n g.

Tabellarische Zusammenstellung über den Stoffwechsel der Versuchspersonen während der verschiedenen Versuche.

T a b e l l e II.

Reine Eiweisskost. 100—110 g Roborat. (Calorien der Nahrung ca. 375.)  
Wasser beliebig. Person A. Gewicht = 83,8 kg.

| Versuchstage                                 | N-Ein-<br>nahme<br>g | N-Ausgabe |          | Aceton<br>g   | Harn-<br>säure<br>g | Ge-<br>wicht<br>g |
|----------------------------------------------|----------------------|-----------|----------|---------------|---------------------|-------------------|
|                                              |                      | Urin<br>g | Kot<br>g |               |                     |                   |
| I.<br>Milch, Vorperiode.                     | ca. 10,0             | 11,99     |          | <b>0,0095</b> | 0,374               | — 900             |
| II.<br>Roborat, 100 g.                       | 13,33                | 17,45     |          | <b>0,124</b>  | 0,451               | — 50              |
| III.<br>Roborat, 110 g.                      | 14,66                | 19,84     | 2,27     | <b>0,198</b>  | 0,566               | — 500             |
| IV.<br>Roborat, 110 g.                       | 14,66                | 23,07     |          | <b>0,308</b>  | 0,597               | — 100             |
| V.<br>Sehr reichliche ge-<br>wöhnliche Kost. | —                    | 28,72     |          | <b>0,049</b>  | 1,002               | + 500             |

T a b e l l e III.

Reine Eiweisskost. 110—120 g Roborat (Calorienmenge ca. 410). Wasser beliebig. Person C. Gewicht = 75,2 kg.

| Versuchstage                              | N-Ein-<br>nahme<br>g | N-Ausgabe |           | Aceton<br>g   | Harn-<br>säure<br>g | Ge-<br>wicht<br>g |
|-------------------------------------------|----------------------|-----------|-----------|---------------|---------------------|-------------------|
|                                           |                      | Urin<br>g | Koth<br>g |               |                     |                   |
| I.<br>Milch, Vorperiode.                  | ca. 12,5             | 14,82     |           | <b>0,0094</b> | 0,517               | — 1200            |
| II.<br>Roborat, 120 g.                    | 16,0                 | 18,51     |           | <b>0,0395</b> | 0,64                | — 500             |
| III.<br>Roborat, 120 g.                   | 16,0                 | 24,73     | 3,74      | <b>0,0738</b> | 0,70                | ± 0               |
| IV.<br>Roborat, 110 g.                    | 14,66                | 28,76     |           | <b>0,198</b>  | 0,751               | — 400             |
| V.<br>Nachperiode, gewöhn-<br>liche Kost. | —                    | 19,45     |           | <b>0,0174</b> | 0,737               | + 1000            |

T a b e l l e IV.

Stoffwechsel beim Hungern. Wasser täglich ca.  $1\frac{1}{2}$  l (Calorien = 0).  
Person A. Gewicht = 74,45 kg.

| Versuchstag | Urin-<br>menge<br>ccm | N<br>g | Aceton<br>g   | NaCl<br>g | $\Delta$ | Kör-<br>per-<br>gew.<br>g |
|-------------|-----------------------|--------|---------------|-----------|----------|---------------------------|
| I.          | 1650                  | 7,046  | <b>0,0293</b> | 6,20      | - 0,56°  | - 1400                    |
| II.         | 850                   | 6,843  | <b>0,0732</b> | 2,62      | - 0,90°  | - 1500                    |
| III.        | 1175                  | 9,018  | <b>0,4003</b> | 2,17      | - 0,77°  | - 200                     |
| Nachperiode |                       |        |               |           |          |                           |
| I.          | 590                   | 11,151 | <b>0,0357</b> | 1,98      | - 1,59°  | + 950                     |
| II.         | 650                   | 9,403  | <b>0,0063</b> | 5,25      | - 1,37°  | + 400                     |

T a b e l l e V.

Stoffwechsel bei ausschliesslicher Ernährung mit Fett [70 g Butter (Calorien ca. 550.)]  
Person E. Körpergewicht = 78,1 kg.

| Versuchstag | Urin-<br>menge<br>ccm | N<br>g | Aceton<br>g   | NaCl<br>g | $\Delta$ | Kör-<br>per-<br>gew.<br>g |
|-------------|-----------------------|--------|---------------|-----------|----------|---------------------------|
| I.          | 2230                  | 10,928 | <b>0,007</b>  | 13,98     | - 0,68°  | - 2900                    |
| II.         | 680                   | 8,33   | <b>0,0667</b> | 1,91      | - 1,33°  | - 0,600                   |
| III.        | 750                   | 11,918 | <b>0,2176</b> | 1,44      | - 1,50°  | - 0,500                   |
| Nachperiode |                       |        |               |           |          |                           |
| I.          | 1520                  | 19,68  | <b>0,0651</b> | 10,58     | - 1,43°  | + 1100                    |
| II.         | 1680                  | —      | <b>0,007</b>  | —         | —        | —                         |

T a b e l l e VI.

Stoffwechsel bei Ernährung mit Eiweiss und Kohlehydrat [52,25 bzw. ca. 130 g (etwa 840 Calorien)]. Person F. Körpergewicht = 67,1 kg.

| Versuchstag | Urin-<br>menge<br>ccm | N<br>g | Aceton<br>g   | NaCl<br>g | $\Delta$ | Kör-<br>per-<br>gew.<br>g |
|-------------|-----------------------|--------|---------------|-----------|----------|---------------------------|
| I.          | 1780                  | 9,856  | <b>0,0069</b> | 10,11     | - 0,74°  | - 1400                    |
| II.         | 1620                  | 9,072  | <b>0,0125</b> | 4,79      | - 0,65°  | - 1600                    |
| III.        | 1740                  | 11,805 | <b>0,0168</b> | 3,06      | - 0,59°  | - 500                     |
| Nachperiode | 1520                  | —      | <b>0,006</b>  | —         | - 0,93°  | —                         |

T a b e l l e VII.

Stoffwechsel bei Eiweiss- und Fetternährung [56,5 g E. — 57,25 g Fett (ca. 762 Calorien)]. Wasser beliebig. Person G. Körpergewicht = 56,4 kg

| Versuchstag | Urin-<br>menge<br>ccm | N<br>g | Aceton<br>g   | NaCl<br>g | $\Delta$ | Kör-<br>per-<br>gew.<br>g |
|-------------|-----------------------|--------|---------------|-----------|----------|---------------------------|
| I.          | 3375                  | 14,50  | <b>0,0294</b> | 14,85     | - 0,59°  | - 2200                    |
| II.         | 2130                  | 17,147 | <b>0,1473</b> | 2,05      | - 0,66°  | - 500                     |
| III.        | 760                   | 12,289 | <b>0,2205</b> | 1,46      | - 1,52°  | - 0,800                   |
| Nachperiode | 1910                  | 24,862 | <b>0,0258</b> | 12,54     | - 1,28°  | + 2100                    |

T a b e l l e VIII.

Stoffwechsel bei fast ausschliesslicher Ernährung mit Kohlehydraten 100 g Reis — 25 g Milchzucker (ca. 425 Calorien). Person H. Körpergewicht = 77,2 kg.

| Versuchstag | Urin-<br>menge<br>ccm | N<br>g | Aceton<br>g   | NaCl<br>g | $\Delta$ | Kör-<br>per-<br>gew.<br>g |
|-------------|-----------------------|--------|---------------|-----------|----------|---------------------------|
| I.          | 2610                  | 10,962 | <b>0,0109</b> | 10,23     | - 0,58°  | - 1800                    |
| II.         | 1270                  | 9,246  | <b>0,0256</b> | 6,18      | - 1,03°  | - 600                     |
| III.        | 1600                  | 7,408  | <b>0,0344</b> | 3,20      | - 0,67°  | - 500                     |
| Nachperiode | 1950                  | —      | <b>0,009</b>  | —         | —        | + 1150                    |

Bei den einzelnen chemischen Untersuchungen haben mich die Herren Apotheker Dr. Froehner und Dr. Ennenbach in liebenswürdigster Weise mit Rat und Tat bereitwilligst unterstützt, wofür ich ihnen noch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank sage.

### Literaturverzeichniss.

Da die über das Aceton vorhandene Literatur vielfach zerstreut ist und insbesondere eine Uebersicht über die neueren Arbeiten fehlt, habe ich die einschlägige Literatur, soweit sie mir bekannt wurde<sup>1)</sup>, für den Interessenten hierunter zusammengestellt:

1. Albertoni, Die Wirkung und die Verwandlung einiger Stoffe in Beziehung zur Pathogenese der Acetonämie und des Diabetes. Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. Bd. 18. S. 218.
2. Albu, Ueber die Autointoxicationen des Intestinaltractus. Berlin (Hirschwald) 1895. S. 129.
3. Araki, Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. 18.

1) Bis ca. April 1904.

4. Archangelsky, Ueber die Vertheilung des Chloralhydrat und Acetons im Organismus. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 46. S. 61.
5. Arnold, Ueber Nachweis und Vorkommen der Acetessigsäure im pathol. Harn. Centralbl. f. klin. Medicin. Bd. 21.
6. Azémar, Compt rend. soc. biolog. A. 49. S. 781.
7. A. Bager u. Viggo Drewsen, Berichte d. d. chem. Gesellsch. XV (1883).
8. Baginsky, Ueber Acetonurie bei Kindern. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 9. S. 1.
9. Becker, Ueber Acetonurie nach der Narkose. Virchow's Arch. Bd. 140. S. 3.
10. Betz, Referat Schmidt's Jahrb. 1861. Bd. 112. S. 147.
11. Blumenthal u. Neuberg, Ueber Entstehung von Aceton aus Eiweiss. Deutsch. Medic. Wochenschrift 1901. 1.
12. De Boeck et Stosse, De la présence de l'acétone dans l'urine des aliénés. Ref. Neurol. Centralbl. 1891. S. 768.
13. Buhl, Ueber Coma diabet. Zeitschr. f. Biolog. XV.
14. Bunge, Lehrbuch der Physiologie. 1901. S. 503.
15. Cantani, Monografa intorno all'Acetonaemia. Ref. Cannstadt Jahrest. 1864 II. u. Schmidt's Jahrb. 1865. S. 167.
16. Coriat, Ausscheidung von Indican, Aceton und Diacetsäure bei verschiedenen Psychosen. Ref. Centrbl. f. Nervenheilk. 1903. No. 165.
17. Cossmann, Aceton-Vergiftung nach Anlegung eines Celluid-Mullverbandes. Münch. med. Wochenschrift 1903. No. 36.
18. Cotton, Origine de l'acétone. Ref. Schmidt's Jahrb. Bd. 265. S. 12.
19. Deichmüller, Inaug.-Dissert. Göttingen. 1883.
20. Deniges, Compt. rend. 1898. S. 127, 963.
21. Devoto, Note di chimia clinica. Ref. Virchow-Hirsch Jahrb. 1891. I. S. 310.
22. Dünschmann, Ueber den Tod durch Verhuntern vom gerichtsärztlichen Standpunkt. Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Med. u. s. w. 1900. S. 203.
23. Dusch, Zeitschr. f. rat. Medicin. N. F. IV. 1.
24. Ebstein, Complicat. d. Diabet. mell. u. s. w. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 30. S. 1.
25. Ebstein u. Tollens, Ueber Drüsenepithelnekrosen beim Diab. mell. mit besonderer Berücksichtigung d. diab. Coma. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 28. S. 143. I. 193.
26. Elischer, Untersuchungen über die Ausscheidung von Aceton durch Lungen und Nieren beim Diab. mell. Ref. Schmidt Jb. Bd. 270. S. 94.
27. Ellram, Beobachtungen aus der Laboratoriumspraxis. Chemiker-Ztg. 1889. (R.) S. 171.
28. Engel, Mengenverhältnisse des Acetons unter physiol. u. pathol. Verhältnissen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. S. 514.
29. Ephraim, Inaug.-Dissert. Breslau 1885.
30. Fleischer, Beitrag zur Chemie des diab. Harns. Deutsche med. Wochenschr. 1879. S. 218.
31. Frerichs, Ueber Diabetes. Berlin (Hirschwald) 1885.
32. Froehner, Zur Stock'schen Acetonreaction. Deutsche med. Wochenschr. 1901. S. 79.

33. Geelmuyden, Ueber Aceton als Stoffwechselproduct. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 23. S. 431.
34. Geelmuyden, Ueber Acetonurie bei Phloridzinvergiftung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 26.
35. Gennes, Etude clinique et expériment. sur l'acetonémie. Thése Pris. 1884.
36. Gerhardt, Diabet. mell. u. Aceton. Wien. med. Presse 1868. No. 28.
37. Gunning, Journ. de Pharm. et de Chem. Juillet 1884 (IV. 30).
38. Hagenberg, Ueber die Acetonvermehrung beim Menschen nach Zuführung niedriger Fettsäuren. Centrbl. f. Stoffwechs.- u. Verd.-Krankh. 1900. No. 2.
39. Hallervorden, Ueber Ammon.-Ausscheidung. Virch. Arch. Bd. 143. S. 705.
40. Hammarsten, Lehrbuch der physiol. Chemie. IV. A. S. 520.
41. Harley, Ueber d. physiol. Abbau des Traubenzuckers. Arch. f. Anat. u. Phys. 1893 (Suppl.-Bd.) phys. Abth.
42. Hildebrandt, Ueber einige Synthesen im Thierkörper. Arch. f. experim. Pharm. u. Path. Bd. 44. S. 312.
43. Hirschfeld, Die Bedeutung der Acetonurie für die Prognose des Diabet. mell. Deutsche med. Wochenschr. 1893. S. 914.
44. Hirschfeld, Centralbl. f. inn. Med. XVII. 24.
45. Hirschfeld, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28 u. 31.
46. Honigmann, Zur Entstehung des Acetons. Inaug.-Dissert. Breslau 1886.
47. Hoppe-Seyler, Handbuch der physiol. pathol. chem. Analyse. 1893. S. 42.
48. Jacobi, Epilepsia diabet. s. acetonica. Ref. Neurol. Centralbl. 1897. S. 169.
49. Jaenicke, Beiträge zur sogen. Acetonämie bei Diabet. mell. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 30. S. 108.
50. v. Jaksch, Ueber Acetonurie u. Diaceturie. Berlin (Hirschwald) 1885.
51. v. Jaksch, Klin. Diagnostik. IV. Aufl. S. 99, 418.
52. v. Jaksch, Eine Bemerkung über die Acetonurie. Arch. f. klin. Med. Bd. 34. S. 455.
53. v. Jaksch, Epilepsia acetonica. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 10. S. 362.
54. v. Jaksch, Die Vergiftungen. Wien (Hölder) 1897. S. 619.
55. v. Jaksch, Ueber den Nachweis und die quantitative Bestimmung des Acetons im Harn. Wien. med. Wochenschr. 1892. 17, 18.
56. Juffinger, Ein Fall von Auto intoxication mit Aceton. Wien. klin. Wochenschr. 1888.
57. Kaulisch, Ueber Acetonbildung im thierischen Organismus. Prag. Viertel-jahrschr. f. rat. Med. XVII (1860). S. 58.
58. Kiesel, Ueber Aceton und das Vorkommen von Aceton im normalen Pferdeharn. Pflüger's Arch. 1903. Bd. 97. S. 480.
59. Knapp, Aceton im Harn Schwangerer und Gebärender als Zeichen intrauterinen Fruchttodes. Centralbl. f. Gynäkol. 1897 (No. 16). S. 417.
60. Kraemer, Ueber die quantitative Bestimmung des Acetons und Methylalkohols. D. chem. Ber. 13. I. 1000.
61. Kraus, Pathologie der Auto intoxicationen. Ergebnisse der allgem. pathol. Morph. u. Pathol. (Lubarsch u. Ostertag) 1895. S. 612.

64. Kruska, Ueber Acetonämie. Inaug.-Dissert. Greifswald 1873.
65. Külz, Zeitschr. f. Biol. Bd. 23. S. 323.
66. Kussmaul, Zur Lehre von Diab. mell. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 14.
67. Laehr, Zur Acetonurie Geisteskranker. Zeitschr. f. Psychiatrie. Bd. 42. S. 153.
68. Legal, Breslauer ärztl. Zeitschrift. 1883. No. 3 u. 4.
69. Lieben, Ueber die Entstehung von Jodoform und Anwendung dieser Reaction in der chem. Analyse. Annalen der Chemie u. Pharm. Suppl. VII. 218.
70. Lop, De la présence de l'acétone dans les urines. Gaz. des Hôpitaux 1889. No. 56. Ref. Centralbl. f. inn. Med. XX. S. 1229.
71. Lorenz, Untersuchungen über Acetonurie mit besonderer Berücksichtigung ihres Auftretens bei Digestionsstörungen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 19. S. 10.
72. Lustig, Sugli effetti dell'estirpatione de Plesso celiaco. Ref. Neurol. Centralbl. 1889. S. 693.
73. Lüthje, Zwei Beiträge zur Lehre von der Acetonurie. Centralbl. f. inn. Med. Bd. 20. S. 969.
74. Markownikow, Das Aceton im Harn der Diabetiker. Annalen d. Chem. u. Pharm. 1876. S. 362.
75. van Melkebekke, Krit. Studien über die Methoden eines Nachweises von Aceton. Annal. Pharm. 99. 5. 49.
76. Du Mesnil de Rochemont. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 60.
77. J. Messinger. D. chem. Bericht. 21. 3366.
78. Minkowski, Ueber das Vorkommen von Oxybuttersäure im Harn. Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. Bd. 18. S. 35 u. 147.
79. Franz Müller, Ueber Acetonglykosurie. Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. Bd. 46. S. 61.
80. Fr. Müller, Bericht über die Ergebnisse des an Cetti ausgeführten Hungerversuches. Berliner klin. Wochenschr. 1887 u. Virch. Arch. Bd. 131. (Suppl.)
81. Fr. Müller, Allgemeine Pathologie der Ernährung in v. Leyden's Ernährungstherapie. S. 194.
82. J. Müller, Verhandl. des XVI. Congr. f. inn. Medicin. Wiesbaden 1898. S. 448.
83. J. Müller, Ueber die Ausscheidung des Acetons und die Bestimmung desselben in der Athemluft u. s. w. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40. S. 351.
84. Nebelthau, Ein Beitrag zur Kenntniss der Acetonurie. Ref. Schmidt's Jahrb. Bd. 257. S. 110.
85. Neubauer u. Vogel, Analyse des Harns 1890. S. 114.
86. Le Nobel, Ueber einige neue chemische Eigenschaften des Acetons u. s. w. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 18. S. 6.
87. Le Nobel, Ueber den jodoformliefernden Körper in der Exspirationsluft der Diabetiker. Centralbl. f. d. med. Wissensch. No. 24.

88. v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels 1893. S. 219.  
v. Noorden, Bemerkungen zur Pathol. u. Therapie des Diabetes mellitus. Deutsche Aerzte-Ztg. 1903. S. 22.
89. Oddi, a) Sull' acetonuria et glicosuria sperimental. Ref. Virch.-Hirsch's Jahressb. 1891. S. 311.  
b) Sugli effetti del' plesso celiaco. Ref. Virch.-Hirsch's Jahressb. 1891. S. 311.
90. Offer, Ueber Acetonurie. Wiener med. Wochenschr. 1903. No. 33.
91. Oppenheimer, Deutsch. chem Bericht 1899. 32. 386.
92. Palma, Zeitschr. f. Heilk. XV. 1895. S. 463.
93. Parlato, Ueber eine neue Methode der quantitativen Acetonbestimmungen im Harn. Virch. Arch. Bd. 140. S. 19.
94. Pavinski, Ueber Acetonasthma. Berliner klin. Wochenschrift 1888. No. 50.
95. Penzoldt, Beiträge zur Lehre von der Acetonurie und verwandten Erscheinungen. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. 34, S. 127 u. S. 458.
96. Petters, Prager Vierteljahrsschr. Bd. 55. S. 81. (Untersuchungen über die Honigharnruhr.)
97. Reale, Metode di Ricerca dell' acetone nell' aria espirata. Ref. Schmidt's Jahrb. Bd. 236. S. 106.
98. J. E. Reynold (Auszug), Zeitschr. z. Chemie 1871. S. 106.
99. Riegler, Eine einfache gasvolumetrische Bestimmung im Harn. Zeitschr. f. analyt. Chem. 1901. S. 94.
100. Riess, Ueber das Vorkommen eines dem sogen. Coma diab. gleichen Symptomencomplex ohne Diabetes. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 7. Suppl. S. 35.
101. Rimini, Annal. d. Farmak. e. Chim. 1898. 1. 193.
102. Rivano, Sulla Acetonuria negli alienati. Ref. Neurol. Centralbl. 1888. S. 144.
103. Rosenfeld, Ueber die Entstehung des Acetons. Deutsche med. Woch. 1885. S. 683.
104. Rosenfeld, Centralbl. f. inn. Med. 1895. No. 51.
105. Ruff, Berichte der chem. Gesellschaft. Bd. 31. S. 1573.
106. Rumpf, Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Bildung von Ammoniak. Virch. Arch. 143.
107. Rupstein, Ueber das Auftreten des Acetons beim Diabetes mellitus. Centralbl. f. inn. Med. 1874. No. 55.
108. Ruschhaupt, Ueber Acetonglycosurie. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 44. S. 127.
109. Salkowski und Munk, Ueber die Beziehungen der Reaction des Harns zu seinem Gehalt an Ammoniaksalzen. Virch. Arch. Bd. 71. S. 500.
110. Scholten, Ueber puerperale Acetonurie. Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäk. III, 2. S. 439.

111. Schrack, Ueber Acetonurie und Diaceturie bei Kindern. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 1889. S. 411.
112. Schumann-Leclercq, Selbstversuche über den Einfluss der Nahrung auf die Aceton-Ausscheidung. *Wien. klin. Wochenschr.* XIV, 10.
113. Schwarz, Ueber die Ausscheidung und Entstehung des Acetons. *Centralbl. f. Stoffwechs. u. Verdauungskrankh.* 1900. I. (Verhandl. d. Congr. f. inn. Med. 1900. S. 480.)
114. Schwarz, Zur Frage der Entstehung des Acetons aus Eiweiss. *Deutsche med. Wochenschr.* 1901. No. 16.
115. Schwarz, Ueber die Oxydation des Acetons und homologer Ketone der Fettsäurereste. *Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 40. S. 198.
116. Seifert, Ueber Acetonurie. *Würzburg* 1882.
117. Senator, Ueber Selbstinfection durch abnorme Zersetzungsvorgänge. *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 7. S. 235.
118. Siemens, Zur Behandlung der Nahrungsverweigerung bei Irren. *Arch. f. Psych.* Bd. 14. S. 568 u. Bd. 15. S. 15. — *Neurol. Centralbl.* 1885. No. 20.
119. Siemens, Absolute Carenz eines Paranoischen. *Neurol. Centralbl.* 1884. S. 415.
120. Stadelmann, Klinisch und Experimentelles über Comadiabet. *Deutsche med. Wochenschr.* 1889. S. 938.
121. Sternberg, Chemisches und Experimentelles zur Lehre vom Coma diab. *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 38.
122. Sternberg, Ueber eine neue Reaction des Acetons. *Centralbl. f. Phys.* XV. S. 67—70.
123. Stock, Inaug.-Dissert. Berlin 1899.
124. Strauss und Philippson, Ueber die Ausscheidung enterogener Zersetzungspredkte im Urin bei constanter Diät. *Zeitschr. f. klin. Medicin.* Bd. 40.
125. Tappeiner, Ueber die giftigen Eigenschaften des Acetons. *Arch. f. klin. Med.* Bd. 34. S. 450.
126. Tollens, Annal. d. Chem. Bd. 227. u. *Deutsches Arch. f. klin. Medicin.* Bd. 28. S. 193. (cfr. Ebstein, No. 25).
127. Tuczek, Stoffwechseluntersuchungen bei abstinenten Geisteskranken. *Arch. f. Psych.* Bd. 15. S. 784.
128. Tuczek, Acetonurie bei schwerer Antipyrinvergiftung. *Berl. klin. Woch.* 1889. Bd. 17.
129. Vergelz, La gastroentérite avec acetonuria chez les enfants. Referirt *Centralbl. f. inn. Medicin.* Bd. XX. S. 84. u. Schmidt's *Jahrb.* Bd. 257. S. 150.
130. Voit, Beitrag zur Lehre von der Acetonausscheidung. *Deutsches Archiv f. klin. Med.* Bd. 66. S. 564.
131. Wagner v. Jauregg, Ueber Psychosen auf Grundlage gastrointestinaler Auto intoxication. *Wiener klin. Wochenschr.* 1896. No. 10.

132. Waldvogel, Woraus und wo entsteht das Aceton? Centralbl. f. inn. Med. Bd. 20. S. 729.
133. Waldvogel, Zur Lehre von der Acetonurie. Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 38.
134. Waldvogel, Ueber den Werth des Acetonnachweises für die ärztliche Thätigkeit. Wiener klin. Rundschau 1900. No. 1.
135. Waldvogel u. Hagenberg, Ueber alimentäre Glykosurie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 42. S. 443.
136. Weintraud, Ueber die Ausscheidung von Aceton-, Diacet- und Oxybuttersäure bei Diabetes. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. S. 169 u. S. 367.
137. West, Die Acetonurie in Beziehung zum Coma diabet. Ref. in Schmidt's Jahrb. Bd. 241. S. 202.
138. Wolpe, Untersuchungen über die Oxybuttersäure des diabetischen Harns. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 21. S. 138.
139. Zoepffel, Ueber die klinisch gebräuchlichen Methoden zur quantitativen und qualitativen Bestimmung des Acetons. Dissert. Dorpat 1893.

(Nachträglich.)

140. Kriwoschein, Ueber Acetonurie bei den Erkrankungen der weiblichen Geschlechtsorgane. Ref. Allg. Wien. med. Ztg. 1903. No. 35.
141. von Noorden, Ueber Hafercuren bei schwerem Diabet. mellitus. Berliner klin. Woche 1903. No. 36.
142. Mohr, Ueber diabetische und nicht diabetische Auto intoxicationen. Berlin, Hirschwald 1904. (v. Noorden, Sammlung. H. 4.)
143. Stumpf, Arch. f. Gyn. Bd. 65.
144. R. Waldvogel, Die Acetonkörper. Stuttgart, Enke 1903.