III. Ueber Coma diabeticum.¹⁾

Von **Dr. Alfr. Kirstein**, Ass.-Arzt am Bürgerhospital in Köln.

Als Coma diabeticum bezeichnet man neuerdings einen Symptomencomplex, welchen v. Dusch im Jahre 1854 zum ersten Male beschrieben hat, der dann von verschiedenen Forschern gelegentlich beobachtet wurde, aber erst von Knssmanl im Jahre 1874 als ein typisches Krankheitsbild erkannt wurde, welches in einer nicht geringen Anzahl von Fällen dem Leben des Diabetikers plötzlich ein Ziel setzt.

Auf Grund von drei innerhalb eines Jahres in der Freiburger Klinik beobachteten Fällen entwirft Knssmanl ein anschauliches Bild dieses eigenthümlichen Zustandes, welchem keiner der zahlreichen Autoren, die das Coma diabeticum später studirt haben, einen wesentlichen Zug hinzuzufügen vermocht hat.

Das auffälligste Symptom des Coma diabeticum ist eine eigenartige Form von Dyspnoe. Die Athmung, deren Frequenz normal bleibt oder etwas beschleunigt ist, wird auffallend tief. Ohne dass sich irgend ein Hinderniss für das Ein- und Ausströmen der Luft nachweisen lässt, weder auf den Lungen noch in den oberen Luftwegen, lassen die Kranken durch die Art ihrer Respiration einen hochgradigen Lufthunger erkennen. Die Stärke der respiratorischen Bewegungen steht im grössten Missverhältniss zu der allgemeinen Schwäche. Dabei ist die Hautfarbe blass, erst in späteren Stadien cyanotisch. Mit Beginn der Dyspnoe gerathen die Kranken in grosse Aufregung mit Stöhnen und Jactation. Allmählich tritt Benommenheit des Sensoriums ein, welche schliesslich in tiefes Coma übergeht. Unter fortwährender Dyspnoe wird der Puls schwächer und schwächer, bis schliesslich der Tod der Scene ein Ende macht.

Bereits der Entdecker des diabetischen Coma, v. Dusch, sprach die Ansicht aus, dass dieser eigenthümliche, an die nramische Intoxication erinnernde, aber doch in wesentlichen Beziehungen von ihr verschiedene Zustand auf einer Vergiftung des Organismus mit einer im Blute kreisenden Substanz beruhen müsse, wobei natürlich nur an Producte des krankhaften Stoffwechsels gedacht werden kann.

Knssmanl hat die toxische Natur des Coma diabeticum in überzeugender Weise dargethan, und alle Autoren, so verschieden sich auch sonst ihre Ansichten gestalten mochten, haben doch dem Schlusse beigestimmt, dass es sich um eine Vergiftung besonderer Art handeln müsse. Es blieb Aufgabe der Forschung, das toxische Agens festzustellen.

Einer der ersten Beobachter, Petters, glaubte 1857 die Aufgabe bereits lösen zu können. Es fiel ihm ein eigenthümlich süss-

¹⁾ Vortrag, gehalten im ärztlichen Verein in Köln.

licher, an frische Aepfel erinnernder oder, wie andere meinen, chloroformähnlicher Geruch auf, den manche Diabetiker exhaliren und der bisweilen so stark ist, dass er ein ganzes Zimmer erfüllen kann. Denselben Geruch besitzt bisweilen der Urin der Patienten. Es gelang Petters, den riechenden Körper aus dem Urin zu isoliren, er identificirte ihn mit dem Aceton, $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{CH}_3$. Das Aceton, meinte Petters, sei das Gift, welches der Diabetiker producire, und dessen verderbliche Wirkung sich schliesslich als Coma äussere.

Kaulich, der 1860 den Gegenstand weiter verfolgte, bezeichnet das Coma diabeticum geradezu als Acetonämie. Bald darauf, im Jahre 1865, entdeckte Gerhardt, dass der Urin mancher Diabetiker auf Zusatz von Eisenchlorid eine burgunderrothe Farbe annimmt. Man bezieht diese Reaction auf die Anwesenheit der Diacetsäure oder Acetessigsäure, $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{COOH}$, welche sich sehr leicht in Aceton und Kohlensäure zerlegt. Es machte sich nun die Ansicht geltend, dass das Aceton ein secundäres Product diacetsaurer Salze sei.

An diese Beobachtungen hat sich eine lebhaft Discussion angeschlossen, welche heute noch nicht zum Abschlusse gekommen ist. Die Frage der Acetonurie und Diaceturie hat eine umfangreiche Litteratur gezeitigt. Zahlreiche klinische und experimentelle Arbeiten haben als wesentliches Ergebniss folgende Thatsachen festgestellt:

Das Aceton ist ein Product des normalen Eiweisszerfalles und lässt sich in minimalen Spuren aus normalem Urin darstellen. In grösserer Menge findet es sich bei hohem Fieber, ferner bei Carcinom, namentlich beim Carcinom des Magens, sowie bei mancherlei Infectionen und Zuständen von Inanition. Die grössten Mengen finden sich in gewissen Fällen von Diabetes mellitus. Mancher Zuckerkranker, der strenge Diät einhält und sich körperlich vollkommen wohl fühlt, verbreitet um sich einen intensiven Acetongeruch. Die Eisenchloridreaction des Harns soll gerade schweren Fällen von Zuckerharnruhr eigenthümlich sein, fehlt aber nicht selten sogar in den Fällen, welche mit Coma tödtlich enden. Wenn schon diese Thatsachen an der Berechtigung zweifeln lassen, das Coma diabeticum als ein Coma diaceticum, eine Vergiftung mit Diacetsäure oder ihrem Zersetzungsproduct Aceton aufzufassen, so findet die Lehre von der Acetonämie vollends eine geringe Stütze an den Ergebnissen toxicologischer Experimente. Frerichs hat gesunden Menschen sowohl vom Aceton wie von der Acetessigsäure Tagesdosen von 10–20 g verabfolgt, ohne irgend welche toxische Erscheinungen zu bemerken. Anderen Autoren gelang es allerdings, durch Einführung sehr grosser Dosen Aceton in die Blutbahn bei Thieren einen rauschähnlichen Zustand zu erzeugen, der an schwache Alkoholwirkung erinnert. Soviel hat sich jedenfalls mit Sicherheit ergeben, dass die Giftigkeit beider Substanzen eine sehr geringe ist, und dass dieselbe bei weitem nicht hinreicht, um die furchtbaren, fast stets tödtlichen Erscheinungen des Coma diabeticum zu erklären. Je eifriger und erfolgreicher man sich bemüht hat, über Acetonurie und Diaceturie exacte Kenntniss zu gewinnen, um so dunkler und räthselvoller wurde das Coma diabeticum.

Wenn es nun doch in den letzten Jahren gelungen ist, dem Verständniss des Coma diabeticum näher zu kommen, so verdanken wir dies fast ausschliesslich einer Untersuchungsreihe, welche aus der Königsberger Klinik, damals unter Leitung von Naunyn, hervorgegangen ist, einer Untersuchungsreihe, welche ursprünglich aus unserem Thema sehr fernliegenden physiologischen Interessen unternommen, schliesslich zu Ergebnissen geführt hat, welche über das Dunkel der diabetischen Terminaldyspnoe unerwartet ein helles Licht verbreitet haben.

Die neue Lehre vom Coma diabeticum nimmt ihren Ausgang von zwei Arbeiten von Coranda und Hallervorden über das Verhalten von Ammoniak im menschlichen Organismus und Ammoniakausscheidung im Urin. Die genannten Autoren konnten für den Menschen den Nachweis führen, der für fleischfressende Thiere schon vorher erbracht war, dass das Ammoniak im menschlichen Organismus eine doppelte Aufgabe hat. Einmal nämlich bildet es eine Vorstufe der vornehmlich in der Leber stattfindenden Synthese des Harnstoffes, und zweitens hat es die Aufgabe, die dem Körper zugeführten Säuren zu neutralisiren. Es wurde bewiesen, dass bei Zufuhr unverbrennlicher Säuren, z. B. Salzsäure, die Ammoniakzufuhr im Urin steigt, und zwar steigt sie parallel der Säurezufuhr. Dieselbe Vermehrung des Harnammoniaks lässt sich erzielen durch Fleischkost, denn Fleisch enthält mehr Säuren als Basen, es liefert bei der Verbrennung eine saure Asche und stellt somit eine saure Nahrung dar. Bei Zufuhr von Alkalien oder von alkalischer, d. h. pflanzlicher Nahrung, sinkt die Ammoniakausscheidung, bei gemischter Kost ergeben sich mittlere Werthe. Indem der Organismus einen Theil seines Ammoniaks der Harnstoffsynthese vorenthält und zur Neutralisation eingeführter Säuren hergiebt, verhindert er einen Angriff dieser Säuren auf die alkalische Reaction des Blutes und der Gewebe. Die Ammoniakausscheidung im Urin giebt somit einen

Maassstab ab für das in den Kreislauf aufgenommene Quantum freier Säure. Bei der Untersuchung der Ammoniakausscheidung in pathologischen Zuständen fand nun Hallervorden zunächst eine Vermehrung des Harnammoniaks bei hochfebrilen Inanitionszuständen, speciell beim Typhus abdominalis, entsprechend der Thatsache, dass der Typhuskranker vorwiegend von Fleischkost lebt, nämlich von seinem eigenen Organeiwiss. Wenn dieses Ergebniss von vornherein erwartet werden konnte, so war ein anderer Befund, den Hallervorden machte, in hohem Maasse auffallend. Er entdeckte nämlich, dass in manchen Fällen von Diabetes mellitus eine ganz excessive Ammoniakausscheidung im Urin statt hat. Er fand in einem Falle 4–6 g Ammoniak pro die, während die normale Menge 0,7–0,9 g beträgt. Diese Entdeckung von Hallervorden, welche für die weitere Forschung grundlegend geworden ist, ist lange vorher schon einmal von Boussingault gemacht worden, war aber damals nicht in ihrer Bedeutung gewürdigt worden und hatte keine Beachtung gefunden. Die Analysen von Hallervorden mussten zu dem Schlusse drängen, dass in den betreffenden Diabetesfällen eine ungewöhnlich grosse Menge von Säure im Körper gebildet werde, welche zu ihrer Neutralisation so grosse Mengen Ammoniak an sich heranzöge und in den Urin überführe. Die weitere Verfolgung dieses Gegenstandes übernahm Stadelmann. In einer sorgfältigen Untersuchungsreihe bestimmte er das Aequivalent der bis dahin bekannten Säuren und Basen im normalen sowie im ammoniakreichen diabetischen Urin. Die Berechnung ergab für den letzteren ein bedeutendes Säuredeficit. Stadelmann zog den Schluss, dass in den betreffenden Urinen eine bis dahin noch unbekannte Säure in bedeutender Menge vorhanden sein müsse. Es gelang ihm, diese Säure nach vielen Schwierigkeiten aufzufinden, zu isoliren, er bestimmte sie als Crotonsäure. Uebrigens gab Stadelmann, dessen Untersuchungsmethoden manchen Zweifeln Raum liessen, von vornherein die Möglichkeit zu, dass die von ihm als Crotonsäure angesprochene Substanz vielleicht kein chemisch reines Individuum sei. Minkowski gelang es dann, die Stadelmann'sche Säure durch ein sehr exactes Verfahren als krystallinisches Zinksalz in einer zur Elementaranalyse ausreichenden Menge darzustellen. Er führte den Nachweis, dass die Substanz identisch ist mit der von Wislicenus auf synthetischem Wege dargestellten β -oxy-Buttersäure $\text{CH}_3 - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}_2 - \text{COOH}$. Diese β -oxy-Buttersäure zerlegt sich bei der Destillation mit Schwefelsäure unter Wasserabspaltung in α -Crotonsäure. Dadurch wird der mit weniger geeigneten Methoden erhobene Crotonsäurebefund von Stadelmann begreiflich. Gleichzeitig mit Minkowski und unabhängig von ihm hatte Külz in Marburg, wohl einer der gründlichsten Kenner des diabetischen Stoffwechsels, aus diabetischem Urin eine Substanz dargestellt, welche in allen ihren chemischen Beziehungen sich als β -oxy-Buttersäure auswies, sich aber von der synthetischen, optisch inactiven β -oxy-Buttersäure durch ihr Vermögen unterschied, die Ebene des polarisirten Lichtstrahles nach links zu drehen. Minkowski bestätigte nunmehr seinerseits nachträglich, dass auch die von ihm gefundene Substanz linksdrehend sei. Nach allen diesen Untersuchungen steht nunmehr zweifellos fest, dass die fragliche Säure, welche zur Erklärung der gesteigerten Ammoniakzufuhr in manchen Fällen von Diabetes postulirt werden musste, eine optisch active Isomere der β -oxy-Buttersäure ist. Damit soll übrigens durchaus nicht behauptet sein, dass dies die einzige pathologische Säure sei, welche der diabetische Stoffwechsel zu produciren vermag, vielmehr sprechen manche Umstände dafür, dass noch andere Säuren der Fettreihe im Spiele sein mögen, doch fehlen hierüber noch genaue Untersuchungen.

Der erste Diabetiker, an welchem Stadelmann die pathologische Säureausscheidung studirte, starb schliesslich unter den Erscheinungen des Coma. Der 17jährige Kranke, aus dessen Urin Minkowski zum ersten Male die β -oxy-Buttersäure dargestellt hatte, starb ebenfalls an typischem Coma diabeticum. Dieses eigenthümliche Zusammentreffen hat Stadelmann veranlasst, zwischen der pathologischen Säureausscheidung und dem Symptomenbild des Coma diabeticum einen ursächlichen Zusammenhang zu vermuthen. Die unermüdlichen Forschungen der Entdecker haben dann in der Folge ein Material zusammengetragen, welches der ursprünglichen Hypothese Stadelmann's allmählich den Charakter einer wohl begründeten, alle Thatsachen zwanglos erklärenden Theorie verliehen hat. Das Dunkel, das so lange über dem Coma diabeticum geschwebt hat, ist gelichtet, das Coma diabeticum ist erkannt als eine Säureintoxication des Organismus.

Zum Verständniss dessen, was wir uns unter einer Säureintoxication vorzustellen haben, ist eine kleine Abschweifung in das physiologische Gebiet unerlässlich. Sehen wir einmal völlig ab von den örtlichen Wirkungen, welche die Säuren bei ihrer Einführung in den Körper erzielen können, und legen uns die Frage vor: Welche allgemeine Wirkung muss eine Säure hervorrufen, wenn sie in den Kreislauf aufgenommen ist? Zu einer derartigen Untersuchung

können wir uns natürlich nicht solcher Säuren bedienen, welche, wie die Pflanzensäuren, der Verbrennung anheimfallen und dadurch ihren Säurecharakter verlieren, ebensowenig solcher Säuren, welche eine specifische Giftwirkung entfalten, wie die Oxalsäure oder die Blausäure. Zu Studien über Säureintoxication können wir vielmehr nur solche Säuren verwenden, welche lediglich durch ihren Charakter als Säure, d. h. durch ihre Attractionskraft für Alkalien wirksam sind. Mag es sich da um Salzsäure, um Phosphorsäure, um Schwefelsäure handeln, immer muss die Wirkung im Kreislauf dieselbe sein; wo die Säuren Alkalien vorfinden, reissen sie dieselben mit Begierde an sich zur Bildung neutraler Salze. Nun reagiren das Blut, die Lymphe sowie die meisten thierischen Gewebe alkalisch, sie bedürfen eines gewissen Gehaltes an Natron und Kali, um ihre Lebensfähigkeit zu erhalten. Die Entziehung der fixen Alkalien aus dem Blute muss die Function des Organismus in deletärer Weise beeinflussen, und diejenigen Störungen, welche durch die Entziehung der fixen Alkalien durch eingeführte Säuren erzeugt werden, bezeichnet man eben als Säureintoxication. Nun ist es nach dem, was vorhin über das Verhalten von Ammoniak im Organismus des Menschen und der Fleischfresser auseinandergesetzt worden ist, wohl klar, dass sich bei diesen unter gewöhnlichen Verhältnissen eine Säureintoxication gar nicht entwickeln kann. Sie besitzen an ihrem Ammoniak ein Schutzmittel für ihre fixen Alkalien, die eingeführten Säuren werden als Ammoniumsalze unschädlich gemacht und als solche im Urin ausgeschieden. Diese schützende Einrichtung fehlt aber den Pflanzenfressern, das Kaninchen giebt daher ein günstiges Object ab für das Studium der Säureintoxication. Walter, der bereits 1877 in Schmiedeberg's Laboratorium die Säureintoxication studirte, wies die Alkaliverarmung bei säurevergifteten Kaninchen durch Gasanalyse nach, indem er zeigte, dass die auspumpbare Kohlensäure des Blutes, welche dem Gehalte des letzteren an fixen Alkalien im wesentlichen proportional ist, bei Zufuhr geeigneter Säuren, z. B. Salzsäure, ganz colossall herabgeht. Eine vollständige Alkalientziehung lässt sich allerdings nicht erzielen, denn wenn der Kohlensäuregehalt des Blutes auf einen gewissen Werth gesunken ist, so tritt der Tod ein.

Das Symptomenbild bei Kaninchen, denen Salzsäure beigebracht worden ist, ist nun in allen Fällen ein ganz einförmiges: Es tritt eine sehr eigenthümliche Form von Dyspnoe auf, die Athmung wird merkwürdig tief, ihre Frequenz bleibt normal oder ist etwas beschleunigt. Der Blutdruck bleibt zunächst normal. Bei fortgesetzter Alkalientziehung tritt Benommenheit des Sensoriums ein, welche schliesslich in tiefes Coma übergeht. Unter andauernder Dyspnoe wird der Puls schwächer und schwächer, und es tritt der Tod ein. Der Sectionsbefund ist negativ.

Die frappante Aehnlichkeit dieser Schilderung mit dem typischen Bilde des Coma diabeticum führt uns wieder zu unserem Thema zurück. In allen seit Stadelmann's erster Publication darauf hin untersuchten Fällen von Coma diabeticum hat sich die Ausscheidung enormer Mengen von Säure durch den Urin nachweisen lassen, Mengen, welche 40—50 g concentrirter englischer Schwefelsäure und mehr pro die äquivalent sind. Entsprechend den experimentell ermittelten Thatsachen vermag der Körper des Diabetikers dem Angriff dieser colossalen Säuremengen zu widerstehen, solange sein Ammoniakvorrath zur Neutralisation der circulirenden Säuren hinreicht. So finden wir in der That Diabetiker mit excessiver Säurebildung, welche sich lediglich durch die Ausscheidung enormer Ammoniakmengen im Urin äussert, ohne dass irgend welche Vergiftungserscheinungen zu Tage treten. Aber diese Compensationskraft vermittels des Ammoniaks findet ihre Grenze. Man hat aus diabetischem Urin Tagesmengen von β -oxy-Buttersäure dargestellt, welche 12—15 g chemisch reines Ammoniak = 150 g Liquor ammonii caustici officinalis zur Neutralisation erfordern. Solchen Ansprüchen ist der Organismus kaum vorübergehend gewachsen. Nun circuliren aber diese Säuremengen nicht vorübergehend, sondern continuirlich, sie wechseln dabei ausserordentlich an Menge, so dass heute vielleicht 10, morgen 80—90 g zu neutralisiren sind. Derartigen Anforderungen gegenüber versagt schliesslich die compensatorische Einrichtung. Sobald aber nicht mehr alle pathologische Säure in Ammoniumsalz übergeführt wird, greift der Ueberschuss mit Nothwendigkeit die fixen Alkalien an, es entwickelt sich schliesslich das ausgeprägte Bild der Säureintoxication, der Alkaliverarmung, deren Hauptsymptom die eigenthümliche Dyspnoe ist, an die sich das Coma schliesst, in dem der Tod erfolgt. Das Erscheinungsbild des Coma diabeticum deckt sich, so weit Vergleiche zwischen Mensch und Thier gestattet sind, in sehr vollkommener Weise mit dem Vergiftungsbilde der Kaninchen, denen Salzsäure beigebracht worden ist. Ist diese Anschauung richtig, so musste vorausgesetzt werden, dass bei dem im Coma liegenden Diabetiker ebenso wie bei dem säurevergifteten Kaninchen die Kohlensäuremenge des Blutes erheblich herabgesetzt sein müsse. Minkowski hat einem im Coma liegenden

Diabetiker ein Quantum venöses Blut durch Aderlass entzogen und der Gasanalyse unterworfen. Die Athmung war bei diesem Patienten bereits langsam und oberflächlich geworden, die Circulation lag darnieder, das entnommene Blut war durch die Aderlassbinde gestaut. Alle diese Momente hätten eine Vermehrung der Blatkohlensäure erwarten lassen sollen. Minkowski fand aber nur 19,5 Vol. Proc. Kohlensäure statt der im venösen Blut normalen 35%. In anderen Fällen fand Minkowski noch weit geringere Werthe. Damit hat die Lehre von der Säureintoxication wieder eine wesentliche Stütze gewonnen.

Als letztes Glied in der Kette der Beweisführung fehlte noch die Reaction auf Zufuhr von Alkalien. Bei Kaninchen lässt sich das Zustandekommen der Säureintoxication von vornherein vermeiden durch gleichzeitige Einfuhr reichlicher Alkalimengen in die Blutbahn. Ebenso gelingt es bei Diabetikern mit gesteigerter Ammoniakausfuhr jederzeit, durch Zufuhr von Alkalien die Ammoniakausscheidung herabzusetzen. Den vollaussgeprägten Symptomencomplex der Säureintoxication bei Kaninchen in einem Stadium, wo der Tod unmittelbar bevorzustehen schien, vermochte Walter vollkommen rückgängig zu machen durch Infusion alkalischer Lösungen in die Blutbahn. Die Thiere sind vollkommen genesen. Ebenso gelang es Minkowski, eine Diabetica aus dem Coma durch reichliche Application von Alkalien (per os und subcutan) zu erwecken und zu derselben relativen Gesundheit zurückzuführen, deren sie sich vor Ausbruch des Coma zu erfreuen gehabt hatte.

Durch den Zusammenklang aller dieser Thatsachen erscheint es nun bewiesen, dass das Coma diabeticum auf einer Vergiftung des Organismus mit Säuren beruht, und zwar vorwiegend mit β -oxy-Buttersäure. Nicht die β -oxy-Buttersäure als solche, als ein specifisches Gift, ist nach allem, was man bisher darüber ermitteln konnte, die Ursache des Coma diabeticum, sondern sie wirkt deletär durch ihren Charakter als Säure, durch die Entziehung der Alkalien.

Wenn wir nun noch kurz erwähnen, dass die Acetessigsäure das nächste Oxydationsproduct der β -oxy-Buttersäure ist, und dass letztere aus Acetessigsäure durch Reduction mit Natriumamalgam dargestellt worden ist, so lässt sich hieraus ersehen, aus welcher Quelle der Acetongeruch und die Eisenchloridreaction vielleicht entstammen mögen, jedoch sind unsere Kenntnisse hierüber noch zu lückenhaft, als dass sich vorläufig die Stellung des Acetons und der Acetessigsäure zum Coma diabeticum präcisiren liesse.

Die scharfsinnigen und erfolgsgekrönten Untersuchungen über Coma diabeticum, welche wir der Naunyn'schen Schule verdanken, haben für die Pathologie des Diabetes mellitus eine über ihr unmittelbares Ergebniss hinausreichende Bedeutung. Sie haben uns den Beweis in Händen geliefert, dass die von alters her nach ihrem imponirendsten und am leichtesten nachweisbaren Symptom unter dem Begriff der Zuckerkrankheit zusammengefassten Störungen des cellularen Chemismus den allgemeinen Stoffumsatz durchaus nicht bloss in der einen Richtung beeinflussen, welche der Krankheit den Namen gegeben hat und welche bisher gänzlich im Vordergrund der ärztlichen Betrachtung gestanden hat. Sie führen uns auch, wie ich glaube, mit Nothwendigkeit dazu, eine Gruppe von Fällen aus dem Gesamtbilde des Diabetes mellitus herauszuheben und einer gesonderten Betrachtung zu unterwerfen, nämlich die Fälle, in welchen der Organismus die Fähigkeit verloren hat, die bei der Oxydation der Eiweisskörper freiwerdenden Fettsäuren zu ihren normalen Endproducten weiter zu verbrennen, das heisst: die Fälle mit gesteigerter Säureausfuhr (Acidurie), oder, was dasselbe besagen will, mit gesteigerter Ammoniakausfuhr (Ammoniurie).

Die relative Zahl dieser Fälle ist nach den bisherigen Erfahrungen nicht sehr gross. Diese Fälle bieten dem untersuchenden Arzte durchaus gar nichts besonderes dar, weder braucht bei ihnen eine besonders hochgradige, noch eine besonders hartnäckige Zuckerausscheidung zu bestehen, diese Diabetiker brauchen weder Aceton zu exhaliren, noch ist gerade für sie die Gerhardt'sche Reaction charakteristisch, auch braucht ihr Allgemeinbefinden kein besonders ungünstiges zu sein; aber gerade diese Fälle sind es, über denen die Gefahr des Coma schwebt. Unvermuthet, ohne Vorboten, oder nur nach kurzem Unwohlsein überfällt es den Kranken, um seinem Leben schnell ein Ende zu machen.

Wir dürfen es als einen grossen Fortschritt betrachten, dass es uns heute möglich ist, diese Fälle in ihrer Besonderheit zu diagnosticiren. Die quantitative Ammoniakbestimmung im Urin lehrt uns jederzeit, ob wir es mit einem zum Coma Disponirten zu thun haben, sie gestattet uns ferner ein annäherndes Urtheil über die Nähe der Gefahr und giebt uns wichtige Fingerzeige für die Behandlung. Während wir in anderen Diabetesfällen getrost eine strenge Fleischdiät einleiten dürfen, ist bei den Fällen mit Acidurie die grösste Vorsicht geboten bei der Zufuhr saurer Nahrung. Alle Beobachter stimmen darin überein, dass das Coma nicht

selten gerade nach der plötzlichen Zufuhr strenger Fleischdiät zum Ausbruch kommt. Dies kann uns nicht Wunder nehmen, wenn wir erfahren, dass bei den daraufhin untersuchten aciduren Diabetikern die schon ohnehin sehr hohe Ammoniakausscheidung im Urin bei plötzlicher Einführung strenger Fleischdiät gewöhnlich noch erheblich in die Höhe ging. Wir dürfen in diesen Fällen nicht mehr die Zuckerausscheidung als das wesentlich ausschlaggebende Object unserer therapeutischen Angriffe betrachten, ebensowenig wie für den Hauptmaassstab unserer therapeutischen Erfolge. Wir werden in diesen Fällen die sogenannte antidiabetische Diät nur allmählich, mit Vorsicht einleiten, und durch gleichzeitige reichliche Zufuhr von Alkalien den schädlichen Einfluss der doch aus anderen Gründen nicht zu umgehenden, ja sogar nothwendigen Fleischdiät zu paralisieren suchen. Ueber den Erfolg derartiger prophylactischer Bestrebungen giebt dann immer die Ammoniakbestimmung im Urin Auskunft, aber auch nur die Ammoniakbestimmung. Das Befinden des Patienten kann andauernd ein befriedigendes sein, die Zuckerausscheidung sinkt zur Freude des Arztes, und unterdessen bereitet sich das Coma vor.

Ich habe den Versuch gemacht, diese etwas complicirten Verhältnisse durch eine schematische Zeichnung zu anschaulicher Darstellung zu bringen.

Entsprechend den geringen Säuremengen, welche aus der gewöhnlichen gemischten Kost des Menschen resultiren, schwankt die normaliter ausgeschiedene Ammoniakmenge um einen gewissen ganz geringen Werth herum, bei reichlicher Fleischnahrung sich etwas weiter von der Nulllinie entfernend, bei mehr alkalischem Regime sich der Nulllinie etwas mehr nähernd. Eine pathologisch gesteigerte Säureproduction vermag der Organismus innerhalb einer gewissen Compensationsbreite mit seinem Ammoniakvorrath zu decken. Mit den wechselnden Säuremengen schwankt die neutralisirende Ammoniakmenge innerhalb weiter Grenzen sehr erheblich, ohne dass dies klinisch irgendwie in die Erscheinung tritt. Der Kranke befindet sich, wie ich es nennen möchte, im Stadium der latenten Säureintoxication, welches, obwohl symptomlos verlaufend, doch genügend in seiner Bedeutung gekennzeichnet ist durch den ihm anhaftenden Charakter der Gefahr. Ueberschreitet nun eines Tages die Säurecurve das Niveau der Compensationsbreite, so kann die Neutralisation der pathologischen Säuremengen nur noch partiell von dem disponiblen Ammoniak geleistet werden, der Mensch kommt in dieselbe Lage, in welcher sich das Kaninchen, welchem die ganze Compensationseinrichtung fehlt, von vornherein befindet, die überschüssige Säure bemächtigt sich mit Nothwendigkeit der fixen Alkalien, der Kranke tritt ein in das zweite Stadium, das Stadium der manifesten Säureintoxication, welches sich klinisch als Dyspnoe mit Coma präsentirt, pathologisch-chemisch gekennzeichnet ist durch die Herabsetzung der Blutkohlensäure, trotz anhaltender maximaler Ammoniakausscheidung im Urin.

Therapeutisch wird bei hereinbrechendem Coma nur von unverweilter Einführung grosser Alkalimengen etwas zu erwarten sein, am besten wohl in Form intravenöser Infusion einer 3—5% Auflösung von Soda in physiologischer Kochsalzlösung. Die Unbedenklichkeit dieser Procedur unter den beim Coma obwaltenden verzweifelten Umständen ist bereits durch eine Reihe von Versuchen dargethan. Positiven Heilerfolg hat nur Minkowski einmal in dem bereits erwähnten Falle erzielt, in welchem es ihm gelang, den säurevergifteten Organismus so mit Alkalien zu überschwemmen, dass der Urin alkalisch wurde. Weitere Versuche in dieser Richtung werden gewiss nicht ausbleiben. Das heute vorliegende Material gestattet noch kein endgültiges Urtheil über die praktische Leistungsfähigkeit der theoretisch wohl begründeten Alkalibehandlung des Coma diabeticum.