

## VII.

### NACHTRAG

über Oxybuttersäure im diabetischen Harne.

Von

Dr. O. Minkowski.

Einige Zeit, nachdem ich eine kurze Mittheilung „über das Vorkommen von Oxybuttersäure im Harne bei Diabetes mellitus“ im Centralblatt f. d. med. Wissenschaften<sup>1)</sup> publicirt hatte, als meine ausführlichere in diesem Hefte enthaltene Arbeit bereits im Drucke war, erschien ein Aufsatz von Külz: „Ueber eine neue linksdrehende Säure (Pseudooxybuttersäure)“<sup>2)</sup>. Die Angaben von Külz über die Eigenschaften der von ihm nachgewiesenen Substanz gestatteten die Annahme, dass dieselbe mit der von mir beschriebenen Oxybuttersäure identisch ist. Um diese Annahme zu bestätigen, untersuchte ich nachträglich auch die von mir dargestellte Substanz in Bezug auf ihre optische Activität. Es zeigte sich, dass dieselbe in der That sehr stark linksdrehend war.

Zur Bestimmung des specifischen Drehungsvermögens diente mir ein Soleil-Ventzke'scher Polarisationsapparat, dessen Scala für Traubenzucker eingetheilt ist. Die specifische Drehung der untersuchten Substanz ergab sich daher nach der Formel  $(\alpha)_D = \frac{53,1 \cdot a}{p}$ , wobei  $a$  den abgelesenen Procentgehalt,  $p$  den Procentgehalt der untersuchten Lösung bedeutet.

Die freie Säure, durch Zerlegung des reinen Silbersalzes mittelst Schwefelwasserstoff gewonnen und über Schwefelsäure bis zum constanten Gewichte getrocknet, zeigte in 9,8procentiger Lösung eine Drehung von  $-3,8$  Scalentheilen. Hieraus ergibt sich  $(\alpha)_D = -20,6^\circ$ .

Das aus absolutem Alkohol mehrfach umkrystallisirte Natronsalz bewirkte in 32,1proc. Lösung eine Drehung von  $-9,1$  Scalentheilen, entsprechend  $(\alpha)_D = -15,0^\circ$ .

1) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1884. Nr. 15.

2) Zeitschrift für Biologie Bd. XX. S. 165. 1884.

Das Silbersalz zeigte in 4proc. Lösung eine Linksdrehung von 0,8 Scalentheilen, in 8proc. Lösung eine Drehung von  $-1,5$ . Hieraus berechnet sich im Durchschnitt  $(\alpha)_D = -10,1^{\circ}$ .<sup>1)</sup>

Ein Zweifel an der Identität dieser Substanz mit der von Külz gefundenen konnte demnach nicht mehr bestehen.

Külz schlug vor, die aus dem Harne gewonnene Säure „Pseudo-oxybuttersäure“ zu nennen, „weil ihre Eigenschaften zu keiner der vier bekannten Oxybuttersäuren stimmen, vorausgesetzt, dass die von den betreffenden Autoren gegebene Charakteristik dieser Säuren in allen Punkten richtig ist“. Die geringen Differenzen, welche zwischen der aus dem Harne gewonnenen Säure und der aus Acetessigäther dargestellten  $\beta$ -Oxybuttersäure nach den Angaben von Wislicenus bestehen mussten, waren mir zwar ebenfalls nicht entgangen, ich glaubte aber dieselben in genügender Weise erklären zu können und hatte daher keinen Anstand genommen, die Identität beider Säuren zu behaupten. Da indess durch die Bemerkung von Külz Zweifel an der Richtigkeit meiner Annahme angeregt wurden, so suchte ich über diese Verhältnisse volle Klarheit zu gewinnen, indem ich eine grössere Quantität  $\beta$ -Oxybuttersäure aus Acetessigäther durch Reduction mittelst Natriumamalgams, nach den Vorschriften von Wislicenus, darstellte und die beiden Säuren mit einander verglich. Es zeigte sich nun, dass dieselben in ihren Eigenschaften wie in dem Verhalten ihrer Salze zwar ausserordentlich ähnlich sind, dass indess eine vollkommene Identität nicht besteht, da die durch Reduction dargestellte Säure optisch inactiv ist. — Gleichwohl kann es nicht zweifelhaft sein, dass auch der aus dem Harne gewonnenen Säure die Constitution der Betaoxybuttersäure zukommt. Dafür spricht das Verhalten ihrer Zersetzungs- und Oxydationsproducte. Es scheint daher, dass hier ähnliche Verhältnisse obwalten, wie bei den homologen Milchsäuren: Während theoretisch nur zwei Oxypropionsäuren vorauszusetzen sind, kennt man deren vier. Von diesen stimmen die optisch active Fleischmilchsäure und die optisch inactive Gährungsmilchsäure vom chemischen Gesichtspunkte aus so weit überein, dass man gegenwärtig beide als Aethylidenmilchsäure oder  $\alpha$ -Oxypropionsäure betrachtet. Die Differenz in ihrem Verhalten gegenüber dem polarisirten Lichtstrahl sucht man dadurch zu erklären, dass man annimmt, es handle sich um eine verschiedene

---

1) Külz fand das Drehungsvermögen des Silbersalzes, welches er in 1,414proc. Lösung untersuchte, um etwas geringer ( $-8,637$ ). In Anbetracht der sehr verdünnten Lösung kann die Differenz aber noch durch den subjectiven Fehler erklärt werden.

räumliche Lagerung der in gleichbleibender Reihenfolge mit einander verbundenen Atome, um eine Art „geometrischer Isomerie“. Es ist demnach der Schluss gerechtfertigt, dass auch zwischen den beiden  $\beta$ -Oxybuttersäuren eine solche geometrische Isomerie besteht, dass also die künstlich dargestellte Säure der Gährungsmilchsäure, die aus dem Harn gewonnene der Fleischmilchsäure entspricht. Die Analogie wäre eine vollkommene, wenn es gelingen sollte, die optisch active Oxybuttersäure durch Darstellung des Lactids und Kochen desselben mit Wasser in die optisch inactive Säure überzuführen.

Jedenfalls dürfte der Name „Pseudooxybuttersäure“ nicht glücklich gewählt sein. Sollte sich die soeben besprochene Analogie mit den Milchsäuren bestätigen, so müsste die Säure wohl als „Paraoxybuttersäure“ bezeichnet werden, wenn der Name „Acetonsäure“ nicht der Kürze halber vorgezogen werden sollte.

In Bezug auf die Bedeutung der Oxybuttersäure bemerkt Külz auf Grund eines grösseren Beobachtungsmaterials ebenfalls, dass das Auftreten derselben im Harn die Prognose ungünstiger gestalte. Von 14 Fällen, in welchen die linksdrehende Substanz im Harn nachgewiesen werden konnte, sind bereits 8 — in einer verhältnissmässig doch jedenfalls kurzen Beobachtungszeit — letal verlaufen. Wie viele von den betreffenden Patienten unter den Erscheinungen des Coma diabeticum zu Grunde gingen, gibt Külz nicht an, indess betont er, dass „die durch die Pseudooxybuttersäure bedingte Linksdrehung in allen jenen Fällen beobachtet wurde, deren Harn gleichzeitig die durch Acetessigsäure bedingte Reaction mit Eisenchlorid gab“.

Einen besonderen Werth legt Külz in prognostischer Beziehung auf den Verlust, welchen der Organismus durch die Ausfuhr der Oxybuttersäure erleidet. In einem — übrigens ebenfalls letal verlaufenen Falle — berechnete er die Menge der in 24 Stunden ausgeschiedenen Säure auf 226,5 g. Wie sich die Ammoniakausscheidung, resp. die Acidität des Harns in diesem Falle verhielt, hat er nicht untersucht; für die Frage der Säureintoxication wäre dieses von grossem Interesse gewesen. Es ist jedenfalls schwer anzunehmen, dass eine so grosse Säuremenge ohne jeden Einfluss auf die Alkalescenz der Körpersäfte geblieben sein sollte.<sup>1)</sup>

---

1) In seinem soeben erschienenen Werke über den Diabetes erhebt v. Frerichs gegen die Stadelmann'sche Annahme einer Säureintoxication den Einwand, dass trotz der übermässigen Säurebildung eine Alkaliverarmung des Körpers nicht stattfindet. Diese Angabe stützt sich auf zwei Alkalescenzbestimmungen im Blute von Diabetikern, welche einen normalen Alkaligehalt des Blutes ergaben. Es ist indessen nicht erwähnt, ob die betreffenden Patienten überhaupt eine abnorme Säureaus-

Was die Entstehung der Oxybuttersäure betrifft, so hält Külz es für wahrscheinlich, dass dieselbe als ein normales Oxydationsproduct des Traubenzuckers zu betrachten ist. Sollte dieses in der That der Fall sein, so wäre durch die Beziehungen dieser Säure zur Acetessigsäure und zum Aceton der weitere Gang der Oxydation des Zuckers im Organismus vorgezeichnet; es bliebe nur noch zu ermitteln, in welcher Weise sich das Traubenzuckermolekül in Oxybuttersäure umwandelt. Doch ist nicht ausser Acht zu lassen, dass das Auftreten dieser Säure auch noch auf mannigfache andere Art zu erklären wäre. Es bleibt immerhin auffallend, dass das Vorhandensein derselben im diabetischen Harne durchaus nicht abhängig ist von der ausgeschiedenen Zuckermenge, dass in vielen Fällen mit ausserordentlich reichlicher Zuckerausfuhr die Säure im Urine überhaupt nicht nachweisbar ist. Es wäre denkbar, dass die Umwandlung des Zuckers in Oxybuttersäure einen abnormen, nur gewissen Fällen von Diabetes eigenthümlichen Oxydationsmodus darstelle, dass aber normaler Weise die Oxydation des Zuckers auf anderem Wege von Statten gehe. Es wäre auch möglich, dass die Oxybuttersäure überhaupt nicht aus dem Zucker entstehe, dass sie vielmehr als ein Derivat der Fettkörper oder als ein Spaltungsproduct von Amidosäuren zu betrachten sei, welches in manchen Fällen von Diabetes mellitus ebenso wie im gesunden Organismus oxydirt werden kann, während es in anderen Fällen unverändert ausgeschieden, resp. nur unvollständig oxydirt wird.

Wie dem auch sei, jedenfalls darf das Auftreten der Oxybuttersäure nicht nur in klinischer Beziehung, sondern auch mit Rücksicht auf die Lehre vom Stoffwechsel eine gewisse Beachtung beanspruchen.

---

scheidung resp. eine Steigerung der Ammoniakausfuhr im Harne darbieten. Es ist klar, dass nur dann eine Abnahme der Blutalkalescenz erwartet werden kann, wenn grössere Säuremengen im Harne nachweisbar sind. Dieses ist aber, wie hier nochmals betont werden mag, beim Diabetes mellitus durchaus nicht immer der Fall. Nach den Angaben von Hallervorden, Stadelmann und Külz, sowie nach meinen eigenen bis jetzt gesammelten Erfahrungen dürfte die pathologische Säureausscheidung sich nur bei  $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{4}$  der zur Beobachtung kommenden Diabetesfälle geltend machen.

---