

V.

Zur Blut- und Harnanalyse bei Leukämie.

Von Fr. Mosler und W. Körner in Giessen.

Im Jahre 1851 wurde durch Scherer*) von chemischer Seite der Nachweis der nahen Beziehung, in welcher die Leukämie zu Veränderungen in der Thätigkeit der Milz steht, geliefert. Er fand nämlich bei einer Untersuchung des Blutes bei Leukämie

- 1) einen dem Leim verwandten, wenn nicht mit demselben identischen Körper;
- 2) einen eigenthümlichen, vielleicht zwischen der Eiweiss- und Leimgruppe als Zwischenglied stehenden organischen Stoff;
- 3) Hypoxanthin, das er schon früher in der Milz nachgewiesen, Gerlach auch im Ochsenblut, jedoch nur spurenweise aufgefunden hat;
- 4) Ameisensäure, Essigsäure und Milchsäure, die gleichfalls von ihm schon früher als in der Milzflüssigkeit vorkommend bezeichnet wurden.

Da die Ergebnisse jener Untersuchung der Art waren, dass es wünschenswerth erschien, in einem ähnlichen Falle dieselbe zu wiederholen, so hat Scherer**) 1855 Veranlassung genommen, bei einem (später von Virchow und Bamberger veröffentlichten) Falle von Leukämie das Blut in derselben Weise zu prüfen. Es hatte sich ergeben, dass in diesem Blute abermals mehrere lösliche Bestandtheile der Milzpulpe, nämlich Hypoxanthin, Harnsäure, Milchsäure, Leucin und Ameisensäure enthalten waren.

Beide Male war das Blut aus der Leiche entnommen. Seitdem ist dieselbe Analyse, so weit mir bekannt, nur noch ein Mal wiederholt worden von Dr. Folwarczny, Assistent am path.-che-

*) Verhandlungen der Würzburger physikalisch-medic. Gesellschaft. II. 325. 1852.

**) Würzburger Verhandlungen. VII. S. 125. 1857.

mischen Institute in Wien, bei einem auf Oppolzer's Klinik behandelten Falle von Leukämie, der in der allgemeinen Wiener medicinischen Zeitung, Nr. 29. 30. 31. 1858 beschrieben ist. Die chemische Untersuchung wurde sowohl an dem lebenden Organismus mittelst Venäsection und Nachblutung aus Bluteglwunden entzogenem Blute, wie an Leichenblute nach Scherer's Methode vorgenommen. In ersterem wurden Milchsäure und Ameisensäure nachgewiesen; Leim, Leucin, Hypoxanthin nicht gefunden. Auf Essigsäure konnte in dem durch Nachblutung aus Bluteglwunden erhaltenen Blute nicht geprüft werden, weil zur vollständigen Coagulation ein Tröpfchen dieser Säure zugesetzt werden musste; im Venenblute dürfte ein Minimum dieser Säure zugegen gewesen sein.

Bei der Sektion war aus verschiedenen Gefäßen Blut entnommen worden, dessen chemische Untersuchung Folgendes ergab:

Leim wurde bei keiner Untersuchung gefunden; Hypoxanthin und Essigsäure nur in einer Untersuchung (Milzvene) und wohl sehr problematisch, Harnsäure in minimo bei einer Untersuchung (Ven. jugul.), Tyresin und Leucin bei je einer Untersuchung (Capillarblut — Aorta), Ameisensäure bei allen, Milchsäure bei dem grössten Theil der Untersuchungen (Ven. mediana — Capillarblut — Lebervene — Aorta).

Nach diesen Angaben erschien es nicht unwichtig, in dem während des Lebens entnommenen Blute nochmals sämtliche Stoffe aufzusuchen, welche von Scherer durch seine trefflichen Untersuchungen im Leichenblute nachgewiesen worden sind. Ich habe daher die Gelegenheit benutzt, welche ein exquisiter Fall von Ilealer Leukämie bot, die Untersuchung des Blutes nach dieser Richtung hin zu ergänzen.

Von dem Blute, das ich bei einer am 19. August 1861 gemachten Venäsection erhalten hatte, wurde ein kleiner Theil durch Schütteln mit gereinigten Kieselsteinen defibrinirt, die übrige Portion für eine chemische Untersuchung bei Seite gestellt.

Am anderen Tage habe ich in Gemeinschaft mit Professor Welker aus Halle, der gerade hier anwesend war, an dem defibrinirten Blute eine Blutkörperchenzählung vorgenommen der Art,

dass, nachdem das Blut unmittelbar vorher nochmals umgeschüttelt worden war, von einem auf einen Objektträger gebrachten Blutstropfen die zwischen zwei im Tubus des Mikroskopes angebrachten, parallel verlaufenden Fäden befindlichen weissen und rothen Blutkörperchen genau gezählt wurden. Das Verhältniss beider zu einander war nach unseren beiderseitigen Zählungen, wie folgt:

	Welker.		Mosler.	
No.	Farblose.	Gefärbte.	Farblose.	Gefärbte.
1.	47	173	62	290
2.	66	311	65	320
3.	41	170	38	100
4.	54	130	39	153
5.	70	242	33	136
6.	33	238	42	110
7.	24	163	53	145
8.	22	140	49	165
9.	42	211	77	235
10.	53	311	49	145
Summe:	452	2089	507	1799
	1 :	4,62.	1 :	3,54.

Nehmen wir von unseren beiderseitigen, aus 20 Zählungen erhaltenen Resultaten das Mittel, so ist das ungefähre Verhältniss der farblosen zu den gefärbten Blutkörperchen = 1 : 4,08. Es gehört demnach der Fall schon zu den vorgeschrittenen Fällen von Leukämie, wenn man bedenkt, dass normal das Verhältniss = 1 : 357 — 335 ist. Die höchste Höhe hat der Fall zwar nicht erreicht, indem Virchow das Verhältniss der farblosen Körperchen zu den rothen in einem Falle auf 2 : 3, J. Vogel in einem anderen auf 1 : 3 bis 1 : 2, Schreiber in einem dritten gleichfalls auf 2 : 3 schätzte (Virchow's gesammelte Abhandlungen, p. 192).

Unser Fall reicht sich den ganz reinen Fällen von lienaler Leukämie an, indem die Blutkörperchen die von Virchow dafür beschriebene Form darbieten, überdies eine wesentliche Veränderung der Lymphdrüsen nicht nachzuweisen, dagegen ohne Fiebererscheinungen allmäßige Schwellung der Milz entstanden war, welche nunmehr einen Grad erreicht hatte, wie ich und alle Aerzte, denen

ich den Fall vorstelle, ihn bisher nicht beobachtet haben. Die Milz maass nämlich in der Linea axillaris von Oben nach Unten 22 Cm., vom V. Intercostalraum bis an den Beckenrand reichend, in grosser Ausdehnung den Bauchraum bis zum Nabel erfüllend.

Der genannten Verhältnisse wegen schien der Fall besonders geeignet, neben den morphologischen Bestandtheilen auch die charakteristischen chemischen Körper, welche sich nach Virchow und Scherer als Milzabkömmlinge im Blute Leukämischer vorfinden, hier aufzusuchen.

Ich veranlasste desshalb meinen Freund Dr. W. Körner, Assistent am Will'schen Laboratorium, das bei oben erwähntem Aderlass erhaltene Blut in dieser Richtung zu prüfen, und hat er mir am 28. September 1861 Folgendes darüber mitgetheilt: „Die stark alkalisch reagirende Blutmasse wurde in siedendes Wasser eingetragen, wodurch ein Coagulum und eine leicht filtrirbare, völlig klare und fast farblose Flüssigkeit erhalten wurde, die eine, wenn auch sehr schwache, aber immerhin unverkennbare saure Reaktion zeigte. Man dampfte sie zur Syrupconsistenz ein, und entfernte hierbei die sich abscheidenden Eiweisshäutchen. Der Syrup gestand beim Erkalten gallertartig. Man kochte die Gallerie im Wasserbade mit starkem Alkohol wiederholt aus, und vereinigte die filtrirten weingeistigen Auszügen.

Die auf dem Filter zurückgebliebene Fällung wurde mit Wasser behandelt, worin sie sich theilweise löste. Der lösliche Theil verhielt sich, wie Scherer's Glutin, der unlösliche, wie Eiweiss.

Von den vereinigten weingeistigen Auszügen destillirte man den Weingeist ab und gab zu der so erhaltenen Flüssigkeit Schwefelsäure, wodurch sich ein gelbliches Pulver absetzte. Krystalle von schwefelsaurem Kali wurden nicht beobachtet. Das gelbliche Pulver wurde auf ein Filter gebracht, und erst mit schwefelsäurehaltigem Wasser, dann mit reinem Wasser ausgewaschen. Durch Eindampfen mit Salpetersäure blieb ein blossgelber, an den Rändern rother Rückstand. Den Rest des Pulvers behandelte man auf dem Filter mit Ammoniak, worin er sich theilweise löste. Der unlösliche Theil erwies sich durch sein Verhalten gegen Salpetersäure und Ammoniak als Harnsäure, der lösliche dagegen zeigte jetzt

nach dem Verdunsten die Eigenschaften und Reaktionen des Hypoxanthin's. Er zeigte nach dem Eindampfen mit Salpetersäure einen rissigen, gelben Fleck, der mit Kali roth wurde, welche Färbung beim Erwärmen in eine violette überging.

Die von dem gelben Pulver abfiltrirte Flüssigkeit wurde in ein Kölbchen gebracht und destillirt. Das Destillat zeigte den Geruch der Ameisensäure und reducire Silberoxyd. Krystalle von essigsaurem Silberoxyd konnten nicht erhalten werden.

Der im Kölbchen nach der Destillation gebliebene Rückstand gab nach dem Neutralisiren mit kohlensaurem Kalke, Erwärmen, Filtriren und Verdunstenlassen Warzen von milchsaurem Kalke.

Es wurden also gefunden:

Eiweiss, Glutin, Harnsäure, Hypoxanthin, Ameisensäure, Milchsäure, Essigsäure konnte nicht nachgewiesen werden und auf Leucin wurde nicht geprüft.

Als sich unsere Patientin am 2. März 1862 in Folge eines Falles eine Contusion der rechten Hüfte zugezogen, war eine lokale Blutentziehung mittelst Schröpfköpfen nöthig geworden. Das mit aller Vorsicht dabei aufbewahrte Blut wurde in der oben beschriebenen Weise zu einer weiteren Zählung der Blutkörperchen von mir in Gemeinschaft mit Herrn Stud. med. Vierling aus Mainz benutzt. Das Verhältniss der weissen und rothen Blutkörperchen war nunmehr nach unseren beiderseitigen Zählungen, wie folgt:

	Vierling.		Mosler.	
No.	Farblose.	Gefärbte.	Farblose.	Gefärbte.
1.	43	153	33	54
2.	49	133	41	67
3.	70	205	33	63
4.	63	207	64	198
5.	54	165	36	148
6.	72	203	66	203
7.	66	199	58	187
8.	85	223	66	158
9.	47	149	60	155
10.	64	212	63	147
Summe:	613	1849	540	1380
	1 : 3,01.		1 : 2,57.	

Nehmen wir von unseren beiderseitigen, wiederum aus 20 Zählungen erhaltenen Resultaten das Mittel, so war nunmehr das ungefähre Verhältniss der farblosen zu den gefärbten Blutkörperchen = 1 : 2,79, früher nur 1 : 4,08, woraus zu schliessen ist, dass die Krankheit innerhalb 6 Monate noch weitere Fortschritte gemacht hatte. Aus diesem Grunde war mir eine andere Beobachtung, die ich gleichzeitig zu machen Gelegenheit hatte, besonders interessant; es that sich nämlich den eben erwähnten Zahlenverhältnissen gemäss auch eine weitere Volumszunahme von Milz und Leber kund. Erstere ragte in der Linea mammilaris nunmehr bis zur IV., in der Linea axillaris bis zur V. Rippe nach aufwärts. Von letzterer gerade nach abwärts maass sie 24 Cm.; von dort nach dem vorderen untersten Ende der Milz, unmittelbar über der Symphysis ossis pubis betrug die Entfernung = 40 Cm.; die Ausdehnung der Milz von der V. Rippe in der Linea axillaris bis vor den Nabel maass 25 Cm. Die unterhalb des Nabels gelegene Partie der Milz hatte in letzterer Zeit besonders an Volumen zugenommen.

Die Leber maass in der Linea axillaris = 19 Cm. (früher 16), in der Linea mammilaris = 17 Cm. (früher 16), in der Linea mediana = 13 Cm. (früher 12). Es kann diese Volumszunahme der Leber einigermaassen als Bestätigung der Angaben von Uhle gelten, welcher in den letzten Monaten seines Kranken ein sehr schnelles Wachsthum der Leber constatirte (Archiv V. S. 383). Ein ferneres Wachsthum von Leber und Milz zu constatiren, war im unserem Falle nicht möglich, da sich nunmehr Hydrops ascites zugesellte, der weitere Percussionsresultate unsicher machte. Die genauere Krankengeschichte unseres Falles wird an einer anderen Stelle mitgetheilt werden.

Nachdem der Nachweis der als Milzabkömmlinge bezeichneten Stoffe in dem Blute dieser Leukämischen so deutlich gelungen war, schien es von weiterem Interesse, auch den Harn auf die Gegenwart dieser Körper zu prüfen, da die bisherigen Beobachtungen nur auf die quantitativen Verhältnisse der normalen Harnbestandtheile gerichtet waren. Ich liess daher grössere Quantitäten Harns von der Patientin sammeln und lieferte sie

in das Will'sche Laboratorium, woselbst Dr. Körner die Untersuchung in folgender Weise ausführte:

„Der Harn wurde im Wasserbade zur Syrupconsistenz gebracht, mit starkem Alkohol ausgekocht und durch ein heiss gehaltenes Filter filtrirt. Aus der tiefbraunen Flüssigkeit hatte sich nach einigen Tagen ein gelbliches Pulver abgeschieden, das auf einem Filter gesammelt und mit kaltem starken Alkohol etwas ausgewaschen wurde. Man löste es in Kalilauge und setzte der filtrirten Lösung Salmiak zu, wodurch ein geringer Niederschlag entstand, der sich als aus Harnsäure bestehend erwies.

Das Hypoxanthin war in dem freigewordenen Ammoniak gelöst geblieben, und wurde durch Einleiten von Kohlensäure im Ueberschuss alkalifrei gefällt. Es zeigte alle Eigenschaften des reinen Hypoxanthins.

Der nach dem Auskochen mit Weingeist auf dem Filter gebliebene Rückstand wurde mit wenig Wasser ausgewaschen, mit Kalilauge gelinde erwärmt und mit der erhaltenen kalischen Lösung wie oben verfahren. Er lieferte noch eine geringe Menge Hypoxanthin.

Zur Nachweisung der Milchsäure wurde der Harn im Wasserbade zum Syrup verdampft, mit starkem Alkohol ausgezogen, von der alkalischen Lösung der Weingeist abdestillirt, der zurückbleibende Syrup mit dem gleichen Volumen verdünnter Schwefelsäure vermischt, und dann mit seinem 5 fachen Volumen starken Alkohols extrahirt. Die alkalische Lösung wurde mit Aether ausgefällt, von dem entstandenen Niederschlag durch Filtration getrennt und abermals zur Syrupconsistenz gebracht. Die durch Ausziehen dieses Syrups mit alkoholhaltigem Aether erhaltene braune, gelbe Flüssigkeit wurde nach dem Eindunsten mit etwas Wasser übergossen, mit Kalkmilch alkalisch gemacht, filtrirt und zur Krystallisation verdampft. Nach längerem Stehen hatten sich gelblich gefärbte, warzenförmige Krystalle abgeschieden, die bei der Behandlung mit Alkohol etwas Gyps zurückliessen. Sie wurden in das Zinksalz übergeführt, was beim Umkrystallisiren in blendend weissen krystallinischen Krusten erschien. Die Gegenwart von Milchsäure im Harne dieser Leukämischen wäre also

hierdurch bewiesen; dahingegen ist es nicht gelungen, Ameisensäure mit Bestimmtheit nachzuweisen.“

Was das übrige Verhalten des Urins anlangt, so gestatteten es die Verhältnisse der Privatpraxis nicht, die quantitativen Werthe der normalen Harnbestandtheile in einer grösseren Zahl von Versuchsreihen festzustellen. Die dafür nötige Sorgfalt im Aufbewahren des Urins wurde nur selten beobachtet. Folgende Resultate kann ich indess verbürgen.

I. Harn vom 27—28. August 1861.

Die Menge von 24 Stunden war 573 Cm.

Das specifische Gewicht = 1024.

Die Reaktion sauer.

Die Farbe gelb, trüb von harnsauren Salzen.

Reichliches Sediment von harnsaurem Natron mit zahlreichen Eiter- und Epithelialzellen.

Beim Kochen, sowie bei Zusatz von Salpetersäure mässige Ausfällung von Eiweiss.

Zu jener Zeit bestand Fieber mit profusen nächtlichen Schweißen, woher die Verminderung des Harnwassers, sowie das reichliche Vorhandensein der harnsauren Salze abzuleiten ist. In fieberfreien Zeiten war dies Verhalten nicht mehr wahrzunehmen.

II. Harn vom 29—30. November 1861.

Die Menge von 24 Stunden war 1471 Cm.

Das specifische Gewicht = 1017.

Die Reaktion sauer.

Die Farbe rothgelb, klar.

III. Harn vom 12—13. Januar 1862.

Die Menge war 1257 Cm.

Das specifische Gewicht = 1016,5.

Die Reaktion sauer.

Die Farbe gelbroth, trübe.

IV. Harn vom 10. März 1862.

Die Menge betrug 1075 Cm.

1) Bestimmung des Kochsalzes:

1000 Cm. Harn enthielten 6,5 Grm. Kochsalz.

2) Bestimmung des Harnstoffes:

1000 Cm. Harn enthielten 19,5 Grm. Harnstoff.

3) Bestimmung der Schwefelsäure:

1000 Cm. Harn enthielten 1,816 Grm. Schwefelsäure.

4) Bestimmung der Harnsäure:

1000 Cm. Harn enthielten 1,135 Grm. Harnsäure.

V. Harn vom 12. März 1862.

Die Menge betrug 965 Cm.

Das specifische Gewicht war 1016.

1) Bestimmung des Kochsalzes:

1000 Cm. Harn enthielten 7,3 Grm. Kochsalz.

2) Bestimmung des Harnstoffes:

1000 Cm. Harn enthielten 17,6 Grm. Harnstoff.

3) Bestimmung der Schwefelsäure:

1000 Cm. Harn enthielten 1,3466 Grm. Schwefelsäure.

Die vorstehenden Zahlenwerthe ergeben keine sehr wesentlichen Abweichungen in den Mengenverhältnissen der normalen Harnbestandtheile, der Art, dass daraus auf ein der Leukämie zukommendes besonderes Verhalten geschlossen werden dürfte. Grosse Massen von Harnsäure und harnsauren Salzen wurden nur zu Zeiten, wo das Fieber heftiger war, mit dem Urin ausgeschieden, während im Harn vom 10. März, einer mehr fieberfreien Zeit, die genaue Bestimmung der Harnsäure keine Vermehrung ergab. Es dient dies als Bestätigung der Ansicht von Virchow, wonach „es wohl kaum zu bezweifeln ist, dass der febrile Zustand dazu (zur Ausscheidung sehr grosser Massen von Harnsäure und harnsauren Salzen durch den Urin bei Leukämie) sehr wesentlich beitragen muss“ (Gesammelte Abhandlungen).

Die am 12. Juni vorgenommene Section, deren Resultat mit der Krankengeschichte an einer anderen Stelle ausführlich mitgetheilt werden soll, bestätigte unsere Diagnose vollkommen.

Anmerkung. Die quantitative Bestimmung des Harnstoffes, Chlornatriums, der Schwefelsäure und Harnsäure, geschah durch Herrn Dr. chem. Th. Reysig im hiesigen chemischen Laboratorium.
