

III.

Aus der Greifswalder medicinischen Klinik.

Zur Diagnose der lienalen Leukämie aus der chemischen Beschaffenheit der Traussudate und Secrete.

Von Professor Fr. Mosler.

Bekanntlich wurde im Jahre 1851 durch Scherer*) von chemischer Seite der Nachweis der nahen Beziehung geliefert, in welcher die Leukämie zu Veränderungen in der Thätigkeit der Milz steht, indem er insbesondere Hypoxanthin, Ameisensäure, Essigsäure und Milchsäure, die von ihm schon früher als in der Milzflüssigkeit vorkommend bezeichnet wurden, bei einer Untersuchung leukämischen Blutes aufgefunden hat. Seitdem sind diese Stoffe wiederholt im Blute leukämischer Patienten aufgefunden worden von Folwarczny**), von W. Koerner und mir***).

Nachdem der Nachweis der als Milzabkömmlinge bezeichneten Stoffe in dem Blute der Leukämischen so deutlich gelungen war, hatte es ein besonderes Interesse, den Uebergang derselben in die Secrete zu constatiren.

In dem Harne einer meiner Kranken, die an lienaler Leukämie so hohen Grades litt, dass ein weisses auf drei rothe Blutkörperchen kam, konnte Koerner†) die Gegenwart von Hypoxanthin und Milchsäure auf das Bestimmteste nachweisen.

Dieser Thatsache gegenüber war das negative Resultat einer Harnuntersuchung besonders wichtig, welche Carl Huber††) im Juli 1862 auf meine Veranlassung bei einem meiner Patienten mit

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

**) Allgem. Wiener medicinische Zeitung. No. 29, 30. 1858.

***) Virchow's Archiv. Bd. XXV.

†) Berliner Klinische Wochenschrift. 1864. No. 13.

††) ibidem. 1864. No. 2.

lymphatischer Leukämie in Giessen vornahm. Es betraf diess den von mir in der Berliner Klinischen Wochenschrift 1864 No. 2 beschriebenen Fall von Syphilis und Leukämie, bei welchem das ungefähre Verhältniss der farblosen zu den rothen Blutkörperchen $= 1 : 7$ war.

Eine sorgfältig ausgeführte Prüfung des Harnes auf Hypoxanthin nach der bekannten Methode von Scherer hatte negatives Resultat ergeben; es war keine Spur von Hypoxanthin in dem Harn aufzufinden. Dieses negative Resultat habe ich damals mit der Eigenthümlichkeit des Falles, der sich als lymphatische Leukämie aussprach, in Zusammenhang gebracht, so dass daraus noch weiter die Abstammung jener Stoffe aus der Milz bewiesen, und deren Vorkommen nur für den Harn der an lienaler Leukämie Leidenden als charakteristisch bezeichnet werden muss. Das reiche Material meiner hiesigen Klinik bot mir treffliche Gelegenheit zur Bestätigung dieser Annahme; im Monat Februar hatte ich auf meiner Klinik gleichzeitig drei Fälle von lienaler Leukämie zu beobachten, die ich insgesamt in dieser Richtung verworthe habe.

I. Melano-Leukämie nach perniciossem Wechselfieber. Deutliche leukämische Kachexie. Nachweis von Sarkin s. Hypoxanthin im Urine und in den Transsudaten.

Karl W., ein 48 Jahre alter Fischhändler aus Stettin, wurde am 4. December 1864 in meine Klinik aufgenommen. Er gab an, dass er bis zu seiner Dienstzeit als Soldat niemals krank gewesen sei, dagegen in seinem 21. Jahre 14 Tage lang im Stettiner Garnisonslazareth an kaltem Fieber krank gelegen habe, das einen um den anderen Tag sich wiederholte, Nachkrankheiten keine hinterliess. Vor 3 Jahren wurde Patient zum zweiten Male von Intermittens tertiana befallen, und zwar so heftig, dass er am Fiebertage ganz im Bette bleiben musste. Seine Kräfte nahmen dabei sehr ab. Trotzdem liess er sich nicht von einem Arzte behandeln, gebrauchte unzählige Volksmittel. Nachdem das Fieber in gleicher Intensität fast ein ganzes Jahr gedauert, sollen die Anfälle endlich auf den Gebrauch von sehr starkem Korobrantwein und Meerrettig ausgeblieben sein. Obgleich im Herbst 1863 durch das genannte Volksmittel die Fieberanfälle unterdrückt wurden, fühlte sich Patient im Winter stets sehr schwach, hatte auffallend bleiches Aussehen und zeitweise Oedem der Beine. Dabei fuhr er täglich Seefische von Strande nach der Stadt, und setzte sich, wie er selbst angibt, unzähligen Erkältungen aus. Öftmals spürte er Stiche in der linken Seite. Im Frühjahr 1864 bemerkte er, dass ihm dauernd die Füsse, und später auch der Unter

leib anschwellen, dass seine Kräfte mehr und mehr abnahmen. Später kamen dazu vermehrte Stiche in der linken Seite und im Kreuze, Blutbrechen. Die hydropische Auftreibung des Abdomens veranlasste Athembeschwerden, die ihn zum Eintritt in die Klinik nöthigten. Patient hatte auffallend bleiche Farbe der äusseren Haut und der Schleimhäute, ein sogenanntes kachectisches Aussehen. Gesicht, besonders an den unteren Augenlidern, etwas aufgedunsen; die Unterextremitäten, sowie die Geschlechtsorgane, stark ödematös geschwollen. Bauch in Folge hochgradigen Ascites stark aufgetrieben, Thorax und obere Extremitäten weniger ödematös. Ausser Durst, Schwächegefühl und Athembeschwerden hatte Patient nichts zu klagen. Puls klein, machte 100 Schläge in der Minute, Temperatur der Achselhöhle = $37,4^{\circ}\text{C}$. Das Herz, nach aufwärts gedrängt, zeigte keine weitere Abnormität. Auch die Lungen verhielten sich ausser der Compression normal. Die Leber ragte bis zur III. Rippe in den rechten Thoraxraum nach aufwärts, lagerte der Brustwand nur mit geringer Fläche an. Die Milz war wegen starker Gasaufreibung der Gedärme und des hochgradigen Ascites vollkommen nach hinten und aufwärts gedrängt, erschien sehr vergrössert. Die Untersuchung des aus einer Nadelstichöffnung erhaltenen Blutes ergab bedeutende Vermehrung der weissen Blutkörperchen (1 : 26), welche die von Virchow für die lienale Leukämie angegebenen Charaktere hatten; eine grosse Zahl derselben zeigte im Innern reichliche Pigmentkörner, so dass dieser Fall eine Complication von Leukämie und Melanämie darbot. Die Urinmenge war vermindert. Die Reaction sauer, Farbe gelbroth, sehr reichliches weisses Sediment, das aus Krystallen von harnsaurem Natron und Ammoniak, auffallend vielen Krystallen von oxalsaurem Kalk, und aus hyalinen Cylindern bestand. Genauere Analysen des Harnes hat einer der Praktikanten meiner Klinik, Herr Stud. med. Brasch aus Stralsund unter Leitung des Herrn Professor Schwanert im hiesigen chemischen Laboratorium vorgenommen; 14. December 1865 Urinmenge von 24 Stunden = 550 Ccm.

1. Der Harnstoff wurde nach der bekannten Methode mit titrirter salpetersaurer Quecksilberlösung bestimmt, und ergab für obige Urinmenge von 24 Stunden = 9,9 Grammes.

2. Harnsäure.

100 Ccm. Harn wurden mit einigen Tropfen Ammoniak alkalisirt, darauf filtrirt, und mit circa 200 Ccm. verdünnter Salzsäure vermischt. Der auf dem Filtrum gesammelte Niederschlag von Harnsäure betrug = 0,11 Grammes.

Harnsäuremenge von 24 Stunden = 0,605 Grammes.

3. Oxalsäure. Harn vom 15. December = 600 Ccm.

200 Ccm. Harn wurden, um den etwaigen Niederschlag von oxalsaurem Kalk zu lösen, mit Salzsäure vermischt 24 Stunden stehen gelassen, filtrirt. Das Filtrat mit Chlorcalciumlösung versetzt, mit Ammoniak neutralisirt und mit Essigsäure angesäuert. Der Niederschlag von oxalsaurem Calcium wurde nach 24 Stunden auf einem Filtrum gesammelt, und betrug = 0,3267 Grammes.

Oxalsäuremenge von 24 Stunden = 0,6036 Grammes.

4. Sarkin s. Hypoxanthin.

400 Ccm. des vorher erwähnten Harnes, welcher kein Eiweiss enthielt, wurden mit Barytwasser neutralisirt, filtrirt. Das Filtrat bis zur Syrupsdicke eingedampft,

mit 3 Volum. absoluten Alkohol vermischt; der von der Mischung getrennte syrupartige Bodensatz in 6 Theilen Wasser gelöst, aus der Lösung mit Schwefelsäure das Baryum gefällt, filtrirt und mit essigsaurer Quecksilberoxydlösung vermischt, der entstandene schmutzig-weiße Niederschlag (von Sarkinquecksilber) abfiltrirt, mit Wasser gewaschen, in Wasser vertheilt und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Die zum Kochen erhitzte Flüssigkeit abfiltrirt, eingedampft, dann wieder in Wasser gelöst und durch Thierkohle filtrirt. Durch die chemischen Reagentien konnte ein Gehalt an Sarkin bei dieser Untersuchung nicht mit Bestimmtheit nachgewiesen werden.

Im Januar 1866 veranlasste ich den Herrn Stud. med. Diesterweg aus Siegen unter Anleitung des Herrn Professor Schwanert den Harn unseres Patienten nochmals auf Hypoxanthin zu prüfen. Derselbe berichtete darüber Folgendes:

Eine unbestimmte Menge Harn wurde mit essigsaurem Blei vermischt, bis keine Fällung von phosphorsaurem und schwefelsaurem Blei mehr erfolgte. Die abfiltrirte Lösung wurde mit essigsaurer Quecksilberoxydlösung behandelt und der entstandene Niederschlag von Hypoxanthinquecksilber auf dem Filtrum mit destillirtem Wasser gewaschen und mittelst einer Spritzflasche in einen Kolben gebracht, und durch die Flüssigkeit Schwefelwasserstoff geleitet, welcher der Art zersetzend auf das Hypoxanthinquecksilber einwirkte, dass Schwefelquecksilber niederfiel und Hypoxanthin in Lösung blieb. Da letzteres in kaltem Wasser schwer löslich ist, wurde die Lösung kochend heiss filtrirt; der überschüssige Wassergehalt abgedampft, und im Rückstande mittelst folgender Reagentien das Hypoxanthin nachgewiesen:

1. Ein Tropfen der Lösung mit 1 Tropfen rauchender Salpetersäure vermischt, hinterliess beim Verdunsten auf dem Porzellanschälchen einen gelben Rückstand, der durch Natronhydrat gelb gefärbt wurde.

2. Essigsames Kupfer schlug dunkel graubraunes Hypoxanthinkupfer nieder.

3. Zinkchlorid, sowie auch Quecksilberchlorid brachten einen weissen Niederschlag von Hypoxanthinzink und Hypoxanthinquecksilber hervor, der sich in Salzsäure leicht löste.

4. Salpetersaures Silber fällte weisses salpetersaures Hypoxanthinquecksilber; wurde noch Ammoniak hinzugefügt, so fiel weisses Hypoxanthinsilberoxyd nieder, welches, sowie auch das Hypoxanthinsilber, nicht in kalter, sondern in heisser Salpetersäure löslich war.

Da bei dem hochgradigen Hydrops ascites mehrfache Functionen des Bauches nöthig waren, wurde auch diese Gelegenheit benutzt zur genaueren Untersuchung des Transsudates. Von der am 12. December entleerten völlig klaren gelben Flüssigkeit wurden von Herrn Brasch 2000 Ccm. (specifisches Gewicht = 0,01) zum Kochen erhitzt, um das Eiweiss abzuschcheiden und filtrirt. Das Filtrat mit Barytwasser neutralisirt, filtrirt und dann ebenso damit verfahren, wie mit dem auf Hypoxanthin untersuchten Urine. Die damit angestellten chemischen Reactionen ergaben einen unzweifelhaften Gehalt an Hypoxanthin.

In dem Transsudate wurden ausserdem von Herrn Diesterweg nach dem Gange der chemischen Analyse, wie sie in der Abhandlung über Chemie der Transsudate und des Eiters von Dr. B. Naunyn (Du Bois und Reichert's Archiv

1865, Heft 2) angegeben, folgende Bestandtheile gefunden: Viel Serum, Albumin, ziemlich viel Harnstoff, Spuren von Xanthin, wenig Tyrosin und Leucin.

II. Nach Typhus entstandene Leukämie, morphologisch, wie chemisch als lienale Form erkennbar.

Franziska M., 10 Jahre alt, soll nach Angabe der Mutter in der Jugend Märsen und auch einmal Pneumonie gehabt haben; überhaupt soll sie seit 6 Jahren immer etwas kränklich und schwach gewesen sein. Im Herbst 1865 erkrankte sie an einem leichten Typhus, der damals endemisch in Greifswald war. Es waren deutliche Typhusstühle vorhanden, Roseola fehlte, das Fieber hatte die dem Typhus eigenthümliche Beschaffenheit, hauptsächlich traten die Lungenerscheinungen in den Vordergrund. Die Reconvalescenz dauerte sehr lange; Patientin fühlte sich noch sehr schwach, hatte ein blasses Aussehen behalten. Seit 14 Tagen klagte sie über Schmerzen in der linken Seite, Husten und grössere Mattigkeit, wesshalb sie am 23. Februar in die Klinik aufgenommen wurde.

Patientin hat dunkle Haare, braune Iris, ist gracil gebaut, sehr mager. Haut und Schleimhäute auffallend blass. Respirations- und Circulationsorgane ergaben keine auffallende Anomalien. Venengeräusche waren zu hören. Verdauung normal. Milz maass in der Breite 7 Cm., ragte 4 Cm. vor die Achsellinie, welcher Befund uns zur mikroskopischen Untersuchung des Blutes veranlasste; in jedem Gesichtsfelde liessen sich mehr, als 20 weisse Blutkörperchen entdecken, die Grösse und Aussehen hatten, wie es der lienalen Leukämie zukommt. Der Harn war auffallend blass, zeigte sonst keine nennenswerthe Anomalie. Bei der chemischen Untersuchung wurde von Herrn Stud. Diesterweg durch die oben angegebenen Methoden auf das unzweifelhafteste Hypoxanthin nachgewiesen.

III. Spontanes Auftreten einer chronischen Splenitis mit hochgradiger Anämie und Leukocytose, aus der innerhalb weniger Monate mit zunehmendem Milztumor wirkliche Leukämie entstand, welche sich auch durch Hypoxanthingehalt des Harnes als lienale Form zu erkennen gab.

Gottfried Wehler, 34 Jahre alt, Webergeselle, war bis zum 23sten Jahre vollkommen gesund; in den beiden folgenden Jahren will er 2 Typhen überstanden haben, wovon er jedoch vollständig genas. Im 28sten Jahre litt er an Gonorrhoe mit nachfolgender Orchitis, die ohne Spuren zu hinterlassen vorüberging.

Im Juni 1865 wurde er spontan von Schwäche, Mattigkeit, Schmerzen in der linken Seite befallen, woran er vom 5. Juli bis zum 3. August im Krankenhaus zu Grimmen behandelt wurde. Alsdann begab er sich nach Greifswald und arbeitete als Weber. Es hatten ihn die genannten Schmerzen noch nicht verlassen. Ende September erfolgte Steigerung derselben mit hochgradiger Ermattung, wesshalb er sich am 29. September in meine Klinik aufnehmen liess.

Auffallend war die wachsbleiche Beschaffenheit der äusseren Haut, sowie die Blässe der Schleimhäute; sehr deutliche Venengeräusche; mässig voller, etwas beschleunigter Puls. Physikalische Untersuchung der Respirations- und Circulationsorgane ergab keine weiteren Anomalien; auch die Digestionsorgane verhielten sich

ausser einem Milztumor normal. Letzterer maass in der Breite 7 Cm., ragte 2 Cm. vor die Achsellinie. Die mikroskopische Untersuchung des Blutes zeigte noch keine auffallende Vermehrung der weissen Blutkörperchen. Auch die Urinuntersuchung lieferte keine von der Norm abweichenden Resultate. Es wurde die Diagnose eines chronischen Milztumors mit secundärer Anämie gestellt, und Eisenpräparate gereicht. Zu Anfang October traten spontane Diarrhöen ein, die den Kranken sehr schwächten. Auch als dieselben sistirten, will Patient die Beobachtung an sich gemacht haben, dass er täglich schwächer werde. Dabei klagte er über wiederkehrende Schmerzen in der linken Seite; die physikalische Untersuchung liess keine Veränderung der Lungen und Pleuren auffinden. Die Milz hatte dagegen um diese Zeit an Volumen schon etwas zugenommen, und konnte man auch jetzt durch die mikroskopische Untersuchung des Blutes schon eine deutliche Vermehrung der weissen Blutkörperchen nachweisen; zu anderen Zeiten war die Zahl derselben wiederum geringer, woraus wohl zu schliessen ist, dass die Zahl der weissen Blutkörperchen in den Anfangsstadien der Leukämie noch eine wechselnde ist. Es blieben die Erscheinungen dieselben, und war besonders auffällig, dass der länger fortgesetzte Gebrauch von grossen Dosen Eisen mit Chinin nicht den erwarteten Erfolg hinsichtlich Beseitigung der bestehenden Anämie äusserte. Anfang December wurde Patient aus der station. Klinik entlassen und poliklinisch weiter behandelt. Die Schwäche nahm immer mehr zu, schon traten zeitweise Oedeme der Füsse auf. Die Blutgeräusche am Herzen und den Gefässen sehr deutlich. Die Schmerzen in der linken Brustseite dauerten fort. Die Milz hatte Ende Januar 1866 eine Breite von 9 Cm. und ragte 4 Cm. vor die Achsellinie. Entsprechend dieser bedeutenden Volumszunahme der Milz war auch die Vermehrung der weissen Blutkörperchen beträchtlicher, als bei früheren Untersuchungen.

Am 15. Februar klagte Patient über sehr heftige Brustschmerzen, hochgradige Dyspnoe, zunehmende Schwäche in den Beinen. Das Gesicht war gedunsen, Hautfarbe fahl, gelblich; Schleimhäute sehr blass. Die Auscultation der Lungen ergab überall scharfes Athmen, keine Rasselgeräusche. Milzdämpfung 12 Cm. breit, ragte 5 Cm. vor die Achsellinie. Die Zahl der weissen Blutkörperchen hatte gegen früher bedeutend zugenommen, wesshalb wir zum ersten Male die Diagnose einer beginnenden Leukämie in der Klinik stellen zu dürfen glaubten.

Patient war vom 15. Februar an wieder in der stationären Klinik; der Zustand war derselbe geblieben trotz Gebrauchs grosser Gaben von Eisen und Chinin; das Gesicht war noch gedunsener, wachsbleiche Farbe, Schleimhäute sehr blass, mürrisches, unzufriedenes Wesen. Vor dem linken Ohre beständiges Sausen, mehr beim Aufsitzen; beim Gehen wird er schwindelig, gesellt sich Oedem der Füsse zu. Schmerzen in der linken Seite geringer. Milz constant 11 Cm. breit,ragt 5 Cm. vor die Achsellinie. Leber in der Axillar- und Mammillarlinie = 13 Cm., in der Medianlinie = 8 Cm.,ragt vor letztere = 5 Cm. Appetit normal. Durst nicht besonders vermehrt. Linke Tonsille etwas geschwellt. Bauch nicht aufgetrieben. Stuhl normal. Fiebererscheinungen waren nicht deutlich ausgesprochen; es schwankte der Puls von 92—100 Schlägen in der Minute, Arterienwandung etwas gespannt; bei jeder Bewegung, beim Aufsitzen eine Steigerung der Pulsfrequenz von 12—16 Schlägen. Abends war constant die Pulsfrequenz um 8—12 Schläge in der Minute

erhöht. Patient behauptete von Mittags 1 Uhr bis Abends etwas aufgeregter zu sein. Die Temperatur war Morgens meist $37,2^{\circ}\text{C.}$; Abends $38,0-38,2^{\circ}\text{C.}$

Die Athemfrequenz war 22—28 in der Minute. Die Vermehrung der weissen Blutkörperchen war der Art constant, dass in jedem Gesichtsfelde 16 weisse gefunden wurden und als ungefähres Verhältniss der weissen zu den rothen $= 1:18$ angenommen werden konnte.

Einer der Praktikanten meiner Klinik, Herr Stud. med. Pfeil-Schneider hat auf meine Veranlassung unter Leitung des Herrn Prof. Schwanert den Harn genauer untersucht.

21. Februar. Harnmenge $= 980\text{ Ccm.}$
 Spec. Gewicht $= 1,030.$
 Reaction schwach sauer.
 Eiweiss fehlt.

Hypoxanthin liess sich darin mittelst der oben beschriebenen Methode nicht nachweisen.

22. Februar. Harnmenge $= 920\text{ Ccm.}$
 Spec. Gewicht $= 1,020.$
 Harnstoff $= 18,768\text{ Grammes.}$
 Harnsäure $= 0,469\text{ Gr.}$
 Phosphorsäure $= 1,269\text{ Gr.}$
 Kochsalz $= 10,83\text{ Grammes.}$

Im Laufe des Monat März nahmen die Erscheinungen mehr und mehr zu und bildete sich die leukämische Kachexie immer deutlicher aus. Es wurde in dem Urine vom 21. März, den Herr Pfeil-Schneider in der oben genannten Weise untersuchte, das Hypoxanthin nunmehr mit Bestimmtheit aufgefunden.

Es hat dieser Fall dadurch ein ganz besonderes Interesse, dass es zum ersten Male gelungen ist, aufs genaueste die Entwicklung der Leukämie zu verfolgen, insbesondere wie mit wachsendem Milztumor die Zahl der weissen Blutkörperchen mehr und mehr zunahm, und wie es erst einer gewissen Ausdehnung des Leidens, der deutlich entwickelten leukämischen Kachexie bedurfte, bis der Uebergang von Hypoxanthin in den Harn constatirt werden konnte.

Was die beim ersten hier mitgetheilten Falle von lienaler Leukämie vorgenommene Untersuchung des Transsudats der Bauchhöhle anlangt, so ist durch die Befunde zahlreicher Forscher längst festgestellt, dass die in den normal vorkommenden oder krankhaft gebildeten Höhlen des menschlichen Körpers als Produkt pathologischer Vorgänge vorkommenden Flüssigkeiten in ihrer chemischen Zusammensetzung sich eng der des Blutserums anschliessen. Von Dr. B. Naunyn (Ueber die Chemie der Transsudate und des Eiters. Archiv von Reichert und du Bois-

Reymond 1865. Heft 2) wurde neuerdings die Frage, ob auch chemische Umwandlungen in den Transsudaten Statt finden, und ob und in welcher Weise dieselben den in klinischer, wie in anatomischer Hinsicht bekannten Verschiedenheiten jener Flüssigkeiten entsprechen, dahin beantwortet, dass ausser bei einer reichlicheren Bildung von Eiterkörperchen in den Transsudaten nirgends in diesen eigenthümliche chemische Umsetzungen statthaben, die etwa von dem Orte oder dem Modus der Transsudate oder dem kürzeren oder längeren Bestehen derselben abhängig wären.

Naunyn hat Ascitesflüssigkeiten, Flüssigkeiten aus der Pleurahöhle, deren krankhafte Ansammlung durch Herzfehler oder Nierenkrankheiten ohne jede locale Entzündung, oder andererseits durch acute und chronische Entzündungen der betreffenden Höhlenwänden mit und ohne Ablagerung von Aftergebilden auf letzteren bedingt war, Hydroceleflüssigkeiten, Flüssigkeiten aus Ovariencysten sehr verschiedener Art, Eiter aus verschiedenen Organen untersucht. Alle Transsudate zeigten in Bezug auf die hier in Betracht kommenden Bestandtheile ein sehr constantes und gleichförmiges Verhalten. Harnstoff, Harnsäure und Cholestearin wurden in keinem derselben vermisst, welche Substanzen wahrscheinlich aus dem Blutserum, als dessen constante Bestandtheile sie längst erkannt sind, in die oder mit der betreffenden Flüssigkeit transsudirt sind. Das mehrfach in den Transsudaten gefundene Xanthin wurde von Naunyn auf denselben Ursprung zurückgeführt, da diese Substanz in krankhaft verändertem Blute bereits oft gefunden wurde. Sarkin oder Hypoxanthin ist dagegen in keinem der von Naunyn untersuchten Fälle mit Sicherheit nachgewiesen worden. Dieses negative Resultat wird dadurch erklärt, dass unter den Kranken, deren Transsudate Naunyn untersucht hat, kein einziger war, der an einer lienalen Leukämie oder überhaupt an einer chronischen Milzkachexie gelitten hat.

Da in dem Blute von Kranken mit lienaler Leukämie, wie ich oben erwähnt habe, das Hypoxanthin schon mehrfach nachgewiesen worden ist, so gilt darum auch von den Transsudaten bei Kranken mit lienaler Leukämie der obige Satz, dass dieselben in ihrer chemischen Zusammensetzung sich enge der des Blutserum anschliessen, aus welchem das Hypoxanthin in die oder mit der betreffenden Flüssigkeit transsudirt ist. Ganz in der gleiche

Weise haben wir ferner anzunehmen, dass das Vorkommen des Hypoxanthins im Harne durch Uebergang desselben aus dem Blutserum dahin Statt findet. Da dasselbe in Fall No. I in grösserer Menge und darum auch leichter in dem Transsudate, als im Urine nachzuweisen war, lässt sich wohl mit Recht vermuthen, dass dessen Uebergang in die Transsudate leichter, als in den Urin Statt findet. Der Fall No. III hat uns gezeigt, dass in den Anfangsstadien der lienalen Leukämie das Hypoxanthin noch nicht im Harne nachweisbar war, dass dazu vielmehr erst die leukämische Kachexie deutlich entwickelt sein musste. Nach meiner früheren Untersuchung zeichnet eben dieser Hypoxanthingehalt des Blutes, der Transsudate und der Secrete die lienale Form der Leukämie vor der lymphatischen Form deutlich aus, welches diagnostische Zeichen in zweifelhaften Fällen Beachtung verdienen dürfte.

Es entstand nun die weitere Frage, ob es der leukämische Milztumor allein sei, der zur vermehrten Bildung von Hypoxanthin führt, oder ob nicht auch andere Milztumoren, die wenn sie auch nicht zu einer excessiven Bildung von weissen Blutkörperchen führen, doch die chemischen Milzprodukte in solcher Menge liefern, dass deren Nachweis in den Secreten gegeben werden kann. Bis jetzt habe ich erst zwei Fälle meiner Klinik nach dieser Richtung prüfen können.

Chronische Tuberkulose. Amyloide Degeneration von Leber und Milz. Keine auffallende Vermehrung der weissen Blutkörperchen.
Hypoxanthin im Harne nachgewiesen.

Alwine Th., 5 Jahre alt, aus Greifswald, wurde am 20. Juli in meine Klinik aufgenommen wegen Hydrops ascites, welcher so bedeutend war, dass die grösste Circumferenz unmittelbar über dem Nabel 75 Cm. betrug. Brustumfang in der Höhe der Brustwarze war $46\frac{1}{2}$ Cm. Die durch die freie Flüssigkeit bedingte Dämpfung begann schon 5 Cm. über dem Nabel. Fluctuation sehr deutlich. Leber und Milz weit nach aufwärts gedrängt. Herzimpuls im III. Intercostalraume fühlbar. Herztöne normal. In der rechten Regio supraspinata eine Dämpfung; das Athmen daselbst unbestimmt. Urin sparsam, ohne Eiweiss. Auf die Anwendung von diuretischen und roborirenden Mitteln verlor sich innerhalb zwei Monate der Hydrops ascites vollkommen. Auf's Deutlichste konnte man sich nunmehr überzeugen, dass Leber und Milz in sehr bedeutendem Maasse vergrössert waren; letztere ragte weit in den Bauchraum und liess sich leicht umgreifen, war gar nicht schmerzhaft. Eiweiss liess sich auch jetzt im Urine nicht auffinden. Dagegen ergab eine von

Herrn Stud. Diesterweg unter Leitung von Herrn Professor Schwanert vorgenommene Analyse des Harns einen deutlichen Gehalt an Hypoxanthin. Vermehrung der weissen Blutkörperchen wurde bei der mikroskopischen Untersuchung des Blutes nicht constatirt.

Leberrcirrhose nach Intermittens. Bedeutender Milztumor. Hydrops. Keine Vermehrung der weissen Blutkörperchen. Die Flüssigkeit des Hydrops ascites enthält weder Ameisensäure und Essigsäure, noch Hypoxanthin.

Karl K., 52 Jahre alt, Tischlermeister, hat früher Pocken, Nervenfieber und 4 Mal sehr intensives Wechselfieber überstanden; vor 3 Jahren Icterus, welcher später von Hydrops ascites und Oedem der Beine gefolgt war. Vor 2 Jahren recidivirte der Hydrops, verschwand aber nach einiger Zeit. Seit November 1885 bestehen die jetzigen Erscheinungen, wesshalb er sich Anfang Januar in meine Klinik aufnehmen liess. Aeussere Haut und Schleimhäute sehr blass, kachektisches Aussehen. An den Extremitäten mässiges Oedem. Abdomen sehr stark aufgetrieben, Fluctuation deutlich, Bauchdecken glänzend, gespannt. Lungen und Herz nach aufwärts geschoben; in dem linken hinteren Thoraxraum eine etwa 10 Cm. betragende Dämpfung, die von der nach hinten und aufwärts gedrängten Milz herrührt. Die Grösse der Leber und Milz konnte erst dann genauer bestimmt werden, als das Transsudat der Bauchhöhle durch Punction nach Aussen entleert war. Die Leber ergab sich von mittlerer Grösse, unebener Oberfläche, die Milz sehr bedeutend vergrössert. Urin von braunröthlicher Farbe, enthielt kein Eiweiss. Die mikroskopische Untersuchung des Blutes zeigte keine Vermehrung der weissen Blutkörperchen. In dem Transsudate der Bauchhöhle wurden Harnstoff, Leucin und Tyrosin nachgewiesen; die Prüfung auf Ameisensäure, Essigsäure sowie auf Hypoxanthin (Sarkin) ergab negative Resultate.

Durch die erstere Beobachtung wird bewiesen, dass die vermehrte Bildung von Hypoxanthin in der Milz, und dessen Uebergang in das Blut und die Secrete nicht ausschliesslich dem leukämischen Milztumor zukommt, dagegen ist das negative Resultat der zweiten Beobachtung wohl ebenso wichtig, indem es dargethan hat, dass doch nicht alle Milztumoren in gleichem Grade zu einer vermehrten Bildung von Hypoxanthin Veranlassung geben. Welche Arten, welche Stadien der Milztumoren, welches überhaupt die näheren Bedingungen der vermehrten Production von Hypoxanthin sind, darüber müssen fernere Versuche entscheiden, zunächst wohl solche, die den verschiedenen Hypoxanthingehalt eventirirter Milztumoren bestimmen.

Was schliesslich die Untersuchungen der normalen Harnbestandtheile bei den oben erwähnten Kranken mit lienaler Leuk-

ämie betrifft, so haben dieselben keine auffallenden Verhältnisse dargeboten. Auch in anderer Hinsicht hat die Untersuchung des Harnes der drei oben erwähnten Patienten keine auffallenden Verhältnisse dargeboten. Es waren keine Abweichungen in den Mengenverhältnissen der normalen Harnbestandtheile der Art vorhanden, dass daraus auf ein der Leukämie zukommendes besonderes Verhalten geschlossen werden durfte. Es gilt diess ganz besonders von der Harnsäure und deren Salzen.

Ebenso wie meine früher im XXV. Bande dieses Archives mitgetheilten Bestimmungen der Harnsäure im Harne einer Leukämischen haben auch die obigen von Neuem eine Bestätigung geliefert für den von Bartels *) aufgestellten Satz:

Eine Steigerung der Harnsäureausscheidung über das normale Maass, ohne gleichzeitige und verhältnissmässige Steigerung der Harnstoffausscheidung ist unter allen Umständen Folge einer unvollständigen Oxydation der Körpersubstanz, also einer relativen Athmungsinsuffizienz.

Indem bei dem Kranken Nr. I die Harnsäure in 24 Stunden = 0,605 Grammes, die Harnstoffmenge dagegen nur 9,9 Grammes in 24 Stunden betrug, war das Verhältniss beider zu einander = 1 : 16,3.

Nach Vogel **) bietet das Verhältniss der Harnsäuremenge zur Menge des Harnstoffes in der Norm ziemliche Schwankungen dar (1 : 28 bis 1 : 80). Da in unserem Falle nicht einmal die niederste Zahl erreicht ist, müssen wir eine relative Vermehrung der Harnsäure annehmen, die aber vollkommen erklärt wird aus der durch den Hydrops ascites bedingten Compression der Lungen und der damit zusammenhängenden Athmungsinsuffizienz. Von der letzteren ist jeden Falls auch das gleichzeitige Vorkommen der grossen Quantitäten oxalsäuren Kalkes in demselben Harne (0,6036 Grammes in 24 Stunden) abzuleiten.

Für diese Ansicht spricht noch das gänzliche Fehlen des oxal-

*) Bartels, Untersuchungen über die Ursachen einer gesteigerten Harnsäure-Ausscheidung in Krankheiten. Deutsches Archiv für klinische Medicin. I. 1. S. 52.

**) Neubauer und Vogel, Anleitung zur qualitativen und quantitativen Analyse des Harnes. 1863. S. 312.

sauren Kalkes im Harne des Leukämikers No. III, der nur wenige Athembeschwerden hatte, in dessen Harne sich auch keine Vermehrung der Harnsäure constatiren liess. Die Menge der Harnsäure von 24 Stunden betrug nur 0,469 Grammes, des Harnstoffes dagegen 18,768 Grammes. Es war demnach das Verhältniss beider zu einander = 1 : 44,2.

Im Anschlusse an diese Zahlen will ich noch eine interessante Beobachtung mittheilen, welche obige Ansicht bestätigt. Bei dem eben erwähnten Kranken (No. III) habe ich am 8. April 1866 eine Transfusion von 180 Ccm. defibrinirten Blutes, das der Armvene eines kräftigen Wärters der Klinik entnommen war, mit gutem Erfolge vorgenommen. Dadurch wurde natürlich eine grosse Zahl die Respiration verbessernder rother Blutkörperchen dem Blute des Kranken zugeführt. Es war dadurch am folgenden Tage die Menge des Harnstoffes in 24 Stunden = 23,3 Grammes, die Harnsäuremenge = 0,256 Grammes. Das Verhältniss beider zu einander = 1 : 91.

Resumé:

1. Eine vermehrte Bildung von Hypoxanthin in der Milz und dadurch bedingte Zunahme des Hypoxanthingehaltes im Blute, in den Transsudaten und Secreten lässt sich nach den bisherigen Untersuchungen als diagnostisches Zeichen der lienalen Leukämie von der lymphatischen Form verwerthen.
2. Die vermehrte Bildung von Hypoxanthin in der Milz kommt nicht ausschliesslich dem leukämischen Milztumor zu.
3. Die normalen Harnbestandtheile bieten bei lienaler Leukämie keine Abweichungen in den Mengenverhältnissen der Art dar, dass daraus auf ein der lienalen Leukämie zukommendes besonderes Verhalten geschlossen werden darf. Insbesondere ist Vermehrung der Harnsäure und deren Salze kein constantes Zeichen der lienalen Leukämie. Ihr Vorkommen ist auch in dieser Krankheit als Folge einer unvollständigen Oxydation, einer relativen Athmungsinsuffizienz zu betrachten.

Am Schlusse dieser Abhandlung bietet sich mir eine erwünschte Gelegenheit, den Herren Collegen Limpricht und Schwanert meinen Dank auszusprechen für die gütige Unterstützung, die sie mir und den Praktikanten meiner Klinik bei Ausführung aller zur Krankenuntersuchung erforderlichen chemischen Analysen jeder Zeit gewähren.

IV.

Zur Chemie der Lymphe.

Von C. Dähnhardt, Stud. med.

Das physiologische Institut erhielt Ende des vorigen und Anfang dieses Jahres vom hiesigen Krankenhause täglich eine Quantität menschlicher Lymphe geliefert, die aus dem Oberschenkel eines sich dort befindenden Kranken floss.

Obgleich dieselbe nun mehr oder weniger ein pathologisches Produkt war, erschien es doch bei der geringen Anzahl überhaupt existirender Lymphanalysen, besonders menschlicher Lymphe, und dem gänzlichen Mangel genauerer Analysen der Asche, sowie des Gasgehalts von einigem Interesse, dieselbe einer genaueren Untersuchung zu unterziehen.

Während auch die frühere Zeit schon in der Chemie des Blutes, ich erinnere an Berzelius's Arbeit über das Blut in seiner Thierchemie, Vieles leistete und in unserer Zeit dieselbe wohl als das am sorgfältigsten erforschte Gebiet in der physiologischen Chemie zu betrachten ist, ist die Chemie der Lymphe noch ziemlich verwahrlost. Es hat diess wohl seinen Hauptgrund in der so schwierigen Gewinnung der Lymphe, die entweder nur als pathologische Secretion des Menschen und wie es scheint auch stets nur in kleineren Mengen oder von Thieren aus Lymphfisteln oder als Endmischungsproduct aus dem Ductus thoracicus gewonnen wurde. Die chemischen Untersuchungen, welche wir über dieselbe haben, differiren daher sehr.