

## XI.

## Beiträge zur Kenntniss der Leukämie.

Von Dr. E. Salkowski,  
Assistenzarzt der med. Klinik zu Königsberg i. Pr.

Ein Fall von lienaler Leukämie, welcher vom 9. Mai bis 2. Juli dieses Jahres in der hiesigen medicinischen Klinik zur Beobachtung kam, gab mir Gelegenheit während des Lebens chemische Untersuchungen des Urins und nach dem Tode auch des Blutes und des Knochenmarkes anzustellen. — Der Fall schien hierzu besonders geeignet, weil er sehr hochgradig und wie auch aus dem bereits von Herrn Prof. Neumann an einem anderen Orte mitgetheilten Sectionsbefund hervorgeht, rein und uncomplicirt war, was man nicht von allen bisher chemisch genauer untersuchten Fällen behaupten kann. So fanden sich in dem zweiten der beiden von Scherer untersuchten Fälle<sup>1)</sup> theilweise frische tuberculöse Prozesse, sowie Degeneration der Niere und parenchymatöse Schwellung der Leber.

Dasselbe gilt von den beiden Fällen, die Jacubasch seinen Untersuchungen zu Grunde gelegt hat<sup>2)</sup>. In beiden Fällen enthielt der Urin wenigstens Eiweiss und Gallenfarbstoff, in dem einen auch Gallensäure. Jacubasch hilft sich freilich sehr kurz damit, dass er diese Körper für zufällig und ohne Bedeutung erklärt. Ich kann nicht umhin, diese Annahme als willkürlich zu bezeichnen. In J's Fällen fehlt ausserdem auch die Section, welche immer einen werthvollen Beleg für die Reinheit des Falles bildet.

Ausserdem ist nicht zu erkennen, dass viele der älteren Untersuchungen dem heutigen Standpunkt nicht mehr entsprechen, dass der Nachweis von den charakteristischen Substanzen durchaus nicht mit genügender Schärfe und überzeugend geführt ist, wie ich später nachweisen werde, ja für das Hypoxanthin z. B. von Scherer auch noch gar nicht genügend geführt werden konnte.

<sup>1)</sup> Verhandlungen der Würzburg. phys.-med. Gesellschaft. Bd. 7. S. 110.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv Bd. XLIII. S. 196.

Aus diesen Gründen schien mir eine Wiederholung der chemischen Untersuchungen nicht überflüssig. Die Kürze der Zeit, in der der Kranke in unserer Beobachtung war, mag neben der Anspruchnahme durch Berufsgeschäfte die Unvollständigkeit meiner Beobachtungen entschuldigen.

Ich theile hier zunächst die Krankengeschichte kurz mit:

August L., Productenhandler, 30 Jahre alt, hat nach seinen Angaben in seinem 8. Lebensjahre 6 Wochen lang an Intermittens tertiana gelitten, ist sonst stets gesund gewesen bis vor 2 Jahren. Im Sommer 1867 fing Pat. an, ein lästiges Gefühl von Druck und Vollsein auf der linken Bauchseite zu verspüren; nach einiger Zeit stellte sich in derselben auch eine deutliche Anschwellung ein, die schnell an Grösse zunahm. Bald traten Erscheinungen von Druck der Geschwulst auf den Magen ein: schlechter Appetit, ein lästiges Druckgefühl in der Magengegend nach dem Essen, Aufstossen, Erbrechen. Nachdem diese Erscheinungen ein halbes Jahr bestanden hatten, zeigten sich auch Rückwirkungen auf das Allgemeinbefinden und Athmungsbeschwerden beim Gehen und Treppensteigen. Vor etwa einem Jahre trat zuerst Nasenbluten auf, das sich von Zeit zu Zeit wiederholte, mitunter recht profus wurde und schwer zu stillen war. Jetzt wurde auch die früher blühende Gesichtsfarbe cachectisch, der Kräftezustand immer schlechter; intercurrente fiebrhafte Zustände nöthigten den Kranken ab und zu das Bett aufzusuchen. Im Juni vorigen Jahres stellte sich zuerst Oedem an den Füßen ein, das anfangs bei ruhiger Lage noch verschwand. Der ganze Zustand wurde aber dauernd, auch für den Kranken erkennbar, schlechter, von vorübergehenden Perioden eines besseren subjectiven Befindens abgesehen, und die Geschwulst nahm immer mehr an Grösse zu.

Die Untersuchung des Kranken am 10. Mai ergab:

Der Kranke ist kräftig gebaut, Musculatur und Pannic. adip. erheblich geschwunden. Pat. befindet sich jetzt dauernd zu Bett, die Rückenlage wird wegen Steigerung der Respirationsbeschwerden vermieden, am besten verträgt er die rechte Seitenlage, ist jedoch der Athembeschwerden wegen öfters genöthigt, sich im Bett aufzurichten. Aussehen cachectisch; Haut etwas heiss, trocken, nur Gesicht und Stirn sind mit Schweiß bedeckt. Füsse und Unterschenkel in mässigem Grade ödematos, rechts stärker, wie links.

Das Abdomen ist stark aufgetrieben, die Haut von ausgedehnten Venen durchzogen. Die ganze linke Bauchseite wird von einem knorpelbarten, bei Druck nicht schmerhaften Tumor ausgefüllt, der sich nach oben zu unter dem Rippenbogen verliert, mit seinem unten abgerundeten Ende eine zwischen den beiden Spinae ant. sup. gezogene Linie erreicht. Die innere Grenze des Tumors verläuft fast geradlinig, parallel der Linea alba und bleibt ungefähr 3 Zoll von derselben entfernt.

Die Leberdämpfung beginnt am oberen Rande der 5. Rippe, abnorm intensiv; der untere Leberrand, durch Palpation festgestellt, reicht im Maximum bis  $1\frac{1}{2}$  Zoll unter die Nabellinie, die Incisur befindet sich in der Höhe derselben und von hier steigt die Grenze schräg nach oben links. Die Oberfläche der Leber glatt, Palpation nirgends schmerhaft.

Percussionsschall am Thorax voll und tief, der Lungenschall reicht vorn rechts bis zur 4. Rippe. Athmungsgeräusch überall vesiculär, hinten in den unteren Partien beiderseits spärliches nicht consonirendes Rasseln. Respiration regelmässig, etwas frequent (22), Pat. klagt über Luftmangel, die objectiven Zeichen der Dyspnoe nicht bedeutend. Husten mässig, Sputum spärlich. Spaltenstoss deutlich sichtbar, kräftig im 5. Intercostalraum, fast in der Mamillarlinie. Herzdämpfung etwas abnorm intensiv, auf dem unteren Theil des Sternum keine Dämpfung. Herzöne laut, die Radialarterie und Temporalis weit, stark gespannter, ziemlich hoher Puls.

Die Lymphdrüsen der Leisten kaum vergrössert, ebenso die der Achsel höchstens bohnengross.

Die Untersuchung des Blutes ergab eine ausserordentliche Vermehrung der farblosen Blutkörperchen, so dass sie dem Anschein nach den rothen an Zahl gleichkamen. Genauere Zählungen konnte ich nicht vornehmen, die Vermehrung der farblosen Blutkörperchen war aber jedenfalls eine ganz enorme, so dass sich dieser Fall an die extremsten Grade der Vermehrung anreih.

Eine Messung der Milz und Leberdämpfung am 8. Juni ergab für die Milz als grösste Länge der Dämpfung 29 Cm., grösste Breite 21. Für die Leber als grösste Höhe in der rechten Mamillarlinie  $29\frac{1}{2}$  Cm., in der rechten Parasternallinie  $26\frac{1}{2}$ , vom Ansatz des Proc. xypoid. bis zur unteren Grenze  $20\frac{1}{2}$ .

Der Verlauf der Erkrankung wich nicht von dem bekannten Krankheitsbilde ab. Von Zeit zu Zeit stellte sich Nasenbluten ein, das mitunter schwer zu stillen war. Das Oedem der Beine nahm nach und nach mit geringen Schwankungen zu. Der Bronchialkatarrh und die Dyspnoe wuchsen dauernd. In den letzten Tagen stellten sich Erscheinungen von Venenthrombose im rechten Schenkel ein, ohne dass jedoch p. m. ein fester Thrombus aufgefunden wurde. Die Körpertemperatur war in ganz unregelmässiger Weise zeitweise normal, selbst subnormal, zeitweise erhöht. Das Fieber hatte bald einen intermittirenden, bald remittirenden Charakter. Die Mitteltemperatur betrug des Abends 37,9 (wobei zu berücksichtigen ist, dass in fieberfreien Perioden nicht alle Tage gemessen ist), das Maximum 39,0, Minimum 36,5; des Morgens Mittel 36,8, Maximum 38,6, Minimum 36,6.

Von dem Sectionsbefund hebe ich, da er bereits an einem anderen Orte veröffentlicht ist, nur als für meinen Zweck besonders wichtig hervor, dass die Vena cava inf., sowie die Beckenvenen und V. saphena magna, sowie das Herz strotzend mit Blut gefüllt waren.

## I. Das Verhältniss zwischen Harnsäure und Harnstoff.

Seit Bartels<sup>1)</sup> den Nachweis geführt hat, dass beim Menschen unter pathologischen Verhältnissen eine Vermehrung der Harnsäure im Harn ohne gleichzeitige Vermehrung des Harnstoffs stets mit Zeichen einer unvollständigen Oxydation im Körper zusammenfalle, wird man a priori nicht geneigt sein, zur Erklärung der bei der Leukämie oft beobachteten relativen Harnsäurevermehrung auf die

<sup>1)</sup> Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. I. 1866. S. 13.

Hypothese von Ranke zu recurriren, dass sie durch eine Steigerung der physiologischen Function der Milz zu erklären sei\*). Ja man würde diese Frage vielleicht für völlig entschieden und abgethan ansehen können, wie es in der That bereits vielfach geschehen ist, wenn nicht die neuesten experimentellen Untersuchungen von Senator <sup>1)</sup> und Naunyn und Riess <sup>2)</sup> die Bartels'sche Ansicht so wenig unterstützten. Senator vermochte bei künstlich durch Einschnürung des Thorax oder auf eine ähnliche Weise hervorgerufene Dyspnoe nur in 2 Fällen ein Auftreten der früher fehlenden Harnsäure zu constatiren und beide Mal nur an einem Tage. In anderen Fällen, in denen der Harn schon vorher Harnsäure enthielt, liess sich eine relative Vermehrung derselben nicht nachweisen. Das Verhältniss der Harnsäure zum Harnstoff betrug in dem einen Fall 1:83, in dem anderen 1:22. Das erste Verhältniss würde nach den Untersuchungen von Naunyn noch in das Bereich der normalen Harnsäuremenge bei Hunden fallen, die zweite Angabe stützt sich leider auf eine einzige Harnsäurebestimmung, welche gegenüber den vielen negativen Resultaten wenig Beweiskraft hat. — Naunyn und Riess suchten das bei der Leukämie bestehende Verhältniss durch ausgiebige Blutentziehungen nachzuahmen, konnten aber eine Vermehrung der Harnsäure, welche je nach der geäußigen Anschauung in Folge der Verminderung der Sauerstoffträger und Oxydationsvermittler hätte eintreten müssen, nicht nachweisen, trotzdem die entzogenen Blutquantitäten so bedeutend waren, dass eine ähnliche pathologische Verminderung der farbigen Blutkörperchen selten genug vorkommen dürfte. Der Hund, den Naunyn und Riess zu ihren Versuchen benutztten, wog 8 Kilo; nehmen wir  $\frac{1}{2}$  des Körpermengen als Blut an, was sicher eher zu hoch, wie zu niedrig ist, so betrug die Blutmenge ungefähr 660 Cem. Am 23. Nov. wurden diesem Hunde 150 Cc. Blut entzogen, am 27. Nov. über 200, im Ganzen also innerhalb 4 Tage über 350 Cem., d. h. mehr wie die Hälfte des vorhandenen Blutes. Von einer so schnellen Restitution der farbigen Blutkörperchen kann wohl nicht die Rede

\* ) Anm. des Red. Diese Hypothese ist schon lange vorher von mir aufgestellt worden. Man vgl. dieses Archiv 1853. Bd. V. S. 108. Gesammelte Abhandl. 1856. S. 205.

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. XLII. S. 1.

<sup>2)</sup> Archiv v. Reichert u. Du Bois. 1869. 3. Heft.

sein, man muss vielmehr annehmen, dass die Intensität des ganzen Stoffwechsels sinkt, ohne dass dieser qualitative Aenderungen erleidet. Es steht dieses völlig in Einklang mit der wichtigen von Panum an einem Hunde festgestellten Thatsache, dass das Verhältniss zwischen dem eingearthmeten Sauerstoff und der abgegebenen Kohlensäure durch beträchtliche Blutentziehungen keine Aenderung erleidet. — Eine Verminderung der farbigen Blutkörperchen resp. des allein in Frage kommenden Hämoglobin auf weniger, als die Hälfte der normalen Menge dürfte aber auch in den hochgradigsten Fällen von Leukämie nicht leicht vorkommen. Offenbar hängt die absolute Menge des Hämoglobin von 2 Factoren ab: von der Menge des Blutes und dem Procenzgehalt desselben an Hämoglobin, der repräsentirt wird durch den Gehalt an Eisen.

Was zunächst die Blutmenge betrifft, so liegt in den meisten Fällen von Leukämie mindestens kein Symptom vor, das zur Annahme einer Verminderung derselben nöthigt. Ja die Füllung des Gefässystems ist während des Lebens meistens sogar eine recht beträchtliche, so auch in unserem Fall; und man wäre berechtigt, manche Symptome auf eine allgemeine Plethora zu beziehen, so die sehr häufig vorhandenen Kopfschmerzen und die häufigen Blutungen. Für letztere liesse sich allerdings auch eine mangelhafte Ernährung der Gefässer geltend machen, jedoch wäre das eben auch nicht mehr, als eine Hypothese, da anatomische Veränderungen in den Gefässen meines Wissens noch nicht nachgewiesen sind. Auch in der Leiche finden sich die Gefässer reichlich mit Blut gefüllt (vgl. den Sectionsbefund von Prof. Neumann). Wenn die Autoren von Anämie sprechen, so bezieht sich das eben nur auf die Hautfarbe, die natürlich blass sein muss, weil das Blut blasser ist.

Wir werden also nicht zu viel behaupten, wenn wir annehmen, dass die Blutmenge bei der Leukämie mindestens keine Verminderung erfährt. Was den zweiten Factor anbetrifft, so liegen Eisenbestimmungen im leukämischen Blut von Scherer<sup>1)</sup> und Strecker<sup>2)</sup> vor. Scherer fand in einem Fall 0,298 pro mille Eisen, Strecker in einem anderen 0,342. Wenn wir nach den neuesten mit den älteren ziemlich übereinstimmenden Untersuchungen von Pelouze<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Verhandl. der Würzburg. phys.-med. Gesellschaft. Bd. II. S. 322.

<sup>2)</sup> Schmidt's Jahrbücher Bd. 97. S. 223.

<sup>3)</sup> Henle u. Meissner, Jahrest. f. 1865. S. 231.

den Gehalt des normalen menschlichen Blutes an Eisen = 0,506—0,537 oder im Mittel = 5,321 pro mille annahmen (es entspricht dieses beiläufig unter der Annahme, dass alles Eisen im Blut dem Hämoglobin angehört, einem Hämoglobingehalt von 12,4 pCt.), so erreicht die Verminderung also noch nicht die Hälfte.

Aus diesen Daten folgt, dass die Gesammtmasse des Hämoglobin auch in den hochgradigen Fällen nicht mehr als höchstens um die Hälfte vermindert ist. Eine solche Verminderung an sich reicht aber nicht aus, um Vermehrung der Harnsäure zu bewirken, wie wir aus Naunyn's Versuchen wissen; es müssen demnach nothwendigerweise noch andere Verhältnisse im Spiel sein. Als solche könnte man nun betrachten die mechanische Behinderung der Respiration durch die Hinaufdrängung des Zwerchfells, aber auch von dieser wissen wir, dass sie allein nicht sicher Vermehrung der Harnsäure bewirkt. Man kann dagegen freilich und mit einigem Recht einwenden, dass eine solche Uebertragung der Stoffwechselverhältnisse vom Hund auf den Menschen nicht ohne Weiteres gestattet ist, auf der anderen Seite erreicht aber die Verminderung des Hämoglobins, wenn es gestattet ist, hierauf aus dem Verhältniss der farblosen zu den farbigen Blutkörperchen einen Schluss zu ziehen, was bis zu einem gewissen Grade sicher angeht, in vielen Fällen auch nicht annähernd jene angegebenen Werthe und es besteht nicht in allen Fällen eine beträchtliche Dyspnoe, sodass Alles in Allem genommen, die experimentellen Beobachtungen mindestens hinreichen, um Zweifel in die von Bartels gegebene Erklärung zu begründen. Ist nun aber auf der anderen Seite das Bedingende für die Harnsäurevermehrung in der That die Milzhypertrophie, so muss jene sich auch in allen Fällen von lienaler Leukämie nachweisen lassen, wenn auch die Vermehrung der farblosen Blutkörperchen nur mässig und die Dyspnoe gering ist.

Gehen wir nun die Harnsäurebestimmungen durch, so finden wir in folgenden Fällen eine relative Harnsäurezunahme notirt:

1) Fall von Ranke<sup>1)</sup>). Verhältniss von Harnsäure zu Harnstoff = 1 : 21 (Mittel aus 11 Bestimmungen).

2) Fall von Mosler<sup>2)</sup>). Die Harnmenge betrug hier an einem

<sup>1)</sup> Schmidt's Jahrb. Bd. 104. S. 22. Das Original war mir leider nicht zugänglich.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv Bd. XXV. S. 142.

Tage 1075 Cem. Harnstoff 1,95 pCt. = 20,96 Grm. Harnsäure 0,1135 pCt. = 1,22 Grm. Verhältniss 1 : 17,1. Mosler findet darin zwar keine wesentliche Abweichung vom Normalen, wir müssen sie jedoch sogar als recht beträchtlich bezeichnen, wenn wir nach Ranke annehmen, dass das Verhältniss normaler Weise 1 : 50 bis 1 : 80 ist. Die Angabe von Mosler beruht indessen nur auf einer Harnsäurebestimmung, die bei den bedeutenden täglichen physiologischen Schwankungen einen ziemlich beschränkten Werth hat.

3) Ein zweiter Fall von Mosler<sup>1)</sup> 1 : 16,3. Gleichfalls nur 1 Bestimmung.

4) Fall von Bartels<sup>2)</sup>. Bartels fand an einem Tage die colossale Quantität von 4,2 Grm. Harnsäure auf 49,5 Harnstoff. Verhältniss 1 : 11,8. Gleichfalls nur 1 Bestimmung.

5) Schultzen<sup>3)</sup> fand in einem Fall 4,5 Grm. reine Harnsäure und 1,45 harnsaures Ammoniak.

6) 2 Beobachtungen von Jacobasch l. c. Die absolut. Harnsäuremenge betrug in dem Fall K. im Mittel aus 9 Bestimmungen 0,392, Harnstoff im Mittel aus 10 Bestimmungen 8,61 Grm. Verhältniss 1 : 22,1. Höchst auffallend sind dabei aber die colossalen Schwankungen, die weit über die sonst beobachteten hinausgehen. Einzelne Bestimmungen differieren um mehr als das 30fache (1,064 Harnsäure am 7. Januar und 0,033 am 26. Mai), sodass man kaum berechtigt ist, aus so differirenden Bestimmungen ein Mittel zu ziehen. In dem Fall Sch. betrug die Harnsäure als Mittel aus 6 Bestimmungen 0,309, der Harnstoff an denselben Tagen im Mittel 5,72 Grm. Verhältniss 1 : 15,3.

7) 1 Fall von Charles Berrel<sup>4)</sup> Verhältniss 1 : 28. Nur 1 Bestimmung.

Wie die obige Zusammenstellung ergibt, sind die Angaben über die Harnsäurezunahme nicht spärlich zu nennen. Methodische, durch einen längeren Zeitraum hindurchgeföhrte Bestimmungen der Harnsäure und des Harnstoffs sind aber eigentlich nur von Ranke angestellt und von Jacobasch, jedoch weniger zahlreich. Deshalb

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. XXXVII. S. 45.

<sup>2)</sup> Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. I. 1866. S. 13.

<sup>3)</sup> Steinberg, Ueber Leukämie. Inaug.-Dissert. Berlin 1868.

<sup>4)</sup> Schmidt's Jahrb. Bd. 142. S. 167. Ich finde hier noch eine Beobachtung von Dr. Parkes citirt „1 : 13“, die mir nicht näher bekannt ist.

schien mir eine solche auf einen längeren Zeitraum sich erstreckende Beobachtung nicht überflüssig, mehr noch als ich die Arbeit begann wie jetzt, da mir ein Theil der Angaben, wie ich gestehen muss, erst während derselben durch Referate bekannt geworden ist. Meine Beobachtungen erstrecken sich auf 30 auf einander folgende Tage. Die Harnsäure wurde auf die gewöhnliche Weise durch Ansäuern mit Salzsäure und Filtriren nach 48 Stunden, der Harnstoff durch Titiren mit salpetersaurem Quecksilberoxyd bestimmt. Die Bestimmung der Harnsäure bot mitunter Schwierigkeit wegen der Anwesenheit von Harnsäure und harnsauren Salzen als Sediment. Da sich diese nirgends erörtert finden, so sei es mir gestattet, darauf näher einzugehen.

Der Urin bot an verschiedenen Tagen ein vierfach verschiedenes Verhalten dar: 1) er war völlig oder fast völlig klar, ohne jedes Sediment, so am 6., 7., 8. und 9. Juni. Dann sind keine weitere Schwierigkeiten vorhanden; 2) er enthielt ein amorphes Sediment von harnsauren Salzen. Dieses war in der überwiegenden Mehrzahl der Tage der Fall. Wie man dabei zur Bestimmung der Harnsäure verfahren soll, finde ich nicht erörtert, jedoch scheint es gebräuchlich zu sein, den Urin stark umzurühren, 100—200 Cem. abzumessen und das Sediment dann in der angemessenen Quantität von dem Salzsäurezusatz durch Erwärmen zu lösen. Ich halte das für äusserst unsicher und höchstens bei sehr geringem Sediment zulässig, da man nicht sicher ist, dass die Mischung vollständig homogen ist und dass namentlich nicht schon während des Uebergiessens in den Messcylinder eine Senkung des Sediments stattfindet. Ich habe stets das ganze Sediment durch tropfenweisen Zusatz von Aetzkalilösung zum Harne, nachdem ich vorher die geringe zur Harnstoffbestimmung erforderliche Quantität abgenommen, unter starkem Umrühren in Lösung gebracht und die Menge der zugesetzten Lösung bei der Abmessung des Harnvolumens zum Zweck der Harnsäurebestimmung berücksichtigt. Bartels giebt zwar an, dass in neutralen oder alkalischen Harnen (der leukämische Harn reagirte nach dieser Behandlung oft noch sauer) beim Ansäuern sehr häufig ein Niederschlag von harnsauren Salzen entsteht und dass daher grosse Vorsicht nöthig, wenn man nicht bei der Bestimmung der Harnsäure solcher Harne Fehler machen will. Die Erscheinung ist allgemein bekannt und ich habe sie auch selbst

oft genug beobachtet, auffallender Weise aber niemals an dem leukämischen Harn, dem ich Alkali zugesetzt hatte. Ich muss eine Erklärung dafür schuldig bleiben, will jedoch bemerken, dass ich stets mehr Salzsäure zugesetzt habe, wie meistens angegeben wird, nehmlich 10 pCt. Um sicher zu sein, dass die gewogene Harnsäure nicht durch harnsaure Salze verunreinigt war, habe ich sie nach dem Wägen jedesmal auf vollständige Verbrennlichkeit und etwaigen Alkaligehalt durch Flammenfärbung untersucht. Sie hinterliess auf dem Platinblech nie sichtbare Spuren von Rückstand und liess die Flamme meistens völlig ungefärbt, nur sehr selten zeigte die Flamme auf wenige Augenblicke einen gelblichen Schimmer, der absolut bedeutungslos ist. 3) Der Harn war völlig klar, enthielt jedoch ein Sediment von Harnsäure. Eine Ausscheidung von Harnsäurekrystallen ist bekanntlich bei der Leukämie besonders häufig beobachtet. Dieser Fall kam nur an den beiden ersten Tagen vor. Der Harn wurde von der Harnsäure vorsichtig abgegossen, die zurückbleibende Harnsäure erst einmal mit Wasser abgespült, dann mit verdünnter Salzsäure übergossen einige Zeit stehen gelassen, abfiltrirt, gewaschen etc.; ihre Menge dann zu der durch Ausfällen mit Salzsäure erhaltenen hinzuaddirt (bei der Berechnung der Tabelle habe ich, der Conformatität wegen umgekehrt aus der Gesamtmenge die pCt. zurückberechnet). 4) Der Urin enthielt ein reichliches Sediment von harnsäuren Salzen und daneben Harnsäurekrystalle. Meistens fanden sich nur hin und wieder einzelne Krystalle, die ich dann vernachlässigt habe, nur an einem Tage (17. Mai) war die Menge so reichlich, dass sie bestimmt werden musste. Ich brachte dabei die harnsäuren Salze wieder durch tropfenweisen Zusatz von Kali zur Lösung, wobei sich die Harnsäure nicht löste, goss den Urin ab, spülte mit Wasser nach und verfuhr dann wie vorhin. Merkwürdigerweise war gerade dieses Mal der gesammte Harnsäuregehalt im Verhältniss zum Harnstoff geringer, wie je. Indessen haben bei der Bestimmung sicher Verluste stattgefunden, es war namentlich, um die Harnsäure aus dem grossen Uringlase auf's Filter zu bringen, die Anwendung grosser Wassermengen nicht zu umgehen, sodass auf die Zahl kein besonderer Werth zu legen ist. Die folgende Tabelle enthält die gefundenen Werthe:

Datum	Harn- menge in Ccm.	Spec. Gew.	Harnstoff		Harnsäure		Harnsäure: Harnstoff
			pCt.	absol. Menge	pCt.	absol. Menge	
12. Mai	2170	1015	1,63	35,37	0,0884	1,9195	1 : 18,4
13. -	1920	1016	1,7	32,64	0,0901	1,719	1 : 18,3
14. -	vor der Untersuchung fortgegossen.						
15. -	1265	1017	2,21	27,95	0,1187	1,502	1 : 18,6
16. -	1165	1017	2,0	23,3	0,106	1,234	1 : 18,9
17. -	1260	1018	1,9	23,94	0,0775 (?)	0,977	1 : 24,5 (?)
18. -	1375	1014	1,52	20,9	0,0845	1,161	1 : 18,0
19. -	1560	1016	1,95	30,42	0,1185	1,848	1 : 16,4
20. -	1200	1016	1,8	21,6	0,097	1,164	1 : 18,5
21. -	1030	1017	1,9	19,57	0,1175	1,210	1 : 16,2
22. -	1600	1014	1,425	22,81	0,082	1,312	1 : 17,4
23. -	1420	1016	1,6	22,72	0,102	1,448	1 : 15,7
24. -	1170	1015	1,66	19,42	0,112	1,310	1 : 14,8
25. -	900	1018	1,7	15,3	0,107	0,963	1 : 15,9
26. -	1100	1015	1,55	17,05	0,0875	0,962	1 : 17,7
27. -	1060	1014	1,6	16,96	0,1285	1,362	1 : 12,5
28. -	970	1015	1,65	16,0	0,1265	1,227	1 : 13,0
29. -	1100	1016	1,6	17,6	0,102	1,122	1 : 15,7
30. -	1300	1016	1,57	20,41	0,1075	1,3975	1 : 14,6
31. -	1400	1016	1,5	21,0	0,078	1,092	1 : 19,2
1. Juni	910	1017	1,55	14,1	0,1095	0,976	1 : 14,2
2. -	1175	1014	1,4	16,45	0,077	0,914	1 : 18,2
3. -	1330	1014	1,4	18,62	0,097	1,29	1 : 14,4
4. -	1035	1015	1,35	13,97	0,099	0,02	1 : 13,6
5. -	1130	1014	1,37	15,58	0,1045	1,18	1 : 13,1
6. -	1570	1013	1,1	17,27	0,075	1,177	1 : 14,6
7. -	1650	1012	1,15	18,975	0,0775	1,278	1 : 14,9
8. -	1680	1012	1,15	19,22	0,0715	1,201	1 : 16,1
9. -	1650	1014	1,2	19,8	0,0755	1,245	1 : 15,9
10. -	1655	1014	1,2	19,86	0,0705	1,166	1 : 17,0
11. -	1610	1013	1,2	19,33	0,0675	1,08	1 : 17,8

Es ergeben sich bei der Betrachtung der Tabelle folgende Thatsachen:

1) Was zunächst das Verhältniss der Harnsäure zum Harnstoff betrifft, so zeigt sich in allen Fällen eine beträchtliche Vermehrung der Harnsäure. Als Mittelwerth aus 30 Bestimmungen ergibt die Rechnung 1 : 16,3, also eine Vermehrung um mehr als das 3fache. Das Verhältniss schwankt an den einzelnen Tagen von 1 : 12,5 bis 1 : 24,5. Die letztere Zahl ist jedoch, wie schon oben erörtert, unsicher, was auch daraus hervorgeht, dass alle Mittelwerthe zwischen

12,5 und 19,2 sehr vollständig vorhanden sind, wie ein Blick auf die Tabelle lehrt, während solche zwischen 19,2 und 24,5 fehlen.

2) Die absolute Harnsäuremenge beträgt im Mittel 1,248, ist also etwa um das Doppelte vermehrt (Ranke 0,648 bei gemischter Kost). Die Werthe für die einzelnen Tage zeigen recht bedeutende Schwankungen von 1,9195 bis 0,914 Grm., jedoch übertrifft das Minimum noch immer das von Ranke an sich selbst beobachtete Maximum 0,875 um ein Geringes. Auffallend ist das schnelle Sinken des Harnstoffs und der Harnsäure in den ersten Tagen nach der Aufnahme. Es ist hieran wohl die veränderte Lebensweise (Pat. ging bis zur Aufnahme noch umher und besorgte seine Geschäfte, während er in der Anstalt dauernd im Bett lag) und Aenderung der Diät Schuld.

3) der Prozentgehalt beträgt im Mittel 0,9525, ist also, wenn wieder Ranke's Bestimmungen zu Grunde lagen, gleichfalls beträchtlich höher, wie normal.

Als allgemeinstes Resultat geht daraus hervor: die Harnsäure war in dem beschriebenen Fall von Leukämie in einer längeren Beobachtungsreihe sowohl prozentig, als absolut, als besonders im Verhältniss zum Harnstoff dauernd vermehrt.

Diesen positiven Ergebnissen stehen nun allerdings 2 Beobachtungen von Mosler entgegen. In dem einen Fall <sup>1)</sup> war das Verhältniss 1:44,2 und Mosler gibt an, dass dieser Kranke wenig Athembeschwerden gehabt habe; es würde diese Thatsache allerdings sehr zu Gunsten der Bartels'schen Ansicht sprechen, allein die Verhältnisszahl stützt sich auf eine einzige Harnsäurebestimmung, was ihren Werth sehr verringert. Aus demselben Grunde kann ich auch der Beobachtung von Mosler, dass nach Transfusion von 180 Cem. Blut das Verhältniss 1:91 geworden sei, keinen grossen Werth beilegen. Ein zufälliges Zusammentreffen ist dabei nicht ausgeschlossen. Ein solches Resultat lässt sich bei genauerer Beobachtung kaum erwarten: 180 Cem. kommen den circa 5000 Cem. eines erwachsenen Menschen gegenüber gar nicht in Betracht, wenn diese auch noch soviel farblose Blutkörperchen enthalten. — In einem zweiten von Mosler beschriebenen Fall <sup>2)</sup> wurde Harnsäure

<sup>1)</sup> Berlin. klin. Wochenschr. 1864. S. 139 u. dieses Archiv Bd. XXXVII. S. 43.

<sup>2)</sup> Berlin. klin. Wochenschr. 1864. S. 150.

und Harnstoff an 7 Tagen bestimmt. Im Mittel berechnet sich hieraus die Verhältnisszahl 1:32,87, eine Zahl, die sicher noch ausser das Bereich des Normalen fällt, wenn sie auch gerade keine erhebliche Vermehrung darstellt.

Einen dritten Fall von Mosler<sup>1)</sup> ziehe ich nicht hierher, da er eine vorwiegend lymphatische Form betraf.

Sicher finden sich unter den Fällen mit Harnsäurevermehrung auch solche, in denen die Dyspnoe mässig und die Verarmung an farbigen Blutkörperchen nicht so enorm war, sodass für die Leukämie wenigstens die Bartels'sche Deutung noch zweifelhaft ist. Ich bin wie Naunyn und Riess der Ansicht, dass diese Frage noch viele weitere Untersuchungen nöthig macht. Entscheidend wären namentlich genauere Harnsäure- und Harnstoffbestimmungen bei reiner lymphatischer Leukämie, die meines Wissens noch nicht gemacht sind, von grossem Interesse auch bei anderen Miltumoren, wiewohl negative Resultate hier nicht so beweisend wären, weiter dann die Untersuchung der Frage, ob sich überhaupt experimentell durch Verarmung des Blutes an farbigen Blutkörperchen eine vermehrte Harnsäurebildung hervorrufen lässt, bei welchem Grade derselben sie eintritt und bei Leukämischen erneute Eisen- resp. Hämoglobinbestimmungen, welche ich auszuführen leider unterlassen habe.

## II. - Ueber das angeblich constante Vorkommen von Hypoxanthin (Sarkin) im Harn bei lienaler Leukämie.

Nachdem Scherer im Jahre 1851 Hypoxanthin im Blut eines Leukämischen angezeigt hatte, lag es nahe, auch den Harn bei Leukämie in dieser Richtung zu untersuchen. Die ersten Angaben hierüber wurden von Mosler und Körner gemacht<sup>2)</sup>. Körner untersuchte auf Mosler's Veranlassung eine grössere Quantität Harn auf Hypoxanthin, Milchsäure und Ameisensäure und konnte die beiden ersten nachweisen. Leider gibt Körner nur an, dass das schliesslich resultirende Product „alle Eigenschaften des Hypoxanthins hatte<sup>3)</sup>.“ Das Hypoxanthin ist aber in so hohem Grade dem

<sup>1)</sup> Berlin. klin. Wochenschr. 1864. S. 17.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv Bd. XXV. S. 142.

<sup>3)</sup> Neubauer bezeichnet, offenbar irrthümlich, Xanthin nicht Hypoxanthin als von Mosler im Blut und Urin Leukämischer gefunden. Analyse des Harns S. 20.

Xanthin, theilweise auch dem Guanin ähnlich, dass in einem Falle, wo es sich um einen neuen Fund handelte, wohl eine detaillirtere Beschreibung der Eigenschaften des fraglichen Körpers am Platz gewesen wäre. Hat Körner an seinem Hypoxanthin aus dem Harn nur dieselben Eigenschaften beobachtet, wie an dem „Hypoxanthin“ aus dem Blut desselben Leukämischen, so ist der Nachweis durchaus nicht als genügend zu betrachten. Körner führt hier an, dass sich aus den alkoholischen Auszügen des Blutextractes mit der Zeit ein gelbliches Pulver absetzte, welches sich theilweise in Ammoniak löste, theilweise nicht. Der unlösliche Theil liess sich leicht als Harnsäure erkennen, der lösliche gab verdunstet, beim Eindampfen mit Salpetersäure „einen rissigen gelben Fleck,“ der mit Kali roth wurde, welche Färbung beim Erwärmen in eine violette überging. Dagegen ist nun 1) hervorzuheben, dass diese Reaction nicht nur beim Hypoxanthin, sondern genau so, wie sie Körner beschreibt, auch beim Xanthin und Guanin eintritt, von denen ersteres als normaler Harnbestandtheil auch im leukämischen Harn vorkommt und nach Körner's Methode gefunden werden musste, von ihm aber ganz vernachlässigt ist und 2) dass das Hypoxanthin oder Sarkin, wie ich gegen Strecker <sup>1)</sup> und Kühne <sup>2)</sup> behaupten muss, wenn es ganz rein ist, die beschriebene Reaction nie so schön und ebenso wie das Xanthin und Guanin gibt, sondern ganz constante Unterschiede erkennen lässt, trotzdem sich aus dem Guanin und Hypoxanthin beim Abdampfen mit Salpetersäure derselbe Nitrokörper bildet. Der Rückstand, der beim Abdampfen des Hypoxanthins mit Salpetersäure bleibt, wird, auch wenn man kochend über freiem Feuer abdampft, — wenigstens bei Anwendung von schwächerer (1,2 spec. Gew.) und von salpetriger Säure freier Salpetersäure — beim Befeuchten mit Natronlauge nach dem Erkalten nicht tief orange oder fast ziegelroth, wie beim Xanthin und Guanin, sondern nur citronengelb. Auch ist das beim Erwärmen auftretende Violett niemals so gesättigt, wie bei diesen. Ich habe mich davon unzählige Mal an aus Liebig'schem Fleisch-extract dargestelltem und durch wiederholtes Lösen in Ammoniak, Binden an Silber, Umkristallisiren der Silberverbindung aus heißer Salpetersäure, gereinigtem Hypoxanthin überzeugt. Es bildet das

<sup>1)</sup> Annal. d. Ch. u. Ph. Bd. 108. S. 137 u. 138.

<sup>2)</sup> Kühne, Lehrbuch. S. 299.

letztere den Nitrokörper eben weit weniger leicht und weit weniger reichlich, wie Guanin. Uebrigens genügen geringe Beimengungen von Xanthin, um den Unterschied zu verwischen.

Bei der grossen Aehnlichkeit, welche alle Xanthinkörper unter einander zeigen, ist es überhaupt sehr schwer, den Nachweis zu führen, dass gerade der eine von ihnen und nicht der andere vorliegt. Als bewiesen kann man meiner Ansicht nach die Gegenwart von Hypoxanthin nur dann ansehen, wenn an dem fraglichen Körper neben den allgemeinen Eigenschaften der Xanthinstoffe noch folgende besondere festgestellt sind: 1) Er gibt mit Natronlauge und Chlorkalk keine grüne Färbung — charakteristischer Unterschied von Xanthin, welches jedoch diese Reaction auch nur dann gibt, wenn es schon ziemlich rein ist; 2) mit Salpetersäure auf dem Wasserbad abgedampft, bleibt ein farbloser Rückstand, der durch Kali höchstens eine schwach gelbliche Färbung annimmt; auf freiem Feuer verhält er sich in der für das Hypoxanthin angegebenen Weise — Unterschied von Xanthin und Guanin; 3) er löst sich verhältnismässig leicht in Ammoniak — Unterschied von Guanin; 4) die Silberverbindung ist nur in heißer Salpetersäure löslich und beim Erkalten schlägt sich die salpetersaure Silberverbindung krystallinisch nieder — Unterschied von Xanthin — und zwar in den bekannten charakteristischen Krystallen, nicht in den äusserst feinen, haarförmigen, gebogenen Nadeln des salpetersauren Guaninsilberoxyd. Dazu kommt dann noch die Krystallform des Körpers selbst und seine Verbindung mit Salpetersäure. Diese Beobachtungen und Reactionen lassen sich vielfach ohne Verbrauch von Material anstellen. Am besten ist es stets, das Hypoxanthin zuerst als salpetersaures Hypoxanthinsilberoxyd zu isoliren, das an sich schon so charakteristisch ist, dass es bei genügender Vorsicht in der Beobachtung allein fast für beweisend angesehen werden kann; dieses dann, gut ausgewaschen durch HS zu zersetzen und einzudampfen (Krystallform des salpetersauren Salzes), in Ammoniak zu lösen (Löslichkeit in Ammoniak), einzudampfen und dieses Verfahren nochmals zu wiederholen; mit dem mit kaltem Wasser gewaschenen Rückstand lassen sich dann die betreffenden Reactionen anstellen, ein geringer Gehalt an salpetersaurem Ammoniak schadet dabei nicht. Nur wenn alle vorher angegebenen Reactionen übereinstimmen, ist man ganz sicher, Hypoxanthin vor sich zu haben.

und es genügen zur Anstellung derselben verhältnissmässig kleine Mengen, wie ich weiter unten mittheilen werde.

Diese Sicherheit des Nachweises nun vermisst man sowohl bei Körner als bei allen späteren auf Mosler's Veranlassung angestellten Untersuchungen <sup>1)</sup>), bei denen sich das interessante Resultat ergab, dass das Hypoxanthin in einem Falle von lymphatischer Leukämie fehlte, dagegen nachweisbar war ausser beim leukämischen Milztumor auch in einem Fall von amyloidem Milztumor. Mosler stellte danach den Satz auf, dass das Vorkommen von Hypoxanthin charakteristisch sei für die lienale Leukämie im Gegensatz zur lymphatischen.

Ich kann nicht umhin etwas näher auf dieselben einzugehen und namentlich auf die letzten Untersuchungen von Jacobasch, um daran einige Bemerkungen über das Sarkin zu knüpfen. — Sehen wir zunächst von der zur Isolirung des Hypoxanthins angewandten Methode ab, so stellt Jacobasch mit der angeblichen Lösung von Hypoxanthin folgende Reactionen an, die dessen Gegenwart beweisen sollen <sup>2)</sup>).

1) „Essigsäure Kupferlösung fällt graubraunes Sarkinkupfer.“ Strecker hat bereits in seiner ersten Mittheilung über das Sarkin, das er damals noch von Hypoxanthin unterschied, während jetzt die Identität als erwiesen angesehen wird, angegeben: „eine Lösung von Sarkin in Wasser gibt mit den meisten Metallsalzen in der Kälte keinen Niederschlag, häufig aber, wenn man zugleich Ammoniak oder Kali zusetzt oder auch nur zum Kochen erhitzt.“ Das Verhalten gegen essigsäures Kupferoxyd in der Kälte ist nicht erwähnt, dagegen: „beim Kochen einer wässrigen Sarkinlösung mit überschüssigem essigsäurem Kupferoxyd wird ein grüner flockiger Niederschlag erhalten.“ So verhält es sich auch in der That. Eine wässrige (reine!) Sarkinlösung verändert sich bei Zusatz von essigsäurem Kupferoxyd in der Kälte nicht; erhitzt man zum Kochen, so entsteht ein apfelgrüner flockiger Niederschlag und die gewöhnliche Angabe, dass Sarkin schon in der Kälte und zwar graubraun, Xanthin erst beim Kochen gefällt werde, ist für reines Sarkin unrichtig. Wo sie herstammt, vermag ich nicht anzugeben. Auch

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. XXXVII. S. 43 u. Bd. XLIII. S. 196.

<sup>2)</sup> I. c. S. 210.

<sup>3)</sup> Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 108. S. 134.

bei Zusatz von Ammoniak zu einem Gemisch von Sarkin und essigsaurer Kupferoxyd entsteht ein Niederschlag, der jedoch im Ueberschuss von Ammoniak wieder löslich und deshalb leicht verfehlt werden kann, während andererseits essigsaurer Kupferoxyd durch wenig Ammoniak ja auch an sich gefällt wird. Will man diese Reaction machen, die allerdings absolut nichts vom Xanthin Unterscheidendes hat, so versetzt man am besten eine verdünnte Auflösung von essigsaurer Kupferoxyd mit soviel Ammoniak, bis der entstandene Niederschlag sich eben wieder auflöst. Die Auflösung fällt Sarkin und Xanthinlösungen sofort und zwar mehr grauweiss.

2) „Zinkchlorid und Quecksilberchlorid fällten weisses Sarkinzink und Sarkinquecksilber: beide Niederschläge waren in Salzsäure leicht löslich.“ — Von Zink gilt dasselbe, wie von Kupfer; auch Zinksalze fällen Sarkinlösungen nicht, wenn man nicht gleichzeitig Ammoniak zusetzt. Dass die Quecksilberreaction an sich nichts Beweisendes hat, liegt auf der Hand; denn von Quecksilberchlorid werden alle möglichen Stoffe gefällt und von denen, die hier in Frage kommen, die Harnsäure, die, wie ich weiter unten zeigen werde, in der Lösung enthalten sein müsste.

3) „Wenige Tropfen der Lösung mit einer geringen Quantität rauchender Salpetersäure übergossen, hinterliessen beim Verdampfen einen gelben Rückstand, der durch Natronlösung roth gefärbt wurde. Ueber diese Reaction habe ich mich schon vorher ausgesprochen, sie ist mindestens nicht gerade für Hypoxanthin beweisend.“

4) „Salpetersaures Silberoxyd fällt weisses salpetersaures Sarkinsilberoxyd; bei Zusatz von Ammoniak (wozu?) fiel weisses Sarkinsilberoxyd. Dieses sowie das salpetersaure Sarkinsilber waren nicht in kalter, jedoch in kochender Salpetersäure löslich.“ — Dazu habe ich zu bemerken: 1) Salpetersaures Silberoxyd fällt aus wässrigen Sarkinlösungen einfach Sarkinsilberoxyd, nicht die salpetersaure Verbindung. In dem Niederschlag ist keine Salpetersäure nachweisbar, während sie in dem salpetersauren Salz leicht nachzuweisen ist. 2) Auch das Guaninsilberoxyd ist nur in heißer Salpetersäure löslich: vor allen Dingen hätte Jacobasch nachweisen müssen, dass sich beim Erkalten ein krystallinischer Niederschlag bildete (es wird sich weiter unten zeigen, dass darauf besonderes Gewicht zu legen ist) und zwar in der charakteristischen Form des salpetersauren Hypoxanthinsilberoxyd.

In Summa: die von Jacubasch angeführten Reactionen beweisen die Gegenwart von Hypoxanthin durchaus nicht.

Es würde mich zu weit führen, auch auf die älteren Angaben über denselben Gegenstand näher einzugehen; ich kann mir das um so mehr ersparen, als sie fast wörtlich mit dem von Jacubasch übereinstimmen.

Jacubasch konnte übrigens gar keine beweisenden Resultate erhalten, da die Methode, die er zur Isolirung des Hypoxanthins anwandte, gänzlich unzureichend erscheint; mindestens kann man nicht die schliesslich erhaltene Flüssigkeit direct auf Hypoxanthin prüfen, wenn es auch vielleicht in ihr enthalten sein mag, falls es überhaupt im Harn enthalten ist. Jacubasch fällt den Harn mit Bleiessig, filtrirt, fällt das Filtrat mit essigsaurem Quecksilberoxyd, zerlegt den gewaschenen Niederschlag durch HS, filtrirt heiss und betrachtet die so erhaltene Flüssigkeit ohne Weiteres als Hypoxanthinlösung. Das ist nun aber durchaus irrig. Sie stellt im Wesentlichen eine Lösung von Harnsäure dar. Diese wird aus dem Harn durch Bleiessig nur bei 24stündiger Ruhe vollständig oder nahezu vollständig gefällt, ist somit im Filtrat vorhanden, wird dann durch das essigsame Quecksilberoxyd gefällt und geht bei Zersetzung des Niederschlages durch HS in Lösung. Ich habe mich davon durch mehrfache Versuche, sowohl mit normalem, wie leukämischem Urin überzeugt, bin übrigens aber der Mühe überhoben, weitere Beweise dafür zu liefern, da Naunyn und Riess inzwischen eine Methode zur quantitativen Harnsäurebestimmung veröffentlicht haben, welche auf der vorgängigen Fällung der Harnsäure durch essigsäures Quecksilberoxyd und Isolirung durch HS beruht<sup>1)</sup>. Ihr Verfahren weicht nur insofern von dem Jacubasch's ab, als dieser basisches, Naunyn neutrales essigsäures Bleioxyd verwendet, eine Abweichung, die insofern unwesentlich erscheint, als, wie erwähnt, auch durch das basisch essigsäure Bleioxyd die Harnsäure erst bei langem Stehen gefällt wird. Zweitens nimmt Jacubasch keine Rücksicht auf das Xanthin, das gleichfalls durch basisches essigsäures Bleioxyd nicht gefällt wird (wenigstens nur in ammoniakalischer Lösung), wohl aber durch essigsäures Quecksilberoxyd. Nebenbei ist die Lösung noch durch nicht näher zu charakterisirende organische

<sup>1)</sup> I. c. S. 17 des Separatabdruckes.

Stoffe stark verunreinigt und schon aus diesem Grunde zu einer so directen Prüfung auf Sarkan ganz ungeeignet. Ich habe, um dessen ganz sicher zu sein, noch folgenden eigentlich wohl überflüssigen directen Versuch angestellt. 0,05 Grm. Hypoxanthin (nach Neubauer's Methode mit einer geringen Modification aus Liebig'schem Fleischextract dargestellt und sorgfältig gereinigt; ich erhielt beiläufig aus  $\frac{1}{4}$  Pfd. (engl. Gewicht?) = 115 Grm. einmal 0,70, das andere Mal 0,71 Grm., vor der völligen Reinigung) wurden in Wasser suspendirt, durch Zusatz von etwas Ammoniak in Lösung gebracht und zu 500 Ccm. Harn gesetzt, dieser dann mit soviel Essigsäure versetzt, bis die Reaction ebenso sauer war, wie vorher. Es gelang mir nach Jacubasch's Methode nicht, mich von der Gegenwart des Hypoxanthins zu überzeugen, die Lösung war eben zu unrein, während nach meinem weiter unten zu beschreibenden Verfahren der Nachweis leicht gelingt.

Die in der Arbeit von Mosler (dieses Archivs Bd. 37) angewandten Untersuchungsmethoden weichen so unwesentlich von denen Jacubasch's ab, dass ich auf sie nicht näher einzugehen brauche, umsoweniger, als schliesslich für beweisend immer dieselben Reactionen angesehen werden, wie bei Jacubasch.

Somit beweisen alle bis jetzt angestellten Untersuchungen das Vorkommen von Hypoxanthin im Harn bei lienaler Leukämie nicht und es sind auch die bisher angewandten Untersuchungsmethoden, vielleicht mit Ausnahme der Körner'schen, für ungeeignet zum Nachweis desselben anzusehen, wenn nicht etwa das Hypoxanthin die Harnsäure im Harn ersetzt oder in ganz überwiegender Menge ihr gegenüber darin enthalten ist, wovon natürlich nicht die Rede sein kann.

Es galt nun zunächst eine Methode zu finden, welche den Nachweis kleiner Mengen von Hypoxanthin mit Sicherheit ermöglicht. Ich erinnerte mich dabei früher angestellter Versuche, die Harnsäure in ammoniakalisch gemachtem Harn volumetrisch durch Silberlösung zu bestimmen, Versuche, die bisher hauptsächlich daran gescheitert sind, dass es mir nicht gelungen ist, eine brauchbare Endreaction aufzufinden. Es entsteht nehmlich beim Eintröpfeln von Silberlösung in ammoniakalischen Harn ein weisser flockiger Niederschlag, welcher zum überwiegenden Theil aus harnsaurem Silberoxyd besteht, nebenbei noch Spuren von Xanthinsilberoxyd

und der Silberverbindung eines anderen Xanthinstoffes enthält, wie ich weiter unten erörtern werde. Bei Gegenwart von Hypoxanthin musste auch dieses sich in dem Niederschlage befinden, da dasselbe durch Silberlösung in der ammoniakalischen Lösung gefällt wird. Dieser Niederschlag lässt sich ausserdem ohne seine Farbe wesentlich zu ändern, vollständig auswaschen, schien also zum Nachweis ganz geeignet. Man wird diese Augabe auffallend finden, da das harnsäure Silberoxyd sonst als äusserst leicht zersetlicher Körper gilt und die bekannte Schiff'sche Reaction auf der fast augenblicklich eintretenden Reduction des Silberoxyds durch die Harnsäure beruht. Das Abweichende des Verhaltens erklärt sich durch die gleichzeitige Gegenwart von Ammoniak und Kochsalz. Je mehr in einem Gemisch von harnsaurem Alkali und Chlorkalium resp. -natrium die Menge der letzteren gegen das harnsäure Salz überwiegt (bei gleichzeitiger Gegenwart von Ammoniak), desto weniger ist der bei Zusatz von Silberlösung entstehende Niederschlag zur Zersetzung geneigt. Man wird leicht beobachten, dass beim Eintröpfeln der Silberlösung ohne Umrühren nach einiger Zeit stellenweise Schwärzung eintritt, die durch sofortiges Umrühren verhindert werden kann; der Grund davon ist das stellenweise Ueberwiegen des Silbersalzes; sobald dieses irgendwo im Ueberschuss ist, zersetzt sich das harnsäure Silberoxyd in seiner Nähe und die Wirkung des Chlorkalium beruht wohl darauf, dass zuerst doch immer, ehe das Ammoniak lösend wirkt, Chlorsilber entsteht, dieses dann beim Umrühren vertheilt wird, und dann erst mit dem harnsauren Alkali in Wechselwirkung treten kann, sodass das lösliche Silbersalz nirgends im grossen Ueberschuss vorhanden ist. Die Fällung tritt übrigens schon in äusserster Verdünnung <sup>1)</sup> auf und die Harnsäure wird vollständig gefällt, wenigstens lässt sie sich beim Harn nach der Fällung im Filtrat nicht mehr nachweisen, sodass man das

<sup>1)</sup> In Lösungen von 1 (Harnsäure) zu 5000 tritt noch sofort ein feinflockiger Niederschlag auf, bei 1:10000 anfangs nur Trübung, nach 5 Minuten aber zarter flockiger Niederschlag, der sich beim Erwärmen anfangs noch besser zusammensetzt, dann löst. Die Lösung trübt sich in wenigen Augenblicken durch ausgeschiedenes Silber, das lange in derselben suspendirt bleibt. — Das harnsäure Silberoxyd ist in Wasser sehr schwer löslich: fällt man ein Gemisch von harnsaurem Kali mit Chlorkalium und Ammoniak durch eine zur vollständigen Fällung unzureichende Menge von  $\text{AgNO}_3$ , so lässt sich im Filtrat kein Silber nachweisen.

harnsaure Silberoxyd wahrscheinlich auch zur Untersuchung thierischer Organe auf Harnsäure wird verwerthen können. — Das Verfahren, das ich zum Nachweis des Hypoxanthin angewandt habe, ist nun folgendes:

Der Urin wird stark ammoniakalisch gemacht, nach einigen Stunden von den ausgeschiedenen Erdphosphaten abfiltrirt und unter Umrühren so lange mit einer ammoniakalischen Silberlösung versetzt, bis eine Probe des Filtrats nach genügendem Ammonzusatz durch Silberlösung nicht mehr getrübt wird. Es entsteht dabei ein flockiger, grauweisser, ziemlich voluminöser Niederschlag, der leicht von dem bei ungenügendem Ammonzusatz ausfallenden Chlorsilber und phosphorsauren Silberoxyd zu unterscheiden ist und sich ziemlich gut absetzt. Derselbe wird, nachdem die darüber stehende Flüssigkeit mit dem Heber entfernt, zuerst durch Decantiren, dann auf dem Filter bis zum Verschwinden der HCl-reaction gewaschen. Mitunter ändert er dabei seine Beschaffenheit, wird schleimig und filtrirt dann äusserst schlecht. Tritt dieses ein, so thut man am besten, auf völlige Reinheit von NaCl zu verzichten. Der Niederschlag wird nun durch Schütteln mit Wasser auf's Feinste zertheilt und durch HS zersetzt. Die Flüssigkeit mit dem Schwefelsilber bis zum beginnenden Kochen erhitzt, heiss filtrirt, das Filtrat im Wasserbad zur Trockne verdunstet. Der schwach gelb gefärbte Rückstand besteht nun aus Harnsäure, Xanthin und Hypoxanthin, wenn dieses vorhanden. Um die 3 Körper zu trennen, wird er mit verdünnter Schwefelsäure (1 : 30) erwärmt, welche das Xanthin und Hypoxanthin ziemlich leicht, von der Harnsäure nur Spuren löst. Die Lösung wird heiss filtrirt, mit Ammoniak übersättigt, wobei sich meistens noch etwas harnsaures Ammoniak ausscheidet, nach dem Erkalten wieder filtrirt und mit ammoniakalischer Silberlösung gefällt. Der jetzt entstehende Niederschlag, der aus den Silberverbindungen des Xanthin und Hypoxanthin besteht, nebst den letzten Spuren von harnsaurem Silberoxyd wird bis zum Verschwinden der  $\text{SO}_3$ -Reaction gewaschen und dann genau nach dem von Neubauer zur Trennung des Xanthin und Hypoxanthin im Fleisch angegebenen Verfahren in heißer Salpetersäure von 1,1 spec. Gew. gelöst. Die noch vorhandene Harnsäure wird dabei zerstört. Die gelbliche Lösung wird, falls sich etwas Chlorsilber abgeschieden hat, von diesem abgegossen; beim Erkalten derselben

scheidet sich sofort das salpetersaure Hypoxanthinsilberoxyd als schneeweisse, filzige Masse aus, die unter dem Mikroskop in feinen, oft büschelförmig gruppirten oder durch einander verfilzten, jedoch nicht haarförmigen, Krystallnadeln erscheint. Beim Harn sind dem Niederschlag äusserst geringe Mengen einer amorphen Substanz beigemischt, von der später die Rede sein wird. Zur weiteren Prüfung bin ich dann stets so zu Werke gegangen, wie ich am Anfang beschrieben habe. — 0,05 Grm. Hypoxanthin in 500 Ccm. Urin gelöst, liessen sich stets mit Sicherheit nachweisen, ja auch bei 0,025 auf 500 Cem. Harn ist mir der Nachweis nie misslungen. Bei noch kleineren Mengen wurde der Nachweis unsicher, jedoch bin ich überzeugt, dass er bei Verwendung grösserer Mengen Urin gelungen wäre. Als Beleg für die Brauchbarkeit der Methode kann ich auch 2 quantitative Versuche beibringen. Selbstverständlich kann man nicht in jedem Fall der Untersuchung auf Hypoxanthin alle Cautelen der quantitativen Analyse anwenden, da sie bei dem ziemlich langwierigen Gang zuviel Zeit in Anspruch nehmen würde. Ich habe es für richtiger gehalten, dieselbe auch bei diesen sogenannten quantitativen Versuchen nicht in Anwendung zu bringen, da es eben darauf ankam, festzustellen, wieviel des zugesetzten Xanthin man in der Regel wiederzufinden erwarten kann.

0,126 Grm. Hypoxanthin zu 500 Ccm. Harn zugesetzt; gefunden 0,261 salpetersaures Hyp.-Silberoxyd, entsprechend 0,116 Hyp. = 92,06 pCt. — 0,101 Grm. Hyp. zu 500 Ccm. Harn; gefunden 0,203 der salpetersauren Silberverbindung, entsprechend 0,0902 Hyp. = 89,30 pCt.

Nachdem ich mich von der Brauchbarkeit der Methode überzeugt hatte, ging ich nun zur Untersuchung des leukämischen Urins über. An 4 Tagen zu verschiedenen Zeiten wurde die ganze 24-stündige Menge des leukämischen Urins in derselben Weise verarbeitet und nie eine Spur von salpetersaurem Sarkinsilberoxyd erhalten. Die nochmalige Untersuchung von 3000 Ccm. Urin auf einmal hatte gleichfalls keinen Erfolg. Allerdings entstand nach dem Auflösen des Silberniederschlaes in heisser Salpetersäure beim Erkalten der Lösung ein gelblich-weisser Niederschlag in äusserst geringer Menge, derselbe erschien jedoch unter dem Mikroskop auch nach mehrfach wiederholtem Auflösen in heisser Salpetersäure und langsamem Erkalten der Lösung stets völlig amorph, war somit

kein salpetersaures Hypoxanthinsilberoxyd, das sich unter allen Umständen krystallinisch abscheidet. Ich habe schon vorher bemerkt, dass dem salpetersauren Hypoxanthin bei meinen Versuchen Spuren von amorpher Substanz beigemischt waren und habe diese Substanz ebenso wie aus leukämischem Urin für sich erhalten, als ich normalen Urin ohne Zusatz von Hypoxanthin in derselben Weise bearbeitete.

Uebrigens will ich der Vollständigkeit halber, nicht verschweigen, dass ich bei der Verarbeitung des leukämischen Urins genöthigt war, von meinem Verfahren etwas abzuweichen. Schon der erste Silberniederschlag war meistens weit schleimiger und schlechter zu filtriren, wie aus normalem Urin. Sodann gelang es mir nie, nach der Zersetzung mit HS ein farbloses von Schwefelsilber freies Filtrat zu erhalten; ich war daher genöthigt, die ganze Flüssigkeit sammt dem Schwefelsilber zur Trockne zu dampfen und dann mit verdünnter Schwefelsäure zu extrahiren. Durch einige Controlversuche überzeugte ich mich, dass diese kleine Modification des Verfahrens der Sicherheit des Nachweises keinen Eintrag thut. — Um dem Einwand zu begegnen, den man möglicherweise noch machen könnte, dass irgend eine Substanz im leukämischen Harn den Nachweis des Sarkan verhindere, habe ich dann noch von einer und derselben Harnquantität des Leukämischen 500 Cem. direct zur Untersuchung auf Hypoxanthin genommen, 500 Cem. nach vorgängigem Zusatz von 0,025 Grm. Hyp. In der ersten Portion war wieder keine Spur nachzuweisen, in der zweiten war der Nachweis nicht schwerer, wie beim normalen Harn.

Ich kehre nun zu dem erwähnten aus der salpetersauren Lösung abgesetzten amorphen Niederschlag zurück, der doch möglicherweise salpetersaures Hypoxanthinsilberoxyd sein konnte, aus irgend welchen, nicht bekannten Ursachen amorph abgeschieden. — Ich ging bei der Untersuchung dieses gesammelten Niederschlages von der später bestätigten Voraussetzung aus, dass er jedenfalls die salpetersaure Silberverbindung eines Xanthinähnlichen Körpers sei, wusch ihn demgemäß zuerst mit Wasser, solange bis das Waschwasser nicht mehr sauer reagirte, zersetzte ihn in Wasser suspendirt mit HS, filtrte heiss, dampfte die erhaltene schwach saure Flüssigkeit nochmals mit Ammoniak zur Trockne und behandelte den gelblichen Rückstand mit heissem Wasser. Die Lösung

wurde kochendheiss filtrirt, sie trübte sich beim Erkalten unter Abscheidung makroskopischer feiner fast weisser Nadeln, die anfangs die ganze Flüssigkeit erfüllten, bald aber zusammensanken. Nach dem Abfiltriren, Waschen mit kaltem Wasser und Trocknen auf Fliesspapier an der Luft erhielt ich eine seiden-glänzende, fast weisse aus dünnen Nadeln bestehende Masse äusserlich ähnlich dem Tyrosin. Mikroskopisch bieten die Nadeln nichts Besonderes dar; sie sind je nach der Schnelligkeit der Ausscheidung kleiner oder grösser, stellen bei langsamem Ausscheidung sehr langgestreckte rhombische Tafeln dar und sind häufig büschelförmig gruppirt. Die Menge der Substanz war so gering, dass ich an ihr nur wenige Eigenschaften constatiren konnte: 1) Sie verbrannte ohne Rückstand. 2) Sie löst sich leicht in heissem Wasser, die gesättigte Lösung trübt sich beim Erkalten, indem sie einen sehr schönen Perlmutterglanz annimmt, wie so häufig bei Ausscheidung feiner Krystalle, bald schlagen sich makroskopische Krystallnadeln nieder. 3) Sie löst sich sehr leicht in Ammoniak. 4) Die wässrige Lösung gibt mit Sublimatlösung einen weissen Niederschlag, bleibt bei Zusatz von essigsaurem Kupferoxyd dagegen völlig klar; kocht man, so scheidet sich ein apfelgrüner flockiger Niederschlag aus, während die Flüssigkeit völlig farblos wird. 5) Die ammoniakalische Lösung wird durch ammoniakalische Silberlösung gefällt. Der Niederschlag löst sich in heisser Salpetersäure und scheidet sich beim Erkalten wieder aus, jedoch niemals krystallinisch, sondern stets amorph. 6) Mit Salpetersäure und Natronlauge gibt sie schwache Xanthinreaction, ähnlich dem Hypoxanthin. — Wesentliche Unterschiede vom Hypoxanthin bietet also der Körper nur in wenigen Beziehungen. Am wichtigsten ist die grosse Differenz der Löslichkeit in heissem und kaltem Wasser und die Ausscheidung in makroskopischen Krystallnadeln. Von den bis jetzt bekannten Xanthinkörpern bildet das Guanin gleichfalls bei der Ausscheidung aus heisser Lösung, die auch nur Spuren davon enthält, langgestreckte Nadeln, Xanthin und Hypoxanthin krystallinische Körnchen. Dazu kommt noch die Unkrystallisirbarkeit der salpetersauren Silberverbindung, auf die jedoch weniger Gewicht zu legen ist.

Ich verkenne nicht, wie misslich es ist, auf diese wenigen Reactionen hin, einen neuen Körper aus der Xanthingruppe anzunehmen und halte mich vorläufig auch davon noch fern. Auf der

anderen Seite sind aber die Differenzen so constant und unzweifelhaft, dass ich mich nicht für berechtigt hielt, sie zu vernachlässigen und den Körper bona fide für Hypoxanthin zu erklären. —

Mag man nun aber darüber denken, wie man will, mag man ihn für Hypoxanthin halten oder nicht, so bleibt immer die Frage bestehen „ist denn nun das Hypoxanthin oder ein ihm sehr nahestehender Körper für die lienale Leukämie charakteristisch?“ und das ist es gerade, was ich entschieden verneinen muss. Ich habe ihn genau in derselben Weise auch aus normalem von verschiedenen Individuen gesammelten Harn bekommen und der Schätzung nach auch in derselben Menge und zwar constant bei mehrmaliger Wiederholung. Ich müsste das eben Gesagte wörtlich wiederholen, wenn ich sein Verhalten beschreiben wollte, es war in allen Stücken dasselbe ohne die geringste Abweichung. —

Damit fällt auch die Schlussfolgerung Moslers, dass man das Vorkommen von Hypoxanthin im Harn als Symptom zur differentiellen Diagnose der lienalen und lymphatischen Leukämie verwerthen könne, die sich ausserdem, wie ich genügend gezeigt zu haben glaube, auf durchaus unzureichende Untersuchungen stützt; ganz abgesehen davon, dass ein solches differentielles Symptom kaum je wünschenswerth sein möchte, da man andere Anhaltspunkte genug zu dieser Unterscheidung besitzt und nicht erst lange chemische Untersuchungen anstellen wird, wo die einfache Krankenuntersuchung den gewünschten Aufschluss in wenigen Augenblicken gibt.

Die Menge des hypoxanthinähnlichen Körpers im Harn ist äusserst gering, noch bedeutend geringer, als die des Xanthin, das man durch Versetzen der vom Niederschlag abfiltrirten Flüssigkeit mit Ammoniak, Zersetzen des Niederschlages HS etc. leicht erhält und zwar von vornehmerein fast farblos und rein, sodass diese Methode des Nachweises der Neubauer'schen vielleicht vorzuziehen sein möchte. Etwas Xanthin schlägt sich auch mit dem unlöslichen salpetersauren Silbersalz mit nieder; wie stets, wo das Xanthin an Menge überwiegt. Es bleibt nach dem Zersetzen dieses mit HS und Eindampfen des Filtrats unter Ammonzusatz beim Ausziehen des Rückstandes mit heissem Wasser als schwer löslich zurück. Es möchte sich daher wohl empfehlen, die salpetersaure Silberverbindung vor der weiteren Verarbeitung erst noch einmal aus heisser

Salpetersäure umzukristallisiren und von vornherein die hautartigen an den Wänden des Gefässes ausgeschiedenen Massen nicht mitzunehmen, da sie wesentlich aus salpetersaurem Xanthinsilberoxyd zu bestehen scheinen.

Es liegt ausser dem Plan dieser Arbeit, auf die Untersuchung des fraglichen Körpers noch näher einzugehen, deren einzige Schwierigkeit übrigens in der Beschaffung des ausreichenden Materials liegen würde. Vielleicht komme ich an einem anderen Ort hierauf zurück. Für den Fall, dass jemand, was ich lebhaft wünsche, meine Angaben prüfen wollte, bemerke ich von vornherein, um unnütze Erörterungen zu vermeiden, dass es sich kaum der Mühe lohnen würde, weniger als 10—15 Liter nicht zu dünnen Harns in Arbeit zu nehmen. Verarbeitet man diese Quantität in einzelnen Portionen von einigen Litern, so empfiehlt es sich, die ausgewaschenen Silber-niederschläge zu vereinigen und zusammen mit HS zu zersetzen oder wenigstens doch die daraus resultirenden Filtrate.

### III. Andere Producte einer unvollkommenen Oxydation im Harn.

Zur Entscheidung der oben bei der Harnsäure erörterten Frage hat die Untersuchung des Harns auf andere Producte einer unvollständigen Oxydation grosse Wichtigkeit; der Nachweis derselben würde eine wichtige Stütze für die Bartels'sche Ansicht über die Bedeutung der Harnsäurevermehrung abgeben.

Solche unvollständige Oxydationsproducte hat man denn auch schon seit einiger Zeit gesucht und gefunden. Körner hat in dem Harn eines Leukämischen Milchsäure gefunden, Jacubasch gleichfalls Milchsäure, Ameisensäure und Essigsäure. Ich will mich auf eine Kritik dieser Angaben nicht einlassen, da mir eigene Untersuchungen in diesem Punkt fehlen. Es lag allerdings in meinem Plan, alle diese Stoffe in den Kreis meiner Untersuchung zu ziehen, die Kürze der Beobachtungszeit hat mich jedoch daran gehindert. Dass die Gegenwart der Essigsäure wenigstens in dem einen Fall von Jacubasch nicht als bewiesen angesehen werden kann, habe ich schon an einem anderen Orte bemerkt <sup>1)</sup>). Nehmen wir aber auch die Angaben ohne Weiteres als richtig an, so ist doch die Deutung dieser Stoffe als Producte einer unvollständigen Oxydation

<sup>1)</sup> Pflüger's Archiv Bd. II. S. 366.

nicht über allen Zweifel erhaben. Sie sind bekanntlich Bestandtheile des Milzsaftes, wahrscheinlich also auch des Milzblutes. Zieht man die enorme Vergrösserung der Milz in Betracht und erwägt man, dass das Milzblut bei der Leukämie so zu sagen einen viel beträchtlicheren Bruchtheil des Gesamtblutes darstellt, wie im Normalzustand, so kann es nicht Wunder nehmen, dass sich nachweisbare Spuren dieser Stoffe im Blut finden und in den Urin übergehen. Weit mehr eignen sich zur Entscheidung der oben berührten Frage 2 Stoffe, die man mit Recht als intermediäre Stufen der Oxydation im thierischen Organismus ansieht und die nicht in der Milz vorkommen, deren Bedeutung also, wenn man sie findet, nicht mehr zu discutiren ist, sondern *eo ipso* feststeht — ich meine die Oxalsäure und das Allantoin.

Auf Oxalsäure ist der leukämische Urin bis jetzt erst einmal bei Mosler l. c. S. 45 untersucht, jedoch ist die quantitative Bestimmung, die, seit Schultzen nachgewiesen hat, dass die Oxalsäure auch im normalen Urin oft vorkommt, allein maassgebend sein kann, nicht beweiskräftig; Senator hat bereits darauf aufmerksam gemacht, dass bei dem angegebenen Verfahren gleichzeitig schwefelsaurer Kalk mitgefällt wird. Leider habe ich selbst aus Mangel an Zeit keine quantitativen Oxalsäurebestimmungen machen können.

Was das Allantoin betrifft, so ist es überhaupt noch nicht im menschlichen Urin nachgewiesen (Senator), im leukämischen noch nicht gesucht und ich bemerke von vornherein, dass auch meine Bemühungen in diesem Punkt ohne Erfolg geblieben sind, kann indessen den Verdacht nicht unterdrücken, dass dieses vielleicht Schuld der befolgten Methoden war. — Die Kürze der Zeit erlaubte mir nicht, die bisher angewendeten Methoden zu prüfen, wie ich es beim Hypoxanthin gethan habe, sie eventuell zu modifizieren oder durch andere zu ersetzen.

Ich bediente mich zunächst des Verfahrens von Frerichs und Städeler<sup>1)</sup> das mir deshalb ein besonderes Vertrauen zu verdienen schien, weil mittelst desselben allein thattsächlich Allantoin, allerdings nur beim Hunde, gefunden ist<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> J. Müller's Archiv. 1854. S. 393.

<sup>2)</sup> Ich muss gestehen, dass mir die Auffindung des Allantoin im Hundeharn von Meissner zur Zeit, als ich diese Untersuchung mache, nicht im Gedächtniss gewesen ist.

1500 und dann noch ein zweites Mal 2000 Ccm. Harn wurden mit Bleiessig gefällt, 24, das zweite Mal sogar 48 Stunden stehen gelassen, das Filtrat entbleit, zur Syrupsdicke eingedampft und längere Zeit sich selbst überlassen: es schieden sich keine Allantoinkrystalle ab. Die syrupöse Flüssigkeit wurde dann mit Alkohol ausgekocht und heiss filtrirt. Es blieb dabei in beiden Fällen ein grauweisses Pulver zurück, das sich als 2fach harnsaures Natron erwies, somit war die Harnsäure auch bei 48stündigem Stehen des Gemisches nicht völlig ausgefällt. Die alkoholische Lösung blieb bei wochenlangem Stehen völlig klar und setzte keine Spur von Krystallen ab.

Ein Controlversuch, bei dem ich 0,1 Grm. Allantoin in 500 Ccm. Urin löste und nach demselben Verfahren untersuchte, hatte aber auch ein sehr ungenügendes Resultat. Es schieden sich zwar kleine Krystalle aus dem alkoholischen Auszug ab, die mikroskopisch das Ansehen von Allantoin hatten, zur genaueren Prüfung war ihre Menge aber ungenügend. Auch die Anwendung der von Hoppe vorgeschlagenen Methode (Fällung mit salpetersaurem Quecksilberoxyd) führte nicht zum Ziel. Für den Harn scheint sie überhaupt nicht geeignet. Wegen der gleichzeitigen Fällung des Harnstoffs, der Harnsäure (theilweise), der Phosphorsäure, eines Theiles der Schwefelsäure und organischer Substanzen, bekommt man, wenn man einigermaassen bedeutende Quantitäten Harn anwendet (3000 Ccm.) enorme Massen Niederschlag, und außerdem bietet derselbe der Zersetzung durch HS während des fortwährenden Freiwerden von Salpetersäure aus dem salpetersauren Quecksilberoxyd-Harnstoff bedeutende Schwierigkeiten. Der Versuch im Filtrat von Schwefelquecksilber das Allantoin nach dem Einengen und Versetzen mit Ammoniak durch ammoniakalische Silberlösung zu fällen, misslang in einer Probe: die ganze Flüssigkeit wurde sehr schnell durch Silberreduction schwarz. Ich schlug daher einen anderen Weg ein: fällte die Flüssigkeit mit Bleiessig nach genügendem Verdünnen, entbleite das Filtrat, dampfte stark ein und kochte mit Alkohol — es schieden sich ebensowenig Allantoinkrystalle ab.

Wenn ich nun auch auf diese negativen Ergebnisse aus den erörterten Gründen nicht viel Gewicht lege, so ist doch auf der anderen Seite hervorzuheben, dass also auch von dieser Seite der unzweifelhafte Nachweis einer unvollkommenen Oxydation noch nicht geliefert ist.

## IV. Untersuchung des Blutes.

Leukämisches Blut ist bekanntlich bereits öfters auf abnorme Bestandtheile untersucht worden, jedoch durchaus nicht stets mit demselben Resultat. Soviel mir bekannt, sind Untersuchungen ausgeführt von Scherer, Folwarczny und Körner. Scherer untersuchte das Leichenblut in zwei Fällen <sup>1)</sup>), Folwarczny das Venäsectionsblut und das Leichenblut aus 4 Körperregionen in einem Fall, Körner <sup>2)</sup> das Venäsectionsblut in einem Fall. Seit Körner ist soviel mir bekannt, eine Blutuntersuchung nicht mehr ausgeführt. Die Stoffe, die nach diesen Untersuchungen überhaupt im Blut nachgewiesen sind oder als nachgewiesen angegeben werden, wenn wir vorläufig von der Begründung ganz absehen, sind: Glutin oder ein diesem nahestehender Stoff; Ameisensäure, Essigsäure, Milchsäure; Leucin, Tyrosin; Harnsäure und Hypoxanthin. Werfen wir die Resultate der 4 Untersuchungen des Leichenblutes von Folwarczny und des Venäsectionsblutes zusammen, da Folwarczny so geringe Mengen zur Uutersuchung hatte, dass das Fehlen irgend eines Bestandtheiles nicht wunderbar erscheint und das Blut doch immer von Einem Fall abstammte, so wurde in 4 Untersuchungen gefunden: 1) Glutin 2mal; 2) Ameisensäure und Milchsäure in allen Fällen; 3) Essigsäure einmal (nur in 2 Fällen untersucht); 4) Leucin ist in 2 Fällen angegeben, Tyrosin in einem; 5) Harnsäure in 3 Fällen; 6) Hypoxanthin in allen Fällen, in einem jedoch zweifelhaft (Folwarczny) <sup>3)</sup>). Kann man nun bei manchen physiologischen Untersuchungen zweifeln, wie weit negativen Resultaten eine Beweiskraft zuzuschreiben ist, da man dabei doch nie alle Bedingungen des Versuches genau in seiner Gewalt hat, so ist das meiner Ansicht nach bei chemischen Untersuchungen nur erlaubt, wenn man begründete Bedenken gegen die Methode oder die Fähigkeit des Untersuchers hat. Vollends unzweifelhaft ist das Resultat, wenn derselbe Beobachter in dem gleichartigen Untersuchungsmaterial und nach

<sup>1)</sup> Verhandl. d. Würzburg. phys.-med. Gesellsch. Bd. II. S. 321 u. Bd. VII. S. 123.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv. Bd. XXV. S. 142.

<sup>3)</sup> Die Arbeit von Folwarczny war mir leider im Original nicht zugänglich. Scherer drückt in seinem Referat darüber (Canstatt's Jahresbericht. 1858. II. 66) seinen Zweifel durch ein zugesetztes (?) Xanthin aus, Mosler bezeichnet die Angabe gleichfalls als sehr problematisch.

derselben Methode einen Körper einmal findet und einmal nicht, wie z. B. Scherer beim Glutin. Während man in der Nervenphysiologie vielfach befriedigt zu sein scheint, wenn der Erfolg in der Mehrzahl der Fälle, etwa  $\frac{2}{3}$  bei einer genügend grossen Zahl von Einzelnbeobachtungen eintritt, wird hier die Beweiskraft eines negativen Ergebnisses nur durch eine sehr grosse Zahl positiver aufgehoben; wäre das Glutin z. B. unter 100 Fällen 99mal gefunden, so würde ich allerdings nicht anstehen, dasselbe als wesentlichen Bestandtheil, d. h. als zur Constitution des leukämischen Blutes als solchen gehörig zu betrachten, wenn es aber in 4 Untersuchungen 2mal gefunden ist, so ist man dazu in der That nicht berechtigt.

Als constant vorkommend (die inconstanten scheide ich von der weiteren Betrachtung aus), kann man immer unter der vorläufigen Annahme, dass die Angaben wirklich beweisend sind, nur Milchsäure, Ameisensäure und vielleicht auch Hypoxanthin bezeichnen.

Was die Milchsäure anlangt, deren Vorkommen ich als durch die Untersuchungen festgestellt ansehe, wiewohl Verwechslungen mit Glycerinphosphorsäure nicht ausgeschlossen sind, so steht es sehr dahin, ob sie als abnormer Bestandtheil anzusehen ist; in verschiedenen Lehrbüchern der physiologischen Chemie ist sie geradezu als normal angeführt.

Das Vorkommen von Ameisensäure ist nicht wunderbar und hat eigentlich alles Interesse verloren, seit man weiss, dass bei der Coagulation des Hämoglobin Ameisensäure entsteht, mindestens so lange, als die quantitativen Verhältnisse nicht bekannt sind. Das Vorkommen der Ameisensäure kann also gleichfalls nicht als charakteristisch für das leukämische Blut angesehen werden. Was den Nachweis derselben betrifft, so entspricht er in den meisten Fällen wissenschaftlichen Anforderungen. Nur in dem zweiten Fall von Scherer kann ich ihn nicht als genügend anerkennen. Scherer erschliesst hier die Gegenwart von Ameisensäure aus der Schwärzung, die beim Erhitzen des alkoholischen Auszuges des Blutrückstandes mit  $\text{AgONO}_3$  entstand. Ich erlaube mir zu grösserer Sicherheit noch wörtlich zu citiren (l. c. S. 125) „die von dem Leucin abgegossene weingeistige Lösung reducirt salpetersaure Silberoxydlösung beim Erhitzen, wodurch ein Gehalt von Ameisensäure erkannt wurde.“

Der grösste Theil des zugesetzten Silbersalzes wurde aber als Chlorsilber in Salpetersäure unlöslich abgeschieden.“ Es dürfte schwer halten, einen alkoholischen Auszug aus dem Abdampfungsrückstande eines wässrigen Auszuges irgend eines thierischen Gewebes (Knochen vielleicht ausgenommen), zu finden, der beim Erhitzen mit Silberlösung nicht geschwärzt wird. — Die Reduction von Silberoxyd entscheidet doch eben nichts Anderes als die Gegenwart eines der unzähligen bekannten und unbekannten, Silbersalze reducirenden organischen Körper. Dass dieselbe gerade Ameisensäure ist, kann man erst schliessen, wenn der Körper flüchtig und sauer ist und nach der Darstellungsmethode kein flüchtiger, nicht an Basen bindbarer Körper in der zu prüfenden Flüssigkeit enthalten sein kann; man kann es schliessen, wenn man die Flüssigkeit nicht allein durch Destillation mit einer Säure gewonnen, sondern auch das Destillat nach dem Absättigen mit kohlensaurem Natron zur Entfernung indifferenter flüchtiger, Silberoxyd reducirender Stoffe, die unzweifelhaft vielfach im thierischen Organismus vorkommen, völlig zur Trockne gedampft hat. Leider wird das Letztere auch sonst vielfach vernachlässigt. —

Was endlich das Hypoxanthin betrifft, so steht es wohl fest, dass dasselbe im normalen Blut nicht vorkommt (ich komme darauf später zurück), leider kann ich aber den Nachweis desselben nirgends als genügend anerkennen. Von Scherer und Folwareczny konnte er noch nicht genügend geführt werden, da ihre Untersuchungen vor die Arbeit von Strecke fallen, durch die ein Wiedererkennen des Sarkin überhaupt erst möglich geworden ist; aber auch von Körner ist der Nachweis nicht hinreichend geführt. Es gilt hier genau dasselbe, was ich schon oben beim Harn angeführt habe. Auch hier wird nur festgestellt, dass der Körper ein gelbliches Pulver bildete, welches sich in Ammoniak löste und die Reaction mit  $\text{NO}_3$  und  $\text{NaO}$  gab. Das thut aber Alles Xanthin auch und Körner hat gar keinen Versuch gemacht, es vom Xanthin zu unterscheiden, während man bei der ausserordentlichen Aehnlichkeit beider die aller positivsten und stringesten Beweise fordern muss. Die Möglichkeit des Hypoxanthinnachweises beginnt bei kleinen Mengen meiner Ansicht nach erst mit der Darstellung des salpetersauren Silbersalzes. Wo diese nicht ausgeführt ist, kann man auch die Gegenwart von Sarkin nicht behaupten. Bei dieser

Sachlage hielt ich erneute Blutuntersuchungen für dringend geboten und säumte nicht, sie in diesem mir zugänglichen Falle auszuführen.

420 Cem. Blut wurden 24 Stunden p. m. aus dem Herzen und den grossen Gefässen entnommen. Das Fibrin war theilweise schon in theils stark gefärbten, theils fast farblosen Klumpen geronnen, das Blut hatte das oft beschriebene schmutzig-grauröthliche Ansehen und reagirte alkalisch. Die Coagula wurden zerrieben und das Blut nach Wasserzusatz coagulirt. Beim Coaguliren wurde die Reaction schwach sauer, das Filtrat war völlig klar, nicht opalisirend, frei von Eiweiss. Das Coagulum wurde nochmals ausgewaschen und ausgepresst, die vereinigten Filtrate zuerst über freiem Feuer, dann auf dem Wasserbade eingedampft, die syrupöse Flüssigkeit der Ruhe überlassen. Nach 24 Stunden war sie zu einer ziemlich festen Gallerte erstarrt, sodass dadurch schon die Gegenwart von Glutin wahrscheinlich erschien. Krystalle oder überhaupt feste Körper setzten sich aus derselben bei mehrtägigem Stehen nicht ab. Die Gallerte wurde durch Erwärmen unter Zusatz von etwas Wasser wieder gelöst, in eine grosse Schale gebracht und mit Alkohol ausgekocht, dann einige Zeit stehen gelassen und nach dem Erkalten der alkoholische Auszug von den ausgefällten zähen klebrigen Flocken abfiltrirt. Das Filtrat war nahezu, jedoch nicht völlig klar. Der durch den Alkoholzusatz entstandene reichliche Niederschlag wurde mit Alkohol gewaschen, ausgepresst, getrocknet und dann mit kaltem Wasser übergossen. Er quoll darin, wiewohl nicht ganz vollständig, auf, löste sich aber auch zum Theil. Auch das Verhalten gegen Reagentien zeigte, dass es mindestens nicht reiner Leim war. Die durch Erwärmen erhaltene leicht getrübte Lösung gab mit Gerbsäure, sowie mit Quecksilberchlorid allerdings einen starken Niederschlag und blieb bei Zusatz von Essigsäure klar, aber sie gab auch eine Trübung mit Essigsäure und Ferrocyanikalium und einen starken Niederschlag mit Bleiessig (theilweise wohl Chlorblei). Da Leim durch Bleiessig nicht gefällt wird, fällt ich die heiss bewirkte, dann stark verdünnte Lösung damit, so lange noch ein Niederschlag entstand, entbleite das Filtrat und dampfte ein. Die stark concentrirte Flüssigkeit erstarrte beim Erkalten zu einer hellgelben durchsichtigen Gallerte, die sich jedoch in kaltem Wasser bei längerer Berührung damit löste. Es hing dieses möglicherweise von der Gegenwart der

Essigsäure ab, welche ja auß dem überschüssigen essigsauren Bleioxyd frei werden musste und nicht völlig abgedampft sein mochte. In der That verhält sich eine mit Bleiessig versetzte und dann entbleite Leimlösung ähnlich. Die Lösung dieser Gallerte nun würde durch Essigsäure und Ferrocyanikalium nicht mehr, durch Bleiessig noch leicht getrübt, gab aber, wie vorher, eine starke Fällung mit Gerbsäure und Quecksilberchlorid. — Eine endgültige Entscheidung darüber, ob es sich um Gluten handelte, hoffte ich durch das Studium der Zersetzungspredicte namentlich durch die Einwirkung der Schwefelsäure zu erhalten, durch welche bekanntlich nur aus Knochenleim Glycocol entsteht. Leider lieferten meine Versuche in dieser Richtung kein positives Resultat: ich erhielt nur Leucin in zweifelhaften Spuren und kein Glycocol. Ich will dabei bemerken, dass ich nach demselben Verfahren, welches ich dieses Mal anwendete, früher aus Leucin relativ beträchtliche Quantitäten reines Glycocol erhalten habe: über 3½ pCt. (aus 60 Grm. Leim 2 Grm.) Zu meinem grossen Bedauern fiel mir ein anderes wichtiges Hülfsmittel zur Erkennung des Leims die Circularpolarisation erst ein, als ich mein Material bereits zur Zersetzung mit Schwefelsäure verbraucht hatte. —

Der alkoholische Auszug wurde zur Syrupsdicke eingedampft und einige Tage der Ruhe überlassen. Auch dabei fand keine krystallinische Ausscheidung statt. Der Rückstand löste sich leicht in Wasser und die Lösung trühte sich bei Alkoholzusatz nicht, der Leim war also wenigstens nahezu vollständig entfernt. Um nun zunächst über die Gegenwart von Hypoxanthin eine Entscheidung zu erlangen, um das es mir am meisten zu thun war, verdünnte ich die wässrige Lösung, übersättigte stark mit Ammoniak, filtrirte und fällte mit salpetersaurem Silberoxyd. Es entstand ein flockig-gelatinöser Niederschlag in nicht gerade beträchtlicher Menge. Die Flüssigkeit wurde filtrirt und das Filtrat sofort mit verdünnter Schwefelsäure bis zur stark sauren Reaction versetzt, wobei der geringe Ueberschuss des zugesetzten Silbers als Chlorsilber ausfiel, und dann zur Untersuchung auf flüchtige Säuren destillirt.

Den Silberniederschlag behandelte ich nach dem Auswaschen in derselben Weise, wie ich es beim Harn beschrieben habe: zersetzte mit HS, dampfte das Filtrat vom Schwefelsilber zur Trockne. Das zurückbleibende schwach grau-gelbliche Pulver löste

sich bis auf unbedeutende Spuren in verdünnter Schwefelsäure (1 : 30) und auch beim Uebersättigen dieser Lösung mit Ammoniak entstand kein Niederschlag: Harnsäure war somit nicht nachzuweisen. Die ammoniakalische Flüssigkeit wurde dann wieder mit Silberlösung gefällt und der Niederschlag nach dem Auswaschen in Salpetersäure von 1,1 spec. Gew. heiss gelöst; beim Erkalten schlug sich die salpetersaure Silberverbindung völlig weiss und rein in den charakteristischen mikroskopischen Krystallen des salpetersauren Hypoxanthinsilberoxyd nieder. Nach 12ständigem Stehen wurden die ausgeschiedenen Massen auf einem mit Salpetersäure extrahirten, getrockneten Filter gesammelt, gewaschen, bei 100° getrocknet und gewogen. Ich erhielt:

0,0676 salpetersaures Sarkinsilberoxyd, entsprechend 0,0300 Sarkin = 0,071 pro mille. Nachträglich überzeugte ich mich genau in der für den Urin angegebenen Weise, dass ich es mit Sarkin zu thun hatte. Die vom salpetersauren Sarkinsilberoxyd abfiltrte Lösung gab beim Uebersättigen mit Ammoniak eine sehr geringe Menge eines gelatinösen Niederschlages, der nicht näher untersucht wurde; vielleicht Xanthinsilberoxyd.

Es bleibt nun noch übrig von den flüchtigen Säuren und der Milchsäure zu sprechen. Die oben erwähnte saure Flüssigkeit wurde der Destillation unterworfen und das saure Destillat mit kohlensaurem Natron zur Trockne gedampft, mit absolutem Alkohol extrahirt, wieder zur Trockne verdunstet, der Rückstand in Wasser gelöst. Die Lösung gab mit  $\text{AgONO}_3$  und einer Spur Schwefelsäure eine äusserst starke Silberreduction beim Erwärmen; beim Ansäuern roch sie stark nach Essigsäure. In der That war auch der Nachweis derselben durch Eisenchlorid nach Entfernung der Ameisensäure<sup>1)</sup> leicht zu führen. —

Ich bin hier genöthigt, wiederum eine Anmerkung zu machen, den Nachweis der Essigsäure bei gleichzeitiger Gegenwart von Ameisensäure im Allgemeinen betreffend. Ich ziehe hierbei zum Absättigen der überschüssigen Schwefelsäure und Ausfällen des gelösten Quecksilbers den kohlensauren Baryt dem kohlensauren Kalk vor und zwar aus dem Grunde, weil jede Gypslösung aus reinem krystallirten Gyps so gut, wie aus künstlich dargestelltem, mit

<sup>1)</sup> Hoppe, Handbuch etc. 2. Aufl. S. 77.

einigen Tropfen Eisenchlorid versetzt, sich, wie ich gefunden habe, beim Kochen trübt und einen Niederschlag von basisch schwefelsaurem Eisenoxyd fallen lässt. Es könnte dieses Verhalten zur fälschlichen Annahme von Essigsäure verleiten, wenngleich als wesentlich unterscheidend immer noch bleibt, dass die Flüssigkeit, falls Essigsäure vorhanden ist, sich bei Zusatz von Eisenchlorid in der Kälte roth färbt, wenn diese nicht vorhanden, farblos oder schwach gelblich bleibt und auch die Farbe des beim Erhitzen entstehenden Niederschlages eine etwas verschiedene ist (bei Gegenwart von Essigsäure mehr roth, ohne dieselbe gelblich). Besser ist aber immerhin, statt des kohlensauren Kalks den kohlensauren Baryt anzuwenden; nur muss man dafür sorgen, dass er völlig rein ist und namentlich keine Spur von dem zur Darstellung angewandten und ausserordentlich hartnäckig anhaftenden kohlensauren Natron enthält. Die Flüssigkeit bleibt dann bei Zusatz von Eisenchlorid falls keine Essigsäure vorhanden ist, unverändert, beim Kochen färbt sie sich, wie jede sehr verdünnte Eisenchloridlösung dunkelroth, ohne jedoch einen Niederschlag zu bilden; ist Essigsäure vorhanden, so färbt sie sich in der Kälte roth und gibt beim Erhitzen einen flockigen, röthlichen Niederschlag. Um eine vollständige Absättigung der Schwefelsäure zu erreichen, muss man mehrere Minuten hindurch mit Ueberschuss von kohlensaurem Baryt erwärmen. Man filtrire erst nach völligem Erkalten, da sich sonst das Filtrat regelmässig trübt; es ist zwar meistens auch etwas trüb, selbst wenn man diese Vorsicht beobachtet, lässt sich aber durch nochmaliges Filtriren hinreichend klären. Die Trübung röhrt von der Ausscheidung einer Quecksilberverbindung her (welcher?) und auch das völlig klare Filtrat ist nicht ganz frei von Quecksilber: es schwärzt sich durch HS. Die geringen Spuren desselben stören jedoch die Reaction in keiner Weise. Durch  $\text{CaOOC}_2$  wird das Quecksilber ebensowenig vollständig entfernt. —

Was übrigens die Trübung der Gypslösung beim Kochen nach Zusatz von  $\text{Fe}_2\text{Cl}_3$  betrifft, so geben andere Kalksalze diese Reaction natürlich nicht, d. h. wenn sie, sowohl wie das Eisenchlorid frei sind von jeder Spur von Schwefelsäure, was nicht ganz leicht zu erreichen ist. Andere schwefelsauren Salze verhalten sich verschieden. Einige geben stets einen Niederschlag beim Erwärmen, unabhängig von der Concentration der Lösung, z. B. schwefelsaures Zink-

oxyd, bei anderen ist ein gewisser Grad der Verdünnung erforderlich z. B. bei schwefelsaurer Magnesia.

Nach dieser Abschweifung kehre ich zu meinem Gegenstand zurück. Die bei der Destillation zurückbleibende stark saure Flüssigkeit wurde wiederholt mit Aether unter Alkoholzusatz geschüttelt, der Aether abdestillirt, der Rückstand mit kaltem Wasser behandelt, filtrirt. Die stark saure Flüssigkeit mit kohlensaurem Zinkoxyd gekocht, filtrirt, eingedampft. Es blieb ein dicker, syrupartiger Rückstand, der beim Zusatz von etwas Alkohol und Umrühren in toto zu einem Krystallbrei erstarrte. Die Krystalle erschienen unter dem Mikroskop ähnlich dem milchsauren Zinkoxyd, jedoch schlecht ausgebildet. Die abgepresste Zinkverbindung wurde in Wasser gelöst, die Lösung durch Thierkohle entfärbt und durch HS zersetzt, das Filtrat eingedampft, der Rückstand mit Aether extrahirt. Beim Verdunsten des ätherischen Auszuges bei gelinder Wärme hinterblieb eine gelblich gefärbte, syrupöse, äusserst sauer schmeckende, geruchlose Flüssigkeit, — Eigenschaften die der Milchsäure zu kommen. Ein Theil derselben an Zink gebunden, lieferte nur die bekannten Krystalle des milchsauren Zinkoxyd, denen jedoch reichlich Büschel äusserst feiner Nadeln beigemischt waren, welche offenbar eine andere Verbindung darstellten. Nach der Darstellung der Milchsäure musste derselben die im leukämischen Blut reichlich zu erwartende Glycerinphosphorsäure beigemischt sein. Ob das Zinksalz derselben in Büscheln krystallisiert, ist mir nicht bekannt, jedoch gelang es mir in der That beim Verbrennen einer Probe der syrupösen Säure mit reinem  $\text{NaO}\text{CO}_2$  und Salpeter in der Schmelze Phosphorsäure durch molybdänsaures Ammoniak nachzuweisen und aus dem gelben Niederschlag nach dem Auswaschen und Lösen in Ammoniak durch Zusatz von Salmiak und schwefelsaurer Magnesia phosphorsaure Ammonmagnesia in den bekannten Krystallen zu erhalten. Vor dem Verwaschen war keine Phosphorsäure nachweisbar.

Als sicher gefunden kann ich demnach bezeichnen: einen dem Knochenleim sehr nahestehenden, vielleicht mit ihm identischen Stoff, Hypoxanthin, Ameisensäure, Essigsäure, Milchsäure und eine phosphorhaltige organische Säure, wahrscheinlich Glycerinphosphorsäure.

Am wichtigsten sind von diesen Stoffen ohne Zweifel das Glutin

und das Hypoxanthin, da von ihnen am ehesten feststeht, dass sie im normalen Blut nicht vorkommen. Mir fehlte die Gelegenheit normales menschliches Blut in hinreichender Quantität zu untersuchen. In Rinderblut konnte ich keine Spur davon finden.

Was das Hypoxanthin betrifft, so führte Scherer in der Sitzung der physikalisch-medicinischen Gesellschaft vom 26. Juli 1851<sup>1)</sup> an, dass Gerhard diesen Stoff im Rinderblut gefunden habe; eine nähere Angabe darüber ist mir nicht bekannt. Ich habe aus Rinderblut nur geradezu verschwindend kleine Mengen eines flockigen in Ammoniak unlöslichen Silberniederschlages erhalten. Wenn also Spuren von Hypoxanthin in demselben vorkommen, so sind sie jedenfalls äusserst gering. Eine andere Frage ist aber, ob Glutin und Hypoxanthin nicht auch bei anderen Krankheiten im Blut getroffen werden. Ich habe bis jetzt diese Controlversuche nicht ausgeführt, gedenke aber diese Lücke noch auszufüllen.

Das Vorkommen von Glutin weist vielleicht auch von chemischer Seite auf den Zusammenhang mit dem Knochengewebe hin, dessen Beziehungen zu den farblosen Blutelementen von Neumann neuerdings festgestellt sind. Kühne gibt zwar an, (Lehrbuch S. 249 u. 411), dass Scherer auch im ausgepressten Milzsaft bei einem Leukämischen Glutin gefunden habe, ich habe diese Angabe aber vergeblich gesucht. Nach Seite 411 soll Scherer auch im Harn bei Leukämischen ungewöhnlich grosse Mengen von Hypoxanthin gefunden haben; dieselbe Angabe findet sich in dem Referat von H. Meissner in Schmidt's Jahrbüchern Bd. 142. S. 167. Es ist mir nicht gelungen, die Angaben von Scherer hierüber aufzufinden. Meines Wissens hat Scherer nur in den beiden erwähnten Fällen die Untersuchung des Blutes gemacht resp. publicirt und in diesen ist weder von der Untersuchung des Milzsaftes noch des Harns die Rede. — Die Untersuchung des Knochenmarkes ist bereits als Anhang zu einer Arbeit des Herrn Prof. Neumann veröffentlicht.

---

Fragen wir nun, welches Resultat sich aus den chemischen Untersuchungen für die Pathologie der Leukämie ergibt, so möchte ich auf Grund derselben, sowie früherer Untersuchungen folgende Sätze aufstellen:

<sup>1)</sup> Verhandlungen etc. Bd. II. S. 299.

1) Die relative Vermehrung der Harnsäure ist ein constantes Symptom der lienalen Leukämie, sie hängt nicht von Begleiterscheinungen ab:

2) Die Deutung der Harnsäurevermehrung als Folge einer unvollständigen Oxydation erscheint für die Leukämie nicht begründet und wird durch die experimentellen Ergebnisse von Senator, Naunyn und Riess zweifelhaft gemacht.

3) Unzweifelhafte abnorme Zwischenstufen in der Bildung der Endproducte des thierischen Stoffwechsels, die sich nicht aus der Ueberschwemmung des Blutes durch Milzbestandtheile ableiten lassen, sind bis jetzt weder im Blut noch im Urin gefunden.

4) Es kommt im normalen Urin so gut, wie im leukämischen ein hypoxanthinähnlicher Stoff vor, der folglich für die Leukämie nicht zu verwerthen. Die Schlussfolgerungen, die Mosler und Jacobasch auf das Vorkommen resp. Fehlen von Hypoxanthin begründet haben, lassen sich nicht aufrecht erhalten.

5) Es ist denkbar, dass es nicht 2, sondern 3 Formen der Leukämie gibt: die eine mit vorwiegender Beteiligung der Lymphdrüsen, die andere der Milz, die dritte des Knochengewebes. Die Beobachtungen, nach denen das Glutin im leukämischen Blut fehlte, würden sich so ungezwungen erklären.

---

Vorstehende Untersuchungen sind grösstentheils im Laboratorium der hiesigen medicinischen Klinik ausgeführt.

---

## XII.

### Ueber vasomotorische Psychoneurosen.

Von Hubert Reich,  
Assistenzarzt an der Grossh. Badischen Irrenanstalt in Illenau.

---

Den vasomotorischen Erscheinungen, welche in Begleitung verschiedenartiger Neurosen auftreten, wurde erst in den letzten Jahren grössere Aufmerksamkeit zugewendet und ihre Bedeutung für die Nervenpathologie mehr und mehr erkannt. Durch eine Reihe von