

XVII.

Ueber das Vorkommen der Harnsäure in verschiedenen thierischen Organen, ihr Verhalten bei Leukämie, und die Frage ihrer Entstehung aus den Stickstoffbasen.

Von Dr. M. Stadthagen, prakt. Arzt in Berlin.

(Aus der chemischen Abtheilung des physiologischen Instituts zu Berlin.)

Wie bekannt, hatte Zalesky 1866 Versuche veröffentlicht, aus denen hervorging, dass bei Hühnern und Gänsen nach Unterbindung der Ureteren harnsaure Salze in die Körpergewebe abgelagert würden. Den Parallelversuch, die Exstirpation der Nieren, hatte er an Schlangen ausgeführt; es hatte nach dieser Operation keinerlei Infiltration der Gewebe sich bemerkbar gemacht. Aus diesen Versuchen zog Zaleski den Schluss, dass bei den genannten Thierarten die Niere, wo nicht die ausschliessliche, so doch die hauptsächlichste Bildungsstätte der Harnsäure wäre¹⁾. Die Nachuntersuchungen verschiedener Forscher, wie Meissner, Chrzonszczewski und Pawlinoff waren dieser Ansicht Zalesky's wenig günstig; und Schröder legte in einer 1880 publicirten Arbeit in überzeugender Weise dar, dass bei Vögeln und Schlangen auch ausserhalb der Nieren eine Bildung von Harnsäure möglich sei²⁾). Inzwischen war durch Stoffwechselversuche von Knieriem, Cech und Salkowski, H. Meyer, M. Jaffé und Schröder festgestellt worden, dass Amidosäuren, Harnstoff, sowie kohlensaures Ammoniak im Organismus des Huhns in Harnsäure umgewandelt werden. Hiermit war eine Bildung der Harnsäure auf synthetischem Wege bewiesen, wenn auch daneben eine andere Entstehungsart nicht ausgeschlossen schien.

¹⁾ Zalesky, Untersuchungen über den urämischen Prozess. Tübingen 1866.

²⁾ Arch. f. Anat. u. Phys. Phys. Abth. 1880. S. 113 u. ff.

Während von den übrigen Autoren nur im Allgemeinen über die Frage des intra- oder extrarenalen Ursprungs der Harnsäure verhandelt worden war, hatte Meissner¹⁾ bereits die Leber des Huhns als die hauptsächlichste Bildungsstätte dieser Säure bezeichnet. Er that dies auf Grund der Beobachtung, dass im Lebergewebe die Harnsäure sich stets in weit beträchtlicherer Quantität als in allen anderen Organen vorfand. Aber erst Minkowsky²⁾ gelang es, den experimentellen Nachweis für die Beteiligung der Leber an der Harnsäurebildung zu führen. Er zeigte durch eine Reihe schöner Versuche, dass die Umwandlung der eingeführten Amidosäuren in Harnsäure nur bei erhaltener Leberfunction geschieht; dass dagegen bei entleberten Gänzen der Stickstoff der genannten Verbindungen als NH₃ in den Excrementen wiedererschien. Diese Abspaltung von Ammoniak geht nach der Ansicht von Minkowsky in allen Fällen der Bildung von Harnsäure voraus; sie kann, wenn man von den Amidosäuren ausgeht, ziemlich direct gedacht werden; aus dem Eiweiss aber werden zunächst mehr oder weniger complicirte N-haltige Zersetzungspredkte entstehen.

Nach diesen Versuchen ist nicht zu bezweifeln, dass die Leber bei der Bildung der Harnsäure sehr wesentlich betheiligt ist, wenn auch der Schluss, den Minkowsky zog, dass diese Synthese des Ammoniaks zu Harnsäure in der Leber geschieht, nicht ohne Weiteres zulässig ist. Denn es bliebe ja denkbar, dass die Leber aus dem NH₃ nur Vorstufen aufbaut, deren definitive Umwandlung zu Harnsäure erst in anderen Organen, speciell der Niere, zu geschehen brauchte. Dem sei aber, wie ihm wolle. Jedenfalls entsteht nach dem Gesagten die Harnsäure bei den genannten Thierarten auf synthetischem Wege, und es besteht ein fundamentaler Unterschied zwischen ihrer Bedeutung bei Vögeln und Reptilien einerseits und Säugethieren andererseits. Dieselben Substanzen, welche für den Organismus Ersterer Vorstufen der Harnsäure sind, stellen für die Letzteren Vorstufen des Harnstoffs dar. — Eine Uebertragung der angeführten Erfahrungen von den Vögeln auf andere höhere Thierklassen ist daher nicht ohne Weiteres zulässig.

¹⁾ Zeitschr. f. rat. Med. Bd. 31. S. 144.

²⁾ Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 21. S. 80 u. ff.

Von directen vivisectorischen Versuchen, welche den Zweck hatten, den Anteil der verschiedenen Organe an der Harnsäurebildung bei Säugetieren zu ermitteln, sind zunächst nur die von Strahl und Lieberkühn an Hunden und Katzen ausgeführten Nierenextirpationen bekannt geworden. Im Blute dieser letzteren Thierart konnten nach der Operation geringe Mengen Harnsäure durch die Murexidreaction nachgewiesen werden. Ein keineswegs eindeutiges Resultat. Dagegen sind Experimente, welche die Ausschaltung anderer Organe bezwecken, von so raschem Tode der Thiere gefolgt, dass dieser Weg der Untersuchung bisher wenig aussichtsvoll für die Lösung der Frage erscheint. Ebensowenig vermochten die Resultate, welche Abeles¹⁾) bei der Durchblutung überlebender Nieren erhielt; irgend welches Licht auf die vorliegende Frage zu werfen. Denn nie gelang es ihm in dem Secret, welches er bei seinen Versuchen aus der Niere erhielt, Harnsäure nachzuweisen. Wir sind deshalb zunächst auf physiologische und pathologische Beobachtungen angewiesen, für welche der Mensch deshalb das geeignete Object bildet, weil er mehr Harnsäure als die Mehrzahl der leicht zugänglichen Säugetierarten ausscheidet. Unter den klinischen Thatsachen werden besonders die Harnsäureinfiltrationen der Gewebe, wie sie bei der Gicht allgemein bekannt sind, von einzelnen Autoren als Zeugen für den extrarenalen Ursprung der Harnsäure in das Treffen geführt. Ich will die Bedeutung dieses Arguments nicht unterschätzen, aber der Beweis ist jedenfalls kein zwingender. Es ist a priori weniger wahrscheinlich, dass die Harnsäuredepots, die wir in den Sehnen, Knorpeln und Gelenkbändern antreffen, an den Fundorten auch entstanden, als dass sie von entfernten Organen durch das Blut dorthin transportirt worden sind, und es ist nicht ausgeschlossen, dass dieses „entfernte Organ“ die Niere sei. — Zur Stütze dieser Annahme einer harnsäurebildenden Function der Niere liesse sich besonders eine weit verbreitete Angabe aus dem Gebiete der Nierenpathologie verwerthen. Nach den übereinstimmenden Resultaten der Analysen von Frerichs²⁾), Bartels³⁾), Flei-

¹⁾ Wiener Akad. Sitzungsber. Bd. 87. S. 187.

²⁾ Die Bright'sche Nierenkrankheit. 1851. S. 173.

³⁾ Handbuch d. Krankh. d. Harnapparats. 1875. 1. Hälfte. S. 407.

scher¹⁾ u. A. ist die Menge der Harnsäure im Urin bei der grossen Mehrzahl der Fälle von Nierenschrumpfung wesentlich gegen die Norm vermindert; ja die Harnsäure kann selbst ganz fehlen, — und zwar kann dies, wie Fleischer hervorhebt, sogar bei Schrumpfnieren mit reichlicher Harnsecretion geschehen. — Es ist klar, dass es sich bei diesen Zuständen nicht etwa um Hindernisse bei der Ausscheidung handelt; denn die Harnsäure müsste sonst im Körper angehäuft werden. Wenn daher die Thatsache in der oben aufgeführten Allgemeinheit richtig wäre, so würde sie jedenfalls der Deutung Raum geben, dass mit der Abnahme des Nierenparenchyms auch die Harnsäurebildung abnimmt bzw. aufhört. Es schien mir daher von Interesse, zunächst die Thatsache selbst einer Prüfung zu unterziehen. Bei allen Analysen, auf welche die oben citirte Angabe basirt ist, wurde die Ausfüllung der Harnsäure durch Salzsäure bewirkt. Wir wissen nun aus den Versuchen von E. Salkowski²⁾, Maly und Hofmann³⁾ wie unvollkommene Resultate dieses Verfahren bei gewissen Harnen liefert. Es war a priori daher nicht ausgeschlossen, dass die citirte Behauptung von der Abnahme bzw. dem Fehlen der Harnsäure ein durch die Unzulänglichkeit der Methode veranlasster Irrthum war. Dies ist in der That der Fall. Aus den diluirten Harnen, wie sie bei Nierenschrumpfung fast ausnahmslos vorkommen, fällt allerdings die Salzsäure — auch bei tagelangem Stehenlassen — nur äusserst geringe Mengen von Harnsäure, bisweilen selbst gar keine. Aber in dem salzauren Harnfiltrat gelingt es dann immer durch die Salkowski'sche Silbermethode relativ beträchtliche Mengen der Säure nachzuweisen. Ich habe mich hiervon in einer sehr grossen Anzahl von Fällen überzeugt. Es war nicht selten, dass aus 100 ccm des salzauren Filtrats 0,01—0,015 g. Harnsäure sich darstellen liessen und selbst grössere Fehler wurden beobachtet. Ich unterlasse es, einzelne Beispiele aufzuführen; aber es ist klar, wie beträchtlich bei der reichlichen Harnproduction der Nephritiker der Gesammtfehler werden muss. Bei richtiger Ausführung der Bestimmungen

¹⁾ D. Archiv f. klin. Med. Bd. 29. S. 129 u. ff.

²⁾ Pflüger's Arch. Bd. 5. S. 210.

³⁾ Ebenda. Bd. 6. S. 201.

(Salkowski's Verfahren) zeigt die Harnsäure im Harn dieser Kranken kein anderes Verhalten wie bei dünnen Harnen anderer (auch gesunder) Individuen. Sie nimmt mit der Menge des Harnstoffs absolut wie auch etwas im Verhältniss zu Letzterem ab. Durchschnittliche Tageswerthe von 0,3—0,5 g und Verhältniszahlen von 1:80—60 werden nicht selten gefunden, aber auch höhere Zahlen bei reichlicherem Stoffumsatz beobachtet. — Sonach berechtigt nichts zu der Annahme, dass die Production der Harnsäure bei Nephritikern leide, wenigstens nicht in Folge der Nierenerkrankung; dass zeitweise eine Retention stattfinden mag, soll nicht bestritten werden.

Bei den zweideutigen Resultaten derartiger Versuche gewinnen die Angaben über das Vorkommen von Harnsäure in normalen (oder doch nicht gichtischen) Organen für die Frage nach dem Ursprung derselben erhöhtes Interesse. Die positiven Funde, welche in grösserer Anzahl vorliegen, sind allerdings geeignet ein schweres Gewicht in die Wagschale zu legen zu Gunsten der Annahme einer Bildung der Säure in den Geweben und ausserhalb der Nieren. So ist — abgesehen vom Blut und pathologischen Flüssigkeiten — Harnsäure nachgewiesen in den Lebern und Lungen, Gehirn und Pankreas verschiedener Thierarten und des Menschen von Scherer¹⁾, v. Gorup²⁾, Cloëtta³⁾, Grübler⁴⁾, Meissner⁵⁾ und Stockvis⁶⁾. Neukomm⁷⁾ fand in dem Muskelgewebe des Pectoralis und Serratus anticus eines an Typhus verstorbenen 19jährigen Mädchens Harnsäure und konnte dieselbe auch aus dem Herzen einer an Syphiliscachexie gestorbenen Weibsperson darstellen. Bei all diesen Funden handelt es sich immer nur um sehr geringe Mengen, und der Nachweis der Identität stützt sich daher immer nur auf die Fällbarkeit durch Salzsäure, die Murexidreaction und bisweilen die

¹⁾ Archiv f. pathol. Anat. Bd. 10. S. 230 u. ff. und Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 73. S. 328.

²⁾ Ebenda. Bd. 98. S. 1.

³⁾ Ebenda. Bd. 99. S. 304.

⁴⁾ Arb. aus der phys. Anstalt in Leipzig. 1876. S. 51.

⁵⁾ Zeitschr. f. rat. Med. Bd. 31. S. 157.

⁶⁾ Arch. f. d. holländ. Beiträge zur Natur- und Heilkunde. Bd. 2. S. 260.

⁷⁾ Cit. in Ebstein, Die Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1882. S. 97.

Krystallform. Auffallender Weise ist in den für die Untersuchung scheinbar günstigsten Objecten — den Organen Leukämischer — nur einem einzigen Untersucher, Scherer, der Nachweis der Harnsäure bisher gelungen. Nachuntersuchungen schienen mir daher um so wünschenswerther, als die Mehrzahl der Angaben aus Zeiten stammt, in welchen die Reactionen zur Unterscheidung der einzelnen Glieder der sogen. Xanthinreihe von einander noch nicht genau studirt waren. Wenn ich auch keineswegs bezweifle, dass eine typische Murexidreaction die Anwesenheit der Harnsäure beweist, so ist mir doch aus eigenen Irrthümern bekannt, wie leicht insbesondere Xanthin unter gewissen Umständen zu Verwechslungen Anlass geben kann. Bekanntlich hinterlässt Letzteres beim Abdampfen mit Salpetersäure einen gelben Rückstand, der durch Kalilauge roth gefärbt wird, eine Reaction, die wo sie deutlich ausfällt, nicht mit Murexid zu verwechseln ist. Haftet aber dem Xanthin eine Spur Chlor oder eines Chlorsalzes an, so erhält man bei dem eben erwähnten Verfahren einen weissen bis gelben Rückstand, der beim Trocknen meistens röthlich wird (Weidel'sche Reaction), mit Ammoniak befeuchtet, eine dunkelrosenrothe bis purpurne, mit Kalilauge eine blauviolette Farbe annimmt. Die Farben fallen etwas verschieden aus, je nachdem das Verhältniss zwischen Salpetersäure und Chlor sich ändert. Oft ist, wie gesagt, das Roth etwas dunkler als das des Murexids, im Ganzen aber ähnelt die gesammte Reaction der Harnsäureprobe zum Verwechseln. Es ist daher nöthig, bei jeder Probe sich sorgfältigst von der absoluten Chlorreinheit derselben zu überzeugen; eine Cautele, deren wenigstens in den citirten Angaben nirgends besonderer Erwähnung geschieht. Der Verdacht, dass eine Verunreinigung mit Chlorverbindungen zu Irrthümern Anlass gegeben haben könne, liegt um so näher, als wohl meist die angebliche Harnsäure durch Salzsäure oder Salmiak gefällt worden war. Diese Fällbarkeit durch Salzsäure ist nun zwar an sich schon ein Charakteristicum der Harnsäure im Gegensatz zu den hier in Frage kommenden stickstoffreichen Basen; indess giebt es Verhältnisse, unter denen Guanin und auch Xanthin nicht leicht in die Salzsäure hineingehen.

Diese Bedenken waren es im Wesentlichen, welche mich,

wie gesagt, zu einer neuen Prüfung der älteren Angaben über das Vorkommen der Harnsäure in menschlichen Organen veranlassten.

Als erstes Untersuchungsobject wählte ich Milz und Leber eines an lienaler Leukämie verstorbenen 33jährigen Mannes, welche ich durch die Güte des Herrn Prof. Senator und Dr. O. Israel erhielt. — Chemische Untersuchungen der leukämischen Milz sind bisher von Scherer¹⁾ in 2 Fällen, in je 1 Fall von Salomon²⁾, Salkowski³⁾, Landwehr und Bockendahl⁴⁾ gemacht und speciell auch auf die Aufsuchung von Harnsäure gerichtet worden. Salkowski und die beiden letztnannten Autoren haben ihre Untersuchungen auch auf die Leber ausgedehnt. Indess nur Scherer gelang in seinen beiden Fällen der Nachweis der Harnsäure, während alle andern Untersuchungen in Bezug auf dieselbe negativ ausfielen. Die Gründe, welche mich trotzdem zur Bevorzugung dieser Organe bestimmten, waren dieselben, welche wohl auch für die früheren Autoren maassgebend waren. Es ist bekannt, dass in der Leukämie die Harnsäureproduction oft enorm vermehrt ist, und dass Virchow, und nach ihm Ranke, gestützt auf diese Thatsache, in der Milz die Bildungsstätte der Säure vermutet haben. Andererseits beweisen die oben erwähnten Untersuchungen von Meissner und Minkowski den wichtigen Einfluss der Leber wenigstens bei Vögeln und Reptilien.

Die von mir untersuchte Leber wog in toto $4\frac{1}{2}$ kg, die Milz 3 kg.

Beide Organe waren also enorm vergrössert, und enthielten massenhaft lymphatische Neubildungen. Das Verhältniss der rothen zu den weissen Blutkörperchen war intra vitam auf 1:5 festgestellt worden. Die Section wurde etwa 15 Stunden nach dem Tode gemacht.

Von der Milz habe ich nahezu $1\frac{1}{2}$ kg, von der Leber 2 kg verarbeitet. Der Rest musste für andere Zwecke verwendet werden. Ausser der Harnsäure wurden nur noch die anderen Glieder der sogen. Xanthinreihe bestimmt. Ich will die Ergebnisse vorausschicken. Auf die Untersuchungsmethode selbst komme ich weiter unten zurück.

Ich erhielt:

¹⁾ Verh. d. Würzb. phys.-med. Ges. II. S. 321 u. VII. S. 123.

²⁾ Reichert's u. Dubois-Reymond's Arch. 1876. S. 762.

³⁾ Dieses Arch. Bd. 81. S. 166.

⁴⁾ Ebenda. Bd. 84. S. 561.

I.	Leber (2 kg).
Harnsäure	0
Xanthin	0,9630
Hypoxanthin	0,4320
Adenin	0,0315
Guanin	0,0075.

II.	Milz ($1\frac{1}{2}$ kg).
Harnsäure	0
Xanthin	0,6855
Hypoxanthin	0,3510
Adenin }	Spuren.
Guanin }	

Die Trennung der einzelnen Xanthinkörper von einander geschah in der bekannten Weise. Das Adenin wurde nach den Vorschriften Kossel's¹⁾ dargestellt.

Die Identität der einzelnen Glieder der Xanthinreihe wurde in jedem Falle natürlich durch besondere Reactionen festgestellt, von denen ich nur folgende besonders erwähne. Das Guanin wurde auf sein Verhalten gegen Pikrinsäure (Capranika) und Ferricyankalium geprüft. Ein Theil wurde in das salzaure Salz verwandelt. Letzteres bildet bekanntlich feine lange radial gruppierte Nadeln, die kaum zu verwechseln sind. Auch zur Recognoscirung des Hypoxanthins wurde u. a. das salzaure Salz dargestellt, das durch sein mikroskopisches Verhalten recognoscirt wurde. — Das Adenin krystallisierte in bis 2 cm langen Nadeln. Es ist besonders durch die Eigenthümlichkeit gekennzeichnet, dass es allmählich auf 53° erwärmt, sich plötzlich bei dieser Temperatur durch Abgabe von Krystallwasser trübt (Kossel a. a. O.).

Die angegebenen Zahlen machen übrigens auf absolute Genauigkeit keinen Anspruch, da eine vollkommene Trennung der einzelnen Körper der Gruppe von einander nicht gelingt.

Meine Analysen stimmen in den wesentlichen Resultaten mit denen von Salomon und Salkowski überein, während Landwehr und Bockendahl auffallender Weise weder aus der Milz noch aus der Leber Hypoxanthin darstellen konnten. Wenn meine Zahlen im Vergleich zu denen der anderen Untersucher wesentlich höher sind (Landwehr und Bockendahl erhielten beispielsweise aus je 1400 g Leber und Milz 0,617 bzw. 0,548 Xanthin, kein Hypoxanthin), so ist der Grund, dass ich vor der Silberfällung die im Nuclein gebundenen Basen durch Kochen mit Schwefelsäure freigemacht habe. Es gelang hierdurch so viel Material zu gewinnen, dass eine Trennung in die einzelnen

¹⁾ Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 10. S. 250 u. ff.

Glieder der Xanthinreihe geschehen konnte. Unter diesen dürfte speciell der Nachweis des Adenins und Guanins von einigem Interesse sein. — Wie man sieht, sind die Hauptrepräsentanten der Xanthinreihe alle vertreten, nur in Bezug auf die Harnsäure war das Resultat ganz negativ. Ich habe schon erwähnt, dass nur Scherer angeblich der Nachweis derselben gelungen ist. Dass die Säure in anderen Fällen etwa durch Fäulniss zerstört war, ist um so weniger als Grund ihres Fehlens zu vermuthen, als Landwehr und Bockendahl ihre Untersuchung an einer frischen, dem Lebenden exstirpirten leukämischen Milz unmittelbar nach der Operation ausführten. Auch meine eigenen Untersuchungen sind nicht lange post mortem gemacht.

Für die Beurtheilung des Werthes negativer Ergebnisse ist natürlich die Kenntniß der angewandten Methode und ihrer Fehlergrenzen von Bedeutung, und es sei mir deshalb gestattet, zunächst über diese ein paar Bemerkungen einzuschalten.

Unter allen Verbindungen, welche die Harnsäure mit schweren Metallen eingebt, leistet keine zur Ausfällung der Harnsäure aus Lösungen mehr oder auch nur gleich viel wie die von Salkowski empfohlene Silberdoppelverbindung. Salkowski selbst giebt an, dass in wässrigen Lösungen von Harnsäure 1:5000 Aq. durch die Silberlösung noch sofort ein fein flockiger Niederschlag entsteht, in Lösungen von 1:10,000 anfangs Trübung, später ein zarter flockiger Niederschlag¹⁾). Ich habe mich — weil dies für die Organuntersuchung von Wichtigkeit ist — überzeugt, dass auch durch Gegenwart von Pepton bezw. Propepton diese Fällbarkeit nicht beeinträchtigt wird. Von 0,1670 g Harnsäure, die ich in $\frac{1}{2}$ Liter Wasser mit 0,5 g Witte'schem Pepton (das viel Propepton enthält), durch ganz wenig Natronlauge löste und durch überschüssige ammoniakalische Silberlösung fällte, erhielt ich 0,1565 g = 93,5 pCt. wieder. Auch die Anwesenheit von Fleischedextract oder grösseren Mengen Pepton änderte nichts Wesentliches an dem Resultat. Dagegen zeigten alle Bemühungen, mit anderen schweren Metallen bessere oder auch nur gleich gute Resultate zu erzielen, immer wieder die Ueberlegenheit der Silbermethode. Speciell habe ich hierbei den verschiedenen Quecksilbersalzen Aufmerksamkeit zugewandt. Durch essigsaurer Quecksilber aus essigsaurer, salpetersaurer Quecksilber aus salpetersaurer Lösung und wohl auch eine Reihe anderer Quecksilbersalze wird die Harnsäure gleichfalls sehr prompt gefällt; doch muss man sich vor zu grossem Säureüberschuss hüten, weil in diesem die Niederschläge löslich sind. Dieses Verhalten an sich wäre ja kein wesentlicher Uebelstand. Dagegen ergiebt sich eine bedeutende Unzulänglichkeit, sobald es sich um Fällung der Harnsäure aus Gewebsauszügen

¹⁾ Dieses Archiv. Bd. 50. S. 192.

handelt. Es fallen nehmlich die genannten Quecksilbersalze ebenso wie Harnsäure auch Pepton bzw. Propepton. Diese Niederschläge der Eiweisskörper sind zwar im Säureüberschuss bedeutend löslicher als die der Harnsäure, aber es ergiebt sich hieraus folgendes Dilemma. Setzt man der zu prüfenden Flüssigkeit grosse Säuremengen hinzu, so kann es leicht geschehen, dass die Harnsäure durch das Quecksilbersalz nicht gefällt wird; ist der Säureüberschuss gering, so fallen mit der Harnsäure mehr oder weniger bedeutende Mengen der Eiweisskörper und gehen beim Zerlegen der Niederschläge auch wieder in Lösung. Aus solchen Lösungen aber, welche Pepton enthalten, fällt die Harnsäure durch Salzsäure nur sehr mangelhaft. — Mit dem Kupferoxydul geht die Harnsäure bekanntlich gleichfalls eine Verbindung ein. Diese Verbindung bildet sich am schönsten, wenn man eine alkalische Lösung von Harnsäure mit einem Tropfen einer arsenige Säure haltenden Lösung versetzt¹⁾, leicht erwärmt und dann tropfenweise die verdünnte Lösung eines Kupferoxydsalzes zusetzt, so lange ein weissgefärbter Niederschlag entsteht. Auch diese Verbindung fällt noch aus sehr verdünnten Lösungen, aber sie ist an der Luft sehr leicht zersetzblich und färbt sich schon während des Filtriren deutlich blau.

Für die weitere Untersuchung haben Salkowski und nach ihm Salomon sowie Landwehr und Bockendahl sich des Verfahrens bedient, dass sie die fein gehackten Organe mit Wasser extrahirten, die wässrigen Extracte nach Entfernung des Eiweiss durch Aufkochen mit Essigsäure, zur Syrupconsistenz eindampften und mit dem doppelten Volumen (95 pCt.) Alkohol fällten. Salkowski giebt an, dass dabei keine Harnsäure in den Niederschlag hineingehe²⁾. Immerhin zog ich es vor, die Alkoholfällung zu umgehen. — Dagegen hielt ich es für zweckmässig die Operation damit zu beginnen, dass ich die fein gehackten Organe mit $\frac{1}{2}$ —1 procentiger Schwefelsäurelösung durch 12—24 Stunden am Rückflusss Kühler auf dem Wasserbade erhitze. Der Grund dieses Verfahrens war ein zweifacher. Einmal war es denkbar, dass die Harnsäure in zusammengesetzteren, durch Silberlösung nicht fällbaren Verbindungen innerhalb der Organe vorhanden war, gleichwie Kossel dies für die übrigen Xanthinkörper bekanntlich nachgewiesen hat. Traf diese Voraussetzung zu, dann war es nothwendig, sie aus diesen Verbindungen zunächst in Freiheit zu setzen. Zweitens lieferte das

¹⁾ Die arsenige Säure hat natürlich den Zweck das Kupferoxyd zu Oxyd zu reduciren.

²⁾ Dieses Archiv Bd. 81. S. 167.

Kochen mit Schwefelsäure, wofern es nur lange genug geschah, den wesentlichsten Vortheil, dass der von der schwefelsauren Lösung abfiltrirte Organrückstand sich mit Lösungen von kohlensaurem Lithion extrahiren liess, während die directe Behandlung mit fixen Alkalien bekanntlich die Organe in schmierige Massen verwandelt, welche ganz unfiltrirbar sind.

Es wurde also nach genügend langem Kochen die schwefelsaure Lösung heiss filtrirt, die Schwefelsäure aus dem Filtrat durch Barythydrat nahezu ausgefällt, mit etwas kohlensaurem Lithion ganz schwach alkalisch gemacht, oder noch besser genau neutralisiert¹⁾ 24. Stunden stehen gelassen, erwärmt und filtrirt. Der rückständige Organbrei wurde in derselben Weise von Schwefelsäure befreit, neutralisiert, mit viel Wasser erwärmt und nochmals mit heissem Wasser ausgewaschen. Die neutralen Lösungen filtrirten immer ohne Schwierigkeiten, während dies bei alkalischer Reaction nicht immer ebenso leicht gelang. Sämmtliche Filtrate wurden nun vereinigt, stark eingeengt, durch Aufkochen mit wenig Essigsäure Eiweiss gefällt und schnell filtrirt. Das also gewonnene Filtrat, welches mit Ferrocyanikalium keinen Niederschlag mehr geben darf²⁾, wird nun bei neutraler Reaction auf dem Wasserbade bis etwa $\frac{1}{2}$ Liter eingedampft. Aus dieser eingeengten Lösung nun wurde zunächst die Harnsäure nach der Salkowski'schen Methode (oder der Ludwig'schen Modification derselben) ausgefällt, woran sich naturgemäss die Darstellung der übrigen Körper der Xanthingruppe anschloss.

Um die Leistungsfähigkeit des Verfahrens zu prüfen, wurden je 1 kg Fleisch, Lebersubstanz etc. mit einigen Centigrammen oder Decigrammen, in schwacher Natronlauge gelöster Harnsäure zusammengerührt und aus dieser Mischung die Harnsäure wieder

¹⁾ Schröder hat in einer jüngst publicirten Arbeit (Ludwig, Festschrift. S. 93 u. ff.) darauf aufmerksam gemacht, dass kleine Mengen Harnsäure durch Erhitzen mit Alkalien zerstört werden können. Ich habe diese Beobachtung gleichfalls gemacht, und deshalb meist neutrale Lösungen hergestellt oder in der Kälte operirt. Uebrigens scheint es, dass auch beim Erhitzen mit concentrirten Säuren die Harnsäure nicht ganz unangegriffen bleibt. Aus Schlangenharn dargestellte Harnsäure mit Salzsäure zur Trockne gedampft, zeigte eine kleine Gewichtsabnahme; sie enthielt einzelne rothgefärbte Beimengungen und entwickelte, mit Natronlauge in der Kälte behandelt, Ammoniak. Da ich keine Elementaranalyse der Harnsäure gemacht habe, so wäre es möglich, dass dieses Verhalten von irgend welcher Verunreinigung herrührte, immerhin schien es mir erwähnenswerth.

²⁾ Fiel die Probe ausnahmsweise positiv aus, so wurde das Eiweiss mit Pepsin peptonisiert.

hergestellt. Die Ausbeute betrug durchschnittlich 80—85 pCt. Wenn derartige Versuche auch den wirklichen Bedingungen nicht entsprechen, so geben sie doch für die Beurtheilung der Methode einen Anhalt. Jedenfalls glaube ich, ist das in Bezug auf die Harnsäure negative Ergebniss nicht Schuld der Methode.

Mit Rücksicht auf die oben gegebenen Ausführungen bemerke ich übrigens noch, dass die aus den Silberniederschlägen gewonnenen Lösungen, wenn sie mit Salzsäure übersättigt, einige Tage gestanden hatten, fast immer einen kreidigen Niederschlag ausfallen liessen. Derselbe bestand aber, wie nähere Untersuchung zeigte, immer aus Xanthin.

Zum Vergleich mit den oben aufgeführten Zahlen theile ich das Ergebniss der Analysen mit, welche ich durch Behandlung von normaler Milz und Leber nach den eben aufgeführten Methoden erhalten habe. Die Organe entstammten jugendlichen, kräftigen Individuen, die plötzlich verstorben waren. Der beseren Uebersicht halber wurden die gleichen Gewichtsmengen wie bei den leukämischen Organen ($1\frac{1}{2}$ kg Milz, 2 kg Leber) verarbeitet.

A. Leber.

Harnsäure	0
Xanthin	0,8935
Hypoxanthin	0,1540
Adenin }	0.
Guanin	0.

B. Milz.

Harnsäure	0
Xanthin	0,3105
Hypoxanthin	0,3005
Adenin	Spuren
Guanin	0.

Die Organe waren, wie gesagt, die Milzen und Stücke der Lebern von 3 verschiedenen Individuen, die alle 3 während der Verdauungsperiode ohne vorangegangene Leiden plötzlich verstorben waren. Bei allen 3 fanden sich noch reichliche Speisereste im Magen. Ich hatte die Organe solcher Individuen gewählt, um dem Einwand zu begegnen, dass die Inanition oder der Hungerruststand Schuld wäre, dass die Harnsäure in den leukämischen Organen fehlte. Indess auch unter diesen scheinbar günstigsten Verhältnissen fand sich keine Spur. — Weiter zeigt der Vergleich mit den oben aufgeführten Ziffern, dass die Gesamtaus-

beute an Xanthinkörpern — wenn ich diese Bezeichnung brauchen darf — bei der leukämischen Leber nur unwesentlich grösser ist; etwas höher fällt die Differenz bei der Milz aus. Dies stimmt mit den Beobachtungen von Kossel¹⁾. Betrachten wir mit diesem Autor die Substanz des Zellkerns als Muttersubstanz der stickstoffreichen Basen, so lässt das geschilderte Verhalten folgende Deutung zu: In der leukämischen Leber sind die normalen kernhaltigen Gebilde zum Theil durch solche pathologischen Ursprungs ersetzt, und ihre Gesammtzahl nur entsprechend der Volumszunahme des gesammten Organs vermehrt. In der leukämischen Milz aber ist nicht nur absolut, sondern auch relativ die Zahl der kernhaltigen Zellen in Folge der lymphatischen Neubildungen etwas vergrössert. Wenn in der normalen Milz das Hypoxanthin, in der leukämischen das Xanthin vorwiegt, so ist — glaube ich — dies nur zufällig. Eine Vertretung der einzelnen Körper der Xanthinreihe durcheinander findet man oft. Auch bei der Hefe hat V. Lehmann diese Substitution nachgewiesen.

Uebrigens möchte ich noch nachträglich eine Eigenthümlichkeit erwähnen, welche mir bei der Verarbeitung der aus der leukämischen Leber gewonnenen Extracte auffiel. Während die Auszüge normaler Lebern die zur Fällung der Xanthinkörper verwandte Silberverbindung ausserordentlich stark reduciren, blieb diese Einwirkung bei der leukämischen Leber fast ganz aus. Ob die reducirende Substanz in Folge der Inanition verschwindet, habe ich nicht weiter verfolgt. Vielleicht ist diese Zersetzung der Silberniederschläge Schuld, dass es mir nicht gelang, Adenin und Guanin aus den normalen Organen darzustellen.

Mit demselben negativen Ergebniss in Bezug auf die Harnsäure habe ich je 6 kg ganz frischen Milz- und Lebergewebes von Rindern gleich nach der Schlachtung untersucht. Hier fällt natürlich der Einwand, dass die Harnsäure durch die Fäulniss etwa zerstört sei, vollständig fort.

Ich gehe nicht so weit zu behaupten, dass durch diese Untersuchungen die Anschauung, dass die Harnsäure auch beim Säugethiere extrarenal gebildet werde, widerlegt sei. Es wäre ja z. B. denkbar, dass die Ausscheidung der Säure so rasch vor sich ginge, dass die immer doch nur geringen Mengen sich

¹⁾ Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 7, S. 22.

dem Nachweis am Ort der Bildung entzögen. Aber ich glaube nach Allem, dass es bisher an sicherer Thatsachen fehlt, welche eine Bildung der Harnsäure in den Geweben erweisen.

Ich habe schon oben erwähnt, dass der Anlass zu der Vermuthung, dass die Milz die Bildungsstätte der Harnsäure sei, durch die Beobachtungen von Virchow und Vogel gegeben wurde, welche in dem Harn leukämischer Kranker auffallend oft und reichlich harnsaure Rudimente und Concremente constatirten. Diese Angabe wurde von H. Ranke dahin erweitert, dass die Harnsäure von den Patienten der bezeichneten Kategorie absolut und im Verhältniss zum Harnstoff in vermehrter Menge seecnirt werde. In dieser Fassung fand das Resultat zunächst durch eine Anzahl einzelner Untersuchungen Bestätigung und erhielt dann durch mehrere über längere Perioden fortgesetzte Analysenreihen von Thierfelder und Uhle¹⁾, Fleischer und Penzoldt²⁾, Hofmann³⁾, Schmuziger⁴⁾, vor Allem aber durch die einwandfreien Untersuchungen von Salkowski⁵⁾ noch festere Stütze. An der Richtigkeit der Beobachtung ist daher nicht mehr zu zweifeln. Indess existiren doch auch eine Anzahl abweichender Angaben. In einem zweiten Falle fand Salkowski⁶⁾ nur eine relative, keine absolute Zunahme der Harnsäureauscheidung; aber das Verhältniss von Harnstoff zu Harnsäure, das durchschnittlich 1:17 betrug, war noch so deutlich zu Gunsten Letzterer geändert, dass auch hier an einer pathologischen Vermehrung der Harnsäure nicht zu zweifeln ist. Dagegen hat Mosler in einem gemeinsamen mit Koerner untersuchten Falle keine wesentlichen Abweichungen von der Norm ermittelt; und auch fernere Beobachtungen haben Mosler Vermehrung der Harnsäure und deren Salze nicht constant bei liealer Leukämie auffinden lassen; Mosler nimmt deshalb an,

¹⁾ Arch. f. phys. Heilk. 1856. S. 441.

²⁾ D. Arch. f. klin. Med. Bd. 26. S. 393.

³⁾ Wien. Med. Wochenschr. 1870. No. 42—44.

⁴⁾ Arch. d. Heilk. Bd. 17. S. 283.

⁵⁾ Dieses Arch. Bd. 50.

⁶⁾ Dieses Arch. Bd. 52. S. 58.

dass sie nur da auftrete, wo in Folge der Leukämie Athemnoth entstehe¹⁾.

Ob diese abweichenden Angaben Mosler's richtig sind, oder ob die Harnsäurevermehrung ein constantes, also im Wesen der Leukämie begründetes Vorkommniss bei derselben sei, wird sich erst durch Kenntniß einer grösseren Anzahl exakter Beobachtungen entscheiden lassen. Analysen, welche beweiskräftig sein sollen, müssen über eine längere Reihe von Tagen sich erstrecken und nach der Salkowski'schen oder einer ihr gleichwerthigen Methode gemacht sein. Auch den citirten Versuchen Mosler's ist, da sie älter als diese Verfahren sind, der Einwand zu machen, dass sie auf die unzulängliche Salzsäuremethode basirt sind, bei welcher grosse und wechselnde Mengen Harnsäure²⁾ der Fällung entgehen können.

Nehmen wir den Zusammenhang zwischen der Leukämie und der Zunahme der Harnsäure als erwiesen an, so schliesst sich nach den obigen Ausführungen naturgemäss die 2. Frage an, welcher Anteil speciell der Milzvergrösserung an dieser Vermehrung der Harnsäure zukomme. Denn, wenn auch in der Milz selbst Harnsäure nicht nachzuweisen war, so ist damit doch ihr Einfluss auf deren Bildung nicht ausgeschlossen. In Bezug hierauf wären Harnanalysen bei derjenigen Form der Leukämie, bei welcher der Einfluss der Milzhypertrophie ausgeschaltet ist, ich meine die rein lymphatische Form, von wesentlichem Interesse. Derartige Beobachtungen liegen, so viel ich weiss, bisher nicht vor. Dagegen haben Bartels³⁾, sowie Mosler und Schindeler⁴⁾ auf anderem Wege die Beantwortung der aufgestellten Frage versucht, indem sie den Einfluss nicht leukämischer Milztumoren auf die Harnsäurebildung (in je 1 Falle) untersuchten. Beide stimmen darin überein, dass sie keine Zunahme der Harnsäure bei ihren Kranken constatiren konnten. Indess hält Mosler die Frage noch nicht für entschieden und weitere Untersuchungen für nothwendig. Da sich mir Gelegen-

¹⁾ Mosler, Die Pathologie und Therapie der Leukämie. 1872. S. 185.

²⁾ 0,03 — 0,079 in 200 g Harn, s. Salkowski (Pflüger's Arch. Bd. 5. S. 21).

³⁾ D. Arch. f. klin. Med. Bd. 1. S. 31.

⁴⁾ Mosler, a. a. O. S. 188 u. ff.

heit bot, einen Fall von Leukämie und Pseudoleukämie gleichzeitig zu beobachten, habe ich bei beiden Vergleichsbestimmungen ausgeführt, und dazu der einfacheren Verhältnisse halber beide Individuen auf gleiche Diät gesetzt.

Der Leukämiker war ein 33jähriger, kräftig gebauter, früher stets gesunder Schlosser, dessen Krankheit vor $1\frac{1}{2}$ Jahren mit intermittirenden Fieberanfällen vom Typus einer Febr. tertiana begonnen hatte. Zur Zeit der Beobachtung wog er 70 kg. Appetit ziemlich gut. Haut- und Schleimhäute blass. Leichtes Knöchelödem. Milz und Leber sehr beträchtlich vergrössert. Erstere überschreitet die Mittellinie um circa 4 cm nach rechts. Beide Tumoren glatt. Sternum beim Anklopfen etwas schmerhaft. Verhältniss der rothen zu den weissen Blutkörperchen = 5 : 1 (mit Malassez'schem Apparat gezählt). An dem Herzen hört man beim ersten Moment ein mässig lautes Blasen, am lautesten an der Spitze. Die zweiten Töne rein, keiner deutlich verstärkt. Keine Verbreiterung der Herzähnigung nachweisbar. Bei Bewegungen tritt etwas Atemnot ein, die in der Ruhe verschwindet. Bisweilen Abends geringe Temperaturerhebungen (bis 38,7). Cervical- und Inguinaldrüsen stark vergrössert.

Die Controlperson war ein kräftig gebauter 36jähriger Arbeiter von 68 kg Gewicht. Musculatur ziemlich stark abgemagert. Der Kranke hatte gleichfalls eine langdauernde Febris intermittens vor etwa 6 Jahren durchgemacht, nach welcher er sich nicht vollkommen erholen konnte. Gesichtsfarbe blassgrau. Milz und Leber beträchtlich vergrössert, glatt. Erstere überschreitet die Mittellinie nach rechts um etwa 1 cm. Herz und Lungen normal. Kein Oedem. Keine Dyspnoe. Verhältniss der rothen zu den weissen Blutkörperchen 300 : 1. Kein Fieber.

Die Diät des Leukämikers war in den ersten 2 Tagen der Beobachtung eine nahezu rein vegetabilische, dann erhielt er durch 5 Tage folgende Speisen:

Früh	2 Tassen Milch
	2 Brödchen
10 Uhr	1 Ei und Brühe
$2\frac{1}{2}$	- 150 g Fleisch
	Grünes Gemüse
	2 Äpfel
4	- 1 Tasse Kaffee
7	- 90 g Schinken
	1 Tasse Milch.

Dazu pro Tag 300 g Brod, 60 g Butter, $\frac{3}{4}$ Liter Bier.

Dieselbe Diät erhielt gleichzeitig durch 3 Tage der Pseudoleukämiker und einige Tage später ein gesunder 35jähriger Mann.

Es ergaben sich folgende Vergleichsbestimmungen:

A. Leukämiker.

Tag	Menge		Harnstoff	Harnsäure	Schwe-felsäure	Neu-traler Schwei-fel.	Phos-phor-säure	Xanthin	Hyp-oxanthin	Verhältniss von $\bar{U} : U = 1 :$	Bemer-kungen
1.	1600	1013	22,72	1,912	2,220	0,349 (13,6%)	2,224	0,044	0,0130	11,9	Fast n Pflanzenk
2.	1480	1017	20,82	1,304	2,288	—	2,130	0,039	0	16	
3.	1500	1019	29,02	n. be-stimmt	—	—	1,952	0,06392	Spuren	?	
4.	1520	1021	31,40	2,068	2,219	0,371 (14,3%)	2,220	0,15820	0,0277	15,7	
5.	1550	1018	30,22	n. be-stimmt	—	—	1,500	0,03056	0,0079	?	
6.	1380	1022	33,02	1,950	—	—	2,013	0,00512	0,0171	17,9	
7.	1450	1018	27,25	1,765	2,315	0,365	—	0,15880	Spuren	15,4	5g harns. erhalt. Di
8.	1300	1017	25,31	1,835	—	— (13,7%)	1,970	—	0	13,8	
							durchschnittlich		$1 : 15$		

B. Pseudoleukämiker.

Tag	Menge	Spec. Gewicht	Harnstoff	Harnsäure	Verhältniss von $\bar{U} : U = 1 :$	Phosphor-säure
1.	1750	1017	33,61	0,498	67,0	2,235
2.	1620	1018	32,30	0,405	80,7	2,10
3.	1700	1018	32,04	0,567	57,0	1,97
Gesunder.						
1.	1630	1019	32,65	0,545	58,5	
2.	1590	1022	34,43	0,603	57,0	
3.	1620	1020	31,95	0,525	60,0	

Die Bestimmung des Harnstoffs geschah nach Pflüger, die der Harnsäure, wie auch in allen späteren Bestimmungen nach Ludwig-Salkowski. Meist enthielt der leukämische Harn ein ziemlich reichliches Sediment, das aus Harnsäure, harnsauren Salzen und etwas oxalsaurem Kalk bestand, niemals fand sich Xanthin in den Niederschlägen. Das Sediment wurde vor der Abmessung des Harns durch Anwärmen nötigenfalls unter Zusatz einiger Tropfen Kalilauge in Lösung gebracht. — Zur Bestimmung der Xanthinkörper wurde nach Hofmeister mit Phosphorwolframsäure gefällt, der Niederschlag mit Baryt in Substanz zerlegt, Baryt durch Schwefelsäure entfernt und das Filtrat durch ammoniakalische Silberlösung gefällt. Der in Salpetersäure vom spec. Gewicht 1,1 schwer lösliche Anteil des Silberniederschlages wurde als Silbernitratverbindung gewogen, und danach die Menge der freien Base unter der Voraussetzung, dass sie Hypoxanthin sei, berechnet. Wie weit diese Annahme berechtigt ist, darüber später. Aus dem leicht löslichen Silbersalz wurde in bekannter Weise die freie Base gewonnen und als solche gewogen. Dieselbe zeigte alle Eigenschaften des Xanthins. Zur Ausführung der Bestimmung der Xanthinkörper wurden immer mindestens 500 g Harn benutzt.

Während also der Gesunde bei der angeführten Diät täglich durchschnittlich 33,01 Harnstoff und 0,557 Harnsäure ausschied (Verhältniss von $\frac{\text{U}}{\bar{U}} = 1 : 59,1$), betrug der Umsatz beim Pseudoleukämiker 32,65 $\frac{\text{U}}{\bar{U}}$ und nur 0,490 \bar{U} (Verhältniss von $\frac{\text{U}}{\bar{U}} = 1 : 66,6$). Der Leukämiker dagegen entleerte, wenn wir den 3. bis 6. Tag (incl.) berücksichtigen — pro die 30,66 $\frac{\text{U}}{\bar{U}}$, also durchschnittlich 1 g täglich weniger als der Pseudoleukämiker und 1,1 g $\frac{\text{U}}{\bar{U}}$ weniger als der Gesunde.

Da ich aus äusseren Gründen den Stickstoffgehalt der Fäces nicht bestimmt habe, so bin ich ausser Stande eine genaue Bilanz der Einnahmen und Ausgaben unserer 3 Vergleichspersonen aufzustellen. Doch sind in gewissem Umfange Schlüsse aus der Zusammenstellung der Resultate wohl zulässig. Die Frage, ob bei der Leukämie ein abnorm gesteigerter Gewebszerfall stattfände, ist von verschiedenen Autoren — ich nenne nur Berrel, Pettenkofer und Voit, K. B. Hoffmann, Mosler, Fleischer und Pentzoldt — discutirt und für die verschiedenen Fälle verschieden beantwortet. Die beiden Letztgenannten, welche an 2 Kranken Untersuchungen anstellten, gelangten bei beiden Fällen zu grade entgegengesetzten Resultaten. Sie suchen diese Differenz durch die Hypothese zu erklären, dass in schweren Fällen von Leukämie oder bei Zunahme der Cachexie zwar eine Erhöhung der Stickstoffexcretion beobachtet werde, bei leichteren Erkrankungen aber nicht¹⁾. Wie weit diese Auslegung richtig ist, lasse ich dahingestellt.

Was unsren Leukämiker betrifft, so bleiben die Zahlen für die tägliche Harnstoffausscheidung sogar etwas (um ca. 1 g) hinter denen des Gesunden zurück. Da der Appetit ziemlich gut war, Diarröen an den in Rechnung gezogenen Tagen nicht bestanden, so ist wenigstens für die Dauer der Beobachtungstage ein irgend nennenswerther Gewebszerfall ausgeschlossen. Ich muss es unentschieden lassen, ob die erwähnte Minusdifferenz gegenüber den beiden andern Controlpersonen ihren Grund in einer verminderten Resorption des Ernährungsmaterials im Darme oder einer Zurückhaltung des Stickstoffs in den Geweben hat. Es wäre ja denkbar, dass der anfänglich nur mit vegeta-

¹⁾ D. Arch. f. klin. Med. Bd. 26. S. 407.

bilischer Kost ernährte Patient bei Beginn der animalischen Diät einen Theil des zugeführten Stickstoffs zur Gewebsbildung verwendete. Für diese Auffassung spricht die Untersuchung von Pettenkofer und Voit über den Stoffverbrauch der Leukämiker¹⁾. Das Sinken der N-Ausfuhr am 7. und 8. Tage erklärt sich ohne Zwang durch den Eintritt von Durchfall.

Auch die Menge der im Harn des Leukämikers enthaltenen Schwefelsäure (2,1—2,31) entspricht mittleren Werthen. — Der in nicht oxydirter Form ausgeschiedene Schwefel des Harns wurde 3 Mal bestimmt; er betrug 13,6—14,3 pCt. des Gesamtschwefels. Auch dieses entspricht nach meinen bisherigen Erfahrungen mittleren Zahlen. — Die Tagesmenge der Phosphorsäure liegt etwas subnormal. Doch sind bei den grossen Schwankungen, welche dieselben in der Norm zeigt, keinerlei Schlussfolgerungen an dieses Verfahren zu knüpfen²⁾.

Keinem Zweifel unterliegt die ausserordentliche Vermehrung der Harnsäureausscheidung bei unserm Leukämiker. Während deren Tagesmenge beim gesunden Controlindividuum von 0,525 bis 0,603 g schwankt und durchschnittlich 0,557 g beträgt, finden wir beim Leukämiker Zahlen von 1,30—2,06 g pro die. Dementsprechend ist auch das Verhältniss zwischen Harnsäure und Harnstoff geändert. Dort stellt sich dasselbe wie 1 : 60—50, hier wie 1 : 19—12. — Bemerkenswerth ist ferner der geringe Einfluss, welchen die Art der Ernährung auf die Grösse der Harnsäureproduction beim Leukämiker ausübt; ein Einfluss, der bekanntlich unter normalen Verhältnissen von maassgebendster Bedeutung ist. Bei nahezu rein vegetabilischer Diät und einer Harnstoffproduction von 22,72 betrug die Ausscheidungsgrösse der Harnsäure an einem Tage 1,91 g, ungefähr ebenso viel als an einzelnen Tagen bei guter Fleischnahrung und bei einer um die Hälfte höheren Harnstoffproduction. — Umgekehrt finden wir die Tagesmenge der Harnsäure bei dem Pseudoleukämiker durchschnittlich eher etwas niedrig gelegen (0,40—0,56)³⁾. —

¹⁾ Zeitschr. f. Biologie. Bd. 5. S. 19 u. ff.

²⁾ Nach Salkowski und Leube (Lehre vom Harn) scheidet ein gut gefüllter Erwachsener in 24 Stunden durchschnittlich 2 bis 2,5 g Schwefelsäure und etwa 2½ bis 3 g Phosphorsäure aus.

³⁾ Die Tagesmenge der Harnsäureausscheidung beträgt durchschnittlich

Jedenfalls also übt die Milzhypertrophie an sich — das beweist der Vergleich — keinen Einfluss auf Zunahme der Harnsäure-production. Von der Unabhängigkeit beider von einander habe ich mich noch in einer Anzahl weiterer Fälle überzeugt, wo bedeutende Milzvergrösserungen aus den verschiedensten Ursachen entstanden waren. Ich halte es jedoch für überflüssig, die Fälle einzeln anzuführen.

Eine von der eben erörterten ganz abweichende Erklärung der Harnsäurezunahme bei Leukämie hat bekanntlich Bartels verfochten; Bartels verweist darauf, dass die Respirationsfähigkeit des Blutes bei dieser Krankheit durch die Abnahme der rothen und Zunahme der weissen Blutkörperchen wesentlich vermindert sei, und er nimmt an, dass die im Vergleich zur Harnstoffausfuhr unverhältnismässige Steigerung der Harnsäureausscheidung Folge der unvollständigen Oxydation der Säure sei. Diese Hypothese geht natürlich von der Annahme aus, dass die im Organismus gebildete Harnsäure unter normalen Verhältnissen zum Theil in Harnstoff umgewandelt werde, wie das nach den übereinstimmenden Angaben von Frerichs und Wöhler, Stockvis, Neubauer u. A. mit der in den Magen oder das Blut experimentell eingeführten sicher geschieht. Leider fehlt uns bisher jede Kenntniss darüber, ob überhaupt? und eventuell um welche? Grösse die im Organismus gebildete Harnsäuremenge die im Urin zur Ausscheidung gelangende übertrifft. Im Ganzen sind jedoch Untersuchungen über den Einfluss der Respirationsstörungen auf die Harnsäureexcretion der eben angeführten Hypothese nicht günstig gewesen. Ich erinnere hierbei nur an die Versuche von Senator¹⁾, sowie von Naunyn und Riess²⁾, welche übereinstimmend zu dem Resultate kamen, dass weder künstliche Athmungsinsufficienz (Senator), noch Abnahme der rothen Blutkörperchen im Blute (Naunyn und Riess) die Harnsäureausscheidung zu steigern vermögen. Speciell haben Pettenkofer und Voit³⁾ durch genaue Stoffwechseluntersuchungen die That-

bei einem gesunden Mann 0,4 — 0,8 g bei einer Harnstoffausscheidung zwischen 25 — 40 g.

¹⁾ Dieses Arch. Bd. 42. S. 1 u. ff.

²⁾ Reichert-Dubois' Arch. 1869. S. 381 u. ff.

³⁾ Zeitschr. f. Biol. Bd. 5. S. 328.

sache festgestellt, dass der an Leukämie Leidende in der Ruhe und bei der gleichen Nahrung ebenso viel Sauerstoff zu binden vermag als der Gesunde. Und doch schied derselbe Patient, bei welchem sie dies constatirten, 64 pCt. mehr Harnsäure aus als die gesunde Controlperson unter absolut gleichen Versuchsbedingungen. — In einem, jedoch nur scheinbaren, Widerspruch hierzu befinden sich einige neuere Versuche.

Im 31. Bande von Pflüger's Archiv (S. 319 u. ff.) haben Nencki und Sieber nehmlich eine neue Methode angegeben, die physiologischen Oxydationen zu messen. Dieselbe besteht darin, dass sie diejenige Menge Phenol bestimmen, welche ein Organismus nach Eingabe einer bestimmten Menge von Benzol bildet. Sie weisen mit Hülfe dieser Methode zahlenmässig nach, dass bei Leukämie eine sehr bedeutende Verminderung der Oxydationsvorgänge in den Geweben stattfinde. Im Anschluss an diesen Nachweis discutiren Nencki und Sieber die Frage, ob die vermehrte Ausscheidung der Harnsäure und der Xanthinkörper bei der Leukämie als Folge dieser Erscheinung aufzufassen wäre. Während sie bezüglich der Harnsäure zu keinem bestimmten Resultat gelangen, halten sie diese Ursache für die Vermehrung der Xanthinkörper wohl möglich. Ich komme auf die Xanthinkörper später zu sprechen. Was aber die Harnsäure anbetrifft, so weisen die beiden Autoren selbst an anderer Stelle¹⁾ auf den principiellen Unterschied im Verhalten derselben gegenüber dem Benzol hin. Während neutrales harnsaures Alkali schon durch den atmosphärischen Sauerstoff leicht zu Uroxansäure oxydirt wird, ist das Benzol nur durch activen Sauerstoff angreifbar. In Wirklichkeit giebt die Menge des aus Benzol neugebildeten Phenols auch nur „einen Maassstab für die Menge des in den Geweben gebildeten atomistischen Sauerstoffs, nicht für die Intensität der Oxydationen überhaupt, die ja vielleicht unabhängig davon verlaufen“.

Da nach dem eben Gesagten die Harnsäure zu den leicht oxydirbaren Verbindungen gehört, so wäre zu erwarten, dass wenn deren Vermehrung wirklich das Resultat einer gehinderter Oxydation wäre, auch andere schwerer angreifbare intermediär

¹⁾ a. a. O. S. 321.

Producte des Stoffwechsels in grösserer Menge in den Ausscheidungen der Leukämiker auftreten. Zu den sehr schwer oxydiren Verbindungen gehören die organischen schwefelhaltigen Substanzen im Harn, der sog. neutrale Schwefel¹⁾. Da dessen Menge genau bestimmbar ist, so bot er das natürlichste Controlobject. Es geht aus den in der Tabelle (S. 406) mitgetheilten Zahlen, wie ich schon vorher bemerkte, hervor, dass weder die absolute Menge des nicht oxydiren Schwefels, noch sein Verhältniss zu dem oxydiren vom Normalen irgendwie abweicht. — Auch in den bisher eigens darauf gerichteten Untersuchungen ist es nicht gelungen, Thatsachen aufzufinden, welche eine Zunahme der unvollständig oxydiren Verbindungen im Harne der Leukämiker erweisen. Die älteren Angaben über den Uebergang der Milchsäure in den Harn sind nach den Untersuchungen von Salkowski²⁾ und Nencki und Sieber³⁾ keineswegs glaubwürdig. Ebenso wenig vermochte Salkowski Allantoin in 1 Falle, in welchem er darauf fahndete, nachzuweisen.

Ich habe selbst ca. 6 Liter leukämischen Harns darauf verarbeitet, aber Nichts erhalten, trotzdem mein Patient an einem der Tage, in welche die Untersuchung fiel, 5 g harnsaures Natron genommen hatte⁴⁾. Freilich sind die bisher zum Nachweise des Allantoins vorhandenen Methoden keine sehr scharfen⁵⁾. (S. Salkowski Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 11 S. 500 und Bd. 9 S. 719.)

Alle bisherigen Erörterungen sprachen für die Annahme, dass die Harnsäurevermehrung bei der Leukämie eine einseitige Aenderung in der Richtung des Stoffwechsels darstelle, welche ähnlich wie der Zucker beim Diabetes oder das Cystin bei der

¹⁾ Ich habe hierüber in diesem Archiv Bd. 100 S. 423 u. ff. Angaben gemacht.

²⁾ Dieses Arch. Bd. 52. S. 58.

³⁾ a. a. O. S. 346.

⁴⁾ Nach E. Salkowski findet sich bei Hunden nach Fütterung mit Harnsäure constant Allantoin im Harn.

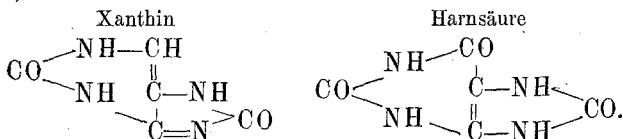
⁵⁾ Meissner (Zeitschr. f. rat. Med. Bd. 31. S. 304) fällt bekanntlich das Allantoin durch Sublimatlösung. Ich habe gefunden, dass bei diesem Verfahren die Fällbarkeit des Allantoins durch die Anwesenheit des Harnstoffs sehr beeinträchtigt wird. Vielleicht wäre es daher zweckmässig, den Harnstoff vor der Fällung durch Sublimat vom Allantoin zu trennen.

Cystinurie ganz unabhängig von dem sonstigen Ablauf der Oxydationen auftritt. Um jedoch die Frage, ob die Fähigkeit, Harnsäure in Harnstoff zu verwandeln, beim Leukämiker gelitten habe, bestimmt zu entscheiden, war es das Einfachste und Natürlichste dem Patienten etwas Harnsäure per os zu verabreichen und den Einfluss auf die Harnsäureausscheidung zu verfolgen.

Der Patient erhielt demgemäß am Abend und Morgen des 7. Versuchstages je $2\frac{1}{2}$ g neutrales harnsaures Natron in etwas Wasser gelöst. Von dieser nicht unbeträchtlichen Dosis wurde die erste Hälfte ohne allen Nachtheil vertragen, nach der zweiten stellten sich Herzklopfen und Beklemmungszustände sowie Diarröen ein, welche letzteren durch 3 Tage anhielten. Der Puls wurde unregelmässig und aussetzend, die Frequenz jedoch nicht wesentlich beschleunigt; dabei war das Arterienrohr stärker als vorher gespannt und der zweite Aortenton verstärkt. Obgleich Patient, wie oben erwähnt, ein systolisches Blasen an der Herzspitze aufwies, so hatte er doch zu keiner Zeit an Herzklopfen gelitten. Letzteres verlor sich auch wieder allmählich innerhalb 5—6 Tagen zugleich mit den übrigen Störungen. Diese heftige Wirkung der Harnsäure auf den Circulationsapparat scheint mir deshalb erwähnenswerth, weil wir pathologische Zustände beim Menschen kennen, — ich meine die acuten Gichtattaquen, — bei welchen gleichzeitig mit einer nachweisbaren Anhäufung von Harnsäure im Blute und den Geweben ähnliche stürmische Herzerscheinungen nicht selten auftreten und mit der Ausscheidung der Harnsäure wieder verschwinden können. Im Uebrigen bewies der Versuch, dass die resorbirte Harnsäure keine Zunahme der ausgeschiedenen bewirkte. Weder am Tage des Versuchs noch am folgenden überstieg ihre absolute Grösse (1,76—1,83) die vorher erhaltenen Ziffern, und auch das Verhältniss zum Harnstoff zeigt im Vergleich mit den Vortagen keine Aenderung zu Gunsten der Harnsäure. (Dass die Harnstoffmenge am 7. und 8. Tage sank, ist wohl ohne Zweifel auf den Einfluss der Diarröen zurückzuführen.)

Mit Sicherheit ist also anzunehmen, dass der resorbirte Anteil der verabreichten Säure im Organismus Veränderungen erlitten hatte; da Allantoin nicht gebildet wurde, dürfen wir nach den oben angeführten Versuchen von Frerichs u. A. wohl folgern, dass die Harnsäure in Harnstoff übergeführt war. Wie gross die umgesetzte Menge war, kann ich Mangels Stickstoffanalysen der Fäces nicht angeben. Das Resultat dieser Untersuchung ist also jedenfalls dahin zusammenzufassen: „Die Harnsäure wird von den Leukämikern in vermehrter Menge ausgeschieden, nicht weil sie dieselbe unvollständiger oxydiren, sondern weil sie mehr bilden als der Gesunde. Die Mehrbildung ist nicht als Folge der Milzerkrankung zu betrachten.“

Die einzige constante Erscheinung bei der Leukämie ist neben der vermehrten Ausscheidung der Harnsäure die Zunahme der Körper der Xanthinreihe. Dieselbe ist von Scherer, Salomon, Kossel u. A. unzweifelhaft nachgewiesen. Das gesammte chemische Verhalten der Xanthinkörper beweist wie nahe dieselben der Harnsäure stehen. Die empirischen Formeln des Hypoxanthins ($C_5H_4N_4O$) und des Xanthins ($C_5H_4N_4O_2$) enthalten nur 2 O bzw. 1 O weniger als die Harnsäureformel ($C_5H_4N_4O_3$). Gleich der Harnsäure liefert das Xanthin Alloxan bei der Oxydation, Glycocoll bei der Einwirkung rauchender Salzsäure (oder von JH). Die grosse Aehnlichkeit der Constitution der Harnsäure und des Xanthins lehrt ein Blick auf die Formeln derselben, wie sie Fischer aufstellt.



Bei dieser nahen chemischen Verwandtschaft der xanthinartigen Körper und der Harnsäure liegt der Gedanke nahe, ob die gleichzeitige Vermehrung beider nicht in derselben Ursache begründet sei; sei es nun, dass die Harnsäure durch Oxydation aus den Stickstoffbasen (Xanthinkörpern) entstehe, oder dass beide aus einer gemeinschaftlichen Quelle neben einander hervorgehen. Wir wissen nun durch die Untersuchungen Kossel's, dass die Substanz des Zellkerns die Muttersubstanz der Xanthinkörper ist; die Zunahme dieser Basen bei der Leukämie erklärt sich nach Kossel aus der Vermehrung der kernhaltigen Gebilde, speciell der weissen Blutkörperchen, bei dieser Erkrankung. So nach scheint die Frage nicht unberechtigt, ob auch die Harnsäure von den kernhaltigen Gebilden, sei es direct, sei es indirect — durch die Vorstufe der Xanthinkörper hindurch — abstamme. — Für einen gewissen Zusammenhang auch der Harnsäure mit der Kernsubstanz scheint in erster Reihe die Beobachtung von Chrzonszczewski¹⁾ und Pawlinoff²⁾ zu sprechen, dass die mikroskopischen Depots der Harnsäure in den Geweben der

¹⁾ Dieses Arch. Bd. 55. S. 174.

²⁾ Ebenda. Bd. 2. S. 66.

Vögel nach der Unterbindung der Ureteren sich fast immer in der Nähe der Zellkerne finden. Weiter lässt sich in gleichem Sinne vielleicht die bekannte Erfahrung deuten, dass Vögel und Reptilien — also die Thierarten, deren Blut reich an kernhaltigen Elementen ist, und deren Muskeln nach einer Beobachtung Kossel's (C. f. phys. Chem. Bd. 7. S. 19) viel reicher an Hypoxanthin sind als die des Säugers — auch reichlich Harnsäure produciren. Diese Regel erleidet freilich eine Ausnahme bei Frosch und Kröte, da deren Harn vorwiegend Harnstoff und nur wenig Harnsäure enthält. — In einer neulich erschienenen Arbeit haben Minkowski und v. Mach den Nachweis geführt, dass im Organismus von Hühnern mit dem Futter verabreichtes Hypoxanthin in Harnsäure verwandelt wird. Dies beweist aber keineswegs, dass diese neugebildete Harnsäure durch Oxydation des Hypoxanthins entstanden sein muss; und da wir wissen, dass dieselben Körper, welche beim Vogel Harnsäure als Endproduct liefern, beim Säuger in Harnstoff verwandelt werden, so sind Schlüsse auf das Verhalten bei letzteren aus diesen Versuchen nicht zulässig. Gelänge es aber, diesen Uebergang der Xanthinkörper in Harnsäure auch für den Organismus des Säugethiers nachzuweisen, so würde dieses uns in einfachster Weise den Zusammenhang zwischen der Zunahme der Xanthinkörper (und der Kerngebilde) einerseits und der Harnsäure andererseits bei der Leukämie erklären können; natürlich unter der Voraussetzung, dass die Vermehrung der Xanthinkörper in einer vermehrten Bildung, nicht einem geringeren Verbrauch dieser Basen begründet sei. Leider fehlt uns bisher jeder Maassstab für die Grösse des Umsatzes der Stickstoffbasen unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen; nur so viel ist sicher, dass von diesen Verbindungen minime Mengen in den Excreten, speciell also dem Harn, erscheinen.

Zwei quantitative Bestimmungen ergaben nach dem oben beschriebenen Verfahren in den Harnen von kräftigen, gut mit gemischter Kost genährten Männern Tageswerthe von 0,032 und 0,025 g Xanthin, wenn ich mit diesem Namen die ganze Gruppe zusammenfasse. Es war zu erwarten, dass die Menge dieser Gebilde im leukämischen Harn wesentlich vermehrt sein würde; in der That fand ich während der 8 Beobachtungstage 0,498 Xanthin und 0,054 Hypoxanthin d. h. pro Tag 0,063 g bzw. 0,007 g, also etwas mehr als das 2fache der beim Gesunden gefundenen Werthe. Indess ist diese Ver-

¹⁾ Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 23. S. 148.

mehrung, so gross sie verhältnissmässig ist, absolut doch sehr gering und irgend ein Schluss auf den Gesammtumsatz der Xanthinkörper beim Leukämiker selbstredend ganz unzulässig. Nencki und Sieber¹⁾ neigen sich auf Grund ihrer Versuche, deren ich schon oben Erwähnung that, der Ansicht zu, dass das Xanthin im gesunden Organismus fast gänzlich zersetzt wird und nur bei Leukämie, wo die Oxydation geschwächt ist, in vermehrter Menge im Harne auftritt. Zahlen für die Grösse des Zuwachses geben sie nicht an. Ich halte es, abgesehen von anderen Gründen, für kaum denkbar, dass die Zersetzung absolut so kleiner Quantitäten Xanthins — es handelt sich, wie ich angab, um täglich — 6—7 cg — dem selbst kranken Organismus Schwierigkeiten bereiten sollte. Es scheint mir überhaupt fraglich, ob diese geringen Mengen Reste darstellen, welche der Zersetzung im Blute entgangen sind. Aus den Versuchen, welche ich gleich anführen werde, geht hervor — wie das auch Nencki und Sieber angeben — dass die Xanthinkörper im Blute sehr vollständig zerlegt werden; andererseits fand Baginsky in einem Falle von acuter Nephritis eine bedeutende Zunahme der Xanthinkörper im Harne. Diese beiden Ergebnisse zusammen verglichen, lassen es mir plausibler erscheinen, dass diese Basen aus dem Nuclein jener Zellen abstammen, welche sich aus der Niere und den harnleitenden Wegen dem Harne beimischen²⁾. Die Zunahme der Nucleine im Harne bezw. der darin enthaltenen Stickstoffbasen bei der Leukämie wäre dann aus der Anwesenheit von lymphatischen Neubildungen in den Harnorganen und der rascheren Abstossung der Zellen zu begreifen.

Ich habe soeben die in Salpetersäure schwer lösliche Silbernitratverbindung, welche ich aus dem leukämischen Harne dargestellt hatte, als Hypoxanthin bezeichnet. Es sei gestattet, über die Natur derselben ein paar Worte einzuschalten. Eine genauere Angabe der Eigenschaften der Silberverbindung, sowie der aus ihr herzustellenden freien Base hat Salkowski (dieses Archiv Bd. 50 I. c.) geliefert. Nach seinen Angaben ist die Verbindung dem Hypoxanthin in ihrem gesammten Verhalten sehr ähnlich; der hauptsächlichste Unterschied besteht darin, dass unser Körper 1) in heissem Wasser leichter löslich ist als Hypoxanthin, 2) dass er sich in mikroskopischen Krystallnadeln aus den Lösungen ausscheidet, und dass 3) das salpetersaure Silbersalz unter dem Mikroskop amorph, nur mit einzelnen Krystallen untermischt erscheint. Diese Angaben sind von Salomon³⁾ be-

¹⁾ a. a. O. S. 347.

²⁾ Citron hat neulich in einer Dissertation nachgewiesen, dass der Harn Nuclein enthält.

³⁾ Arch. f. Anat. u. Phys. 1876. S. 772.

stätigt; beide Autoren hatten aber nicht genügendes Material, um die Frage der Identität zu entscheiden. — Im vorigen Jahre hat uns Kossel¹⁾) mit einem neuen Körper bekannt gemacht, welcher als Muttersubstanz des Hypoxanthins anzusehen ist, das er fast überall in kleinen Mengen begleitet und an welchen die Beschreibung Salkowski's erinnert, ich meine das Adenin. Die einzige Abweichung in den Eigenschaften dieser Base besteht darin, dass auch das salpetersaure Adeninsilber gut krystallisiert. Ich habe nach der oben erwähnten Methode aus 10 Litern leukämischen Harns zunächst die salpetersaure Silberverbindung des in Rede stehenden Körpers und aus dieser nach dem Verfahren von Salkowski die freie Base hergestellt. Dieselbe krystallisierte aus der gesättigten Lösung in Form zum Theil mikroskopischer Krystallnadeln. Diese Nadeln sind öfters büschelartig gruppirt und untermischt mit amorphen Massen. Die anfangs durchsichtigen Nadeln wurden feucht in ein Probirröhren gethan und langsam erwärmt. Bei 53° wurden einzelne der Krystalle plötzlich durch Abgabe von Krystallwasser getrübt, eine Eigenthümlichkeit, die von den hier in Frage kommenden Körpern allein dem Adenin zukommt. Es besteht also das in Salpetersäure schwer lösliche Silbersalz wenigstens aus 2 Körpern, deren einer — das Adenin — mit Sicherheit nachgewiesen ist. Im Uebrigen zeigten die Krystalle in Uebereinstimmung mit Salkowski's Angaben nicht die Weidel'sche und nicht die Xanthin-reaction, bildeten mit Pikrinsäure keinen Niederschlag. Aus 10 Litern normalen Harns vermochte ich den Körper nicht zu gewinnen. Vielleicht war die verarbeitete Harnmenge aber zu gering.

Wenn wir nach dieser Abschweifung zu der Frage zurückkehren, ob im Organismus Harnsäure durch Oxydation aus den Xanthinkörpern gebildet werde, so ist zunächst historisch zu erwähnen, dass durch keinen chemischen Prozess bisher diese Umwandlung bei irgend einem Gliede der Xanthingruppe gelungen ist. Die Versuche von Kerner²⁾), sowie von Nencki und Sieber³⁾, diese Umwandlung durch die chemischen Kräfte des Organismus

¹⁾ Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. X. S. 250.

²⁾ Annalen d. Chem. u. Pharm. Bd. 103. S. 249.

³⁾ a. a. O.

zu bewirken, haben übereinstimmend negative Resultate ergeben. Die Experimente Kerner's sind an Kaninchen, die von Nencki und Sieber an Hunden angestellt. Beide Forscher fanden nach Fütterung von Guanin (Kerner) und Xanthin (Nencki und Sieber) ausschliesslich Zunahme der Harnstoffausscheidung. Trotz dieser negativen Ergebnisse wird von den verschiedensten Seiten immer wieder die Wahrscheinlichkeit eines solchen Uebergangs behauptet. Bei der geringen Zahl der Versuche und der principiellen Wichtigkeit der Frage schienen mir erstere einer Nachprüfung werth und dies um so mehr als sie nach mancher Richtung hin einer Ergänzung bedurften, um beweisend zu sein. Ich sehe davon ab, dass die Methode der Harnsäurebestimmung durch Fällen mit Salzsäure, deren sich Kerner bediente, nach dem oben Ausgeföhrten an sich schon einen Einwand gestattet. Erheblicher schien mir folgendes Bedenken. Kerner sowohl wie Nencki und Sieber haben das nach der Fütterung erhaltene Plus stickstoffhaltiger Substanzen, welches sie durch Titiren des Harns mit salpetersaurem Quecksilberoxyd ermittelten, als Harnstoff berechnet. Dagegen ist es doch denkbar, dass wenn nicht Harnsäure, deren Zunahme sie durch directe Bestimmung ausschlossen, so doch andere N-haltige Zwischenprodukte im Harn auftreten. Wir wissen durch Versuche von E. Salkowski¹⁾, dass bei Hunden, denen man Harnsäure verfüttert hat, Allantoin im Harn als deren Umwandlungsproduct auftritt, und es ist wahrscheinlich, dass bei dieser Thierklasse das Allantoin häufig die Harnsäure vertritt. Dieses Zwischenproduct konnte also auch aus den verabreichten Xanthinkörpern gebildet worden sein und schien mir daher besonderer Beachtung werth. Zur Entscheidung dieser Frage diente folgender Versuch.

Ein mittelgrosser Bastardhund wurde mit einer täglichen Ration von 800 g Fleisch und 50 g Speck 14 Tage vorgefüttert. Nachdem das Gewicht des Thieres und die tägliche Harnstoffausscheidung genügende Constanze zeigten, wurden durch 3 Tage die Ausscheidungsgrossen des Harnstoffs, der Harnsäure, der Xanthinkörper und des Allantoins im Harne bestimmt. Am 4. und 5. Tage erhielt der Hund je 3 g Guanin per os. Um sicher zu sein, dass dasselbe keine fremden Beimengungen insbesondere keine Harnsäure enthielt, war es in folgender Weise gereinigt. Käufliches Guanin wurde in HCl gelöst, das Filtrat eingedampft, die beim Erkalten ausgeschiedenen Na-

¹⁾ Ber. d. D. chem. Ges., Bd. 9. S. 719.

dehn von der Mutterlauge getrennt, mit NH_3 übergossen und mit Alkohol gewaschen. Dieses Guanin wurde am 1. Tage in einer Bouillon verabreicht, indem ich das Präparat mit Hülfe von etwas Natronlauge und einem Löffel Liebig'schen Fleischextract in etwa $\frac{3}{4}$ Liter Wasser durch Erwärmen löste, die überschüssige Natronlauge durch Zusatz von Milchsäure abstumpfte. Es resultierte eine ganz schwach alkalische Flüssigkeit, welche das Thier am 1. Tage durch Schlundsonde erhielt. Am 2. Tage erhielt es die 3 g Guanin mit Fleisch zerrieben. Das Thier war abgerichtet, den Harn 2mal täglich in eine untergehaltene Schale zu entleeren; ein anderes Gefäß diente zur Aufnahme von Harnresten, welche der Hund in den mit Blechbekleidung ausgeschlagenen Käfig etwa in der Zwischenzeit fliessen liess. Der Hund wog zu Beginn des Versuchs 24,8 kg, zum Schluss 24,4 kg. Die Bestimmungen geschahen nach den oben erörterten Methoden, die der Harnsäure, wie ich besonders erwähne, nach Ludwig. Die aus dem Silberniederschlage gewonnene Harnsäure war jedoch immer stark mit Kynurensäure verunreinigt, von der sie durch Auskochen mit Alcohol, absol. getrennt wurde; das Xanthin ist nach der oben erwähnten Methode von Hofmeister mittelst Phosphorwolframsäure gefällt und als Xanthinsilberoxyd-Verbindung gewogen. Eine schwerlösliche Silbernitratverbindung und speciell Guanin waren nicht nachweisbar. Zur Aufsuchung des Allantoins wurden mindestens je 300 g Harn, zu der des Xanthins 200 verwendet. Die Resultate waren folgende:

Tag	Menge	Spec. Gew.	Harn-stoff	Harn-säure	Xanthin	Allantoin	Chloride	Bemerkungen
1.	850	1033	57,2	0,075	0,016	0	1,8	
2.	920	1032	55,3	0,052	0,009	0	1,53	
3.	950	1031	56,9	0,087	0,013	0		
4.	1010	1034	58,2	0,073	0,008	0	1,40	3 g Guanin.
5.	940	1034	56,9	0,071	0,019	0	1,52	3 g Guanin.
6.	930	1035	57,4	0,068	0,017	0		

Die Harnsäure betrug also in den 3 Tagen vor der Guaninfütterung durchschnittlich 0,071, nach der Fütterung zufällig genau dasselbe. Die Xanthinkörper vor der Fütterung durchschnittlich 0,012, nach der Fütterung 0,013 pro die. Diese kleinen Schwankungen sind wohl ohne Bedeutung. Harnstoff schied das Thier in den 3 ersten Tagen durchschnittlich aus 56,5 g, vom 4.—6. Tage 57,5 g. Allantoin war überhaupt nicht aus dem Harn darzustellen. Ich kann nicht angeben, eine wie grosse Menge der verabreichten 6 g Guanin resorbirt sind, da ich keine Stickstoffbestimmung der Fäces gemacht habe, aber jedenfalls ist eine Resorption nicht unbeträchtlicher Menge nach den Versuchen von Kerner (l. c.) anzunehmen. Ebenso ist sicher, dass das Guanin weder als solches noch als Allantoin oder als Harnsäure

wieder erschienen ist. In Maximo würden 6 g Guanin 5,8 g Harnstoff geliefert haben. Dass das geringe Plus von Harnstoff, oder genauer bezeichnet N-haltigen Substanzen, welches der 4.—6. Tag gegen die 3 ersten aufweisen (+ 3 g \ddot{U}), aus der Zersetzung des Guanins stammt, ist sehr wahrscheinlich; doch würde zum ziffernmässigen Nachweise eine genauere Controle der Harnentleerungen und eine Analyse des Stickstoffgehalts der Fäces nothwendig sein.

Ebstein¹⁾ meint, gelegentlich einer Discussion der Frage, ob Hypoxanthin und Xanthin sich im Organismus in Harnsäure umwandeln können, dass der negative Ausfall von Fütterungsversuchen mit diesen Basen die Anschauung von der Möglichkeit dieser Umwandlung nicht zu erschüttern im Stande sei, weil es ganz bestimmte Eventualitäten sein dürften, unter denen sich diese Umsetzung vollzieht. Ich theile diese Bedenken, wenn ich sie auch etwas anders und specieller formuliren möchte. Der wesentlichste Punkt scheint mir nehmlich folgender: Weder Guanin noch die anderen Stickstoffbasen sind als solche im Organismus oder in der Nahrung vorgebildet. Sie werden erst durch Fäulniss oder andere chemische Prozesse aus den sehr complicirten Verbindungen der Nucleine abgespalten. Es wäre ja nun denkbar, dass bei den Umsetzungsprozessen, welchen die Nucleine im thierischen Körper unterliegen, die Spaltung derselben in etwas anderer Richtung verliefse, als wir dies ausserhalb derselben beobachten. So könnte es geschehen, dass aus dem Nuclein im Körper Harnsäure statt der Stickstoffbasen gebildet würde, während die Xanthinkörper selbst diese nicht mehr liefern, weil die Lagerung der Atome bereits in anderer Weise geschehen ist. Ich habe deshalb auf Vorschlag des Herrn Dr. Kossel den Versuch in der Weise modifizirt, dass ich Nuclein verfütterte, das ich aus Hefe in löslicher Form dargestellt hatte²⁾.

¹⁾ Die Natur und Behandlung der Gicht. 1882. S. 98.

²⁾ Das Nuclein wird nach einem noch nicht publicirten Verfahren von Kossel in folgender Weise dargestellt. Je 1 kg Hefe wird mit 1 Liter Wasser gut angerüttelt, mit 4 Liter Wasser verdünnt, 20 g Natronhydrat hinzugefügt, sofort filtrirt. Das Filtrat wird mit Salzsäure gefällt, der Niederschlag, welcher das Nuclein enthält, nachdem die darüberstehende Flüssigkeitsschicht abgegossen, mit dem gleichen Volumen Alkohol ver-

Das Versuchsthier, ein männlicher Dachshund von 5,3 kg Gewicht, war 14 Tage lang mit je 200 g mageren Fleisches, 40 g Speck und 200 g Wasser gefüttert. Nachdem genügende Constanze der Harnstoffausscheidung und des Körpergewichtes sich herausgestellt hatten, wurden während 3 Tage Harnstoff, Allantoin, Xanthin, Harnsäure und Phosphate bestimmt; am 4. Tage erhielt der Hund das aus 4 kg Hefe gewonnene Nuclein in 2 Portionen mittelst der Schlundsonde. Die Analysen wurden nach den früher angegebenen Methoden ausgeführt. Die Fällung der Xanthinkörper wurde zunächst durch Phosphorwolframsäure bewirkt. Bei der geringen Harnmenge wurde das Filtrat von der Phosphorwolframsäure, nachdem es durch Baryhydrat sofort von dieser befreit war, mit zur Aufsuchung des Allantoins verwendet. Der Phosphorwolframsäure-Niederschlag wurde ebenfalls mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ zerlegt; das vom überschüssigen Baryt durch Schwefelsäure befreite Filtrat gab mit ammoniakalischer Silberlösung nur Trübung, aber keine Fällung.

Tag	Harnmenge	Spec. Gewicht	$\frac{+}{U}$	$\frac{-}{U}$	Allantoin	Xanthin	Phosphorsäure	Bemerkungen
1.	250	1030	14,1	0,040	0	Spuren	0,85	
2.	230	1030	13,7	0,057	0	dito	0,92	
3.	220	1031	12,9	0,062	0	dito	0,76	
4.	290	1029	14,9	0,055	0	dito	1,30	
5.	260	1032	14,5	0,044	0	dito	1,20	Nuclein erhalten.

Die Harnsäure betrug an den ersten 3 Tagen vor der Fütterung durchschnittlich 0,053, an den 2 Tagen nach der Fütterung 0,049; hatte also nicht zugenommen; ebenso wenig war Allantoin oder eine Vermehrung des Xanthins nachzuweisen.

Freilich fehlt auch in diesem Versuche der directe Nachweis, wie viel von dem eingeführten Nuclein resorbirt, wie viel in den Fäces wieder erschienen ist. Wir wissen, dass Nucleine im Allgemeinen schwer resorbirt werden, indess gelangen doch nach Meissl¹⁾ u. A. 20—36 pCt. des Nucleinstickstoffs zur Aufnahme, und in unserm Versuch, da das Nuclein in löslicher Form verabreicht war, dürften die Bedingungen der Resorption noch günstigere sein. Dass eine solche in der That stattgefunden

setzt, abfiltrirt. Das also gewonnene Nuclein wurde unmittelbar nach der Herstellung mit etwas Wasser und ein paar Tropfen Sodalösung aufgenommen. Die Ausbeute betrug, wie eine Probe ergab, etwa 5 g trockenes Nuclein pro 1 kg Hefe.

¹⁾ Zeitschr. f. Biologie. Bd. 22. S. 125; s. auch Pfeifer, Journ. f. Landw. 1883, S. 221 u. Stutzer, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 9. S. 221.

den hatte, beweist die wenn auch nicht grade erhebliche Zunahme, welche die Ausscheidungen des Harnstoffs und der Phosphate nach der Nucleinfütterung aufweisen. Der Harnstoff betrug durchschnittlich in den 3 ersten Tagen vor der Fütterung 13,6, an den 2 der Fütterung folgenden 14,7 g (+ 2,2 g). Die Phosphorsäure stieg von durchschnittlich 0,84 g vor, auf 1,25 g (+ 0,82) nach der Fütterung.

Wir dürfen somit nach diesem Versuch es für wahrscheinlich erklären, dass das einzige Endproduct, welches bei der Umsetzung des Nucleins gebildet wurde, Harnstoff war.

Selbstverständlich bleibt gegenüber dem negativen Ergebniss auch dieses Versuches der oben erhobene principielle Einwand zu Recht bestehen. Die Veränderungen, welche das aus der Zelle isolirte, also abgestorbene, Nuclein nach Einverleibung in den Magen erleidet, können wesentlich verschieden sein von den chemischen Vorgängen, welche sich an ihm, so lange es in der lebenden Zelle einen Bestandtheil der Kernsubstanz bildet, abspielen. Es mögen eben vielleicht ganz bestimmte, nur in der Zelle vollkommen erfüllte Bedingungen sein, unter denen sich die Umsetzung des Nucleins in Harnsäure vollzieht. So wäre es also denkbar, dass die Kernsubstanz der lebenden Zelle die Muttersubstanz der Harnsäure bildet, während das todte Nuclein nur Harnstoff liefert. Indess würde diese Hypothese doch nur dann einen realen Boden gewinnen, wenn der directe chemische Nachweis der Harnsäure innerhalb der Kernsubstanz selbst möglich wäre. In isolirten Zellen ist meines Wissens bisher noch nicht nach Harnsäure gesucht worden. Die günstigste Gelegenheit, kernhaltige, gut erhaltene Zellen zu isoliren, bietet das Vogelblut. Dass dieses Blut Harnsäure enthält, ist durch Untersuchungen von Meissner, Schröder, Salomon u. A. sicher gestellt. Mich interessirte hier also die Frage, ob die gesammte nachweisbare Menge derselben im Serum gelöst enthalten sei, oder ob ein Theil auch in den Zellen hafte. Da anzunehmen war, dass die Harnsäure, selbst wenn sie innerhalb der Zellen entsteht, von diesen bald ausgeschieden wird, so liess sich einige Aussicht auf ein positives Resultat nur bei Verarbeitung grosser Quantitäten erwarten. Ich verwendete deshalb etwa 40 Liter Gänseblut, aus welchem ich die Blutkörperchen in gewöhnlicher

Weise isolirte¹⁾). Diese isolirten Blutkörperchen wurden in Wasser unter Zusatz von etwas Aether gelöst. Während das Lecithin und das Zellplasma in Lösung gehen, schwimmt die Kernsubstanz als zusammenhängende schwammige Schicht an die Oberfläche und kann bequem durch Abheben der Flüssigkeit von dieser getrennt werden. (Die abgeheberte Flüssigkeit enthält also die protoplasmatische Substanz der Zellen in Lösung.) Es wurden nun zunächst die Kernsubstanz und zwar ca. $1\frac{1}{2}$ Liter derselben auf Harnsäure verarbeitet, ohne dass eine Spur der letzteren gefunden wurde. Aus einer grösseren Menge der abgehobten Flüssigkeit (die also das Zellplasma in Lösung hielt), gewann ich 1 mal ein paar Krystalle, welche eine murexidähnliche Reaction gaben. Doch war die Menge für weitere Untersuchungen nicht ausreichend. Jedenfalls ist bei der geringen Ausbeute auch nicht ausgeschlossen, dass die Krystalle aus etwas beigemengtem Plasma sanguinis, dass ja immer Harnsäure führt, herstammten.

Die Untersuchungsmethoden schlossen sich im Wesentlichen, natürlich mutatis mutandis, den oben beschriebenen an. Bei dem ganz negativen Ergebniss will ich auf die Details derselben nicht eingehen. Ein Zusammenhang der Harnsäure mit der Zelle, speciell der Kernsubstanz — das ist das Facit der Versuche — ist jedenfalls bisher nicht nachweisbar, ebenso wenig eine Bildung dieser Säure durch Oxydation der Xanthinkörper. Da die Harnsäure nach dem eben Gesagten nur in der Inter-cellularflüssigkeit des Vogelblutes vorkommt, so ist die Annahme, dass dieselbe ausschliesslich nur auf dem Wege der Resorption aus andern Geweben dorthin gelangt sei, mindestens wahrscheinlich. In ähnlicher Weise dürfen wir wohl auch die Anwesenheit der Harnsäure in eitrigen und serösen Flüssigkeiten bei Säugetieren und speciell auch dem Menschen erklären.

In demselben Sinne wie unsere Untersuchung spricht eine Beobachtung von Naunyn dafür, dass die Zellen weder Harnsäure liefern, noch mit sich führen. Naunyn fand nehmlich in pleuritischen und anderen flüssigen Exsudaten kleine Mengen

¹⁾ Es ist selbstverständlich, dass das aus den durchschnittenen Gefäßen fliessende Blut beim Auffangen vor Verunreinigung durch Excremente während des Todeskampfes der Thiere bewahrt wurde.

Harnsäure, aber diese Mengen nahmen um so mehr ab, je zellenreicher die Exsudate wurden¹⁾). Dass die Harnsäure aus dem Eiweiss bezw. den eiweissartigen Substanzen der Nahrung hervorgeht, beweist die absolute Abhängigkeit, in welcher die Bildungs- oder genauer gesagt Ausscheidungsgrösse derselben von der Aufnahme der erwähnten Nahrungsmittel steht. Dass hierbei die An- oder Abwesenheit von Nuclein oder Xanthinkörpern in der Nahrung ohne jeden Einfluss ist, haben wenigstens für den Hund unsere Versuche gezeigt. In umgekehrter Weise ist dasselbe für den Menschen beweisbar. In der Milch, speciell dem Nuclein derselben, sind keine Stickstoffbasen enthalten; und doch entleeren die Säuglinge bei reiner Milchnahrung relativ viel Harnsäure (Martin, Ruge, C. Biedermann). Selbstverständlich wird ebenso gut wie aus dem Nahrungseiweiss auch aus den N-haltigen Zerfallsproducten der Körpergewebe Harnsäure entstehen. Dies wird dadurch bewiesen, dass auch bei längern Hungerzuständen die Harnsäure nicht ganz im Harn verschwindet²⁾). In welcher Weise diese Bildung der Harnsäure aus dem Eiweiss vor sich geht, ist uns für das Säugetier durchaus unbekannt. Die Annahme aber, dass hierbei Xanthin als eine Vorstufe gebildet werde, ist eine ganz willkürliche, gegen deren Berechtigung, abgesehen von den erörterten Gründen, noch einige andere Erfahrungen sprechen.

So insbesondere die Untersuchungen Kossel's, aus denen sich ergiebt, dass die Quantität des Nucleins im Organismus wenig wechselt, ob derselbe hungert oder nicht. Und wie das Nuclein ist auch die Menge der Stickstoffbasen bei den verschiedenen Ernährungszuständen wenig veränderlich. Zwar existiren noch keine Versuche darüber, ob nach der Nahrungsaufnahme die Gesammtmenge der Xanthinkörper im Organismus zunimmt. Aber im Hungerzustande ist nach den Angaben von Demant sowohl wie von Kossel eine Abnahme dieser Verbindungen nur in geringem Maasse zu constatiren³⁾). Diese Unveränderlichkeit unter den verschiedenen physiologischen Zuständen beweist auch, dass die Xanthinkörper, wenn überhaupt, so doch nur einen

¹⁾ Arch. f. Anat. u. Phys. 1864. S. 188 u. 189.

²⁾ Tuczek, Arch. f. Psychiatrie. Bd. 15. S. 792.

³⁾ Kossel, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 7. S. 15 u. ff.

sehr untergeordneten Antheil der Harnsäure durch ihre Oxydation liefern könnten.

Ich erfülle zum Schlusse die angenehme Pflicht, Herrn Dr. Kossel für seine werthvollen Rathschläge meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

XVIII.

Die Nerven im Epithel.

Von Dr. S. Frenkel in Dornheim bei Darmstadt.

Ueber die Endigungsweise der Nerven in der Haut erhalten wir in der ausserordentlich ausgedehnten Literatur sehr verschiedene Auskunft. Während die Einen die Nerven innerhalb der Epithelzellen des Rete Malpighi endigen lassen, die Anderen das Nervenende zwischen denselben suchen u. s. w. wird von dritter Seite schon die Existenz von Nerven in Abrede gestellt.

So verschiedene Meinungen kommen wesentlich dadurch zu Stande, dass die als Nervenenden von den verschiedenen Autoren angesprochenen Gebilde eben nur unter gewissen Voraussetzungen solche sein konnten, Voraussetzungen, die sich bald als mehr oder weniger trügerisch erwiesen. Es ist daher in einer so controversen Frage nothwendig, von vornehmerein das ganze Gebäude der Beweise auf seine Haltbarkeit zu prüfen.

Die ursprüngliche Annahme war die, dass die Nerven in Netzen endigen, welche sich parallel der Oberfläche unterhalb des Epithels ausbreiteten. Solche Netze wurden von Kölliker (1850) u. A. beschrieben. Sie sind unzweifelhaft vorhanden und heute leicht und sicher demonstrirbar. Indessen musste sich namentlich mit dem Fortschreiten der physiologischen Erkenntniß der Empfindungsfähigkeit der Körperoberfläche das Bedürfniss geltend machen, die Nerven über die Netze hinaus zu verfolgen. Die von der Oberfläche weit abliegenden Netze konnten noch nicht die Enden, ihre sich immer wieder verschlingenden Maschen nicht die Angriffspunkte einer isolirten Empfindung sein.

Verschiedene Arbeiten bereiten die Befreiung von diesem Standpunkte vor, vor Allem aber verdanken wir sie der Entdeckung der Endkolben durch