

IV.

Ueber den Stoffwechsel bei acuter und chronischer Leukämie.

(Aus der ersten medicinischen Abtheilung des städt. Krankenhauses am Urban zu Berlin. Prof. Dr. A. Fraenkel.)

Von Adolf Magnus-Levy.

In der nicht ganz kleinen Literatur*) der Krankheitsfälle von acuter Leukämie nehmen die Berichte über chemische Prozesse nur einen verhältnissmässig kleinen Raum ein. Das Interesse concentrirte sich vornehmlich auf den klinischen Verlauf und auf morphologische Studien. Gleichwohl sind Untersuchungen der Umsetzungen bei dieser Krankheit wohl geboten, da sie voraussichtlich in dem acuten Verlauf grössere Ausschläge und auffallendere, stärker in die Augen springende Ergebnisse zu fördern versprechen, als in der chronischen Form. Bei einem grossen Theil der im Urban so zahlreich beobachteten Leukämiepatienten (Prof. A. Fraenkel 10 acute, 4 chronische Fälle in 7 Jahren, Hofrath Stadelmann 2 acute Fälle in 2 Jahren) habe ich im Laufe mehrjähriger Assistentenzeit chemische Beobachtungen anstellen können, die ich hier zusammenstelle. Ich bespreche zuerst die an den einzelnen Fällen erhobenen Befunde, um dann die allgemeinen Schlüsse daraus zu ziehen**).

*) Literaturverzeichniss am Schluss. Unter No. 1 desselben Hinweis auf alle mir bekannten 63 Fälle von acuter Leukämie.

**) Die Zusammensetzung der Nahrung ist in allen hier beschriebenen Versuchen nicht durch directe Analyse ermittelt, sondern aus zahlreichen früheren eigenen Untersuchungen der Krankenhauskost berechnet. Die ziemlich einfache Nahrung wurde genau zugewogen. Fehlt somit auch die „exacte Unterlage eines vollgültigen Stoffwechselversuchs“, so sind trotzdem bei den kolossalen N-Verlusten, die beobachtet wurden (bis zu 20 g am Tag) die gewonnenen Zahlen stringent und für die ihnen entnommenen Schlüsse beweisend.

A. Beschreibung der einzelnen Fälle.

1) Acute Leukämie.

Mann B., 31 Jahre alt, Dauer etwa 6 Wochen. Geringe Vermehrung der weissen Blutzellen (31000), Verhältniss derselben zu den rothen = 1:94; schwerste Blutungen, geringes Fieber. Aufenthalt im Krankenhaus etwa 50 Stunden.

Die Nahrungsaufnahme und der Urin konnte nur in den letzten $1\frac{1}{2}$ Tagen genau beobachtet werden. Diese Zeit zerfällt in die ersten 16 und die zweiten 24 dem Tod vorangehenden Stunden. Das Charakteristische des Stoffwechsels liegt in der ungewöhnlichen Höhe der Werthe für Urinmenge, Stickstoff und Harnsäureausscheidung; es hat namentlich am letzten Lebens- tag ein excessiver Zerfall von Körpersubstanz stattgefunden.

T a b e l l e I.

Fall B. Acute Leukämie. Urin und Ernährung.

Datum	Urin	N*)	Harnsäure*) im Ganzen	ausge- fallen	Xanthin- basen	N*) in Form von NH_3
31. Mai (16 Std.)	1740/1012	11,5	3,50	(3,05)	0,095	0,293
1. Juni (24 -)	4400/1014	28,7	8,72	(7,85)	0,226	0,699
In 40 Std.	—	40,2	12,22	(10,90)	0,321	0,992
Darminhalt	—	2,9				

In der Nahrung (3,5 Liter Milch,
0,4 Liter Brühe, sonst nichts)

in der ganzen Zeit . . . 18,3 g N und 2400 Calorien.
Stickstoffverlust 24,8

Von den in der Nahrung eingeführten 18,3 g N fanden sich im Darm**) noch mindestens 3 g wieder; somit sind in 40 Stunden etwa 25 g N vom Körper hergegeben, ungerechnet die erheblichen Verluste durch Blutungen (mindestens 1 Liter Blut mit 17 g N wurden nach aussen entleert). Der Urin war hellgelb, klar, eiweiss- und zuckerfrei. Sämmtliche Uringläser zeigten am Boden ein überreiches, sehr helles Sediment, das ausschliesslich aus kleinen Harnsäurewetzsteinen bestand, seine Menge betrug 3,05 und 7,85 g \bar{U} . Die Gesamtharnsäure betrug am letzten Lebenstage 8,72 g, gewiss ein Unicum. Die höchsten Mengen fanden bisher Ebstein³ (5,1 g), und Sticker⁵ (5,25 g), (am 15. October), (chronische Leukämie). Gegenüber den colossalen Harnsäurewerthen verschwinden die absolut etwas vermehrten Xanthinbasen [95 und 226 mg Xanthinbasen***) nicht Basen-Stickstoff].

*) Methodik: Kjeldahl, Ludwig-Salkowski-Schlösing.

**) Stuhl wurde nicht gelassen; post mortem wurde der Darminhalt (leider nicht quantitativ) gesammelt und in diesem N, Erdalkalien und Phosphorsäure bestimmt.

***) Doppelbestimmungen nach Salkowski; die Zahlen sind keinesfalls zu niedrig, da auch die Kupfermethode nicht sehr viel höhere Werthe lieferte.

Der Ammoniakgehalt (293 und 699 mg N in Form von $\text{NH}_3 = 2\frac{1}{2}$ pCt. des Gesammt-N) erscheint in Anbetracht der hohen Stickstoffausscheidung ziemlich niedrig; organische Säuren sind also nicht in nennenswerther Menge ausgeschieden, wohl aber fanden sich colossale Mengen anorganischer Säuren im Harn (darüber siehe weiter unten).

2) Acute Leukämie.

Mann M., 24 Jahre, Dauer 6 Wochen. Hochgradige Vermehrung der weissen Blutzellen ($1-1\frac{1}{2}$ Millionen), hochgradige Verminderung der rothen Blutzellen ($1-1\frac{1}{2}$ Millionen), Verhältniss meist 1:1. Fast fieberloser Verlauf. Die Urinuntersuchungen, in diesem und dem folgenden Fall, gemeinschaftlich mit Dr. Borchardt durchgeführt, erstreckten sich zunächst auf eine Reihe von 8 Tagen ohne, und auf eine weitere von der gleichen Dauer mit Controle der Einfuhr und des Stuhls. Diese sechzehntägige bis zum Tod fortgesetzte Untersuchung ergibt ein ausserordentlich klares Bild der allmählichen Zunahme des Körperverfalls. Andauernd, wenn auch nicht ganz gleichmässig, steigt bis zum Tode die Harnmenge, die Harnsäure und die übrigen N-haltigen Harnbestandtheile, andauernd auch die Grösse des täglichen Stickstoffverlustes trotz einer nicht zu geringen Nahrungsaufnahme. Pat. erhielt Speisen nach eigenem Wunsch genau zugewogen (nicht analysirt), genoss namentlich reichlich eiweissarme Nahrung, Butter, Zucker, Brod, wodurch sich z. B. für den letzten Tag der geringe N-Gehalt bei hohem Calorienwerth erklärt.

T a b e l l e II.
Fall M. Acute Leukämie. Die Urin-Ausscheidung.

Datum	Urin Menge	spec. Gew.	N	Ür	N in Form von NH_3
19. April	2200	1016	15,0	1,34	
20. -	1840	1015	11,5	1,22	
21. -	1930	1017	14,1	1,53	
22. -	1800	?	14,5	1,39	
23. -	2080	1015	15,1	1,71	
24. -	2280	1015	19,6	2,08	1,07
25. -	2080	1018	18,2	1,97	0,81
26. -	1970	1016	17,2	1,82	0,66
27. -	2080	1016	21,9	1,91	0,72
28. -	2180	1016	21,3	1,72	0,79
29. -	2500	1016	19,6	1,90	0,72
30. -	2550	1016	19,6	2,43	0,86
1. Mai	2910	1015	27,0	3,00	1,07
2. -	2770	1015	20,7	1,99	0,91
3. -	2800	1015	19,6	2,10	1,24
4. -	3100	1015	26,1	3,33	1,38

Tabelle III.
Fall M. Acute Leukämie. Ernährung und Stickstoffbilanz.

Tag	N N	Nahrung Calorien	Urin N	Koth N	Gesammt- Ausgaben an N	N-Bilanz	Bemerkungen
27. März	10,6	1975	21,9		23,3	-12,7	
28. -	19,8	2589	21,3	etwa 1,4?	22,7	-2,9	
29. -	13,8	2071	19,6		21,0	-7,2	
30. -	7,0	1409	19,6	1,42	21,0	-14,0	
1. April	11,0	1854	27,0	1,42	28,4	-17,4	
2. -	(>6,2	>1630)	20,7	1,42	22,1	(etwa -14,1?)	Nasenbluten
3. -	10,6	1933	19,6	1,42	21,0	-10,4	
4. -	6,7	1738	26,1	1,42	27,5	-20,8	
pro die	11,4	1937 (pro kg >35 Cal.);					N-Verlust in 7 Tagen 85,4 g

Das Gewicht betrug am 21. April 55 kg; zur Zeit des Versuchs (Pat. konnte so wenig wie die übrigen Patienten mit acuter Leukämie weiterhin gewogen werden) jedenfalls erheblich weniger; bei 1940 Calorien der Nahrung entfallen auf das Kilogramm also mehr wie 35; trotz Abwesenheit von Fieber, trotz der bis zum Tode leidlichen Appetenz findet eine progressive N-Abgabe statt, von Anfangswerten von etwa 3 g bis auf 20,8 am vorletzten Lebenstag!

Die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure ist von vornherein hoch (niedrigster Werth 1,2 g) und steigt fast parallel der Gesammt-N-Ausscheidung bis auf 3,3 g. Die Alloxurbasen, damals leider nach Krüger Wulf bestimmt, schienen den Schwankungen der N- und Ur-Menge genau zu folgen, sie sind jedenfalls an keinem Tage auf Kosten der Harnsäure vermehrt gewesen, da die ja mittelst des Kupferniederschlags erhaltenen, bekanntlich viel zu hohen Werthe nie $\frac{1}{2}$ der Harnsäuremenge erreichten. Die absolut hohen Ammoniakzahlen (bis 1,38 g N = 1,66 g NH₃) erscheinen der enormen Gesamtausscheidung von N gegenüber nicht vermehrt, so dass auch hier ein Schluss auf das Vorhandensein abnorm vermehrter organischer Säuren nicht zu ziehen ist.

Der Urin war immer sauer, eiweissfrei, meist klar und enthielt fast stets alle Harnsäure (am 1. April volle 3 g in 3 Liter Urin) in Lösung.

3) Acute Leukämie.

Fr. Koch, 24 Jahre*). Dauer 8 Wochen. Sepsis, hohes Fieber, mässige Vermehrung der weissen Blutzellen, die während der Sepsis fast ganz aus dem Blut verschwinden (bis auf 600 im ccm am Todestag).

Die Urinuntersuchung erstreckte sich auf 10 Tage, leider fehlt die Controle der Nahrung (Appetit und Speisezufuhr waren mässig), und sistirten

*) Ausführlich beschrieben bei A. Fraenkel, Ueber acute Leukämie. S.-A. S. 32.

T a b e l l e IV.
Fall Fr. Acute Leukämie. Blut und Urin.

Datum	Blut				Urin				
	Hämoglobin Pct.	rothe Blut- körper- chen in 1000	weisse Blut- körper- chen in 1000	rothe zu weisse Blut- körper- chen in 1000	Menge	Ür-Sediment	N	Harn- säure	N in Form von NH ₃
9. März	—	2400	89	—	37,8	sehr reichlich	20,5	1,52	1,18
10.	40—45	2000	123	16 : 1	38,6	1200/1025	16,5	1,14	
11.	—	—	—	—	38,9	1000/1028	16,7	>1,00	
12.	—	2000	84	23 : 1	38,3	900/1026	—		
13.	—	—	—	—	38,3	—			
14.	—	—	—	—	40,4	1800/1023	22,3	2,41	1,19
15.	—	—	—	—	39,9	1540/1020	—	21,0	2,62
16.	—	—	—	—	40,1	1220/1023	—	29,2	2,34
17.	—	2917(?)	13,4	218 : 1	40,5	775/1024	mässig viel	0,85	0,67
18.	—	2000	13,4	148 : 1	39,9	1440/1023	—	27,3	1,55
19.	—	2400	11,07	217 : 1	38,3	800/1020	—	14,1	1,24
20.	—	2422	8,5	285 : 1	37,3	1340/1024	—	23,4	0,84
21.	—	—	—	—	—	>1100	—	14,9	1,29
22.	—	—	—	—	—	>2100	—	19,8 g N,	1,16 g Ur.
23.	—	—	—	—	—	>2100	—		
24.	—	—	—	—	—	>2100	—		
25.	—	2000	—	—	0,6	3333 : 1			

die Analysen 5 Tage vor dem Tode*). Trotzdem kann auch hier aus der hohen N-Ausscheidung auf einen enorm gesteigerten Zerfall von Körperfleisch geschlossen werden. Die Urinmenge war nicht vermehrt, stieg aber in den vier letzten Lebenstagen deutlich an, Eiweiss fand sich nie, dagegen stets ein mehr oder minder reichliches Harnsäuresediment.

Die N-Menge steigt einmal beinahe bis auf 27 g und beträgt im Mittel der letzten 7 Tage 21 g. Die Harnsäure, mit Ausnahme zweier Tage stets vermehrt, erreicht ihr Maximum mit 2,6 g zu einer Zeit, wo während der Sepsis die Leukozyten im Blut stark an Zahl abnehmen (siehe darüber weiter unten). Das Ammoniak (bis 1,56 g N = 1,9 g NH₃) ist absolut hoch, aber relativ kaum vermehrt (bis 6 pCt. des Gesamtstickstoffs). Xanthinbasen wurden nicht bestimmt.

4) Chronische Leukämie.

Mann J., 49 Jahre, gleichzeitige Lungenphthise, zeitweise leichte Hämoptoen. Dauer etwa 2 Jahre, Beobachtung im Spital 12½ Monate. Tod durch langsam zunehmende Kachexie. Grosser Milz- und Lebertumor (je etwa 3,5 kg).

Rothe Blutkörperchen 3—5 Millionen, die weissen steigen von 100,000 bis auf 450 000. Der Verlauf ist im Allgemeinen fieberlos, die Nahrungsaufnahme mässig. Pat. hält sich annähernd auf seinem Gewicht: in den ersten 4 Monaten Zunahme um 4 kg (bis 59 kg), in den letzten eine ebenso grosse, sehr allmähliche Abnahme.

Der Urin enthält nur vorübergehend Albumin, war stets gering an Menge, selten über 1000 ccm, auch vor dem Tode nicht vermehrt, concentrirt, dunkel, meist mit mässigem Harnsäureausfall. Die Zahlen betragen im Mittel der letzten 20 Lebenstage 740 ccm Urin, 6,84 g N, 0,57 g N als NH₃, 0,68 g Ur und 0,104 g Xanthinbasen (Salkowski).

In diesem Fall hat zu keiner Zeit (regelmässige Gewichtsbestimmungen) ein stärkerer Gewebezerfall, nie eine erheblichere Harnsäureausscheidung stattgefunden, die Zeit vor dem Tode zeigt keine akute Veränderung des Stoffwechsels.

5) Chronische Leukämie.

Mann D., 38 Jahre. Dauer der Krankheit, die im Anschluss an eine frische Syphilis ausbricht, etwa 2 Jahre. Beobachtung im Krankenhaus 4 Wochen. Reine Lymphämie. 700 000 weisse und 2 100 000 rothe Blutkörperchen. Pat. tritt mit erheblichen Oedemen, schwerer Nephritis, Herz-dilatation in die Anstalt ein, die sich vorübergehend unter Diureticis bessern. Der Appetit war zu dieser Zeit sehr gut. Der Kranke nahm neben Fleisch und Brod sehr grosse Quantitäten Milch (bis 3 Liter am Tage). Die Diurese stieg bei dieser wasserreichen Kost unter gleichzeitiger Aufsaugung der

* Es war zeitlich der erste von uns untersuchte Fall.

Oedeme schnell bis auf 3, 4 und 5 Liter, hielt sich dann einige Zeit auf 2 bis 3 Liter, um in den letzten 10 Lebenstagen stark zu sinken.

Der ausgeschiedene Stickstoff betrug bei hoher Diurese 17—24 g und entsprach der hohen Eiweisseinfuhr. Die Harnsäure schwankte zwischen 0,8 und 1,0 g; die Alloxurkörper schienen vermehrt; der Ammoniakgehalt war niedrig.

In den letzten 3 Tagen der 19 tägigen Reihe sank mit der Urinmenge auch die Quantität der darin enthaltenen organischen Bestandtheile, welche Verminderung in den letzten 7 Lebenstagen nach Ausweis der kleinen Urinquantitäten weitere Fortschritte machte.

Eine stärkere acute Körperconsumption hat auch in diesem chronischen Fall nicht stattgefunden*).

B. Der Stoffwechsel bei acuter und chronischer Leukämie.

Der Unterschied im Ablauf des Stoffwechsels zwischen den geschilderten Fällen mit acuter und chronischer Leukämie ist ausserordentlich frappant. Bei den Patienten mit acutem Ablauf hohe Urinmengen, bedeutende N-, grosse, zum Theil excessive Harnsäurewerthe, enorme N-Verluste (bis 21 g am Tag), sämmtliche Werthe in der Zunahme bis zum Tod begriffen. Dem gegenüber in der chronischen Form annähernde Conformität der N-Ausscheidung mit der Einnahme, mässige Harnsäuremengen, keine prämortale Steigerung. Der Gegensatz ist leicht verständlich. Der enorme Zerfall der KörpERGEWEBE ist eben ein Ausdruck der Acuität des Prozesses und bedingt dieselbe; ein chronischer Prozess kann eine solche rapide Zerstörung des Körpers nur vorübergehend oder terminal zeigen. Derselbe Unterschied im Stoffwechsel findet sich auch bei anderen Krankheiten mit acuten und chronischen Verlaufsformen, so bei Morbus Basedow, der Phthisis u. a. m.

So charakteristisch aber auch diese Verhältnisse für die acute Leukämie zu sein scheinen, sind sie doch nicht absolut

*). Richter und Spiro²⁸ sahen bekanntlich bei einem Leukämiepatienten durch eine intravenöse Zimmtsäureinjection eine auffällige Veränderung der Leukozytenzahl (Steigen von 170 000 auf 560 000 mit nachfolgendem Fallen auf 46 000). 5 verschiedene Injectionen dieser Substanz bei unserem Fall innerhalb eben so vieler Tage angewandt, blieben nach jeder Richtung ohne den mindesten erkennbaren Einfluss.

constant. Häufig allerdings liegt ein ähnliches Verhalten vor, wie in unseren Beobachtungen. Ebstein³ betonte als erster die grosse Harn- und Harnstoffausscheidung der letzten Lebensstage seines Patienten (3450 ccm, 29,3 g N bei Inanition am letzten Lebenstage und bei täglicher Zunahme dieser Zahlen). Zumpe⁴ notirte ebenfalls sub finem vitae 4400 ccm Urin; mehrfach wird namentlich in den älteren, objectiver beschriebenen Fällen die rasche Abmagerung, die mangelhafte Appetenz, der enorme Durst vermerkt; letzterer ist, so scheint mir, in diesen Fällen secundär, ein Ausdruck für die Notwendigkeit der Ausschwemmung der abnorm reichlichen Zersetzungprodukte des Körpers. Ambros^{1 (53)} sah die Urinausscheidung, ähnlich wie in unserem Fall M. (No. 2) andauernd steigen von 900 bis auf 2200 ccm vor dem Tod; desgleichen entleerte ein Patient von Fränkel zumeist zu 1000—1400, am letzten Lebenstag plötzlich 2600 ccm Urin. Wey^{1 (48)} sah bei einem Uebergang einer chronischen Leukämie in ein terminales acutes Stadium N-Ausscheidung bis 29 g (N-Verlust — 10 g) bei reichlicher Nahrung (48 Calorien) und schnelle Abmagerung. Letztere (4,5 kg in 3 Wochen, 2½ kg in 4 Tagen) finde ich auch 2 mal in den Fraenkel'schen Journalen notirt.

Auch Hindenburg^{1 (46)} betont das „andauernde Sinken des Körpergewichts bei reichlicher Ernährung“. Aber gerade bei diesem selben Patienten, einem Kind, tritt zeitweise eine Besserung ein, und Matthes^{1 (46)} stellte an ihm zu dieser Zeit in einem exacten Versuch N und Gewichtsansatz bei mässigen Urinmengen fest; die terminale Umkehrung dieser Verhältnisse aber bleibt meines Erachtens in diesem Fall nur deshalb aus, weil der Prozess nicht seinen natürlichen Ablauf nahm (Pat. starb nach einem operativen Eingriff, Milzpunction). — Indess finde ich doch auch in 3 Journalen Fraenkel'scher Patienten andauernd so kleine Mengen Urin notirt, dass ein erheblicher Eiweisszerfall und schneller Körperschwund mir hier und somit als regelmässiges Vorkommniss bei allen Fällen acuter Leukämie, unwahrscheinlich ist (NB. Albumengehalt des Harns kommt nur bei Blutungen und älterer Nephritis vor, fehlt sonst fast stets).

Noch spärlicher als die Notizen über Ernährung, Harn und

Harnstoff sind in den Publicationen die über Harnsäure. Ebstein³ und Matthes¹(⁴⁶) fanden mittelhohe Werthe (1,3 g, bzw. 0,6—0,7 bei einem 5jähr. Kind)!

Die relativ häufig in Journalen und Publicationen vorhandene Notiz über Ausfall von Harnsäure und Uraten erlaubt keinerlei Schlüsse auf eine Vermehrung der absoluten Quantitäten. Tagesmengen von 2 Liter Urin können bei einem Gehalt von 0,8—1 g Urin reichlich absetzen (zahlreiche eigene Analysen), andererseits hielten in meinem obigen Fall M. 3 Liter Urin volle 3 g Harnsäure in Lösung.

Ein spärlicher sedimentfreier Urin, wie er doch auch mehrfach notirt ist*), aber kann kaum abnorme Harnsäuremengen enthalten, letztere sind demnach durchaus kein nothwendiges Characteristicum der acuten Leukämie.

Eben so wenig freilich für die chronische Form. Die schon so frühzeitig constatirte Ur-Vermehrung bei der Leukämie (bis 3,4 und 5,3 g) gehört allerdings chronischen Fällen an, ist aber weder im einzelnen Fall andauernd gleichmässig vorhanden (siehe Sticker's⁵ lange Reihe), noch überhaupt constant. Gumprecht⁶ stellt 9 Fälle zusammen, in denen (bei längerer Untersuchung) die Harnsäuremenge unter 1,2 g blieb; Stüve's⁷ Fall, sowie der meinige (J.) gesellen sich neuerdings dazu.

Im Stickstoffwechsel bei chronischer Leukämie sind, wie ich hier im Widerspruch zu der vielfach festgehaltenen Lehre von dem andauernd abnormalen Verhalten desselben bei chronischem Ablauf hervorheben muss, häufig normale Verhältnisse constatirt; d. h. die Ausfuhr überstieg die Einfuhr nicht oder nur wenig. (Pettenkofer-Voit⁸, May⁹, v. Noorden¹⁰, Stadthagen¹¹, Bauer und Roehlein^{12**}). Wirkliche N-Abgabe fand von neueren Autoren mit guten Methoden: Fleischer und Penzoldt¹³, und zeitweise Wey¹⁽⁴⁸⁾ und Stricker⁵ (Controle am Gesunden); doch ist der Schluss Sticker's, dass „der Stickstoffwechsel zu jeder Zeit der mehr als 8monatlichen Beobachtungsdauer constant gesteigert war“ in dem Sinne, den der Autor und mit

*) Fraenkel's Journale.

**) Die mehr oder minder grosse Beweiskraft der einzelnen Beobachtungen kann ich hier im Einzelnen nicht würdigen.

ihm v. Noorden anscheinend meint, dass „die Eiweisszersetzung zu jeder Zeit krankhaft gesteigert gewesen“ nicht richtig. Dauernde N-Verluste haben hier nicht stattgefunden eher zeitweise ein Ansatz, wie das Verhalten des Körpergewichts erweist, das (NB. keine Oedeme!) erst um 6 kg steigt, sich dann 4 Monate constant erhält, um in den letzten 3 Monaten langsam zu sinken. Nie sind jedenfalls (abgesehen von einem acuten Schlussstadium) so grosse N-Verluste bei der chronischen Form beobachtet wie bei der acuten, die etwaigen geringeren Verluste werden zu anderen Zeiten durch Ansatz compensirt. Wie sollte das auch anders sein bei einer Krankheit, die 1—2, 4¹⁴, ja 7¹⁴ Jahre dauern kann! —

Es ist das freilich um so bemerkenswerther, als sich bei Leukämie meist erhöhter Gesammtumsatz findet gemäss den Respirationsuntersuchungen der Münchener Altmeister (N-Gleichgewicht!) Kraus und Chvostek¹⁵, Bohland¹⁶, Stüve's⁷. Auch ich constatirte für den Fall J. einen hohen Gaswechsel (bei acuter Leukämie habe ich bisher Versuche aus naheliegenden Gründen nicht anstellen können).

J., 53,5 kg, Athemgrösse 8065 ccm, O₂-Verbrauch = 276,9 ccm O₂, CO₂ = 216,8 ccm CO₂; pro kg 5,18 ccm O₂, 4,05 ccm CO₂, R.-Q. 783 (3 Versuche).

C. Die Beziehung der Harnsäureausscheidung zur Leukocytenzahl.

Die erhöhte Harnsäure- und Xanthinbasen-Ausscheidung ist seit langer Zeit in Beziehung gesetzt zu der vermehrten Leukocytenzahl im Blut, von einer Seite ein directer Zusammenhang zu beiden Grössen behauptet, von anderer bestritten worden. Indem ich an anderer Stelle die Oekonomie des Harnsäurehaushalts zu erörtern mir vorbehalte, will ich hier kurz meine Meinung dahin aussprechen, dass ein Parallelismus zwischen Leukocytenzahl und Alloxurkörperrausscheidung nicht angenommen werden kann. Sowohl bei chronischer, wie bei acuter Leukämie laufen beide Grössen in einzelnen Fällen parallel, in anderen ganz entgegengesetzt.

Bei hoher Leukocytenzahl treffen wir wiederholt hohe Harnsäurewerthe (chronische Leukämie: Sticker⁵, Kühnau¹⁹, acute

Leukämie Fall M. siehe oben No. 2), eben so wohl aber auch niedrige [chronische Leukämie J. und D. siehe oben Fall 4, 5*]); umgekehrt bei geringer Vermehrung der Leukocyten sahen wir die enormen Harnsäurewerthe (acute Form B. und Fr. siehe oben No. 1 und 3 meiner Fälle) wie wir auch wiederum kleine Werthe verzeichnen finden.

Manche Autoren fanden Zunahme der Harnsäurewerthe bei steigernder Leukocytzahl [z. B. Sticker⁵, v. Noorden (S. 351 seines Lehrbuchs)], andere gerade wenn die Leukocyten aus dem Blute verschwanden (Kühnau, Verf. in Fall Fr. u. a.). — Die vermehrte Nucleinzersetzung, auf die die stärkere Alloxurkörperrausscheidung ziemlich allgemein bezogen wird, könnte a priori eben so wohl ein Ausdruck vermehrter vitaler Energie, oder abnormer Prozesse der functionirenden, nicht einem schnellen Tod entgegenseilenden Zellen sein, wie andererseits eine Folge des Zerfalls und schnellen Absterbens derselben. Letzteres ist mir persönlich nach meinen Fällen wahrscheinlicher; es sprechen dafür u. a. auch die Untersuchungen von Dunin und Nowaczek^{19b}, die Anschauungen von Horbaczewski, Vermelen, Kühnau¹⁹ u. A. Noch kennt man trotz zahlreicher vorzüglicher Arbeiten nicht die Lebensdauer der Leukocyten und die Dauer des Kreisens der einzelnen Elemente im Blut; weiss man nicht, was aus den im Blut verschwundenen Zellen wird; eben so wenig herrscht Sicherheit darüber, ob die in kurzer Zeit sich in grösserem Maassstabe vollziehende Zunahme im Blut nur Ausschwemmung fertig gebildeter Elemente aus den Stapelplätzen oder zugleich reiche Neubildung bedeutet und umgekehrt; noch weiss man nicht, ob die weissen, im Kreislauf befindlichen Elemente, wenigstens für den Alloxurkörperhaushalt so wesentlich andere Bedeutung haben, wie die im Gewebe befindlichen; so lange wir — und wir sind es trotz zahlreicher neuerer Arbeiten (Jakob¹⁷, Kühnau¹⁸, Richter¹⁹ u. A.) noch gewiss — von der Lösung dieser Fragen noch so weit entfernt sind, erscheinen die so sehr in's Einzelne gehenden Speculationen auf diesem Gebiet zum mindesten verfrüht.

Vergesse man doch auch nicht, dass die Ausscheidung

^{*)} Die Beispiele lassen sich leicht vermehren.

der Harnsäure und ihrer Verwandten uns für die Grösse der Bildung und des Umsatzes derselben innerhalb des Körpers keinen Maassstab bietet.

Im Uebrigen heisst es doch auch den Leukocyten des Blutes zu viel Ehre anthun, wenn man nur ihnen die auffälligen Veränderungen des Stoffwechsels zuschreibt, wo doch in Milz, Leber u. s. w. so erheblich viel mehr von diesen Elementen vorhanden sind. Auch bei Pseudoleukämie (wie bei Anämie und Blutungen) kommen neben den allerdings überwiegend constatirten kleinen Harnsäurebefunden*) auch solche von $1\frac{1}{2}$ g vor, desgleichen bei Anaemia perniciosa, Purpura haemorrhagica mit erheblich herabgesetzter Leukocytenzahl (ich selbst fand je $1\frac{1}{2}$ Ur pro die bei diesen 3 Krankheiten; ferner 3 Fälle von Laache und v. Noorden^{19a} und Quincke^{19a} mit Harnsäurezahlen bis 2,2, 1,6 und 1,8 g).

Dass man z. B. die an einem Tag ausgeschiedenen 8,6 g Harnsäure in unserem Fall I von acuter Leukämie nicht auf die im circulirenden Blut befindlichen weissen Zellen allein zurückführen kann, deren Menge nur mässig vermehrt war (31000 im ccm), leuchtet wohl ohne weitere Ausführungen ein; es geht wohl auch kaum an, dieselbe auf eine unmittelbar vor der Aufnahme in's Krankenhaus erfolgte Zerstörung von vorher zahlreicher vorhanden gewesenen Blutleukocyten zurückzuführen.

Diese Ueberschätzung der Bedeutung ist den circulirenden Zellen des Blutes ja auch mehrfach für die Immunitätslehre u. s. w. zu Theil geworden; es erklärt sich aus einer Schwäche menschlicher Auffassung, dass diese Zellen als leicht zahlenmässig und morphologisch jederzeit bestimmbar die Aufmerksamkeit in erhöhtem Maasse auf sich zogen und mit ihren „exacten Messungen“ den Arbeiten eine besonders sichere „exakte Grundlage“ zu verleihen scheinen.

D. Der Zusammenhang der Blutverluste mit dem Eiweiszerfall.

Principiell wichtig erscheint die Frage, ob die Blutverluste bei der acuten Leukämie den bei dieser beobachteten enormen

*) aus denen man die geringere Bedeutung der im Gewebe festliegenden Rundzellen für die Harnsäureproduction gefolgert hat.

Eiweisszerfall bedingen, oder doch steigern. Versuche am Thier (Bauer²⁰) und am Krankenbett (Jürgensen²¹, A. Fraenkel²², v. Noorden²³) haben in der That starke N-Verluste im unmittelbaren Anschluss an schwere Hämorrhagien nachgewiesen, andererseits vermisste v. Noorden²³ bei lebensgefährlicher Hämatemesis deutliche Erhöhung der N-Ausfuhr. Nun ist wohl möglich, dass schwere, rein mechanisch bedingte Blutungen (Arrosion einer Arterie bei Ulcus ventriculi) bei sonst nicht afficirtem Stoffwechsel den Stickstoffumsatz nicht wesentlich ändern, dass aber diejenigen Blutungen, die Ausdruck und Folge einer schweren chemischen Alteration sind, den abnormen Stoffwechsel ihrerseits weiter in ungünstigem Sinn beeinflussen. Sticker⁵, May⁹ und Wey¹⁽⁴⁸⁾ fanden in der That bei chronischer Leukämie im Anschluss an starkes Nasenbluten grosse N-Verluste, und der letzte Autor spricht sich auch für den causalen Zusammenhang aus. Ich schliesse mich dieser Auffassung an: bei dem Patienten M. fand in der Periode der grossen N-Verluste massenhaftes Nasenbluten statt und bei B. war im Spital in 40 Stunden über 1 Liter Blut nach aussen und vielleicht noch mehr in die Körperhöhlen und Gewebe ergossen worden.

Eine von mir in jüngster Zeit beobachtete schwere Blutung bei Purpura haemorrhagica eines 19jährigen Mannes lässt sich gleichfalls für diese Auffassung verwerthen.

Die Krankheit ging mit Hautblutungen, Drüsenvollschwellungen einher, jedoch ohne leukämische Blutveränderung und kam zur Heilung. Der Stoffwechsel wurde 3 Wochen lang vom ersten Tag bis zur vollständigen Genesung controlirt.

In den ersten 4 feberfreien Tagen (vgl. die Tabelle) fanden ohne stärkere Blutungen bei mässiger Nahrungsaufnahme erhebliche N-Verluste statt (6—13 g pro die); am 5. Tag setzt eine schwere Angina ein und die 3 nächsten fieberhaften Tage führen zu einem Gesamt-N-Verlust von 30 g; am 8. Tag wird das peritonsilliäre Gewebe incidiert, es entleert sich etwas jauchiges Blut; an diesem Tag gehen durch Nachblutung etwa 800 ccm Blut aus dem Mund verloren, zudem wird etwas Blut verschluckt (vielleicht findet auch an diesem Tag eine Darmblutung statt, da plötzlich kurz anhaltende Bauchschmerzen auftreten). Vom Moment der Incision an ist das Fieber dauernd verschwunden, vom nächsten Tage an auch die Blutungen; Pat. nimmt wieder Nahrung, fühlt sich zwar noch matt, aber subjectiv wohl und geht sofort einer ungestörten schnellen Reconvalescenz entgegen. Trotz dieser so auffallenden Wendung zum Besseren aber treten im unmittelbaren Anschluss an die Blutung so colossale N-Verluste auf (63 g N in 3 Tagen),

T a b e l l e V.
Stoffwechsel bei Purpura haemorrhagica.

Datum	Bemerkungen	Nahrung		N in den Excreten			N-Bilanz pro Tag	Gesamt-N-Bilanz	Ge- wicht	Gewichts- verlust
		Calorien	N g	Urin	Koth	Summa				
8. Juni										
9. -	{ kein Fieber	1076	8,8	13,5	?	—	>—13,5	>—4,7	58,9	—
10. -		1320	10,9	16,9	?	—	>—16,9	>—6,0	57,2	57,0
11. -		866	5,2	17,0	?	—	>—17,0	>—11,8	56,1	56,1
12. -	{ septische Angina, Fie- ber — 39,3	1335	8,0	2,3	—	41,5	>—25,4	—30,3	56,0	—6,6 kg in 10 Tagen
13. -		1446	8,1	2,3	—	—	—	—	55,7	55,7
14. -		1877	15,0	17,6	2,3	19,9	—4,9	—	55,1	55,1
15. -	{ Incision, 1 Liter Blut- verlust = 25 g N, sofort Fieberabfall	170	—	16,6	2,8	18,9	—18,9	—	25 g N im But	—
16. -	{ fieberfrei, Besserung Reconvalescenz	1073	7,8	29,6	2,8	31,9	—24,1	—63,2	52,4	52,3
17. -		735	—4,1	25,9	0,4	24,3	—20,2	—	52,3	52,3
18. -		1551	10,0	14,7	0,9	15,6	—5,6	—	53,4	53,4
19. -		2865	19,8	15,6	1,8	17,4	+2,4	—	53,7	53,7
20. -		2976	21,6	16,9	2,0	18,9	+2,7	+43,9	53,3	53,3
21. -		3851	25,0	18,7	2,2	20,9	+4,1	+22,4	54,3	+4,5 kg in 12 Tagen
22. -		4521	31,2	22,5	2,8	25,3	+5,9	+11 Ta- gen	55,3	55,3
23. -		5122	36,5	26,2	3,0	28,2	+7,3	—	56,8	56,8
24.—29. Juni	{ durchschnittl.	3752	24,5	19,5	1,4	—	+3,6	—	59,5	+2,7 kg in 10 Tagen
30. Juni		—	—	—	—	—	—	—	—	—
5. Juli		—	—	—	—	—	—	—	—	—
10. -		—	—	—	—	—	—	—	—	—

*) Der N des Koths ist wegen der ungleichen Nahrungsaufnahme im Prozent-Verhältniss zu diesem auf die einzelnen Tage verrechnet.

wie in der ganzen vorangegangenen Zeit nicht. Nahrungsaufnahme und N-Ausscheidung illustriert die nebenstehende Tabelle.

Der grosse Blutverlust hatte also trotz beginnender Reconvalescenz und Nahrungsaufnahme bei normaler Temperatur in einer 3tägigen Nachwirkung über 63 g N-Verluste bewirkt, (1 mal 24 g!!), ohne dass, um diesem Einwand zu begegnen, die grosse N-Ausscheidung im Urin etwa von dem aus dem Darm resorbierten Blut hätte erklärt werden können; dazu war dessen Menge, wie die Wägung und Aussehen des nur 1 mal und nur zum Theil bluthaltigen Stuhls erkennen liess, viel zu klein.

In gleichem Sinn spricht für den Zusammenhang plötzlich eintretender Anämie mit N-Verlusten die Beobachtung von Kolisch und Steyskal²⁴. Sie sahen bei einer acuten (in ihrem Wesen unaufgeklärten, bisher einzig dastehenden) „Blutphthise“ in 4 Tagen einen jene überdauernden N-Verlust von etwa 66 g (aus dem Urin allein berechnet!) eintreten; Fieber konnten auch hier diese Verluste nicht erklären.

Dass die plötzlich eintretende Anämie nicht etwa, wie man früher wohl meinte, durch Vermittelung eines absoluten Sauerstoffmangels und einer mangelhaften Gesammtoxydation zu dem Eiweisszerfall führe, gilt jetzt wohl als sicher; zahlreiche gleichlautende Untersuchungen haben erwiesen, dass weder acute noch chronische Anämie mit einer Verminderung der O₂-Aufnahme und CO₂-Abgabe einhergehen, in schweren Formen findet allemal eher das Gegentheil statt, eine Erhöhung der Gesammtoxydation; will man den obigen causalen Zusammenhang anerkennen, so muss man annehmen, dass die plötzliche Erniedrigung der Sauerstofftension, unter der die Gewebe ihre Oxydation vollziehen, die Zellen für eine gewisse Zeitdauer in ihrem Bestand und Umsatz schädige, ohne ihren „Gesammtkraftwechsel“ zu alteriren, wie das ja auch v. Noorden (S. 313 seines Lehrbuchs) für die Athmung bei Stauungszuständen mit Cyanose annimmt.

E. Die Aschenausscheidung bei acuter Leukämie.

Ein auffallendes, für die Zersetzung im Körper ganz interessantes Ergebniss förderte die Untersuchung des Aschenstoff-

wechsels in unserem ersten Fall von acuter Leukämie (B.), der ja auch sonst die abnormalsten Verhältnisse dargeboten hatte, zu Tage.

T a b e l l e VI.

Aschenausscheidungen bei B., acute Leukämie.

	CaO	MgO	K	Na	NH ₃	P ₂ O ₅	SO ₃	Cl
Urin I	0,048	0,144	2,80	1,94	0,355	3,90	2,02	2,38
Urin II	0,107	0,410	9,08	4,77	0,846	11,44	4,27	7,76
In Summa:	0,155	0,554	11,88	6,71	1,20	15,34	6,29	10,14
Im 3,5 Liter Milch								
nach Bunge	6,13	0,81	6,78	4,24			7,51	
Im Darminhalt	6,17	0,93					6,92	

Das wichtigste scheint mir die enorme Phosphorsäure-ausscheidung im Harn zu sein; auch Ebstein³ fand in seinem Fall 7,0 g P₂O₅ neben 29 g N im Urin und Kolisch und Steyskal²⁴ constatirten während 4 Tage neben N-Verlusten von 14—18 g einen Ueberschuss von 3,5 und 3,9 P₂O₅ g pro Tag im Urin über der in der Nahrung enthaltenen Phosphorsäure. Hier aber erscheinen in 40 Stunden neben 40 g N über 15 g P₂O₅ im Harn; der Verlust des Körpers stellt sich auf 25 g N und 15 g P₂O₅ —!, denn die in der Nahrung eingeführte Phosphorsäuremenge (etwa 7 g) fand sich noch fast ganz in dem (nicht einmal quantitativ) der Leiche entnommenen Darminhalt wieder.

Die Quelle dieser dem Organismus entstammenden Phosphorsäure kann nach ähnlichen Erwägungen, wie sie Munk²⁵ in den Hungerversuchen an Cetti und Breithaupt angestellt hat, mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit erschlossen werden. „Abschmelzendes Gewebe“ excl. Knochen liefert nach diesem Autor auf 3,4 g N 0,5 P₂O₅, der Quotient $\frac{N}{P_2O_5}$ beträgt 6,8; der hungernde Mensch liefert aber ausserdem aus seinen Knochen neben wenig N erhebliche Mengen Phosphorsäure, so dass der Quotient $\frac{N}{P_2O_5}$ der gesammten Hungerausscheidungen sich niedriger stellt, auf 4,4, bezw. 5,1. Wären bei unserem Leukämiker die gleichen Gewebe zerfallen, bezw. vermindert, wie bei den Hungerern, so würde auf 25 g N höchstens $\frac{25}{4,4} = 5,58$ P₂O₅

abgegeben sein; ein Ueberschuss von mindestens 10 g entstammt somit anderen Quellen. Letztere im Blut zu suchen, wie Kolisch und Steyskal für ihren Fall völlig zu Unrecht annehmen*), geht nicht an; das Blut enthält nehmlich nach Munk auf 1 kg nur 1,3 g P_2O_5 , nach des Altmeisters Carl Schmidt's „noch heute unübertroffenen Analysen“ nur 1,0 bzw., 0,8 g P_2O_5 **), in toto also auf 4—5 kg allerhöchstens 5 bis 6,5 g!!! — Die Herkunft des P_2O_5 aus den Knochen in erhöhtem Maass aber erscheint ebenfalls nicht plausibel, da wie ja Munk nachgewiesen, dann gleichzeitig grössere Mengen Ca (und Mg) in die Circulation und im Urin zur Ausscheidung gelangen; bei Breithaupt führte der Urin in 6 Tagen neben 12,8 g P_2O_5 0,91 g CaO (0,8 MgO) aus, bei Cetti sogar bei 24,7 g P_2O_5 4 g CaO und 2,3 MgO; bei B. kommen dagegen auf über 15 g Phosphorsäure nur 0,155 g Kalk im Urin, und doch war dieser so sauer, dass es [nach Ausweis einer Aequivalentberechnung der Säure und Basen***] die Alkaliphosphate fast ausschliesslich als zweifach saure Salze enthielt; er hätte bei dem Durchgang durch die Nieren sich noch im erheblichen Maasse mit Kalk ansättigen können, es liegt kein Grund zu der Annahme vor, dass bei so stark saurem Harn der aus den Knochen in's Blut gelangende Kalk zum Austritt durch den Darm statt durch die Nieren gezwungen gewesen wäre.

Die Phosphorsäure aber kann nach Ausschluss dieser Quellen aus organischem gebundenen Phosphor stammen; man hat weniger an das Lecithin zu denken, das nach Hammarsten 9,8 pCt.

*) a. a. O. S. 455: „Wollte man die Möglichkeit discutiren, die enorme Ausscheidung von N und P_2O_5 sei durch den Zerfall anderer Gewebe als des Blutes, z. B. des Muskel- oder Nervengewebes (den Knochen haben wir bereits ausgeschlossen) verursacht, so hiesse dies an die Stelle thatsächlicher Befunde etwas Hypothetisches setzen“. — Nun geben aber an 2 Tagen allein 7,4 g P_2O_5 bei ihrem Patienten verloren, also mehr, als das Gesamtblut überhaupt enthalten kann.

**) Ausgerechnet nach dem Abdruck in Bunge's Lehrbuch, 2. Aufl. S. 221.

***) Ausgerechnet nach den klaren und richtigen Principien, die Stadelmann (Ueber den Einfluss der Alkalien auf den Stoffwechsel. 1890. S. 119) neuerdings zu Grunde gelegt hat. Die grossen Mengen ausfallener Harnsäure sind in der Berechnung nicht berücksichtigt.

seines Gewichts P_2O_5 liefert, als an das Nuclein, das bei einem Phosphorgehalt von 3,2—9,6 pCt. (Hammarsten) 7,4—22 pCt. P_2O_5 entstehen lassen kann.

Das Vorkommen zweier Zersetzungprodukte dieser Körperklasse in so abnormen Mengen (12 g Harnsäure und ein Ueberschuss von mindestens 10 g P_2O_5) neben einander macht das Zerfallen grosser Mengen von Nuclein wahrscheinlich und lässt die Harnsäure in der That hier doch als ein Abbauprodukt erscheinen; vor dem überraschenden Ergebniss der Aschenanalyse glaubte ich allerdings, dass diese riesigen Harnsäuremengen zum Theil wenigstens ihren Ursprung der Synthese verdankt hätten, eine Möglichkeit, die für den Säugetierorganismus unerwiesen aber doch noch keineswegs ausgeschlossen erscheint. —

Dass der pathologische Anatom (Dr. Benda) diesen „Nucleinzerfall“ trotz eigens auf diesen Punkt hin gerichteter Untersuchung nichts hat constatiren können, spricht meines Erachtens nicht gegen das Vorhandensein desselben: es können sich wohl chemische Prozesse in abnormer Intensität vollziehen, ohne morphologisch zum Ausdruck zu kommen.

Leider besteht keine allzu grosse Aussicht, ähnliche Befunde wie hier öfters zu erheben und so den hier nachgewiesenen **Zerfall** von Kernsubstanzen weiter zu sichern. Krankheitsfälle mit so extremen Verhältnissen gehören zu den grössten Seltenheiten. Die dem Nucleinzerfall entstammende Phosphorsäure addirt sich ja nur zu der aus anderen Quellen reichlich hervorgehenden und kann daher nur bei einer so enormen Steigerung sich deutlich als etwas exceptionelles herausheben; die aus den Nucleinen hervorgehenden Alloxurkörper ihrerseits brauchen durchaus nicht so reichlich ausgeschieden werden, als sie gebildet werden. In Ebstein's Fall von acuter

Leukämie (bei Inanition) war der Quotient $\frac{N}{P_2O_5} = \frac{29}{7} = 4,1$,

bei Kolisch und Steyskal war er (berechnet für den Ueberschuss des Urin-Stickstoffs und der P_2O_5 über die Einfuhr an den Tagen, für die entsprechende Notizen vollständig vorliegen)

$\frac{17,7}{3,9} = 4,5$ und $\frac{18,4}{3,5} = 5,3$, bezw. für die ganze Urin-

ausscheidung $\frac{24,3 \text{ N}}{4,9 \text{ P}_2\text{O}_5} = 5,0$, $\frac{22,3 \text{ N}}{4,2 \text{ P}_2\text{O}_5} = 5,3$; diese Zahlen (die ergänzenden Koth-Analysen fehlen allerdings) entfernen sich doch nicht so weit von Munk's Normalwerthen (6,2 für Körpergewebe excl., 5,1 und 4,4 incl. Knochengewebe), dass es rathsam wäre, aus ihm weitergehende Folgerungen abzuleiten. Uebrigens ist auch bei Ebstein die ausgeschiedene Harnsäuremenge nicht sehr gross (1,3 g), bei den Wiener Autoren die Summe der Alloxurkörper (0,078 Ur und 0,812 g Xanthinbasen) ebenfalls nicht hoch.

Auch bei chronischer Leukämie, bei der gelegentlich hohe, kurz andauernde Steigerungen der Harnsäureausscheidung vorkommen (Sticker), wird es schwer halten, diese Verhältnisse zu verfolgen*).

Ist nun unsere Annahme, die freilich mit Sicherheit nicht zu beweisen ist, richtig, dass die reichliche Phosphorsäure zum grossen Theil (10 g) organischer Bindung entstamme, so weist ihr Verhalten bei der Ausscheidung bemerkenswerthe Eigenthümlichkeiten auf; sie erscheint fast ausschliesslich (wie auch die anderen Säuren) als Alkalien gebunden im Harn, welch' letztere über 80 pCt. der Basenäquivalente ausmachen. Die Ammoniakmenge beträgt an zwei Tagen zusammen nur 1,20 g, der in NH_3 erscheinende N nur $2\frac{1}{2}$ pCt. des Gesamtstickstoffs. Füttet man die gleiche Menge Phosphorsäure oder äquivalente Mengen anorganischer Säure, so steigt der NH_3 beim Fleischfresser wie beim Menschen erheblich. Aber auch wenn organische Säuren nur in kleinen Quantitäten ausgeschieden werden, erscheinen sie grossentheils als Ammoniumsalze im Harn: das ist so bei der zum Tode führenden Phosphorvergiftung (Milchsäure), als auch

*). Bei Zuelzer (Semiologie des Harns, 1884) finden sich auf S. 121 ff. eine Reihe älterer Harnanalysen bei Zuständen mit gesteigertem Zerfall des Blutes zusammengestellt. Wirklich auffallende Verhältnisse weist nur ein Fall No. V von Eichhorst auf, der am 5. Tag vor dem Tode 9,3 g N und 5,4 g P_2O_5 ausschied. Sonst finden wir dort keine Zahlenangaben, die absolut grosse Phosphorsäureverluste erkennen liessen. — Auch in unserem obigen Fall von Purpura haemorrhagica geht den enormen N-Verlusten keine übermässige P_2O_5 -Ausscheidung zur Seite: auf 70 g N im Harn von 3 Tagen treffen rund 12 g Phosphorsäure im Harn und 5,5 g im Koth.

bei der vorübergehenden β -Oxybuttersäure - Ausscheidung bei Darmstörungen; in 8 solchen Fällen (schwere Gastroenteritiden, Ileus, der zur Heilung kam, Hungerzustände u. s. w.) habe ich bei Mengen von β -Oxybuttersäure, die 10—15 g pro die im Höhepunkt sicher nicht überstiegen, 10—20 pCt. des N (im sauren Urin) als Ammoniak gefunden. Die auffallende Thatsache, dass eine im Körper entstehende anorganische Säure im Gegensatz zu den verfütterten Mineralsäuren und zu den im Organismus gebildeten organischen sich nicht mit Ammoniak, sondern mit fixen Basen paart, erscheint mir für den Zusammenhang zwischen Topographie der Säurebildung und Art ihrer Bindung nicht bedeutungslos, worauf ich an anderer Stelle zurückkommen werde.

F. Chemische Blutuntersuchungen.

Harnsäure im Blut bei Leukämie fanden bisher nur Koerner²⁶ und Klemperer²⁷ (9,9 mg pro 100 ccm). Ich fand sie 4 mal* unter 5 Fällen; in reichlicherer Menge im Leichenblut der 2 chronisch Leukämischen: das einmal hatte die Autopsie und die Blutentnahme 1 Stunde post mortem stattgefunden und somit war eine wesentliche Leichenveränderung des Blutes ausgeschlossen, das anderemal hatte die von mir seit langem geübte Garrod'sche Fadenprobe bereits intra vitam abnorme Harnsäuremengen im Serum nachgewiesen; dieser Fall war allerdings mit Nephritis kombiniert, bei der Jaksch in etwa 95 pCt., ich unter 12 Fällen stets Harnsäure im Blut gefunden hatte. In 2 Fällen von acuter Leukämie, aus der 2. medic. Abtheilung, deren Blut ich durch die mich zum lebhaftesten Dank verpflichtende Liebenswürdigkeit des Hofraths Stadelmann^{1(50, 51)} analysiren konnte, vermisste ich (1 mal), bezw. fand Harnsäure in kleiner Quantität. Eine enorme Menge (0,181 g) konnte ich hingegen aus 800 ccm fast reinen Blutes enthaltender Pleuraflüssigkeit im Fall B. (acute Leukämie No. 1) darstellen. Das sind 22 mg auf 100 ccm mehr als das Doppelte der bisher im Blut überhaupt constatirten Mengen (Jaksch, Klemperer, Verfasser). In diesem

*) Nach Ludwig-Salkowski (Enteiweissung nach Seegen) isolirt, umkrystallisirt, auf Filter gewogen, mikroskopisch und durch die Murexidprobe identificirt.

Falle bestand, was sonst keineswegs zutrifft, eine Congruenz zwischen dem grossen Gehalt des Blutes und des Urins an Harnsäure, d. h. eine wirkliche Ueberschwemmung des Körpers mit dieser Substanz. Hypoxanthin (durch die „Hypoxanthinsilberfällung“, die eventuell auch Guanin und Adenin einschliesst) fand ich fast stets, zum Theil in grösserer Menge, im Blut, Xanthin nur in Spuren. Pleura- und Pericardialflüssigkeit (je 1 mal analysirt) enthielten die Alloxurkörper in ähnlichem, relativen Verhältniss wie das Blut, doch enthielt die erstere weniger davon, anscheinend entsprechend dem geringen Gehalt an Zellen, an die wenigstens die Basen (nicht die Harnsäure) gebunden zu sein scheinen.

T a b e l l e VII.
Harnsäure und Xanthinbasen im Blut.

No.	Krankheit	Name	Blut zur Untersuchung ccm	In 100 ccm		
				Harnsäure mg	Hypoxanthin mg	Xanthin
1.	Acute Leuk.	B.	800	22,6	+- reichlich	?
2.	- -	Kn.	600	2,5	nicht untersucht	
3.	- -	R.	265	0	4,0 anscheinend reichlich Guanin	Spuren
4.	Chron. -	D.	650	8,6	ausserdem	
5.	- -	J.	1300	11,0	9,0 (!) reichlich	-
6.	Purp. haemorrhagica	H.	400 90	3,5 *) 3,3 **)	+	
3.	Acute Leuk.	R.	90 ccm Peri- cardialflüssigkeit	4,0	nicht untersucht	
4.	Chron. -	D.	600 ccm Pleura- flüssigkeit	2,7	1,2	0

Bei der acuten Leukämie (B) war entsprechend den starken Blutverlusten Trockengehalt und N-Menge des Blutes und Serums stark herabgesetzt [im Blut 12,7 pCt. Trocken-Gehalt (bei 105°), 1,73 pCt. N = etwa 10,6 pCt. Eiweiss] im Serum 8,2 pCt. Trocken-Gehalt (Hämoglobin gehalt etwa 55 pCt.), bei der chronischen

*) auf der Höhe der Erkrankung.

**) bei der Entlassung.

Form (D.) hatte das Serum das spec. Gew. 1025,5 (Pyknom bei 15° C.) und 7,1 pCt. Eiweiss (beidemal Aderlassblut). —

L i t e r a t u r.

1. F., Theodor. Ueber acute Leukämie im Kindesalter. Archiv für Kinderheilkunde. Bd. 22. 1897.

Hier finden sich 45 Fälle von acuter Leukämie zusammengestellt; einzelne derselben sind als acute Formen zweifelhaft, ich stelle die mir ausserdem noch bekannten Fälle hier zusammen:

- Fall 46. Hindenburg, Zur Kenntniss der Organveränderungen bei Leukämie. Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 54. S. 209. 1893 cf. bes. S. 210 Zeile 12, 13. — Matthes, Berl. klin. Wochenschr. 1894. S. 531. Dieser Fall ist auch von Gumprecht verwertet.
- Fall 47. Hintze, Ein Beitrag zur Lehre von der acuten Leukämie. Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 53. S. 377. (Als acute Leukämie mit Recht angezweifelt.)
- Fall 48. H. v. d. Wey, Beiträge zur Kenntniss der Leukämie. Deutsches Archiv für klin. Med. 1896. Bd. 57. S. 287. Uebergang der chronischen Form in ein acutes Schlussstadium.
- Fall 49. Fraenkel-Benda, Klinische Mittheilungen über acute Leukämie. Verhandlungen des 15. Congresses für innere Med. 1897. S. 359.
- Fall 50/51. E. Stadelmann, Die Fälle, an denen ich Blutuntersuchungen habe anstellen und publiciren dürfen, sind noch nicht veröffentlicht.
- Fall 52. Gottlieb, Ein Fall von ächter progressiver Anämie mit prämortaler Leukocytose. Wiener med. Blätter. Bd. IX. 1886. No. 17/18. S. 505. Zweifelhaft ob ächte acute Leukämie.
- Fall 53. Ambros, Ein seltener Fall von acuter Leukämie. Doctor-Dissertation. München 1893.
- Fall 54/55. Paterson, Virchow's Jahresbericht. 1870. Bd. 2. S. 520. 3 Fälle, von denen einer sicher eine acute Leukämie darstellt.
- Fall 56/59. Muir, Observations on leucoctythaemia. Journal of pathology and bacteriology. Vol. I. 1895. p. 131. Citirt bei A. Fraenkel No. 2. Mir im Original nicht zugänglich.
- Fall 60—63. Lenhardt, 4 Fälle. Münchener med. Wochenschr. 1897. S. 1304.
2. A. Fraenkel, Ueber acute Leukämie. Deutsche med. Wochenschr. 1895. No. 39—43.

3. Ebstein, Ueber die acute Leukämie u. s. w. Archiv für klin. Med. Bd. 44. S. 343.
4. Zumpe, citirt bei Ebstein als Fall 9.
5. Sticker, Zur Pathologie und Therapie der Leukämie. Zeitschr. für klin. Med. Bd. XIV. S. 80 ff. 1888.
6. Gumprecht, Centralbl. für Allg. Pathol. und pathol. Anat. 1896. S. 820.
7. R. Stüve, Beobachtungen über einen Fall von lymphatischer Leukämie. Festschr. des städt. Krankenhauses zu Frankfurt a. M. 1896.
8. Pettenkofer und Voit, Ueber den Stoffwechselverbrauch bei einem leukämischen Mann. Zeitschr. für Biologie. Bd. V. S. 319.
9. May, Ueber die Ausnützung der Nahrung bei Leukämie. Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 50. S. 393.
10. v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. S. 340.
11. Stadthagen, Ueber das Vorkommen der Harnsäure u. s. w. Dieses Archiv. Bd. 109. S. 390.
12. Bauer und Roehlein, Eiweisszerersetzung bei einem Leukämischen. Arbeiten aus den klin. Instituten in München. II. S. 473. 1890.
13. Fleischer und Penzold, Stoffwechseluntersuchungen bei einem Leukämischen. Archiv für klin. Med. Bd. 26. S. 368. 1880.
14. Unpublicirte Fälle v. Noorden's.
15. Kraus und Chvostek, Wiener klin. Wochenschr. 1891. S. 105.
16. Bohlandt, bei R. Meyer, Ueber den O₂-Verbrauch u. s. w. Dissertation. Bonn 1892.
17. Jakob und Krüger, Deutsche med. Wochenschr. 1894.
18. Richter, Zeitschr. für klin. Med. Bd. 27. S. 290ff.
19. Kühnau, Zeitschr. für klin. Med. 28. S. 584ff. — Kühnau und Weiss, Zeitschr. für klin. Med. 32. S. 482.
- 19a. Laache, Die Anämie. S. 1883. S. 178 u. 179; v. Noorden's Lehrbuch. S. 392 unten. Quincke, Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 28. S. 575.
- 19b. Dunin und Nowaczek, Ueber Harnsäureausscheidung bei croupöser Pneumonie. Zeitschr. für klin. Med. Bd. 32. S. 1.
20. Bauer, Ueber die Zersetzungsvorgänge im Thierkörper. Zeitschr. für Biologie. Bd. 8. S. 566. 1872.
21. v. Jürgensen, Notiz in v. Ziemssen's Handbuch der allg. Therapie. Bd. II. S. 204. S. 880.
22. A. Fraenkel, Ein Fall von Icterus catarrhalis u. s. w. Charité-Annalen. Bd. III. S. 292.
23. v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. S. 338. Fälle von Magenblutung und von Tropenmalaria.
24. Kolisch und Steyskal, Ueber die durch Blutzerfall bedingten Veränderungen des Harns. Zeitschr. für klin. Med. Bd. XXVII. S. 446.
25. I. Munk, Untersuchungen an 2 hungernden Menschen von Lehmann u. s. w. Dieses Archiv Bd. 131. Supplementband. cf. S. 17—23. 64—70 u. 146—173.

26. Koerner, cit. nach v. Noorden's Lehrbuch. S. 342.
 27. Klemperer, Untersuchungen über Gicht und harnsaure Nierensteine. Berlin 1896. S. 1ff.
 28. Richter und Spiro, Werth intravenöser Zimmtsäureinjectionen u. s. w. Archiv für exper. Pathol. und Pharmak. Bd. 34. S. 289.
-

V.

Zur Kenntniss der Spaltungsprodukte des Caseins bei der Pankreasverdauung.

(Aus dem chemischen Laboratorium des Pathologischen Instituts zu Berlin.)

Von Dr. Ugo Biffi aus Faenza.

Während die Stellung des Caseins unter den Eiweisskörpern, namentlich nach den Untersuchungen von Hammarsten, welche den Phosphorgehalt desselben als constant erwiesen haben, jetzt feststeht und zahlreiche Untersuchungen über die Pepsinverdauung des Caseins ausgeführt sind, die auch ihrerseits zur Aufklärung der Natur des Caseins beigetragen haben, fehlt es an Untersuchungen über die Pankreasverdauung desselben fast ganz. Ja! über das Casein-Antipepton liegt sogar meines Wissens keine einzige ganz beweisende Angabe¹⁾ vor. Die Untersuchung der Einwirkung des Trypsins (Pankreasferments) auf das Casein, die ich auf Veranlassung von Prof. E. Salkowski unternahm, schien mir daher eine sehr lohnende Aufgabe zu sein.

Der besseren Uebersicht wegen habe ich meine Arbeit in folgende zwei Theile eingetheilt: 1) Die löslichen Verdauungsprodukte des Caseins durch Pankreasferment; 2) Der Verdauungsrückstand — d. h. der Niederschlag, der

¹⁾ Als Antipepton in modernem Sinne können die von Charles Norris dargestellten und analysirten Präparate (siehe die Abhandlung von R. H. Chittenden: Caseosen, Caseindyspepton and Caseinpepton. Studies from the laboratory of physiological chemistry. Yale University. 3. p. 66—105. Citirt nach Maly's Jahresbericht für 1890. S. 17) nicht sicher angesehen werden. Wir werden später nochmals darauf kommen.