IX.

Aus dem pharmakol. Institut von Prof. v. Schroeder
in Heidelberg.

Ueber Xanthinkörper im Harn des Leukämikers.

Von

Dr. St. Bondszyński und Dr. R. Gottlieb.

Das Schicksal der Xanthinkörper im Organismus steht in naher Beziehung zu der Frage der Harnsäurebildung. Seitdem die nahe Verwandtschaft der Harnsäure zu den Xanthinbasen durch die chemische Forschung festgestellt ist und seitdem die Arbeiten Kossel's und seiner Schule die Entstehung der Xanthinbasen als Zerfallsproducte des Zellkerns erwiesen haben, hat man in ihnen die Quelle der Harnsäure im Organismus gesucht. Ein Beweis dieser Umwandlung konnte aber bisher nicht erbracht werden. Denn nur im Organismus der Vögel, in welchem die Harnsäure bekanntlich als Endproduct des Stoffwechsels eine ganz andere Rolle spielt als beim Säugethiere, hat v. Mach¹⁾ im Anschluss an die bekannten Versuche Minowski's den Uebergang von Hypoxanthin in Harnsäure nachweisen können. Die Ergebnisse der zahlreichen Versuche am Säugethiere sind dagegen von der ersten umfassenden Arbeit Stadthagen's²⁾ an bis in die neueste Zeit unklar und vieldeutig geblieben. Immerhin mehren sich aber in den letzten Jahren die Beobachtungen, welche die Harnsäurebildung aus den Xanthinkörpern der Nucleïne wahrscheinlich machen. In dieser Richtung sind vor Allem die Untersuchungen Horbaczewski's³⁾ zu nennen, der den höchst auffallenden Parallelismus zwischen Harnsäureausscheidung und Leukocytenzahl näher verfolgte und auf Grund dieses Parallelismus die Harnsäure in erster Linie aus den Nucleïnen dieser vergänglichsten Zellen, der Leukocyten, herleitet. Weiter ist es aber Horbaczewski auch ge-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIV. S. 389.

2) Virchow's Archiv. Bd. CIX. S. 390. 1887.

3) Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. W. Bd. C. III. S. 13. 1891.

lungen, durch Digestion von Milzbrei mit Blut bei Körperwärme Harnsäure zu erhalten. Ausserhalb des Organismus haben endlich Emil Fischer und Ach¹⁾ in allerjüngster Zeit durch Ueberführung der Dimethylharnsäure in Theophyllin den auch von der synthetischen Chemie lange vergebens gesuchten Uebergang der einen Gruppe in die andere gefunden; hierdurch erscheint die chemische Grundlage für die Annahme einer Umwandlung auch der Xanthinkörper in Harnsäure um so fester begründet.

Der Annahme einer Harnsäurebildung aus Xanthinkörpern scheinen nur die Resultate zu widersprechen, welche die Versuche nach Zufuhr von Xanthinkörpern per os ergeben haben; dieselben weisen nämlich eher auf eine leichte Zerstörbarkeit im Organismus als auf einen Uebergang in Harnsäure hin. So haben Nencki und Sieber²⁾ nach Verfütterung von Xanthin, Kerner³⁾ und Stadthagen⁴⁾ nach Guanin an Hunden weder Harnsäurevermehrung noch auch eine unveränderte Ausscheidung der verfütterten Substanzen beobachtet. Die Versuche mit Darreichung von Nucleïn, der Muttersubstanz der Xanthinkörper ergaben weniger übereinstimmende Resultate. Stadthagen (l. c.) und Gumlich⁵⁾ kamen zu negativen Ergebnissen, während Horbaczewski (l. c.) und Richter⁶⁾ nach Einnahme von Nucleïn und nucleïnsaurem Natron Steigerung der Harnsäureausscheidung constatirten; da aber die Nucleïnsäure gleichzeitig Leukocytose und dadurch vermehrten Untergang von Leukocyten hervorruft, so sind die Ergebnisse keineswegs eindeutig. Die per os eingeführten Xanthinkörper werden jedenfalls im gesunden Organismus leicht weiter, wohl bis zu den nächsten Vorstufen des Harnstoffs zerstört.

Bei diesem Stande der Frage nach der Harnsäurebildung aus Xanthinbasen erlangt das Studium eines pathologischen Processes um so grössere Bedeutung, in welchem neben Harnsäure auch die Xanthinkörper in vermehrter Menge im Harn auftreten. Ein Fall von Leukämie, der sehr erhebliche Mengen von Xanthinbasen ausschied und den Herr Geheimrath Erb die Güte hatte uns zur Untersuchung zu überlassen, bot uns eine willkommene Gelegenheit, einen Beitrag zur Kenntniss der Ausscheidung dieser Substanzen zu liefern.

1) Berichte d. Berliner Akad. 1895.

2) Pflüger's Archiv. Bd. XXXI. S. 347. 1883.

3) Annal. d. Chem. Bd. CIII. S. 249.

4) Virchow's Archiv. Bd. CLX. S. 417. 1887.

5) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XVIII. S. 508.

6) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXVII. S. 290.

Die folgenden Notizen aus der Krankengeschichte des Falles verdanken wir der Freundlichkeit des Herrn Assistenzarzt Dr. Batt-lehner.

Pat. F. F., der im Anschluss an Gelenkrheumatismus seit mehreren Jahren an leichteren Störungen seitens des Herzens leidet, bemerkte zuerst vor etwa 2 Jahren Drüsenschwellungen in der Achsel und Leisten-gegend. Bei der Aufnahme (6. Dec. 1894) fand sich eine sehr bedeutende Anschwellung der Unterkieferdrüsen sowie der Cervicaldrüsen, die dicke Drüsenpakete bilden; die Achseldrüsen sind bis Gänseeigrösse, die Leistendrüsen bis Kastaniengrösse angeschwollen. Herzdämpfung etwas vergrössert, über dem Herzen sykisches Geräusch. Abdomen stark aufgetrieben. Ein grosser harter und glatter Tumor der Milz von 33 cm Länge und 17 cm Breite. Etwas Oedem an den Füßen; Dyspnoe besteht nicht. Blutbefund: Hämoglobingehalt (Fleischl) 30 Proc. Zahl der rothen Blutkörperchen im Cubikcentimeter 1 500 000, die der weissen 500 000. Verhältniss der rothen zu den weissen Blutzellen 1:3. Die weissen Blutzellen sind hauptsächlich Lymphocyten, die Anzahl grosser Leukocyten myelogenen Ursprungs ist gering. Diagnose: Lymphatisch-lienale und wahrscheinlich auch myelogene Leukämie.

Verschiedene Blutuntersuchungen während der Behandlung ergaben immer das Verhältniss der rothen Blutkörperchen zu den weissen 1:3, während die Anzahl der rothen und der Hämoglobingehalt etwas anstiegen, dabei nahm die Anzahl eosinophiler Leukocyten myelogenen Ursprungs während der Beobachtung zu. Im späteren Verlaufe der Krankheit stellte sich eine ausgedehnte Eiterung am rechten Unterkiefer ein, die zur Nekrose des Unterkiefers führte und die Resection desselben nöthig machte, nach der (12. März) der Exitus eintrat. Anatomische Diagnose: Lymphatisch-lienale und myelogene Leukämie.

Bei der Harnuntersuchung wandten wir unser Interesse in erster Linie der Ausscheidung der Xanthinkörper zu. Dass dieselben bei Leukämie vermehrt erscheinen, ist seit langer Zeit bekannt. Insbesondere wurde ihre Zunahme von Scherer¹⁾, Salomon²⁾ und Kossel³⁾ u. A. nachgewiesen; Stadthagen (l. c.) versuchte dann zuerst einen quantitativen Vergleich der Xanthinbasen in normalem und Leukämieharn und fand die tägliche normale Ausscheidung (von 3 cg) auf mehr als das Doppelte (8 cg) gesteigert; doch sind die absoluten Werthe, die er durch Silberfällung ermittelte, sehr gering. In neuerer Zeit hat dann Drechsel⁴⁾ auf die Fällung der Harnsäure und der Xanthinbasen durch Kupferoxydul aufmerksam gemacht und Krüger⁵⁾ dies Verfahren in zweckmässiger Weise durch

1) Verhandl. d. Würzburger med. Ges. II. 1852.

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. II. S. 80.

3) Ebenda. Bd. VII. S. 22.

4) Bericht d. deutsch. chem. Ges. Bd. XXV. S. 2454.

5) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XVIII. S. 351.

gleichzeitige Anwendung von Kupfersulfat und Natriumbisulfit als Reductionsmittel modificirt. Indem Krüger zeigte, dass die Ausfällung der Harnsäure und der normalen Xanthinbasen des Harns in der Wärme eine vollständige sei, konnte er eine Methode ihrer quantitativen Bestimmung ausarbeiten; indem einerseits der N-Gehalt des abgeschiedenen Kupferoxydulniederschlags nach Kjeldahl bestimmt wird, in einer anderen Harnportion aber der N-Gehalt der nach Salkowski-Ludwig abgeschiedenen Harnsäure, ergibt sich aus der Differenz der in den Xanthinkörpern des Harns ausgeschiedene N. Schon Krüger¹⁾ hat mittelst dieser Methode eine Untersuchungsreihe an einem Leukämiker ausgeführt.

Auch wir wandten die Krüger'sche Methode zur Bestimmung der Xanthinkörper an. Wir bestimmten ferner täglich den Gesamtstickstoff nach Kjeldahl, die Harnsäure nach Salkowski-Ludwig, endlich den Antheil des Harnstickstoffs, der durch Phosphorwolframsäure fällbar ausgeschieden wurde. Die Ergebnisse von zwei Untersuchungsperioden, deren eine 6 Tage und die zweite 9 Tage umfasst, sind in der nebenstehenden Tabelle zusammengestellt.

Um eine möglichst vollständige Untersuchung des Harns zu geben, wurden ferner an 2 Tagen die Menge der pro die ausgeschiedenen Fettsäuren bestimmt. Wir bedienten uns dabei einer Methode, die sich dem Einen von uns schon in anderweitigen Untersuchungen²⁾ bewährt hatte. 1000 ccm Harn werden, wie es v. Jaksch³⁾ empfohlen hat, mit circa 100 ccm Phosphorsäure von der Dichte 1,275 unter öfterem Zufügen von Wasser so lange destillirt, als das Destillat noch sauer übergeht.⁴⁾ Das Destillat von etwa 2 Liter wird mit Barythydrat alkalisch gemacht, der überschüssige Baryt mit CO₂ ausgefällt und eingedampft; der Rückstand wird dann mit wenig Wasser aufgenommen, von einer geringen Menge Baryumcarbonat in eine Platinschale abfiltrirt, mit wenig Wasser nachgewaschen, getrocknet und die Barytsalze der Fettsäuren gewogen. Um zu einem Urtheile zu gelangen, welche Fettsäuren in dem so erhaltenen Gemisch der Barytsalze vorwiegen, wurde die Barytbestimmung gemacht. Doch hat die Methode den Vortheil, dass aus dem Rückstand auch mittelst Alkohol die einzelnen Fettsäuren dargestellt werden können.

1) Deutsche med. Wochenschr. Nr. 33. 1894.

2) Vgl. J. Léva, Virchow's Archiv. Bd. CXXV. S. 73 (Chemischer Bericht).

3) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. X.

4) Man muss darauf achten, dass der Inhalt des Kolbens nicht unter 300—400 ccm sinkt, da sonst der Uebergang von Salzsäure zu befürchten ist. In den Versuchen wurde stets auf etwa übergegangene Salzsäure geprüft.

Tag	Harnvolum in cem	Ge- samt-N	Harn- säure-N	Harnsäure und Xanthin- basen-N	Xanthin- basen-N	Verhältniss Xanthin- basen-N : Harnsäure-N	Harnsäure-N	Verhältniss Harnsäure-N : Gesamt-N	Verhältniss Harnsäure u. Basen-N : Ge- samt-N	N durch Phosphor- wolframsäure fällbar	durch Phos- phorwolfram- säure fällbar N in Proc.	Bemerkungen
15. Dec.	2105	23,262	0,3646	0,5001	0,1355	1 : 2,69	1,105	1 : 63,8	1 : 46,5	—	—	
16. "	1810	21,517	0,2433	0,4460	0,2027	1 : 1,20	0,737	1 : 88,5	1 : 48,3	—	—	
17. "	1455	17,086	0,2152	0,3710	0,1358	1 : 1,38	0,652	1 : 79,4	1 : 46,0	1,706	9,98	
18. "	1100	11,907	0,1700	0,2519	0,0819	1 : 2,08	0,515	1 : 69,7	1 : 47,3	1,349	11,70	
19. "	1350	13,146	0,1650	0,3006	0,1356	1 : 1,22	0,497	1 : 79,2	1 : 43,7	2,010	15,20	
20. "	1345	12,804	0,1660	0,3140	0,1480	1 : 1,12	0,503	1 : 77,1	1 : 40,8	1,365	10,66	
24. Jan.	1200	14,354	0,2016	0,3130	0,1114	1 : 1,81	0,6052	1 : 71,2	1 : 45,8	1,979	13,8	
25. "	1080	12,519	0,1693	0,2976	0,1283	1 : 1,32	0,5086	1 : 74,0	1 : 42,1	1,693	13,5	
26. "	1040	11,735	0,2213	0,2900	0,0887	1 : 3,22	0,6646	1 : 53,0	1 : 40,5	1,555	13,26	
27. "	1100	12,653	0,2137	0,3363	0,1226	1 : 1,74	0,6418	1 : 59,2	1 : 37,6	1,538	12,13	
28. u. 29.) Januar	1408	16,899	0,2096	0,4065	0,1969	1 : 1,06	0,6296	1 : 80,6	1 : 41,6	2,270	13,44	1,0 Theobro- min als Diure- tin genommen.
30. Jan.	1480	15,865	0,2702	0,4012	0,1310	1 : 2,07	0,8116	1 : 58,7	1 : 39,7	2,238	14,10	
31. "	1270	14,420	0,2561	0,3649	0,1088	1 : 2,36	0,7690	1 : 56,3	1 : 39,5	1,863	12,92	
1. Febr.	1200	15,254	0,2460	0,4296	0,1836	1 : 1,34	0,7386	1 : 62,0	1 : 35,5	1,949	12,77	
2. "	1175	13,690	0,2513	0,3883	0,1370	1 : 1,83	0,7548	1 : 54,5	1 : 35,3	1,852	12,52	
8. "		Ammoniak 1,5129 NH ₃		Barytsalze der Fettsäuren 0,2697			Flüchtige Fettsäuren 0,1367					
9. "		1,459 =		0,2608			0,1343					

1) Der Harn der beiden Versuchstage wurde vereinigt. Die Zahlenangaben sind auf einen Tag berechnet.

Die Xanthinbasen sind im vorliegenden Falle dauernd und sehr auffallend vermehrt. Da, wie oben erwähnt, die Untersucher vor Krüger nur eine Darstellung der Xanthinkörper aus Leukämieharn, nicht aber ihre quantitative Abscheidung erreichten, so müssen unsere Resultate vor Allem mit denen Krüger's verglichen werden. Die Ausscheidung der Xanthinkörper übertrifft aber im vorliegenden Falle noch erheblich die von Krüger beobachtete Steigerung. Während in Krüger's Falle das Verhältniss von Basen-N: Harnsäure-N sich in den Grenzen 1:5 bis 1:3 bewegt, erreicht hier die Ausscheidung der Xanthinbasen häufig fast den Werth der Harnsäureausscheidung. Gegenüber einem Mittel von 0,0778 g Basen-N in der normalen Periode von Krüger's Fall, erhielten wir an einzelnen Tagen Werthe von 0,2027 g (17. December) und 0,1836 g (31. Januar) Basen-N, die 0,5—0,6 g Xanthinbasen pro die entsprechen würden. Da Krüger als Mittelzahl aus 19 normalen Harnen eine tägliche Ausscheidung von 0,0481 g N in Form der Xanthinbasen bestimmte, so liegt eine Steigerung der Xanthinkörper bis auf das Dreifache und Vierfache ihres normalen Werthes vor.¹⁾

Bei einer Zunahme der Xanthinkörper im Harn, die hier etwa der normalen Harnsäureausscheidung an Menge gleichkommt, erhebt sich die Frage, ob im Organismus des Leukämikers die Fähigkeit beeinträchtigt ist, die Xanthinkörper aus der Nahrung in normaler Weise zu zerstören. Die oben erwähnten Untersuchungen haben für den normalen Organismus die leichte Zerstörbarkeit der per os eingeführten Xanthinkörper ergeben. Wir versuchten deshalb der Frage experimentell näher zu treten, ob diese normale Zerstörung der Xanthinkörper im Organismus des Leukämikers behindert ist. Wir wählten aber zu unseren Versuchen nicht das Xanthin selbst, weil uns dasselbe in völliger Reinheit nicht zur Verfügung stand, dann aber auch wegen der ungenügenden Kenntniss, die wir für den menschlichen Organismus von seinen Schicksalen besitzen. Dagegen sind jetzt die Schicksale zweier methylierter Derivate des Xanthins, des Theobromin und Coffein genauer verfolgt worden. Insbesondere hat im hiesigen Institute Herr cand. med. E. Rost durch genaue quantitative Bestimmungen ermittelt, welcher Antheil von diesen Xanthinderivaten unverändert im Harn wieder-

1) Bei so grossen Xanthinmengen im Harne kann wohl heute kaum mehr an die Erklärung ihres Auftretens bei Leukämie gedacht werden, welche Stadthagen angedeutet hat, dass sie etwa auf das Vorkommen lymphatischer Neubildungen in den Nieren und vermehrter Abstossung des Nierenepithels zurückzuführen wären.

erscheint. Für Theobromin fand er beim Menschen eine unveränderte Ausscheidung von 13—20 Proc. Ferner gelang es uns nach Einnahme von Coffein und Theobromin als intermediäres Stoffwechselproduct Methylxanthin darzustellen und dadurch den Abbau der methylierten Xanthinderivate durch Abspaltung der Methylgruppe zu erweisen. Eine vermehrte Ausscheidung von Xanthin liess sich aber nach Einnahme der methylierten Derivate nicht nachweisen; dasselbe wird demnach im normalen Organismus wohl leicht weiter zerstört. Coffein und Theobromin durchlaufen also bei ihrer Zerstörung höchst wahrscheinlich die Stufe des Xanthins und so empfahl es sich zum Studium des Verhaltens der Xanthinkörper im Organismus des Leukämikers, diese in ihren Geschicken genauer bekannten Verbindungen heranzuziehen. Unser Patient erhielt in zwei Versuchen 1 g und 2,5 Theobromin in Form von Diuretin. Der Harn des Versuchstages und des darauffolgenden Tages wurden vereint und 1500 und 2000 ccm davon in der von E. Rost beschriebenen Weise auf Theobromin verarbeitet; nebenbei bestimmten wir auch die in das Chloroformextract der zerlegten Phosphorwolframsäurefällung übergegangene Menge Methylxanthin. Wir erhielten in dem einen Versuche 12 Proc. des eingenommenen Theobromin und 28 Proc. Methylxanthin, in dem zweiten Versuche 15 Proc. Theobromin wieder. In einem Controlversuche überzeugten wir uns, dass aus der gleichen Menge desselben Harns ohne vorherige Darreichung von Theobromin nur minimale Mengen von Xanthinkörpern bei der gleichen Behandlung in das Chloroformextract übergehen.

Es geht aus den Versuchen hervor, dass das per os genommene Xanthinderivat, Theobromin im Organismus des Leukämikers ebenso vollständig zerstört wird wie bei Gesunden; es erscheint ebenso viel unverändert und als Methylxanthin wieder und eine merkliche Zunahme der Xanthinkörper ist nicht nachweisbar.¹⁾ Eine Stoffwechselanomalie, durch welche die Zerstörung der Xanthinkörper im Organismus behindert würde, liegt demnach in der Leukämie nicht vor.

Hält man nun die Thatsache der normalen Zerstörbarkeit der

1) Die z. B. in dem ersten Theobrominversuch (28. und 29. Januar der Tabelle) auftretende Steigerung des Xanthinbasen-N erklärt sich aus dem Auftreten von Methylxanthin, das sich bei der Bestimmung wie die Xanthinbasen verhält. Ein Vergleich der Steigerung von 0,074 g N mit der N-Menge, die sich aus dem gleichzeitig bestimmten Methylxanthin (6,2826 g) berechnet, zeigt, dass jedenfalls keine nennenswerthe Zunahme des Basen-N auf Rechnung der anderen Xanthinkörper zu setzen ist.

per os eingeführten Xanthinkörper mit der abnormen Steigerung dieser Basen im Harn zusammen, so scheint daraus der Schluss hervorzugehen, dass die aus dem Kernzerfall, speciell dem Kernzerfall der Leukocyten hervorgehenden Xanthinkörper sich im Organismus ganz anders verhalten wie die vom Darm aus resorbirten. Während die letzteren beim Leukämiker in derselben Weise zerstört werden wie im normalen Organismus, treten die aus dem Kernzerfall stammenden in abnormer Menge im Harn auf. Die Xanthinkörper verhalten sich darin wie die Harnsäure; denn auch von der Harnsäure konnte Stadthagen zeigen, dass sie nach Einnahme per os von dem Leukämiker vollständig zerstört wird und nicht als solche im Harn erscheint. — Die Xanthinkörper im Harn werden demnach nicht infolge behinderter Zerstörung der per os eingeführten vermehrt ausgeschieden, sondern stammen aus dem Organismus selbst.

Zur Beurtheilung der Frage, welche Bedeutung den Xanthinbasen im Harn zukommt, ergeben sich weitere Anhaltspunkte aus dem täglichen Vergleich von Harnsäure- und Xanthinbasenausscheidung. Die Curven beider Ausscheidungen gehen nämlich keineswegs parallel; wenn vielmehr die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure über die Norm steigt, sinkt die Menge der Xanthinbasen im Harn und umgekehrt entspricht einem Absinken der Harnsäureausscheidung ein Steigen der im Harn enthaltenen Xanthinkörper. Es erklärt sich dieses Verhalten gewiss am ungezwungensten durch die Annahme, dass die Xanthinbasen an Stelle der Harnsäure ausgeschieden werden und dass die Harnsäure zum Theile wenigstens aus den Xanthinkörpern stammt. In dem von uns untersuchten Falle würde diese angenommene Umwandlung von einem Tage zum anderen nicht unbeträchtlich schwanken, so dass das Verhältniss des pro die ausgeschiedenen Basen-N zum Harnsäure-N sich zwischen 1:3 und 1:1 bewegt.

Eine solche Vertretung der Harnsäure durch Xanthinkörper spricht sich auch in den relativen Verhältnissen der Harnsäureausscheidung einerseits und der Summe der Harnsäure und Xanthinbasen andererseits zur Gesamtzersetzung des Organismus aus. Während nämlich das Verhältniss Harnsäure-N zum Gesamt-N in sehr weiten Grenzen sich bewegt — in der ersten Versuchsperiode z. B. zwischen 1:63 und 1:88 — und dabei unregelmässige und plötzliche Schwankungen aufweist, zeigt das Verhältniss von Harnsäure- + Basen-N zum Gesamt-N eine regelmässige Curve und schwankt in viel engeren Grenzen — in der gleichen Versuchsperiode von 1:48,3 bis

1:40,8. Auch dieser Vergleich spricht zu Gunsten der Annahme, dass man nur die Gesamtsumme von Harnsäure + Xanthinbasen als ein Maass des Nucleinzerfalls und besonders des Leukocytenstoffwechsels anzusehn hat; deshalb steht der Werth dieser Gesamtsumme in viel constanterem Verhältniss zum ausgeschiedenen Gesamt-N, als die einzelnen Factoren, deren Werthe sich oft sprunghaft ändern.

Es bleibt abzuwarten, ob die chemische Untersuchung anderer Leukämiefälle ähnliche Verhältnisse zwischen der Ausscheidung der Harnsäure- und der Xanthinbasen im Harn ergeben wird. Doch zeigt schon der eine hier näher untersuchte Fall, wie fruchtbringend für die Beurtheilung der Fragen über die Harnsäurebildung sich die Bestimmung der Xanthinbasen erweisen dürfte, deren Ausführung nach der Methode von Krüger keinerlei Schwierigkeiten bietet. Es erscheint so beachtenswerth, dass die so bedeutende Steigerung der Xanthinbasenausscheidung sich in einem Falle von Leukämie findet, bei dem die Harnsäure nur wenig über die Norm vermehrt ist, ja an einzelnen Tagen normale Werthe von $\frac{1}{70}$ und $\frac{1}{80}$ der Gesamt-N-Ausscheidung darbietet. In der Literatur finden sich auch seit der Anwendung der Salkowski-Ludwig'schen Harnsäurebestimmung immer einzelne Fälle von Leukämie, in denen das sonst so constante Sympton der Harnsäuresteigerung fehlt oder sehr gering ist (Salkowski¹⁾, Bohland und Seburz²⁾, Mathes³⁾). Diese Fälle bilden eine sehr auffallende Ausnahme von dem sonst so regelmässigen Parallelismus zwischen Leukocytenzahl und Harnsäureausscheidung, dessen extremsten Fall sonst gerade die Leukämie darstellt. Es darf vielleicht vermuthet werden, dass auch in diesen Fällen an Stelle einer gesteigerten Harnsäureausscheidung eine analoge Vermehrung der Xanthinbasen im Harn vorlag und der Beobachtung entgangen war.

Das Verhalten von Harnsäure- und Xanthinbasenausscheidung scheint demnach die Annahme zu stützen, dass die Xanthinbasen an Stelle der Harnsäure auftreten und als ihre Vorstufen im Harn bei Leukämie anzusehen sind.

Nencki und Sieber⁴⁾ haben wohl zuerst die Ansicht geäussert, dass die Harnsäure in der Norm durch Oxydation der Xanthinkörper entstehe, die in der Leukämie bei herabgesetzter Oxyda-

1) Virchow's Archiv. Bd. L.

2) Inaug.-Diss. Bonn 1890.

3) Berliner klin. Wochenschr. 1894.

4) Pflüger's Archiv. Bd. XXXI.

tion unverändert erscheinen. Es entsteht somit die Frage, ob sich im vorliegenden Falle Anhaltspunkte dafür finden, dass eine verminderte Oxydationsfähigkeit der Gewebe die Steigerung der Xanthinbasenausscheidung bedingt. Die ältere Ansicht von den Stoffwechselveränderungen bei Leukämie, dass die verminderte Anzahl der Sauerstoffüberträger eine Herabsetzung der Oxydationen in den Geweben zur Folge habe und deshalb die Harnsäure auf einer niedrigeren Oxydationsstufe stehen bleibe, darf allerdings als längst widerlegt gelten. Denn Pettenkofer und Voit¹⁾ zeigten bekanntlich, dass die Sauerstoffaufnahme gegenüber dem gesunden Organismus keineswegs herabgesetzt ist. In neuerer Zeit sind dann Kraus und Chvostek²⁾ und Bohland und Geppert³⁾ zu demselben Resultate gekommen. Wenn demnach auch feststeht, dass die Harnsäurevermehrung in typischen Fällen von Leukämie mit einer Herabsetzung der Oxydationsvorgänge nichts zu thun hat, so könnte doch gerade in jener Minderzahl von Fällen, in denen weniger Harnsäure, aber viel Xanthinbasen ausgeschieden werden, Oxydationshemmung eine Rolle spielen. Dass aber die Oxydation in den Geweben in einzelnen Fällen von Leukämie herabgesetzt sein kann, beweist das Experiment der Benzoldarreicherung, welches Nencki und Sieber⁴⁾ an einem Leukämiker einen sehr auffallenden Unterschied gegenüber gesunden Versuchspersonen ergab. Sie fanden die Fähigkeit, Benzol zu Phenol zu oxydiren, bei dem Leukämiekranken ganz enorm herabgesetzt.

Wir waren nicht in der Lage, den respiratorischen Gaswechsel des Patienten zu untersuchen; dass aber im vorliegenden Falle in der That eine Herabsetzung der Oxydationsvorgänge in den Geweben bestand, dafür sprach das Auftreten grosser Mengen von flüchtigen Fettsäuren im Harn, deren Ausscheidung weit über die Norm gesteigert war. Entsprechend dieser vermehrten Säuremenge erreichte auch die Ammoniakausscheidung einen sehr hohen Werth, im Gegensatz zu anderen Fällen von Leukämie, in den Hallervorden⁵⁾ und Stadelmann⁶⁾ eher niedrige Ammoniakzahlen ermittelten. Der Patient schied am 8. Februar 1,5129 g, am 9. Februar 1,459 g NH_3 aus. Die Bestimmung der flüchtigen Fettsäuren an denselben Tagen

1) Zeitschr. f. Biologie. Bd. V. S. 369. 1869.

2) Wiener med. Wochenschr. 1891. Nr. 33.

3) R. Meyer, Inaug.-Diss. Bonn 1892.

4) Journal f. prakt. Chemie. N. F. Bd. XXVI. S. 41.

5) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XII. S. 274.

6) Archiv f. klin. Med. Bd. XXXIII. S. 536.

ergab den ungemein hohen Werth von 0,2697 g und 0,2608 g Baryumsalzen in der 24stündigen Harnmenge. Das Gemisch der Barytsalze wies einen Baryumgehalt von 50,0 Proc. und 49,2 Proc. auf. Nach Abzug des Baryums und Addition des entsprechenden H-Aequivalents berechnet sich aus den Baryumsalzen die Menge der gefundenen Fettsäuren am 8. und 9. Februar auf 0,1367 und 0,1343 g. Es liegt also eine auffallend hohe Steigerung vor gegenüber den geringen Spuren flüchtiger Säuren, die in der Norm vorkommen und die v. Jaksch auf höchstens 0,008 g pro die bestimmte. Dass eine so grosse Menge der sonst leicht oxydirbaren Säuren der Oxydation entgeht, ist wohl nur durch die Annahme einer herabgesetzten Oxydation in dem beschriebenen Leukämiefalle zu deuten und es liegt nahe, auch die Vermehrung des Xanthinkörpers im Harn mit diesem Symptome in Beziehung zu bringen.

Wenn sich aber auch im Gesammthaushalte des Organismus kein Symptom verminderten Oxydationsvermögens nachweisen liesse und zur Erklärung der abnormen Vermehrung der Xanthinkörper herangezogen werden könnte, so wäre es doch sehr wohl denkbar, dass gerade in jenen Zellen die Oxydationsvorgänge bei Leukämie gestört wären, in denen sonst die angenommene Umwandlung der Xanthinkörper in Harnsäure vor sich geht. Vom Standpunkte der Horbaczewski'schen Theorie liegt es nahe, dabei an die Leukocyten zu denken. Die gesteigerte Harnsäureausscheidung bei Leukämie ist nach dieser Theorie als Ausdruck für die pathologische Vermehrung der Leukocytenzahl anzusehn, die Ausscheidung der Xanthinkörper liesse sich aus einer Störung im Ablaufe der Zellthätigkeit der Leukocyten erklären.

Zum Schlusse erlauben wir uns Herrn Geheimrath Erb für die freundliche Ueberlassung des Materials unseren besten Dank auszusprechen.

Heidelberg, Mai 1895.