

III. Aus der I. medicinischen Universitätsklinik und der chemischen Abtheilung des physiologischen Instituts in Berlin.

Ueber Harnsäure, Xanthinbasen und Leukocytose bei einem mit Organextracten behandelten Fall von Leukämie.¹⁾

Von Paul Jacob.

Die nachstehende Mittheilung betrifft eine Reihe von Untersuchungen, welche wir an einem Falle von Leukämie mit der Ludwig Salkowski'schen Methode der Harnsäure- und der Dr. Krüger'schen der Xanthinbasenbestimmung, die unten näher beschrieben werden soll, angestellt haben. Es handelte sich hierbei nicht allein darum, den Harnsäuregehalt zu bestimmen; zahlreiche Autoren haben darüber Mittheilungen gemacht, so Virchow und Vogel, Bartels, Schmutziger, Fleischer und Penzoldt, Sticker, Mosler, Pettenkofer und Voit, Bohland und Schurz, Salkowski, Stadthagen, Kossel, Horbaczewski, Richter. Mit Ausnahme von Mosler sind sämmtliche Untersucher zu dem Resultate gelangt, dass die Ausscheidung der Harnsäure (und der Xanthinbasen?) bei der Leukämie stark vermehrt sei. Wenn auch einzelne dieser Angaben infolge der auf unzuverlässigen Untersuchungsmethoden basirenden Resultate als zweifelhaft zurückzuweisen sind, so sind doch immerhin zahlreiche darunter, welche mit der durchaus sicheren Ludwig Salkowski'schen Methode ausgeführt wurden, so dass die Behauptung von dem vermehrten Harnsäuregehalt bei Leukämie als feststehend zu betrachten ist.

Dieser Erscheinung suchten wir nun dadurch näher auf den Grund zu kommen, indem wir prüften, ob zwischen Harnsäure- und Xanthinbasenausscheidung und der bei Leukämie so ausserordentlichen Hyperleukocytose²⁾ ein Zusammenhang bestehe. Zu wiederholten malen ist auf denselben in den letzten Jahren hingewiesen worden, so von Stadthagen, Horbaczewski, Kossel und jüngst noch von Richter. Doch ist diese Frage durch die letztgenannten Arbeiten keineswegs entschieden; denn obgleich Horbaczewski für fast alle Krankheiten die vermehrte bzw. verminderte Harnsäureausscheidung auf eine dementsprechende Vermehrung oder Verminderung der Leukocytose zurückzuführen sucht, so giebt es andererseits zahlreiche Autoren, welche einen solchen Zusammenhang zwischen den beiden Erscheinungen entweder überhaupt nicht anerkennen oder zum mindesten stark beschränkt wissen wollen. Daher erschien es uns zweckmässig, dieser Frage durch die nachstehenden Untersuchungen näherzutreten.

Bei unserm Falle von Leukämie gewannen dieselben noch dadurch erheblich an Interesse, als er in die Gruppe derjenigen gehört, welche auf der I. medicinischen Klinik des Herrn Geh. Rath Prof. Dr. Leyden von Herrn Dr. Goldscheider und mir mit Organextracten behandelt worden sind. Ich will mich hier selbstverständlich in eine Erörterung der Gewebssafttherapie als solche und ihre Bedeutung nicht einlassen, zumal diese Frage erst kürzlich im Verein für innere Medicin abgehandelt worden ist und Herr Dr. Goldscheider auch unsere diesbezüglichen Erfahrungen daselbst mitgetheilt hat.³⁾ Ich möchte nur in Rücksicht auf diesen speciellen Fall einige erläuternde Worte sagen. In den Mittheilungen, welche Herr Dr. Goldscheider und ich im vergangenen Jahre in der Berliner physiologischen Gesellschaft gemacht, hatten wir auseinandergesetzt, dass eine Reihe von Organextracten, nämlich die der Milz, des Knochenmarks und der Thymusdrüse einen beträchtlichen Einfluss auf die Leukocytose ausüben, indem nach Injection dieser Extracte zunächst eine starke Abnahme, späterhin eine intensive Vermehrung der Leukocyten eintritt. Wir hatten weiterhin gefunden, dass andere Organextracte: Pankreas-, Thyreoidea-, Leber-, Nieren, nicht die geringste Wirkung auf die Leukocytose haben.

Es lag nun nahe, die durch eins der erstgenannten Extracte hervorgerufenen Erscheinungen bei der Leukämie zu prüfen; wir gingen dabei von der Voraussetzung aus, dass durch die Injection zunächst eine erhebliche Abnahme der Leukocytenzahl veranlasst werden würde, eine Erscheinung, welche, wie wir an anderer Stelle ausführlich erörtert haben, darin gipfelt, dass unmittelbar nach

¹⁾ Nach einem Vortrage, gehalten in der Berliner physiologischen Gesellschaft am 13. April 1894.

²⁾ In den nachfolgenden Mittheilungen werden wir unserm schon im vergangenen Jahre in der Berliner physiologischen Gesellschaft gemachten Vorschlage gemäss stets von Hyperleukocytose sprechen, wenn es sich um eine Vermehrung der Leukocyten über die Norm (ca. 7500) handelt, von Hypoleukocytose, wenn um eine dementsprechende Verminderung, und mit dem Namen Leukocytose einfach den jeweilig vorliegenden Zahlenbefund von weissen Blutkörperchen als solchen belegen.

³⁾ Deutsche medic. Wochenschrift 1894, No. 17.

oder vielmehr infolge der Injection ein Hineindrängen der weissen Blutkörperchen in die Lungencapillaren stattfindet und wahrscheinlich erst allmählich der Zerfall eines Theils derselben eintritt.

Wir waren uns andererseits aber wohl bewusst, dass im Gefolge dieser Abnahme eine Vermehrung der Leukocyten erfolgen würde, eine Neuausfuhr von Zellen aus den die Blutzellen bildenden Organen. Doch erwarteten wir bei dieser Hyperleukocytose, dass für die allgemeine Blutzusammensetzung ein günstiges Moment geschaffen werden würde, wenn wir die alten in der Blutbahn befindlichen Leukocyten zum Theil zerstörten und durch den formativen Reiz, welchen die Injectionen auf die blutbereitenden Organe ausüben, neue Blutzellen einzuführen versuchten. Als dritter Gesichtspunkt kam in Betracht, ob sich durch diese Anregung für eine vermehrte Ausfuhr neuer Leukocyten vielleicht eine Abnahme der gewöhnlich bei Leukämie bestehenden enormen Milzschwellung erreichen lassen würde; kurz, ob es schliesslich gelänge, durch die Injectionen, wenn auch nicht eine restitutio ad integrum, so doch eine Besserung zu erzielen.

Diese kurzen einleitenden Bemerkungen mögen dazu dienen, zu zeigen, welche Erwägungen Herr Dr. Goldscheider und mich bei dieser Art von Behandlung der Leukämie leiteten, und uns vor dem Vorwurfe zu schützen, dass die Injectionen nicht auf wissenschaftlichen Ueberlegungen basirend, sondern nur „experimenti causa“ geschahen, vor welch' letzteren Versuchen wir wiederholt warnten und dies immer wieder betonen möchten.

Der hier in Frage kommende Fall von Leukämie, der zweite dieser Art, welchen wir mit Injectionen behandelten, betrifft eine 63jährige Frau, welche im Februar dieses Jahres auf der ersten medicinischen Klinik des Herrn Geheimrath Prof. Dr. Leyden aufgenommen wurde.

Patientin giebt an, dass ihr Vater an Brustwassersucht, ihre Mutter an einem „Gewächse im Leibe“ starb. Sie hat sechs gesunde Kinder geboren; die Menopause trat im 38. Lebensjahre ein. Bis vor sechs Jahren will sie stets gesund gewesen sein: zu der Zeit empfand sie zum ersten male heftige Schmerzen im Unterleibe rechterseits und wurde von Herrn Professor Litten und Dr. Friedländer, welche eine Cholelithiasis diagnosticirten, mit Oleum Olivarum und Ricinusöl behandelt. Das Befinden der Patientin besserte sich danach erheblich und war während der folgenden Jahre ein leidlich gutes, bis sie im September 1893 wieder starke Schmerzen im Unterleibe, diesmal auch links, bekam. Gleichzeitig schwoll ihr seit der Zeit der Leib enorm an, und da sich die Beschwerden immer mehr steigerten, suchte sie im Februar dieses Jahres die Königliche Charité auf.

Patientin ist eine 63jährige, mittelgrosse Frau, stark abgemagert, von mässig kräftigem Knochenbau. Untersuchung der Respirationsorgane und des Nervensystems ergiebt normalen Befund; nur ophthalmoskopisch erscheint der Augenhintergrund infolge von Linsentrübung verschleiert. Was den Circulationsapparat anbelangt, so liegt der Spitzenstoss im fünften Intercostalraum. Die Herzdämpfung reicht links bis zum Spitzenstoss, nach oben bis zur Mitte der dritten Rippe, rechts etwas über den linken Sternalrand. An der Herzspitze hört man einen verlängerten, dumpfen, rauhen ersten Ton, an den übrigen Ostien nur reine Töne. An der Pulmonalis ist der zweite Ton verstärkt. Herzpulsationen sind über mehrere Intercostalräume zu sehen, ferner besteht Venenpuls. Der Radialpuls ist von mässiger Spannung und Füllung.

In Bezug auf die Unterleibsorgane ist zu bemerken, dass der Leibumfang stark vergrössert ist, die Bauchdecken prall gespannt, dagegen Ascites nicht wahrnehmbar. Die Leber ist gut zu palpieren, sehr vergrössert und fühlt sich hart an. Der untere Rand in Höhe der elften Rippe, links drei Finger breit vom Nabel verläuft ziemlich gerade nach der Mitte des rechten Poupert'schen Bandes zu. Der vordere Rand der enorm vergrösserten Milz, die steinhart und von glatter Oberfläche ist, verläuft ziemlich gerade in der linken Sternallinie; die untere Grenze befindet sich ungefähr fünf Finger unterhalb des Nabels.

Der Urin, ca. 800, spezifisches Gewicht 1017, enthält mässig viel Albumen und einen starken Bodensatz von harnsauren Salzen. Auf die genaue Harnanalyse komme ich später zurück.

Die Blutuntersuchung ergab folgendes: Der zur Zählung bestimmte Blutstropfen erscheint auffallend blässrosa, von fast gelblichem Colorit. Ich zählte mit dem Zeiss-Thoma'schen Apparat: 1 837 500 Erythro-, 850 000 Leukocyten; demnach war die Zahl der rothen Blutkörperchen um ungefähr $2\frac{1}{2}$ unter dem Normalen, die der weissen circa 112 mal grösser als beim gesunden Individuum; das Verhältniss der weissen zu den rothen wie 1:2,1, statt 1:660, ein Durchschnittswert, welcher nach den neueren Untersuchungen von Thoma, Halla, Gräber, v. Limbeck, Reinert, Rieder und meinen eigenen berechnet ist und wohl mehr der Richtigkeit entspricht als die von Welcker und Moleschott angegebenen Zahlen, die sich aber doch noch in den meisten, selbst neuesten Lehrbüchern finden. Auf die mikroskopische Untersuchung, welche in fast allen Fällen mit dem Ehrlich'schen Triacidgemisch vorgenommen wurde, gehe ich hier nicht näher ein; dieselbe hat für die nachstehenden Erörterungen keine Bedeutung. Ich möchte nur hervorheben, dass durch dieselben die Natur der Leukämie als eine hauptsächlich lienale Form festgestellt wurde.

In Bezug auf die Behandlung ist zu bemerken, dass die Kranke

eine bestimmte gemischte Kost erhielt, und zwar stets zu denselben Zeiten. Medicamente wurden ihr während der hier in Frage kommenden Beobachtungsdauer nicht verabreicht, abgesehen von ganz geringen Dosen Chloral. Dagegen injicirte ich ihr subcutan unter die Bauchhaut in Zeitintervallen von zwei, drei bis vier Tagen 2—3 ccm Milzextract. Auf die Herstellungsweise desselben will ich nicht näher eingehen; ich habe dies ausführlich bei meiner ersten Mittheilung in der Berliner physiologischen Gesellschaft auseinandergesetzt.¹⁾ Die Injectionen, welche ich auch immer genau zu derselben Tageszeit machte (ebenso wie die Zählungen), wurden stets vorzüglich vertragen, verursachten keine besondern Schmerzen noch jemals locale Schwellungen, geschweige Abscessbildungen. Nur eine Erscheinung, welche regelmässig die ersten drei bis vier Stunden nach der Injection anhaltend auftrat, war äusserst auffallend und bemerkenswerth: Während dieser Zeit verspürte Patientin nämlich immer Schweissausbruch, grosses Angstgefühl, das sich häufig bis zur Dyspnoe steigerte, und heftigen Hustenreiz. Diese Symptome lassen sich nach der von Herrn Dr. Goldscheider und mir aufgestellten Theorie über die durch Injectionen hervorgerufenen Leukocytoseveränderungen wohl ohne weiteres dahin deuten, dass zunächst infolge der Injection ein hochgradiges Hineindrängen von Leukocyten in die Lungencapillaren erfolgt und so die vorgenannten Erscheinungen veranlasst werden.

Ich will nun hier nicht näher darauf eingehen, ob und welche therapeutischen Erfolge wir durch die Injectionen erzielten. Ich kann dies um so weniger, als die Patientin noch in analoger Weise auf der Klinik behandelt wird und wir daher ein definitives Urtheil jetzt noch nicht abgeben können. Es kommt hier nur darauf an, zu zeigen, ob irgend welche Veränderungen in der Harnsäure- und Xanthinbasenausscheidung im Anschlusse an die durch die Injectionen bedingten Leukocytoseveränderungen constatirt werden konnten. Ich werde daher im folgenden nur die für diese Beobachtungen erforderlichen Ziffern geben und vorläufig auch nicht näher auf die Veränderungen eingehen, welche sich mikroskopisch während der Behandlung in Bezug auf die weissen Blutkörperchen feststellen liessen. Die diesbezüglichen Ergebnisse behalten wir uns für eine spätere Mittheilung vor.

Ich erwähnte schon eingangs, dass bei der Patientin, als sie in die Charité aufgenommen wurde 1 837 500 Erythro- und 850 000 Leukocyten gezählt wurden, demnach ein Verhältniss wie 1:2,1. Dieser Blutbefund erhielt sich constant innerhalb der ersten acht Tage, während der die Kranke keine Injectionen erhielt. $3\frac{1}{2}$ Stunden nach der ersten Injection zählte ich 575 000 Leukocyten; zur Zeit der zweiten hatte die Kranke 607 500, vier Stunden später 325 000, zwei Tage danach 420 000. Ich will hier nicht all die einzelnen Zahlen anführen, zumal dieselben aus der Tabelle ersichtlich sind. Wenn ich die Resultate zusammenfasse, so ergiebt sich, dass innerhalb der ersten drei bis vier Stunden nach der Injection ein enormes Absinken der Leukocyten zu constatiren war, dass ihre Zahl sich am nächsten Tage wieder erhob, aber nie wieder die ursprüngliche, vor der betreffenden Injection bestehende Ziffer erreichte. Die hier vorläufig mitgetheilte Beobachtungsdauer erstreckt sich auf einen Zeitraum von drei Wochen; innerhalb desselben wurden vier Injectionen ausgeführt. Am Tage nach der vierten wurden 2 560 000 Erythro- und 282 000 Leukocyten gezählt, die Zahl der letzteren war also ca. auf ein Drittel der ursprünglichen Ziffer gesunken. Das Verhältniss der ersteren zu den letzteren statt wie anfangs 1:2,1, vielmehr 1:9,1. Ich vermahne mich aber nochmals ausdrücklich dagegen, aus diesen Zahlenangaben vorläufig irgend einen Schluss auf den etwaigen therapeutischen Nutzeffect zu ziehen, der durch diese Verminderung der Leukocyten erzielt werden könnte. Diese Zahlen wurden nur mitgetheilt, um jetzt im Zusammenhang damit die Resultate der Harnsäure- und Xanthinbasenuntersuchungen zu berichten.

Diese Untersuchungen wurden ausschliesslich von Herrn Dr. Krüger nach der von ihm gefundenen Methode für die Bestimmung der Xanthinbasen und der Ludwig Salkowski'schen für die der Harnsäure angestellt. Nur als solche im Verein mit ihm gefundene Resultate bitte ich also die nachstehenden zu betrachten. Bei der Erörterung derselben kann ich mich kurz fassen, indem ich auf die später folgenden Tabellen verweise; ich beschränke mich daher darauf, nur die wesentlichsten gefundenen Ergebnisse mitzutheilen. Als besondere Punkte hebe ich hervor.

1. Es besteht ein vollkommener Parallelismus im Verlaufe der Curven für den Gesamtstickstoff, die Harnsäureausscheidung, den Harnsäure-Basenstickstoff, den Basenstickstoff und das Harnvolumen.

2. Alle diese Factoren halten sich während der Beobachtungsdauer vor der Injection innerhalb bestimmter Grenzen; die des Harnvolumens schwanken zwischen 700—1000 ccm, die der Harn-

¹⁾ Verhandl. d. physiol. Gesellschaft zu Berlin 1893.

säureausscheidung zwischen 1—0,8 g; es besteht mithin eine deutliche Vermehrung der letzteren, da nach den Untersuchungen von Ranke der Durchschnittswerth der Harnsäureausscheidung beim normalen Menschen täglich 0,648 g beträgt.

3. Nach den Injectionen, bei denen zunächst eine hochgradige Abnahme, späterhin eine dementsprechend nicht so intensive Vermehrung der Leukocytose constatirt wurde, steigen alle unter 1. erwähnten Factoren erheblich an; besonders auffallend ist dies auch für das Harnvolumen.

4. Speciell in Bezug auf die Harnsäureausscheidung zeigt sich, dass sie nach der Injection auch stark vermehrt ist. Dabei sind aber zwei Umstände besonders hervorzuheben: Einmal lässt sich diese Vermehrung im relativen Verhältniss zum Gesamtstickstoff niemals schon innerhalb der ersten 3—4 Stunden nach der Injection wahrnehmen, sondern erst späterhin. Zweitens aber hält sie tagelang an; wir finden nicht, wie bei den Leukocytoseveränderungen steile Einschnitte in der Curve, sondern es nimmt die der Harnsäureausscheidung, nachdem sie ihren Höhepunkt erreicht hat, ganz allmählich ab.

Welche Schlussfolgerungen sind wir berechtigt, aus diesen Ergebnissen zu ziehen? Dass ein gewisser Zusammenhang zwischen Leukocytose, Harnsäure- und Xanthinbasenausscheidung besteht, ist zweifellos; wir finden bei den Blutuntersuchungen nach der Injection auch innerhalb der nächsten Tage stets eine Leukocytose, welche geringer ist als die vor der Injection. Es ist demnach sicher, dass ein vermehrter Zerfall von weissen Blutkörperchen stattgefunden hat. Andererseits constatiren wir nach der Injection stets eine deutliche Zunahme der Harnsäureausscheidung, so dass ein Zusammenhang beider Erscheinungen in der That zu bestehen scheint. Dieser Gedanke ist zuerst von Kossel ausgesprochen und durch die in seinem Laboratorium ausgeführten Arbeiten auch begründet worden. Horbaczewski hat ihn später wieder aufgenommen und auf fast alle pathologischen Verhältnisse ausgedehnt, zum Theil gewiss mit Recht. Andererseits glauben wir aber, dass seine Annahmen doch wesentlicher Einschränkungen bedürfen, da bei einer grossen Reihe von Krankheiten sicherlich noch ganz andere Factoren für die Vermehrung der Harnsäureausscheidung eine Rolle spielen, als lediglich die Veränderungen in der Leukocytose. Vor allem ist hierbei zu berücksichtigen, was Horbaczewski wohl nicht gethan, dass wir nicht immer von den aus dem Ohrvenenblute stammenden Zählresultaten direkt auf die Leukocytoseveränderungen als solche schliessen dürfen. Wenn wir z. B. nach einer Injection zunächst durch die Zählung eine hochgradige Hypoleukocytose constatiren, so besagt dies nicht, dass die absolute Zahl der weissen Blutkörperchen in so intensivem Maasse abgenommen hat: wir treffen zu dieser Zeit eine ausserordentlich starke Ansammlung derselben in den Lungencapillaren an. Erst allmählich tritt dann späterhin wohl der Zerfall einer gewissen Menge von Leukocyten ein.

Diese Ansicht, welche Herr Dr. Goldscheider und ich in einer grossen Reihe von Thierexperimenten erörtert und bewiesen haben¹⁾, wird in den hier in Frage kommenden Untersuchungen wieder bestätigt. Wir finden innerhalb der ersten 3—4 Stunden nach der Injection durch die Zählungen im Ohrvenenblut eine kolossale Verminderung der weissen Blutkörperchen; würde dieselbe, wie Löwit annimmt, dadurch bedingt sein, dass infolge der Injection all die weniger gefundenen Leukocyten plötzlich zerstört wurden, würde also, um mich seines Ausdrucks zu bedienen, eine so hochgradige „Leukolyse“ eingetreten sein, so müssten wir als Ausdruck derselben ein einmaliges starkes Ansteigen der Curve für die Harnsäureausscheidung bemerken müssen, welches dann einem ebenso rapiden Absinken Platz machen würde. Dagegen verläuft die Erscheinung ganz anders: Erst stundenlang nach der Injection, wenn die primäre Verminderung der Leukocyten schon längst ihren Höhepunkt überschritten hat, erfolgt das Anwachsen der Curve der Harnsäureausscheidung. Ist das Maximum aber erreicht, so bleibt es längere Zeit bestehen; ganz allmählich sinkt die Curve wieder ab: analog unserer Ansicht von dem nur allmählich eintretenden Zerfall der durch die Injection in die Capillaren verschobenen Leukocyten.

Diese Umstände müssen also bei der Frage nach dem Zusammenhange zwischen Harnsäure-, Xanthinbasenausscheidung und Leukocytose wohl berücksichtigt werden. Auf die vielen anderen Punkte, welche dabei noch eine Rolle spielen, speciell auf eine nähere Erörterung der Horbaczewski'schen Ansichten in Bezug auf die pathologischen Verhältnisse, möchte ich vorläufig noch nicht eingehen. Herr Dr. Krüger und ich sind augenblicklich mit genauen experimentellen Untersuchungen, welche zur Entscheidung dieser Frage an Versuchsthiere angestellt werden, beschäftigt, und hoffen wir daraus nähere Aufschlüsse auch über die

klinische Bedeutung eines etwaigen Zusammenhangs zwischen den betreffenden Erscheinungen zu gewinnen. Die vorstehenden Untersuchungen an der Leukämie mögen daher nur als vorläufiger Beitrag zu dieser Frage aufgefasst werden.

Ich möchte die Mittheilung nicht schliessen, ohne Herrn Geh. Rath Prof. Dr. Leyden und Herrn Dr. Goldscheider für die Ueberlassung des Falles und die gütige Unterstützung dabei meinen verbindlichsten Dank gesagt zu haben.

¹⁾ Verhandlungen der Berliner physiologischen Gesellschaft 1893.