

Ueber die Verbreitung und Entstehung von Hypoxanthin und Milchsäure im thierischen Organismus.

Von Dr. Georg Salomon,

erstem Assistenten an der Klinik des Herrn Geheimrath Frerichs
zu Berlin.

(Der Redaction zugegangen am 1. April 1878.)

Das Studium des Blutes ist im Lauf der letzten beiden Jahrzehnte vorwiegend vom physiologischen Standpunkt aus und durch Physiologen betrieben worden. Geraume Zeit ist verflossen, seit man Blutuntersuchungen zu klinischen Zwecken angestellt hat, in der Hoffnung, durch chemische Analyse greifbare und beständige Eigenthümlichkeiten des Blutes bei verschiedenen Krankheitsprocessen zu finden. Der beläufige Fleiss, welchen Lecanu, Denis, Becquerel und Rodier, F. Simon und viele Andere an die vergleichenden Bestimmungen einzelner Bluthbestandtheile gesetzt haben, hat leider für die Pathologie nicht die geringsten Früchte getragen. Es mag dahingestellt bleiben, inwieweit die Unzulänglichkeit der Methoden dabei zu beschuldigen war; jedenfalls haben die schlechten Erfolge so vieler mühseligen Untersuchungen auf lange hinaus von dem pathologisch-chemischen Studium des Blutes geradezu abgeschreckt. Die älteren chemischen Krankheitstheorien wurden wohl hier und da noch vertheidigt, aber nicht mit den Waffen des Experiments, sondern mit denen der Speculation. Viele haben seit Todd's Zeiten von der Milchsäure im Blut der Rheumatiker gesprochen, aber Keiner hat sie darin aufgesucht, und ähnlich ist es der Harnsäure des Gichtblutes ergangen, die seit Garrod keinen Bearbeiter mehr gefunden hat.

Eine gewisse Bevorzugung erfuhr, abgesehen vom Diabetes, nur ein Krankheitsprocess, der durch die ihm kenn-

zeichnenden mikroskopischen Veränderungen des Blutes allerdings die Hoffnung auf ausgeprägte Anomalieen chemischer Natur erwecken durfte. Von Scherer¹⁾ wurden in einem von Virchow beschriebenen Falle lienaler Leukämie eine ganze Reihe eigenthümlicher, anscheinend aus der vergrößerten Milz stammender Substanzen, wie Hypoxanthin, Milchsäure, Glutin, Essigsäure, nachgewiesen.

Spätere Untersucher, wie Mosler, Salkowski, Reichardt, Gorup-Besanez, bestätigten und erweiterten Scherer's Beobachtungen. Indessen schon Salkowski,²⁾ dem wir eine gründliche Kritik und wesentliche Verbesserung der Untersuchungsmethoden verdanken, legt sich die Frage vor, ob man jenen Körpern wirklich eine spezifische Beziehung zur Leukämie beimessen dürfe. Er verhehlt sich nicht, dass Blutanalysen bei anderweitigen und verschiedenartigen Krankheiten nothwendig seien, um diese Frage zum Austrag zu bringen. Ohne regelrechte Controlversuche musste das Bestreben, die Gegenwart von Hypoxanthin, Milchsäure etc. im leukämischen Blut physiologisch zu verwerthen, verfrüht erscheinen.

Das Hypoxanthin war im nicht-leukämischen Blut selten aufgesucht und nur einmal gefunden worden. Scherer erwähnt diesen Fund beiläufig in einem seiner Jahresberichte über physiologische Chemie;³⁾ er bemerkt, dass Gerhardt in seinem Laboratorium Hypoxanthin im normalen Rinderblute nachgewiesen habe. Jedoch ist diese allein dastehende Notiz von geringem Werth, da jede Angabe über die Reactionen fehlt. — Mit der Milchsäure verhielt es sich ganz anders. Sie war schon häufig Gegenstand der Untersuchung gewesen und von älteren Beobachtern⁴⁾ geradezu als ein normaler Bestandtheil des Blutes angesprochen worden. Somit mussten die älteren Angaben einerseits ergänzt, andererseits der Revision unterworfen werden.

¹⁾ Untersuchungen des Blutes bei Leukämie. Verhandl. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg. Nr. 21. 1851.

²⁾ Arch. f. pathol. Anat. Bd. 50. S. 174—210.

³⁾ Gänstätt Jahresbericht pro 1851.

⁴⁾ Lehmann. Lehrb. d. physiol. Chemie. 2. Aufl. Bd. I S. 100.

Ich habe demgemäss meinen vor einiger Zeit veröffentlichten Analysen von Blut, Harn und Milz zweier leukämischen Individuen¹⁾ einen Controlversuch am nicht-leukämischen Blut beizufügen für nöthig gehalten. Ich verarbeitete, um recht sicher zu gehen, ein sehr grosses Quantum, nämlich 3000 Ccm. Blut, die durch Thoracocentese aus der Brusthöhle eines an carcinomatöser Pleuritis leidenden Mannes entleert worden waren. Der Erfolg war zu meiner Ueberraschung nicht allein hinsichtlich der Milchsäure, sondern auch in Bezug auf das Hypoxanthin positiv. Ich musste die Resultate meiner Untersuchungen dahin resumiren,²⁾ dass die schon von Salkowski erschütterte Lehre von einer specifischen Chemie des leukämischen Processes wesentlich an Halt verloren habe.

Indessen war mit diesem Schlusse doch nicht allzuviel gewonnen. Vor Allem war das Material des Controlversuches kein reines Blut, sondern nur ein äusserst stark bluthaltiges Pleuraexsudat gewesen. Obwohl die mikroskopische Untersuchung keinen Unterschied von reinem Blut hatte erkennen lassen, musste doch dieser Einwand berücksichtigt und widerlegt werden. Ausserdem aber fehlte noch jedes Verständniss für die doch vermuthlich gemeinsame Ursache des Auftretens von Hypoxanthin in zwei so verschiedenen Krankheitsfällen. Es musste offenbar eine möglichst grosse Statistik des Vorkommens von Hypoxanthin und Milchsäure geschaffen und aus der vergleichenden Betrachtung zahlreicher Krankheitsfälle schliesslich ein Facit gezogen werden.³⁾

Ich glaubte mir im Laufe meiner Leukämiestudien eine hinlängliche Uebung in der Handhabung der Methode angeeignet zu haben, um mich an eine derartige Aufgabe heran-

¹⁾ Reichert's und du Bois-Reymond's Archiv. 1876. S. 762—777.

²⁾ L. c. S. 775.

³⁾ Das Xanthin brauchte nicht berücksichtigt zu werden, weil sein Vorkommen im nicht-leukämischen Blut hinlänglich erwiesen war. Zu Untersuchungen auf Glutin fand ich keine Veranlassung; wenigstens habe ich ein Gelatiniren des eingedampften Blutfiltrates, wie es Scherer für das leukämische Blut beschreibt, niemals beobachtet.

wagen zu dürfen, um so mehr, als ich für längere Zeit in den Herren Dr. Birnbaum, Badearzt in Schwalbach, und Dr. Sommerfeld überaus eifrige und thätige Mitarbeiter fand. Es gereicht mir zum Vergnügen, den genannten Herren für ihre lebenswürdige Unterstützung an dieser Stelle meinen Dank aussprechen zu können.

Das Verfahren, dessen ich mich zum Nachweis von Hypoxanthin und Milchsäure sowohl im Blut wie in festen Geweben bediente, findet man ausführlich in Salkowski's Arbeit ¹⁾ beschrieben. Ich habe zur bessern Orientirung unten eine schematische Darstellung desselben beigelegt.

Das Princip war folgendes: Das Hypoxanthin, aus dem durch Aufkochen enteweissten Blut oder Gewebsextrakt durch ammoniakalische Silberlösung abgeschieden, wurde nach Abtrennung des gleichzeitig gefällten Xanthins (eventuell auch der Harnsäure) durch Umkrystallisiren aus heisser Salpetersäure als salpetersaures Silber-Hypoxanthin dargestellt. Als Charakteristika für das Hypoxanthin galten die krystallinische Beschaffenheit und die eigenthümlichen Löslichkeitsverhältnisse (vergl. das Schema) des Silber-Doppelsalzes. Abwesenheit von Hypoxanthin (und Xanthin) wurde angenommen, wo auf Zusatz von NH_3 und AgNO_3 kein Niederschlag entstand. Aus dem angesäuerten Filtrat vom Silberniederschlage wurde die Milchsäure mittelst Aether extrahirt und durch Kochen mit ZnCO_3 in milchsaures Zink übergeführt. Für die Identität des milchsauren Zinks entschied die syrupöse Beschaffenheit des stark sauren Aetherrückstandes, die Ausscheidung des Salzes in rundlichen Drusen, vor Allem aber die sehr bezeichnende mikroskopische Krystallform.

Die unleugbare Umständlichkeit des Verfahrens veranlasste mich zu allerhand Versuchen dasselbe abzukürzen. Besonders bemühte ich mich die Coagulation in der Siedhitze durch directe Fällung mit starkem Alkohol zu ersetzen, da auch bei ersterem Verfahren eine Extraction des Filtratrückstandes mit Alkohol zur Entfernung von Eiweissresten und Salzen nicht wohl zu umgehen ist. Trotz der schein-

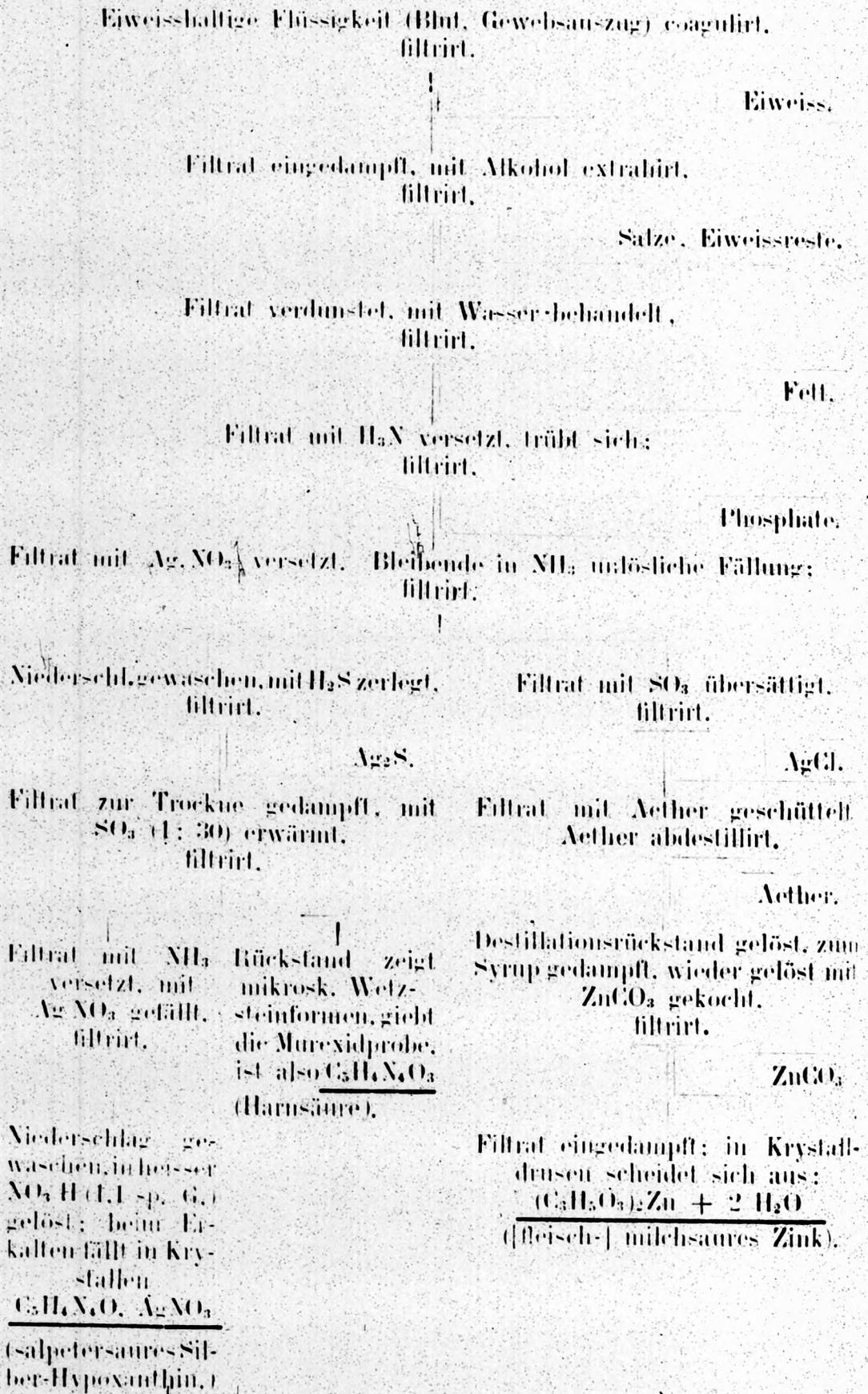
¹⁾ L. c. S. 204 ff.

baren Bequemlichkeit, die diese Modification bietet, bin ich jedoch schliesslich zu dem ursprünglichen Verfahren zurückgekehrt. Einerseits wird gewöhnlich doch noch eine zweite Extraction mit Alkohol nothwendig, andererseits aber, und das ist der Hauptfehler der Methode, verursacht das im Alkohol gelöste Fett späterhin die lästigsten Störungen, zumal bei den sich öfter wiederholenden Filtrationen. Die nachträgliche Entfernung des Fettes bringt neuen Verlust an Zeit, zuweilen auch an Material mit sich.

Von den weitem Prüfungen (Zerlegung des salpetersauren Silber-Hypoxanthins, Analyse des milchsäuren Zinks) habe ich in dieser Untersuchungsreihe Abstand genommen, weil derartige zeitraubende Procedures meinen Hauptzweck, die Aufstellung einer umfangreichen Statistik, vereitelt haben würden. Wo es sich nur um den Nachweis, nicht um die Reindarstellung von Hypoxanthin und Milchsäure handelt, sind sie in der That zu entbehren. — In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle habe ich in dem Silberniederschlag neben dem Hypoxanthin auch die Harnsäure aufgesucht. (Ueber das Verfahren vergl. das Schema). Der Procentsatz des Vorkommens von U im Blut war indessen so klein, dass ich mir späterhin öfters den bedeutenden Umweg ersparte.

In einer Anzahl von Fällen habe ich auch Gewichtsbestimmungen vorgenommen, die aber auf absolute Genauigkeit keinen Anspruch machen. Eine solche ist bei der Umständlichkeit des Darstellungsverfahrens überhaupt nicht zu erreichen. Der Zweck war auch nur, eine Vergleichung der Versuchsergebnisse unter einander zu ermöglichen, und in dieser Richtung können die Zahlen ohne Bedenken verwerthet werden.

Verfahren zur Aufsuchung von Hypoxanthin, Harnsäure und Milchsäure.



I. Bemerkungen über die Verbreitung des Hypoxanthins und der Milchsäure im thierischen Organismus.

Neben den Blutuntersuchungen, welche weiter unten eine ausführliche Besprechung erfahren sollen, wurden gelegentlich Analysen menschlicher und thierischer Parenchyme (Milz, Leber, Pankreas, Knochenmark, Muskeln), vorgenommen. Ich halte es für zweckmässig, unter Verzicht auf eine historische Anordnung die Ergebnisse dieser Untersuchungen, die zu keinen allgemeinen Schlüssen geführt haben, einfach als einen Beitrag zur Lehre von der Verbreitung des Hypoxanthins voranzuschicken. Allerdings ist die letztere schon in den fünfziger Jahren Gegenstand eifriger Studien gewesen. Gleich nach der Entdeckung des Hypoxanthins in der Milz und dem Blut des Leukämikers hat Scherer im Verein mit seinen Schülern den neugefundenen Körper in zahlreichen Organen nicht-leukämischer Individuen nachgewiesen. Auf seine, Strecker's und Gorup-Besanez's Analysen stützt sich die Angabe von Kühne¹⁾, dass Hypoxanthin in Leber, Thymus, Thyreoidea, Gehirn etc. etc. vorkomme. Doch sind diese älteren, auf mangelhafte Reactionen gegründeten Angaben, wie Kühne selbst hinzufügt und wie Salkowski²⁾ später näher ausgeführt hat, in hohem Grade einer Revision bedürftig. Besonders ist eine Verwechslung mit Xanthin nicht immer mit genügender Sicherheit ausgeschlossen. Ueber unsere hierhergehörigen Untersuchungen gibt die nachfolgende Tabelle Aufschluss.

¹⁾ Lehrb. der physiolog. Chemie. S. 411 ff.

²⁾ L. c. S. 187.

Tab. I.¹⁾

Analysen von Knochenmark und drüsigen Parenchimen:

Laufr. Nr.	Nr. des Ver- suchs.	Namen.	Geschlecht.	Krankheit.	Object der Untersuchung.	Hypoxanth.	Milchsäure.
1	62	Schmidt.	W	Leucaem. myel.	Fast sämtliche Knochen.	+	+
2	63	Schulze.	M	Pleuritis.	Beide femora.	+	—
3	64	?	W	Sturz a. d. Fenster	Beide femora.	+	—
4	65	Utecht.	W	Anaemia.	Ein humerus	+	—
5	66	?	W	Phthisis.	Beide femora.	+	—
6	67	Markart.	W	Anaemia.	Ein femur.	+	—
7	68	Stein.	W	Anaemia.	Ein femur.	+	—
8	69	Schmidt.	W	Leucaem. myel.	Milz.	+	+
9		Hertel.	M	Leucaem. lien.	Milz.	+	+
10	70	Specht.	M	Leucaem. lien.	Leber.	+	+
11	15				Pankreas	+	

Das meiste Interesse beanspruchen wohl die Untersuchungen des Knochenmarkes, die auch der Zahl nach am stärksten vertreten sind. Es existiren über das Vorkommen von Hypoxanthin im Knochenmark zwei Mittheilungen. Die eine von Salkowski²⁾ herrührende bringt den Nachweis von Hypoxanthin im Knochenmark bei myelogener Leukämie. Späterhin hat Heymann³⁾ eine grössere Quantität gesunder Kalbsknochen auf Hypoxanthin untersucht, ebenfalls mit positivem Erfolg. — In den oben tabellarisch zusammengestellten Analysen ist der Nachweis geliefert, dass das Hypoxanthin zu den gewöhnlichen Bestandtheilen auch des menschlichen Knochenmarks gezählt werden muss und keine pathologische Veränderung desselben voraussetzt. In einem Falle (Tab. I Nr. 3.) ist das Fehlen jeder Abnormität auch mikroskopisch constatirt worden. Quantitative Bestimmungen des Hypoxanthins haben wir aus leichtverständlichen Gründen nicht ausgeführt. In dem Fall von myelogener Leukämie,

¹⁾ Das Zeichen + bedeutet gefunden, — nicht gefunden. Wo eine Rubrik leer gelassen ist, hat eine Prüfung auf die betr. Substanz nicht stattgefunden.

²⁾ Arch. d. Heilkunde Bd. XI S. 1.

³⁾ Pflüger's Archiv. Bd. VI.

wo nahezu sämtliche Knochen des Skeletts mit Meissel und Hammer ausgebohrt wurden¹⁾, fand sich in dem vereinigten Material eine Menge, die das Durchschnittsverhältniss der übrigen Fälle nicht wesentlich zu überschreiten schien. — Die Silbersalze, welche anfangs durchweg amorph ausfielen konnten durch Wiederauflösen in heisser Salpetersäure und verzögerte Abkühlung (im Wasserbade) in wohlausgebildeten, grossentheils sogar makroskopischen Krystallen erhalten werden.

Die Untersuchung der histologisch normal beschaffenen Milz und der Leber bestätigen die bezüglichlichen Angaben der früheren Autoren. Das Pankreas scheint früher nur selten auf Hypoxanthin untersucht worden zu sein; wenigstens findet man es nur in Gorup-Besanez's, Lehrbuch der physiologischen Chemie als hypoxanthinhaltig bezeichnet. Wir konnten in einer Reihe von Fällen aus dem Pankreas des Rindes verhältnissmässig grosse Mengen Hypoxanthin darstellen. — In einem Falle, der hier nur beiläufig erwähnt sein mag, haben wir das Hypoxanthin im menschlichen Muskel aufgesucht, jedoch wider Erwarten mit negativem Erfolg. Es verdient hervorgehoben zu werden, dass das Fleisch ganz frisch in Arbeit genommen wurde. Dasselbe wurde vom soeben amputirten Bein rasch abgeschnitten und sofort in siedendes Wasser gebracht.

II. Das Vorkommen von Hypoxanthin und Milchsäure im Blut.

Als Material für meine Untersuchungen diente mir das Blut von Menschen, meist Patienten der Klinik, und von Hunden. Bei dem Studium des menschlichen Blutes wurde eine Anzahl verschiedener gut ausgeprägter Erkrankungsformen berücksichtigt. Je nach den Umständen entnahm ich das Blut aus der Leiche oder gewann es durch Aderlass resp. Ansetzen von Schröpfköpfen; in einigen Fällen benutzte ich die sich darbietende Gelegenheit zum Vergleich von Aderlass- und

¹⁾ Ich habe dies Verfahren dem Zerquetschen der Knochen vorgezogen, um Beimengungen von Muskelresten zu vermeiden.

Leichenblut an demselben Individuum. Den Hunden wurde, wo es sich darum handelte, lebendes Blut zu erhalten, dasselbe durch Arteriotomie entzogen. Für die Aufsammlung des Leichenblutes erwiesen sich die *vv. cavae*, besonders die *v. c. inferior* als die ergiebigste Quelle. Eine Trennung nach einzelnen Gefäßprovinzen fand nicht statt. — Von den Blutanalysen, deren Gesamtzahl sich auf 65 beläuft, sind 48 an Menschen, 17 an Hunde ausgeführt. Die Zahl der zu den Untersuchungen verwendeten klinischen Fälle beträgt 40, die der Versuchsthiere 9.

Bei der Auswahl der zu prüfenden Blutarten berücksichtigte ich, in der Absicht, eine der Leukämie verwandte Krankheitsform zu studiren, zunächst die Anämie, welche mit der Leukämie die Verminderung der rothen Blutkörperchen gemeinsam hat. Zufällig kamen damals sehr rasch nach einander 4 Fälle von perniciöser Anämie auf der Klinik zur Beobachtung und später zur Section. Das den Leichen entnommene Blut war fibrinarm, ungemein dünn, und schied nach kurzem Stehenlassen eine sehr niedrige Schicht rother und weisser Blutkörperchen ab. — Die Resultate der Blutanalyse waren interessant genug, um zur weiteren Forschung aufzufordern. Es fand sich nämlich in drei Fällen (Tab. II Nr. 6, 7, 8) Hypoxanthin, theilweise sogar in beträchtlicher Menge, und nur im vierten (Nr. 9) blieb das Ergebniss zweifelhaft. Milchsäure konnte in allen vier Fällen dargestellt werden und einmal (Nr. 6) fand sich neben beiden Substanzen noch eine geringe Menge von Harnsäure.

Die Vermuthung, dass das Hypoxanthin sich auch in nicht-leukämischen Blute vorfinden würde, hatte sich in diesen ersten Versuchen bestätigt. Es fragte sich jetzt, welche gemeinsame Eigenthümlichkeit des Leukämie- und des Anämie-Blutes die Aehnlichkeit in der chemischen Zusammensetzung bedingt haben konnte. Hier lag es nun am nächsten, an die Verminderung der rothen Blutkörperchen zu denken und mit Bartels¹⁾ das Auftreten der unvollkommen oxydirten Producte durch eine relativ ungenügende Aufnahme von

¹⁾ Arch. f. klin. Med. Bd. I. S. 13.

Sauerstoff in das Blut zu erklären. Andererseits musste man sich die Frage vorlegen, ob nicht das Auftreten abnormer Zwischenproducte überhaupt bei kachektischen Kranken jeder Art zu den regelmässigen Vorkommnissen gehörte. — In praktischer Beziehung ergab sich aus diesen Erwägungen die Nothwendigkeit zwei Reihen klinischer Fälle zur Untersuchung heranzuziehen: erstens solche, bei denen eine augenfällige Störung der Sauerstoffzufuhr das Krankheitsbild beherrschte, zweitens andere, bei denen in Folge langsam einwirkender Schädlichkeiten irgend welcher Art ein sehr tiefer Marasmus sich entwickelt hatte. Dass freilich eine solche Trennung in schematischer Strenge nicht durchführbar sein würde, war von vornherein klar; doch hoffte ich aus einzelnen prägnanten Fällen, besonders der erstgenannten Art, bestimmte Schlüsse ziehen zu können.

Zunächst schienen mir die organischen Erkrankungen des Herzens, insbesondere die zur Compensationsstörung führenden Klappenfehler zum Studium geeignet. Ich untersuchte demgemäss das Blut von drei Kranken, welche nach längerem Aufenthalt auf der Klinik an den Folgen von Klappenfehlern zu Grunde gingen. (Tab. II, Nr. 11, 12, 13). Von diesen Patienten hatten sich besonders zwei (Nr. 11 und 12) durch eine lange Zeit anhaltende tiefe Cyanose ausgezeichnet. Ich fand in allen drei Fällen sowohl Hypoxanthin wie Milchsäure, letztere einmal in grosser Menge.

Ich wählte nun zwei Krankheitsfälle anderer Art aus, die ebenfalls mit anhaltender schwerer Dyspnöe einhergingen. Der eine betraf einen fettleibigen mit Bronchitis und Emphysem höchsten Grades behafteten Mann, der schon seit Jahren an Beklemmungen gelitten hatte. Er starb wenige Stunden nach seiner Aufnahme in die Klinik; die Section ergab Fettherz. Das Blut dieses Individuums enthielt sowohl Hypoxanthin wie Milchsäure (Vergl. Tab. II Nr. 14).

Weiterhin kam das Leichenblut eines Mannes zur Untersuchung, bei welchem ein ausserordentlich grosser pleurischer Erguss lange Zeit respirationsstörend gewirkt hatte. Das Exsudat war späterhin eitrig geworden und hatte die

Incision nothwendig gemacht; der Tod erfolgte durch Hinzutreten von Pericarditis. Es fanden sich im Blut Hypoxanthin und Milchsäure, letztere in grosser Menge (Tab. II. Nr. 15).

Um auch den Einfluss acut eingetretener Respirationsstörungen kennen zu lernen, analysirte ich das Leichenblut von fünf an Pneumonie verstorbenen Personen. Zu jener Zeit kamen Fälle von uncomplicirter Pneumonie selten zur Beobachtung, so dass ich mich genöthigt sah neben drei einfachen zwei nicht ganz reine Fälle mit zu verwerthen. Einmal bestand neben der Pneumonie eine Kopfverletzung, einmal eine eitrige Pleuritis. Das Resultat war hinsichtlich des Hypoxanthins in allen Fällen positiv, während Milchsäure einmal vermisst wurde. (Tab. II Nr. 16—20).

Als Repräsentanten der zweiten, durch anhaltenden Marasmus charakterisirten Krankheitsgruppe wählte ich in Ermanglung von Carcinomkranken, die ich allerdings vorgezogen haben würde, eine Anzahl von Phthisikern aus, die nach monate- oder jahrelangem Siechthum ohne intercurrente, die Respiration merklich störende Erkrankungen zu Grunde gegangen waren. Ich wies in allen sechs Fällen Hypoxanthin, in fünf Milchsäure nach. (Tab. II Nr. 21—26.)

Von letal verlaufenen Verletzungen, die ich gern zur Controle verwerthet hätte, stand mir damals nur ein Fall (Schädelbruch) zu Gebote. Das Blut der Leiche enthielt Hypoxanthin, dagegen keine Milchsäure. (Tab. II Nr. 27.)

Aus der nachfolgenden tabellarischen Zusammenstellung

Analysen von menschlichem Leichenblut

Lfde Nr.	Nr. des Versuchs.	Namen.	Geschlecht.	Krankheit.	Blutmenge in Cem.	Hypoxan- thin (rein)		Harn- säure (rein) in Grm.	Milch- säure (rein) in Grm.			
						in Grm.	pro 10000					
1		Hertel.	M	Leucaem. lien.	1555	+	0,116	0,75	-	+	1,0	
2	33	Specht.	M	Leucaem. lien.	220	+	0,0109	0,49	-	-	+	
3		Liebenow.	W	Leucaem. lien.	1000	+			-	-	+	
4	47	Hermann.	M	Leucaem. lien.	1350	+	0,080	0,59	-	-	+	
5		Hertel.	M	Leucaem. lien.	1000	+			-	-	+	
6	1	Eigenfeld.	M	Anaemia.	330	+	0,0080	0,24	0,016	-	+	
7	26	Stein.	W	Anaemia.	305	+	0,0075	0,24	-	-	+	0,0736
8	30	Utecht.	W	Anaemia.	180	+	0,0039	0,22	-	-	+	0,0596
9	35	Markart.	W	Anaemia.	410	+	Spuren		-	-	+	
10	3	Schmidt.	W	Leucaem. myel.	380	+	0,0167	0,44	-	-	+	ca. 0,5
11	6	Wahlen.	M	Vitium cord.	440	+	0,0247	0,56	-	-	+	
12	16	Scholz.	M	Vitium cord.	1140	+	0,0157	0,14	-	-	+	0,248
13	25	Mattscheck.	M	Vitium cord.	490	+	0,0148	0,30	-	-	+	
14	9	Tinner.	M	Bronchitis.	830	+	0,0332	0,40	-	-	+	
15	31	Schulze.	M	Pleuritis.	970	+	0,0136	0,14	-	-	+	0,246
16	21	Schade.	M	Pneumonia	450	+	0,0131	0,29	-	-	+	0,173
17	34	Koch.	M	Pneumonia.	230	+	0,0045	0,20	-	-	+	0,523
18		Krajewski.	M	Pneumonia.	700	+			-	-	+	
19	19	Quiel.	M	Pneumonia.	210	+	0,0045	0,21	-	-	+	
20	41	Schulze.	W	Pneumonia.	135	+			+	-	+	
21	5	Drewin.	M	Phthisis.	75	+	0,003	0,40	-	-	+	
22	10	Könberg	M	Phthisis.	380	+	0,0122	0,32	-	-	+	
23	17	Müller.	M	Phthisis.	300	+	0,0076	0,25	-	-	+	
24	18	Schulz.	M	Phthisis.	230	+	0,0080	0,35	-	-	+	
25	11.	Maciejewsky.	M	Phthisis.	260	+	0,0054	0,20	-	-	+	
26	12	Held.	M	Phthisis.	630	+	0,0127	0,20	+	-	-	
27	29	Engelhardt.	M	Fract. cranii.	180	+	0,0058	0,32	-	-	-	

ersieht man, dass die positiven Ergebnisse die Regel bilden, und dass, was besonders auffallen muss, keine Krankheitsform den andern gegenüber bevorzugt ist. Man bemerkt ferner, dass der Procentsatz des Hypoxanthins zwischen 0,14 und 0,59 auf 10000 schwankt. Der Durchschnittsgehalt sämtlicher Fälle beträgt 0,32 : 10000, der der Leukämiefälle für sich genommen allerdings etwas mehr (0,44 : 10000).

Es schien gerechtfertigt, sich nach Feststellung dieser Thatsachen die Frage vorzulegen, ob nicht die Ansicht, dass das Auftreten von Hypoxanthin und Milchsäure im Blut zu bestimmten Krankheitsprocessen in Beziehung stände, gänzlich verlassen werden müsste. Die Vermuthung wurde zur Gewissheit durch die merkwürdigen Resultate, welche die Untersuchung von Aderlass- und Schröpfkopfblut ergab. —

Solcher Untersuchungen sind im Ganzen 34 ausgeführt worden, davon 21 am Menschen, 13 am Hunde. Ich hebe als besonders lehrreich zuerst die Fälle hervor, die zu einem Vergleich von Aderlass- und Leichenblut Gelegenheit bieten. Sie haben sämtlich bereits bei Besprechung der Leichenblutanalysen Erwähnung gefunden.

Tab. III.¹⁾

Analysen von Aderlass — (resp. Schröpfkopf —) und Leichenblut bei demselben Individuum.

Laufende Nr.	Nr. des Versuchs.	Name.	Geschlecht	Krankheit.	Blutmenge in Cem.	Hypoxanthin.	Harnsäure	Milchsäure.
1	36	Liebenow.	W	Leucaem. lien.	S	110	—	—
2		„	„	„	L	1000	+	—
3	40	Hermann.	M	Leucaem. lien.	S	130	—	—
4	47	„	„	„	L	1350	+	+
5	20	Schade.	M	Pneumonia.	A	190	—	+
6	21	„	„	„	L	450	+	+
7	32	Koch.	M	Pneumonia.	A	410	—	+
8	34	„	„	„	L	230	+	+
9	27	Schulze.	W	Pneumonia.	A	380	—	+
10	41	„	„	„	L	135	+	+
11	24	Mattschech.	M	Vitium cord.	A	145	—	+
12	35	„	„	„	L	490	+	+
13	28	Engelhardt.	M	Fract. cranii.	A	180	—	—
14	29	„	„	„	L	180	+	—

¹⁾ S = Schröpfkopf-
A = Aderlass-
L = Leichen- } blut.

Man überzeugt sich bei einem Blick auf die vorliegende Tabelle, dass die negativen und positiven Resultate in der regelmässigsten Weise abwechseln, je nachdem das Blut aus der Leiche oder aus dem lebenden Organismus stammte. Der Unterschied in der Menge des verarbeiteten Materials reicht nicht aus, um eine so schlagende Differenz in den Befunden zu erklären. Die Menge des Aderlassblutes, obwohl natürlich im Durchschnitt geringer als die des Leichenblutes, überschritt doch in allen Fällen 100 Ccm., eine Quantität, die bei andern Gelegenheiten sich als zum Nachweis genügend erwiesen hat (vergl. Tab. II Nr. 21 und Tab. V Nr. 13 und 15).

Es bleibt nichts Anderes übrig als anzunehmen, dass in allen diesen Fällen bei Lebzeiten kein Hypoxanthin im Blute vorhanden war.

Die Tabelle lehrt an zwei Beispielen (Nr. 1 und 3), dass selbst die lienale Leukämie in dieser Beziehung keine eximire Stellung einnimmt. Ich verdanke diese beiden mir sehr werthvollen Fälle der Güte des Herrn Dr. Riess, ärztlichen Directors im Städtischen Allgemeinen Krankenhaus zu Berlin. Die Zahl der weissen Blutkörperchen war bei dem einen Patienten (Tab. III Nr. 3) ad maximum vermehrt. Bei dem andern (Nr. 1) verhielt sie sich zur Menge der rothen wie 1 : 4. Ein colossaler Milztumor war bei beiden vorhanden. Das durch Schröpfköpfe entzogene Blut wurde sofort in Alkohol eingetragen, die Coagula im Alkohol zerdrückt und in der alkoholischen Lösung nach bekannter Methode Hypoxanthin und Milchsäure aufgesucht.

Eine der beiden veröffentlichten Untersuchungen von lebendem leukämischen Blut, die von Folwarczny, gelangt zu einem dem unsrigen entsprechenden Resultat, die andere (Mosler und Körner) zu einem positiven. Es war indessen schon oben bemerkt worden, dass in den älteren Arbeiten Verwechslungen mit Xanthin vorkommen. Die Möglichkeit, dass Hypoxanthin im leukämischen Aderlassblut vorkommen könne, soll nicht geleugnet werden, um so weniger,

als wir selbst unten über Auftreten von Hypoxanthin im Aderlassblut zu berichten haben werden.

Unter den Bestandtheilen des leukämischen Blutes fehlt, wie in unsern früheren Fällen ¹⁾, die Harnsäure. Die Menge des Hypoxanthins erscheint in dem einen Falle, absolut genommen, beträchtlich, ist aber procentisch im Vergleich zu den andern Fällen nicht sehr bedeutend vermehrt.

Bei den drei Pneumonikern (Tab. III Nr. 5—10) hat sich unerwarteter Weise Harnsäure vorgefunden, im Aderlassblut jedesmal, im Leichenblut nur einmal. Obwohl wir für dieses Verhalten, welches um so mehr auffallen muss, als wir im Verlauf unserer Arbeiten nur noch zweimal (vergl. Tab. II Nr. 6 und 24) Harnsäure im Blute constatirt haben, keine Erklärung zu geben wissen, so halten wir doch die Thatsache für interessant genug, um einstweilen die Aufmerksamkeit auf sie zu lenken.

Der Fall 11 — 12 verdient deswegen besondere Aufmerksamkeit, weil hier das Leichenblut schon wenige Stunden nach der Entnahme des Aderlassblutes in Arbeit kam. (Venäsection Vormittags 10 Uhr, Tod Mittags 12 Uhr, Section Nachmittags 3 Uhr.) Der Unterschied im chemischen Verhalten ist gleichwohl derselbe wie bei den andern Patienten.

Der letzte Fall, eine Schädelfractur mit rasch tödtlichem Ausgang, bot uns die seltené Gelegenheit zur vergleichenden Blutuntersuchung bei einem bisher gesunden Menschen. Meist vernichtet in Fällen gewaltsamen Todes die forensische Praxis des Spätobducirens jede Möglichkeit zu physiologisch-chemischen Untersuchungen, zumal in der wärmern Jahreszeit. Das Resultat hatte übrigens für uns nichts Ueberraschendes mehr; es bestätigte nur die längst gehegte Vermuthung, dass das Hypoxanthin zu den normalen Bestandtheilen des menschlichen Leichenblutes gehöre.

Wenn wir unsere sämtlichen Fälle von Blutentziehung *intra vitam* aneinanderreihen, so stellen sich dieselben folgendermassen dar:

¹⁾ l. c. S. 770 und 773.

Tab. IV.

Analysen von menschlichem Aderlass- (resp. Schröpfkopf-) Blut.

Laufende Nr.	Nr. des Versuchs.	Name.	Geschlecht.	Krankheit.	Blutmenge in Cem.	Hypoxanthin.	Harnsäure.	Milchsäure.
1	20	Schade.	M	Pneumonia.	190	—	+	—
2	24	Mattscheck.	M	Vitium cord.	175	—	—	+
3	27	Schulze.	W	Pneumonia.	380	—	+	—
4	28	Engelhardt.	M	Fract. cranii.	180	—	—	—
5	32	Koch.	M	Pneumonia.	410	—	+	+
6	36	Liebenow.	W	Leucaem. lien.	110	—	—	—
7	40	Hermann.	M	Leucaem. lien.	130	—	—	—
8	4	Theel.	M	Pneumonia.	270	+	+	Spuren
9	13	Schmidt.	M	Pneumonia.	150	—	—	?
10	49	Zakrzewsky.	M	Pneumonia.	200	—	—	—
11	16	Nethe	M	Bronchitis.	190	—	—	+
						+		
12	22	Deetz.	M	Nephritis.	140	0.0035	—	—
13	23	Günther.	W	Nephritis.	250	+	—	—
14	39	Ehrenbaum.	M	Apopl. cerebri.	360	+	—	—
15		Raschig jun.	W	Diabet. mell.	125	—	—	—
16	48	Raschig sen.	W	Diabet. mell.	120	—	—	Spuren
17		Milch.	M	Diabet. mell.	?	—	—	—
18	44	Müller.	M	Rheumat. acut.	ca. 120	—	—	—
19		Fischer.	M	Rheumat. acut.		—	—	—
20		Lieberkühn.	M	Rheumat. acut.		—	—	—
21		Naumann.	M	Rheumat. acut.		—	—	—

Die vorliegende Tabelle bringt ausser den 7 bereits besprochenen noch 14 neue Fälle verschiedenartiger Erkrankungen, in denen während des Lebens Blutentziehungen ausgeführt wurden. Darunter befinden sich 3 Pneumonien, 1 Bronchitis, 2 chronische Nephritiden, eine Hirnapoplexie, drei Diabetes mellitus, vier acute Gelenkrheumatismen. Man bemerkt, dass 4 von den neuen Fällen entgegen den bisherigen Erfahrungen Hypoxanthin im Aderlassblut aufweisen. Die Milchsäure lässt bei einem Vergleich mit Tab. II ebenfalls eine gewisse, wenn auch nicht strenge Gesetzmässigkeit in der Verbreitung erkennen. Das Verhältniss ist ähnlich wie beim Hypoxanthin: vorwiegend positive Befunde an der Leiche, negative oder zweifelhafte am lebenden Individuum.

Wenn wir die Ausnahmen für den Augenblick unberücksichtigt lassen, so ordnen sich die Dinge in sehr einfacher Weise. Auf der Seite des Aderlassbluts stehen die negativen, auf der des Leichenbluts die positiven Resultate.

Daraus geht zur Evidenz hervor, dass das Auftreten von Hypoxanthin im Blut zu dem Tode des Organismus in Beziehung stehen muss. Welcher Art diese Beziehung sei, darüber sollen die Thierexperimente Aufschluss geben, zu deren Besprechung wir uns jetzt wenden.

Das Experiment, um das es sich handelt, ist sehr einfach. Es wird eine Portion Blut aus der Carotis oder Femoralis entzogen, das Versuchsthier unmittelbar darauf unter Vermeidung von Blutverlust getödtet, nach einiger Zeit die Section vorgenommen und das Blut der Vv. cavae gesammelt. Beide so erhaltene Blutportionen werden auf Hypoxanthin und Milchsäure geprüft, die Ergebnisse verglichen. — Sämmtliche Experimente wurden an grossen Hunden ausgeführt, weil bei kleineren Thieren die Blutmengen möglicherweise zu gering ausgefallen wären, um den Nachweis des stets nur spärlich vorhandenen Hypoxanthins zu gestatten. Das Aderlassblut wurde zur Verhütung von Zersetzungen so schnell als möglich in bereitgehaltenes siedendes Wasser eingetragen. Die Section resp. die Bearbeitung des Leichenblutes wurde nur einmal später als 15 Stunden post mortem vorgenommen, weil die sehr rasch vorschreitende Fäulniss der Hundecadaver unter Umständen schon nach 24 Stunden das Aufsammeln von Blut recht schwierig macht.

Tab. V.

Analysen von Aderlass- und Leichenblut bei Hunden.

Laufende Nr.	Nr. des Versuchs.	Nr. des Versuchs-thieres.		Blutmenge in Cem.	Hypoxanthin.	Harnsäure.	Milchsäure.	Bemerkungen.
1	2	I.	A	330	—	—	Spuren	
2	7	..	A	630	—	—	Sp.	
3	8	..	A	230	—	—	—	
4	15	..	A	400	—	—	—	
5	42	II.	A	310	—	—	Sp.	sofort nach 43 Stdn. } unter- sucht.
6	43	..	A	360	—	—	Sp.	
7	45	..	A	260	—	—	—	Doppelversuch nach S. 82 Z. 7 v. o.
8	46	..	L	170	+	—	—	
9	50	III.	A	270	—	—	Sp.	sofort nach 15 Stdn. } Doppel- versuch nach 882
10	51	..	A	260	Sp.	—	—	
11	52	..	L	160	+	—	+	
12	37	IV.	A	270	—	—	—	Doppelversuch nach S. 82.
13	38	..	L	75	+	—	—	
14	46	V.	A	100	—	—	—	Doppelversuch nach S. 82.
15	47	..	L	100	+	—	—	
16	53	VI.	A	270	Sp.	—	—	nach 24stünd. Erwärmung monatelange Fäulniss.
17	55	VII.	A	175	—	—	—	

In der vorliegenden, unsere sämtlichen Thierexperimente umfassenden Tabelle treten die uns bereits gekänftigen Verhältnisse mit grösster Schärfe hervor, allerdings nur soweit es das Hypoxanthin angeht. Die Prüfung auf Milchsäure hat nicht die annähernd constanten Beziehungen ergeben, die wir beim menschlichen Blut nachweisen konnten. Vielleicht liegt der Grund des abweichenden Verhaltens in der Verschiedenheit der Species. — Die 4 Versuche, welche den Anfang der Tabelle bilden, sind an demselben Hunde rasch nach einander, in Pausen von wenigen Tagen angestellt worden. Die Verminderung der Blutmasse, von welcher man im Hinblick auf die früher erwähnten Hypothesen allenfalls ein Auftreten von Hypoxanthin im Blut hätte erwarten dürfen, hat einen solchen Einfluss nicht gehabt. In ähnlicher Weise sahen auch Naunyn und Riess¹⁾ die Entziehung bedeutender Blutmengen ohne Einwirkung auf die Quantität der U im Harn bleiben. — Bei dem Versuchsthier Nr. II wurde das gewöhnliche Verfahren dahin abgeändert, dass von 670 auf einmal entzogenen Cem. Blut 310 sofort, 360 erst nach 43stündigem Stehen in Arbeit genommen wurden. Es sollte auf diese Weise ermittelt werden, ob vielleicht die fraglichen im Cadaver stattfindenden chemischen Umsetzungen auch ausserhalb des todten Körpers zu Stande kämen, wenn man das Blut längere Zeit sich selbst überliesse. Das Experiment fiel negativ aus²⁾; ein ähnlicher am Hund Nr. III angestellter Doppelversuch ergab auch nur Spuren eines Silberniederschlags, die aber allerdings in der sofort verarbeiteten Controlportion fehlten. Spuren von durch ammoniakalische Silberlösung fällbarer Substanz fanden sich endlich auch in 270 Cem. Aderlassblut, welche 24 Stunden lang bei Blutwärme gestanden hatten (Hund Nr. VI). — Der Versuch Nr. 17, in welchem 100 Cem. gänzlich faules stinkendes Blut zur Verwendung kamen, sollte darüber Aufschluss geben, ob das Hypoxanthin im Leichenblute durch cadaveröse Fäulniss

¹⁾ Reichert's u. du Bois-Reymond's Archiv, 1869 Heft 3.

²⁾ Vergl. jedoch unten S. 87.

sich bildete. Das Ergebniss war negativ, wie man nach Versuch Nr. 13 Tab. II (Auftreten von Hypoxanthin 3 St. nach dem Tode) nicht anders erwarten konnte.

Das Hypoxanthin des Hundebldes unterschied sich, soweit unser Darstellungsverfahren darüber Aufschluss zu geben vermochte, in Nichts von dem des menschlichen Blutes.

Unsere Thierexperimente haben die volle Bestätigung der auf klinische Beobachtung gegründeten Vermuthungen gebracht. Das Hypoxanthin des Leichenblutes ist in der That ein postmortales Product und als Grundlage physiologisch-pathologischer Hypothesen nicht verwerthbar. Das Vorkommen von Hypoxanthin im leukämischen Leichenblut hat ausserdem schon durch die oben nachgewiesene weite Verbreitung dieses Körpers seine Bedeutung verloren ¹⁾. — Für das Xanthin war der Beweis einer sehr allgemeinen Verbreitung bereits früher geführt worden. Dass diese indess auch nur im Leichenblut sich manifestirt, geht aus unsern Tabellen implicite hervor. Das Xanthin hätte sich ja auch bei Abwesenheit des Hypoxanthins durch das Entstehen eines Silberniederschlags kundgeben müssen. Ein solcher war aber beim Aderlassblut ausser in den oben besprochenen 4 Fällen niemals constatirt worden.

Wir möchten indess diese Thatsachen keineswegs so deuten, als ob im Blute des lebenden Geschöpfes überhaupt

¹⁾ In einer kürzlich erschienenen Arbeit: «Ueber myelogene Leukämie» (Berl. klin. Wochenschr. 1878 Nr. 9, 4. März) zählt E. Neumann den Verf. in der Reihe derjenigen Autoren auf, welche die Scherer'schen Befunde bestätigt haben. Man wird aus einer Durchsicht der obigen bereits im Oktober 77 auszugsweise mitgetheilten Untersuchungen, sowie schon aus meiner frühern Arbeit über Leukämie die Ueberzeugung gewinnen, dass ich mich im Gegentheil von Anfang an bemüht habe, die Lehre von der specifischen Bedeutung des Hypoxanthins und der Milchsäure zu bekämpfen. Die Hypothese von der Abstammung des Hypoxanthins aus der vergrösserten Milz, welche N. zwar anzweifelt, aber doch noch für diskussionsfähig hält, glaube ich schon damals definitiv widerlegt zu haben, nachdem ich in zahlreichen Fällen Hypoxanthin im Blut nachgewiesen hatte, wo kein Milztumor vorhanden war.

kein Hypoxanthin gebildet würde. Die Anschauung, dass mit dem Augenblick des Todes ganz neue dem Organismus bisher fremde Zersetzungen auftreten, ist nicht mehr haltbar. Erst neuerdings hat Cl. Bernard ¹⁾ bei Gelegenheit seiner Controverse mit Pavy nachdrücklich hervorgehoben, dass nicht der mindeste Grund vorliege, mit dem Tode des Thieres ein plötzliches Umspringen des vitalen Chemismus eintreten zu lassen. Wenn nichtsdestoweniger in todtten Geweben chemische Verbindungen vorkommen, die in den lebenden fehlen, so liegt der Grund vermuthlich in dem Wegfall der oxydativen Thätigkeit des Organismus. Die Producte primärer fermentativer Spaltung, welche im lebenden Thier durch Oxydation in dem Mass, wie sie sich bilden, wieder zerstört werden, bleiben in den Geweben der Leiche liegen. Sie bilden sich im lebenden Organismus so gut wie im eben abgestorbenen, aber Gelegenheit zur Anhäufung finden sie nur in letzterem.

Wir werden uns diesen Anschauungen um so eher zuneigen, als sie sich auch mit den exceptionellen Fällen, bei denen Hypoxanthin im Aderlassblut gefunden wurde, in Einklang bringen lassen. Man kann sich ja Störungen im Stoffwechsel vorstellen, die schon bei Lebzeiten zu einer Anhäufung von Zwischenproducten führen, wenn wir auch vor der Hand nicht im Stande sind, die Art dieser Störungen näher zu bezeichnen. Vielleicht ist es nicht ohne Bedeutung, dass unter unsern 4 positiven Befunden 2 von Nephritikern herrühren, die wegen urämischer Zufälle venäsecirt wurden. Wir wollen beiläufig bemerken, dass die unvollkommene Uebereinstimmung der Ergebnisse beim Aderlassblut möglicherweise auch im Darstellungsverfahren begründet gewesen sein kann. Während wir nämlich bei den Thierexperimenten das Blut ohne jeden Zeitverlust in Arbeit nahmen, haben wir diese Vorsichtsmaßregel bei unsern klinischen Versuchen erst spät zu beobachten angefangen. Die positiven Befunde entsprechen sämmtlich spät untersuchten Fällen; bei

¹⁾ Vorlesungen über den Diabetes, übers. von Posner, S. 105, 216 u. a. a. O.

rascher Bearbeitung liess sich hingegen niemals Hypoxanthin nachweisen. Man könnte daraus den Schluss ziehen, dass bei längerem Stehen das Aderlassblut leichenblutähnliche Veränderungen eingeht. Indessen spricht dagegen die Seltenheit des Vorkommens von Hypoxanthin im Aderlassblut (s. Tab. IV) und der oben (S. 86) erwähnte Versuch am Hunde, bei welchem im günstigsten Falle doch eben nur Spuren von Hypoxanthin gebildet wurden. Wir müssen daher vor der Hand der andern Deutung die grössere Wahrscheinlichkeit zuerkennen.

Hinsichtlich der Milchsäure gestatten uns unsere Erfahrungen keine ganz bestimmten Schlüsse, weil uns hier das Thierexperiment im Stich gelassen hat. Auch den klinischen Befunden fehlt es an der Regelmässigkeit, welche die Hypoxanthinbefunde auszeichnet. Trotzdem sind wir geneigt, die Erfahrungen, welche wir über die Verbreitung der Milchsäure im Blut gesammelt haben, in analoger Weise zu deuten. Die Differenz zwischen Aderlass- und Leichenblut ist doch zu augenfällig, als dass man sich der Annahme einer postmortalen Anhäufung der Milchsäure entziehen könnte. Andererseits bringen die Versuche von Spiro ¹⁾ schlagende Beispiele für das Vorkommen von Milchsäure im lebenden Blut. Der Nachweis in letzterem ist offenbar nur ausnahmsweise möglich, wenn eine bestimmte Modification des Stoffwechsels, wie sie z. B. Spiro durch den Muskeltetanus erzeugte, die Anhäufung der Milchsäure begünstigt.

Die von Spiro gefundenen bedeutenden Mengen von Milchsäure stammten ohne Zweifel aus den Muskeln. Vielleicht ist dasselbe bei der im Leichenblut vorkommenden Milchsäure der Fall: ich habe mich mit Rücksicht auf die von mir nachgewiesene Identität der Milchsäure des Blutes und der Muskelsubstanz bereits früher (l. c. S. 776) für diese Auffassung ausgesprochen. Man muss indessen die Möglichkeit offen lassen, dass ein Theil der Milchsäure des Leichenblutes aus den Kohlehydraten des Blutes selbst, nämlich aus

¹⁾ Hoppe-Seyler's Arch. f. physiol. Chemie. Heft 1.

Traubenzucker und Glycogen ¹⁾ seinen Ursprung nehme. Für diese Anschauung spricht schon das successive Schwindeln des Zuckers im Leichenblut (Bernard), noch mehr aber die folgende Beobachtung. Eine grosse Quantität frisch aus der Ader gelassenes Hundeblood wurde in zwei gleiche Theile getheilt, und der eine sofort, der andere nach 24stündigem Stehen bei Blutwärme auf Milchsäure verarbeitet. Die erste Portion enthielt keine Spur von diesem Körper, die zweite dagegen ganz erhebliche Mengen, die offenbar ausserhalb des Körpers, also ohne Betheiligung der Muskeln gebildet sein mussten. Da überdies nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse eine Bildung von Milchsäure aus eiweissartigen Stoffen nicht stattfindet, so darf ihre Abstammung aus den Kohlehydraten des Blutes als sehr wahrscheinlich bezeichnet werden.

Anhangsweise wollen wir noch einige Bemerkungen über das Vorkommen von Hypoxanthin und Milchsäure in pathologischen Flüssigkeiten hinzufügen.

Tab. VI.

Analysen von Transsudaten, Exsudaten und Eiter.

Laufende Nr.	Nr. des Versuchs.	Name.	Geschlecht.	Object der Untersuchung.	Menge in Cem.	Hypoxanthin.	Harnsäure.	Milchsäure.	Bemerkungen.
1		Hertel.	M	Transsudat.	210	+			} aus der Leiche.
2	73	Schmidt.	W	„	200	+	—	+	
3	74	Stein.	W	„	150	+	—	+	
4	75	Schulze	M	„	480	+	—	+	
5	76	„	„	Exsudat.	1450	—	—	+	} (dasselbe Material wie Nr. 6 abzüglich der Eitersedimente.)
6	77	„	„	„ (cit.)	1120	+	—	—	
7	78	„	„	„	650	+	—	—	
8	79	Menzel.	„	Exsudat.	800	—	—	—	
9	82	?	„	Phlegmone-Eiter					
10	80	Hund.		Abscesseiter.	60	—	—		
11	81	Hund.		„	30	+			

¹⁾ Vergl. die Arbeit des Verf.: „Zur Chemie des Blutes.“ Deutsche med. Wochenschr. v. P. Börner 1877 Nr. 35.

Schon früher hatten wir bei einem Leukämischen Hypoxanthin im pericardialen Transsudat gefunden.¹⁾ Drei neue Untersuchungen ähnlicher Art (Tab. VI. Nr. 2, 3, 4) haben gleichfalls durchweg zu positiven Ergebnissen geführt. Die Transsudate stammten sämmtlich aus der Leiche. $\frac{1}{2}$ Man kann aus dem Auftreten des Hypoxanthins in diesen klaren Flüssigkeiten vermuthungsweise den Schluss ziehen, dass das Hypoxanthin des Blutes im Plasma gelöst sei und mit den Blutkörperchen Nichts zu thun habe.

Zwei Analysen pleuritischer Exsudate vom Lebenden (Nr. 5 und 8) haben trotz Verarbeitung grosser Quantitäten kein Hypoxanthin ergeben. Dagegen fand sich solches in einem Falle (Nr. 6) bei einer späteren Punction. Das Exsudat war inzwischen eitrig und übelriechend geworden. Um zu erfahren, ob auch hier das Hypoxanthin in gelöstem Zustande vorhanden wäre oder ob es den Eiterkörperchen angehörte, liess ich den Rest des Exsudats, den ich am folgenden Tage durch Incision erhielt, absitzen und analysirte die von Eiterkörperchen freie Flüssigkeit (Nr. 7). Sie enthielt Hypoxanthin in reichlicher Menge. Da das Sediment inzwischen faul und zur Bearbeitung untauglich geworden war, so machte ich die nöthigen Controlversuche an gewöhnlichem an Serum armen Abscesseiter (Nr. 10 und 11; die Abscesse wurden künstlich durch Injection von faulem Blut erzeugt) und an Phlegmone-Eiter vom Menschen (Nr. 9). Das Resultat war zweimal negativ, einmal aber positiv (Nr. 11), die uns beschäftigende Frage also nicht endgültig entschieden.

Zur vergleichenden Analyse pathologischer Flüssigkeiten vor und nach dem Tode fehlte mir leider die Zeit.

III. Die Abstammung der Xanthinkörper vom Eiweiss.

Wir kommen im dritten und letzten Abschnitt zur Erörterung einer Frage, die nur in losem Zusammenhange mit unsern bisherigen Aufgaben steht: der Frage nach der Herkunft des Hypoxanthins. — Der Gegenstand hat bisher von

¹⁾ L. c. S. 771.

Seiten der Physiologen wenig Beachtung gefunden. Man hat sich gemeinlich damit begnügt, die Abstammung der Xanthinkörper vom Eiweiss als selbstverständlich anzunehmen und ihnen nach Massgabe ihres O- und N-Gehaltes einen Platz in der Reihe der «Zwischenproducte», der Mittelglieder zwischen Eiweiss und Harnstoff, anzuweisen. Versuche, mittelst der dem thierischen Organismus zu Gebote stehenden zersetzenden Agentien aus Eiweiss Xanthinkörper abzuspalten, also einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen beiden zu erweisen, sind nicht gemacht worden. Gleichwohl liegt es auf der Hand, dass der Nachweis einer solchen Beziehung sowohl für die Chemie der Eiweisskörper als auch für die Lehre vom Stoffwechsel fruchtbar werden könnte. Die Lehre von den Zwischenproducten würde dadurch eine neue thatsächliche Grundlage erhalten, deren sie bei ihrer vorwiegend hypothetischen Natur in hohem Grade bedürftig ist. Man darf nicht vergessen, dass von den zahlreichen Körpern, welche wir uns als Mittelglieder zwischen Eiweiss und Harnstoff zu denken gewohnt sind, bisher nur Leucin, Tyrosin und Asparaginsäure direct aus Eiweiss dargestellt sind, dass die Ueberführung der Zwischenproducte in einander nur zum Theil gelingt, dass endlich noch Niemand den exacten Nachweis der Bildung von Harnstoff aus Eiweiss hat führen können.

Die erste Veranlassung zu meinen Untersuchungen auf diesem Gebiet fand ich in den auffallenden Differenzen zwischen Aderlass- und Leichenblut hinsichtlich ihres Hypoxanthingehaltes. Ausgehend von der Vorstellung, dass das Hypoxanthin in der Leiche durch Fäulniss entstehen könne, unternahm ich jenen Controlversuch an gänzlich gefaultem Hundeblood, dessen ich auf S. 83 Erwähnung gethan habe und der, wie man sich erinnern wird, negativ ausfiel. Ein anderer Versuch, in welchem ich eine grosse Quantität Hühner-eiweiss mehrere Tage der Fäulniss überliess, führte zu keinem bessern Resultat. Ich glaubte deshalb annehmen zu dürfen, dass das Hypoxanthin des Leichenblutes kein Fäulnissproduct wäre. Im Begriff die Eiweissversuche abzubrechen erinnerte ich mich früherer Beobachtungen, aus

denen ein besonderer Reichthum des Pancreas an Hypoxanthin hervorzugehen schien. Ich vermuthete, dass die Spaltung, welche ich durch Fäulniss nicht hatte erzielen können, vielleicht durch das rascher und energischer wirkende Pancreasferment zu Stande kommen würde und stellte hierüber einige vorläufige Versuche an. Die Resultate ermuthigten zu weiterer Beschäftigung mit dem Gegenstande, und nach vielfältigem Variiren der Bedingungen gelang es schliesslich die Bildung von Hypoxanthin und Xanthin aus Eiweiss (Fibrin) mit aller Sicherheit nachzuweisen.

Nothwendige Vorbedingung war natürlich die Benutzung eines hypoxanthinfreien Fermentes. Nachdem ich von der Anwendung Witte'schen Pancreatins wegen eines geringen Gehaltes an Xanthinkörpern hatte Abstand nehmen müssen, stellte ich mir ein für meine Zwecke vollkommen brauchbares Präparat auf folgende Weise dar: Ich extrahirte fein zerriebene Pancreassubstanz zu wiederholten Malen mit Alkohol und presste zwischen je zwei Extractionen, wie auch zum Schluss der Operation die Masse gründlich zwischen Fliesspapier aus. Auf diese Weise erhielt ich ein wirksames Ferment, in welchem nicht eine Spur von Hypoxanthin oder Xanthin aufzufinden war, gleichviel ob die Substanz direkt oder nach 12—48stündiger Digestion in schwach alkalischer Lösung in Arbeit genommen war. Ich überzeugte mich ferner durch besondere Versuche, dass weder durch kalte Maceration noch durch mehrstündiges Kochen aus gewaschenem Blutfibrin eine durch ammoniakalische Silberlösung fällbare Substanz gebildet wird.

Die Verdauungsversuche wurden in der üblichen Weise bei schwach alkalischer Reaction und in einer Temperatur von 35—40° C. vorgenommen. Von dem Ferment wurden stets nur geringe Mengen angewandt, um ein zu rasches Vorschreiten der Zersetzung zu verhüten. Bereits nach 24 Stunden, zu einer Zeit, wo gewöhnlich noch beträchtliche Mengen von ungelöstem Fibrin vorhanden waren, wurde der Versuch abgebrochen, der flüssige nur schwach faulig riechende Antheil des Gemisches abgegossen und auf Hypoxan-

thin verarbeitet. In Bezug auf das Verfahren verweise ich auf das oben (S. 70) mitgetheilte Schema. Es entstand, wenn die Bedingungen richtig eingehalten waren, schliesslich stets ein nicht unbedeutender aus salpetersaurem Silber-Hypoxanthin und -Xanthin zusammengesetzter Niederschlag. Das salpetersaure Silber-Hypoxanthin wurde durch das Neubauer'sche Verfahren (Lösen des Niederschlags in heisser Salpetersäure) isolirt und fiel, je nachdem die Abkühlung rasch oder langsam vorgenommen wurde, in mikroskopischen oder mit blossen Auge sichtbaren Krystallen aus.¹⁾ Einmal gelang es die Substanz in schön ausgebildeten Krystallen von reichlich 2 Millimtr. Länge zu erhalten. Ich benutzte dieses Präparat zu einer Silberbestimmung. 0,046 Grm. Substanz gaben 0,0160 Grm. = 34,4% Silber; die Rechnung fordert 35,3%. Es war also eine in Anbetracht des geringen Materials genügende Uebereinstimmung erzielt worden. Das Xanthin wurde aus dem salpetersauren Filtrat durch Uebersättigen mit Ammoniak als Xanthinsilber ausgefällt. Den ziemlich beträchtlichen flockigen Niederschlag habe ich bisher noch nicht weiter zerlegt, da mir die Diagnose des Xanthins schon durch das Verhalten in erkaltender Salpetersäure gegenüber dem Hypoxanthin ebenso gut gesichert zu sein schien, wie durch irgend eine an der reinen Substanz anzustellende Reaction.

Die durch Zerlegung der Silberniederschläge mit H_2S erhaltenen blässgelben blättrigen Rückstände lösten sich stets mit Leichtigkeit in erwärmter dreiprocentiger Schwefelsäure, enthielten also niemals Harnsäure. Dagegen gaben sie die bekannten dem Xanthin und Hypoxanthin gemeinsamen Reactionen mit vollkommener Schärfe. Sie hinterliessen, mit starker Salpetersäure kochend eingedampft, einen citronengelben Fleck, der beim Zufügen von Natronlauge eine rothe Färbung annahm; die Rothfärbung veränderte sich nicht bei

¹⁾ In meiner denselben Gegenstand betreffenden Mittheilung in den Ber. d. chem. Ges., 1878, 8. April steht an analoger Stelle durch ein Versehen des Setzers «salpetersaures Silber und Hypoxanthin.» Es soll heissen: «Salpetersaures Silber-Hypoxanthin.»

sichtigem Erwärmen. Beim langsamen Eindampfen mit Salzsäure oder Salpetersäure entstanden mikroskopisch kristallisirende Verbindungen (salzsaures resp. salpetersaures Xanthin und Hypoxanthin).

Bei der Bildung der Xanthinkörper aus dem Fibrin ist besonders bemerkenswerth ihr Auftreten in einem sehr frühen Stadium der Pancreasverdauung. Sie erscheinen regelmässig zusammen mit dem Leucin in den alkoholischen Auszügen der Verdauungsgemische, und zwar ist dieses Zusammentreffen ein so constantes, dass man aus der Bildung von Leucinkrusten mit ziemlicher Sicherheit die Gegenwart der Xanthinkörper vorhersagen kann. Der Darstellungsprocess verläuft übrigens dadurch sehr einfach, dass in dem frühen Stadium der Verdauung, welches zur Hypoxanthinbildung Anlass gibt, noch keine Phosphate in die absolut-alkoholische Lösung übertreten; der nach dem Verdunsten des Alkohols zurückgebliebene mit Wasser aufgenommene Rückstand liefert also beim Zusatz von Ammoniak eine vollkommen klare Lösung, die ohne vorheriges Filtriren mit Silber gefällt werden kann. Die ganze Procedur vom Ansetzen des Verdauungsgemisches bis zur Reindarstellung des salpetersauren Silber-Hypoxanthins kann in $1\frac{1}{2}$ —2 Tagen beendigt werden.

Setzt man die Verdauungsversuche bis zum Eintritt ausgesprochener Fäulniss fort, so sieht man die Xanthinkörper spärlicher werden und bald gänzlich verschwinden. Starker Indolgeruch, Fehlen des Leucins und Gegenwart reichlicher Phosphatmengen in den alkoholischen Lösungen sind Zeichen, die im Allgemeinen auf Abwesenheit von Xanthinkörpern schliessen lassen. In der späten Periode, die der Phenolbildung (Baumann) entspricht, findet man unter den Verdauungsproducten wohl nie mehr Hypoxanthin.

Das Hypoxanthin ist also ein Product der eigentlichen Pancreasverdauung, nicht der durch die Verdauung eingeleiteten Fäulniss, und ist in dieser Beziehung mit dem Leucin, dem Tyrosin, der Asparaginsäure zu parallelisiren. Die Analogie mit den genannten Körpern giebt sich besonders in

dem wichtigen Umstande zu erkennen, dass auch das Hypoxanthin als Product einfacher Fäulniss auftreten kann, vorausgesetzt, dass die letztere einen noch nicht allzuhohen Grad erreicht hat. Ich habe nicht selten mittlere Mengen von Hypoxanthin als Product der Fibrinfäulniss gewonnen und die charakteristische Verbindung mit Silbernitrat dargestellt; indessen ist es mir noch nicht gelungen die genauen zeitlichen Bedingungen ¹⁾ seiner Bildung festzustellen. Ich bin mit dem genaueren Studium des Fäulnissprocesses beschäftigt und hoffe binnen Kurzem präcisere Resultate bringen zu können.

Nach völligem Abschluss meiner Pancreasversuche erhielt ich Kenntniss von einer werthvollen Arbeit aus dem Gebiete der Pflanzenchemie, deren Resultate den meinigen analog sind. Allerdings handelt es sich hier um einen ganz andern Zersetzungsprocess, nämlich um eine Art Selbstverdauung der Bierhefe. Die betreffende Mittheilung ²⁾ rührt von P. Schützenberger her und betitelt sich: *Recherches sur la levûre de bière*. Der Verfasser hat grosse Quantitäten gewaschener Bierhefe nach 24stündiger Digestion in der Wärme einer sorgfältigen Analyse unterworfen. Es gelang ihm eine ganze Reihe von krystallisirbaren in der frischen Hefe nicht vorhandenen Körpern, nämlich Tyrosin, Leucin, Xanthin, Hypoxanthin, Guanin und Carnin nachzuweisen und darzustellen. Sein Verfahren gleicht zum grossen Theil vollständig dem unsrigen; nur hat S. ausser dem salpetersauren Silber auch noch das essigsäure Kupferoxyd als Fällungsmittel verwendet. Ausdrücklich wird betont, dass der ganze Process ohne jeden übeln Geruch verläuft und daher mit der Fäulniss nichts zu thun haben kann. In der sich anknüpfenden Discussion erinnert Gautier daran, dass er bereits im Jahre 1866 ähnliche Beobachtungen veröffentlicht habe. G. will durch Ein-

¹⁾ Zusatz von einigen Cem. hypoxanthinfreier Faulflüssigkeit beschleunigt die Hypoxanthinbildung durch Fäulniss ungemein. Oft genügt dann schon eine 24stündige Digestion, um verhältnissmässig reichliche Silberniederschläge zu erzielen.

²⁾ Bull. de la soc. chim. de Paris 1874. Bd. 21.

wirkung von Wasser von 110° auf Eiweiss Leucin und Hypoxanthin dargestellt haben. Ich habe indessen eine derartige Publication nicht auffinden können; auch in Gautier's These: «Des matières albuminoïdes» geschieht der Sache keine Erwähnung. Angaben über Darstellungsverfahren und Reactionen werden in der Discussion nicht gemacht.

Auf dem Gebiete der thierischen Chemie sind directe Versuche nach Analogie der Schützenberger'schen niemals angestellt worden. Dagegen ist in zwei Fällen das Auftreten eines Xanthinkörpers unter Verhältnissen beobachtet worden, die seine unmittelbare Entstehung aus zersetztem Eiweiss ziemlich wahrscheinlich machen konnten. Beide Male handelt es sich um den Nachweis von Harnsäure, einmal in einem ulcerirenden Lippencarcinom (Frerichs), das andere Mal auf dem Gesicht und verschiedenen innern Organen einer verwesenden Leiche (Bender).

Am Schlusse meiner Untersuchungen angelangt möchte ich die wesentlichen Resultate derselben folgendermassen zusammenfassen.

1. Das Hypoxanthin ist ein normaler Bestandtheil des menschlichen Knochenmarks und verschiedener drüsiger Organe.

2. Das Hypoxanthin ist ein normaler Bestandtheil des Leichenblutes von Menschen und Hunden.

3. Das Vorkommen von Hypoxanthin im Leichenblut und in den Organen von Leukämischen gestattet mithin keinen Schluss auf eine diesen Kranken eigenthümliche Aenderung des Stoffwechsels.

4. Das Hypoxanthin findet sich mit seltenen Ausnahmen nur im Leichenblut. Sein Fehlen im Aderlassblut beruht vermuthlich darauf, dass während des Lebens der eben gebildete Körper rasch weiter oxydirt wird. Das Gleiche gilt vom Xanthin.

5. Die Milchsäure ist ein nahezu constanter Bestand-

theil des menschlichen Leichenblutes, ihr Vorkommen im Leichenblut von Leukämischen daher ohne pathognostische Bedeutung.

6. Die Milchsäure fehlt, ähnlich wie das Hypoxanthin und muthmasslich aus demselben Grunde, in der Mehrzahl der Fälle im Aderlassblut.

7. Die Milchsäure des Leichenblutes ist höchst wahrscheinlich zum Theil von einer Zersetzung der Kohlehydrate des Blutes herzuleiten.

8. Hypoxanthin und Xanthin können ausserhalb des Thierkörpers durch Pancreasverdauung und Fäulniß aus Fibrin dargestellt werden.

Obige Untersuchungen sind mit freundlicher Bewilligung des Herrn Geheimrath Reichert in dem chemischen Laboratorium des Anatomiegebäudes ausgeführt worden. Herr Geheimrath Frerichs ertheilte gütigst die Erlaubniß zur Benutzung des Krankenmaterials.