

Ueber Blut und Harn eines Falles von Melanotischem Sarkom.

Von

F. Hoppe-Seyler.

Von einem Falle leicht blutenden melanotischen Sarkom an der linken Wange, welcher im Herbst vorigen Jahres in der Klinik des Herrn Professor Lücke hier zur Beobachtung kam, erhielt ich durch die Freundlichkeit des Herrn Dr. Fr. Fischer ausser grossen Quantitäten des Harnes zwei direct aus der leicht blutenden Geschwulst aufgefangene Portionen von reinem Blut. Die eine kleinere Portion des Blutes wurde zu qualitativen Untersuchungen benutzt, die grössere, 22,5319 gr. betragende, diente zu einer Totalanalyse. Nach ungefähr 12stündigem Stehen in verschlossenem Gefäss bei niederer Temperatur hatte sich der Blutkuchen in dieser letzteren Portion so gut abgeschieden, dass 9,3916 gr. Serum rein und klar abgossen werden konnten. Das Blutserum ist dann nach der in meinem physiologisch-chemischen analytischen Handbuche, 5. Auflage, § 263, Seite 423—426 angegebenen Methode analysirt. Der Blutkuchen wurde zerdrückt mit dem Glasstabe und mit einer Portion $\frac{1}{10}$ gesättigter Chlornatriumlösung gut zusammengerührt, dann abgossen, so dass die Gerinnsel zurückblieben, aber viele Blutkörperchen mit der Salzlösung abgossen wurden. Dieses abgossene Gemenge von Salzlösung und Blutkörperchen und Serum wurde durch Stehenlassen, unterstützt durch Centrifugiren, sehr bald zum völligen Absetzen der rothen Blutkörperchen gebracht. Nach Abgiessen der klaren Salzlösung wurden die Blutkörperchen noch zweimal mit erneuter Salzlösung aufgerührt und zum Absetzen der Blutkörperchen centrifugirt

und stehen gelassen. Dann wurde der Blutkörperchenniederschlag in Wasser gelöst, die wässrige Lösung genau gemessen und in zwei gemessene Theile getheilt, von denen der viel grössere zur Bestimmung der Bestandtheile nach § 263 meines oben citirten Handbuches, der kleinere zur optischen Bestimmung des Blutfarbstoffs diente. Die Gerinnsel mit dem Flüssigkeitsrest, von denen das Gemenge von Blutkörperchen und Salzlösung abgossen war, wurden gleichfalls mit Wasser behandelt und so lange mit neuen kleinen Wasserquantitäten die zerdrückten Gerinnsel gewaschen, als noch etwas aus ihnen in die wässrige Lösung überging. Die Gerinnsel wurden dann mit Alkohol und Aether gewaschen, darauf getrocknet gewogen. Die wässrigen Auszüge vereinigt gemessen und in zwei gemessene Theile getheilt, von denen der grössere nach § 263 analysirt, der kleinere zur Blutfarbstoffbestimmung auf optischen Wegen analysirt wurde. Die Bestimmung der Quantität der anorganischen Salze in den Blutkörperchen war bei diesem Gange nicht ausführbar (und eine besondere Blutportion zur Bestimmung der anorganischen Salze des ganzen Blutes stand nicht zur Verfügung), aber dieser Mangel kann nicht sehr in's Gewicht fallen; im Uebrigen ist die Analyse des Blutes mit befriedigender Genauigkeit gelungen und in den erhaltenen Resultaten, wie ich glaube, zum ersten Male mit einiger Sicherheit die quantitative Zusammensetzung des Menschenblutes zu übersehen.

Dasselbe besteht in 1000 Gewichtstheilen aus:

I. Rothe Blutkörperchen 320,99 Gewichtstheile, welche bei der Analyse ergeben haben:

Oxyhämoglobin	129,70	Gew.-Thle.	
Albuminstoffe	0,26	»	
Lecithin	0,52	»	} Aetherauszug } 2,96 Gew.-Thle.
Cholesterin	1,83	»	
Alkoholauszug	0,51	»	
Wasserauszug	2,48	»	
<hr/>			
Feste organische Stoffe . .	135,91	Gew.-Thle.	
Wasser u. anorgan. Stoffe .	185,08	»	
<hr/>			
Summe .	320,99	Gew.-Thle.	

II. Plasma des Blutes 679,01 Gewichtstheile,
welche bei der Analyse geliefert haben:

Fibrin + Stoffe farblos	
Blutkörperchen	13,89 Gew.-Thle.
Blutserum	665,12 »

Aus diesem Blutserum sind erhalten:

Albuminstoffe	45,01 Gew.-Thle.
Lecithin	1,545 »
Cholesterin	0,435 »
Fette	2,310 »
Alkoholauszug	1,08 »
Wasserauszug	1,45 »
Anorganische Salze	5,01 »

Feste Stoffe	56,84 Gew.-Thle.
Wasser	608,28 »

Summe . 665,12 Gew.-Thle.

Die Zusammensetzung der rothen Blutkörperchen, für
1000 Gewichtstheile derselben berechnet, ergibt:

Oxylämoglobin	404,06 Gew.-Thle.	
Albuminstoffe	0,81	
Lecithin	1,62	} Aetherauszug 7,32
Cholesterin	5,70	
Alkoholauszug	1,59	
Wasserauszug	7,72	

Feste organische Stoffe	423,41 Gew.-Thle.
Wasser u. anorgan. Stoffe	576,59 »

Summe . 1000,00 Gew.-Thle.

Die Zusammensetzung des Blutserums, für 1000 Gewichts-
theile berechnet, ergibt:

Albuminstoffe	67,68 Gew.-Thle.
Lecithin	2,323 »
Cholesterin	0,654 »
Fette	3,473 »
Alkoholauszug	1,63 »
Wasserauszug	2,18 »
Anorganische Salze	7,53 »

Feste Stoffe	85,47 Gew.-Thle.
Wasser	914,53 »

Summe . 1000,00 Gew.-Thle.

Die Bestimmung des Gehaltes an Blutfarbstoff ist nach zwei verschiedenen Methoden ausgeführt, nämlich 1. mit dem Spectrophotometer, welches Hüfner im letzten Jahre beschrieben hat, einem Instrumente, das alle früher für diesen Zweck benutzten Apparate an Genauigkeit, wie es der Erfinder desselben mit Recht hervorgehoben hat, weit übertrifft, und 2. mit einem kleinen Apparate, den man «colorimetrische Doppelpipette» nennen kann, in welchem Farbstofflösungen entweder in durchfallendem weissen Lichte oder vor dem Spectralapparate viel besser als in anderen Apparaten verglichen werden können, weil wie im Bilde des Biquarz im Soleil'schen Saccharimeter die beiden Farbstofflösungen von gleicher Dicke ihrer Schicht nur durch eine scharfe Linie getrennt erscheinen. Denselben grossen Vortheil bietet in vortrefflicher Weise der Albrecht'sche Glaskörper vor dem Spalte des neuen Hüfner'schen Spectrophotometers. Ich hoffe bald Gelegenheit zu haben, die oben erwähnte colorimetrische Doppelpipette zu beschreiben. Es möge hier genügen noch anzugeben, dass, nachdem in der Doppelpipette die passend verdünnten Farbstofflösungen (Normallösung von Kohlenoxydhämoglobin und die verdünnten mit Kohlenoxyd behandelten Lösungen der Blutkörperchen oder des Wasserzugs vom Blutkuchen) direct mit und ohne Fernrohr beobachtet und gleich befunden waren, die Prüfung mit dem Hüfner'schen Apparate mehrfach ausgeführt wurde. Die Doppelpipette kann hierbei einfach an die Stelle des Glaskästchens für die Farbstofflösung gestellt werden. Ich glaube hiermit einen relativ hohen Grad der Genauigkeit dieser photometrischen Bestimmung erreicht zu haben.

Die Quantität der in den rothen Blutkörperchen gefundenen Eiweissstoffe ist verschwindend gering und liegt innerhalb der Fehlergrenzen. Der Werth derselben wird in seiner Genauigkeit beeinflusst durch die Bestimmung 1. des Gewichtes der in Wasser, Alkohol und Aether unlöslichen organischen Stoffe der gesenkten Blutkörperchen, und 2. der optischen Bestimmung des Blutfarbstoffgehaltes. Eine Reihe derartiger Bestimmungen der Bestandtheile gesenkter isolirter

Blutkörperchen aus Pferde-, Hundeblut und dem Blute erwachsener Menschen hat ergeben, dass die Quantität dieser Eiweissstoffe stets gering gefunden wird. Die anorganischen Stoffe der Blutkörperchen sind, wie bereits besprochen, unbestimmt geblieben. Dieser Mangel erscheint unwesentlich, weil der Salzgehalt der Blutkörperchen sehr gering ist.

Der Werth des Lecithins, welcher für die Blutkörperchen gefunden ist, erreicht bei Weitem nicht die sonst gefundene Höhe. Insbesondere ergeben die Bestimmungen von Manasse¹⁾ viel höhere Werthe. Die gewogenen Quantitäten des Alkoholauszugs, des gesammten Aetherauszugs sind aber gleichfalls gering; trotz der kleinen Quantität Magnesiumpyrophosphat, aus dem jener Werth berechnet ist, kann sonach ein bedeutenderer analytischer Fehler nicht zu Grunde liegen, weil sonst diese Extractgewichte sich grösser erwiesen haben müssten.

Der gefundene Gehalt an Fibrin ist entschieden zu hoch und ungenau. Ich habe mich bei vielen ähnlichen Bestimmungen überzeugt, dass beim Auswaschen der Blutkuchen richtige Werthe für den Fibringehalt nie gefunden werden, weil nicht allein die Globulinsubstanz des Serum nie vollständig ausgewaschen wird, sondern auch farblose Blutkörperchen und in Wasser nicht gelöste rothe Blutkörperchen darin zurückbleiben. Die übrigen gefundenen Werthe können durch diese Unvollkommenheit nicht wesentlich beeinflusst sein.

Vergleicht man die gefundene Zusammensetzung dieses Blutes mit den Ergebnissen früherer Bestimmungen, so ergibt sich im Ganzen ziemliche Uebereinstimmung. Für das ganze Blut habe ich vor längerer Zeit eine Analyse von Schröpfkopfblut einer an Chylurie leidenden Frau publicirt²⁾, welche hier in Vergleich gestellt werden mag.

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XIV, S. 450—452, 1890.

²⁾ Hoppe-Seyler, Med.-Chem. Untersuchungen, S. 551, 1869.

Es wurden gefunden für 1000 Gewichtstheile Blut:

	Chylurie:	melanot. Sarkom:
Oxyhämoglobin	149,60	129,70
Albuminstoffe	33,54	59,16
Lecithin	3,48	2,065
Cholesterin	1,58	2,265
Fette	1,70	2,310
Alkoholauszug	2,20	1,59
Wasserauszug	4,14	3,93
Anorganische Salze	6,98	5,01 ¹⁾
<hr/>		
Feste Stoffe	203,22	206,64
Wasser	796,78	793,36

In 1000 Gewichtstheilen Serum sind gefunden:

	Chylurie:	melanot. Sarkom:
Albuminstoffe	57,76	67,68
Lecithin	2,67	2,323
Cholesterin	1,28	0,654
Fette	3,59	3,473
Alkoholauszug	1,59	1,63
Wasserauszug	4,03	2,18
Anorganische Salze	9,84	7,53
<hr/>		
Feste Stoffe	77,46	85,47
Wasser	922,54	914,53

Der für das Oxyhämoglobin gefundene Werth in der Analyse des Chylurieblutes ist offenbar zu hoch, wie in den damals beigefügten Erklärungen bereits hervorgehoben ist. Hiermit steht in Uebereinstimmung die niedrige Zahl für die Albuminstoffe. Die Summe von Oxyhämoglobin und Albuminstoffen giebt in beiden Analysen fast den gleichen Werth (183 für Chylurie, 189 für Sarkom). Im Uebrigen ist die Uebereinstimmung genügend.

Im chylurischen Blute war eine Bestimmung des Blutkörperchengehaltes versucht, aber missglückt. Da nun Analysen des Blutes von Menschen nach ähnlichen Methoden und Rücksichten wie die obigen noch fehlen, kann nur eine Vergleichung mit dem Blute vom Pferd, Hund, Rind angestellt werden, soweit es sich um den Gehalt des

¹⁾ Die Salze der Blutkörperchen fehlen in dieser Summe.

Blutes an rothen Blutkörperchen und den Gehalt der letzteren an Wasser handelt. Es sind gefunden für 1000 Gewichtstheile Blut:

	Pferde- blut ¹⁾ :	Hunde- blut ²⁾ :	Rinder- blut ³⁾ :	Menschenblut, melanot. Sarkom:
Rothe Blutkörperchen	327,78	357,03	318,7	320,99
Feste Stoffe	128,19	153,77	127,5	135,91
Wasser	199,59	203,26	191,2	185,08
Plasma	672,22	642,97	681,3	679,01
Feste Stoffe	67,90	55,97	59,1	56,84
Wasser	604,32	587,00	622,2	608,28

Bei dieser Vergleichung des Menschen- und Säugethierblutes zeigt merkwürdige Uebereinstimmung:

1. dass das Gewicht der rothen Blutkörperchen, wie sie im circulirenden Blute enthalten sind, ungefähr $\frac{1}{3}$ vom Gewicht des ganzen Blutes ausmacht;

2. dass beim Menschenblut ebenso wie im Blute der bezeichneten Säugethiere der Wassergehalt der rothen Blutkörperchen relativ zu andern Organen ein ausserordentlich niedriger ist.

Es enthalten nach den angeführten Analysen die rothen Blutkörperchen:

beim Menschen	57,7% Wasser.
» Pferd	60,9 » »
» Hund	56,9 » »
» Rind	60,0 » »

In Muskeln und Drüsen von Menschen und Säugethiern ist bekanntlich der ungefähre Wassergehalt 75%.

Man kann wohl gegen diese Vergleichung einwenden, dass das untersuchte Menschenblut keine normale Zusammensetzung gehabt haben möge, weil es von einem zwar kräftigen,

¹⁾ Hoppe-Seyler, Virchow's Archiv, Bd. XII, S. 483.

²⁾ Analyse von Hohlbeck, vergl. Hoppe-Seyler: Physiologische Chemie, S. 447.

³⁾ G. Bunge, Zeitschr. f. Biologie, Bd. XII, S. 191.

aber schwer kranken Manne entnommen war. Es liegen bekanntlich bereits eine grosse Zahl von Bestimmungen des Oxyhämoglobingehaltes im Blute gesunder Männer vor. Aus ihnen ergibt sich ein im Durchschnitt etwas höherer Gehalt des Blutes als der hier gefundene von 13%. Da aber die älteren Oxyhämoglobinbestimmungen durch colorimetrische Methode oder Lichtextinction fast immer zu hohe Werthe ergeben haben durch Lichtabsorption von andern Stoffen in den Blutlösungen neben Oxyhämoglobin (sowie die Eisenbestimmungen zu niedrige), ist meines Erachtens nicht anzunehmen, dass das Gewichtsverhältniss von Oxyhämoglobin und Blutkörperchen zum Gesamtblut wesentlich anders sei, als hier sich ergeben hat.

Irgend etwas Krankhaftes wurde an dem Blute des melanotischen Sarkom nicht gefunden. Das Blutserum war hellgelb und wurde auch beim Stehen an der Luft nicht dunkler. Die mikroskopische Untersuchung ergab die Abwesenheit von dunkelgefärbten Partikeln im Blute überhaupt und besonders in den Blutkörperchen.

Von demselben Falle von melanotischem Sarkom, von welchem das Blut herrührte, das zu den geschilderten Untersuchungen diente, wurden auch grosse Quantitäten Harn zur Untersuchung der die dunkelbraune Färbung bewirkenden Stoffe verwendet. Der frische Harn hatte eine bald mehr röthliche, bald mehr hellbraune Farbe, wurde beim Stehen an der Luft dunkelbraun, noch dunkler beim Erhitzen nach passendem Salpetersäurezusatz. Er enthielt häufig, aber nicht immer viel Urobilin. Aus 500 cbcm. Harn wurde stets eine wägbare Quantität durch Fällen mit Ammoniumsulfat, Lösen in Alkohol und Ausschütteln mit Chloroform nach Wasserzusatz erhalten und nach Reinigung mit etwas Aether gewogen.

Nach verschiedenen vergeblichen Versuchen, den braunen Farbstoff abzuscheiden, wurden grosse Quantitäten des Harns zunächst mit neutralem, dann mit basischem Bleiacetat ausgefällt, die Niederschläge gesondert mit Wasser ausgewaschen.

mit Natriumcarbonatlösung zerlegt, die abfiltrirten braunen alkalischen Lösungen mit Schwefelsäure neutralisirt und auf sehr kleines Volumen eingedampft. Es schied sich kein Farbstoff aus. Die von dem reichlich auskrystallisirten Natriumsulfat abgesaugte Flüssigkeit wurde nach Ansäuern mit Essigsäure mehrmals mit Aether ausgeschüttelt. Im Aetherauszug fand sich weder Brenzcatechin, noch Protocatechusäure. Die nach dem Ausschütteln mit Aether verbleibende concentrirte braune wässrige Lösung wurde nun auf dem Wasserbade verdampft, der Rückstand in der Retorte mit dem 10fachen Gewichte Aetzkali und wenig Wasser im Oelbade bis 240° erhitzt und nach Aufhören des Schäumens noch einige Zeit auf dieser Temperatur erhalten. Es gingen während dieser Schmelzung mit den Wasserdämpfen viel Ammoniak und etwas Indol in die Vorlage über. Die beim Erkalten erstarrte Schmelze gab mit Wasser gelöst und sogleich mit Schwefelsäure übersättigt einen braunen amorphen Niederschlag, der sich wenig in Wasser, aber leicht löslich auf Zusatz von ein paar Tropfen Sodalösung erwies. Die saure von dieser Huminsäure abfiltrirte Flüssigkeit gab beim Ausschütteln mit Aether an denselben eine gut wägbare Quantität Protocatechusäure, aber kein Brenzcatechin ab.

Aus dem basischen Bleiniederschlag wurde durch Behandlung mit Natriumcarbonat, Schwefelsäure u. s. w. (wie oben) ein brauner Körper von grosser Löslichkeit in Wasser und dem spectroscopischen Verhalten des Urobilin in geringer Menge erhalten. Er zeigte sich unlöslich in Chloroform, leicht löslich in Alkohol. Seine Isolirung gelang nicht.

Von den Bleilösungen war ein Körper im Harne nicht gefällt worden, der beim Erhitzen mit etwas Salpetersäure noch dunklere Färbung der Flüssigkeit gab, seine Quantität war jedoch nicht bedeutend.

Es befanden sich also im Harne zwei verschiedene Substanzen, welche Dunkelfärbung bewirken konnten, nämlich 1. Urobilin, welches bei Reduction durch Fäulniss und nachheriger Oxydation an der Luft einen braunen Farbstoff bildet, und 2. ein Körper, der einen sehr leicht löslichen braunen

Farbstoff liefert, fällbar durch neutrales Bleiacetat, durch Schmelzen mit Aetzkali unter Ammoniakentwicklung umgewandelt zu Huminsäure und Protocatechusäure. Dieser letztere Körper kann sowohl von einem leicht zersetzlichen Kohlehydrat, als auch von einer aromatischen Substanz wie Brenzcatechin herkommen.

Die beobachtete Indolbildung beim Schmelzen mit Aetzkali bleibt räthselhaft, da Eiweissstoffe nicht zugegen waren.