

(Aus der kgl. medicinischen Universitäts-Klinik zu Göttingen.)
 [Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Ebstein.]

Ueber die bei Vögeln künstlich zu erzeugenden Harnsäure-Ablagerungen ¹⁾).

Von

Dr. E. Schreiber,
 Privatdocent

und

Dr. Zaudy,
 Assistenzarzt der Klinik.

In die viel umstrittene Frage über das Wesen der Gicht hat bekanntlich Ebstein ²⁾ im Jahre 1882 ein neues Moment eingeführt, indem er auf Grund eingehender Untersuchungen ausser den schon länger bekannten Harnsäureablagerungen die von ihm in verschiedenen Organen und Geweben nachgewiesenen Nekrosen als typisches pathologisch-anatomisches Merkmal bezeichnete. Seine Ansicht erhielt eine Stütze dadurch, dass er bei Vögeln (Hähnen), welche statt des beim Menschen und den Säugern sich findenden Harnstoffs eine grosse Menge Harnsäure produciren und ausscheiden, durch Unterbindung der Ureteren oder Schädigung der Nieren mittelst Injection chromsaurer Salze einen der menschlichen Gicht ähnlichen Zustand erzeugen konnte, welcher anatomisch wiederum durch Uratablagerungen und Gewebsnekrosen charakterisirt war.

Ebstein deutete seine Funde so, dass er annahm, die mit Harnsäure gesättigten Gewebsflüssigkeiten erzeugten eben durch ihren ungewöhnlichen Harnsäuregehalt die Nekrosen, und in diesen lagere sich dann der schädigende Stoff — die bis dahin noch in Lösung gehaltene Harnsäure — ab. Er begründete seine Ansicht

1) Ueber die Hauptergebnisse des ersten Theiles dieser Arbeit (bis S. 85), welcher bereits am 10. December 1898 im Manuscript fertig geworden war, hat der eine von uns (Z.) in der Medic. Gesellsch. zu Göttingen schon berichtet (Deutsche med. Wochenschr. 1899, Nr. 11, Vereinsbeilage). Die Drucklegung musste aber aus äusseren Gründen bisher unterbleiben.

2) Die Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1882.

mit der Beobachtung, dass sich nie Uratherde im normalen Gewebe fanden und schloss daraus, dass für das Zustandekommen der ersteren die Nekrosen eine unerlässliche Vorbedingung seien.

Diese Befunde Ebstein's sind in neuerer Zeit als nicht vollkommen und nicht constant richtig angegriffen und die aus ihnen gezogenen Schlüsse als hinfällig bezeichnet worden.

Besonders hat Likhatscheff¹⁾ in einer fleissigen Arbeit seine Resultate bei gleichen und ähnlichen Versuchen niedergelegt und geglaubt, mehr als einen stichhaltigen Einwand gegen die Ebstein'schen Anschauungen damit erbracht zu haben. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen sind dann in neuester Zeit Riehl²⁾ und His³⁾ gekommen, ersterer durch Untersuchungen an excidirten Gichtknoten, letzterer durch solche an Hähnen mit unterbundenen Ureteren⁴⁾.

Um diese Widersprüche in den Befunden und ihrer Deutung zu klären, begannen wir auf Anregung unseres verehrten Chefs, des Herrn Geheimrath Ebstein eine Wiederholung seiner Versuche.

Die bei dem ersten Theil dieser Arbeit in Betracht kommenden Operationen wurden fast alle gemeinsam ausgeführt; die mikroskopischen und chemischen Untersuchungen dieses Theils und deren Deutung (bis S. 85) wurden von dem Zweitgenannten (Zaudy), der zweite Theil der Arbeit (S. 85 bis S. 98) von dem Erstunterzeichneten (Schreiber) geliefert.

In dem ersten Theile arbeiteten wir ausschliesslich mit Hähnen. Die Ureterenunterbindung geschah an der Einmündungsstelle in die Kloake, welche dadurch bequem freigelegt wurde, dass wir an dem auf dem Rücken liegenden Thier von beiden Seiten der äusseren Kloakenöffnung aus convergirende Schnitte nach oben führten und den winkligen Hautlappen nach hinten bzw. unten umklappten. Jeder Ureter wurde für sich, und zwar doppelt, mit Seidenfäden unterbunden.

Mit einer später zu bezeichnenden Ausnahme wurde die Section

1) Ziegler's Beiträge zur patholog. Anatomie Bd. 20.

2) Zur Anatomie der Gicht. Wiener klin. Wochenschr. 1897 Nr. 34.

3) Weitere Mittheilungen über Gicht. Berichte der 69. Vers. deutscher Naturforscher und Aerzte zu Braunschweig 1897.

4) Auf die Resultate von Freudweiler (D. Arch. f. klin. Med. Bd. 63) kann an dieser Stelle leider nicht mehr eingegangen werden, da die Arbeit erschien, als die vorliegende zum Druck gegeben werden musste.

der Thiere stets sofort an den natürlichen oder gewaltsamen Tod angeschlossen und die Organe noch warm und lebendfrisch in absoluten Alkohol gebracht. In einzelnen Fällen wurde zum Fixiren ausserdem die Orth'sche Mischung (Müller'sche Flüssigkeit mit Formol) benutzt.

Die Muskeln wurden in Celloidin, alle anderen Organe in Paraffin eingebettet und von sämmtlichen untersuchten Theilen lückenlose Reihen von Serienschnitten angelegt. Die Dicke der Schnitte betrug je nach Art des Organes 10 oder 15 μ .

Entschiedene Schwierigkeiten machte die Färbung.

Während wir anfangs Bismarckbraun in stark alkoholischer Lösung benutzten und bei drüsigen Organen brauchbare Bilder damit erhielten, kamen wir später davon zurück, da die für eine Kernfärbung im Muskel- und ähnlichem Gewebe nöthige Zeit hinreichte, die Harnsäureherde zu schädigen. Es liess sich constatiren, dass der geringe Wassergehalt der Farb- und Spülflüssigkeiten einen deutlich lösenden Einfluss auf die feinen Krystalle hatte. Nach vergeblichem Probiren mit den verschiedensten Methoden erschien als eine der brauchbarsten noch die Färbung mit dem Ehrlich'schen sauren Haematoxylin, nachherigem ganz kurzem Abspülen in Salzsäure-Alkohol, längerem Verweilen in absolutem Alkohol, dann Xylol und Canadabalsam. $3\frac{1}{2}$ —4 Minuten Färbung beeinflussten die mittelfeinen Ablagerungen nicht, darüber hinaus schwanden sie aber schnell, und die feinsten Details gingen gar von vornherein verloren. Da kein Schnitt gefärbt wurde, ohne vorher ungefärbt genau studirt, öfter auch gezeichnet zu sein, so war dieses Ergebniss ebenso zweifellos wie störend. Es blieb nichts übrig, als uns bei gewissen Untersuchungen mit dem ungefärbten Präparat zufrieden zu geben. Auch Schoppe¹⁾ hat nach vielen vergeblichen Versuchen schliesslich zu diesem Mittel greifen müssen. Diese leichte Löslichkeit der Urate im Wasser veranlasste auch, dass die anfangs mit Eiweiss-Glycerin und einer Spur Wasser aufgeklebten Serienschnitte später nur mit Nelkenöl-Collodium auf dem Objectträger fixirt wurden, da es sich herausstellte, dass die geringe, überdies schnell verdunstende Wassermenge sogar in den paraffindurchtränkten Schnitten Unheil anrichtete.

1) Schoppe, Die Harnkugeln bei wirbellosen und Wirbelthieren. Diss. Göttingen 1897. S. 10 u. 23.

Es mussten darum ganze Reihen noch einmal geschnitten und untersucht werden.

Das Polarisationsmikroskop leistete auch uns die besten Dienste. Oft genug liess sich die Ausdehnung und Beschaffenheit von Krystallherden mit seiner Hülfe viel genauer erkennen, und es ist merkwürdig, dass Likhatscheff auf dieses schätzbare Hilfsmittel anscheinend verzichtet hat.

Die Unterbindung beider Ureteren wurde an drei Hähnen ausgeführt. *A* lebte 16, *D* 18 und *K* ebenfalls 18 Stunden nach der Operation. Die in der verschiedenen Lebensdauer sich äussernde individuelle Ungleichmässigkeit der Widerstandskraft zeigte sich auch bei der Section darin, dass der makroskopisch sichtbare Belag der serösen Häute mit Uratkrystallen von ganz verschiedener Stärke war. Auch die Art und Menge der Nahrung mag eine Rolle dabei spielen. —

Bei diesen sowie allen späteren Versuchsthieren wurde mit dem wässrigen Auszug eines Stückchens in Alkohol gehärteter Leber die Murexidprobe angestellt. Die normale Hahnleber scheint, die gleiche Quantität Leber vorausgesetzt, keine positive Probe zu geben. Diese tritt vielmehr erst mit einer stärkeren Harnsäurestauung ein, dann aber auch mit solcher Sicherheit, dass wir aus dem negativen Ausfall der Murexidprobe auf einen hinsichtlich der Uratablagerungen negativen Leberbefund rechnen durften und uns nie getäuscht sahen.

Die Probe fiel bei den drei vorgenannten Hähnen positiv aus. —

Die mikroskopischen Organbefunde sollen wegen der Aehnlichkeit bei den drei Thieren im Zusammenhang besprochen werden. Auf etwaige Unterschiede bei *A*, *D* und *K* wird indessen Rücksicht genommen werden.

Leber.

Die Herde mit krystallisirten Uratablagerungen im Lebergewebe selbst sind von durchschnittlich gleicher Grösse, an Zahl in den einzelnen Schnitten wechselnd von einem bis zu zehn. Eigentlich nur bei *D* finden sich grössere Reihen ohne Herde. Die Krystallherde bestehen aus starren, meist gerade verlaufenden Nadeln, welche sich sternförmig von einem oder zwei Krystallisationscentren aus verbreiten. Schon am ungefärbten Präparat ist zu sehen, dass die Deposita in einem fast kreisförmigen, gegen das übrige Gewebe scharf abgegrenzten, gänzlich undifferenzirten Bezirke gelagert sind.

In den weitaus meisten Fällen sind diese Herde veränderten Gewebes grösser als die Krystallmassen, selten sind sie durch letztere fast ausgefüllt. Kein einziges Mal sah man von diesen Stellen aus Nadeln die Demarcationslinie überschreiten und „in normale Zellen hineinschiessen“. Die veränderten Gewebsstellen sind zweifellose Nekrosen. In ihrem Bezirk sind die Leberzellen nicht gefärbt, Balken nicht zu erkennen. Man kann eine Anzahl grosser Kerne bis dicht an die Krystallnadeln verfolgen. Ob es Leberzellenkerne oder Leukocyten sind, muss unentschieden bleiben, da letztere nach Grösse, Gestalt und Färbung sich ebenso verhalten. (Vergleich: Gefässquerschnitt). Was die Nekrosen schon bei schwächster Vergrösserung erkennen lässt, ist eine in ihnen befindliche Anhäufung kleinerer ovaler und länglicher Gebilde, welche sich als rothe Blutkörperchen erweisen.

Dass die Nekroseherde thatsächlich umfangreicher sind als die Krystallmassen, erlaubten die Serienschritte zu bestätigen: Es liessen sich nämlich die Krystallherde nach beiden Richtungen hin bis in ihre Anfänge verfolgen, je nach ihrer Ausdehnung durch eine mehr oder weniger grosse Zahl von Schnitten. Stets fanden sich am Anfang und am Ende mehrere Schnitte, in welchen der betr. Herd keine Krystalle enthielt. Denkt man sich aus all diesen Schnitten einen Nekrose-Krystallherd körperlich zusammengesetzt, so erhält man ungefähr eine kleine Kugel nekrotischen Gewebes, in deren Innerem die Krystalle in Form eines körperlichen Sternes angeordnet sind, etwa von dem Mittelpunkt der Kugel ausstrahlend, die innere Kugelwand aber nirgendwo erreichend.

Die krystallfreien Nekroseherde erwiesen sich immer als derartige Ausläufer einer Herdreihe. Sie zeigten das Besondere, dass in ihrem Centrum, welches dem Krystallisationscentrum der nächsten Schnitte entsprach, absolut homogenes ungefärbtes „Gewebe“ sich befand, welches frei von rothen und weissen Blutkörperchen, Zellkernen etc. war. —

Die Uratherde zeigten in meinen Präparaten keine besondere Vorliebe für einzelne Stellen des Lebergewebes¹⁾; sie lagen manchmal in der Nähe grösserer Blutgefässe, ebenso auch in der Capsula Glissonii, waren aber auch dort durch Nekrosen charakterisirt.

1) Herr Dr. Aschoff (S. 80, Fussnote) hat die Herde stets im Bereich einer Capillare gefunden.

Der peritoneale Ueberzug der Leber bot fast stets im polarisirten Licht bei gekreuzten Nicols den prächtigen Anblick einer zusammenhängenden dünneren oder dickeren Krystallkruste. Vielfach schiessen die Nadeln auf längere Strecken in das Lebergewebe hinein, das an diesen Stellen aber stets nekrotisch ist. Wiederholt finden sich grosse peritoneale Uratdeposita, welche schon bei der Section als kleine weisse Körnchen auf der Leberoberfläche erkannt worden waren. Sie bestehen aus verschieden grossen runden, kugligen oder scheibenförmigen Gebilden, welche sich als krystallinisch erkennen lassen. Sie zeigen aber keine besondere Structur und keinen auffälligen Contur (s. w. u. „Uratkugeln“).

Es erübrigt noch, einige Befunde zu besprechen, welche thierphysiologisch bemerkenswerth genug erschienen, um sie mit anderen „Nebenresultaten“ dieser Versuche vorläufig an anderer Stelle schon zu veröffentlichen¹⁾. Erstens zeigten sich nämlich in der Leber des Hahnes *K* Uratablagerungen in den Blutgefässen: dieselben waren zweierlei Art: Einmal fand sich im Lumen einer grösseren schräg getroffenen Vene der Leberoberfläche ein ziemlich grosses, in Rosettenform auskrystallisirtes Depot, welches sich inmitten der Blutkörperchen einen passenden Raum „frei gedrängt“ hatte. Dieser Herd war durch vier Schnitte zu verfolgen. Seine Bedeutung soll nachher im Zusammenhang mit ähnlichen Erscheinungen in anderen Organen besprochen werden. Auffälliger war das Vorhandensein einer grossen Menge typischer Uratkugeln in einer am entgegengesetzten Ende derselben Schnitte liegenden ebenfalls grösseren Vene, welche anscheinend von der Leberoberfläche in die Leber selbst oder umgekehrt verlief. Unter den Uratkugeln (Harnsäurekügelchen Meissner's, Ebstein's u. A.) sind jene im Vogelharn und der Vogelniere normaler Weise vorhandenen kugligen Gebilde verstanden, welche aus Harnsäure-Verbindungen und einem organischen Gerüst bezw. Schatten bestehen, einen dunklen Contur und eine regelmässige radiäre Streifung zeigen und im polarisirten Licht stets das gleiche, ihre Krystallform darthuende Verhalten erkennen lassen. Die Kugeln werden als solche von den Epithelien der Harncanälchen ausgeschieden. — Diese Gebilde waren ebenfalls in vier auf einander folgenden Schnitten zu konstatiren, wo sie, an Grösse verschieden, regellos zwischen den Blutkörperchen lagern.

1) Zaudy, Ueber einige bemerkenswerthe Befunde in der Leber von Hähnen. Virchow's Archiv Bd. 156 Heft 1.

Dass und wieso das Blut in unseren Fällen mit Harnsäure überladen war, soll weiter unten im Zusammenhang behandelt werden. Wie aber kommen die Uratkugeln an diese Stelle? — Entweder haben sie sich also bei der Abscheidung aus dem Blut spontan in dieser Form gebildet. Das wäre die einzige Möglichkeit, falls es sich — was nicht entscheidbar war — um einen Pfortaderast handelte. Oder sie sind von den lebenden Leberzellen in dieser Gestalt ausgeschieden und auf dem Wege der Lymphbahnen in die Leber-Venen oder auch direct in diese gelangt. Die letztere Annahme scheint wenig wahrscheinlich; denn man hätte doch bei den sehr zahlreichen untersuchten Schnitten irgendwo mal einige Uratkugeln in Leberzellen oder in der Nähe von ihnen finden müssen, während in der That nicht einmal ihre Vorstufen in Gestalt kleinster Körnchen in den Leberzellen nachgewiesen werden konnten. Die Erklärung dieser eigenthümlichen Erscheinung wird aber leichter, wenn man den zweiten ebenso auffälligen Befund in derselben Leber in Betracht zieht, nämlich die dichte Anfüllung der grösseren Gallengänge mit Uraten. Die braunschwarzen polarisirenden, körnchen-, kugel- und stäbchenförmigen Gebilde, welche sich leicht in Wasser oder verdünnter Salzsäure lösten, lagen hier so massenhaft zusammengedrängt, dass eine durch sie verursachte Gallenstauung wahrlich begreiflich wäre. Damit würde eine Rückstauung der Uratmassen in die Venen erklärbar werden und anzunehmen sein, dass die Urate in dem Blut irgendwann unter unbekannten Bedingungen die eigenthümliche Krystallform erhielten, welche sie vorher nicht hatten. Dafür spricht auch, dass die betr. Vene in der Nähe mehrerer dichtgefüllter Gallengänge lag. Die Art der Abscheidung der Harnsäure durch die Leberzellen ist hierdurch natürlich nicht erklärt; aus den genannten Gründen bleibt es aber das Wahrscheinlichste, dass die vorher noch in Lösung gehaltene Harnsäure, mit der Galle in den Gallengängen gemischt, hier ausfällt. — Erfreulich war es, dass die Möglichkeit einer spontanen Bildung von Uratkügelchen aus anders geformten Uraten an demselben Object auf das Deutlichste durch eine ebenfalls bisher nicht beschriebene Erscheinung bestätigt werden konnte.

Die Untersuchung der Gallenblase ergab nämlich eine Auskleidung der ganzen Schleimhaut mit einer dicken Schicht typischer, krystallinischer Uratkugeln. Die bei der Section des Thieres absichtlich ausgeführte Entleerung der Gallenblase hatte bewirkt, dass

der Hauptinhalt in den Schnitten natürlich nicht mehr vorhanden war. An der ganzen Wand aber, besonders des ausführenden Theils, waren die Kugeln zwischen den Schleimhautfalten zurückgehalten worden. Die sofort nach der Section mit der Galle selbst angestellte Murexidprobe fiel negativ aus. Es muss dabei fraglich bleiben, ob bei dem Gehalt der Galle an allen möglichen organischen und anorganischen Substanzen nicht etwa die chemischen Grundlagen für eine positive Murexidprobe fehlen. — Die Galle enthielt eine Anzahl mit blossen Auge sichtbarer weisser Körnchen; mikroskopisch sah man feinste Kügelchen, welche trotz der stark verdeckenden schwarzgrünen Gallenflüssigkeit schwach polarisirten. Bei Zusatz von verdünnter Salzsäure fielen unter Verschwinden der Kugeln massenhaft farblose, theils rhombische, theils wetzsteinförmige, oft in Rosetten angeordnete Krystalle aus.

Die Frage nach der Herkunft der Uratkugeln entscheidet sich demnach folgendermaassen: Die von den Leberzellen secernirte und zum Theil in die Gallenwege abgeleitete Harnsäure fiel in den grösseren Gallengängen in unregelmässig krystallinischer Form aus; durch ihre eigene Masse eingeengt und durch die dauernde Vorwärtsbewegung gehindert, konnte sie keine regelmässige Krystallform annehmen; erst in der relativ geräumigen Gallenblase zur Ruhe gekommen fand die Harnsäure die Bedingungen zur Ausscheidung in Kugelgestalt. Ob diese Kugeln aus der Lösung direct oder aus jenen körnigen Massen entstanden, ist hier ohne Belang. Ein Einfluss der Lebensthätigkeit der Zellen war dazu offenbar nicht erforderlich. Leider ist es versäumt worden, auch den Darm zu conserviren; aber auch ohnedies scheint es klar, dass mit der Galle die Harnsäure in Krystallform in den Darm ausgeschieden und weiter befördert wurde. Diese veritable Ableitung der toxischen Stoffwechselproducte in den Darm steht durchaus im Einklang mit den Beobachtungen bei menschlicher und thierischer Urämie; nur ist sie unseres Wissens noch nie in dieser Weise demonstrirt worden. Auch hier also bewahrt die Galle ihre gerade in jüngster Zeit wiederholt betonte Rolle eines wichtigen, entgiftenden Bestandtheiles des Organismus. Eine einzige Beobachtung liegt von Colasanti¹⁾ vor, welcher bei Hühnern mit unterbundenen Ureteren allein in der Galle

1) Experimentelle Untersuchungen über die Bildung der Harnsäure. Ref. Maly, Jahresbericht der Thierchemie Bd. 11 S. 215. 1881.

„einige“ Uratkugeln fand. Ausserdem hat v. Schröder¹⁾ bei nephrotomirten Schlangen (*Coluber natrix*) in der Galle weisse amorphe Körnchen mikroskopisch gesehen, von welchen er glaubte, dass sie ein eiweissartiges Gerüst darstellten, in das die Harnsäure eingebettet und somit am Krystallisiren gehindert sei.

Es bleibt noch zu erwähnen, dass in der Leber *A* häufiger kleine Körnchen und Kügelchen gefunden wurden, welche im polarisirten Licht doppelt brechend erschienen. Sie lagen zu mehreren zusammen meist in eigenthümlichen, auch in späteren Versuchen beobachteten frischen Bindegewebswucherungen, welche innerhalb der Venenwandungen entstanden waren.

Die Nieren.

Die Nieren *A* gingen durch einen unglücklichen Zufall für die mikroskopische Untersuchung leider verloren. — Bei Hahn *D* zeigten sie Folgendes: In den harnableitenden Wegen sind die bekannten Uratkugeln in enormen Mengen angehäuft. Ausserdem finden sich sehr zahlreiche in Nadelform krystallisirte Ablagerungen, welche so fein sind, dass der grösste Theil bei der Färbung der Schnitte sich auflöst. Sie sind büschel- und pinselförmig, selten rosettenartig angeordnet, liegen fast über die ganze Schnittfläche verstreut, theils im Lumen von Harncanälchen, theils zwischen solchen, mit den Nadeln über sie hinweg bzw. durch dieselben „hindurchschiessend“. Oft bestehen sie nur aus ganz wenigen Nadeln. Von diesen Herden unterscheiden sich andere, welche aus dickeren, starren, gerade verlaufenden Nadeln bestehen, einen Raum bis zur Grösse von etwa acht Canälchenquerschnitten einnehmen und in deutlichen Nekrosen mit Blutkörperchenanhäufung liegen. Des Weiteren imponirt eine grössere Zahl von Krystallherden im Innern schräg getroffener Venen. Entweder laufen die Nadeln zwischen den überall ganz gleichmässig liegenden Blutkörperchen hindurch bzw. über sie hinweg, oder die Krystalle liegen an einer von Blutzellen gänzlich freien Stelle.

Manche Herde befinden sich dicht an der inneren Gefässwand, senden die Nadeln derselben parallel nach beiden Richtungen hin aus oder lassen sie pinselartig in das Innere hineinstrahlen. Am interessantesten erscheinen die Krystalle, welche die Gefässwand „durchschiessen“. Das Centrum, von welchem sie ausgehen, liegt

1) Ueber die Bildungsstätte der Harnsäure im Organismus. Ref. Maly, Bd. 10 S. 246. 1880.

ausserhalb des Gefässes, die wenig dichten Krystallbüschel verlaufen von da aus durch ein regelrechtes Loch der ziemlich dicken Gefässwand in das Lumen und breiten sich dort wohl fächerförmig aus. Wiederholt sieht man, dass 'dieses Loch nur die Einmündungsstelle eines kleinen Gefässzweiges darstellt, welcher selbst nur andeutungsweise im Schnitt vorhanden ist und demnach ausserhalb von dessen Ebene verläuft. Ja, man bekommt den Eindruck, dass es sich in allen Fällen um dieselbe Erscheinung handelt, da die Enden der unterbrochenen Gefässwand vielfach nach Aussen sich umbiegen, während die Strahlung der Nadeln in umgekehrter Richtung verläuft. Zudem ist die Oeffnung stets grösser, als für die wenigen Nadeln nöthig wäre, und es erscheint von vornherein undenkbar, dass diese paar zarten Gebilde in die relativ starke Venenwand eine so grosse und scharf begrenzte Bresche legen könnten. Dagegen schien es ein oder zwei Mal, als wenn von einem ausserhalb liegenden Krystallherd eine Nadel über die Gefässwand hinweg (körperlich gedacht also: durch sie hindurch) in das Lumen hineinragte.

In den Nieren des Hahns *K* findet sich lediglich die bekannte starke Retention von Uratkugeln. In mehreren hundert durchmusterten Schnitten wurde nur ein einziger Krystallherd entdeckt. Derselbe ist ziemlich gross, starr rosettenartig, liegt in dem Winkel zwischen zwei Venenästen und ist durch eine Anzahl von Schnitten zu verfolgen. Das Gewebe um ihn herum ist undifferenzirt. — In den Gefässen sind nirgendwo Ablagerungen. Es ist das ein Befund, wie ihn Ebstein zufällig bei allen seinen Versuchsthieren erheben konnte, und wenn Likhatscheff, offenbar ebenso zufällig, fast stets das Gegentheil fand, so ist er zwar berechtigt, sich darüber zu wundern, nicht aber, jenes Verhalten der Ebstein'schen Hahnieren unbegreiflich zu finden und damit Zweifel in die Genauigkeit der Untersuchung zu setzen. — In die Nierenkapsel waren übrigens bei *K* eine Anzahl recht dicker, starrer Krystallherde eingelagert; sie fanden sich mitten in Blutextravasaten und hatten sich den zum Auskrystallisiren nöthigen Raum so vollkommen von Blutkörperchen gesäubert, dass es anfangs den Anschein hatte, als lägen sie im Lumen eines grösseren Gefässes. Eine Gefässwand liess sich aber nicht nachweisen. —

Herz.

Der perikardiale Ueberzug des Herzens ist von einer zusammenhängenden reichlichen Schicht krystallisirter Urate bedeckt, welche

schon makroskopisch der Herzoberfläche eine kreideweisse Farbe verliehen hatte. Die Herde im Myocardium selbst sind nicht so zahlreich wie in dem Lebergewebe, stets aber massiger und durch eine ganze Anzahl von Schnitten zu verfolgen. Auch hier besteht Anfang und Ende einer solchen Herdserie in einem oder mehreren Schnitten, welche nur Nekrose ohne Krystalle aufweisen. Hier erscheinen die längs verlaufenden Muskelfasern plötzlich unterbrochen, man erkennt jedoch bei genauerer Untersuchung, dass sie als ganz diffus und schwach gefärbte Fäden ihren Weg fortsetzen, um an der anderen Seite des Herdes wieder deutliche Muskelstructur zu zeigen. Diese Nekrose hat etwa die Grösse der betreffenden Uratablagerung, so dass letztere an der Stelle ihrer grössten Ausdehnung den nekrotischen Gewebsherd ganz auszufüllen und an gesundes Gewebe anzustossen scheint. Jedoch ist in der ganzen Umgebung des Harnsäureherdes die beginnende bzw. abklingende Nekrose durch eine schwächere Färbung des Muskelplasmas und eine Abnahme der Zahl der Muskelkerne bezeichnet. Eine Anhäufung von Blutkörperchen besteht nicht. Bei den grösseren Herden hat man den Eindruck, dass die gesunden Muskelfasern, welche den Nekrose-Krystallherd zwischen sich fassen, nach Aussen gedrängt sind und der sich ablagernden Harnsäure nachgeben mussten. Man kann diese Abweichung der Muskelfasern von ihrem geraden Verlauf zur Noth mit der gleichen Erscheinung bei der Muskeltrichine in Parallele setzen. — Ausser diesen das Muskelplasma selbst in Mitleidenschaft ziehenden Uratdepots finden sich eine ganze Reihe verschieden grosser und dicker Uratherde zwischen den secundären Muskelbündeln eingeschoben, wo sie sich ganz deren Verlauf anpassen und grössere Interstitien vollständig auskleiden, ein Verhalten, dem wir noch öfter, z. B. bei den Sehnen, begegnen werden. Bei Hahn *K* finden sich übrigens in der gleichzeitig mit dem Herzen in Serienschnitte zerlegten Aortenwand kleine krystallinische Herde, welche ebenfalls in den Interstitien zwischen den elastischen Fasern liegen und sich ganz deren geschlängeltem Verlaufe anpassen. Ob sie hier in den Vasa vasorum liegen oder mit ihnen verlaufen, liess sich nicht entscheiden. Von Nekrose und Zellanhäufung war nichts zu sehen.

Ausserdem zeigten sich die grossen Venen der Herzoberfläche bei *K* mit ziemlich reichlichen Uratmassen erfüllt, welche aus Körnchen und stäbchenförmigen Gebilden bestanden.

Die Lungen.

Sie enthalten in allen drei Fällen krystallisirte Uratablagerungen. Das Aufsuchen derselben ist durch den eigenthümlichen Bau der Vogellungen und reichliches Kohlenpigment erschwert. Die Herde bei *A* und *K* sind übereinstimmender Natur; sie finden sich in den Gewebsinseln zwischen den Alveolen, entsprechen hinsichtlich ihrer Grösse, der Art und Anordnung ihrer Nadeln, der Nekrosen und Blutzellenanhäufung ganz den Leberherden. Auch sind sie durch mehrere Schnitte (bis zu sechs) zu verfolgen. Ihre Zahl ist nur eine geringe. Etwas abweichend davon ist der Befund bei *D*. Hier sind die Alveolen fast gänzlich mit einer granulären, von Fasern durchsetzten Masse ausgefüllt, welche als Exsudat anzusehen ist. In diesem Alveoleninhalt liegen relativ zahlreiche feine Krystallbüschel, denen in den Nierengefässen entsprechend; in ihrem Bereich fehlt die granuläre Masse. Wirkliche Gewebsherde wie bei *A* und *K* werden nicht gefunden. Ausserdem enthielten mehrere aufeinander folgende Schnitte bei *K* einen Herd, welcher aus typischen Uratkugeln bestand!

Die jetzt folgenden Organe wurden nicht in allen drei Fällen untersucht.

Die langen

Sehnen

der Extremitätenmuskeln des Hahns *A*, uneingebettet mit dem Rasiermesser geschnitten, zeigen zahlreiche massige Ablagerungen, welche sich im polarisirten Licht als deutlich aus Krystallnadeln zusammengesetzt erkennen lassen. Die Herde sind zum grösseren Theile rundlich, andere streifenförmig, zwischen den Sehnenfasern und zwar diesen parallel verlaufend. Auch gefärbte Präparate gaben wegen der relativen Dicke der Schnitte und Uratdrusen keine Auskunft über Nekrosen oder Zellinfiltration. Es wird daher ein mit sehr vielen Krystallen versehener Schnitt in Glycerin gelegt, so dass nach etwa vier Tagen alle Ablagerungen gelöst sind. Das Präparat wird dann gefärbt, zeigt aber an den Stellen der ursprünglichen Harnsäurelager nichts Abnormes. Zweifellos hat es sich also um Krystallmassen gehandelt, welche, wie zum Theil im Herzen, der Aorta etc., zwischen die secundären Fasern eingeschoben waren und auf das eigentliche Gewebe keinen Einfluss haben konnten.

Die

Knorpel

der Extremitätengelenke bei *D* und *K* zeigen sich schon dem unbewaffneten Auge mit weissen Schuppen bedeckt. Mikroskopisch liegen die Krystalldrüsen, oft in Rosettenform, dicht gehäuft. Polarisationsstörungen um die Herde herum fehlen, gefärbte Präparate zeigen keine Ansammlung von Blutkörperchen; in Schnitten, aus welchen die Harnsäure mit lauem Wasser gelöst ist, sind keine Nekrosen zu finden. Schnitte aus den tieferen Schichten des an sich sehr dünnen Knorpels zeigen keine Krystalle. Es kann sich also nur um Auflagerungen auf die freie Knorpeloberfläche handeln.

Bei *K* ist die

Gelenkkapsel

ebenso wie der Knorpel reichlich mit Harnsäure belegt.

Das

Fettgewebe

aus dem entsprechenden Gelenk bei *D* ist ebenfalls von Uratherden durchsetzt. Dieselben scheinen sich aber nicht bloss auf die Oberfläche zu beschränken. Sie sind meist kleiner als die Zellen des Fettgewebes, zeigen in ihrer Umgebung weder Nekrose noch Zellinfiltration, liegen in den Zwischenräumen der Fettzellen und breiten sich mit einzelnen Krystallfortsätzen an deren Wänden entlang aus. Da nach Orth¹⁾ fast um jede Fettzelle herum eine Capillarschlinge liegt, so ist es denkbar, dass die Ablagerungen deren Verlauf folgen, wenn sie nicht etwa in ihnen selbst liegen.

Die

Muskeln

der Extremitäten und der Brust zeigen weder bei *A* noch bei *K* Uratdeposita. Dagegen sind solche bei *K* in der intermuskulären Fascie deutlich nachzuweisen.

Bei dem parietalen Blatt des

Peritoneum

handelt es sich, wie bei den übrigen serösen Häuten (Pericard, Gelenkkapsel u. s. w.) nur um eine oberflächliche Bedeckung mit theilweise sehr zierlich angeordneten Harnsäurekrystallen. —

1) Normale Histologie. Berlin 1884. S. 106.

Die jetzt noch zu beschreibenden Gewebstheile wurden nur bei *K* untersucht.

Blut.

Es handelt sich um ein grösseres Blutgerinnsel, welches sich bei der Section in der Bauchhöhle gebildet hatte. Die Serienschnitte enthalten zahlreiche ganz ansehnliche Harnsäureherde, welche sich meist aus kleinen Körnern, aber auch kugel-, stäbchen- und nadelförmigen Gebilden zusammensetzen. Die Blutkörperchen ringsherum zeigen nichts Besonderes. Die Krystalle lösen sich leicht in Wasser.

Gehirn und Rückenmark.

In grossen Reihen von Serienschnitten konnten weder Nekrosen noch Ablagerungen gefunden werden. Auch die Gehirnhäute waren frei. Ebenso wenig war etwas Abnormes zu finden in den Hoden, den fleischigen Anhängen des Schnabels und in der Trachea. Bei letzterer war sowohl die Schleimbautfläche wie das Gewebe einschliesslich der Knorpelringe frei von Veränderungen.

Auch das Parenchym des Pankreas ist ohne Besonderheiten; dagegen sind die kleinen Gefässlumina mit körnigen Uratmassen ausgefüllt. —

Der Vollständigkeit halber beabsichtigten wir, auch zu untersuchen, wie sich die Harnsäure-Retention in der durch einseitige Ureterunterbindung atrophisch gemachten Niere gestalten würde, wenn erst nach längerer Zeit der andere Ureter unterbunden würde. Der am 16. Juni 1898 in dieser Weise operirte Hahn *E* blieb gesund bis zum 28. Juni, wo er sehr krank erschien, bald moribund wurde und getödtet werden musste, ohne dass wir zur Unterbindung des andern Ureters gekommen waren. Die ausgeschaltete Niere war gelb, ganz anämisch, auf dem Durchschnitt von sulzigem Aussehen. Auffallend war, dass die andere Niere keine Hypertrophie zeigte, und da von einer Infection oder sonstigen Krankheit nichts nachzuweisen war, scheint der Schluss nicht unberechtigt, dass aus irgend einem Grunde die eine Niere nicht hinreichte, die Harnausscheidung allein zu bewerkstelligen. Eine Harnsäureretention zeigte sich aber nicht, ein wässriger Extract der Leber gab keine Murexidprobe, und in den Organen wurden keine Ablagerungen oder Nekrosen gefunden.

Um nun experimentell zu einer Entscheidung zu kommen, ob die Ablagerungen oder die Nekrosen das Primäre seien, schlugen

wir folgenden anscheinend auch von His betretenen Weg ein. Wenn nicht beide Erscheinungen gleichzeitig auftraten, so musste sich u. E. ein Zeitpunkt treffen lassen, zu welchem nur Nekrosen oder nur Krystalle in den Geweben vorhanden waren. Wir unterbanden also bei einem Hahn *F* beide Ureteren und tödteten ihn nach 12 Stunden. Das Ergebniss war ein höchst auffälliger Befund, welcher sogleich näher beschrieben werden soll. Im Uebrigen zeigten sich weder Nekrosen- noch Harnsäure-Herde.

Bei einem anderen in ganz derselben Weise behandelten Hahn *H* enthielt die Leber keine kleinen circumscribten Nekrosen von dem gewohnten Aussehen. Dagegen fand sich ein schon makroskopisch sichtbarer, grosser nekrotischer Bezirk, welcher durch mehr als ein Dutzend Schnitte zu verfolgen war. Ablagerungen enthielt er nicht. Wegen seines von den gewohnten Nekrosen ganz verschiedenen Aussehens möchte ich keinen besonderen Werth auf ihn legen. Dass aber eine Harnsäurestauung schon im Gange war, bewies der positive Ausfall der mit einem wässrigen Auszug der Leber angestellten Murexidprobe. Die Nieren zeigten sehr viele, theilweise recht grosse und schöne Uratkugeln, boten aber ebensowenig wie Herz und Lungen Krystalle oder Nekrosen dar. Das Thier war also zu früh getödtet. Die Schwierigkeit, bei der individuell so verschiedenen Widerstandskraft der Thiere gerade den richtigen Zeitpunkt zu treffen, liess uns vorläufig die Versuche in dieser Richtung unterbrechen. — Was zudem das Interesse für den Augenblick ganz in Anspruch nahm und uns eine Zeit lang ablenken musste, war der Befund bei dem Hahn *F*.

Hier zeigten sich nämlich die Schnitte aus der Leber (sowohl der in Alkohol conservirten wie in Müller'scher Flüssigkeit mit Formol gehärteten Theile) übersät mit ziemlich grossen, dunkelbraunen, in dünneren Partien gelben Concrementhäufchen, welche in dem Parenchym regellos vertheilt waren. Dieselben bestanden aus lauter kleinsten gelben Körnchen, welche ihre krystallinische Struktur durch doppelte Brechung des polarisirten Lichtes zu erkennen gaben. Das Gewebe um diese Gebilde herum schien ganz normal, und zwischen ihnen hindurch sah man gut gefärbte Kerne. Sie schienen also im normalen Lebergewebe zu liegen. Nekrosen fehlten völlig in der Leber, die Zellkerne waren überall deutlich. Nur zeigten sich, von den Wänden der grösseren Venen ausgehend, scharf aber unregelmässig begrenzte frische Bindegewebswucherungen, welche aber auch

z. B. der Hahn *A* darbot. Auch in den letzteren bindegewebigen Stellen lagen die Concremente, nie aber im Gefässlumen oder in den Gefässwänden selbst. Sie waren so gross, dass man sie an Schnitten bei durchfallendem Lichte makroskopisch eben erkennen konnte. — Nach alledem konnte es nicht zweifelhaft sein, dass es sich um denselben Befund handelte, welchen Ebstein auch schon ein Mal gemacht hatte, und von welchem er in seinem Buche über die Gicht in Figur 21 eine Abbildung gab. Es handelte sich damals um einen Hahn mit unterbundenen Ureteren, welcher nach 21 Stunden urämisch einging. Auch Ebstein waren jene Gebilde als etwas sehr Auffälliges erschienen, zumal der betreffende Hahn der einzige war, welcher keine Harnsäureablagerungen zeigte; denn Harnsäure liess sich in den Concrementen nicht nachweisen. Ebstein constatirte dabei eine Erweiterung der Lebercapillaren und eine allgemeine parenchymatöse Degeneration des Lebergewebes, welches keine Kerne mehr aufwies. Ueber das Wesen dieser Ablagerungen erhielt Ebstein seiner Zeit keine Klarheit und konnte sich auch über die Bedingungen der Abscheidung dieses scheinbaren Substitutionsproductes der Harnsäure keine Rechenschaft ablegen.

Ich hoffe, diese Punkte bis zu einem gewissen Grade aufklären zu können.

Zunächst steht es wohl fest, dass derartige Ablagerungen nicht normaler Weise bei Hähnen vorkommen; uns wenigstens ist bei den vielen Untersuchungen nichts Derartiges begegnet, und es war auch nicht möglich, irgendwo eine Notiz darüber zu entdecken. — Auch ist es ferner ausgeschlossen, dass es sich um Harnsäure oder eines ihrer bekannten Salze handelte, denn, abgesehen von ihren ganz anderen Lösungsverhältnissen, gab ein wässriger Auszug der Leber keine Murexidprobe, welche bei der Massenhaftigkeit der Gebilde sonst zweifellos eintreten musste. Dem Einwand, dass es sich ausschliesslich um Blut- oder Gallenpigment gehandelt habe, ist ebenfalls zu begegnen. Denn einmal wäre auffallend, dass das Blutpigment sich nur im Gewebe, nie im Gefässlumen angehäuft hat, während ich in den Lebergeässen aller unserer Versuchsthiere den wohl durch den Alkohol ausgelaugten roten Blutfarbstoff in kleinen gelben, nicht polarisirenden Klümpchen angesammelt fand. Auch in der Leber dieses Hahns *F* finden sich jene Pigmenthäufchen vereinzelt in den Gefässen, sind aber von ganz anderer mikroskopischer und chemischer Beschaffenheit als die Concremente. Ein weiterer

Unterschied besteht, wie gesagt, in dem negativen Verhalten des amorphen Blutfarbstoffs gegenüber polarisirtem Licht; dass es sich nicht um krystallisirten Blutfarbstoff handelte, wird unten gezeigt werden. Blutfarbstoffderivate zeigen ferner ganz andere Lösungsbedingungen. An Gallenpigment zu denken, liegt ja gerade bei der Leber sehr nahe, aber auch die Abscheidung so massiger krystallinischer Gallenbestandtheile scheint nicht bekannt zu sein, und es wäre dann wohl erforderlich, dass sich die Anfangsstadien in Gestalt von Pigmentkörnern innerhalb einzelner Leberzellen finden liessen. Nach Stadelmann¹⁾ (S. 33) kommt zwar unter pathologischen Bedingungen krystallinischer Gallenfarbstoff innerhalb und ausserhalb der Leberzellen vor und wird als solcher durch den positiven Ausfall der mikrochemischen Gmelin'schen Reaction erkannt. Diese blieb aber in unserem Falle negativ; Controlpräparate zeigten überdies, dass abgelagerter Gallenfarbstoff polarisirtes Licht nicht doppelt bricht.

Dennoch aber hatten die Concremente eine Beziehung zu eisenhaltigem (also nicht krystallinischem) Blutfarbstoff, mit welchem sie sich chemisch oder mechanisch verbunden hatten. Die nach der Angabe von Buss²⁾ unter allen Cautelen mit Ferrocyankali-Lösung und Salzsäure angestellte Hämosiderinprobe fiel nämlich ebenso deutlich und schnell positiv aus wie an Controlpräparaten mit ikterischer Leber. Die Probe nach Quincke mit Schwefelammonium blieb unsicher.

Was übrigens immer wieder auf die Besonderheit der Gebilde deutete, war der Umstand, dass sie bei dem Ebstein'schen Versuchshahn gleichsam ein Aequivalent der sonst unter diesen Bedingungen nie fehlenden Harnsäureablagerungen in der Leber darstellten. Dass es sich in jenem sowohl wie in meinem Falle um eine unbekannte Verbindung von Harnsäure etwa mit Eiweiss gehandelt habe, wage ich nicht zu vermuthen.

Die Lösungsverhältnisse der Concremente gestalteten sich folgendermaassen: Löslich waren sie in concentrirter Salzsäure, fast ebenso gut in concentrirter Schwefelsäure, nach mehreren Stunden erst in concentrirter Salpetersäure. Als unlöslich erschienen sie für kaltes und heisses Wasser mit oder ohne Salzsäurezusatz, Alkohol,

1) Der Icterus. Stuttgart 1891.

2) Ein Fall von Diabetes mellitus etc. Inaug.-Dissert. Göttingen 1894.

Aether, Chloroform, Ammoniak, Essigsäure (50 %) und Kalilauge (10 %); auch nach 9 stündigem Aufenthalt in den beiden letzten Flüssigkeiten war keine Lösung zu bemerken. Unlöslich waren sie ferner auch in Formol + Müller'scher Flüssigkeit.

Ein Stück der in Alkohol gehärteten Leber, mit 1 % Natronlauge 24 Stunden digerirt, liess auf Salzsäurezusatz einen sich schnell wieder lösenden Niederschlag ausfallen. Nach längerem Stehen bildete sich aber doch ein leichter Bodensatz, welcher mikroskopisch aus sehr kleinen Kügelchen bestand, die ganz das bekannte Aussehen der Uratkugeln zeigten, wie sie lange vor Mordhorst schon Baumgarten¹⁾ beschrieben hat. Ob aber aus diesen Kügelchen sich später Nadeln bildeten und sie also wirklich aus Uraten bestanden, liess sich nicht feststellen. Der genannte, allerdings sehr geringe Bodensatz, gab keine Murexidprobe.

Die eigenthümlichen Lösungsverhältnisse der braunen Ablagerungen legten den Gedanken nahe, dass es sich hier um Xanthinkörper oder um einen derselben handeln könne, wobei allerdings die Unlöslichkeit in Alkalien auffallen musste. Es wurden daher nach Huppert²⁾ und Gorup-Besanez³⁾ die folgenden Reactionen angestellt. Die Xanthin-Guaninprobe mit Salpetersäure (Lösung vieler Leberschnitte in Salpetersäure) fiel so weit positiv aus, dass nach dem Eindampfen ein citronengelber Fleck hinterblieb, welcher sich auf Zusatz von Natronlauge orange färbte. Die der Vorschrift gemäss dann folgende rothe Farbe blieb aus. — Zu einer Salpetersäure, welche aus einer Anzahl von Schnitten nur die Concremente gelöst enthält, wird eine Argent. nitr.-Lösung gesetzt; kein Niederschlag. Nach langsamem Verdunsten über Schwefelsäure zeigte sich der Boden des Gefässes bedeckt mit mikroskopisch kleinen, theilweise in Rosettenform angeordneten Nadeln. Im letzten Flüssigkeitsrest bildeten sich makroskopisch grosse Krystalle. Beide Arten zeigen ganz das Aussehen des von Mendelson⁴⁾ abgebildeten salpetersauren Guanins.

Die grossen Krystalle, in heisser Salpetersäure gelöst und eingedampft, liessen einen leicht gelben Fleck, welcher bei Kalilaugezusatz

1) Harnsaures Natron in durchsichtigen Kugeln erscheinend. Liebig's Annalen der Chemie Bd. 41 S. 106. 1861.

2) Analyse des Harns. Wiesbaden 1898.

3) Lehrbuch der physiol. Chemie. Braunschweig 1878.

4) On guanin gout in the hog, and its relations to the sodium urate gout of men. The american. Journal of the medical sciences 1888.

aber sofort schwarz wurde. Auf diese grössten Krystalle ist also kein besonderer Werth zu legen, zumal ihre Masse in keinem Verhältniss zu der geringen Menge der gelösten Concremente stand. — Eine Anzahl Schnitte wird in Salpetersäure gelöst und über Schwefelsäure abgedunstet; der Boden zeigt sich bedeckt mit wenigen mikroskopisch kleinsten Nadeln. — Ferner werden Schnitte in Salzsäure gelegt, diese nach Lösung der Concremente abfiltrirt, zu dem Filtrat Platinchlorid gesetzt und über Schwefelsäure verdunstet. Es bilden sich lange gelbliche Nadeln, welche beim Lüften der Glasglocke sogleich Wasser anziehen und sich wieder auflösen. — Eine salzsaure Lösung der Concremente, über Schwefelsäure verdunstet, liefert nichts. — Die nach Brücke¹⁾ angestellte Guaninprobe fällt bis auf das definitive Eintreten der blauen Farbe positiv aus: Bei jedem Tropfen zugefügter Kalilauge erscheint ein prachtvolles Purpurroth, das nach Umrühren allmählig verschwindet.

Auf Grund aller dieser Versuche neige ich zu der Ansicht, dass es sich bei unseren braunen Ablagerungen in der Leber *F* hauptsächlich um Xanthinbasen handelt. Ob es eine einzige oder ein Gemisch mehrerer sei, muss unentschieden bleiben. Vielleicht spricht einiges zu Gunsten des Guanin. Dass der Ablauf der Reactionen nicht immer bis ins kleinste Detail ein positiver war, spricht unseres Erachtens nicht gegen ihre Beweiskraft. Erstlich ist das Gebiet der mikrochemischen Reactionen der Xanthinkörper durchaus noch kein viel bearbeitetes. Huppert (l. c.) gibt bei jeder Reaction den Autor an, was darauf hindeutet, dass nicht sonderlich zahlreiche Nachprüfungen vorliegen können. Ferner aber beziehen sich alle jene Proben auf die chemisch reinen Körper, was unsere Ablagerungen wahrscheinlich nicht (Farbstoff!), ihre Lösungen aus den Schnitten aber ganz gewiss nicht sind. Auch ergaben mir Controlproben auf die Xanthin-Guaninreaction (mit Salpetersäure), welche ich mit aus Pancreas erhaltenen Xanthinbasen anstellte, ganz dasselbe Resultat wie unsere Concremente. Dass andere Autoren sich noch leichter zufrieden geben, ist allerdings keine Beruhigung, beweist aber, dass dieselben ähnliche Schwierigkeiten fanden. Weinland²⁾ hält es für sicher, dass es sich um Guanin handelt, wenn nach Eindampfen

1) Ueber die Reaction, welche Guanin mit Salpetersäure und Kali gibt. Monatsheft f. Chemie Bd. 7 S. 617. Ref. Maly's Jahresbericht Bd. 16 S. 58.

2) Zur Physiologie des Guanins. Dissert. München 1888.

mit Salpetersäure ein citronengelber Rückstand bleibt, der auf Zusatz von Ammoniak sich tief gelbroth färbt. Das trat auch bei uns prompt ein. Auch Ebstein's¹⁾ Diagnose auf Guanin stützt sich ausser auf die Lösungsverhältnisse auch besonders auf jene Reaction. Mendelson (l. c.) hatte allerdings Material genug zur Verfügung, seine Ablagerungen durch Krystallisations- und andere Versuche als Guanin zu identificiren.

An der eigenthümlichen Form der Ablagerung unserer Concremente Anstoss zu nehmen liegt kein Grund vor. Denn erstlich fehlen Vergleichsfälle; dann aber scheinen die Xanthinbasen hinsichtlich ihrer Ausscheidung aus Lösungen die eigentliche Krystallform gar nicht zu bevorzugen. An einer Stelle²⁾ heisst es z. B. vom Hypoxanthin: „Es scheidet sich, wenn es unrein ist, amorph ab, in reinem Zustand krystallisirt es in Tetraedern oder Sphenoiden, bei schneller Abscheidung in knolligen Gestalten.“ Das Letztere dürfte auf unsere Gebilde Anwendung finden können.

Ich glaube also annehmen zu dürfen, dass die Ablagerungen in der Leber *F* aus Xanthinbasen bestehen, und zwar aus einer Verbindung derselben mit einem eisenhaltigen Butfarbstoff-Derivat.

Ich habe den Fund in der Leber *F* mit solcher Breite erörtert, weil er uns in seiner Art bemerkenswerth erschien und — besonders bei weiterer Bestätigung — geeignet ist, die anatomischen Befunde bei der Gicht der Menschen und der sog. Vogelgicht in hellerem Lichte erscheinen zu lassen.

Ueber die Zusammensetzung des Vogelharns, über die Constanz der einzelnen Bestandtheile weiss man bisher sehr wenig. Nur dass die Vögel viel Harnsäure und relativ viel Xanthinbasen ausscheiden, steht fest, nicht aber, wie das Verhältniss dieser bei den einzelnen Arten und Individuen ist. Hatten der Ebstein'sche Hahn und unser Hahn *F* etwa mehr Xanthinbasen als Harnsäure im Blut und in den Geweben? Lagerten sich darum die ersteren schon so früh und massig ab, weil sie nicht mehr in Lösung gehalten werden konnten? War zu wenig Harnsäure da, um abgeschieden zu werden oder Nekrosen zu machen, oder was hinderte sie sonst, da ausser

1) Ueber Drüsenepithelnekrosen beim Diabetes mellitus. Deutsch. Archiv für klin. Medic. Bd. 28 S. 225.

2) Behrens, Kossel und Schiefferdecker, Das Mikroskop und die Methoden der mikr. Untersuchung. Braunschweig 1889 S. 279.

der Leber die übrigen Organe sozusagen frei von den braunen Concrementen blieben?

Diese und eine sich leicht ergebende Anzahl anderer bedeutungsvoller Fragen harren der Beantwortung — vermutlich noch lange, da es auch mir nicht gelungen ist, über die Bedingungen zum Zustandekommen dieser Ablagerungen Klarheit zu erhalten. Ist aber die von Ebstein gefundene allgemeine parenchymatöse Degeneration des Lebergewebes ein constanter Befund dabei, dann hat unser Ergebniss für die Xanthinbasen hinsichtlich der Priorität der Ablagerungen oder Nekrosen den Aufschluss verschafft, welchen wir mit diesem Hahnexperiment für die Harnsäure gewinnen wollten. In unserem Falle waren nämlich die Ablagerungen vor der Degeneration vorhanden, wenn wir überhaupt annehmen dürfen, dass es bei Hahn *F* bis zu seinem spontanen Tode zu einer solchen gekommen wäre. Die Degeneration würde dann als nothwendige Folge einer so massigen Anhäufung von fremdkörperartigen Gebilden und den daraus resultirenden Gefässverstopfungen und Ernährungsstörungen anzusehen sein und daher nichts gegen das Specifiche der Harnsäurenekrosen beweisen.

Der pathologische Befund von Xanthinkörpern, welche in Substanz in die Gewebe hinein ausgeschieden wurden, hat bisher erst selten erhoben werden können. An erster Stelle steht da die von Virchow¹⁾ beschriebene Guaningicht der Schweine.

Bemerkenswerth ist, dass Virchow selbst schon es nicht für ausgeschlossen hielt, dass die betr. Concremente postmortaler Natur seien, worauf auch Roloff²⁾, der eine gleiche Beobachtung machte, hingewiesen hatte. Weinland (l. c.) glaubt sogar auf Grund analoger Befunde bei Thieren und Menschen, dass es sich überhaupt nicht um Guanin, sondern um post mortem gebildetes Tyrosin gehandelt habe. Was ferner Mendelson's (l. c.) genau beschriebenen Fall von Guaningicht bei einem Schwein betrifft, so haben wir nach seinen Darlegungen keine Ursache, daran zu zweifeln, dass es sich um Guanin handelte. In den ihm zur Verfügung stehenden Theilen fand er es in den Markröhrchen des Knochens, von dort sich auf die tieferen Theile des Gelenkknorpels fortsetzend, in den Ligamenten, den periarticulären Geweben, auf dem Periost und in dem

1) Virchow's Archiv Bd. 35, 36, 43.

2) Virchow's Archiv Bd. 43.

intermusculären Bindegewebe. Mendelson scheint besonders erfreut darüber, ebenso wie Ebstein für die Harnsäure, jetzt für das Guanin die Gewebstekrosen nachgewiesen zu haben, welche er an einzelnen Stellen zu sehen glaubte. Er sagt aber selbst ausdrücklich, dass es sich nicht um eigentliche Nekrosen gehandelt hätte; Die Gewebsstructur sei überall vorhanden gewesen, die Form deutlich, keine Spur einer zelligen Infiltration oder Bindegewebswucherung; nur habe das Gewebe an der Stelle der Ablagerungen ein schwer zu beschreibendes amyloidähnliches Aussehen gehabt und sich anders gefärbt als das normale.

Da will es doch scheinen, dass auch diese Ablagerungen postmortaler Natur gewesen sind; denn was Mendelson dort beschreibt, sind keine Nekrosen. Das vielleicht im lebenden Körper in abnorm grosser Menge cirkulirende Guanin — auch in den Venen fanden sich die Ablagerungen — fiel nach dem Tode aus. Die nekroseähnlichen Stellen in den Muskeln würden dann bedeuten, dass u. A. aus dem Zerfall der Muskelfasern das Guanin entstand und sich gleich an der Bildungsstelle abgelagerte. Auch wäre es denkbar, dass ebenso, wie es Ebstein für die Harnsäure annimmt, auch für das Guanin das Knochenmark eine Hauptbildungsstätte sei, dass von ihm aus der Knorpel damit „durchtränkt“ wurde und in beiden mit dem Aufhören der Circulation das Guanin ausfiel. Wären die Ablagerungen aber zu Lebzeiten des Thieres eingetreten, so hätten wenigstens die dazu geeigneten Gewebe mit einer entzündlichen Reaction darauf antworten müssen wie auf jeden Fremdkörper. Das war aber nicht der Fall.

Was schliesslich die von Ebstein in seiner Arbeit über „Drüsenepithelnekrosen bei Diabetes“ (l. c.) in einem Falle mit ziemlicher Sicherheit konstatirten Guanin-Ablagerungen betrifft, so ist auch hier die postmortale Entstehung nicht auszuschliessen. Sie fanden sich nur in der Leber und lagen hier in nicht näher zu deutenden Lücken des interstitiellen Bindegewebes, welche auch nicht die Spur einer epithelialen Auskleidung zeigten. —

Hinsichtlich der übrigen Organe bei unserem Hahn *F* ist zu bemerken, dass die Nieren nichts Auffälliges boten. Im Herzen lagen unter dem Pericard in etwa drei Schnitten sehr kleine polarisirende Ablagerungen von demselben Aussehen wie die in der Leber. Auch die Lungen boten äusserst spärliche ähnliche kleine Herde. Aus der reichlichen und ganz oder fast ganz ausschliess-

lichen Abscheidung der Concremente in der Leber darf man also wohl folgern, dass sie die Hauptbildungs- oder Ausscheidungsstätte dieser Substanz war.

Es erscheint nicht überflüssig, hervorzuheben, dass es sich in unserem Falle *F* nicht etwa auch um postmortale Gebilde gehandelt habe. Abgesehen davon, dass die Zeit vom Töten des Hahns bis zum Einlegen der Leber eine äusserst kurze war, zeigten die in ganz verschiedenen Flüssigkeiten (Müller-Formol und Alkohol absolut.) gehärteten Stücke die gleiche Menge, die gleiche mikroskopische und chemische Beschaffenheit der Concremente. —

Die vorstehenden Versuche würden im Allgemeinen hingereicht haben, die in Betracht kommenden Fragen zu beantworten. Da wir aber die Resultate nicht voraussehen konnten, begannen wir gleich anfangs mit einer Art Controlprobe, indem wir nach Ebstein's Vorgang Hähnen eine Lösung von neutralem chromsauren Kali subcutan injicirten. Wir verhehlten uns dabei nicht, dass, wenn die Versuche unanfechtbar sein sollten, der Beweis zu erbringen sei, dass nicht etwa das einverleibte Gift die möglicher Weise auftretenden Nekrosen verursache. So weit ist es aber nicht gekommen, und wir haben leider nicht annähernd so starke Harnretention bei den Thieren erzielen können wie s. Z. Ebstein. Hahn *B*, welcher täglich 0,02 des genannten Chromsalzes erhielt, wurde schon am fünften Tage todt gefunden. Da die Ablagerungen nur bei sehr chronischer Vergiftung auftreten sollen, so war hier nicht viel zu erwarten. In der That fanden sich in den Organen weder Ablagerungen noch circumscripte Nekrosen; ein wässriger Auszug der Leber gab keine Murexidprobe. Da hier zum ersten Male die schon oben erwähnten gelben Klümpchen in den Gefässquerschnitten der Leber in grosser Massenhaftigkeit vorhanden waren und es fraglich sein konnte, ob das eine Erscheinung der Alkoholhärtung oder eine Folge der Chromsalze sei, welche den Blutfarbstoff ausgelaugt und darum das Thier so schnell getödtet hätten, so versuchten wir es, in der Leber die Chromsäure nachzuweisen. Vielleicht hatte sie sich gerade hier angesammelt. Die nach den Angaben von Dragendorff¹⁾ angestellten Untersuchungen gaben aber keinen sicheren Anhalt für die Anwesenheit von Chromsäure. Als sich später die Farbstoffmassen auch bei Hähnen fanden, bei welchen von Chromsäure gar keine Rede war, klärte sich die Frage zu Gunsten des Alkohols leicht auf. —

1) Die gerichtlich-chemische Ermittlung von Giften. Göttingen 1895. S. 494 ff.

Ein weiterer Versuch verlief so: dem Hahn *C* wurde am 6. Mai 1898 0,02 g neutrales chromsaures Kali einverleibt, ebenso am 8. und 11. Mai; von da ab an jedem zweiten Tage. Am 21. Mai wird die Injection wegen Mattigkeit des Thieres ausgesetzt; dasselbe ist am 22. Mai ganz apathisch, kann sich nicht auf den Beinen halten und verharret in jeder Lage, welche man ihm gibt. Der Hahn erholte sich dann wieder, wurde am 26. Mai, ohne dass inzwischen wieder injicirt war, abermals sehr elend und am 27. Mai morgens todt gefunden. Die Section zeigte die serösen Häute frei von Ablagerungen; auch sonst nichts Besonderes. — Zweifellos handelte es sich auch hier um ein wenig widerstandsfähiges Thier, das seit der ersten Injection zwar noch drei Wochen lebte, aber in der ganzen Zeit nur eine geringe Menge des Chromsalzes einverleibt erhielt. Ob Inanition, Schädigung des Herzens, des Nervensystems oder etwas Anderes die Ursache war, liess sich natürlich nicht ergründen; sehr intensiv konnte jedenfalls die durch eine zu erwartende Nephritis gesetzte Harnretention nicht sein.

Ein wässriger Leberauszug gab keine Murexidprobe; in den Leberschnitten fand sich nichts Auffallendes ausser zahlreichen gelben oft Häufchen bildenden Körnchen im Lebergewebe selbst, welche im polarisirten Licht keine Brechungserscheinungen zeigten, dagegen sofort positive Eisenreaction gaben. Es war also ausgelaugter Blut- oder angehäufter Gallenfarbstoff. Herz und Lungen boten nichts Besonderes. Dagegen zeigten die Nieren — meist in der Nähe der normalen Uratkugelmassen — krystallinische Uratablagerungen, welche sich dadurch wesentlich von den oben beschriebenen unterschieden, dass sie nicht büschel- oder pinselförmig waren, sondern durchweg regelmässige Rosettenform hatten. Entweder bestanden diese Rosetten aus einzelnen gleich langen Nadeln oder aus einer kugelförmigen mit Stacheln besetzten, im Centrum anscheinend amorphen Masse. Im polarisirten Lichte erwies sich aber auch die letztere als krystallinisch. Verschiedentlich sassen die Nadeln auch stachelartig und ganz regelmässig auf einem ebenfalls nur scheinbar amorphen Ring. Alle Herde waren grösser als die grössten Uratkugeln; sie schienen durchweg in dem quergetroffenen Lumen eines Harncanälchens zu liegen und dieses ganz auszufüllen. Nirgendwo fanden sich Zellanhäufungen oder umschriebene Nekrosen. Es ist also denkbar, dass es sich hier nur um eine Umwandlung der in unwegsam gewordenen oder degenerirenden Nierencanälchen zurückgehaltenen Uratkugeln handelte.

Dafür spricht, dass sich die Krystalle nur an den für die Uratkugeln normalen Stellen fanden, also nie im Gewebe selbst, ferner, dass man wiederholt Konglomerate von Uratkugeln sah, welche in offenbarem Uebergang in die andere krystallinische Form begriffen waren. Für die Beantwortung unserer Fragen sind diese Gebilde also ohne Belang, auch für den Fall, dass sie intravital entstanden sind. Ein derartiges Umkrystallisiren von Uraten, zumal an Stellen, welche dem normalen Säfteaustausch entzogen, also ungestört sind, hat nach den bekannten Reagenzglas-Versuchen, welche u. A. Mordhorst wiederholt genauer angestellt hat, nichts Unerklärliches.

Ausser den genannten Erscheinungen fand sich ein durch zwei Nierenschnitte zu verfolgender Herd von schönen farblosen rhombischen Krystallen, welche theilweise zu Drusen geordnet in einem weder als Gefäss noch als Harncanälchen zu erkennenden Hohlraum lagen. Ob es sich um auskrystallisirte reine Harnsäure handelte, muss dahingestellt bleiben. Es ist der einzige derartige Befund in den Versuchen.

Die Organe eines dritten in diese Versuchsreihe gehörigen Hahns *J* stellte Herr Prof. Nicolaier freundlichst zur Verfügung. Diesem Hahn waren vom 5. Juni bis 6. November 1893 durchschnittlich alle zwei Tage 0,02 g (in Summa 1,284 g) neutrales chroms. Kali subcutan einverleibt worden. Die Section ergab eine mässige Harnsäurestauung.

Der wässrige Auszug eines Stückchens Leber gab keine Murexidprobe; es hinterblieb beim Eindampfen mit Salpetersäure ein gelber Rückstand, welcher sich mit Kalilauge hellbraun und beim weiteren Erhitzen rosa färbte. Dann verschwand die Farbe. Der Ausfall der Reaction spricht also eher für die Anwesenheit grösserer Xanthinkörpermengen.

Die mikroskopische Untersuchung der Organe gab einen durchaus negativen Befund, indem nirgends Ablagerungen oder umschriebene Nekrosen zu constatiren waren. Auch hier lässt sich eine Ursache für dieses Verhalten nicht mit Sicherheit feststellen. Das Eine aber haben diese Chromsäure-Versuche zur Evidenz bewiesen, dass die in den analogen Untersuchungen von Ebstein gefundenen Gewebstekrosen nicht durch eine Giftwirkung der Chromsalze erzeugt sein konnten; andernfalls hätten dieselben wenigstens bei einem unserer Thiere auftreten müssen. Damit fällt auch der an sich naheliegende Einwand gegen jene Experimente, und man

darf mit Sicherheit annehmen, dass jene Nekrosen ebenfalls in inniger Beziehung zu dem uraemischen Process bezw. der Harnsäure standen.

Was haben nun diese Versuche ergeben? Welches Licht werfen die erhaltenen Resultate auf die strittigen Punkte?

Sobald sich bei dem Thier, welchem beide Ureteren unterbunden sind, der Harn bezw. die Harnsäure staut, nachdem die harnableitenden Wege bis in das Nierenparenchym hinauf überfüllt sind, beginnen die chemischen Grundlagen der Urämie sich auszubilden. Die Harnsäure, durch die Nierenarterien immer noch aufs Neue zugeführt, muss durch die Venen wieder abgeleitet werden. So überlädt sich, während der Stoffwechsel der Körperzellen noch nicht aufgehoben ist, progressiv das Blut mit Harnsäure bezw. den andern Stoffwechselendproducten. Diese Sättigung mit Uraten erstreckt sich sehr bald auch auf das Lymphsystem, und in relativ kurzer Zeit sind die gesammten Körpersäfte so concentrirt, dass die an Masse bei Weitem die andern Endproducte überwiegende Harnsäure ausfällt. Dies geschieht, wie sich mit Sicherheit aus der abgelagerten grossen Menge schliessen lässt, zuerst in den physiologisch von einigen Tropfen Flüssigkeit erfüllten Körperhöhlen. Die Urate fallen aus und bedecken die auskleidenden serösen Häute (Peritoneum, Pericard, Gelenkkapsel etc.) mit ihren Krystallen, welche entweder als solche sich niederschlagen oder später aus ihren amorphen Vorstufen umbilden. Welches von beiden das Richtige ist, scheint nicht von Belang; grössere Wahrscheinlichkeit hat die erste Annahme, da niemals an den genannten Stellen Reste amorpher Ablagerungen constatirt wurden. Hierher gehören auch die Befunde an den Gelenknorpeln. Bis jetzt handelt es sich also ganz um Erscheinungen, welche sich im Reagenzglase jeden Augenblick demonstrieren lassen.

Die durch das Ausfallen der Urate bewirkte Entlastung der Körpersäfte kann natürlich nur momentan Abhülfe schaffen. Das Blut bleibt überladen, und es ist nicht im Geringsten auffallend, dass gegen Ende des Lebens, in der Agonie oder postmortal, die Harnsäure auch innerhalb der Gefässe sich ablagert. Derartiges sahen wir in den Nieren, der Leber, dem Herzen und dem Pankreas; es zeigte sich auch in einem bei der Section spontan in der Bauchhöhle entstandenen Blutgerinnsel. Dass die Nieren die Erscheinung am meisten ausgeprägt zeigten, versteht sich ohne Weiteres aus ihrer

normalen Function, das zuströmende Arterienblut von überflüssigen Stoffen — hier der Harnsäure — zu befreien. Gerade bei ihr liessen sich, wie es wünschenswerth war, die Gefässablagerungen aufs Genaueste auch ohne Färbung studiren. Die in den Schnitten getroffenen Arterien sind contrahirt, von engem Lumen, leer von Blutzellen und sämmtlich frei von Krystallen. Letztere finden sich nur in den Venen und deren umgebendem Gewebe. Die Venen klaffen weit, zeigen das Lumen mit Blutkörperchen vollständig erfüllt und sind in den Schnitten oft in grosser Ausdehnung zu verfolgen. Nimmt man also nach der üblichen Anschauung an, dass beim Eintritt des Todes das Herz in der Weise zum Stillstand kommt, dass der linke Ventrikel sich zum letzten Male contrahirt und das Blut durch die Capillaren in die Venen treibt, so geht die Richtung der letzten Blutströmung von den kleinsten Venen zu den grösseren bezw. zum rechten Ventrikel. Dem Gesetze der Schwere zu folgen, hatte das Blut in unseren sofort nach dem Tode secirten Fällen keine Zeit. In der That geht an allen Stellen, wo sich Harnsäure an der Abgangsstelle eines kleineren Venenzweiges findet, die Strahlung der Krystalle ganz offenbar von dem Seiten- zum Hauptast. Dass es aber eine der letzten, wenn nicht die allerletzte Blutwelle war, welche das Auskrystallisiren in dieser Richtung bedingte, geht m. E. mit Sicherheit daraus hervor, dass sich auch nicht die Andeutung einer Thrombenbildung zeigte ¹⁾. Nicht einmal durch eine dünnere oder dichtere oder sonstwie auffällige Lagerung der Blutkörperchen waren die Stellen gekennzeichnet; die Krystalle hatten keine sichtbare Reaction der körperlichen Elemente des Blutes hervorgerufen. Eine solche sichtbare Reaction pflegt aber nach allen Erfahrungen bei Fremdkörpern, welche nicht von dem Blutstrome fortgeführt werden, äusserst schnell einzutreten, woraus für unsern Fall folgt, dass die Blutkörperchen aus irgend einem Grunde nicht mehr reagiren konnten. Dieses Unvermögen aber kann nur in dem Aufhören der Blutströmung, sowohl im Seiten- wie im Hauptgefäss, seinen Grund haben. Nicht anders ist es mit den Herden, welche mitten im Gefässlumen sich befinden. Hier gehen die Strahlen meist ohne Rücksicht auf die Richtung des Blutstromes nach allen Seiten, und wo einmal im Bereich des Herdes die Blutzellen ganz fehlen, hatte die auskrystallisirende Substanz es vermocht, in dem

1) S. indess Dr. Aschoff's ergänzende Befunde (nächste Seite, Fussnote).

nicht überfüllten Gefäss die körperlichen Blutelemente zu verdrängen.

Der Zeitpunkt des Ausrystallisirens der Harnsäure in den Gefässen ist also in die Agonie bzw. den Eintritt des Todes zu verlegen¹⁾.

Diese Gefässkrystalle sind mit Umgehung der amorphen Form gleich aus der gelösten entstanden. Wenn irgendwo zuerst eine amorphe später ausrystallisirende Masse lag, so musste sich ein von Blutzellen freier Raum finden lassen, in welchem sie gelegen hatte. Auch war das Bild der spärlichen, aus einem vielfach nur angedeuteten Centrum hervorschiessenden Nadeln ein ganz anderes als bei den Herden, welche dem Augenschein nach aus amorph deponirter Harnsäure in anderen Organen entstanden waren. Die feinen, sehr verschieden langen und unregelmässig gekrümmten Nadeln schienen vielmehr der Stärke und Richtung des gebotenen Widerstandes entsprechend sich gebildet zu haben. Was übrigens schliesslich noch gegen die intravitale Entstehung der Gefässherde spricht, ist das Fehlen auch nur eines Analogie-Falles, in welchem das Ausrystallisiren einer Substanz im normal strömenden Blut beobachtet ist! Zu jeder Krystallbildung, welcher Art sie auch sei, gehört ein gewisses Maass von Ruhe, und es ist nicht zu begreifen, dass irgendwo im lebenden Gefässsystem diese unerlässliche Bedingung erfüllt sein könnte. — So viel über die Krystallherde in den Nierengefässen¹⁾.

Die Uratdeposita in den Gefässen der Leber und des Herzens, so verschieden sie auch geartet sind, stehen im vollen Einklang mit unserer Ansicht. Das Lumen des grossen Gefässes (Vene) der Herzoberfläche ist von körnigen Uraten fast erfüllt. Hier fiel die Harnsäure so massenhaft aus, dass sie sich selbst den Raum zum Krystallisiren verlegte. Wenn das während des Lebens geschah, so wäre die Harnsäure zweifellos weiter in die Hauptgefässe geschleppt und als Embolus in die Lungen geschleudert worden. Von Derartigem fand sich keine Andeutung. Der dicke Krystallherd in einer Lebervene ist allem Anschein nach aus einer amorphen oder körnigkrystallinischen Ablagerung entstanden; er konnte sich beim Aus-

1) Herr Privatdocent Dr. Aschoff, 1. Assistent am pathol. Institut in Göttingen, ist auf Grund seiner bei gelegentlichen Nachuntersuchungen erhobenen Befunde theilweise zu anderen Schlussfolgerungen gekommen (s. Bericht über die Verhandlungen der deutschen pathol. Gesellschaft, München 1899).

krystallisiren den nöthigen Platz ganz von Blutkörperchen säubern. Im Leben entstand aber auch er nicht. Denn die betreffende Vene ist im Vergleich zur Grösse des Herdes so ausserordentlich weit, dass er hätte weiter geschleppt werden müssen, wenn nicht das Blut stagnirte. Und dass es sich auch hier nicht um eine locale Stagnation, d. h. beginnende Thrombose, handelte, lehrt wiederum der Augenschein. Der Befund der typischen Uratkugeln in einer Lebervene ist schon oben hinreichend gewürdigt und kommt an dieser Stelle gar nicht in Betracht. Ebenso wenig ist die Anfüllung der kleinsten Pankreas-Gefässe mit Harnsäure von Belang.

Dass der von Likhatscheff als besonders wichtig bezeichnete Harnsäureherd, welcher nach seiner Angabe die Wand eines Lebergefässes „durchschiesst“, nichts Anderes ist als ein vom Seiten- in den Hauptast gehendes Strahlenbüschel, scheint aus seiner Abbildung und Beschreibung ohne Zweifel hervorzugehen. Was die von uns in der Niere gefundenen zwei Stellen betrifft, wo je eine Nadel eines ausserhalb liegenden Krystallherdes die Gefässwand zu durchdringen scheint und eben in das Lumen hineinragt, so möchte ich auch hier annehmen, dass es sich um die Einmündungsstelle eines in anderer Ebene verlaufenden Seitenastes handle. Denn auch hier fehlt die Reaction der Blutbestandtheile an jener Stelle, ganz abgesehen davon, dass ein Durchdringen der ziemlich dicken Gefässwand seitens einer einzigen so feinen Krystallnadel nicht wohl vorstellbar ist.

So ist denn meines Erachtens die agonale bezw. post-mortale Entstehung der Uratablagerungen in den Gefässen erwiesen, und ich stehe nicht an, zu behaupten, dass auch alle übrigen innerhalb des Gewebes parenchymatöser Organe sich findenden Urat-Krystalle denselben Bedingungen ihr Auftreten verdanken. Nur in todtten Geweben kann ein Auskrystallisiren von Harnsäure stattfinden! Es kommen also in Betracht 1. sämmtliche Organe des soeben verendeten Thieres; 2. diejenigen Organstellen des lebenden Thieres, an welchen sich localer Tod, d. h. Nekrose, findet. Diese Anschauung erklärt nicht bloss unsere, sondern, wie uns scheint, auch die Befunde aller anderen Autoren, welche über die gleichen oder ähnlichen Versuche publicirt haben. Ich habe im Ganzen nur ein Mal, in den Nieren *D*, eine Anzahl feiner Krystallherde gesehen, welche in anscheinend gesundem Gewebe lagen. Dieser eine positive Befund beweist mehr als alle negativen, und ich habe keinen Grund,

in die von Likhatscheff im normalen Lebergewebe constatirten Herde irgend welche Zweifel zu setzen. Derartige Funde würden mir vielmehr bei keinem Organ überraschend erscheinen. Dass sich solche Krystallherde aber so selten fanden, während alle anderen constanten Symptome so typisch ausgeprägt waren, erklärt sich eben aus dem aufs Aeusserste beschränkten Zeitraum, welcher zwischen dem Tode des Thieres und dem Einlegen der zerschnittenen Organe in Alkohol verstrich! — Diese postmortalen Krystalle sind auf den ersten Blick zu erkennen: Sie liegen stets nur in spärlicher Zahl zusammen, sind sehr fein, zeigen oft einzelne auffallend lange Nadeln und verlaufen alle unregelmässig gebogen, gleichsam als hätten sie sich um die durch Zellkerne oder Membranen und Fasern gebildeten Hindernisse einen Weg bahnen müssen. Wie ganz anders die Herde in den Nekrosen! Ein regelmässig strahliger Aufbau aus deutlichen Centren heraus, die Nadeln relativ dick, starr oft gerade verlaufend und an der Basis dicker als an der Spitze. Sie hatten noch im lebenden Thiere Zeit und Ruhe, sich auszubilden. Dass die Nadeln öfter, die Grenzen des nekrotischen Herdes überschreitend, in normale Zellen eindringen, war nie zu beobachten. Die Richtigkeit der Beobachtung Likhatscheff's vorausgesetzt, hat auch diese nichts Auffallendes. Wenn die in der Nekrose zur Ruhe gekommene Uratmenge plötzlich auskrystallisirt und an Masse grösser ist als der nekrotische Raum, so wird sie doch irgendwo bleiben müssen. Ist es da so undenkbar, dass die nur mechanischen und chemischen Gesetzen folgenden Uratmoleküle bei dem Gewaltact des Auskrystallisirens gesunde Zellen durchbrechen? Diese Zellen würden dann natürlich geschädigt, womöglich nekrotisch werden, wenn das Thier lange genug lebt; und wenn sich der Fall ereignen sollte, dass alle Nadeln eines grösseren Krystallherdes auf diese Art durch mehrere Schichten gesunder Zellen schiessen und diese nekrotisiren, so wäre es vorstellbar, dass man gelegentlich um die primäre Nekrose herum eine secundäre concentrische fände. Beobachtet ist das bisher noch nicht, würde aber ebenfalls nicht überraschen.

Ausdrücklich ist zu betonen, dass bei den im normalen Gewebe gefundenen Herden kein Zeichen der reactiven Entzündung sich fand. Der lebende Organismus pflegt aber sonst doch auch auf aseptische Fremdkörper jeder Art sehr bald sichtbar zu reagiren.

Um aber vollständig sicher zu gehen, habe ich nachgeforscht,

ob irgendwo im thierischen Organismus Krystalle zu Lebzeiten im normalen Gewebe überhaupt vorkommen.

Zu unterscheiden wären da I) Krystalle, welche innerhalb der Zellen gebildet werden. Zu diesen gehören a) Die typischen Uratkugeln, von welchen Ebstein und Nicolaier¹⁾ sowie Minkowski²⁾ annehmen, dass sie mit ihren Bildungszellen zusammen ausgestossen werden, während Schoppe (l. c.) zu anderer Ansicht gelangte. b) Krystalle in den Magendrüssen der Mollusken. Fol³⁾ schreibt S. 309: „Bei der Magendrüse der Mollusken und Arthropoden enthalten die einen Zellen helle halbflüssige Kügelchen, die anderen festere öfters gefärbte Körnchen oder Krystalle, welche zerstreut oder zu grösseren Massen zusammengeballt vorkommen. In letzterem Falle scheinen die Zellen zur Befreiung ihres Inhaltes zum Untergange verurtheilt.“

c) Von den in den Zellen des Fettgewebes sich findenden Fettsäurenadeln sagt Orth⁴⁾: „Die Krystallbildung erfolgt immer erst nach dem Tode, zuweilen allerdings auffällig schnell.“ Die Gruppe II) wird durch Krystalle gebildet, welche in oder ausserhalb von Zellen entstehen können. Hierzu gehören a) die Hämatoidin- bzw. Bilirubinkrystalle, welche Neumann⁵⁾ da, wo sie im Gewebe liegen, als postmortale Erscheinung betrachtet; Orth⁶⁾ schliesst sich seiner Ansicht an. Einzelne Krystalle sollen nach Letzterem allerdings in der Niere Erwachsener „im Leben“ vorkommen. Näher erklärt oder beschrieben ist diese Erscheinung jedoch nicht. Dasselbe gilt von den Hämatoidinkrystallen, welche Virchow⁷⁾ in den Nierenepithelien Neugeborener gefunden hat. — Ferner kommen hier b) die Charcot-Leyden'schen Krystalle in Betracht. Die Frage ihrer intravitalen oder postmortalen Entstehung hat Lubarsch⁸⁾ eingehend behandelt gelegentlich des Auffindens derselben im Hoden. Nach seiner Ansicht ist es sicher, dass sie in der Milz und im Knochen-

1) Virchow's Archiv Bd. 143 Heft 2

2) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 41.

3) Lehrbuch der vergl. mikrosk. Anatomie. Leipzig 1896.

4) Normale Histologie. Berlin 1884. S. 106.

5) Virchow's Archiv Bd. 114 S. 394.

6) Virchow's Archiv Bd. 63 S. 447.

7) cf. Stadelmann, Der Icterus. Stuttgart 1891. S. 229.

8) Virchow's Archiv Bd. 145 S. 316.

mark postmortal entstehen, dass sie aber auch im Leben vorkommen könnten. Ganz ebenso sei es im Hoden, wo sie zweifellos auch im Leben schon vorhanden sein könnten. Sie liegen dort in den Epithelzellen, scheinen an ein gewisses normales Aussehen derselben gebunden und sollen sich gerade an nekrotischen Stellen nicht finden. Schliesslich nimmt Lubarsch selbst wieder an, dass es möglicherweise sich doch um einen agonalen Process handle, um dann in einem Nachtrag zu seiner Arbeit abermals die zweifellose intravitale Entstehung der Krystalle zu begründen. Offenbar betrachtet Lubarsch ebenfalls die Frage noch nicht als erledigt, und wir werden das pro oder contra sprechende Argument der Charcot-Leyden'schen Krystalle bis dahin entbehren müssen. — Wenn übrigens Hämatoidinkrystalle in der Umgebung alter Blutungen z. B. im Gehirn gefunden werden, wo sie ohne Zweifel vielleicht schon Jahre lang gelegen haben, so ist zu sagen, dass sie auch hier nicht in dem normalen, sondern in einem narbig und entzündlich veränderten Gewebe deponirt sind. — Die Gruppe III) bilden unsere Harnsäure-Krystalle, welche ausserhalb von Zellen und ohne deren Einwirkung aus den Körpersäften sich abscheiden. Dass dem so ist, beweisen die Herde in den Blutgefässen, auf den serösen Häuten u. s. w.

Schon durch diese Sonderstellung der Harnsäure-Krystalle ist ein directer Vergleich mit den übrigen Krystallgruppen ausgeschlossen. Aber auch ohnedies zeigen die letzteren keineswegs mit Sicherheit die Eigenschaft, in normalem Gewebe entstehen zu können. —

Damit wären die Befunde in den Organen unserer Versuchsthiere nach jeder Richtung hin beschrieben und gedeutet. Es bleibt aber noch die Erledigung der Cardinalfrage, ob wirklich, wie Ebstein annimmt, die in Lösung befindliche Harnsäure die Gewebse Nekrosen erzeugt oder ob ein Drittes wirksam ist, sowohl Nekrose wie Ablagerung hervorzurufen. Es bliebe auch die Annahme zu entscheiden, ob jede vorhandene Nekrose an sich zur Harnsäureabscheidung genügt oder ob diese selbst bei Anwesenheit von Nekrosen nur unter besonderen Bedingungen vorkommt.

Die vorstehenden Thierversuche mit ihren Ergebnissen ohne Weiteres auf die menschliche Gicht zu übertragen, geht allerdings nicht an; darum ist man aber doch vollauf berechtigt, die beiden Zustände in eine gewisse Parallele zu setzen. Wir haben daher ebenfalls auf thierexperimentellem Wege versucht, der Lösung dieser

wichtigen Frage nach dem Ursprung der Nekrosen näher zu kommen, und wir hoffen, dass es sich dann zeigen wird, ob die Harnsäure das wirksame Princip ist oder, wie Kolisch¹⁾ annimmt, die Xanthinbasen oder, wie Schmoll²⁾ glaubt, irgend welche andere N-haltige, im Körper retinirte Substanzen.

Wie bereits oben erwähnt, war die vorliegende Arbeit schon Ende vorigen Jahres vollendet. Da erschien im Mai dieses Jahres in dem Archiv f. d. ges. Physiologie Bd. 75 S. 310 eine Untersuchung von J. v. Kóssa über die Wirkung der Zuckerarten. Kóssa gibt als erste wahrnehmbare Erscheinungen Veränderungen am Kamm des Hahnes an und als zweite gichtische Ablagerungen. Ueber letztere sagt er wörtlich (S. 317 und 318):

„Die zweite interessante constante Erscheinung nach Vergiftung mit Rohrzucker und Dextrose bildet bei Vögeln die Entwicklung der sogenannten Geflügelgicht. Dieselbe besteht darin, dass in den gewundenen Canälen der Nieren deren Lumen vollkommen ausfüllende, aus harnsaurem Natrium bestehende blassgelbe, kugelige, eine radiäre Schichtung aufweisende Krystalle auftreten, welche manchmal statt der Kugelform Nadelform zeigen; es bildet sich ein wahrer Uratinfarct, welchem sich früher oder später Nierenentzündung hinzugesellt; das Epithel der Tubuli contorti ist körnig, arm an Kernen und färbt sich schlecht; stellenweise — wenn auch nicht in grosser Anzahl — werden auch die Glomeruli atrophisch, und es entwickelt sich ein Exsudat zwischen Kapsel und Glomerulus. Es entwickelt sich derselbe Zustand, welchen Ebstein bei Vögeln nach Darreichung chromsaurer Salze beobachtet hat, welcher übrigens — wenn auch in geringerem Maasse — durch die Oxalsäure und ihre Salze, Carbol, Aloin, Sublimat, Aceton und, aus älteren Beobachtungen zu schliessen, wahrscheinlich durch manche Pilze (*Ustilago maidis*) hervorgerufen wird, wie ich dies an anderer Stelle eingehend ausgeführt habe³⁾. Die Nekrose des Nierenepithels und die Verstopfung der Harncanälchen mit Uraten verursachen es, dass sich in einzelnen (!) Fällen an den serösen Membranen (an der Ober-

1) Wiener klin. Wochenschr. 1895 Nr. 45.

2) Centralbl. f. innere Medicin 1898 Nr. 42.

3) Diese Arbeit ist mir nur im Referat zugänglich.

fläche der Leber, am Peritoneum, Pericardium, Endocardium) in schon makroskopisch in die Augen springenden, leicht abstreifbaren Schichten Massen feiner, nadelförmiger Uratkristalle niederschlagen, ganz so wie nach Unterbindung der Ureteren.“

Wer diese vorstehende Schilderung Kóssa's, welche die Geflügelgicht charakterisiren soll, liest und sie mit der von Ebstein¹⁾ gegebenen vergleicht, die durch unsere Untersuchungen wieder vollkommen bestätigt ist, wird mir ohne Weiteres zugeben, dass dieselben doch erheblich von einander abweichen. Wo sind da die von Ebstein als constante Erscheinungen nachgewiesenen nekrotisirenden und nekrotischen Processe in den verschiedenen Organen wie z. B. der Leber, dem Herzen u. s. w.? Wo sind die in diesen Nekrosen stets zu findenden Uratablagerungen, die den Gichttherden des Menschen entsprechen? Und wo endlich die in der Umgebung der Herde sich sehr häufig findende und oft sehr starke reactive Entzündung und kleinzellige Infiltration? Von alle dem finden wir bei Kóssa nur die Bemerkung, dass sich in „einzelnen“ Fällen auf den serösen Häuten harnsaure Ablagerungen gefunden hätten. Das erinnert allerdings an Befunde, die Ebstein²⁾ sah, wenn er „die Dosis des chromsauren Kali zu stark bemass“. „Ein solcher Hahn ging nach zwei Injectionen des Chromsalzes von je 0,06 g binnen zwei Tagen zu Grunde. Es fanden sich bei ihm krystallisirte harnsaure Ablagerungen auf dem Peritoneum und dem Pericardium, die Ureteren waren leer, und nur an wenigen Stellen fanden sich in den Harncanälchen die typischen Harnkügelchen: dagegen fand sich eine diffuse, über den ganzen Nierencortex verbreitete Ernährungsstörung.“

Wenn Kóssa den von ihm geschilderten Befund als Uratinfarct der Vogelniere und ferner als Cardinalsymptom der Geflügelgicht neben diesen harnsauren Belägen der serösen Membranen bezeichnet, so ist das doch wohl kaum erlaubt. Jeder unbefangene Leser der oben gegebenen Schilderung Kóssa's über die Ausfüllung der gewundenen Harncanälchen mit Kugeluraten, manchmal auch mit Nadeln, wird in diesem Vorgang — abgesehen natürlich von den Nekrosen der Nierenepithelien — einen physiologisch vollkommen normalen Zustand erblicken, wie er z. B. auch von Schoppe³⁾

1) Die Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1882. S. 59 ff.

2) l. c. S. 71.

3) l. c. S. 22 ff.

genauer geschildert worden ist. Auffällig daran ist nur der Befund von Nadelformen statt Kugelformen, was aber Kóssa nicht weiter betont; ich komme unten noch einmal darauf zurück. Jedenfalls kann man auch aus den Nadeluratablagerungen keinen Infarct diagnosticiren. Wann will man überhaupt bei den Vögeln von einem harnsauren Niereninfarct reden, da doch bei ihnen alle Harnsäure in fester Form abgeschieden wird! So bleibt von den Cardinalsymptomen nur der Uratüberzug der serösen Membranen zu beachten, den Kóssa übrigens auch nur in zwei Fällen fand (S. 315).

Da Kóssa scheinbar die inneren Organe wie Leber und Herz u. s. w. nicht mikroskopisch auf Harnsäureablagerungen untersucht hat — wenigstens erwähnt er nichts davon —, so blieb doch die Möglichkeit, dass bei der acuten Vergiftung mit Zucker gleichwohl solche Nekrosen mit Ablagerungen vorhanden gewesen waren, wenn schon die Erfahrung Ebstein's und unsere eigene mit acuten Vergiftungen (S. 75 und 76) durch chromsaures Kali dies nicht wahrscheinlich machten. Ich wiederholte daher die Versuche in folgender Weise ¹⁾.

T a u b e I, circa 300 g schwer, erhält Nachmittags 3 g Rohrzucker in concentrirter wässriger Lösung unter die Haut gespritzt. Am anderen Morgen wird dieselbe todt in ihrem Käfig gefunden. Sectionsbefund: Makroskopisch wurde nichts Pathologisches beobachtet. — Die im Nachfolgenden erwähnten mikroskopischen Untersuchungen führte auf meine Bitte hin Herr Privatdocent Dr. Aschoff im hiesigen pathologischen Institut aus, wofür ich demselben auch an dieser Stelle nochmals bestens danke. —

Die mikroskopische Untersuchung ergab Folgendes: Sehr viel Urate in den Nieren und zwar ausschliesslich in den Harncanälchen. Auffallend wenig Sphärolithe, die Hauptmasse derselben besteht aus Nadeln, die büschelförmig angeordnet sind. Das Krystallisationscentrum derselben liegt stets im Lumen bzw. in der Achse des Canälchens. Die umliegenden Epithelien sind grösstentheils zerstört, sehen zerrissen aus. Die Kerne sind geschrumpft, zerbröckelt, fehlen zuweilen ganz. Im letzteren Falle liegen die Nadeln in einer mehr gleichförmigen, feinkörnigen, nekrotischen Masse. In den Blutgefässen nichts von Krystallen. Warum sich in diesem

1) Die ausführliche Schilderung der dabei auftretenden Intoxicationserscheinungen s. m. spätere Abhandlung üb. d. Giftwirkung d. Zuckers in d. Arch.

Falle Nadeln bildeten, wie in den von Kóssa geschilderten, vermag ich nicht zu sagen, da wir über die Bedingungen, unter denen die Urate das eine Mal als Kugeln und das andere Mal als Nadeln auftreten, noch zu wenig orientirt sind. Aehnliche Ablagerungen waren auch in der Niere des Hahnes *C* vorhanden (S. 76). Die Leber ist frei von Veränderungen. Nur findet sich sehr viel Pigment in den Blutgefässen.

Taube II, fast ebenso schwer, bekommt gleichzeitig 3 g Rohrzucker in concentrirter wässriger Lösung subcutan eingespritzt. Sie ist am folgenden Tage sehr hinfällig und stirbt in der darauf folgenden Nacht. Sectionsbefund: Makroskopisch ist auch hier nichts Abnormes zu sehen. Die mikroskopische Untersuchung ergibt im Gegensatz zu der bei der 1. Taube, dass die Nieren fast normal sind, es finden sich nur geringe Veränderungen an den Epithelien. Die geraden Harncanälchen sind mit Kugeluraten ausgefüllt, es finden sich aber keine Nadeln. In einzelnen Gefässen der Leber sieht man grüne, an Galle erinnernde grosse und kleine Tropfen. Sonst ist an der Leber ebenfalls nichts Besonderes zu bemerken.

Taube III erhält subcutan 3 g Kochsalz in concentrirter wässriger Lösung, sie stirbt nach einigen Stunden. Sectionsbefund: Weder die Niere noch die Leber zeigen Besonderheiten.

Taube IV bekommt subcutan 4 g Kochsalz in concentrirter wässriger Lösung. Sie stirbt nach wenigen Stunden. Sectionsbefund: Die Niere zeigt leichte Schrumpfung der Kerne an den Epithelien der gewundenen Harncanälchen, sonst keine gröberen Veränderungen. Man sieht keine Harnsäure in den Canälchen. Die Milz zeigt keine Besonderheiten. Die Leber ist hyperämisch. In den Zellen sieht man kleine Körnchen, deren Natur zur Zeit noch nicht klargestellt ist. An vereinzelt Stellen sind umschriebene Rundzellenanhäufungen zu bemerken. Aber nirgends finden sich Krystallablagerungen.

Hahn I. Dem Hahn werden 5 g Kochsalz ($= \frac{1}{4}\%$ seines Körpergewichtes) in concentrirter wässriger Lösung Nachmittags subcutan eingespritzt. Der Hahn stirbt in der Nacht darauf. Bei der Section zeigen sich die Nieren ohne Besonderheiten, es fehlt auch die Harnsäure. In den Gefässen der Leber liegen kleine und grosse mit Pikrinsäure gelb gefärbte hyaline Kugeln.

Auch makroskopisch wurde bei den Tauben III und IV und dem Hahn I nichts von Ablagerungen, besonders nicht auf den serösen Häuten, bemerkt.

Ich habe die Versuche mit Kochsalz hier nur kurz hinzugefügt, da ich dieselben zu einem anderen Zweck benutzen will; leider zeigt nur die Taube IV Nierenveränderungen in Folge der Vergiftung mit Kochsalz, wie ich sie bei Kaninchen beobachtete. Es war deshalb bei Taube III und Hahn I kaum eine Ablagerung von Harnsäure resp. harnsauren Salzen zu erwarten, denn die Vergiftung an sich kann doch nicht wohl zu solchen führen. Dafür ist aber keineswegs etwa die Kürze der Zeit, d. h. von dem Augenblick der Einspritzung bis zum Tode, verantwortlich zu machen; der Tod erfolgt auch bei der Vergiftung durch Kochsalz ebensowenig plötzlich wie bei der durch Zucker, sondern die Vergiftung zieht sich unter den verschiedensten krampfartigen Erscheinungen über mehrere Stunden hin. Nein, es kommt vielmehr desswegen bei den akuten Vergiftungen nicht zu einer Ablagerung von harnsauren Salzen, weil das Blut resp. die Gewebssäfte keinen Ueberschuss davon enthalten. — Die normal im Blute vorhandene Harnsäuremenge reicht hier ebensowenig aus, Ablagerungen zu erzeugen wie beim gichtischen Menschen. Daher hatte Garrod diesen Ueberschuss an Harnsäure schon gefordert, und er liess ihn durch eine allgemeine Retention in Folge mangelhafter Nierenthätigkeit entstehen; denselben Ueberschuss fordert auch Ebstein, nur dass er bei ihm durch locale Stauung entstehen soll. — Und nur der concentrirtere Gehalt der Gewebssäfte an harnsauren Salzen kann eine schädigende Wirkung auf das Protoplasma ausüben, wie ich das noch vor Kurzem¹⁾ zu beweisen versucht habe. Der Gehalt des Blutes an Harnsäure bei gesunden Vögeln ist aber nur gering. Schröder²⁾ fand im Blute von Gänsen und Hühnern bei eiweissarmer Nahrung höchstens 0,0072% $\overline{\text{Ur}}$ und selbst bei übermässiger Fleischnahrung doch nur 0,01%. Garrod vermisste sogar die Harnsäure im Blute gesunder Vögel vollkommen und führt die positiven Befunde auf Verunreinigung des Blutes oder auf Krankheit der Thiere zurück. Von diesen geringen Mengen — nehmen wir selbst 0,01% an — wird aber wohl Niemand eine deletäre Wirkung erwarten.

1) Festschrift f. Ebstein S. 133. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38 Heft 4—6.

2) Schreiber, Die Harnsäure S. 26. Enke, Stuttgart 1899.

Es ist der Ueberschuss an Harnsäure ein absolutes Erforderniss; wenn wir das festhalten, werden wir des Weiteren leicht verstehen, wesshalb auch die acuten Vergiftungen, selbst wenn sie mit schweren Nekrosen einhergehen wie bei der Taube I, nicht zu solchen von Ebstein und in der vorliegenden Arbeit wieder-geschilderten Ablagerungen führen können. Selbst die schwer geschädigte Niere ist immer noch im Stande, eine gewisse Menge von harnfähigen Stoffen auszuschcheiden, so finden wir auch bei der Taube I noch reichlich Harnsäure in den Harncanälchen. Aber sie wird nicht alles mehr ausscheiden können; ein wenn auch unter Umständen noch so kleiner Rest bleibt im Organismus zurück, und die Summation dieser Reste ergibt endlich den geforderten schädlichen Ueberschuss. Ich möchte diesen Vorgang vergleichen mit der Urämie. Die Urämie ist, abgesehen von den Fällen, wo ein totales Versiegen der Harnausscheidung zu ihren akuten Erscheinungen führt, eine chronische Vergiftung: es wird langsam immer mehr von den Stoffen, die das Bild derselben erzeugen, angehäuft, und endlich führt die Gesamtmenge derselben zum Tode. Es bedarf mit anderen Worten bei den akuterer Vergiftungen doch einer gewissen Zeit zur Ansammlung der zur Entstehung der Ablagerungen nöthigen Mengen. Daher erklärt sich dann, wesshalb auch Kóssa bei seinen Experimenten nur zwei Mal an typische Gichterscheinungen erinnernde Ablagerungen auf den serösen Häuten fand. Ich vermuthe, dass diese beiden Thiere etwas länger gelebt haben als meine Versuchsthiere, wie es ja bei dem S. 318 angeführten thatsächlich der Fall war. Dabei wird allerdings der von ihm durch die Zuckervergiftung bewirkte und beobachtete vermehrte Eiweisszerfall insofern begünstigend wirken, als er zu einer vermehrten Harnsäurebildung und infolgedessen zu einer schnelleren Erzielung des erforderlichen Ueberschusses führt. Natürlich wird diese Stauung der Harnsäure um so schneller und stärker vor sich gehen, je intensiver und diffuser die Nierenepithelien in ihrer Function geschädigt sind, d. h. je weniger sie im Stande sind Harnsäure abzuscheiden. Daher erklärt sich die Differenz in den Erfolgen bei der Chromsäurevergiftung: Bei dem auf Seite 34 erwähnten Hahn Ebstein's, der eine diffuse Epithelzerstörung zeigte, hatten sich schon nach 2 Tagen harnsaure Ablagerungen gebildet, während der Hahn J (S. 77), der keine Nierenveränderungen aufwies, auch frei von Ablagerungen war. Und bei Taube I wären

die harnsauren Ablagerungen wohl eingetreten, wenn der tödtliche Ausgang etwas länger hätte auf sich warten lassen.

Wie aber kommen gerade auf den serösen Häuten die ersten Ablagerungen zu Stande? Dass sie nicht postmortal sein können, wie Schröder¹⁾ meinte, ist meiner Meinung nach durch den Versuch Likhatscheff's²⁾ keineswegs widerlegt. Wenn einmal das Ausrystallisiren der Harnsäure beginnt, ist es auch in kurzer Zeit vollendet, woher sollen sich dann 24 Stunden nach dem Tode noch mehr Krystalle zeigen? Aber man kann sie sich gleichwohl auch intravital entstehend denken, und wenn Likhatscheff³⁾ meint, dass besondere Ortsverhältnisse für diese Ablagerungen zu beschuldigen sind, so stimme ich ihm vollkommen bei. Wenn einige Autoren die harnsauren Ablagerungen im Innern von lymphathischen Gefässen und andere sie in der Nähe von Blutgefässen, wie z. B. besonders Likhatscheff selbst, fanden, so macht das meines Erachtens nicht nur „die Annahme sehr wahrscheinlich, dass das Material für dieselben, d. h. die Ablagerungen, nicht an der Stelle ihrer Entwicklung gebildet wurde, sondern von anderen Stellen hinzugetragen wurde, und dass hier unter Einwirkung gewisser Bedingungen nur eine Ablagerung der Urate stattfand“, sondern sie lässt sich nur so erklären, denn die locale Bildung von Harnsäure in den serösen Häuten wird, wenn sie überhaupt bei den Vögeln vorkommt, nur minimal sein. — Sind nicht vielleicht die von Chrzonszczewski⁴⁾ beobachteten Zellen im Peritoneum, die kleine Ablagerungen enthielten, Phagocyten, wie sie His⁵⁾ schon nach 12 Stunden auftreten sah? — Ich stelle mir die Entstehung solcher Ablagerungen auf den serösen Häuten folgendermaassen vor: Das venöse System der Vögel mit kranken Nieren oder auch mit Ureterenunterbindung ist überladen mit harnsauren Salzen (s. u. S. 95) und consecutiv das ganze Gefässsystem. So gelangen aus den inneren Organen mit dem Blut auch harnsaure Salze in die serösen Häute und werden hier transsudirt; so erklärt sich der Befund der Ablagerungen in der Nähe der Blutgefässe. Hier bewirken in den serösen Flüssigkeiten mehrere Factoren das Ausfallen der Harnsäure, und zwar 1. der verlangsamte Blutstrom und 2. die stärkere

1) u. 2) Ziegler's Beiträge Bd. 20 S. 138.

3) S. 141.

4) Virchow's Archiv 1866 Bd. 35.

5) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 65 Heft 1 u. 2.

Concentration dieser Flüssigkeiten an Salzen u.s.w., die gewissermaassen die harnsauren Salze aussalzen. Ein Theil aber der in Lösung gebliebenen harnsauren Salze wird von den Lymphgefässen resorbirt und fällt aus den beiden eben angegebenen Ursachen erst in diesen aus, daher ist auch der Befund der erstgenannten Autoren erklärlich, und lassen sich so beide Angaben leicht vereinbaren. Selbstverständlich können ausser den beiden angeführten Ursachen noch andere beim Zustandekommen dieser Ablagerungen betheiligt sein, indessen scheinen mir diese die Hauptursachen zu sein; es wäre z. B. auch denkbar, dass hier ein stärkerer CO_2 -Gehalt in den serösen Höhlen mitwirkt. Dies schnelle Auskrystallisiren der harnsauren Salze macht auch die allerdings auffällige Thatsache unserem Verständniss klarer, dass die Harnsäure auf den serösen Häuten nicht ebenso gut Nekrosen erzeugt wie in den inneren Organen, was Likhatscheff betont. Freudweiler¹⁾ hat durch seine exacten Untersuchungen dargethan, dass die auskrystallisirte Harnsäure nicht als chemisches Gift wirken kann, sondern nur die in Lösung befindliche. Nun bedarf aber doch sicher auch die Harnsäure einer bestimmten Concentration wie jede andere Säure resp. giftige Substanz, um ihre Giftwirkung entfalten zu können. Dass aber diese Concentration bis zu der Zeit, wo die Ablagerungen auf den serösen Häuten auftreten, noch nicht erreicht ist, beweist die Thatsache, dass sich in den von Kóssa erwähnten Fällen ebensowenig Ablagerungen in anderen Organen, besonders in der Leber, fanden wie in den von Ebstein berichteten. Ich meine also, der Umstand, dass diese Ablagerungen schon früher aufzufinden sind, ehe die giftige Concentration erreicht ist, lässt sich durch die Ortsverhältnisse, die sich an keiner Stelle des Vogelorganismus so wiederfinden als gerade auf den serösen Häuten und besonders in der Nähe der Hauptbildungsstätte der Harnsäure bei den Vögeln, in der Nähe der Leber, leicht erklären.

Das führt mich zu einem weiteren Punkt. Wenn Likhatscheff²⁾ selbst zu der Ansicht gelangt, dass die sauren Urate da am frühesten ausfallen, wo sich die meiste Harnsäure bildet, so ist es mir unklar, warum er diese Erklärung nicht besonders für die Entstehung der gichtischen Herde in den inneren Organen der Vögel

1) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 63 Heft 3 u. 4.

2) l. c. S. 140.

anwendet, und dies nicht für den Parallelismus dieser künstlich erzeugten Gicht und der menschlichen gelten lässt.

Wenn Likhatscheff¹⁾ behauptet, dass ein sehr charakteristischer Unterschied zwischen dieser künstlichen Thiergicht und der menschlichen Gicht in der Localisation der Ablagerungen bestände, indem die Herde sich bei dem Menschen vorzugsweise in der Gegend der kleinen blutarmen Gelenke fänden, während sie bei den Thieren mit unterdrückter Nierenthätigkeit ihre Prädilectionsstellen in den inneren blutreichsten Organen, besonders in der Leber, hätten, so ist das ohne Weiteres zuzugeben. Indessen darauf kam es ja aber auch für Ebstein gar nicht an. Bezüglich der verwandtschaftlichen Beziehungen beider Processe stellte Ebstein²⁾ folgende drei Postulate auf: 1. Ablagerungen von harnsauren Salzen in den Geweben und Organen der Versuchsthiere zu erzeugen, die 2. mit Gewebstekrosen verbunden waren und 3. in ihrer Umgebung als Folgeerscheinung eine mehr oder weniger ausgedehnte reactive Entzündung zeigten. Und wenn nun Ebstein³⁾ am Schlusse seiner Versuche sagt, dass es ihm gelungen sei, experimentell bei Hähnen einen Process zu erzeugen, welcher in anatomischer Beziehung als gleichwertig mit dem bei der Arthritis uratica des Menschen erachtet werden muss, so kann er damit nur die local-anatomischen Erscheinungen der einzelnen Herde meinen, wie aus den nachfolgenden Sätzen hervorgeht. In Bezug darauf gibt ja selbst Likhatscheff⁴⁾ einen gewissen Parallelismus zu. Wer aber wird ihm beistimmen, wenn er aus dem Unterschied in der Localisation der beiden Processe schliesst, dass man in keiner Weise berechtigt sei, sie zu identificiren und „dass das Wesen der Gicht nicht in der Retention der Harnsäure liege, was als eine weitere Widerlegung der von der Zeit Garrod's her so verbreiteten Retentionstheorie der Gicht erscheine“.

Es wäre meines Erachtens zweckmässiger gewesen, ehe man solche Schlüsse zieht, sich einmal die Frage vorzulegen, wie kommt dieser Unterschied in der Localisation zu Stande? Die Erklärung ist sehr einfach. Beim Menschen wird sicher ein bei Weitem grösserer Theil der Harnsäure in den Muskeln und in dem Knochen-

1) l. c. S. 132.

2) l. c. S. 59.

3) l. c. S. 71.

4) l. c. S. 133.

mark der Extremitäten gebildet als in den inneren Organen. Bei den Vögeln dagegen haben wir umgekehrt die Hauptbildungsstätte der Harnsäure in den inneren Organen und vorzugsweise in der Leber zu suchen, enthält doch die Leber dieser Thiere 6—14 $\frac{1}{2}$ $\frac{0}{10}$ Harnsäure mehr als das Blut¹⁾. Dann haben uns doch vor Allem die Versuche von Minkowski²⁾ gezeigt, dass die Vögel die Harnsäure in der Leber bilden, während das beim Menschen sicher nicht zutrifft, wie das von Horbaczewski³⁾ erwiesen worden ist. Hat nun Likhatscheff zugegeben, dass sich da die meisten Harnsäureablagerungen finden müssten, wo sich die meiste Harnsäure bilde, so müssen wir folgerichtig schliessen: dass beim Menschen die Ablagerungen sich an den Extremitäten zeigen müssen, bei den Vögeln aber in den inneren Organen, besonders in der Leber. Damit fällt also die von Likhatscheff betonte Differenz zwischen den beiden Processen und damit sein Einspruch gegen die Garrod'sche Theorie. — Wenn ich letztere nicht für richtig halte, so geschieht das nicht aus dem von Likhatscheff angeführten Grunde — der würde nach dem eben Gesagten jetzt eher für dieselbe zu verwenden sein —, sondern desswegen, weil ich die geforderte mangelnde Function der Nieren bei Gichtikern nicht für erwiesen halte; ich verweise dabei auf die kürzlich erschienene Dissertation des Herrn ten Cate⁴⁾.

Aber die vorzugsweise Bildung der Leberherde hat noch einen zweiten Grund. Herrn Dr. Aschoff gelang es, an Serienschnitten nachzuweisen, dass 1. sich in den Nierenvenen zum Theil sehr reichliche Ablagerungen von Nadeluraten finden, wie sie auch Herr Dr. Zaudy beobachtete (S. 79), und 2., dass sich sowohl die Nieren wie auch die Leberherde stets an eine Vene anschliessen. Dieser Befund verdient meiner Meinung nach eine besondere Beachtung: er und die von Likhatscheff verschiedentlich beobachtete Erweiterung der Capillaren⁵⁾ geben uns den Schlüssel zu einer weiteren Erklärung für die Entstehung der Leberherde, und zwar in folgender Weise: Die in den inneren Organen der Thiere gebildete Harnsäure gelangt

1) Harnsäure S. 26.

2) Ebenda S. 90.

3) Ebenda S. 91.

4) Beiträge zur Gicht. Dissert. Göttingen 1899.

5) l. c. S. 128 z. B.

mit dem arteriellen Blute zu den gewundenen Canälchen. Ist das Epithel derselben noch leistungsfähig, so scheidet es dieselbe in die Canälchen ab; da sie aber nun durch die unterbundenen Ureteren nicht nach Aussen gelangen kann, so bleibt sie dort zunächst liegen und wird von da wieder resorbirt und durch die Venen fortgeführt, daher der Befund von reichlichen Nadeluraten in den Nierenvenen; damit stimmt auch weiter die Thatsache, dass Likhatscheff in der Niere, deren Ureter früher unterbunden wurde als der der anderen, keine Harnsäure in den Canälchen fand. Wenn aber das Epithel functionsunfähig ist, so nimmt es die Harnsäure gar nicht erst aus dem Blute auf, sondern dieselbe muss dann sofort durch die Venen weiter befördert werden. Dadurch entsteht natürlich eine erhebliche Circulationsstörung, die sehr wohl die Erweiterung der Capillaren zu erklären vermag. Und bei dem engen Connex, den die Nierenvenen mit denen der Leber bei den Vögeln haben, ist der Zutritt des mit Harnsäure stark geschwängerten Nierenblutes zu der Leber sehr leicht, besonders in Folge der Circulationsstörungen. — Bekanntlich besteht bei den Vögeln ein Pfortadernierenkreislauf und ein Pfortaderleberkreislauf. Beide aber anastomosiren mit einander und zwar durch die Vena Jacobsonii¹⁾. — So bekommt zunächst die Leber die meiste Harnsäure, und da sie ausserdem selbst noch solche bildet, darf es nicht Wunder nehmen, wenn sich in ihr die meisten Ablagerungen finden. — Es wäre aber verkehrt, wollte man hier nun umgekehrt schliessen: weil sich bei der menschlichen Gicht keine Ablagerungen in den der Niere benachbarten Organen, insbesondere in der Leber finden, ist die Garrod'sche Theorie falsch.

Ich kann mir ferner auf diese Weise sehr wohl erklären, dass dadurch die von Likhatscheff angeblich im gesunden Gewebe gefundenen Herde entstehen können, von denen übrigens Likhatscheff selbst gelegentlich (S. 132) äussert, dass sie vielleicht nur Randpartieen eines Nekroseherdes gewesen seien. Jedenfalls können diese Herde erst der Agonie ihre Bildung verdanken, denn sonst müssten wir in ihrer Umgebung eine reactive Entzündung finden, die sich nach Freudweiler schon in wenigen Stunden zeigt. Besonders aber glaube ich nach unseren Untersuchungen annehmen zu müssen, dass die Herde ohne Urate, die Likhatscheff

1) S. a. Stern, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 19 S. 46.

gesehen haben will, nur Theile eines grösseren Nekroseherdes gewesen sind; um darüber ein Urtheil zu bekommen, hätte es der Serienschritte bedurft. Abgesehen von den eben erwähnten Herden im gesunden Gewebe ist nach unseren Erfahrungen die Ablagerung nur an eine Nekrose geknüpft, und umgekehrt, wo sich eine Nekrose findet, besteht auch eine Ablagerung; beide sind von einander nie zu trennen. Wenn Likhatscheff nun sagt, dass das Eindringen von Nadeln ins gesunde Gewebe gegen Ebstein spräche, so dürfte das auf einem Irrthum beruhen. Likhatscheff drückt sich, beiläufig bemerkt, sehr vorsichtig aus: „in die Gewebe, die ein durchaus normales Aussehen zeigen und daher nicht für nekrotisirt gelten können“, denn bewusst oder unbewusst geräth er später mit sich selbst in gewissen Widerspruch, indem er schreibt: „dass das Epithel der Harncanälchen, trotz seines äusserlich normalen Aussehens, vielleicht doch erkrankt war und nicht normal functionirte“; kann dann das normale Aussehen des Lebergewebes in der Umgebung der Herde nicht ebenso eine Erkrankung der Zellen dort zulassen, wenn dieselben auch nicht gerade nekrotisirt sind? Zur Nekrosebildung gehört eine gewisse Concentration, wie sie Likhatscheff auch für seine schädigende Substanz annimmt. Dieselbe — also hier die Harnsäure — wird im Centrum, wohin sie durch die Venen gelangt, am intensivsten wirken; von da wird sie durch die Diffusion der Säfte in die Umgebung gelangen und hier, weil nicht mehr so concentrirt, auch nicht mehr die gleiche schädliche Wirkung ausüben. Und meines Erachtens erklärt eben diese Diffusion auch das, was Likhatscheff für unbegreiflich hält, dass man nämlich in ein und demselben Herde Stellen mit stark verändertem Gewebe ohne Ablagerungen trifft. Die Diffusion führte die Urate fort aus der Nekrose, ehe es zum Ausfall kommen konnte, und ferner ist dabei zu bedenken, dass die Krystallisation eines Körpers sich sehr wohl auf einen kleineren Raum beschränken kann als seine Lösung. Glaubt endlich Likhatscheff wirklich, dass es sich eine Zelle, ohne darauf zu reagieren, gefallen lassen würde, von einer Krystallnadel durchstoichen zu werden? dass ohne Reaction in der Umgebung eine Nadel eine Gefässwand durchspiesen kann, wie er das gesehen haben will? Doch darüber ist oben schon abgehandelt (S. 81). Hier will ich nur hinzufügen, dass Herr Dr. Aschoff, was Likhatscheff nicht beobachtet hat, in der Umgebung der in den Gefässlumen liegenden Krystalle degenerirte Blutkörperchen fand, wohl hat aber Likhatscheff sie an

anderen Stellen beobachtet. Wenn nun Likhatscheff aus seinem negativen Befunde schloss, dass die Harnsäure kein Gift sei — denn darauf kommt es ihm besonders an —, so darf ich wohl aus diesem positiven mit grösserem Recht einen Beweis für ihre Giftwirkung ableiten, denn Likhatscheff gibt ja selbst den Grund an, weshalb man von vornherein auch keine Nekrosen zu erwarten braucht: „weil sich das die Nadeln umgebende Medium stets erneuert“. Diese Krystallablagerungen sind scharf zu trennen von den auf S. 79 erwähnten. Jene sind postmortal, diese aber intra vitam entstanden, daher finden sich hier auch Thrombenbildungen in der Umgebung. Likhatscheff sträubt sich gegen die Giftwirkung der Harnsäure. Ich möchte dagegen auf die bereits oben citirten Resultate von Freudweiler hinweisen. Aus denselben ergibt sich in klarer Weise, dass die Harnsäure eine specifisch-chemische Wirkung ausübt. Und ferner bemerkte auch Pfeiffer¹⁾ bei seinen Injectionen von Uraten in das Unterhautzellgewebe nach 12—18 Stunden eine entzündliche Reaction; dieselbe kann doch auch nur durch chemische Wirkung entstanden sein. Ferner scheint mir auch das noch für eine Giftwirkung der gelösten Urate zu sprechen, dass man bei den akuten Gichtanfällen durchaus nicht immer Ablagerungen von Harnsäure in den Gelenken gefunden hat; His²⁾ betont dies, indem er darauf hinweist, dass Pfeiffer auf Grund dieser Thatsache die Meinung habe vertheidigen können, der akute Gichtanfall sei durch Resorption von Harnsäuremengen entstanden, die dort vor dem Anfall abgelagert worden sei. Und Magnus-Levy³⁾ konnte in den durch Punktion gewonnenen Flüssigkeiten von Ergüssen bei akuter Gicht wohl Harnsäure nachweisen, aber nie krystallinische Ablagerungen. So halten wir mit Kraus und Honigmann⁴⁾ die Harnsäure nach wie vor für ein Gift. Daran ändern auch die Auseinandersetzungen Luff's⁵⁾ nichts. Im Uebrigen gilt das, was ich betreffs der Localisation gegen Likhatscheff angeführt, auch gegen den Einwand Luff's (l. c. S. 10).

Likhatscheff und Luff stützen sich bezüglich der chemischen Verbindung der Harnsäure auf die Roberts'schen Untersuchungen

1) Verh. d. Congr. f. inn. Medic. 1889, S. 185.

2) l. c. S. 181.

3) Verh. d. XVI. Congr. f. inn. Medicin 1898.

4) Lubarsch und Ostertag 1895 S. 629.

5) Die Gicht, deutsch von Wichmann. Berlin 1900.

und führen die Ergebnisse derselben gegen Ebstein ins Feld, vergessen aber dabei, dass dieselben bisher noch nicht als erwiesen angesehen werden dürfen.

Gegen die Annahme eines bestimmten Stoffes, der die Nekrosen erzeugen soll, wie Likhatscheff meint, sprechen ebenso wie gegen die ähnliche Theorie von Noorden's die einwandfreien Befunde von His¹⁾, welche dieser kürzlich publicirte. So führt uns auch diese Arbeit wieder darauf zurück, dass die Harnsäure eine bestimmte Rolle in der Pathologie der Gicht spielt und dass vorläufig nirgends ein zwingender Grund vorliegt, von der von Ebstein inauguirten Theorie abzuweichen. Es bestärken uns sogar die Ergebnisse der Versuche von Likhatscheff, Freudweiler und His in der Meinung, dass die Ebstein'sche Theorie zur Zeit die am besten begründete ist. —

Herrn Geh.-Rath Ebstein gestatten wir uns für sein allzeit reges Interesse an dem Fortgang unserer Versuche auch an dieser Stelle bestens zu danken.

1) l. c. S. 179.
