

dagewesenen venerischen Localübeln wäre die Krankheit dadurch entschieden getrennt, und den übrigen, den ganzen Organismus ergreifenden, unmittelbar ansteckenden Infectionskrankheiten an die Seite gestellt. Einen Wahrscheinlichkeitsbeweis mehr für ein solches Verhalten derselben liefern die im Obigen mitgetheilten Schriftstücke.

XVII.

Zur Casuistik und Theorie der oxalsauren Concrementbildungen.

Von Dr. Max Seligsohn, pract. Arzt in Berlin.

Da ich in der mir zugänglich gewordenen Literatur genauere Mittheilungen über den Verlauf der Nephrolithiasis bei Kindern vermisste, so nehme ich Veranlassung zur Veröffentlichung eines derartigen im Jahre 1869 von mir beobachteten Krankheitsfalles, den ich in der hiesigen medicinischen Gesellschaft (in der Sitzung vom 30. April 1873) vorgetragen habe.

Die sich daran knüpfenden theoretischen Betrachtungen stehen im Zusammenhang mit Versuchen, deren Ergebniss ich im Centralblatt der med. Wissenschaften No. 22, 27, 28 und 33 1873 mitgetheilt habe.

Agnes Stief, 7 Jahre alt, erkrankte in der Nacht vom 21. zum 22. März nach vorherigem vollkommenem Wohlbefinden mit heftigem Erbrechen, Frostanfall und Klagen über Beschwerden beim Athemholen, welche ihr die Rückenlage unmöglich machten. In derselben Nacht erfolgte ohne Schmerzensäusserung zweimal eine reichliche Urinenteerung. Als ich die Kleine am Vormittag des 22. sah, fand ich sehr heftige febrile Symptome vor. Ueber 120 Pulse. Hauttemperatur dem Gefühl nach sehr erhöht. Sie klagt über Schlingbeschwerden und Schmerzen beim Athemholen, während die Eltern die Besorgniß äussern, dass eine Lungenentzündung im Anzuge sei.

Die Untersuchung der Brustorgane ergab durchaus normale Verhältnisse; überall reines, deutlich vesiculäres Athmungsgeräusch. Herzton rein. Zunge zeigt leichten Belag. Die Inspection der Mundhöhle ergab ausser leichter Röthung des Pharynx keinerlei von der Norm abweichende Verhältnisse, Lymphdrüsen am Unterkiefer nicht geschwollen. Die Berührung der rechten Nierengegend etwas schmerhaft, die

der linken unempfindlich. Der noch vorhandene Urin klar und von hellgelber Farbe. Die Kleine wählt seit der Nacht meist die rechte Seitenlage, da sie sich in dieser am freiesten von Schmerzen fühlt.

Am Morgen des 23. März hatte sich das Krankheitsbild wenig verändert. Fortbestehendes Fieber. Die Patientin hat nach Angabe der Eltern die rechte Seitenlage innegehalten und nicht über Atemnot geklagt. Auch hat sie in der Nacht einige Stunden geschlafen.

Urinentleerung reichlich und schmerzlos. Einmal ist am Abend vorher Nasenbluten eingetreten. Berührung der rechten Renalgegend empfindlich. Die Hals-schmerzen haben nachgelassen.

Am 24. März Vormittags trat während meiner Anwesenheit sehr heftiges Nasenbluten ein, das durch Anwendung kalter Fomente und Einschlüfen von Essigwasser sistirt wurde. Die rechte Nierengegend auf Berührung äusserst empfindlich, so dass die Kleine während dieses Acts emporschneilt und in heftiges Schluchzen gerath.

Ordination: wegen der häufigen Epistaxis innerlich Acid. phosphoricum; ausserdem Cataplasmen auf die Renalgegend.

Der mir zur Untersuchung geschickte Urin von schwach saurer Reaction, hell-gelber Farbe, dabei leicht getrübt. Beim Kochen zeigt sich derselbe stark albumenhaltig. Mikroskopisch liessen sich zahlreiche Schleimkörperchen, Platten- und ver-einzelte Cylinderzellen nachweisen.

Am 25. März bestehen die febrilen Symptome fort; dabei geringe Schmerzhaf-tigkeit der rechten Nierengegend. Urin reichlich, noch stark eiweisshaltig.

Von dem weiteren Krankheitsverlauf für die Zeit vom 26. bis 31. März ist nur zu bemerken, dass unter Abnahme des Fiebers das Allgemeinbefinden der kleinen Patientin sich sichtlich besserte. Mit der Abnahme der Empfindlichkeit der rechten Nierengegend zeigte sich gleichzeitig starke Verringerung des Eiweissgehalts im Harn.

Der Urin, zuletzt klar und von hellgelber Farbe, zeigte beim Kochen nur eine geringe weissliche Trübung, die im Anfang von etwas schleimiger, fadenziehender Beschaffenheit war und erst nach längerem Kochen flockig coagulirte. Die von Anfang ordinire reizlose, insbesondere Milchdiät, wurde während der ganzen Krankheitsdauer streng innegehalten. Der Appetit war zuletzt besser geworden. — Wegen der in den letzten Tagen etwas verringerten Diurese wurde eine Solut. von Liq. Kali acet. (8,00) 120,00 verabreicht.

Am Nachmittag des 31. März zeigte mir die Mutter an, dass das Kind seit Vormittag wiederholten, schmerzhaften Drang zum Urinlassen gehabt habe, jedoch auch nach längeren Versuchen nicht im Stande gewesen sei: einen Tropfen zu entleeren. Dabei bestehen Klagen über heftige Leibscherzen.

Als ich am Abend des 31. März das Kind sah, hatten die erwähnten Erscheinungen sich nicht geändert.

Die Kleine, mit nach vorn übergebeugtem Oberkörper im Bette sitzend, zeigte einen sehr ängstlichen Gesichtsausdruck und klagte über heftige Leibscherzen. — Die Nierengegend beiderseits auf Druck vollkommen unempfindlich, dagegen die Blasengegend bei Berührung sehr schmerhaft. Der Puls klein und sehr frequent. Da die bei der erwähnten Empfindlichkeit nur mit grosser Vorsicht ausführbare Percussion der Blase eine Anfüllung derselben ergab, liess ich einen nochmaligen

Versuch anstellen, um das Kind zum Urinlassen zu nöthigen. — Unter Schmerzensäusserungen sträubte es sich dagegen und vermochte auch nach längerem Sitzen auf dem Topf (wobei der schmerzhafte Harndrang sich steigerte) nur wenige Tropfen zu entleeren.

Ordination: ein warmes Bad, Cataplasmen auf die Blasengegend, innerlich Pulvis Doweri.

Am 1. April Morgens, als ich die Patientin wieder sah, theilte mir die Mutter mit, dass sie bei den beschränkten Verhältnissen das Bad nicht habe anrichten können. Das Kind habe die Nacht unruhig verbracht und keinen Urin gelassen. Erst gegen Morgen sei starker Schweiß und Schlaf eingetreten und während des letzteren eine reiche Harnentleerung. Ein nochmaliger Versuch, den ich anstellen liess, um eine Urinentleerung zu erzielen, verursachte dem Kinde Anfangs schmerzhaften Drang, nach wenigen Minuten erfolgte jedoch die Entleerung einer ziemlich beträchtlichen Menge trüben Urins von alkalischer Reaction.

Ordination: Fortsetzung der Cataplasmen, des Pulvis Doweri und — da die Mutter bei den dürftigen Verhältnissen sich ausser Stande erklärte: ein Vollbad zu beschaffen, die Anwendung eines warmen Sitzbades.

Status am 2. April. Das Kind hat in den letzten 24 Stunden keinen Tropfen Urin entleert. Bei dem jedesmaligen Versuch klagt es darüber, dass sich ein Hinderniss entgegenstelle; die Schmerzensäusserungen dabei noch grösser, als bisher. Da aus Missverständniss statt des angeordneten Sitzbades ein Dampfbad gegeben war, so ordnete ich die sofortige Anwendung eines warmen Chamillensitzbades an. — Innerlich Pulvis Doweri; außerdem fortgesetzte Anwendung der Cataplasmen.

Am Morgen des 3. April theilt mir die Mutter mit, dass das Kind sich in dem $\frac{1}{2}$ stündigen Sitzbade sehr behaglich gefühlt und bald darin reichlich Urin entleert habe. Es sei darauf, nachdem es warm eingewickelt worden war, in tiefen Schlaf gesunken. Als die Mutter kurz nach Beendigung desselben (nach $\frac{3}{4}$ Stunden) in das Zimmer trat, wurden ihr von der kleinen Patientin zwei Steinchen verabreicht, welche, während des Schlafs entleert, in der Unterlage sich fanden. Der mir mitgebrachte am Morgen ohne Beschwerde gelassene Urin zeigte die für Blasenkatarrh charakteristischen Eigenthümlichkeiten: schwach alkalische Reaction, nach dem Ausäuern mit Essigsäure beim Kochen starke Albumenfällung. **Mikroskopisch:** Schleim und Eiterkörperchen, Plattenepithel und vereinzelte Krystalle (Sargdeckelform) von phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia.

Unter dem täglichen Fortgebrauch der Sitzbäder, sowie der Cataplasmen, schritt die Besserung rapide vorwärts. Zur Erzielung ruhigen Schlafs wurden Abends 2 Gran Pulvis Doweri verabfolgt.

Die Diurese wurde reichlich, der Urin verlor seine Alkalescenz und Albumengehalt. — Guter Appetit stellte sich ein, alle anderen Functionen blieben geregelt. Das gute Allgemeinbefinden des Kindes ist seit jener Zeit nicht gestört worden; auch die wiederholt seit jener Zeit ausgeführte Untersuchung des Urins. (die letzte am 7. April 1873) hat normale Beschaffenheit desselben ergeben.

Analyse der Concremente.

Die entleerten Concremente zeigten die für Maulbeersteine (cf. Rosenstein, Pathol. der Nierenkrankh. 1870. S. 429) charakteristischen Eigenthümlichkeiten.

Beide kreisrund mit scheibenförmiger Abplattung; ihr Durchmesser beträgt $\frac{3}{4}$ Cm., ihre Dicke $\frac{1}{2}$ Cm. Die Oberfläche rauh durch dicht an einander gelagerte spießige Hervorragungen. Von den physikalischen Eigenschaften ist die ausserordentliche Härte noch bemerkenswerth, welche eine Spaltung mit dem Messer, nach der Richtung des Dickendurchmessers, sehr schwierig macht. An der Oberfläche von gleichmässig hellbrauner Färbung zeigen sie auf der Durchschnittsfläche Nüancierungen in derselben, die mit der Anordnung concentrischer Schichtungen im Zusammenhang stehen. Zum Zweck der qualitativen chemischen Analyse (cf. Hoppe, Anleitung zur pathol.-chem. Analyse. 1858. S. 269) wurde das eine Concrement im Achatmörser fein gepulvert, darauf mit kochendem Wasser längere Zeit digerirt. Der heisse, wässrige Auszug zeigte sich ohne Reaction auf Lackmuspapier. Nach Zusatz von Salzsäure zu dem auf ein kleines Volumen (auf dem Wasserbade) eingengten Auszug schieden sich Krystalle ab, welche sich durch ihr mikroskopisches Verhalten und durch die Murexidreaction als Harnsäure erwiesen. Der ungelöste Rückstand wurde mit Salzsäure behandelt; hierbei entstand kein Aufbrausen (Abwesenheit von Kohlensäure). Nur eine Spur (Kieselsäure) blieb ungelöst zurück. Die Lösung wurde mit Ammoniak im Ueberschuss versetzt, der hierdurch entstehende reichliche Niederschlag mit ammoniakhaltigem Wasser ausgewaschen. — In einem Theil des Filtrats wurde durch Zusatz von phosphorsaurem Natron kein Niederschlag erzeugt (Abwesenheit von Magnesia). Die übrige Lösung auf dem Wasserbade eingedampft und auf Cystin geprüft (es erfolgte keine Ausscheidung der charakteristischen Krystalle). Der durch Ammoniak erzeugte Niederschlag wurde mit Essigsäure behandelt und der dabei ungelöst bleibende Rückstand durch Glühen als oxalsaurer Kalk erkannt (schwärzt sich beim Glühen, wird dann wieder weiss und löst sich unter Aufbrausen in Essigsäure; aus dieser Lösung wird durch oxalsaures Ammoniak der in den Concrementen an Oxalsäure gebundene Kalk gefällt). Der in Essigsäure lösliche Theil des Niederschlags wurde mit oxalsaurem Ammoniak behandelt; dabei erfolgte eine geringe Fällung des an Phosphorsäure gebundenen Kalks. Durch Zusatz von Ammoniak zum Filtrat erfolgte eine geringe Ausscheidung der in den Concrementen enthaltenen phosphorsauren Ammoniak-Magnesia. Durch Zusatz von Chlorammonium und Magnesialösung zu der von diesem Niederschlage abfiltrirten Flüssigkeit wurde die in den Concrementen an Kalk gebundene Phosphorsäure gefällt.

Resultat der Analyse.

- 1) Hauptbestandtheil der Concremente: oxalsaurer Kalk.
Demnächst enthalten dieselben
- 2) phosphorsauren Kalk,
- 3) geringe Mengen von Harnsäure,
- 4) Spuren von phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia,
- 5) Spuren von Kieselsäure.

Ein kleiner Theil der gepulverten Substanz wurde zur Prüfung auf Xanthin verwandt; die Reaction mit unterchlorigsaurem Natron ergab ein negatives Resultat.

Es handelte sich nun darum, festzustellen, wie die oben erwähnten Bestandtheile in den einzelnen Schichten (Rinden- und Kernschicht) vertheilt sind; zu diesem Zwecke wurde das zweite Concrement verwandt.

Mit dem Messer wurde ein Theil der peripherischen Schicht (aus den erwähnten dornigen Fortsätzen gebildet) abgeschabt und im Achatmörser gepulvert. Die nach der oben erwähnten Methode ausgeführte Analyse ergab wiederum als überwiegenden Hauptbestandtheil oxalsäuren Kalk, demnächst geringe Mengen von phosphorsaurem Kalk und phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia, sowie Spuren von Harnsäure und barnsäurem Ammoniak. Letztere wurden im heissen wässerigen Auszuge mikroskopisch durch die Krystallform (kleine rhombische Prismen — sowie an einander gereihte Kugeln) erkannt. Dasselbe Resultat ergab die Analyse einer dem Centrum näher liegenden Schicht, welche sich schalenförmig löslöste — nur mit dem Unterschied, dass hier die phosphorsaure Ammoniak-Magnesia fehlte. Es wurde nun der etwas hellere Kern von der durch die Richtung des Dicke durchmessers gelegten Fläche aus mit dem Messer ausgelöst und ein Theil davon zuerst mikroskopisch geprüft. Hierbei bemerkte man lange prismatische Säulen neben dünnen langen und zugespitzten Nadelkrystallen, welche büschelförmig an einander gereiht waren, außerdem rhombische Prismen von Wetzsteinform, — also jene Formen der Harnsäure, wie sie bei langsamer Ausscheidung sich bilden (conf. die Abbildungen in Kühne's physiologischer Chemie. 1868. S. 487). Der heisse, wässerige Auszug der feingepulverten Substanz wurde im Wasserbade auf ein kleines Volumen eingedampft. Nach Zusatz von Salzsäure und längerem Stehenlassen schied sich ein feines kry stallinisches Pulver ab (Harnsäure in der charakteristischen Form grosser Wetzsteinkristalle).

Der in Wasser unlösliche Theil enthielt neben dem Hauptbestandtheil — oxalsäurem Kalk — nur Spuren von phosphorsaurem Kalk; phosphorsaure Ammoniak-Magnesia fehlte ganz. Bemerkenswerth ist noch, dass eine Spur des Kerns in prachtvoller Weise die Morexidreaction zeigte, während die etwa fünffache Menge aus der Rindenschicht dieselbe nicht ergab. Da der phosphorsaure Kalk im Ganzen nur in geringer Menge und die phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia nur in der Rindenschicht gefunden wurde (eine Beimengung, die durch das längere Verweilen des Concrements in der Blase genügend erklärt ist), während die Harnsäure in der Schale nur spurenweise, concentrirter im Kern sich vorfindet, so ist die schichtweise Zusammensetzung im Wesentlichen derart anzufassen, dass die Rinde aus oxalsäurem Kalk mit Beimengung von phosphorsaurem Kalk gebildet ist, während der Kern als überwiegenden Bestandtheil Harnsäure enthält.

Diese Art der Zusammensetzung ist nach Ph. v. Walther (Graefe u. Walther, Journal für Chirurgie Bd. I.) die häufigste. Nach ihm (l. c. S. 209) erscheint der oxalsäure Kalk nur selten im Kern der Steine und hier niemals für sich, sondern immer mit Harnsäure verbunden, während in den mittleren Schichten der oxalsäure Kalk am häufigsten mit phosphorsauren Salzen gemengt ist. Der oxalsäure Kalk für sich allein ist nach Ph. v. Walther (l. c. S. 211) ebensowenig im Stande einen Steinernen zu bilden, als der neutrale phosphorsaure Kalk; beide bedürfen dazu der Ver-

einigung mit der Harnsäure, welcher der von Scheele beigelegte Name „Steinsäure“ mit Recht gebühre¹⁾.

Die Deutung des Symptomencomplexes in dem von mir beobachteten Krankheitsfall unterliegt keinen Schwierigkeiten. Es handelte sich im ganzen Verlauf der Krankheit um Einklemmungserscheinungen:

- 1) in den Ureteren,
- 2) in der Urethra,

wobei ad 2) bemerkenswerth, dass die Steine nach kurzen Intervallen, während welcher die Urinentleerung möglich war, von Neuem die Einklemmungserscheinungen veranlassten. Vielleicht liegt der Grund dieser Erscheinung in der schmalen, langgestreckten, fast wurstförmigen Form der Blase bei Kindern (conf. Vidal-

¹⁾ Da die Beimengung von phosphorsaurem Kalk nach dem Resultat der Analyse eine so geringe ist, so glaube ich darauf aufmerksam machen zu müssen, dass die oxalsauren Salze, wenn sie aus Lösungen sich niederschlagen, die Neigung haben: kleine Mengen anderer gelöster Verbindungen mit niederzurreissen. So war es Graham (Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 29. S. 1), als er aus löslichen oxalsauren Salzen Verbindungen mit Cobalt, Nickel, Eisen und Kupfer darstellen wollte, nicht möglich, die Niederschläge rein, d. h. ohne geringe Beimengung des Fällungsmittels zu erhalten. Auf solche Verbindungen (Doppelverbindungen), in denen das eine Salz in geringer Menge sich vorfindet, habe ich in meiner Dissertation (De acidi phosphorico-molybdici in bases nonnullas actione, Berlin. 1856., im Auszug in Erdmann's Journal für pract. Chem. Bd. 67. S. 470) hingewiesen. Dahin gehören insbesondere die von Fleitmann und Henneberg (Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 65. S. 304) dargestellten metaphosphorsauren Doppelverbindungen. Ferner vergl. Maddrell (Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 61. S. 53). Nach der von mir aufgestellten Formel gehört auch das phosphor-molybdänsaure Ammoniak in diese Kategorie. Ich erwähne dieses Umstandes noch besonders, weil Meckel v. Hembsbach in seiner Mikrogeologie (Ueber die Concremente des thierischen Organismus, herausgegeben von Theodor Billroth. 1856.) die Beimengung des phosphorsauren Kalks zu Oxalatsteinen auf Metamorphomismus zurückzuführen bemüht ist. So erwähnt er (l. c. S. 97), dass nach Oxalat- direct Phosphatentartung folge, kurz der Oxalatstein schliesslich in Phosphatstein umgewandelt werde. Seine Anschauung (l. c. S. 98), nach welcher durch alkalischen Katarri Oxalatsteine allmählich zur Rückbildung und Auflösung gebracht werden, steht mit chemischen Prinzipien ebenso in Widerspruch, wie S. 121 die Annahme, dass in der ursprünglich chemischen (?) Verbindung von oxalsaurem Kalk mit Schleim die Oxalsäure den Kalk fahren lässt, um sich mit Harnstoff und Allantoin zu Harnsäure auszubilden.

Bardeleben 1859 Th. IV. S. 149). Die während der Einklemmung auftretenden Symptome grosser Schmerhaftigkeit sind durch die rauhe Oberfläche der Concremente hinreichend erklärt.

Ueber die zur Lösung der Frage nach der Bildung der Concremente bisher aufgestellten Theorien.

Was die Entstehung der Concremente anbelangt, so stehen wir mit dieser Frage vor einem Rätsel, dessen Lösung schon von Paracelsus und van Helmont (Kopp's Geschichte der Chemie Th. IV, S. 380) versucht worden ist. Beide stellten von chemischen Gesichtspunkten aus Theorien über ihre Bildung auf. So vergleicht Ersterer die Entstehung der Nierenconcremente (Kopp l. c. Th. I, S. 101) mit dem Niederfallen von Weinstein-(Tartarus), der in gesunden Säften aufgelöst dieselben verdicke. Die Bezeichnung Tartarus hat hierbei den doppelten Sinn, dass sie sich neben der chemischen Bedeutung (Weinstein) noch auf die Wirkungen des Uebels bezieht, welche den Qualen der Hölle (Tartarus der Alten) zu vergleichen sind.

Von hervorragender Bedeutung sind die Betrachtungen Ph. v. Walther (l. c. S. 398) über die Entstehung dieser Bildungen. Nach ihm ist die ätiologische Aufgabe der Lithogenesis eine doppelte: sie hat 1) die Geschichte primitiver Steinkerne im Harn, 2) die Geschichte der Incrustation solcher einmal gebildeten Steinkerne darzuthun. — Er vergleicht die Lithogenesis mit einem Krystallisationsprozess, d. h. dem Anschliessen von Krystallen um den in der Salzlösung befindlichen festen Körper; doch ergiebt sich hierbei als differentielles Criterium, dass es sich bei der Lithogenesis nicht um wirklich krystallinische Bildungen handele. Im Gegensatz zu dieser Anschauung sucht Meckel (l. c. S. 10), welcher in der Schichtsonderung, insbesondere der oxalsauren Steine geologisch streng abgegrenzte Bildungen sieht, den Nachweis zu führen, dass die durch das Gerüst organischer Substanz abgetheilten Schichten nach der Consolidation Sprünge zeigen wie eintrocknender Thon oder erkaltender Basalt, und dabei zugleich eine radiale, die Schicht durchsetzende Krystallisation bemerkbar werde.

Ph. v. Walther gelangte, anknüpfend an die Lehren Austin's (On the component parts of the stones in the urinary bladder. London 1780), nach welchen die nächste Ursache der Steinbildung

in einer krankhaften Thätigkeit der Membranen der Harnblase und krankhaft veränderten Secretion derselben zu suchen ist, zu der Schlussfolgerung, dass die Absonderung eines organischen eiweissartigen Stoffes den ersten Ausatz zum Steinkerne bildet. Auf Grund dieser Anschauung wurde die Bildung geschickter Concremente nach Meckel (l. c. S. 96) von dem Zusammentreffen eines katarhalisch stagnirenden sauren Schleimes mit einem passenden Versteinerungsmittel abhängig gemacht. Auf diese Walther-Meckel'sche Theorie vom steinbildenden Katarrh komme ich am Schlusse dieser Betrachtungen noch zurück. Ihr gegenüber steht die sogenannte Diathesentheorie, nach welcher die specifische Ablagerung der Concremente von der gerade vorwaltenden Diathese abhängig ist. Als Stütze für die oxalsaurer Diathese wird geltend gemacht, dass nach copiösen Mahlzeiten, nach Genuss kohlensaurer Wasser und Schaumweine, sowie einzelner vegetabilischer Mittel, z. B. Sauerampfer die Menge der Oxalsäure des Harns zunehme¹⁾.

Diese Theorie von der oxalsauren, harnsauren und phosphorsauren Diathese hat insbesondere in England tiefe Wurzel gefasst. So bemerkt Willis (Krankheiten des Harnsystems, übersetzt von Heusinger, 1841. S. 455), dass Dr. Prout für diejenigen Fälle einen besonderen Heilplan angegeben habe, wo Oxalate aus dem Harn niedergeschlagen werden. Derselbe schlägt vor, eine Revolution in der Beschaffenheit der vorwaltenden Diathese zu bewirken und die oxalsaurer in eine harnsaurer umzuwandeln. Hierzu bemerkt Willis: „Allein erstens entsteht die Frage, wie weit dieses überhaupt möglich, zweitens, wie weit dieses von Nutzen sein möchte, wenn es überhaupt geschehen könnte.“ In dem uns beschäftigenden Krankheitsfalle konnte ein von der Qualität der Nahrung abzuleitendes, ätiologisches Moment nicht aufgefunden werden. Die kleine Patientin war nach Mittheilungen ihrer Mutter mit Rücksicht auf ihre zarte Körperconstitution bis zum 5. Lebensjahr vornehmlich mit Milch ernährt worden. Da sie unter beschränkten Verhältnissen

¹⁾ Hierher gehört die Beobachtung von Kölliker und Müller, nach welcher in Folge Gebrauchs von Citronensäure im Harn das reiche Vorkommen von Oxalsäure constatirt wurde, während andererseits von Wöhler, Buchheim und Piotrowsky der Nachweis geliefert wurde, dass grössere Mengen von Oxalsäure dem Organismus einverlebt im Harn an Kalk gebunden wieder erscheinen.

aufwuchs, so konnte von einer üppigen Ernährung nicht die Rede sein. Sie erhielt ausser Milch noch mässige Fleischkost und Weissbrod. Der Obstgenuss war bei ihr ein sehr beschränkter. Da auch hereditäre Verhältnisse als Causalmomente angeführt sind, so erwähne ich an dieser Stelle, dass weder die Eltern der Patientin, noch deren sechs Geschwister an Steinbeschwerden gelitten haben.

Neben den beiden erwähnten Theorien hat sich (conf. Rosenstein, Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten 1870), die durch Scherer's Arbeiten über die saure und alkalische Gährung fester begründete Theorie besondere Geltung verschafft, nach welcher die Ausscheidung einzelner Bestandtheile und deren Conglomerirung innerhalb der Harnwege unter denselben Umständen erfolgt, wie im entleerten Harn. Wie weit durch diese Theorie das Verständniss für die Bildung oxalsaurer Steine gewonnen ist, lasse ich hier unerörtert. Dagegen erscheint es diesen Theorien gegenüber von Wichtigkeit: an dieser Stelle diejenigen physiologischen und chemischen Thatsachen näher in's Auge zu fassen, welche mit der Frage über Concrementbildungen im näheren Zusammenhang stehen.

Physiologische und chemische Grundlagen für die Theorie der oxalsauren Concrementbildung.

Wenn auch für jetzt noch kein deutlicher Zusammenhang zwischen Allantoinbildung aus Harnsäure und dem Vorkommen des Allantoins in der mit den Harnorganen des Fötus in Verbindung stehenden Allantois eingesehen werden kann, so ist ein solcher doch zu ahnen, so wie wir auch vermuthen dürfen, dass die bei krankhaften Zuständen der Harnorgane bisweilen stattfindende Oxalsäurebildung (in den Concretionen aus oxalsaurer Kalkerde) aus einer ähnlichen Zersetzungswise der Harnsäure zu erklären sein werde.

Wöhler u. Liebig, Untersuchungen über die Natur d. Harnsäure. Annalen d. Pharmacie. Bd. 26. 1838.

Da die Oxalsäure für alle diejenigen Fälle, wo die Qualität der Nahrung in der obenerwähnten Weise auf ihre Bildung nicht influiren kann, im Organismus selbst als ein Spaltungsproduct der Eiweisskörper angesehen werden muss und da sie in dem Stoffwechsel der stickstoffhaltigen Substanzen hart an der Grenze der Zersetzung steht, welche mit der Bildung des Harnstoffs ihren Abschluss finden, so erscheint es gerechtfertigt: hier in Kürze das Schicksal der Eiweisskörper in's Auge zu fassen.

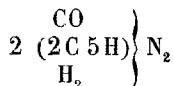
Obwohl es bisher nicht gelungen ist, das Endproduct der Zersetzung stickstoffhaltiger Substanzen: den Harnstoff direct durch Oxydationsmittel aus den Proteinsubstanzen darzustellen, so unterliegt es jedoch keinem Zweifel und ist durch Versuche außerhalb des Organismus zur Evidenz dargethan, dass der Harnstoff aus den sogenannten Stoffen der regressiven Metamorphose, welche man zum Theil bereits aus den Proteinsubstanzen dargestellt hat, hervorgeht.

Während man bis zum Jahre 1823 allgemein annahm, dass der Harnstoff ein Product der Nierenfunction sei, hielt man es nach den Versuchen von Dumas und Prévost, welche nach Nephrotomien den Harnstoff im Blute angehäuft fanden, für erwiesen, dass die Nieren an der Harnstoffbildung nicht betheiligt seien. Weiterhin schloss Voit aus dem Befunde, dass bei der Choleraurämie der Harnstoffgehalt im Muskelfleisch grösser war, als in dem Blut, dass in den Muskeln die Bildungsstätte des Harnstoffes liege. Erst die auf Hoppe-Seyler's Anregung von Oppler und Zalesky ausgeführten Untersuchungen, in welchen statt der Nephrotomie die Unterbindung der Ureteren vorgenommen wurde, ergaben: dass der hierbei gewonnene Ueberschuss an Harnstoff in Blut und Geweben auf eine Betheiligung der Niere an der Harnstoffbildung bezogen werden müsse. Ein weiterer Schritt zur Lösung dieser Frage wurde durch die Beobachtung M. Herrmann's gewonnen, nach welchem das unter erhöhtem Druck nach Unterbindung der Ureteren abgesonderte Nierensecret keinen Harnstoff, sondern Kreatin enthält. Im Zusammenhang damit fand Zalesky (nachdem bereits von allen früheren Beobachtern nach Nephrotomie die Zunahme des Kreatins in den Muskeln gefunden wurde) nach der Nephrotomie zehnmal so viel Kreatin, als im gesunden Hundefleisch, dagegen nach Ureterenunterbindung nur die halbe Steigerung. Auf dieses Resultat stützt Zalesky die Hypothese, dass das Kreatin zur Niere gelange, um dort unter Bildung von Harnstoff weiter zersetzt zu werden. Wie sehr in diesen und anderen Beobachtungen die Ansichten auch auseinander gehen, so geht doch daraus hervor, dass die indirekte Quelle des Harnstoffes der stickstoffhaltige Theil der Nahrungsmittel sowohl, als der zersetzen Leibessubstanz sei, sowie, dass außer dem Kreatin alle anderen Stoffe der sogenannten regressiven Metamorphose (Leucin, Tyrosin, Glycocol, Taurin, Harnsäure, Xanthin, Hypoxanthin, Guanin und Neurin) als seine Vorstufen anzusehen

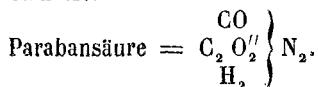
sind. Dagegen ist in Betreff des Ortes seiner Bildung nicht sicher festgestellt, in wie weit neben den Nieren die Organe und Säfte des Thierkörpers hierbei betheiligt sind. Gegenüber der Lehre von der Luxusconsumption, nach welcher die Eiweisskörper der Nahrung direct in Harnstoff übergehen können, ohne vorher Bestandtheil des Körpers geworden zu sein, nimmt Hoppe-Seyler (Pflüger's Archiv Bd. VIII. S. 399 — Referat in Virchow-Hirsch I. Bd. I. Abth. 1874. S. 155) an, dass die Oxydationsvorgänge nicht in Blut und Lymphe vor sich gehen, sondern dass dazu die Mitwirkung lebender Gewebe erforderlich sei, sowie, dass die entwicklungsähnlichen Zellen der Sitz der Stoffwechselvorgänge sind. Er stützt sich auf die Versuche Pflüger's, nach welchen eine Diffusion von Sauerstoff aus den Capillaren in die Gewebe möglich sei; dass der Sauerstoff hierbei in den Organen in Ozon übergehen könne, liege nicht ausser dem Bereiche der Möglichkeit.

Für unsere Betrachtung ist von den obenerwähnten Stoffen der regressiven Metamorphose die Harnsäure darum von besonderer Wichtigkeit, weil dieselbe nach Behandlung mit Oxydationsmitteln ausserhalb des Organismus diejenigen Zersetzungssproducte liefert, deren Bildung man hypothetisch während des Stoffwechsels annahm.

Während es auf der einen Seite Wurtz gelungen ist: die Wasserstoffatome des Harnstoffs durch Alkohol-Radicale zu ersetzen und somit eine ganze Reihe zusammengesetzter Harnstoffe zu gewinnen, z. B. den Biäthylharnstoff von der Formel



durch Substitution zweier Wasserstoffatome, ist es andererseits durch künstliche Oxydation der Harnsäure geglückt: gleichartig zusammengesetzte Harnstoffe zu gewinnen, namentlich mit Ersetzung von 2H durch zweiwerthige Säureradikale. So ist z. B. die durch Oxydationsmittel aus der Harnsäure gewonnene Parabansäure (Oxalyl-harnstoff) ein zusammengesetzter Harnstoff, in welchem die beiden Wasserstoffatome durch das zweiwerthige Radical $\text{C}_2\text{O}_2''$ aus der Oxalsäurereihe vertreten ist:



Auf diesem Wege direkter Oxydation wurden von Liebig und Wöhler die mannichfachen Metamorphosen der Harnsäure zuerst dargestellt, als deren Hauptrepräsentanten das Alloxan und Allantoin anzusehen sind.

Da eine Reihe von Thatsachen zu der Annahme nötigt, dass der Sauerstoff des Blutes die Form des activen Sauerstoffes oder Ozons besitze, so war die Beobachtung von Gorup-Besanez (Annalen d. Chem. und Pharm., Bd. 110, S. 94 und Bd. 125, S. 209), welche zeigte, dass der letzte der oben erwähnten Körper: das Allantoin sich durch Ozonbehandlung der Harnsäure gewinnen lasse, von besonderem Interesse. Suspendirt man nehmlich nach Gorup-Besanez (l. c.) Harnsäure in wenig Wasser und behandelt die Mischung mit ozonisirter Luft, so ist die Ozonreaction in wenig Secunden geschwunden, indem das Ozon lebhaft absorbirt wird. Bei dieser Behandlung löst sich die Harnsäure allmäglich auf und in der Lösung befindet sich als Endproduct der Zersetzung neben Harnstoff das Allantoin. Bringt man die Harnsäure in diesem Versuche unter möglichst gleiche Verhältnisse, wie im Organismus, d. h. setzt man der Mischung einige Tropfen eines Alkali hinzu, so erhält man neben Harnstoff, Kohlensäure und Ammoniak nicht mehr Allantoin, sondern Oxalsäure. Bei einer Wiederholung der Gorup-Besanez'schen Versuche (Ozonbehandlung der Harnsäure in neutraler Mischung — conf. meine Mittheilungen im Centralblatt für die med. Wiss. No. 22, 27, 28 und 33, 1873) konnte ich diese Angaben bestätigen, doch fand ich nach längerer Einwirkung von Ozon auf Harnsäure neben Allantoin und Harnstoff noch Alloxan. —

Das Alloxan und Allantoin sind unter pathologischen und physiologischen Verhältnissen im Thierkörper aufgefunden worden. Während das Alloxan nur einmal von Liebig in einer pathologischen Darmentleerung gefunden wurde, findet sich das Allantoin im Harn der Kälber während des fötalen Lebens und so lange dieselben gesäugt werden. Ferner hat Gusserow (Zur Lehre vom Stoffwechsel im Fötus — Arch. f. Gynäkol., Bd. 3. 1872) unter physiologischen Verhältnissen im Harn der Schwangeren Allantoin gefunden (aus 5500 Ccm. Harn gewann er Allantoinkrystalle).

Während noch andere Beobachter das Vorkommen von Allantoin unter physiologischen Verhältnissen zeigten (conf. Prout in Virch.

ges. Abh. S. 844), ergaben die Versuche von Wöhler und Liebig (in Uebereinstimmung mit dem obenerwähnten Versuch von Gorup-Besanez), dass dasselbe bei Behandlung mit Kali in Oxalsäure und Ammoniak zerfällt. Da alle diese Versuche auf einen innigen genetischen Zusammenhang zwischen Harnsäure, Allantoin und Oxalsäure hinweisen, so war die hohe physiologische Bedeutung dieser Körper für den Stoffwechsel längst gewürdigt und es handelte sich nun darum: diese Beziehungen experimentell nachzuweisen. Diese Erwägungen gaben den Anstoss zu den Untersuchungen von Wöhler und Frerichs (Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 65 S. 341), welche Folgendes ergaben:

- 1) Nach grösseren Gaben harnsauren Kalis ($2\frac{1}{2}$ Gramm) lässt sich im Kaninchenharn eine beträchtliche Zunahme des Harnstoffes (um das Fünffache) nachweisen.
- 2) Eine Lösung von 1,5 Gramm harnsauren Ammoniaks in die Jugularvene eines Hundes eingespritzt, ergab im Harn ein Sediment von zahlreichen Krystallen von oxalsaurem Kalk.
- 3) Nach 4 Gramm barnsaurem Ammoniak, einem Menschen am Abend eingegeben, zeigte der Morgenharn ein der Hauptsache nach aus oxalsaurem Kalk bestehendes Sediment.
- 4) Nach Allantoingaben war weder Allantoin noch Oxalsäure im Menschenharn nachzuweisen.

In Uebereinstimmung mit Wöhler und Frerichs fand C. Neubauer (Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 99, S. 206) bei Kaninchen nach Fütterung mit Harnsäure den Harnstoff beträchtlich vermehrt; — Allantoin war im Harn nicht aufzufinden und Oxalsäure anscheinend nicht mehr vorhanden, als unter gewöhnlichen Verhältnissen. Aus diesen Versuchen schliesst Neubauer, dass die Harnsäure im Thierkörper zum bei weitem grössten Theile in Kohlensäure und Harnstoff umgewandelt wird. Auch er hält es, in Uebereinstimmung mit Wöhler und Frerichs für wahrscheinlich, dass das aus der Harnsäure entstandene Allantoin bald nach seiner Bildung weiter zersetzt werde; als Endproduct dieser Zersetzung sieht er Harnstoff und Kohlensäure an, doch könne statt letzterer unter Umständen, wo der Oxydationsprozess — wie es in den Versuchen von Wöhler und Frerichs der Fall war — verlangsamt sei, Oxalsäure auftreten. Ein negatives Resultat lieferten die Versuche von Gallois (Comptes rendus 1857 u. Annal. d. Pharm.

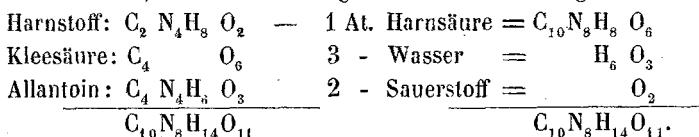
II. Supplemb.), welcher nach Einbringen von harnsaurem Kali bei Kaninchen keine Vermehrung des Harnstoffes fand; — Oxalsäure wurde im Harn nicht aufgefunden. Als er selbst harnsaures Kali nahm, konnte er nur einmal eine grössere Menge oxalsaurer Kalkes im Harn nachweisen. — Indessen wurden bald darauf die positiven Resultate von Wöhler, Frerichs und Neubauer betreffs der Umwandlung von Harnsäure in Harnstoff durch Stokvis (Archiv für die holländ. Beitr. 1860 — 2. Supplemb. d. Annal. d. Pharm. S. 260) bestätigt. Auch konnte derselbe, nachdem er Allantoin eingenommen, eine Vermehrung des Harnstoffes feststellen.

Zabelin endlich (über die Umwandlung der Harnsäure im Thierkörper, Annal. d. Pharm. II. Supplband S. 327) ging von der Ansicht aus, dass diese Versuche nur dann ein entscheidendes Resultat liefern könnten, wenn man vorher den Organismus mit einer bestimmten Nabrunn in's Gleichgewicht gebracht hätte. Einem auf Stickstoffgleichgewicht gebrachten Hund wurden unter 1500 Gramm Fleisch 14 Gramm reiner Harnsäure beigebracht. Das Resultat dieser Versuche, in welchen alle bei der Harnstoffbestimmung durch salpetersaures Quecksilberoxyd in Betracht kommenden Fehlerquellen ausgeschlossen waren, wurde von Zabelin dahin zusammengefasst, dass nahezu alle Harnsäure im Körper in Harnstoff umgewandelt werde. Da auch er keine Oxalsäure im Harn fand, so hält er es für wahrscheinlich, dass, falls dieselbe sich gebildet haben sollte, sie durch weitergehende Oxydation in Kohlensäure umgewandelt wurde. Während einerseits durch die bahnbrechenden Arbeiten von Wöhler und Liebig über die Umwandlungsproducte der Harnsäure die Lehre vom Stoffwechsel stickstoffhaltiger Körper eine bedeutungsvolle Bereicherung erfuhr, verbreiteten dieselben andererseits ein neues Licht über die bis dahin dunkle Constitution der Harnsäure. Da durch die theoretischen Betrachtungen dieser Forscher die bei den mannichfachen Umwandlungsprozessen der Harnsäure vor sich gehende Bildung von Oxalsäure in anschaulichster Weise hervortritt, so gewinnen dieselben für das uns beschäftigende Thema eine besondere Bedeutung und haben aus diesem Grunde in meinen dieser Arbeit vorausgesetzten Mittheilungen (Centralblatt I. c.) bereits Erwähnung gefunden.

Gestützt auf die analytischen Resultate nehmen Wöhler und Liebig an, dass in 1 Aeq. Harnsäure 1 Aeq. Harnstoff præexistire

und die Harnsäure zusammengesetzt sei aus Harnstoff und einer Säure, deren Formel $4 \text{ Cy} + 4 \text{ CO}$ enthält.

Wenn zu einem 1 Atom Harnsäure ¹⁾ 3 At. Wasser und 2 At. Sauerstoff treten, so entstehen folgende drei Verbindungen:

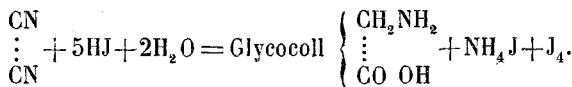


In dieser Voraussetzung sind nach Wöhler und Liebig zwei Fälle von Verbindungen möglich, welche der Schlüssel zu der bis dahin rätselhaft gebliebenen Einwirkung der Salpetersäure auf Harnsäure sind:

1) Wird Harnstoff frei, so entsteht eine Verbindung von 2 At. Kleesäure und 1 At. Allantoin entsprechend dem von ihnen dargestellten Alloxan oder

2) das Allantoin wird frei und es entsteht eine Verbindung von 2 At. Kleesäure und 1 At. Harnstoff entsprechend der Oxalsäure, welche viele Jahre später von Schunk (Zeitschrift für analytische Chem. Bd. 6 S. 499 und Bd. 7 S. 225) in Verbindung mit Ammoniak als Bestandtheil des normalen Harnes nachgewiesen wurde.

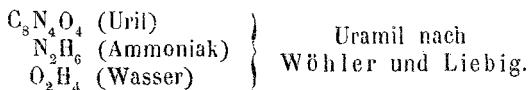
Diese Grundanschauung, welche in klarer und einfacher Weise die Bildung der aus der Harnsäure hervorgehenden neuen Materien erklärt, hat neuerdings durch A. Emmerling's Untersuchungen (Eine neue Synthese des Glycocolle — Ber. d. deutschen chem. Ges. 1873 Nr. 18, S. 1351) eine besondere Stütze gewonnen. Durch Behandlung von Cyangas mit concentrirter Jodwasserstoffsäure in der Siedhitze verwandelt sich das eine Cyanatom durch Aufnahme von Wasserstoff in den Methylaminrest CH_2NH_2 , während das zweite Cyanatom durch Austausch von Stickstoff gegen die Elemente des Wassers in die Carboxylgruppe übergeführt wird. Das Glycocolle entsteht danach nach folgender einfacher Gleichung



¹⁾ Ich gebrauche mit Absicht die von Wöhler und Liebig (l. c. S. 451) aufgestellten Formeln. Vergl. die zu demselben Ergebniss führenden Gleichungen in Neubauer und Vogel's Analys. d. Harns. 6. Aufl. S. 33.

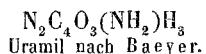
Emmerling hält nach dem Resultate seiner Untersuchungen die von Strecker gefundene Thatsache, dass Harnsäure mit Jodwasserstoff oder rauchender Salzsäure erhitzt, Glycocolle liefere, nicht als Beweis dafür, dass die Harnsäure als constituirende Atomgruppe des Glycolyl (Rest des Glycocols) enthalte, sondern hält es für sehr wahrscheinlich, dass die Harnsäure (wie es Wöhler und Liebig bereits angenommen hatten), Cyanmoleküle enthalte, welche bei der Behandlung mit Jodwasserstoff als Glycocolle sich abscheiden können. Die Thatsache, dass bei kürzerer Einwirkung von Ozon auf Harnsäure nur Allantoin und Harnstoff nachzuweisen sind, während ich die Bildung des Alloxans erst in einer späteren Periode der Einwirkung constatiren konnte, glaubte ich (conf. meine Mittheilungen l. c.) mit der oben ausführlicher dargelegten Auffassung von Wöhler und Liebig (über die Natur der Harnsäure) in sofern in Einklang bringen zu können, als man danach das Alloxan als secundäre Verbindung (hervorgegangen durch Vereinigung der Oxalsäure mit Allantoin) auffassen muss.

Eine wesentliche Stütze musste diese von Wöhler und Liebig aufgestellte Hypothese dadurch gewinnen, dass es gelang: die Harnsäure aus ihren Abkömmlingen durch Synthese neu aufzubauen. Dem Scharfblick beider Forscher entging es nicht, dass das Uramil den Ausgangspunkt dieser synthetischen Versuche bilden würde. Wie oben erwähnt, nahmen Wöhler und Liebig an, dass ein hypothetischer Körper: (die Gruppe $C_8N_4O_4$ — Uril genannt) in Verbindung mit Harnstoff als präformirter Bestandtheil der Harnsäure angesehen werden müsse. Das Uramil lässt sich von diesem Gesichtspunkte aus als eine Ammoniakverbindung des Urils ansehen von der Zusammensetzung:



„Es ist klar, sagen Wöhler und Liebig (l. c. S. 284), dass man aus Uramil wird Harnsäure darstellen können, wenn es gelingt: das darin enthaltene Ammoniak in cyansaures Ammoniak (Harnstoff) zu verwandeln.“ Allein der von ihnen ausgeführte Versuch: diesen Körper im Gase der Cyansäure in Harnsäure zu verwandeln, hatte nicht den erwarteten Erfolg. Indessen wirkte dieser Fingerzeug fruchtbringend für die Wissenschaft — und auf demselben Wege,

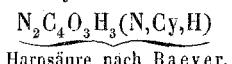
nur mit der Modification, dass statt der Cyansäure cyansaures Kali in Anwendung gebracht wurde, gelang es Baeyer fünf und zwanzig Jahre später (Annal. von Wöhler und Liebig 1863. Bd. 127 S. 234) die Pseudoharnsäure darzustellen. Während dieser Versuch eine neue Bestätigung dafür lieferte, dass die Harnsäure Cyanmoleküle enthalte, erkannte Baeyer gleichzeitig die Ursache, warum auf diesem Wege nur die Pseudoharnsäure entsteht, welche 1 At. Wasser mehr enthält als die Harnsäure. Das Uramil ist nehmlich nach Baeyer kein Ammoniak, sondern eine Amidoverbindung, die identisch ist mit der Amidobarbitursäure:



Indem sich nun die Cyansäure an die Amidogruppe des Uramils lagert, erhält man die Harnstoffverbindung der Barbitursäure, das ist Pseudoharnsäure von der Formel:



während Harnsäure nach Baeyer ein Abkömmling des Cyanamids ist:



Auf diesem von Wöhler und Liebig zuerst bezeichneten, später von Baeyer so erfolgreich betretenem Wege der Synthese wurden weiterhin von anderen Forschern Resultate gewonnen, welche die Kenntniss der inneren Constitution der Harnsäure sowohl, als auch anderer Vorstufen des Harnstoffes in hohem Grade förderten und neues Licht über die Stoffwechselprozesse stickstoffhaltiger Körper verbreiteten. Erwähnenswerth sind hier zunächst die Versuche zur synthetischen Darstellung isomerer Verbindungen der Harnsäure und des Kreatins.

Während von E. Mulder (Bericht der deutschen chemischen Ges. No. 16. 1873) in jüngster Zeit durch Einwirkung von Cyanamid auf Alloxantin ein Körper, den er Isoharnsäure nennt, dargestellt wurde und N. Menschutkin (Ber. d. d. chem. Gesellsch. No. 1. 1874) die Synthese der Homologen der Parabansäure zum Gegenstand weiterer Untersuchungen gemacht hat, haben Baumann und H. Salkowsky gleichzeitig durch Einwirkung des Cyanamids auf Alanin einen mit Kreatin isomeren Körper (Isokreatin) erhalten, dessen Synthese Volhard einige Jahre früher durch Einwirkung

von Cyanamid auf Sarkosin (das letztere ist mit Alanin isomer) gelungen war. Ferner hat A. Ladenburg (Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 6, S. 129) aus Aethylenoxyd und Paramidobenzoësäure eine Verbindung erhalten, welche mit dem Tyrosin nach der empirischen Formel übereinstimmt. Wenn diese und andere ausserhalb des Organismus gewonnenen Resultate den Weg zeigen, auf welchem sich im Thierkörper die Vorstufen des Harnstoffes bilden können, so gewinnen andererseits diejenigen Versuche ein hervorragendes Interesse, aus welchen mit Bestimmtheit erschlossen werden kann, dass mit diesen Vorstufen des Harnstoffes sich in unserem Organismus neue synthetische Prozesse vollziehen. —

Bahnbrechend war in dieser Richtung die Beobachtung von O. Schultzen (Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 5, S. 579), dass nach Fütterung mit Sarkosin im Harn von Hunden eine Säure auftrete, deren Bildung sich nur dadurch erklären lässt, dass dasselbe, indem es den Körper passirt, die Gruppe CONH aufnimmt.

In Uebereinstimmung damit fand E. Salkowsky (ibid. Bd. 6, S. 747 und 1191), dass beim Menschen nach Einnahme von Taurin sich im Harn eine Säure findet (Taurocarbaminsäure = Uramidoisäthionsäure), welche analog der Schulzen'schen Säure dadurch entstanden gedacht werden muss, dass die Gruppe CONH₂ an die Stelle von H tritt. Da nun Griess (ibid. Bd. 2, S. 106) gezeigt hatte, dass nicht nur die aromatischen, sondern auch die fetten Amidosäuren, deren Repräsentant das Glycocol ist, mit Harnstoff in der Weise reagiren, dass sie die Gruppe O-C-NH₂ (unter Bildung von Hydantoinsäure in letzterem Falle) gegen Wasserstoff austauschen, versuchte E. Salkowsky aus einem innigen Gemenge von Taurin und cyansaurem Kali die Taurocarbaminsäure darzustellen und erhielt dabei in der That das gewünschte Kalisalz der Säure.

Gleichzeitig mit E. Salkowsky (ibid. Bd. 7, S. 117) erhielten ferner E. Baumann und Hoppe-Seyler (Bd. 7, S. 36 ibid.) — Ersterer durch Einwirkung von wässriger Sarkosinlösung auf Kaliumcyanat, Letztere durch Einwirkung von Sarkosin auf äquivalente Mengen von cyansaurem Kali und schwefelsaurem Ammoniak — die Methylhydantoinsäure, deren Bildung in analoger Weise vor sich geht, wie die oben erwähnte Bildung der Hydantoinsäure aus Glycocol und Harnstoff.

Wenn diese Betrachtungen mit Bestimmtheit ergeben, dass syn-

thetische Prozesse sich durch Addition von Cyansäureresten an gewisse den Thierkörper passirende Stoffe vollziehen, so lehrt ein gleichzeitiger historischer Rückblick, dass vorzugsweise die klassische Arbeit von Wöhler und Liebig (über die Natur der Harnsäure), durch welche das Vorhandensein von Cyanmolekülen in derselben begründet und zuerst der Weg bezeichnet wurde, auf welchem die Harnsäure durch Synthese sich künstlich darstellen lasse, als das Fundament dieser neueren epochemachenden Beobachtungen anzusehen ist. Aus ihr ergiebt sich ferner mit Anschaulichkeit die Art der Abspaltung der Oxalsäure. Da jedoch die stickstoffreien leicht verbrennabaren Spaltungsproducte des Thierkörpers sich einer genaueren Beobachtung entziehen und nur vereinzelte Versuche ihre Abstammung aus den stickstoffhaltigen Vorstufen des Harnstoffes darthun, so können wir aus dem abnormen Auftreten der stickstoffhaltigen Spaltungsproducte nur mit Wahrscheinlichkeit auf die Bildung der ersten schliessen. Auf diesen für unsere Betrachtung wichtigen Punkt komme ich an einem späteren Orte noch zurück. Im Zusammenhang mit dieser Auffassung steht die Anschauung von Schulzen und Nencki (Zeitschrift für Biologie Bd. 8, S. 124), nach welcher der Zerfall der Eiweisskörper der Hauptsache nach so von Statten geht, dass sie sich unter dem Einfluss der Fermente in Amidosäuren und stickstoffreie Körper spalten. Die letzteren verbrennen ohne Zweifel, während die ersten in Harnstoff übergehen.

Ueber das Auftreten der Oxalsäure unter pathologischen Verhältnissen des Thierkörpers.

Nachdem die vorerwähnten Versuche von Wöhler und Freichs und die weitere Bestätigung derselben durch Zabelin und Stockvis die Umwandlung der Harnsäure in Oxalsäure und Harnstoff mit Bestimmtheit ergeben hatten, blieb die Cardinalfrage noch offen, unter welchen pathologischen Verhältnissen die Oxalsäure im Thierkörper sich bilde. Die in der Literatur zerstreuten Angaben, welche auf diesen Bildungsvorgang hinweisen, sind zum Theil aus einer beschränkten Casuistik abgeleitet, anderen Theils rein hypothetischer Natur. So macht Maclagan (Gmelin's organische Chem. 1858, Bd. 5, S. 313 — Monthly Journal Dec. 1853) darauf aufmerksam, dass oxalsaurer Kalk in Folge mangelhafter Innervation

und deren Folgen gefunden werde. Nach Lehmann (Gmelin I. c. S. 313) tritt oxalsaurer Kalk im Harn bei Respirationsstörungen (Emphysem) und in der Convalescenz von schweren Krankheiten auf; ebenso fand derselbe Sedimente von Kalkoxalat bei drei Epileptischen, nicht constant bei Rhachitischen. Die Zunahme der Oxalatverbindungen im Harn bei den erwähnten pathologischen Zuständen leitet Lehmann, da sich der Einfluss des Nervensystems auf die Oxydation nicht ableugnen lasse, von einer gestörten Ernährung oder gehemmter Function des Nervensystems und vermindertem Einfluss auf den Respirationsprozess ab. Als Stoff, aus welchem die Oxalsäure hierbei sich bildet, sieht Lehmann die Harnsäure an, weil dieselbe nicht höher als bis zur Bildung der Oxalsäure oxydiert werde; im Zusammenhange damit ständen die in England gemachten Beobachtungen, nach welchen in Folge des Genusses stickstoffreicher Nahrungsmittel der oxalsaure Kalk im Harn zunehme. Derselbe Beobachter hält es für möglich, dass sich im Organismus bei gewissen Oxydationsprozessen aus Zucker Oxalsäure bildet. Gegenüber diesen Angaben gewinnen diejenigen Beobachtungen, welche auf experimentellem Wege eine Lösung dieser Frage anbahnten, eine mehr fundamentale Bedeutung. Auf die Angabe Reynoso's, nach welcher bei Respirationsstörungen Zucker im Harn auftritt, unternahmen Frerichs und Städeler (Archiv für Physiol. und Anat. Jahrg. 1854, S. 393) eine Reihe von Versuchen, in welchen durch Einbringen von Oel in die Lungen Athemnoth erzeugt wurde. Einem Hunde wurde alle 2 Tage soviel Oel in die Lunge gebracht, dass die Athemnoth nicht allzugross wurde; nach diesem Verfahren wurde dasselbe während sieben Tage bei einer mässigen Dyspnoë erhalten. Die Gesammtmenge des während dieser Zeit entleerten Urins (acht Unzen) enthielt nicht, wie erwartet war, Zucker, sondern Allantoin. Ein negatives Resultat ergab die Harnuntersuchung bei einem Menschen, welcher in Folge von Chloreichathmungen vorübergehend an heftiger Brustbeklemmung litt. Dagegen ergab die Harnuntersuchung eines Hundes, welchem acht Tage hindurch durch tägliches Einbringen von Chlor heftige Respirationsbeschwerden gemacht wurden, wiederum in Bezug auf Allantoin ein positives Resultat. Der Urin von mehreren in Folge von Emphysem, Pneumonie und Aneurysma der Arcus aortae an Dyspnoë leidenden Menschen zeigte sich frei von Allantoin. Da

das Allantoin, wie Versuche ausserhalb des Organismus zeigen, durch Alkalien in Oxalsäure und Ammoniak verwandelt wird, so ist das vicariirende Auftreten dieser Körper unter gleichen physiologischen Verhältnissen hinreichend erklärt.

So wurde von Gusserow das Allantoin im Harne während der Schwangerschaft gefunden, während Lehmann das Auftreten von Oxalsäure hierbei erwähnt und ebenso wie beim Emphysem auf herabgesetzte Respirationsfähigkeit zurückführt. Da die Beobachtungen von Frerichs und Städeler in Betreff des Allantoin keinen constanten, in Betreff der Oxalsäure einen durchaus negativen Befund lieferten, so ist die Tragweite der Schlussfolgerungen Lehmann's, welcher das Auftreten von Oxalsäure in ein constantes Abhängigkeitsverhältniss zu Respirationsstörungen bringt, im Wesentlichen einzuschränken. Wir können nach unserer gegenwärtigen Kenntniss der Stoffwechselvorgänge nur vermuten, dass unter Verhältnissen, in denen es zu einer Hemmung der normal vor sich gehenden Oxydationsprozesse kommt, die Eiweisskörper, anstatt bis zu Harnstoff oxydiert zu werden, in stickstoffhaltige und stickstofffreie Körper sich spalten und dass die Oxalsäure als Glied der letzteren Reihe hierbei sich bildet.

Die Kenntniss der chemischen Natur dieser Spaltungsglieder ist wesentlich gefördert worden durch das Studium zweier pathologisch und anatomisch differenten Krankheitsprozesse, welche jedoch das Gemeinsame haben, dass in beiden tiefgreifende Anomalien des Stoffwechsels sich bemerkbar machen, die nur durch eine Hemmung normaler Oxydationsvorgänge ihre Erklärung finden. Diese beiden Krankheitsprozesse: die acute Phosphorvergiftung und die acute Leberatrophie sind auch für unsere Betrachtung von besonderer Bedeutung, weil wir hier Aufschlüsse über die Natur derjenigen stickstofffreien Spaltungsglieder gewinnen, welche unter normalen Verhältnissen, wie die Oxalsäure, zu Kohlensäure und Wasser verbrannt werden. O. Schulzen, welcher zuerst (Zeitschrift von Hübner und Beilstein 1867, S. 138) bei Phosphorvergiftung das Vorkommen der Fleischmilchsäure im Harn nachgewiesen hatte, konnte später in Gemeinschaft mit Riess (Charité-Annalen Bd. 15, 1869) in allen schweren Fällen von Phosphorvergiftung diesen Befund bestätigen. Da ferner in allen schweren Fällen von Phosphorintoxication der Harnstoffgehalt erheblich sinkt und an dessen Stelle

andere peptonartige Stoffe auftreten, so schliessen Schulzen und Riess, dass es sich im Wesentlichen dabei um eine unvollständige Verbrennung der stickstoffhaltigen, wie auch der stickstofffreien Substanzen handle. Die stickstoffhaltigen Spaltungsproducte der Eiweisskörper, welche sonst zum grössten Theil als Harnstoff ausgeschieden werden, gelangen bei der acuten Phosphorvergiftung nicht bis zu diesem Stadium; die diffusiblen peptonartigen Substanzen werden ausgeschieden. Die stickstofffreien Substanzen, welche sonst zu Kohlensäure und Wasser verbrannt werden, bleiben theils als Fett zurück, theils werden sie als diffusible Materien z. B. in der Form von Milchsäure ausgeschieden.

Vergleicht man mit diesem Befunde die Stoffwechselproducte der acuten gelben — Leberatrophie, so findet man, dass bei der letzteren mehr Stoffe auftreten, welche den Endproducten der regressiven Metamorphose nahe stehen. Hier zeigt der Harn wiederum neben einem Minimum von Harnstoff peptonartige Stoffe und Fleischmilchsäure; daneben treten jedoch als constante Bestandtheile: Leucin, Tyrosin und Oxymandelsäure (letztere aus dem Tyrosin hervorgegangen) auf. Da nach Kühne (dieses Archiv Bd. XXXIX, S. 130) das Fibrin durch Pancreasinfus in Leucin, Tyrosin und Peptone zerfällt, so ist nach Schulzen und Riess auch für die acute gelbe Leberatrophie in Erwägung zu ziehen, dass hier, wo die Oxydation abgeschlossen ist, das in die Blutbahn und zunächst in die Leber übertretende Pancreaserment seine Wirksamkeit entfalte. Indessen bleibt bei dieser Auffassung nicht aufgeklärt, warum diese Stoffe bei der acuten Phosphorvergiftung, bei welcher ebenfalls eine Oxydationshemmung angenommen werden muss, fehlen. Die Annahme, dass der Phosphor die Fermentwirkung vernichte, welche vielleicht eine Ursache der Spaltung der Eiweisskörper ist, wird von Schulzen und Riess nur als Hypothese hingestellt. Angesichts dieser wichtigen Thatsachen, welche lehren, dass das Auftreten abnormer Stoffwechselproducte für bestimmte pathologische Prozesse charakteristisch sei, würden wir überall, wo uns der Nachweis gleichartiger abnormer Stoffwechselproducte gelingt, zu der Annahme berechtigt sein, dass es sich um Oxydationshemmungen handele. Es lag nahe, auch beim Diabetes mellitus, bei welchem es sich um die abnorme Ausscheidung einer leicht oxydirbaren Verbindung mit hohem Kohlenstoffgehalt handelt, eine solche Oxy-

dationshemmung anzunehmen. So wurde von Alvaro Reynoso, wie bereits erwähnt ist (Comptes rendus Tome XXX. III) zur Erklärung des Bernard'schen Versuches die Hypothese aufgestellt, dass durch die Piqûre die Respiration, d. h. die Sauerstoffaufnahme herabgesetzt sei; in Folge dessen trete Diabetes mellitus ein, da der Zucker nicht weiter verbrannt werde. Indessen zeigten Ludwig und Scheremeteffsky (Meissner's Jahresbericht 1869, S. 1869 und deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 13, Heft 6, 1874), dass die Einführung gewisser organischer Substanzen in's Blut (z. B. Milchsäure und Glycerin) den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureausgabe erheblich steigerten, während nach Injection von Traubenzucker der Gaswechsel im Mittel unverändert blieb. Daraus folgerten sie, dass der Zucker als solcher nicht im Blute verbrannt werde, sondern in Form eines Umwandlungs- oder Zersetzungspfades dem Stoffwechsel zu Gute komme. Der Nachweis, dass der Zucker in der That im Organismus ein solches Umwandlungsproduct bilde, gelang O. Schulzen (Klinische Wochenschrift No. 35. 1872). Derselbe wurde von der Erwägung geleitet, dass bei der acuten Phosphorvergiftung das Blut die Fähigkeit zu oxydiren vollkommen verloren habe, während die Fermentirungsvorgänge ungestört vor sich gehen. Danach müsste man den Zucker unverändert im Harn solcher Individuen finden. Aus dem Umstände jedoch, dass das Glycerinaldehyd (ein mit der Fleischmilchsäure isomerer Körper) im Harn im geraden Verhältniss zu den zugeführten Amylaceen oder Zucker steht, schliesst Schulzen, dass diese Substanz das normale Spaltungsproduct des Zuckers ist, welche eben bei der mangelhaften Oxydation unverändert ausgeschieden werde. Beim Diabetes ist nach Schulzen die Oxydationskraft in keiner Weise beeinträchtigt, was daraus hervorgeht, dass alles Eiweiss und alle Substanzen ausser Amylaceen vollkommen verbrannt werden. Nur der Zucker wird unverändert wieder ausgeschieden, weil ihm das Ferment fehlt, welches den Zucker in der Norm in Glycerin und sein Aldehyd spaltet; da dieses Spaltungsproduct das Hauptbrennmaterial bilde, so empfiehlt er therapeutisch dessen Zufuhr beim Diabetes in der Form von Glycerin. Es erhellt aus dem Bisherigen, wie schwierig und complicirt die Kriterien für die Annahme einer Oxydationshemmung im Organismus sind und dass das Auftreten abnormer stickstofffreier Spaltungsprodukte im Harn allein noch

nicht zu der Annahme einer Oxydationshemmung berechtigt. Mit grösserem Gewicht scheint dagegen das abnorme Auftreten von Stoffen der regressiven Metamorphose bei gleichzeitiger Verminderung des Harnstoffes auf diese Beeinträchtigung normaler Oxydationsvorgänge hinzudeuten. Aus diesem Grunde erschien mir die Beobachtung Valentiner's (Müller's Archiv 1854. S. 392) von besonderem Interesse, welcher Leucin in dem Harne eines epileptischen Individuum fand, das in Folge eines Sturzes eine Schädelfractur mit hohem Grade von Gehirnerschütterung erlitten hatte. Vergleicht man hiermit die oben erwähnte Beobachtung Lehmann's, nach welchem bei Epileptischen Sedimente von oxalsaurem Kalk im Harn gefunden wurden, so gelangt man zur weiteren Discutirung der Frage, in wie weit Krankheiten der Centralorgane des Nervensystems modifizirend auf die Stoffwechselvorgänge einwirken. —

Auch in dem uns beschäftigenden Krankheitsfalle, in welchem, wie erwähnt, alle ätiologischen Momente fehlten, welche nach den herrschenden Theorien als Ursache der Concrementbildung angesehen werden könnten, liess sich anamnestisch von überstandenen Krankheiten ein abgelaufenes Leiden der Centralorgane des Nervensystems ermitteln. Nach Aussage der Mutter hatte das Kind im 5. Lebensmonat durch einen Fall auf den Hinterkopf eine Gehirnerschütterung erlitten, in Folge welcher es sich viele Wochen in einem somnolenten, von leichten Zuckungen begleiteten Zustande befand und erst nach Monaten vollständig genas. Nach dieser Zeit ist seine Gesundheit nur durch die Katastrophe, welche die sich einklemmenden Concremente veranlassten, gestört worden. So dunkel und unbestimmt auch diese anamnestischen Anhaltspunkte sind, so müssen sie doch für die Frage der Entstehung der Concrementbildungen verwertet und gewürdigt werden. —

Wenn, wie aus den Versuchen von Städeler und Frerichs erhellt, unter bestimmten Umständen bei Respirationsstörungen sich Zwischenproducte, wie Allantoin, bilden, aus welchen die Oxalsäure sich bilden kann, so liegt die Vermuthung nahe, dass Krankheiten der Centralorgane, da sie die Verhältnisse der Respiration, Circulation und Ernährung in mannichfachster Weise modifizieren und den ganzen Stoffwechsel so durchgreifend alteriren, die Entstehung dieser aus unvollendeter Oxydation hervorgehenden Zwischenproducte begünstigen. Hierbei muss man, um mit richtigen Factoren zu rechnen,

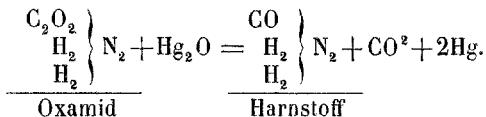
den Begriff der Oxydationshemmung so scharf präzisiren, wie es Schulzen bei der vergleichenden Untersuchung von Diabetes, acuter Leberatrophie und acuter Phosphorvergiftung gethan hat. Symptomatologisch macht sich in der Reihe pathologischer Erscheinungen, welche Krankheiten der Centralorgane begleiten, die Veränderung der Herzaction insbesondere bemerkbar. Ich erinnere hierbei an die für das zweite Stadium der Meningitis tuberculosa diagnostisch wichtige Pulsverlangsamung, fernerhin an den für die Commotio cerebri charakteristischen langsamen und weichen Puls, während andererseits physiologische Thatsachen die Abhängigkeit der Pulsfrequenz von den in der Medulla oblongata liegenden Centren — dem Hemmungsnervensystem und dem vasomotorischen Centrum ergeben. Da es bei Erkrankungen der Centralorgane zu einer dauernden Herabsetzung der Herzthätigkeit kommt und in Folge dessen in einer bestimmten Zeiteinheit eine geringere Blutmenge dem Lungengaswechsel unterliegt, als unter normalen Verhältnissen, so scheint hierin, — in analoger Weise, wie den oben erwähnten Respirationsstörungen — der Anstoss zu einer Oxydationshemmung gegeben zu sein. Es verhält sich diese Annahme im gewissen Sinne analog zu der Auffassung Schiff's (Hermann's Physiol. 1867. S. 163), nach welcher die Piqûre durch vasomotorische Lähmung wirkt, indem in dem stagnirenden oder langsam flüssenden Blute sich ein zuckerbildendes Ferment entwickele. Auch Seelig (Virchow-Hirsch Ber. f. 1873. S. 159. Th. 1) neigt sich nach Versuchen bei diabetischen und nicht diabetischen Thieren im Hungerzustande der Ansicht zu, dass es sich beim Diabetes um Circulationsstörungen in der Leber handle, vermöge deren der durch die Pfortader eingeführte Zucker nicht in Glycogen übergeführt werde. Ebenso bringt Voit die Thatsache, dass durch den Gehalt an Kochsalz der Stoffwechsel stickstoffhaltiger Körper gesteigert und in Folge dessen die Harnstoffausscheidung gesteigert wird, mit einer Änderung der Strömungsverhältnisse in Zusammenhang. Will man sich nehmlich nach Voit eine Vorstellung von der Wirkung des Kochsalzes hierbei machen, so bleibt kaum eine andere Möglichkeit, als anzunehmen, dass dasselbe irgendwie die Strömung der Flüssigkeiten beeinflusst, welche Träger der zu zersetzenen stickstoffhaltigen Substanzen sind. Da bei den Entwickelungsphasen des kindlichen Alters vornehmlich die Centralorgane des Nervensystems in

Mitleidenschaft gezogen sind, durch deren Einfluss normale Circulationsverhältnisse modifizirt und in Folge dessen Stoffwechselanomalien hervorgerufen werden, so scheint dieses Moment ätiologisch bedeutsam für die uns hier beschäftigende Frage, unter welchen Umständen die Oxalsäure im Thierkörper sich bilde. Bei dem Umstande, dass über den Einfluss von Erkrankungen der Centralorgane auf den Stoffumsatz der Eiweisskörper grössere Untersuchungen nicht vorliegen, kann die Annahme, dass diese Zustände unter den oben weiter ausgeführten Bedingungen zu Oxydationshemmungen im Organismus führen, nur als Hypothese hingestellt werden.

Nur durch den bestimmten Nachweis abnormer Stoffwechselprodukte bei Affectionen der Centralorgane können wir weitere Anhaltspunkte gewinnen, wobei zu berücksichtigen bleibt, dass, da die Oxalsäure im Thierkörper sehr leicht in Kohlensäure und Wasser übergeht, der Nachweis anderer Stoffe der regressiven Metamorphose, welche grössere Beständigkeit zeigen und im Zusammenhange damit eine Harnstoffabnahme, eine weitere Stütze für die Annahme einer Oxydationshemmung bilden könne.

Ueber die Einwirkung von Oxydationsmitteln auf Oxamid.

Dass oxalsaurer Spaltungsproducte, welche unter vorerwähnten pathologischen Verhältnissen sich bilden, im gewissen Sinne als niedere Oxydationsstufen des Harnstoffes anzusehen sind, geht aus einer Beobachtung Williamson's (*Mémoires du congrès scientific de Vénice 1847.* — *Gerhard-Wagner 1854.* Bd. I. S. 457) hervor, nach welchem das Oxamid, welches sich beim Erwärmen des oxalsauren Ammoniaks durch Verlust zweier Wasseratome bildet, bei Behandlung mit Quecksilberoxyd in Harnstoff übergeht nach folgender Gleichung:

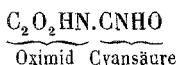


Nach angestellten Probeversuchen, welche zu keinem positiven Resultate führten, geht diese Reaction nicht so leicht und glatt vor sich, als es obige Formel ausdrückt. Indessen verdanke ich einer mündlichen Mittheilung des Hrn. Prof. A. W. Hoffmann die Notiz,

dass in seinem Laboratorium angestellte Versuche die Richtigkeit der Williamson'schen Beobachtung bestätigten, obwohl die Ausbeute an Harnstoff hierbei eine geringe war. Im Anschluss an die Versuche von Gorup-Bésanez, betreffend die Einwirkung von Ozon auf Harnsäure, erschien es mir von Interesse, auch das Oxamid einer Ozonbehandlung zu unterwerfen. Das Ergebniss dieser Versuche (conf. meine genaueren Mittheilungen hierüber im Centralblatt 1873) lässt sich dahin zusammenfassen, dass, obwohl das Oxamid der Ozoneinwirkung mehr Widerstand leistet, als unter gleichen Verhältnissen die Harnsäure, die Bildung von Harnstoff hierbei doch festgestellt werden konnte. Allerdings war die Ausbeute an Harnstoff eine geringe; doch war die erhaltene Quantität hinreichend, um in dem Verhalten gegen Reagentien die für diesen Körper charakteristischen Eigenthümlichkeiten nachweisen zu können.

Für die Annahme, dass die Oxalsäuregruppe in der Form des Oxamids im Thierkörper auftreten könne, liegen gegenwärtig keinerlei Anhaltspunkte vor. Indessen möchte ich an dieser Stelle nicht unerwähnt lassen, dass, während die Untersuchungen von Gorup-Bésanez (Ber. d. deutschen chem. Ges. 1874. S. 146) das Vorkommen von Amidosäuren (Leucin) neben dem Amidkörper (Asparagin) im pflanzlichen Organismus (frischen Saft der Wickenkeime) ergeben haben, andererseits S. Radziejewski und E. Salkowski (l. c. 1874. S. 1050) durch Digestion von Blutsfibrin mit der Pancreasdrüse des Ochsen neben Leucin und Tyrosin die Bildung der schon von anderen Forschern als Spaltungsproduct von Eiweisskörpern aufgefundenen Asparaginsäure mit Sicherheit nachgewiesen haben. — Im Anschluss hieran ist noch zu erwähnen, dass nach Huppert (Ber. der deutschen chem. Ges. Bd. VI. S. 1278) Asparagin und Glutamin wahrscheinlich die Muttersubstanzen der Harnsäure sind, welche sich im Organismus mit Carbaminsäure verbinden.

Wenn die erwähnten Thatsachen für die Möglichkeit des Vorkommens von Amidkörpern im Organismus sprechen, so ist weiterhin bemerkenswerth, dass nach Menschutkin (Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 172. S. 88) die Parabansäure, welche von Baeyer als Oxalylharnstoff von der Formel: $\text{CO}(\text{C}_2\text{O}_2)\text{H}_2\text{N}_2$ angesehen wurde und aus der E. Mulder (Ber. d. deutschen chem. Ges. 1873, S. 1015) bei Behandlung mit Jodwasserstoff Oxalsäure erhielt, als eine Verbindung von Oximid-Cyansäure von der Formel:



aufgefasst werden muss, welche in Verbindung mit Ammoniak in Oxaluramid (die früher erwähnte von Schunck im normalen Harn nachgewiesene Verbindung) isomerisiert wird.

Diese Reaction analog der Umwandlung des cyansauren Ammoniaks in Harnstoff zeigt nach Menschutkin, dass Parabansäure die Elemente der Cyansäure enthält: sie ist Oximid-Cyansäure.

Als ich in der dieser Arbeit vorausgeschickten Mittheilung (Centralblatt l. c.) erwähnte, dass das Verhalten des Oxamids im Thierkörper (bei Fütterungsversuchen) noch zu ermitteln übrig bliebe, wies ich gleichzeitig darauf hin, dass gegenüber der Annahme von Schulzen und Nencki, nach welchen Amidverbindungen, wie das Acetamid, unverändert wieder ausgeschieden würden, das Oxamid unter anderen Verhältnissen (in dem von A. Ladenburg geprüften Verhalten gegen Schwefelkohlenstoff) ein vom Acetamid durchaus abweichendes, dagegen ein mit Harnstoff übereinstimmendes Verhalten zeige.

In einer neueren Arbeit (Archiv für experimentelle Pathologie Bd. I. S. 420 — und Virchow-Hirsch Jahresber. 1873. S. 160) hat Leon v. Nencki (durch Versuche an sich selbst bei Einnahme einer täglichen Dosis von 5,5 Gramm Benzamid) den Nachweis geführt, dass auch die aromatischen Amide (Benzamid) sich anders verhalten, als die Amide der fetten Reihe (Acetamid) und dass letzteres nicht unverändert wieder ausgeschieden wird, sondern unter Wasseraufnahme im Organismus in Ammoniak und Benzoësäure gespalten wird, welche letztere als Hippursäure in den Harn übergeht.

Schlussbetrachtungen.

Nimmt man die Möglichkeit an, dass unter den früher erwähnten Umständen oxalsaurer Verbindungen sich im Organismus abspalten, so begegnet man bei weiterer Erörterung der Frage nach der Entstehung der Concrementbildungen geringeren Schwierigkeiten. Zur Lösung dieser Frage scheint die Philipp v. Walther'sche Ansicht besonders beachtenswerth, nach welchem die Harnsäure zur Bildung des Kernes nothwendig ist. Die Bildung dieser auch in dem uns beschäftigenden Krankheitsfalle ermittelten Kernsubstanz

ist hinreichend erklärt durch die Virchow'sche Lehre vom Harnsäureinfarct der Neugebornen. Diese vom Ende des zweiten Tages auftretende Anfüllung der Harnkanälchen mit krystallinischen harnsauren Salzen besteht nur bis zur 3. Woche. Alsdann wird das Hinderniss, wie Virchow (Ges. Abhandl. S. 850) bemerkt, ganz, wie jedes andere, auf mechanische Weise hinweggeräumt.

Dass bei dieser massenhaft eintretenden Ausstossung Conglomerate im Nierenbecken zurückbleiben können, um den Kern grösserer Concretionen zu bilden, scheint nicht zweifelhaft zu sein. Auch die Beimengung von organischen Substanzen zu diesem Kern (worauf Meckel besonderes Gewicht legt) erklärt sich aus den Folgen der exquisiten Nierenhyperämie, welche nach Virchow diese massenhaften Ausscheidungen begleitet. Uebrigens erscheint diese Beimengung nach dem Resultat der in unserem Falle ausgeführten Analyse nicht nothwendig. Andererseits liegt jedoch auch die Möglichkeit vor, dass solche Kerne aus dem Fötalleben herrühren, da unter bestimmten, nicht näher bekannten Verhältnissen (Virchow l. e. S. 847) aus dem Harn des Fötus Niederschläge entstehen, die bald als massenhafte Concretionen (Steine), bald als fein vertheiltes krystallinisches Pulver in Form von Gries in den Nieren abgesetzt werden. So fand Wöhler (Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 58. S. 98) einen kleineren aus Harnsäure bestehenden Nierenstein von einem vor der Zeit und todgeborenen Fötus herrührend. Auch Virchow hat die Concretionen von verschiedener Grösse ziemlich häufig im Nierenbecken und Nierenkelchen junger Kinder, besonders, wenn sie einige Monate alt waren, gefunden. Immer waren es kleine harnsäure Steine. Liegt danach eine solche Reihe von Möglichkeiten für die Entstehung eines harnsäuren Kernes vor, so wird die weitere Ausbildung zu einem Oxalatstein in der Weise erfolgen, dass der in der Harnflüssigkeit gelöste oxalsäure Kalk (nach Neubauer vermitteln saure phosphorsäure Alkalien diese Lösung) denselben incrustirt.

Dass der oxalsäure Kalk bei seiner Ausscheidung kleine Mengen phosphorsäuren Kalkes mit niederschlägt, habe ich an einer früheren Stelle weiter ausgeführt. Da der harnsäure Kern einen Ansatzpunkt bildet, so wird die Fällung des oxalsäuren Kalkes hierdurch begünstigt, — analog den Verhältnissen, wie sie im practischen Leben zur Bildung von Krystallen benutzt werden. In ähnlicher Weise

hat Studensky (Jahresbericht über die Fortschritte der Thierchemie von Maly für das Jahr 1872. S. 188) nach Einführung von fremden Körpern in die Blase von Thieren Steinbildung um dieselben beobachtet, sobald ein Wasser mit starkem Kalkgehalt als Getränk diente.

Es wird nach diesen Betrachtungen Aufgabe einer weiteren Forschung bleiben, in allen Fällen, wo es sich um das Vorhandensein grösserer Oxalatsteine handelt, zu ermitteln, in wie weit Affectionen der Centralorgane neben anderen pathologischen Momenten, welche die Annahme einer Oxydationshemmung rechtfertigen, bei der Bildung derselben betheiligt waren.

XVIII.

Zur pathologischen Anatomie der Centralorgane des Nervensystems.

Von Dr. Rudolf Arndt,
Professor in Greifswald.

I. Ueber Granular disintegration.

In seinem Aufsatz „On a import case of muscular atrophy“ in Beale's Archives of Medicin. vom Jahre 1861 (No. IX) beschreibt Lockhart Clarke eine Entartung des Rückenmarkes, welcher er, wie es scheint um Nichts präjudiciren zu wollen, schlechtweg den Namen Granular disintegration, körnige Entartung, beigelegt hat. Diese Entartung trete vorzugsweise in der Nähe der Gefässe auf, in einem dem Anscheine nach leeren Raum zwischen ihnen und dem umgebenden Parenchym und gehe aus der Ablagerung einer eigenthümlichen, sehr zarten und durchsichtigen, zugleich aber auch deutlich körnigen Substanz hervor. Diese letztere hebe sich von ihrer Umgebung scharf ab, sei nach ihrer Mitte zu deutlich und dicht granulirt, nach ihren Rändern hin indessen von nur mehr undeutlich punktförmigem Aussehen und enthalte bald mehr bald weniger Reste von Nervenfasern, amyloide Körperchen