

## IV.

**Ueber die Folgen der Unterbindung der Ureteren und der Nierenarterien bei Thieren, im Zusammenhang mit einigen anderen pathologischen Prozessen.**

Von Dr. Leo Popoff aus St. Petersburg.

(Hierzu Taf. I—II.)

Wohl wenige Fragen dürfte es geben, welche die Aufmerksamkeit der Pathologen, besonders in diesem Jahrhunderte, in solchem Grade auf sich gezogen und eine solche Menge von Beobachtungen und Untersuchungen hervorgerufen haben, wie die Frage von den Folgen der gestörten Nierenfunction und der verhinderten oder gänzlich aufgehobenen Harnabsonderung. Kliniker, Anatomen, Physiologen und Chemiker haben sich eingehend mit der Lösung dieses Problems beschäftigt, und nichtsdestoweniger ist in dieser Beziehung bis jetzt noch Vieles und zwar das Allerwichtigste dunkel und rätselhaft geblieben. Die Complicirtheit der Erscheinungen, welche bei dieser Art krankhafter Prozesse beobachtet werden, die Schwierigkeit und Unvollkommenheit der uns zu Gebote stehenden Methoden, endlich die Lückenhaftigkeit unserer Kenntnisse hinsichtlich des normalen Prozesses der Harnabsonderung bilden natürlich die Hauptursache, dass wir, ungeachtet der vielen Arbeiten, bis jetzt noch keine bestimmte Theorie der sogenannten urämischen Erscheinungen aufbauen können, dass wir ihren Charakter nicht vollständig kennen und nicht einmal das Gebiet derselben genau zu bestimmen vermögen. Da hier ein Prozess vorliegt, bei welchem in Folge der gestörten Nierenfunction nothwendig sehr bedeutende chemische Veränderungen im Körper stattfinden müssen, so wandten natürlicher Weise die meisten Forscher bei der Untersuchung dieser Frage ihre ganze Aufmerksamkeit gerade auf die chemische Seite. Während der Phänomenologie des Prozesses, der Klinik und der pathologischen Anatomie als mehr äusserlichen Seiten verhältnissmässig weniger Aufmerksamkeit geschenkt wurde, strebte die Mehr-

zahl der Forscher gleich bis zum eigentlichen Wesen der Erscheinungen, dem Chemismus derselben, vorzudringen, indem sie dadurch mit einem Schlage den gordischen Knoten dieser Frage zu lösen glaubten. Daraus erklärt sich die lange Reihe der sogenannten chemischen Theorien, deren Ziel es war, alle sogenannten urämischen Erscheinungen von einem rein chemischen Standpunkte aus, durch das Auftreten einer anomalen chemischen Materie, eines gewissen pathologischen Productes zu erklären, das auf den Körper, gleichsam wie ein Gift einwirkend, gewisse Krankheitssymptome hervorrufe. Als dieses pathologische Product, als diese Materia peccans wurden zu verschiedenen Zeiten von den Autoren sehr verschiedene Stoffe bezeichnet. Schon lange war man der Ansicht, dass sich dabei der Urin zersetze, obwohl man noch nicht genau wusste, was für Stoffe sich bei dieser Zersetzung bilden. Nachdem Nysten im Anfange dieses Jahrhunderts in zwei Fällen gestörter Harnabscheidung beim Menschen das Auftreten von Harnbestandtheilen in anderen Organen des Körpers (nehmlich Gegenwart von Harnstoff in erbrochenen Massen) beobachtet hatte, war man der Meinung, dass in diesen Fällen der Harn in natura im Körper zurückgehalten werde und als solcher wirke. Zu demselben Resultate kamen auch Vauquelin und Segalas bei ihren Forschungen. Gallois und Hammond suchten, wie bekannt, das Wesen der urämischen Intoxication im Harnstoffe, während Henle, Lehmann, Vogel und besonders Frerichs, sowie Petroff und Stokvis das bei Zersetzung des Harnstoffes im Blute entstehende Ammoniak als das urämische Agens bezeichneten. Schottin, Hoppe, Oppler, theilweise Zalesky u. A. schrieben die Hauptwirkung dabei den unvollständig oxydirtten stickstoffhaltigen Producten (Kreatin, Kreatinin, Extractinstoffe) zu<sup>1)</sup>. Die eine oder die andere von diesen Meinungen theilten auch mehr oder weniger die meisten übrigen Forscher, sowohl Experimentatoren, als Kliniker, welche sich mit der Lösung dieser Frage beschäftigten. Alle diese Untersuchungen aber, sowohl einzeln genommen, als auch im Ganzen, sowie auch spätere Forschungen anderer Autoren, wie Kühne und Strauch, Voit u. A., haben blos gezeigt, dass nicht eine von den genannten, die Gesamtwirkung einem gewissen chemischen Stoffe

<sup>1)</sup> Thudichum dachte hierbei sogar an Urochrom. (Urochrome the colouring matter of urine. The Hastings Prize Essay, London 1864.)

zuschreibenden Theorien für unzweifelhaft angenommen, noch für bei jedem urämischen Prozesse den Facten entsprechend und alle hierbezüglichen Data der Experimente und der klinischen Untersuchung erklärend, gehalten werden kann. Diese Unzulänglichkeit der chemischen Theorien zur Erklärung der urämischen Erscheinungen musste natürlicher Weise die Aufmerksamkeit der Forscher auch auf andere Seiten dieser Frage lenken — auf andere Momente, die hier wohl auch Statt haben könnten — und zur sorgfältigen Schätzung und Beurtheilung derselben einladen. Die pathologische Anatomie der Organe, deren Affection sich schon im Leben durch gewisse Symptome kund giebt, liefert uns, wie bekannt, sehr oft den besten Schlüssel zum Verständniss dieser Affectionen, und daher war es sehr natürlich, auch dieser Seite der Frage Aufmerksamkeit zu widmen. S. Osborne, welcher sich bemühte, die Urämie auf Arachnitis zurückzuführen, und Traube, welcher sie von Anämie und Hirnödem (welche oft bei Nierenkrankheiten, die in Urämie ausgehen, Statt finden) herleitete, waren die Hauptvertreter der Ansichten, die sich bemühten, die urämischen Erscheinungen auf mehr oder weniger rein mechanischem Wege zu erklären<sup>1)</sup>). Natürlich konnte weder die eine, noch die andere Theorie in jedem Falle von Urämie angewandt werden, da, wie die späteren Forschungen und Beobachtungen zeigten, nicht immer Arachnitis gefunden werden kann, ebenso wie nicht in jedem urämischen Gehirne Oedem oder Hydrocephalus angetroffen wird; nichtsdestoweniger ist der Weg, den diese Forscher betreten haben, noch nicht vollständig zurückgelegt, und es wird wohl Niemand der Meinung sein, dass die weitere Verfolgung desselben keine mehr oder weniger wichtigen Resultate liefern könnte. Und das um so mehr, wenn es sich, wie im gegebenen Falle, hauptsächlich um ein solches Organ handelt, wie das Gehirn, welches — wie die Forschungen letzter Zeit gezeigt haben — bei geringen makroskopischen

<sup>1)</sup> Eine ausführliche Behandlung der auf Urämie bezüglichen Literatur kann man bei vielen Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, finden, so z. B. bei Zalesky (Untersuchungen über den urämischen Prozess u. s. w. 1865), Voit (Zeitschrift für Biologie, Bd. IV), Barthels (Ziemssen's Handbuch, Bd. IX) u. a. Zur Vermeidung überflüssiger Wiederholungen verweisen wir diejenigen, die sich mit der Literatur bekannt machen wollen, dorthin.

Veränderungen, oder sogar bei scheinbar vollständiger Abwesenheit derselben, sehr bedeutende, durch ihre Stärke und Ausbreitung überraschende mikroskopische Veränderungen zeigen kann, die nicht nur schwere Symptome, sondern selbst den Tod zur Folge haben können. Solcher Art sind z. B. die früher von mir beschriebenen Veränderungen des Gehirnes beim Abdominal- und besonders beim exanthematischen Typhus<sup>1</sup>). Freilich können derartige Veränderungen ihre Entstehung einem im Körper befindlichen reizenden Stoffe, dem sog. typhösen Gifte, welches rein chemischer Natur sein kann, verdanken; aber wenn sie schon einmal durch dieses Gift hervorgerufen, wenn sie zur Thatsache geworden sind, so können sie schon an und für sich nicht nur schwere Krankheitssymptome, sondern auch den Tod des betreffenden Subjectes verursachen. Eine ganz ähnliche Ansicht könnte wohl auch im gegebenen Falle, hinsichtlich der urämischen Erscheinungen, mit welchen ja die typhösen so vieles gemein haben, angewandt werden. Ohne Zweifel muss bei dem urämischen Prozess der Chemismus des Körpers sehr bedeutend verändert sein; nichtsdestoweniger ist es möglich, dass dieser veränderte Chemismus im Körper derartige Veränderungen hervorruft, dass sie schon an und für sich eine nahe und unmittelbare Ursache des Todes oder schwerer Zufälle werden können. Daher erscheint eine sorgfältige Untersuchung der histologischen Veränderungen des Gehirnes beim urämischen Prozesse, sogar in den Fällen, wo grobe anatomische Veränderungen fehlen, nicht nur nicht überflüssig, sondern sogar geboten.

Wir liegende Mittheilung behandelt hauptsächlich einige solcher feinen histologischen, bei urämischen Prozessen im Gehirne vorkommenden Veränderungen, die ohne Zweifel mit den in solchen Fällen bei Lebenden beobachteten Erscheinungen im Gebiete des Nervensystems in Verbindung gebracht werden und eine sehr wichtige Bedeutung haben können. Ausser diesen, dem centralen Nervensystem gehörigen Veränderungen beim urämischen Prozesse, habe ich im Verlaufe der Untersuchung auch andere pathologische Facta hinsichtlich dieses Prozesses beobachtet, die gleichfalls nicht geringes Interesse darbieten dürften. Da die letzteren aber sehr mannichfaltig und complicirt sind, so soll ihrer hier nur kurz ge-

<sup>1</sup>) Dieses Archiv Bd. 63 und Centralblatt für d. m. Wissensch. 1875. No. 36.

dacht werden, gewissermaassen als Anhang zu der Beschreibung der Veränderungen im Gehirne.

Die weiter unten mitgetheilten Resultate wurden hauptsächlich an Thieren erhalten, bei welchen Urämie künstlich durch Unterbindung der Ureteren oder der Nierenarterien hervorgerufen wurde. Im Ganzen habe ich hinsichtlich des urämischen Prozesses 11 Experimente angestellt: 5 mit Unterbindung der Ureteren bei Hunden, 5 mit Unterbindung der Nierenarterien bei denselben Thieren und ein Experiment mit Unterbindung der Ureteren bei einem Kaninchen. Ein Experiment mit Unterbindung der Ureteren beim Hunde misslang, weil ein Horn des Uterus in Folge eines Entzündungsprozesses mit dem Anfange eines Ureter, nahe beim Nierenbecken, verwachsen war, so dass zwischen diesem und dem Horn des Uterus sich eine Communication bildete und der Urin durch die Vagina floss. (Der Hund starb hauptsächlich an Entzündung des Peritoneum.) Von den 5 Fällen mit Unterbindung der Nierenarterien wurden in 3 Fällen die Arterien beider Nieren, in zweien nur eine Nierenarterie unterbunden. In den beiden letzten Fällen starben die Hunde an Blutung aus der gangränescirten, erweichten Niere, deren Arterien unterbunden waren. Alle übrigen Thiere starben in Folge der aufgehobenen Urinabsonderung 2 oder 3 Tage nach der Operation unter Erscheinungen, die man gewöhnlich mit dem Namen „urämische“ zu bezeichnen pflegt; die weiter unten folgende Beschreibung urämischer Gehirne bezieht sich eigentlich nur auf diese Thiere. Die bei urämischen Thieren beobachteten klinischen Erscheinungen waren bei Unterbindung der Ureteren und der Nierenarterien theils dieselben, theils aber etwas verschieden, indess von diesem Unterschiede, sowie von einigen anderen, ausserdem beobachteten Erscheinungen, die in beiden Fällen verschieden auftraten, soll erst am Ende dieser Mittheilung die Rede sein. Zuvörderst gedenke ich diejenigen Erscheinungen auseinanderzusetzen, die bei den Fällen von Urämie, d. h. sowohl denen mit Unterbindung der Ureteren, als auch denen mit Unterbindung der Nierenarterien, gemein sind, und die in dem Gehirne der operirten Thiere sich finden. Hierbei muss noch hinzugefügt werden, dass ich ausser den genannten Experimenten, bei denen ich speciell die Urämie im Auge hatte, noch Gehirne von Thieren (4 Hunden und 2 Kaninchen), bei welchen der Ductus choledochus unterbunden wurde, und die an

den Folgen der Sperrung des Gallenabflusses starben, untersucht habe<sup>1)</sup>). Ich that dieses theils behufs besserer Beleuchtung des Gegenstandes, in Anbetracht des häufig analogen Verlaufes des urämischen und des cholämischen Prozesses, theils verfolgte ich dabei specielle Zwecke. Die Resultate der Experimente mit Unterbindung des Gallenganges sind im letzten Hefte dieses Archivs speciell veröffentlicht worden; hier sollen nur die im Gehirne vorgehenden Veränderungen erwähnt werden, weil dieselben mit den im Gehirne urämischer Thiere beobachteten sehr grosse Aehnlichkeit haben.

Makroskopisch zeigte das Gehirn mit seinen Häuten fast in allen Fällen von Urämie, sowohl bei Unterbindung der Ureteren, als auch bei Unterbindung der Nierenarterien, eine mehr oder weniger starke Hyperämie, hauptsächlich venösen Charakters; manchmal wurde im Gehirne auch eine, im Vergleich mit der normalen, etwas grössere Menge Flüssigkeit bemerkt, so dass überhaupt das Gehirn saftiger und weicher als gewöhnlich zu sein schien. Die mikroskopische Untersuchung wurde sowohl an Schnitten aus dem frischen Gehirne, als auch an gehärteten Präparaten vorgenommen. Zur Härtung wurde vorzugsweise eine 2—5 procentige Lösung von Kali bichromicum, in einigen Fällen Müller'sche Flüssigkeit, einige Mal auch 0,2 procentige Lösung von Chromsäure benutzt.

Wenn man mikroskopische, aus ganz frischem Hirne bereitete Schnitte (z. B. aus den peripherischen Schichten des grossen Gehirnes), bei schwacher Vergrösserung (Hartnack Oc. 2 Syst. 4 bis Oc. 3 Syst. 4) in Flusswasser (Newa), oder in 0,7 procentiger Kochsalzlösung, oder noch besser in mit Wasser verdünntem Glycerin betrachtet, so fällt gewöhnlich ein Netz von Capillaren und auch von grösseren Gefässen in die Augen. Diese Gefässen sind charakterisiert durch das Vorhandensein in oder neben denselben — bei solcher Vergrösserung ist es schwer genau zu bestimmen — von mehr oder weniger (obwohl nicht sehr stark) glänzenden, fast ganz farblosen, oft übrigens schwach gelblich oder grünlich (besonders bei Cholämie) gefärbten Hyalinschollen von verschiedener Grösse, von der Grösse eines rothen Blutkörperchens oder kleiner, oft auch viel grösser, in manchen Fällen die Grösse von 3—4 zusammen-

<sup>1)</sup> Ausserdem wurden bei einem Hunde die Ureteren und der Ductus choledochus zugleich unterbunden. Der Hund endete am 3. Tage unter hauptsächlich der Urämie eigenen Erscheinungen.

geschmolzenen Blutkörperchen erreichend. Die genauere mikrometrische Messung dieser Schöllchen zeigte, dass ihre Grösse zwischen 0,003—0,036 Mm. Länge und 0,003—0,012 Mm. Breite schwankt. Diese Schollen liegen entweder einzeln, oder meistentheils gruppenweis; in letzterem Falle gruppieren sich Schollen von verschiedener Grösse in einzelne Häufchen, oder sie verschmelzen in eine homogene, gleichmässig glänzende, colloidartige Masse, die längs den Gefässen lagert. Diese Hyalinmassen können schon an, aus frischem Gehirne bereiteten Schnitten ziemlich gut gesehen und demonstriert werden (besonders in Glycerin), besser aber ist es noch, sie an, in doppelchromsaurem Kali, Müller'scher Flüssigkeit oder Chromsäure gehärteten Präparaten zu untersuchen. Hier muss noch bemerkt werden, dass das Härteln nicht zu weit getrieben werden darf, da sonst die Schollen sehr leicht beim Präpariren ausfallen können, und ferner, dass Alkohol zur Härtung solcher Präparate nicht gebraucht werden darf, weil er, wie wir unten sehen werden, sich nicht ganz indifferent zu diesen Massen verhält. Bei längerer Aufbewahrung der Präparate in chromsauren Flüssigkeiten erhält diese Masse eine etwas stärker ausgeprägte gelbliche Färbung. Wenn man die Lage dieser Massen bei schwacher Vergrösserung betrachtet, so ist es, wie schon oben bemerkt, oft schwer zu sagen, wo sie sich eigentlich befinden: ob in dem Lumen des Gefässes, oder in seinen Wandungen, oder endlich ganz ausserhalb des Gefässes. Wenn man eine stärkere Vergrösserung nimmt (Hartnack Oc. 3 Syst. 7 bis Oc. 4 Syst. 8) und dann die Lage dieser Massen an feinen Schnitten, oder, noch besser, an isolirten Gefässen, an welchen solche Massen zu bemerken sind, beobachtet, so kommt man zu der Ueberzeugung, dass diese Massen sehr oft ausserhalb der Gefässwände, in den sog. perivasculären lymphatischen Räumen liegen. Dabei ist der Umstand merkwürdig, dass diese Massen in den meisten Fällen an den Verzweigungen der Gefässse, hauptsächlich in den durch ihre Zweige gebildeten Winkeln sich befinden (Fig. 2, 3 und 4). Dabei können die Anhäufungen an diesen Stellen soweit gehen, dass sie das Lumen des Gefässes vollständig zusammendrücken und auf solche Art das Gefäss unwegsam machen. Man bemerkt aber auch nicht selten, besonders an isolirten Gefässen, dass diese Massen sich in den Gefässen selbst befinden, und zwar auf zweierlei Art: entweder in den Wänden (Fig. 1 und 6),

zwischen den verschiedenen Schichten derselben, besonders aber zwischen den Blättern und Fasern der Adventitia, in den sog. intra-adventitiellen lymphatischen Gängen oder im Gefässlumen selbst. Befinden sich die genannten Massen in den Gefässwänden selbst, so zeigen sie in ihrer Lagerung nicht selten eine gewisse Regelmässigkeit, indem sie an die Lage von Höhlen des Bindegewebes in den Gefässwänden, in denen die sog. fixirten Bindegewebekörper liegen, oder an die Lage der Kerne in den Capillaren erinnern. Indem sie durch die verschiedenen Schichten der Gefässwände hindurchdringen, können diese Elemente natürlich auch die Wände durchbrechen, und auf solche Weise in das Gefässlumen selbst gelangen und sich dort zusammen mit den rothen Blutkörperchen vorfinden. Fig. 5 stellt solch eine Hyalinmasse dar, die mit dem einen Ende und ihrem grösseren Theile (a) sich in einem anderen Focus befindet, als die rothen Blutkörperchen (c), mit dem anderen Ende (b) aber vollständig in den Focus der im Lumen des Gefässes befindlichen Blutkörperchen fällt (c). Hierbei muss man aber bemerken, dass diese Art von Erklärung der Anwesenheit der Massen im Gefässlumen — nehmlich, dass sie in Folge des Durchbrechens der Elemente der Gefässwand zu Stande komme — nicht für eine ausschliessliche gehalten werden darf, wovon weiter unten noch ausführlicher gesprochen werden wird. Durch diese Ansammlung von Hyalinmassen, sowohl zwischen den Elementen der Gefässwände, als auch in dem Lumen, sowie auch in den Fällen des Zusammendrückens von Aussen, müssen natürlich dem freien Blutkreislauf sehr bedeutende Hindernisse in den Weg gelegt werden; in manchen Fällen mag er wohl gänzlich gehemmt und dadurch sehr bedeutende functionelle Hirnstörungen verursacht werden. Daher verdienen diese Hyalinmassen, dass wir uns hier mit ihnen ausführlicher beschäftigen. Bei Betrachtung der Eigenschaften der genannten Gebilde und der Elemente, aus denen sie zusammengesetzt sind, kommt man zu allererst zu der Ueberzeugung, dass sehr viele von diesen letzteren sowohl dem Aussehen, als auch der Grösse nach den rothen Blutkörpern sehr nahe kommen, indem sie blos sehr unbedeutende Veränderungen der Gestalt derselben, eine unbedeutende Verringerung oder Vergrösserung ihrer Durchmesser und einfache Contouren statt der doppelten jener zeigen (Fig. 1 und 3). Nicht selten kommt dabei ihre Färbung der Färbung der Blut-

körperchen nahe. Einige Elemente sind jedoch, obgleich sie ähnliche Eigenschaften zeigen, viel kleiner als rothe Blutkörperchen, indem sie gleichsam auf das Schmelzen oder Auflösen derselben hinweisen; andere wiederum sind bedeutend grösser und weisen gleichsam auf das Aufquellen derselben hin. Endlich sieht man mitunter sehr grosse Schollen, die bisweilen gleichsam aus vielen kleinen Schöllchen zusammengesetzt sind, zuweilen aber in Form einer vollständig homogenen, zusammenhängenden Masse erscheinen, die sich in nichts von den an anderen Stellen gefundenen Schöllchen unterscheidet (Fig. 2, 4 und 5). Nicht selten ein Bild bietend, welches lebhaft an veränderte rothe Blutkörperchen erinnert, gleichen diese Massen in anderen Fällen Gebilden anderer Art. In kleineren Schöllchen nehmlich, welche nicht die Grösse eines rothen Blutkörpers erreichen, sind sie kleinen Fettropfen nicht unähnlich, während sie in grösseren Gebilden und in den grossen Schollen haupsächlich colloiden Massen ähnlich sind. Nichtsdestoweniger können diese Gebilde weder als das eine, noch als das andere aufgefasst werden. Von Fettropfen unterscheiden sie sich durch ihre grössere Homogenität und durch Abwesenheit von doppelten Contouren. Wenn bei Betrachtung frischer Präparate in Wasser an den Rändern der Schöllchen eine etwas dunklere Färbung zu bemerken ist, als in der übrigen Masse, so sind dennoch diese doppelten Contouren, im Vergleich mit denen, wie sie gewöhnlich an ähnlichen Fettropfen sichtbar sind, sehr unvollständig entwickelt und oft gar nicht zu bemerken. Dieser Unterschied von Fett ist an grossen, die Grösse gewöhnlicher Fettzellen oder grosser Fettropfen erreichenden Schollen besonders auffallend. Hier sind die doppelten Contouren der Fettgebilde, mit den dunklen Rändern und der hellen Mitte, dort die Gleichartigkeit der Lichtbrechung der Schöllchen, bei denen die ganze Masse völlig homogen ist, sehr charakteristisch. In Bezug auf die chemischen Reagentien zeigen diese Massen zwar theilweise ein ähnliches Verhalten wie Fett, unterscheiden sich aber von ihm nichtsdestoweniger in bedeutendem Grade. Bei Zusatz von Alkohol und Aether verändern sie sich und lösen sich auf, letzteres jedoch nur theilweise; sie hinterlassen dabei gewöhnlich einen körnigen, glanzlosen Rückstand, der bei sorgfältiger Untersuchung stets auf diejenigen Stellen hinweist, an denen vor der Hinzufügung der Reagentien die erwähnten Massen lagen. Diese Reaction, welche

den Unterschied dieser Massen von Fett darbietet, zeigt zugleich auch ihren Unterschied von Colloidgebilden, die bekanntlich in Alkohol und Aether unlöslich sind. Die Osmiumsäure färbt diese Massen etwas dunkler, als die übrigen Elemente des Gehirngewebes, doch ist diese Färbung nicht so energisch und erscheint nicht so schwarz, als es gewöhnlich bei Fett der Fall ist. (Parallele Reactionen wurden an, in Kali bichromicum erhärteten Präparaten ausgeführt.) Bei Einwirkung der Osmiumsäure auf grosse Schollen offenbart sich oft der feinere Bau dieser Massen, oder mit anderen Worten — es kommt dabei ihr Zerfallen in einzelne Schollen oder Elemente, aus denen sie zusammengesetzt sind, zum Vorschein, was bei einfacher Untersuchung, ohne Reaction, oft nicht bemerkt werden kann. In dieser Beziehung wirkt die Osmiumsäure ähnlich, wie Jod, worauf wir uns noch beziehen werden. Andere Farbstoffe, z. B. Carmin oder Picrocarmin färben diese Massen fast gar nicht, bei Einwirkung des letzteren nehmen sie nur eine etwas gelbliche Schattirung an. Von Eosin und Methylanilin werden diese Massen etwas mehr gefärbt, obwohl noch schwach, viel schwächer, als die übrigen Elemente des Gehirngewebes. Methylanilin färbt sie, wie auch die übrigen Elemente, nur schwächer, hellblau, und nicht rosaviolett, was sie von amyloiden Massen unterscheidet. Ihr Verhältniss zu Jod oder Jod mit Schwefelsäure ist sehr charakteristisch, wobei gleichfalls ihr Unterschied von amyloiden Massen hervortritt. Bei Einwirkung von Jod (mit Wasser verdünnter Jodtinctur) oder auch Jod mit geringer Quantität Schwefelsäure (die gewöhnliche Reaction auf Amyloidmassen) nehmen die fraglichen Massen sehr leicht eine braune, oft in's Rothbraune oder Schwarzbraune übergehende Färbung an, während die übrige Gehirnmasse gelb gefärbt wird. Fig. 6 A giebt einen annähernden Begriff von der Färbung der untersuchten Massen<sup>1)</sup>). Bei starker Einwirkung von Jod, besonders in Verbindung mit Schwefelsäure, geht diese Färbung in eine stark dunkelbraune und sogar vollständig dunkle, oft gleichsam stählerne Farbe über. Diese Reaction ist sehr charakteristisch, sehr empfindlich, und kann ebenso wie Osmiumsäure sehr gut zur Ent-

<sup>1)</sup> Die umliegende Gehirnmasse (bei A) ist in der Abbildung um eine Nuance dunkler ausgefallen, als es in der Wirklichkeit der Fall ist, bei B ist der Farbenton besser getroffen.

deckung dieser Massen da, wo sie schlecht zu sehen sind, dienen. Oft sind an ungefärbten Präparaten die fraglichen Massen nur hier und da sichtbar, während nach der Einwirkung von Jod oder Jod mit Schwefelsäure sogar das ungeübte Auge durch das grellere Bild dieser Massen, die in Gestalt von dunkelbraunen oder dunklen Häufchen dem Verlaufe der Gefäße gemäss sich lagern und das Feld des Präparates gleichsam besäen, überrascht wird. Die Reaction mit Jod dient nicht allein zu leichterer Entdeckung der genannten Massen im Präparate, sondern kann auch zugleich das Verständniss ihrer Entstehung erleichtern, besonders derjenigen, welche in Gestalt grosser Schollen auftreten, wozu auch die Osmiumsäure-reaction dienen kann. In der That, wenn wir an die Frage von der Natur und Entstehung dieser Massen näher herantreten, so ist es bei stark ausgeprägtem Prozesse, bei dem diese Gebilde in Form von Schollen von bedeutender Grösse auftreten, sehr schwer, sofort eine definitive Antwort zu geben. Wie überall, so muss augenscheinlich auch hier die Untersuchung mit der Analyse derjenigen Erscheinungen, welche die ersten Stadien des Prozesses begleiten, eröffnet werden. Wenn wir diese Gebilde an Präparaten betrachten, wo sie in unbedeutender Menge und verhältnissmässig noch schwach entwickelt sind, so bemerken wir, — wie schon oben erwähnt worden ist, — dass sie aus Elementen bestehen, die, sowohl was Grösse, als auch manchmal was Farbe und andere Eigen-schaften anlangt, eine grosse Aehnlichkeit mit rothen Blutkörpern zeigen. In manchen Fällen ist diese Aehnlichkeit so gross, dass, wenn der Prozess nicht stark vorgeschritten ist, man diese Gebilde dem ersten Eindrucke nach für rothe, aus dem Gefäße hervorgetretene Blutkörperchen halten kann; sie unterscheiden sich von den normalen nur unbedeutend, hauptsächlich dadurch, dass die den Blutkörpern eigenen doppelten Contouren, gleichsam in Folge von Ausquellen, nicht existiren. Betrachtet man das Präparat weiter, so sieht man, dass einige solcher Körper sich auch in dem Lumen der Blutgefäße befinden, und bisweilen dort, wie auch ausserhalb, zu grossen Schollen verschmelzen. Diese beiden Erscheinungen wurden nicht nur an Hirnen urämischer Hunde, sondern auch, und zwar besonders häufig, an Gehirnen von Hunden beobachtet, die in Folge von Gallenstauung nach Unterbindung des Ductus choledochus gestorben waren.

Bei cholämischen Kaninchen finden solche Veränderungen der rothen Blutkörper und deren Zusammenfliessen gewöhnlich in dem Gefässlumen Statt; ausserhalb der Blutgefässe befindet sich eine verhältnissmässig unbedeutende Menge dieser Massen. Dergestalt sehen wir, dass der Prozess, welcher im Gehirn urämischer Hunde gewöhnlich ausserhalb des Gefässlumens, bei cholämischen oft schon im Lumen beobachtet wird, bei cholämischen Kaninchen vorzugsweise innerhalb des Gefässlumens vor sich geht<sup>1)</sup>). Wenn wir den Prozess im Gehirne urämischer Hunde betrachten, so sehen wir, dass neben Elementen, welche sich sehr wenig von rothen Blutkörpern unterscheiden und an Grösse denselben wenig nachstehen, sich noch Elemente vorfinden, die sowohl viel grösser, als auch viel kleiner, als normale Blutkörper, sein können. Diese Verschiedenheit in der Grösse der Elemente kann dadurch erklärt werden, dass die rothen Blutkörper zuerst aufquellen, wobei ihre doppelten Contouren verschwinden und sie sich vergrössern; dass dann aber ihre Auflösung anfängt, welche Verminderung des Volumens und Zerfall der Elemente in kleinere Schollen zur Folge hat, so dass theils gerade in Folge der Auflösung, so zu sagen, des Schmelzens der Elemente, theils auch durch ihren Zerfall Schollen von verschiedener Grösse, sogar kleinere, als die rothen Blutkörperchen, entstehen. Wenn nun derartig veränderte Blutkörper sich irgendwo in grosser Menge anhäufen und dabei einem stärkeren Drucke unterworfen werden, so können sie augenscheinlich sehr leicht zusammenkleben und vollständig in grosse, gleichartige Massen zusammenfliessen, wie wir sie in unseren Präparaten antreffen. Die Wirkung von Jod oder von Jod mit Schwefelsäure, sowie von Osmiumsäure ist in diesem Falle eben dadurch merkwürdig, dass diese grossen Schollen, während sie an ungefärbten Präparaten in Form vollständig homogener Massen sichtbar sind, nach Einwirkung dieser Reagentien ihre Zusammensetzung aus einer Menge von Elementen oder Schöllchen, die ihrer Grösse nach den rothen Blutkörpern nahekommen, offenbaren (Fig. 6). Es giebt natürlich grosse Schollen, bei welchen das Zusammenfliessen der Elemente in einem solchen Grade erfolgt ist, dass sogar die genannten Reagentien sie nicht

<sup>1)</sup> Vom urämischen Gehirne des Kaninchens kann ich nichts Näheres anführen, weil ich nur ein Experiment in dieser Richtung angestellt habe.

in ihre Elemente zerlegen können, obwohl es in den meisten Fällen mit Hülfe derselben gelingt.

Alles Obengesagte führt zu der Folgerung, dass wir in den beschriebenen Hyalinmassen es wirklich mit metamorphosirten rothen Blutkörperchen zu thun haben, welche, meistenthils aus dem Lumen der Gefäße herausgetreten, sich entweder in ihren Wänden, zwischen verschiedenen Schichten derselben befinden, oder auch ganz außerhalb der Gefäße in den perivasculären lymphatischen Räumen liegen, zuweilen aber im Lumen der Gefäße selbst gelegen sind, was besonders bei Cholämie der Fall ist. Wenn wir die Erscheinung der Anwesenheit von Hyalinmassen in urämischen Gehirnen weiter analysiren wollen — in Bezug auf die Bedingungen ihrer Entstehung —, so haben wir es hier mit zwei Hauptfactoren zu thun, welche die meiste Aufmerksamkeit auf sich ziehen und der Erklärung bedürfen, nehmlich: erstens mit dem Durchgang der rothen Blutkörperchen durch die Gefäswandungen, und zweitens mit der Veränderung der physikalisch-chemischen Eigenschaften dieser Körper. Daher müssen wir hierbei zwei Punkte untersuchen: erstens die in unseren Fällen eintretenden Bedingungen, welche das Heraustreten der rothen Blutkörperchen aus dem Gefässlumen befördern, zweitens, welche Momente, oder besser, welche chemische Substanzen, im gegebenen Falle, die beschriebene physikalisch-chemische Veränderung in den rothen Blutkörperchen hervorbringen.

Hinsichtlich der Bedingungen des Durchgehens der rothen Blutkörperchen durch die Gefäswandungen müssen natürlich zu allererst die Erscheinungen des Blutdruckes in Betracht gezogen werden.

Bei Wasserstauung im Lumen der Blutgefäße ist eine Verstärkung des Blutdruckes als sehr wahrscheinlich anzunehmen; ohne Zweifel war bei den Bedingungen der von mir ausgeführten Experimente über Urämie Wasserstauung vorhanden, und deshalb könnte man hier, wie auch bei Menschen, bei denen in Folge eines Nierenleidens die Urinabsonderung gestört ist, auf Verstärkung des Blutdruckes schliessen. Traube legte auf das Existiren dieses Momentes bei Morbus Brightii besondern Nachdruck, indem er sich auf die dabei beobachtete erhöhte Spannung des Pulses und die bei diesem Leiden sehr oft vorkommende Hypertrophie des Herzens stützte. Dieser verstärkte Blut-

druck, in Verbindung mit der bei Morbus Brightii gewöhnlich vorkommenden Hydrämie, macht, nach Traube, die Gewebe zu serösen Ergüssen geneigt, und liegt der Entstehung urämischer Erscheinungen, soweit diese sich auf das Gehirn beziehen, zu Grunde. Wenn sich die Voraussetzung Traube's hinsichtlich der Verstärkung des Blutdruckes als richtig erwiese, und wenn bewiesen wäre, dass sie auch in unsren Fällen Statt findet, dann müssten wir die Bedingungen des Durchganges der rothen Blutkörperchen durch die Gefässwandungen, wenigstens theilweise, gerade in diesem Momente suchen; denn ohne Zweifel ist der verstärkte Blutdruck im Stande, nicht nur gewisse Oeffnungen in den Gefässwänden, wenn sie schon vorhanden sind, zu vergrössern, sondern auch neue künstliche Gänge zu bilden. Indess die neuesten Beobachtungen zeigen, dass dieses Moment in unsren Experimenten nicht vorhanden sein konnte. Denn die Experimente Cohnheim's und Lichtheim's<sup>1)</sup> mit Einführung von Wasser in's Blut, und besonders diejenigen von Grawitz und O. Israel<sup>2)</sup> mit künstlicher Nephritis und Exstirpation der Nieren haben gezeigt, dass in solchen Fällen der Druck gewöhnlich nicht vergrössert ist. Grawitz und Israel haben sogar bei Exstirpation der Nieren verminderten Druck im Arteriensystem beobachtet. Da die Bedingungen unserer Experimente mit denen der genannten Forscher fast vollständig übereinstimmten (Unterbindung der Nierenarterien), oder ihnen wenigstens sehr nahe kamen (Unterbindung der Ureteren), so müssen wir folglich in dem gegebenen Falle es eher mit vermindertem Blutdruck im Gefässsystem zu thun haben. Wenn wir wissen, wie oft und wie leicht bei vermindertem Blutdruck die Erscheinungen der Stagnation entstehen, so werden wir leicht begreifen, dass unter solchen Bedingungen auch die Erscheinung der sogenannten Diapedesis der rothen Blutkörperchen sehr leicht eintreten kann. Da wir nun sehen, dass die von uns beschriebenen Erscheinungen sich hauptsächlich im Gebiete der kleineren Gefässse — besonders der Capillaren und kleinsten Venen und Arterien — entwickeln, so dient es nur zur Bestätigung des eben Gesagten; denn es ist bekannt, dass überhaupt der Zustand des Blutdruckes im ganzen Gefässsystem, bei übrigens gleichen Bedingungen, sich am meisten in den kleinen Gefässen

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 69. S. 106.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv Bd. 77. Hft. 2.

äusserst, und dass der Prozess der Diapedesis der rothen Blutkörperchen bei Stagnation hauptsächlich in diesen Gefässen Statt findet (Cohnheim).

Ausser den erwähnten, rein mechanischen Ursachen der Entstehung von Diapedesis im gegebenen Falle wirft sich bei der grossen Veränderung, die unter den angeführten Bedingungen der Experimente ohne Zweifel im Chemismus des Blutes vorgeht, noch die Frage auf, ob nicht auch dabei die in unseren Fällen bemerkten physikalisch-chemischen Veränderungen der Blutkörperchen eine Rolle spielen. Der Einfluss verschiedener chemischer Agentien auf den Prozess des Heraustretens rother Blutkörperchen aus den Gefässen wird in der Wissenschaft zugelassen, und weiter unten werden wir zeigen, welche Einwirkungen in dieser Beziehung in unseren Fällen wirklich Statt finden konnten. Jetzt aber halten wir es nicht für überflüssig, zu bemerken, dass diese physikalisch-chemischen Veränderungen der rothen Blutkörperchen und ihr Durchgehen durch die Gefässwandungen weder für identisch noch für unzertrennlich gehalten werden können.

Schon oben haben wir gesehen, dass bei Urämie (bei Hunden) die veränderten Blutkörperchen sich hauptsächlich ausserhalb des Gefässlumens befinden, bei Cholämie aber sowohl ausserhalb, als auch innerhalb desselben. Bei Urämie ist der Charakter der Erscheinung folgender Art: so lange das Körperchen im Gefässlumen circulirt, ist es normal, sobald es aber aus demselben heraustritt und in die Gänge, in welchen die Gewebssäfte circuliren, eintritt, verändert es sich. Und bei solch einem Prozess ist das ja ganz verständlich. Wenn man der in der Wissenschaft gegenwärtig herrschenden Ansicht — welche der Mehrzahl der bis jetzt bekannten wissenschaftlichen Data entspricht — folgt und annimmt, dass die Producte, welche durch den Harn abgesondert werden, sich eigentlich in den Geweben selbst bilden und dann in's Blut eintreten, um durch die Nieren abgesondert zu werden, so liegt es ja klar auf der Hand, dass bei Sperrung der Harnabsonderung, wie es in unseren Experimenten der Fall war, die Producte der Metamorphose der Gewebe vor allen Dingen zuerst in den Geweben und den sie umspülenden Säften, dann aber auch im Blute selbst sich ansammeln, wobei das letztere in immer grösseres Gleichgewicht mit den ersteren kommt, bis diesem Vorgange durch ge-

wisse Bedingungen Schranken gesetzt werden. Folglich werden bei Urämie die meisten Bedingungen der Veränderung der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Blutkörperchen sich nicht im Blute befinden, sondern in den die Gewebe umspülenden Flüssigkeiten. Anders verhält sich die Sache bei Cholämie, welche durch Unterbindung des Ductus choledochus verursacht wird. Die Galle, welche ihren natürlichen Ausgang durch den Ductus choledochus nicht findet, tritt hauptsächlich durch die lymphatischen Wege (Fleischl) der Leberläppchen in's Blut ein, in welchem sie circulirt, indem sie sich in alle Provinzen des Körpers verbreitet und sich mehr oder weniger in verschiedenen Excreten und Secreten absondert. Bei solch einem Vorgange müssen augenscheinlich die ersten und stärksten Veränderungen der rothen Blutkörperchen, wofern solche durch Gallenstoffe verursacht werden, eben im Gefäßlumen erwartet werden. Die Forschungen Platner's, Hühnfeldt's, Kühne's u. A. haben gezeigt, dass gallensaure Salze eine Auflösung der rothen Blutkörperchen herbeiführen, welcher Prozess natürlich mit Aufquellen, Verschmelzen derselben u. s. w. begleitet sein kann. Solche Veränderungen der Blutkörperchen haben wir auch wirklich bei Cholämie bemerkt und zwar häufig gerade im Gefäßlumen. Indess diese Erscheinung der Anwesenheit veränderter Blutkörperchen im Gefäßlumen bei Cholämie schliesst gar nicht die Möglichkeit aus, dass diese Veränderungen auch an, aus dem Gefäß herausgetretenen Blutkörperchen unter entsprechenden Bedingungen vor sich gehen können. Es ist bekannt, dass die Gallenstoffe aus dem Blute auch in die Gewebe eindringen und dort angehalten werden; folglich können die aus dem Gefäßlumen herausgetretenen Blutkörperchen weiterer Einwirkung derselben unterliegen. Dass aber hier Bedingungen zum Heraustreten der rothen Blutkörperchen aus den Gefässen, ausser den physikalisch-chemischen Veränderungen derselben, vorliegen, zeigen die Forschungen Traube's u. a., welche erwiesen haben, dass gallensaure Salze den Blutdruck bedeutend vermindern, was den Prozess demjenigen annähert, der auch bei Urämie Statt findet. Ausser dem Obengesagten muss zur Erklärung der Möglichkeit der Veränderung der rothen Blutkörperchen ausserhalb des Gefäßlumens noch der Umstand in Betracht gezogen werden, dass bei Sperrung des Gallenabflusses nicht nur Resorption der Galle und die daraus folgenden Prozesse vor sich

gehen, sondern dass auch zugleich, oder besser, eben dadurch Hindernisse in Bezug auf die Secretion der Galle durch die Leber erzeugt werden, so dass diejenigen Substanzen oder chemischen Producte, aus welchen gewöhnlich Gallenstoffe gebildet werden, zu denen besonders die schwefelhaltigen Eiweissverbindungen gehörigen, sich im Blute, hauptsächlich aber in den Geweben anhäufen und dass auf diese Weise noch ein neues und nicht unwichtiges Moment (zur Veränderung der Blutkörperchen) — nehmlich die Anwesenheit gewisser chemischer Producte in den Geweben — hinzutritt. Leider ist die Natur dieser Substanzen uns gänzlich unbekannt.

Wenn wir uns nun zum eigentlichen urämischen Zustande, welcher bei unseren Experimenten mit Unterbindung der Ureteren und der Nierenarterien Statt fand, wenden, und uns die Frage vorlegen, welcher Art von Substanzen sich bei diesem Zustande im Blute oder in den Geweben anhäufen und solche Veränderungen in den Blutkörpern, wie wir sie im Gehirne urämischer Hunde bei unseren Experimenten gefunden haben, verursachen, so kommen wir nach Allem, was uns hinsichtlich der in solchen Fällen im Körper vorgehenden chemischen Veränderungen bekannt ist, zu der Ueberzeugung, dass hier nicht ausschliesslich irgend eine einzige Wirkung, nicht irgend eine einzige Substanz thätig ist, sondern eine ganze Reihe von Wirkungen, eine Summe von Substanzen, obwohl natürlich die grösste Wirkung von demjenigen dieser Stoffe ausgeht, welcher entweder an Quantität prävalirt oder sich durch besonders energische Reactionen auszeichnet. Oben haben wir gesehen, dass die beschriebenen Veränderungen der Blutkörper bei Urämie hauptsächlich eintreten, wenn die Blutkörperchen aus dem Lumen der Gefässe herausgetreten sind und sich schon in den lymphatischen Gängen (in den intraadventitiellen oder perivasculären lymphatischen Räumen) befinden. Wir wissen, dass aus den Gefässen ausgetretene Blutkörperchen des Frosches, wenn sie in lymphatische Höhlen desselben eingeführt werden, Veränderungen erleiden, welche den von uns bei unseren Experimenten beobachteten zum Theil sehr ähnlich sind. So sagt O. Lange<sup>1)</sup>, dass in solchen Fällen sowohl Entfärbung als auch Zusammenfliessen des Protoplasmas der rothen Blutkörperchen beobachtet wird. Bei Hemmung

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 65. S. 27.

der Urinabsonderung aber, wie es bei unseren Experimenten geschieht, kommen noch ganz neue Bedingungen hinzu. Einerseits werden bei Unterbindung der Ureteren die Elemente des Urins — wie Wasser, Harnstoff und Harnsalze — zurückgehalten, resorbirt und wieder in die Masse der Säfte des Organismus eingeführt, andererseits hört aber dabei auch die Absonderung dieser Stoffe durch die Niere auf, ebenso wie es bei Unterbindung der Nierenarterien der Fall ist. Ausserdem muss man, wie im ersten, so besonders im zweiten Falle voraussetzen, dass sich auch diejenigen Stoffe, aus denen gewöhnlich Harnstoff gebildet wird, im Blute und besonders in den Geweben anstauen. Da ich mich nicht in eine ausführliche Betrachtung aller erwähnten Momente hinsichtlich ihrer Einwirkung auf die rothen Blutkörperchen einlassen möchte, wegen der grossen Anzahl derartiger Stoffe, die ohnehin noch ungenügend erforscht sind, so möge es im gegebenen Falle genügen, auf diejenigen Elemente hinzuweisen, welche uns bekannt sind und welche die Hauptbestandtheile des Urins bilden, wie Wasser, Harnsalze und Harnstoff, welche in solchen Fällen im Körper zurückgehalten werden. Bei sorgfältiger Beobachtung erweist sich, dass die Wirkung derselben allein schon vollständig genügt, um die Möglichkeit der Veränderungen zu verstehen, welchen die rothen Blutkörperchen bei urämischen Prozessen unterworfen sind. Das Wasser, dessen Zurückhaltung im Körper in manchen urämischen Fällen eine sehr ernste Bedeutung haben kann [bei Morbus Brightii wurde oft Verdünnung des Blutes bemerkt. Christison, F. Simon, Andral und Gavarret u. A.<sup>1</sup>], verursacht, wie bekannt, das Aufquellen der rothen Blutkörperchen, es macht sie kugelförmig und farblos (Rollet, Stricker Handbuch, vom Blute). Natürlich konnte die Wirkung des Wassers in unseren Experimenten nicht besonders stark ausgeprägt sein, da unsere Fälle so acut waren; die Hunde verloren ziemlich viel Flüssigkeit durch Erbrechen und Ausleerungen (besonders durch das erste), und ausserdem wurden andere feste Stoffe, die sich im Wasser auflösen, im Körper zurückgehalten; daher musste die Wirkung der übrigen Stoffe, wie der Salze, so auch besonders des Harnstoffs, in unseren Fällen die Hauptrolle spielen. Unter den Salzen wird natürlich das Kochsalz

<sup>1</sup>) Prévost und Dumas haben bei ihren Experimenten mit Extirpation der Nieren auch einen etwas flüssigeren Zustand des Blutes bemerkt.

das prävalirende sein, daher kann die Wirkung der Harnsalze als analog der Wirkung des Kochsalzes betrachtet, und hauptsächlich auf Verstärkung der Fähigkeit der rothen Blutkörperchen, durch die Gefässwandungen zu dringen, zurückgeführt werden (Prussak); diese Fähigkeit war in unseren Fällen sehr stark ausgeprägt und mochte wohl auch ausser dem veränderten Blutdruck diesem Einfluss zuzuschreiben sein. Was den Harnstoff anbetrifft, so kommt seine Einwirkung auf die rothen Blutkörperchen den Veränderungen, welche wir in ihnen bei unseren Experimenten gefunden haben, am nächsten. In starken Lösungen (25—30 Th. auf 100 Th. Wasser) verändert der Harnstoff, nach Rollet, die rothen Blutkörperchen sehr intensiv, doch nicht immer auf dieselbe Art. Im Blute der Amphibien schrumpfen die einen Körperchen zusammen und lösen Tröpfchen und kugelförmige Theilchen ab, andere verwandeln sich dabei sogleich in Kugeln. Große und kleine Kugeln entfärben sich zuletzt<sup>1)</sup>. Bei Anwendung von Lösungen schwächerer Concentration wird das Zusammenschrumpfen und die Tropfenbildung immer schwächer, die Blutkörperchen werden immer kugelförmiger und verschwinden zuletzt ganz. Zusammenschrumpfen und Tropfenbildung findet auch bei den kernlosen Körperchen der Säugethiere statt. Arndt<sup>2)</sup>, welcher sich in jüngster Zeit mit der Untersuchung dieser Frage beschäftigt hat, behauptet, dass bei Behandlung eines Blutstropfens mit Harnstoff die rothen Blutkörperchen, je nach der Stärke der Wirkung desselben, verschiedene Veränderungen zeigen: sie werden bleicher, kleiner, kugelförmiger, amöbenartig, geben Fortsätze nach verschiedenen Richtungen, manchmal in Gestalt von Knöpfen, welche sich ablösen und selbständig werden können. Bei stärkerer Wirkung werden die Blutkörper noch kleiner und erscheinen in Gestalt von Scheibchen von 4  $\mu\mu$ . Bei schwächerer Concentration der Harnstofflösung werden die Blutkörperchen meistentheils kugelig (indem sie aufquellen) und verschwinden dann spurlos. Wir haben oben gesehen, dass auch in unseren Fällen die aus den Gefässen herausgetretenen Körperchen Veränderungen zeigten, die den eben beschriebenen vollständig ähnlich sind. Da wir nun wissen, dass in unseren Experimenten

<sup>1)</sup> Von den übrigen, uns wenig interessirenden Veränderungen sprechen wir hier nicht.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv Bd. 78, S. 1 u. ff.

ohne Zweifel eine grosse Anhäufung von Harnstoff im Körper Statt findet (davon werden wir weiter unten reden), so müssen wir diese Veränderungen der rothen Blutkörperchen, wenn auch nicht ausschliesslich, so doch hauptsächlich eben der Einwirkung des Harnstoffs zuschreiben. Wovon es abhängt, dass diese Veränderungen hauptsächlich im Gehirne Statt fanden, ist gegenwärtig schwer zu sagen; vielleicht ist hier das Austreten aus den Gefässen, in Folge der besonderen Beschaffenheit der Gefässwände im Gehirne, am leichtesten. Sind sie aber einmal aus dem Gefässlumen herausgetreten, so werden sie sogleich der Wirkung der genannten Agentien ausgesetzt, und es gehen in ihnen sofort gewisse Veränderungen vor. Was nun andere Stoffe betrifft, welche bei unseren Experimenten mit Unterbindung der Ureteren und der Nierenarterien, sowie auch bei Urämie im Allgemeinen, in Betracht gezogen werden können und der Erwähnung werth sind, so giebt es davon hauptsächlich zwei, nehmlich Kreatin und kohlensaures Ammoniak. Die Forschungen vieler Autoren (Schottin, Hoppe, Oppler u. a.) haben gezeigt, dass in verschiedenen Fällen von Urämie (Morbus Brightii, Nierenextirpation) im Blute und im Organismus im Allgemeinen ein grösserer Gehalt von Kreatin nachgewiesen werden kann. Andererseits ist die Anwesenheit von kohlensaurem Ammoniak im Blute urämischer Individuen unter gewissen Bedingungen denkbar, und sie wurde auch von einigen Autoren (Frerichs, Petroff) als factisch beobachtet erklärt, obwohl sie von der Mehrzahl der Forscher verneint wird. Die Wirkung dieser Stoffe ist von morphologischer Seite nicht genügend erforscht. Hinsichtlich des Kreatins ist in dieser Beziehung, soviel ich weiss, gar nichts bekannt; was aber das kohlensaure Ammoniak anbetrifft, so kommt seine Wirkung nach den Forschungen von Hühnfeldt und Hensen<sup>1)</sup> der des Wassers sehr nahe. In jüngster Zeit wurde die Wirkung des kohlensauren Ammoniaks und Kreatins, freilich von einer andern Seite, durch P. Cuffer untersucht<sup>2)</sup>. Er führte Lösungen dieser Stoffe theils in's Blut von Thieren ein, theils liess er sie auf Blut ausserhalb des Organismus — in Reagensgläschchen — wirken. In

<sup>1)</sup> Zeitschrift für wissenschaftl. Zoologie. Bd. IX. S. 26. S. auch Stricker's Handbuch. Rollet. Vom Blut.

<sup>2)</sup> Recherches cliniques et experimentales sur les altérations du sang dans l'urémie et sur la pathogénie des accidents urémiques. 1878.

beiden Fällen fand er eine bedeutend verminderde Anzahl rother Blutkörperchen und eine geringere Fähigkeit des Blutes, sich mit Sauerstoff zu verbinden. Kohlensaures Ammoniak wirkt in dieser Beziehung viel energischer, als Kreatin<sup>1)</sup>. Die morphologischen Veränderungen der Blutkörperchen wurden dabei leider nicht untersucht. Was nun die Auflösung der Körperchen durch die Einwirkung des kohlensauren Ammoniaks und theilweise auch des Kreatins anbetrifft, so wird dieselbe wahrnehmbar, wenn diese Stoffe in bedeutender Menge auf's Blut wirken. Da aber die Anwesenheit von kohlensaurem Ammoniak im Blute bei Urämie, nach den meisten Forschern, noch nicht erwiesen ist und jetzt fast von Allen verneint wird, hinsichtlich des Kreatins aber die Sache einer Bestätigung bedarf, so können die Resultate der Experimente Cuffer's zur Erklärung der von uns beobachteten Veränderungen der rothen Blutkörperchen kaum benutzt werden, um so weniger, als schon Harnstoff allein — dessen Anwesenheit in den Geweben in grosser Menge bei solchen Fällen durch zahlreiche Untersuchungen (Prévost, Dumas, Voit, Gréhaut u. A.) unzweifelhaft bewiesen ist — vollständig genügt, um, wie wir oben gesehen haben, die beschriebenen Veränderungen in den rothen Blutkörperchen hervorzurufen.

Diese Veränderungen der rothen Blutkörperchen, welche bei Urämie hauptsächlich nach Austreten derselben aus dem Gefässlumen vorgehen und in Verschmelzen und Zusammenballen derselben zu grossen Hyalinmassen bestehen, haben an und für sich schon eine grosse pathologische Bedeutung. Bei bedeutender Anhäufung im Gehirngewebe müssen diese Massen, welche sich entweder ausserhalb des Gefässes befinden und auf dasselbe einen Druck ausüben, oder in den adventitiellen lymphatischen Gängen, zwischen verschiedenen Schichten der Gefässwandungen, und noch mehr in dem Lumen selbst liegen, in allen Fällen das Gefässlumen verengen oder sogar vollständig verstopfen, und auf solche Weise an der einen Stelle Anämie, an andern Hyperämie mit allen Folgen derselben verursachen, bedeutende funktionelle Störungen im Gehirne zur Folge haben. Dazu muss noch der Druck solcher

<sup>1)</sup> Harnstoff, wenn er in das Blut lebender Thiere eingeführt wurde, oder auf Blut ausserhalb des Organismus wirkte, gab, nach dem Verfasser, keine derartigen Resultate.

Massen auf das Nervengewebe selbst, auf seine specifischen Zellen-elemente und Fasern hinzugefügt werden. Und augenscheinlich können nicht wenige urämische Gehirnerscheinungen eben auf diese rein mechanischen, anatomischen Momente zurückgeführt werden. Die von uns in unseren Fällen beobachtete Verbreitung des Prozesses auf das ganze Gehirn kann zur Erklärung des Umstandes dienen, dass die bei Urämie (sowie bei Cholämie) beobachteten Erscheinungen so verschiedenartig und complicirt sind. Kopfweh, Schlafsucht, Coma, Convulsionen, gestörte Atmungsthätigkeit — das Alles muss ohne Zweifel mit den Veränderungen der Centra, von welchen Bewusstsein, Bewegung, Respiration abhängen, im Zusammenhang stehen. Aus zahlreichen Forschungen und Experimenten wissen wir, dass besonders Störungen des Blutkreislaufs im Stande sind, derartige Erscheinungen hervorzurufen, und es könnte, wie es scheint, Niemand dem widersprechen, dass auch die hier beschriebenen, anatomischen Zerrüttungen solche Erscheinungen zur Folge haben können. Dabei ist es natürlich einerlei, ob diese Störungen des Blutkreislaufs im Gehirne verursacht werden durch die Anwesenheit der beschriebenen Massen ausserhalb des Gefäss-lumens, wie es meistentheils bei Urämie der Fall ist, oder in dem Gefässlumen selbst, wie es manchmal bei Urämie und häufiger bei Cholämie bemerkt wird.

Die Anwesenheit der beschriebenen Veränderungen im Gehirne von Thieren, welche an einem künstlich hervorgerufenen urämischen Prozesse litten, gewinnt an Interesse noch dadurch, dass wir in 2 Fällen von Urämie bei Menschen, welche in der Klinik von Prof. Botkin beobachtet und deren Gehirne, Dank der Liebenswürdigkeit des hochgeehrten Professors, uns zur Untersuchung übergeben wurden, solche Hyalinmassen gefunden haben, die sich entweder ganz ausserhalb der Gefäße in den sogenannten perivasculären Räumen oder in den lymphatischen Gängen der Adventitia befanden, wie es auch in urämischen Gehirnen von Hunden von uns bemerkt wurde<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Das eine von diesen Gehirnen wurde vor der Untersuchung circa 3 Monate in Alkohol aufbewahrt; dennoch fand man in ihm dieselben Hyalinmassen um die Gefäße herum, und in den Wänden derselben, welche wir auch bei urämischen Hunden bemerkt haben, und dabei in bedeutender Menge — wie in den peripherischen Schichten der Hemisphaeria cerebri, so auch in der

Wenn man weiter die Natur und Bedeutung der von uns beschriebenen pathologisch-anatomischen Veränderungen im Gehirne der Urämiker betrachtet, so erscheint in diesem Falle der Umstand nicht uninteressant, dass derartige Gebilde in den perivasculären Räumen von einigen Autoren auch bei Lyssa beschrieben wurden — einer Krankheit, welche einige Symptome mit der Urämie gemein hat (Convulsionen u. s. w.). Benedikt<sup>1)</sup> fand nehmlich sowohl in Gehirnen von Hunden, welche an Lyssa gestorben waren, als auch in solchen von Menschen und Pferden, die an derselben Krankheit gelitten hatten, sehr eigenartige, glänzende Hyalinmassen, welche hauptsächlich in der Nähe der Gefäße lagen und das Lumen derselben zusammendrückten; manchmal befanden sie sich auch in dem Gefässlumen selbst. Ausserdem waren solche, in der Nähe der Gefäße liegende, glänzende, homogene Massen etwas gelblich gefärbt und bestanden aus kleinen Schöllchen, meistentheils von der Grösse eines rothen Blutkörperchens. Was die Entstehung dieser Hyalinmassen anbetrifft, so meint Benedikt, dass sie theils durch Exsudation, theils durch Metamorphose der Gewebeelemente selbst entstehen, theils aber sieht er sie für das Product der Veränderung der durch Diapedesis ausgetretenen rothen Blutkörperchen an. Der Grund des ganzen Prozesses ist seiner Meinung nach Thrombose der Gehirnvenen, welche er dabei oft beobachtet hat. Diese von Benedikt angegebenen Veränderungen bei Lyssa wurden später durch Forschungen von Kolessnikoff, Wassilieff und Weller bestätigt. Kolessnikoff<sup>2)</sup> meint, dass die Hyalinmassen bei Lyssa durch Metamorphose der aus den Gefässen herausgetretenen weissen und rothen Blutkörperchen entstehen. Nach Wassilieff<sup>3)</sup> stellte sich die Anwesenheit solcher mattglänzenden, das Licht sehr stark brechenden Hyalinmassen im Gehirne

Medulla oblongata, sowie auch in den centralen Ganglien, dem Corpus striat., Thalamus opticus. Wenn man in Betracht zieht, dass Alkohol eine gewisse auflösende Wirkung auf die gegebenen Massen ausübt, so muss man daraus schliessen, dass ihre Zahl in diesem Fall ziemlich gross gewesen sein musste, da sogar nach langer Aufbewahrung des Präparats in Alkohol eine bedeutende Menge derselben vorgefunden wurde.

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 64 u. 73.

<sup>2)</sup> Centralblatt 1875. No. 50.

<sup>3)</sup> Centralblatt 1876. No. 36.

eines an Lyssa gestorbenen Menschen als eine hervorragende Erscheinung dar. Die Hyalinmasse umgab zuweilen, gleichsam wie ein Ring, das von ihr zusammengedrückte Gefäss; in anderen Fällen lag sie längs des Gefässes in einzelnen, mehr oder weniger regelmässigen Häufchen, was auch in unseren Fällen beobachtet wurde, wie man es zum Theil auf Fig. 6 sehen kann, und wovon wir schon oben geredet haben<sup>1)</sup>. Die hyaloide Substanz konnte, nach Wassilieff, durch keinen Farbstoff gefärbt werden, löste sich weder in Alkalien (sogar nicht beim Kochen in Aetzkali), noch in starken Säuren (Essig- und Salzsäure), noch in Terpenthin und Alkohol auf, und gab keine Reaction auf Amyloid. Weller<sup>2)</sup> fand bei Hunden und Menschen, welche an Lyssa gestorben waren, Gebilde im Gehirne, welche er mit den von Benedikt, Kolessnikoff und Wassilieff beobachteten für identisch hält. Nach Weller bestehen diese Gebilde in scheibenartigen, kugeligen, ovalen oder polygonalen, glänzenden, das Licht stark brechenden Schöllchen mit scharf abgegrenzten Contouren von blassgelber oder goldgelber Farbe. Die Grösse der Schollen beträgt von 0,0015—0,01 Mm. und mehr. Sie verändern sich nicht durch Säuren und schwache Alkalilösungen, beim Kochen aber in starken Alkalilösungen oder bei längerem Aufbewahren in denselben werden diese Schollen zersetzt. In Aether, Chloroform und Schwefelkohlenstoff lösen sie sich schnell auf, Carmin färbt sie gar nicht, Jod und Schwefelsäure rufen in ihnen keine Veränderungen hervor. In grösseren Gefässen liegen diese Massen intra adventitiā, in den Capillaren aber liegen sie ausserhalb — in den perivasculären Räumen. In anderen pathologischen Gehirnen von Hunden und Menschen, sowie in gesunden, hat er keine derartigen Gebilde gesehen. Daher betrachtet er sie „als pathognomonisch für den Lyssaprozess“. Diese Massen, welche er für Fettkörperchen hält und sie auch so benennt, sieht er als Producte der gestörten Ernährung der Gewebe und der Degeneration der Nervenelemente an, was auch beim Entzündungsprozess, welcher hier beobachtet wird, gewiss stattfinden muss.

<sup>1)</sup> Er sagt nehmlich: „in anderen Fällen lag diese (nach Benedikt hyaloide) Substanz in kleinen Häufchen, welche manchmal so regelmässig um das Gefäss herum angeordnet lagen, dass das Ganze sehr an das Epithel erinnerte.“ l. c.

<sup>2)</sup> Arch. für Psychiatrie und Nervenkr. Bd. IX. Hft. 3.

Die Forschungen der eben angeführten Autoren zeigen unzweifelhaft, dass bei solch einem pathologischen Prozess, wie Lyssa, in den peri- und intravasculären lymphatischen Räumen (manchmal auch in dem Gefäßlumen selbst) Gebilde vorkommen, welche grosse Aehnlichkeit mit den Gebilden haben, die hier von uns beschrieben sind, und die in urämischen Gehirnen bei Hunden und Menschen (bei ersteren auch in cholämischen) gefunden werden. Obwohl Benedikt die weissen glänzenden Hyalinmassen zum Theil in dem eigentlichen Nervengewebe gesehen hat und ihre Entstehung durch Metamorphose der Elemente dieses Gewebes erklärt, so befand sich dennoch nach ihm der grösste Theil solcher Massen in den perivasculären Räumen und viele dieser Hyalinschollen besassen eine etwas gelbliche Farbe, was auch in unseren Fällen gewöhnlich bemerkt wurde. Benedikt giebt zu, obwohl er keinen genügenden Beweis liefert, dass diese Massen auch zum Theil aus rothen Körperchen entstehen; für unsere Fälle aber kann eine solche Entstehung dieser Massen für vollständig bewiesen angesehen werden. Ebenso wurde die von Wassilieff bemerkte, mehr oder weniger regelmässige Lage dieser Massen längs der Gefäße auch in unseren Fällen beobachtet. Besonders ähnlich aber den unsrigen ihrem Aussehen nach sind die von Weller beschriebenen und abgebildeten Massen. Wenn die chemischen Reactionen der von uns untersuchten Massen mit den Reactionen der genannten Forscher (Wassilieff, Weller) hinsichtlich der Hyalinmassen bei Lyssa nicht übereinstimmen, so muss man in Betracht ziehen, dass auch die Data der Autoren in Bezug auf die letzteren unter sich nicht gleich sind, wie wir oben gesehen haben. Der Unterschied in dieser Beziehung konnte theils davon abhängen, wie lange die Präparate in den erhärtenden Flüssigkeiten gelegen hatten, und wie sie erhärtet waren, als die genannten Reagentien auf sie wirkten, theils aber auch von den eigentlichen Manipulationen, welche von einem Jeden bei Ausführung der Reaction angewandt wurden. Endlich ist es auch möglich, dass der Grad der Veränderung derjenigen Elemente, aus denen sie sich gebildet haben (und die nach unseren Forschungen rothe Blutkörperchen sind), auf die Erzielung nicht ganz identischer Resultate nicht ohne Einfluss gewesen sein mag. Unzweifelhaft ist es aber, dass diese Massen weder die Eigenschaften von amyloiden, noch von colloiden oder fettigen (ungeachtet der Behauptung Weller's) Substanzen zeigen.

Wenn Alkohol und Aether diese Massen verändern (indem sie dieselben zum Theil, nicht vollständig, wie wir oben gesehen haben, auflösen), so weist dieser Umstand noch nicht ausdrücklich darauf hin, dass sie aus Fett bestehen. Von dem Unterschiede, der zwischen ihnen und letzterem besteht, haben wir schon gesprochen. Andererseits wissen wir, dass sehr verschiedene Substanzen sich ganz gleich zu gewissen Reagentien verhalten; obgleich sich z. B. Fett, Myélin, Hornschicht der Epidermis und die urämischen Hyalinmassen des Gehirns sehr ähnlich (obwohl nicht identisch) zur Osmiumsäure verhalten, wird doch Niemand nur aus diesem Grunde alle diese Massen für identisch halten. Wenn man annimmt, dass die Hyalinmassen in unseren Fällen aus rothen Blutkörperchen entstanden sind, so könnte man meinen, dass sie sich vielleicht aus dem Lecithin derselben gebildet haben und sich als irgend eine Veränderung des letzteren darstellen<sup>1)</sup>.

Bei der Aehnlichkeit der anatomischen Erscheinungen im centralen Nervensystem bei Urämie und bei Lyssa stellt sich auch der Umstand als nicht uninteressant dar, dass die Affection der Nieren bei Lyssa sehr oft vorkommt, so oft, dass sie von einigen Autoren für eine bei Lyssa beständig auftretende Erscheinung gehalten wurde. Diese Affection der Nieren erreicht oft solche Grade, dass sie einige Forscher, z. B. Rudneff, auf die Idee brachte, mehrere bei Lyssa beobachtete Erscheinungen auf den Prozess der Urämie zurückzuführen<sup>2)</sup>.

Indem wir diese beiden, von einander verschiedenen Krankheitsprozesse nicht identifizieren, glauben wir unsererseits, dass die so oft beobachtete Affection der Nieren bei Lyssa vielleicht in wesentlichem Zusammenhang steht mit der Bildung der hyaloiden Gebilde im Gehirne, welche von den Autoren bei Lyssa beschrieben worden sind, und welche auch im Gehirne der Urämiker beobachtet werden.

<sup>1)</sup> Der Meinung, dass auch die weissen Blutkörper an der Entstehung der beschriebenen Hyalinmassen Theil nehmen, wie es Kolessnikoff, zum Theil auch Benedikt annimmt, widerspricht in unseren Fällen ausser den von uns oben erwähnten Facten, welche ausdrücklich auf die Entstehung dieser Massen aus rothen Blutkörpern hinweisen, auch noch, wie es uns scheint, der Umstand, dass dort, wo wir im Gehirngewebe Anhäufung von weissen Körperchen beobachteten, z. B. um die Nervenzellen herum, keine Spur einer solchen Veränderung bemerkt werden konnte.

<sup>2)</sup> Journal für normale und pathologische Histologie u. s. w. 1871, S. 201.

Es dürfte wohl nicht überflüssig sein, hier zu bemerken, dass ähnliche Massen, wie die eben beschriebenen, auch in Gehirnen von Menschen, welche an Chorea minor gelitten hatten, gefunden wurden, wie es z. B. Dr. Elischer<sup>1)</sup> beobachtete. Es ist dies um so mehr bemerkenswerth, als einige von den bei dieser Krankheit im Leben auftretenden Erscheinungen sehr grosse Aehnlichkeit mit denen bei Urämie haben (z. B. klonische und tonische Krämpfe u. s. w.). Endlich können wir hier die früheren Beobachtungen Wedl's<sup>2)</sup>), welche, wie es uns scheint, in sehr naher Beziehung zu unserem Gegenstande stehen, nicht ohne Erwähnung lassen. Er beobachtete nehmlich bei der Untersuchung von Gehirnen verschiedener pathologischer Subiecte in den Wandungen ihrer Gefässe (Capillaren, kleinen Arterien und Venen) die Ablagerung von — wie er sie nennt — colloiden Massen, welche an der Aussenseite der Gefässe lagen. Nach einigen Bildern, sagt er, konnte man glauben, dass einige von diesen Massen in der Gehirnsubstanz selbst liegen, und sich nur in der Nähe der Gefässe befinden, jedoch überzeugte er sich bei sorgfältigerer Untersuchung und bei Isolirung der Gefässe von der Gehirnsubstanz, dass sie in einem mit der Wandung der Capillare verbundenen Hütchen eingeschlossen waren. In anderen Fällen aber konnte er nicht zu einem solchen Resultate kommen. Manchmal zeigten sie Aehnlichkeit mit Kalkablagerungen, unterschieden sich aber von diesen durch ihr Verhalten zu Säuren. Solche Gebilde fand er unter Anderem bei einem neugeborenen rachitischen Subiecte. Dieselben Gebilde fand er auch in der Retina eines alten blinden Hundes, wobei Spuren eines alten Entzündungsprozesses zu bemerken waren. Auf die Frage, ob die genannten colloiden Massen nicht unmittelbar aus dem Blute entstehen könnten, kann man nach Wedl nicht nur nicht verneinend antworten, sondern derselbe führt gerade Beweise dafür an: „Man hat ja Gelegenheit, in atrophirirenden Organen dieselben Massen in dem Gefässlumen zu beobachten, wo sie somit aus dem Blute selbst gebildet wurden und als Zersetzungsp product des letzteren zu betrachten sind. Sie beschränken sich auf enge Bezirke und erscheinen bald

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 63. S. 204 u. ff.

<sup>2)</sup> Sitzungsberichte der kais. Wiener Akad. d. Wiss. Bd. XLVIII. Beiträge zur Pathologie der Blutgefässe von Prof. Dr. C. Wedl. S. 381: Colloide Ablagerungen in den Wandungen kleiner Blutgefässe.

als Agglomerate von grösseren oder kleineren hyalinen Kugeln, ähnlich den Zahnbekugeln mit Interglobularräumen, oder als ein homogener starrer, mattglänzender, mitunter gelblich gefärbter, das Gefässrohr eine kürzere oder längere Strecke weit ganz ausfüllender Ppropf (Thrombose). Die colloide Masse zerbröckelt sich auch innerhalb desselben Gefässes zu einer undeutlich körnigen Masse. Nach dem, was ich einmal in den Blutgefässen eines senilen Kleingehirnes gesehen habe, schwelen die rothen Blutkörperchen, nehmen einen opalescirenden Glanz an, verschmelzen mit einander zu Klümpchen mit abgerundeter Begrenzung und einem noch gelblichen Colorit.“ Aus dem Gesagten ist zu ersehen, in welchem Grade die Natur und Bildung der von Wedl beschriebenen Massen sich dem nähert, was wir hinsichtlich der von uns hier untersuchten hyalinen Massen beobachtet haben. Man kann nur bedauern, dass Wedl das Verhalten seiner Massen zu Reagentien (Alkohol, Jod u. s. w.) nicht näher bestimmt hat. Vielleicht hätte ihn eine weitere Untersuchung der Wirkung von Reagentien bewogen, die Benennung „colloid“, welche kaum zu rechtfertigen ist, zu ändern.

Das andere Organ, in welchem beim urämischen Prozesse Veränderungen vorkommen, welche unserer Meinung nach nicht des Interesses entbehren, ist die Leber. Vor Allem muss man bemerken, dass in allen Fällen von Unterbindung der Ureteren und der Nierenarterien, sowohl bei Hunden, als auch bei Kaninchen, Fett in der Leber angetroffen wurde. Der Charakter der Vertheilung desselben, oder, besser, der Ort, wo es sich in diesen Fällen befand, zeigt einen grossen Unterschied von dem, was gewöhnlich in der Leber vorkommt und was überhaupt bis zur letzten Zeit angenommen wurde. Es ist bekannt, dass sowohl bei Fettdegeneration der Leber, als auch bei ihrer Infiltration mit Fett dieses nur in den Leberzellen gefunden wurde, die Anwesenheit desselben aber in anderen Elementen und Kanälen der Leber (lymphatischen, Gallengängen u. s. w.) bis auf die letzte Zeit nicht bemerkt worden ist. Zwar wird bei Saikowsky in seiner vorläufigen Mittheilung über die Wirkung des Arsens<sup>1)</sup> erwähnt: „hie und da waren zwischen den Zellenreihen ziemlich grosse dendritische Streifen, welche

<sup>1)</sup> Centralblatt für die med. Wiss. 1865. No. 23.

die Blutgefässe der Leber umgaben und eine grosse Menge von Fetttröpfchen enthielten“. Aber ausserdem, dass hier nicht erklärt wird, was es eigentlich für dendritische Streifen waren, in welchen sich die Fetttröpfchen befanden, können wir unsererseits hier bemerken (Näheres wird davon an einem anderen Orte gesagt werden), dass solche dendritische Figuren auch aus anderen Quellen in der Leber entstehen können, und ihrer Natur nach mit Fett nichts gemein haben. Meissner fand in der Leber von Hühnern, die er chemisch untersuchte, bei einigen Individuen eine grosse Menge Fett und bemerkte dabei: „das Fett scheint grössttentheils ausserhalb der Leberzellen zu liegen“<sup>1)</sup>; er sagt aber nicht, wo es sich eigentlich befand. Perls sagt in seinem Handbuch der allgemeinen Pathologie (S. 177 u. ff.), dass das Fett sich auch ausserhalb der Leberzellen befinden könne; er erhielt nehmlich bei Behandlung der Präparate mit Osmiumsäure und sodann mit Javell-Wasser Figuren von erstarrten Fettmassen (d. h. Massen, die sich nach Wirkung der Osmiumsäure auf gewisse Art färbten und sich in Javell-Wasser nicht auflösten); diese Massen entsprächen, seiner Meinung nach, am meisten den Verzweigungen der Gallengängchen, oder wie er sich ausdrückt, den „intercellularen Gallengängen“. Dieses wurde freilich von ihm nur als Voraussetzung ausgesprochen. In letzter Zeit endlich fand O. von Platen<sup>2)</sup>, bei Untersuchung fetthaltiger, menschlicher Leber, dass sich die Fettkörper — sowohl bei Anwesenheit der letzteren in den Leberzellen, als auch unabhängig davon — nicht selten hauptsächlich zwischen den Leberzellen befanden, und zwar in einer gewissen Gruppierung, nehmlich in Gestalt gezähnter, spindelförmiger und sternartiger Figuren. Nach Platen sind diese Figuren dieselben Bindegewebszellen, welche nach Ponfick<sup>3)</sup> den in's Blut eingespritzten Zinnober, nach Eberth<sup>4)</sup> das Pigment bei Batrachier-Melanose in sich aufnehmen und in letzter Zeit von Kupffer<sup>5)</sup> als Sternzellen beschrieben sind. Durch Experimente an Thieren überzeugte sich Platen, dass die Anwesenheit von Fett in diesen Zellen das Resultat sowohl der Fettinfiltration,

<sup>1)</sup> Henle's Zeitschrift. Bd. 31. S. 160.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv Bd. 74. S. 268.

<sup>3)</sup> Dieses Archiv Bd. 48. S. 1.

<sup>4)</sup> Schultze's Archiv Bd. 3. S. 423.

<sup>5)</sup> Ibidem Bd. 12. S. 353.

als auch der Fettdegeneration der Leber sein kann. Noch vor Erscheinung dieser Arbeit Platen's hatten wir Gelegenheit, bei Untersuchung der Leber einer Katze, die an Sarcom der Unterkiefer gestorben war, ein ähnliches Bild zu beobachten — nehmlich die Infiltration der Bindegewebzellen in der Leber mit Fett, wovon man sich leicht überzeugen konnte, wenn man das Präparat dem Auspinseln unterwarf. Eben solche Präparate haben wir auch bei unserer gegenwärtigen Arbeit erhalten. In Betracht der Einzelheit der Untersuchung Platen's halten wir es nicht für überflüssig hier zu bemerken, dass eine derartige Vertheilung des Fettes in der Leber sehr oft vorkommt. Wir haben es bei verschiedenen pathologischen Zuständen der Leber (besonders in verschiedenen Fällen von Muscatnussleber), sowohl von Thieren, als auch von Menschen, welche letztere an Nephritis (mit Erscheinungen der Urämie), an Fettdegeneration des Herzens u. s. w. gestorben waren, gefunden. Bei Hunden, bei denen die Ureteren unterbunden waren, machte es, so zu sagen, eine beständige Erscheinung aus. Besonders gut konnte man die genannte Erscheinung bei Hunden sehen, wosfern nur die Veränderungen der Leberzellen nicht zu weit vorgeschritten waren, wovon noch weiter unten gesprochen werden wird. Dabei bedarf es, um die gegebene Erscheinung vollständig klar und deutlich zu sehen, sogar keiner besonderen Bearbeitung des Präparats, z. B. mit Natronlauge oder Osmiumsäure, wie es Platen empfiehlt. Oft zeigt schon ein einfacher, nicht zu dicker Durchschnitt aus frischer Leber, dass die Elemente der Leber mehr oder weniger normal geblieben sind, und entweder gar kein Fett enthalten oder nur unbedeutende Körnchen, während Fettropfen von verschiedener, oft ziemlich bedeutender Grösse zwischen den Leberzellen gelagert sind. Wenn man aber das Präparat mit einem Pinsel ausschlägt und dann die dadurch isolirten Leberzellen und das zurückbleibende Stroma mit seinen Gefässen betrachtet, so stellt sich die genannte Erscheinung sehr deutlich dar. Während die isolirten Leberzellen gar keine Theilchen von Fett, oder nur sehr wenig und sehr kleine enthalten, zeigt das Bindegewebe der Leber, welches die Lebercapillaren begleitet, eine bedeutende Menge Fett, wie es Fig. 7 darstellt: das Fett befindet sich hier in den sog. Zellen des Bindegewebes, welche mit Fortsätzen versehen sind, die nach verschiedenen Richtungen gehen und diesen Zellen ver-

schiedene Formen verleihen: spindel-, sternförmige u. s. w. Längs diesen Fortsätzen liegen gewöhnlich Züge von Fetttröpfchen, welche (zur Peripherie hin) immer kleiner und kleiner werden. Oft vereinigen sich diese Züge von Fetttröpfchen mit ähnlichen, von anderen Zellen ausgehenden Zügen, so dass sich ein ganzes Netz von Gängen bildet, in denen sich Fett befindet. Augenscheinlich befinden sich diese Gänge längs den Gefässen und liegen ihnen an. In dem Knotenpunkte, in welchem sich gewöhnlich der grösste Fetttropfen befindet (und wo die Fortsätze zusammenstossen), kann man oft einen an der Wandung liegenden Kern erblicken. Dieses ist natürlich am besten an (mit Carmin, Picrocarmin, Hämatoxylin) gefärbten Präparaten zu sehen. Wenn man in Betracht zieht, dass sich das Fett in diesen Bindegewebsgängen, sowohl bei Fettdegeneration der Leberzellen, als auch bei Fettinfiltration derselben, befindet, so muss man denken, dass sie die Rolle von Wegen spielen, auf denen sich das Fett aus den Leberzellen, bei ihrer Fettdegeneration, und in die Leberzellen (aus dem Blute), bei der Infiltration derselben mit Fett, bewegt. Wir wissen ferner, dass die sog. Zellen des Bindegewebes, oder, besser, die Höhlen, in denen sich fixirte Körper des Bindegewebes befinden, einen Theil des lymphatischen Systems ausmachen, dass andererseits nach den Forschungen von M' Gillavry, Asp, Fleischl, Budge u. A. die Capillaren der Leber von lymphatischen Gängen umgeben sind: wir haben folglich in den gegebenen Erscheinungen eine Fettinjection derjenigen feinsten lymphatischen Wege, welche, wie die Forschungen der letzten Zeit zeigen, eben die Vermittler der Bewegung der Säfte zwischen den Blut- und Lymphgefässen vorstellen, und die, nach Arnold<sup>1</sup>), eben die sog. Zellen des Bindegewebes sind.

Ausser dem beschriebenen Vorkommen des Fettes in der Leber, welches sich hauptsächlich in dem Bindegewebe und nur theilweise in den Leberzellen vorfand, kann ich nicht unerwähnt lassen, dass die letzteren gewöhnlich bei Urämie (besonders bei Unterbindung der Ureteren) eine körnige Veränderung zeigten, welche manchmal einen hohen Grad erreichte. Merkwürdig ist dabei, dass sich sowohl in diesem hohen Grade körniger Degeneration (welche besonders in einem Falle von Unterbindung der Ureteren stattfand),

<sup>1</sup>) Dieses Archiv Bd. 62.

als auch in anderen Fällen, wo diese Veränderungen weniger stark ausgeprägt waren, und zwar an aus frischer Leber bereiteten Präparaten, welche in Wasser mit Glycerin oder in reinem Glycerin lagen, sehr leicht Krystalle von verschiedenem Charakter bildeten, welche bald in Gestalt kleiner, farbloser, einzeln liegender Nadeln, bald in Gestalt von aus sehr kleinen Nadeln zusammengesetzten Rosetten erschienen, die an Krystalle von Fettsäuren erinnerten. In einigen Fällen erreichten einzeln liegende Nadeln eine bedeutende Grösse. In einem Falle von Unterbindung der Ureteren, wo die körnige Veränderung der Leberzellen den höchsten Grad erreicht hatte, erschienen gerade in frischen Präparaten, welche eben bereitet waren und in Wasser mit Glycerin behandelt wurden, diese Krystalle in enormer Menge, indem sie gleichsam das ganze Parenchym der Leber besäten. Was das aber für Krystalle waren, musste ganz genau durch chemische Erforschung ermittelt werden.

Doch ehe wir auf die Darlegung der chemischen Untersuchungen eingehen, welche wir in Bezug auf die Krystalle veranstaltet haben, wollen wir hier in Kürze von den anatomischen Veränderungen in den übrigen Organen und von einigen Symptomen, welche bei den von uns operirten Thieren beobachtet wurden, reden. Unter den Organen, welche bei der auf die eine oder andere Weise (d. h. durch Unterbindung der Ureteren oder durch Unterbindung der Nierenarterien) künstlich hervorgerufenen Urämie afficirt wurden, mussten ohne Zweifel die Nieren, als die Organe, welche bei dieser Operation unmittelbar interessirt waren, die grössten und zugleich am meisten interessanten Veränderungen bieten. Diese Veränderungen waren so ausgedehnt und so wichtig, dass ihre ausführliche Beschreibung den Gegenstand einer speciellen Arbeit bilden kann, um so mehr, da dabei auch chemische, mehr oder weniger tiefe Untersuchungen nothwendig sind. Daher können wir sie hier nur in Kürze erwähnen. Natürlich mussten diese Erscheinungen in beiden Fällen bedeutend verschieden sein. Unter den Erscheinungen in den Nieren, deren Ureteren unterbunden waren, waren überwiegend die Vergrösserung des Volumens der Niere und Hämorrhagien in der Kapsel und in dem sie umgebenden Bindegewebe, theilweise (oft in Gestalt kleiner Punkte) auch in der Substanz der Niere selbst. Diese letztere

bot dabei in den meisten Fällen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Anämie, besonders in ihrer Corticalschicht, dar. Beim Durchschneiden der Nieren floss aus ihnen gewöhnlich eine bedeutende Menge einer gelblichen, wasserähnlichen, etwas trüben Flüssigkeit aus. Die Nierenbecken waren in solchen Fällen gewöhnlich durch Urin stark erweitert; bei mikroskopischer Untersuchung zeigten auch die Kapseln der Malpigh'schen Knäuel dasselbe, wobei die Gefäße des Glomerulus oft auf irgend eine Seite geschoben waren. Das Epithel der Harnkanälchen, besonders der gewundenen, war meistentheils sehr stark körnig verändert, einige Kanälchen zeigten eine stark ausgeprägte Fett- und Colloid-degeneration. Im Lumen der Kanälchen, sowohl der gewundenen, als der geraden, kommen oft sehr verschiedene Krystalle vor, deren chemische Natur eine specielle Untersuchung erfordert. Die Nieren, deren Arterien unterbunden waren, erscheinen einigermaassen verkleinert oder zusammengefallen. Die corticale Substanz hat eine sehr auffallende, graugelbliche Färbung, und ist sehr scharf von der dunkelrothen medullären, welche meistentheils eine allgemeine venöse Hyperämie zeigte, abgegrenzt. Die graugelbe Corticalschicht wurde von der dunkelrothen Medullarschicht durch eine allgemeine bogenförmige Linie abgetheilt, oder es wurde diese Linie durch die dunkelrothen Basen der Pyramiden, welche in Gestalt kleiner Halbkreise in die graugelbe Corticals substanz ein drangen, gebildet. Manchmal kamen in der stark hyperämischen, dunkelrothen Medullarsubstanz kleine graugelbe Flecken, in Gestalt von Pünktchen oder Streifen, vor, ebenso wie in der blassgrauen corticalen Substanz kleine hämorrhagische Nestchen. Die mikroskopische Untersuchung zeigte in der Corticalschicht einen sehr hohen Grad von Fettdegeneration der Harnkanälchen. Diese kommt hier oft in Gruppen vor, zwischen welchen sich Stellen befinden, in denen die gewundenen Harnkanälchen auch fettige oder körnige Entartung, aber in geringerem Grade und nicht so dicht, zeigen. Oft erscheint dabei eine colloide Degeneration des Epithels der Kanälchen, oder was von den Autoren scholliger Zerfall [Buchwald und Litten<sup>1)</sup> u. A.] genannt wird. Merk-

<sup>1)</sup> Ueber die Structurveränderung der Niere nach Unterbindung ihrer Vene.  
Dieses Archiv Bd. 66. Hft. 2.

würdig ist dabei der Umstand, dass die Glomeruli grösstentheils mehr oder weniger normal sind und wie Oasen in der Masse der dunkeln, stark Licht brechenden, fettig degenerirten Harnkanälchen erscheinen. In der Medullarsubstanz beobachteten wir Injection der Gefässe; das Epithel der geraden Kanälchen hatte sich viel besser erhalten und nur einige der letzteren boten eine dichte, fettige, körnige oder colloide Entartung dar<sup>1)</sup>). Die Milz zeigte weder bei Unterbindung der Ureteren, noch bei der der Nierenarterien besondere Veränderungen. Der Magen und der Darmkanal bot in beiden Fällen Erscheinungen eines mehr oder weniger bedeutenden Katarrhs dar. Der Inhalt des Magens reagirte oft alkalisch, manchmal neutral, manchmal auch schwach sauer. Zuweilen enthielt er etwas Galle. In einem Falle von Unterbindung der Ureteren, wobei sehr starkes Erbrechen beobachtet wurde, fanden wir im unteren Theile des Dünndarms Invagination mit Erscheinungen starker Hyperämie und Gangrän der eingeklemmten Theile. Das Herz war gewöhnlich in seinen beiden Hälften mit zahlreichen, festen Blutcoagula angefüllt und sogar gleichsam ausgedehnt, ebenso auch die grossen Gefässe. Die Musculatur des Herzens hatte nicht selten eine grauliche Farbe und war schlaff. Unter dem Mikroskop erschienen die Muskelfasern oft bedeutend körnig verändert. Der Herzbeutel und die Pleura waren oft hyperämisch und nicht selten befanden sich an ihnen kleine Ecchymosen. Die Lungen boten gewöhnlich keine besonderen Veränderungen dar. Manchmal nur wurde in ihren unteren Theilen die Anwesenheit einer bedeutenden Menge seröser Flüssigkeit und kleiner Ecchymosen beobachtet.

Die Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten waren gewöhnlich von sehr ausgeprägt dunkelrother Farbe. Unter dem Mikroskop zeigten die Muskelfasern, ebenso wie die des Herzens, oft eine mehr oder weniger bedeutende körnige Degeneration. Die Entzündungserscheinungen in der Wunde waren gewöhnlich nicht stark entwickelt, selten konnte man in derselben eine mehr oder weniger bedeutende Bildung von Eiter sehen; ebenso waren auch gewöhnlich die Erscheinungen der localen Peritonitis schwach ausgedrückt.

<sup>1)</sup> Die Beziehung dieser Veränderungen zur Verthellung der Gefässe können wir hier nicht näher betrachten, weil das uns zu weit von unserem Gegenstande ablenken würde.

Aus dem, was über die pathologisch-anatomischen Erscheinungen, welche an den der Unterbindung beider Ureteren oder beider Nierenarterien unterworfenen Thieren beobachtet wurden, gesagt worden ist, ist zu ersehen, dass diese Erscheinungen, wie im ersten, so auch im zweiten Falle — mit Ausnahme einiger, nur örtlichen und durch Manipulationen bei der Operation bedingten Erscheinungen — sehr viel mit einander gemein haben, so dass, wenn man die Nieren, deren Veränderungen bei beiden Operationen sehr verschieden sind, aus der Betrachtung lässt, es schwer fallen würde, einen auch nur einigermaassen wesentlichen Unterschied zu finden. Zwar waren die Erscheinungen in der Leber bei Unterbindung der Ureteren etwas stärker ausgeprägt, als bei Unterbindung der Nierenarterien, doch trat dieser quantitative Unterschied bei weitem nicht in allen Fällen so stark hervor, dass er hätte besonders notirt werden können.

Wenn wir uns nun zu der Frage wenden, was für Symptome bei den Thieren nach Unterbindung der Ureteren und der Nierenarterien beobachtet werden und was für einen Unterschied diese Fälle zeigen, so können wir, ohne in eine weitläufige Auseinandersetzung der Casuistik einzugehen, fast alle Angaben hinsichtlich dieser Frage folgender Weise formuliren:

1. Die Thiere leben, wie in dem einen, so auch in dem andern Falle, fast gleich lange. Meist tritt der Tod im Verlauf des dritten Tages ein; bei Unterbindung der Ureteren einige (4—5) Stunden später.

2. Die hauptsächlichste Erscheinung, welche in beiden Fällen bald nach der Operation eintritt, ist das Sinken der Temperatur. Der Gebrauch narcotischer Mittel bei der Operation — wie Chloroform, Morphium oder Opium — macht das Herabsinken der Temperatur (am ersten Tage) bedeutender, kann aber nicht als Ursache der Temperaturerniedrigung angesehen werden, da die Temperatur auch in Fällen sinkt, wo keine narcotischen Mitteln angewandt werden. Dieses Sinken der Temperatur wird, indem es zuerst nur wenig (besonders am zweiten Tage) schwankt, mit der Zeit immer bedeutender. Entzündungscomplicationen z. B. seitens des Peritoneums können auf den Stand der Temperatur einigen Einfluss ausüben, indem sie dieselbe etwas erhöhen, nichtsdestoweniger sinkt dieselbe aber auch dabei gewöhnlich unter die Norm. Vor der Agonie, oft

ungeachtet der eintretenden, ausgedehnten Convulsionen (besonders nach Unterbindung der Ureteren) sank sie bis  $33,5^{\circ}$  C. Merkwürdig ist, dass in Fällen, wie sie oben erwähnt sind, wo die Unterbindung nur einer Nierenarterie ausgeführt worden war, die Temperatur am andern und den folgenden Tagen nicht nur nicht sank, sondern sich bedeutend über die Norm hob (bis  $40,8^{\circ}$ ), was niemals bei Unterbindung beider Nierenarterien oder beider Ureteren bemerkt wurde.

3. Neben dem Sinken der Temperatur beobachtete man oft eine Verminderung der Pulsfrequenz (obwohl die Stärke des Pulses, wenigstens in der ersten Zeit, nicht geschwächt war). Manchmal blieb die Zahl der Schläge normal. In einem Falle, in welchem Invagination der Därme statt fand und die Erscheinungen der Peritonitis stärker ausgedrückt waren, war der Pulsschlag frequent [114—116]<sup>1)</sup>.

4. Erscheinungen des Erbrechens und der Diarrhöe (manchmal mit Blut) wurden in beiden Fällen beobachtet.

5. Am beständigen und charakteristischsten waren bei allen operirten Thieren die Erscheinungen von Erschlaffung und Schlafsucht, welche gewöhnlich mit Coma endeten.

6. Convulsionen — klonische und tonische — waren bei Unterbindung der Ureteren sehr oft vorhanden und sehr stark ausgebildet. Bei Unterbindung der Nierenarterien wurden sie nur in einem Falle beobachtet, und auch hier in sehr geringem Grade; man konnte nur sehr schwache Zuckungen in den hinteren Extremitäten bemerken, was man übrigens zuweilen auch bei normalen Hunden sehen kann.

Diese Ergebnisse der klinischen Beobachtung sind ohne Zweifel von nicht geringem Interesse, da sie bei weiter eingehender Untersuchung Vieles von dem aufklären können, was bei Urämie beim Menschen beobachtet wird, wo die Erscheinungen oft so complicirt sind.

Was die Temperatur anbetrifft, so widersprechen unsere Beobachtungen an Thieren der Meinung vieler Kliniker, z. B. Bartels' und Rosenstein's, welche erhöhte Temperatur bei Urämie des

<sup>1)</sup> Unregelmässigkeiten im Pulsrhythmus wurden manchmal auch beobachtet, doch kommt diese Erscheinung bei normalen Hunden oft vor und kann daher kaum eine besondere Bedeutung haben.

Menschen für eine constante Erscheinung halten. Die Erklärung dieses Widerspruches muss man vielleicht zum Theil in den Convulsionen, besonders aber in den Entzündungserscheinungen suchen, welche bei Urämie des Menschen sehr oft Statt finden — wofür zum Theil auch die oben erwähnten, in unseren Experimenten an Thieren beobachteten Erscheinungen sprechen. Obgleich nun bei der experimentellen Bearbeitung dieser Frage die Experimentatoren früherer Zeit, wie Richerand, Prévost und Dumas u. A. nicht selten auf einen fieberartigen Zustand der operirten Thiere hinwiesen (die „fièvre urinaire“ der französischen Autoren), so dürfen wir doch nicht vergessen, das solches hauptsächlich zu einer Zeit geschah, wo das Thermometer noch wenig zur Bestimmung des Fiebers angewandt wurde. Nichtsdestoweniger treffen wir auch schon bei einigen früheren Beobachtern, wenngleich in beschränkter Zahl, Andeutungen über Temperaturerniedrigung bei operirten Thieren. Diese Ansicht findet jetzt immer mehr Anklang bei Autoren und sogar Klinikern der Neuzeit. So spricht sich z. B. Picot über die Temperatur der Urämiker in folgenden Worten aus<sup>1)</sup>: „le thermomètre baisse d'une manière remarquable depuis le début de l'état urémique confirmé“, und führt als Beweis die Forschungen Bourneville's<sup>2)</sup>, und die noch früher gemachten Beobachtungen Roberts'<sup>3)</sup>, Hirtz's<sup>4)</sup> und Hutchinson's<sup>5)</sup> an. Bei Bourneville sind 3 Fälle angeführt, in welchen die Temperatur bis auf 32°, 31° und 30° sank. Aehnliche Data erhielt auch Samuel<sup>6)</sup> in seinen Experimenten mit Exstirpation der Nieren und Unterbindung der Ureteren und der Nierenarterien bei Kaninchen.

Dasselbe lässt sich auch über die Erscheinungen des Pulses sagen. Schon bei früheren Experimentatoren trifft man unter Experimenten, bei welchen frequenter Puls beobachtet wurde, auch solche, bei denen sowohl Exstirpation der Nieren, als auch Unterbindung der Ureteren von einer Verminderung der Pulsfrequenz

<sup>1)</sup> Les grands processus morbides, par S. S. Picot. 1878.

<sup>2)</sup> Etudes cliniques et thermométriques sur les maladies du système nerveux, 2e fasc., Urämie et éclampsie puerpérale, épilepsie et hysterie. 1873.

<sup>3)</sup> Roberts, The Lancet 1868 et The Pathology of suppression of urine etc.

<sup>4)</sup> Dictionnaire de méd. et de chir. prat. 1869, art. Chaleur.

<sup>5)</sup> The American Journal of the med. sciences. 1870.

<sup>6)</sup> Entstehung der Eigenwärmë. S. 55 u. ff.

begleitet wurde. Solches wurde z. B. von Stannius<sup>1)</sup> in den meisten Fällen bei seinen Experimenten mit Exstirpation der Nieren beobachtet, ebenso auch von Zalesky<sup>2)</sup>, sowohl bei Exstirpation der Nieren, als auch bei Unterbindung der Harnleiter.

Die Entstehung und physiologische Bedeutung dieser Erscheinungen werden wir hier nicht weiter untersuchen; wir erlauben uns nur zu bemerken, dass in Verbindung mit Erscheinungen des Erbrechens und der allgemeinen Krämpfe die Temperaturerniedrigung und die Verminderung der Zahl der Pulsschläge wahrscheinlich auf Reizung gewisser Nervencentra zurückzuführen ist; diese Reizung kann ausser durch chemische Momente, die dabei vorkommen mögen, auch durch die von uns oben beschriebenen mechanischen Momente, welche Störungen des Blutkreislaufes nach sich ziehen, bedingt werden. Doch ist überhaupt in dieser Beziehung eine weitere experimentelle Bearbeitung erforderlich. Eben daher werden wir auch nicht auf die Erklärung des Umstandes eingehen, dass bei Thieren mit unterbundenen Nierenarterien in unseren Experimenten fast gar keine Krämpfe eintraten, während sie bei Thieren mit unterbundenen Ureteren bedeutend entwickelt waren. Dieses Factum erfordert nicht nur eine Erklärung, sondern auch eine weitere experimentelle Bestätigung, denn die früheren Forscher haben sowohl bei nephrotomirten Thieren, als auch bei Thieren, denen die Ureteren unterbunden waren, Anfälle von Krämpfen beobachtet.

Oben haben wir gesehen, dass bei Untersuchung frischer Lebern von urämischen Hunden, an in Glycerin liegenden, mikroskopischen Schnitten sehr oft die Anwesenheit von Krystallen beobachtet wird. Diese Erscheinung war in einem Falle von Unterbindung der Harnleiter — wie schon oben gesagt — besonders stark ausgeprägt, so dass an solchen Präparaten das Leberparenchym mit Krystallen gleichsam wie besät schien. Dieser Reichthum an Krystallen (hauptsächlich bei Unterbindung der Harnleiter), welcher sich an frischen Präparaten (in Glycerin) sehr leicht zeigte, musste natürlicherweise besondere Aufmerksamkeit auf sich ziehen, und ist somit genaueren

<sup>1)</sup> Arch. für physiolog. Heilkunde. Bd. IX. S. 201. 1850.

<sup>2)</sup> Untersuchungen über den urämischen Prozess etc. 1865. S. 26 u. 29. In einem Falle mit Unterbindung der Ureteren sank die Zahl der Pulsschläge auf 17 in 1 Min. herab. Experim. 111 S. 26.

Untersuchungen unterworfen worden. Bei den wenig charakteristischen Formen der Krystalle (Nadeln, welche entweder frei und ungeordnet lagen oder in kleinen Rosetten gruppirt waren), die im gegebenen Falle beobachtet wurden, konnte man sie ihrem Aussehen nach allein augenscheinlich nicht bestimmen. Hier konnten sehr verschiedenartige Substanzen vorkommen von den Gallen- und Fettsäuren an bis herab zum Harnstoff. Mit Rücksicht auf das Interesse, welches die Beziehung des Harnstoffes zur Leber überhaupt und besonders bei Urämie darbietet, haben wir unsere Aufmerksamkeit eben auf diesen Gegenstand gelenkt und den Versuch gewagt, in dem gegebenen Falle namentlich die Anwesenheit von Harnstoff in der Leber zu bestimmen, obwohl wir vollständig zugeben, dass diese Krystalle, ausser dem Harnstoff, auch noch vielen andern Substanzen angehören konnten (einige dieser letzteren werden wir noch weiter unten erwähnen). Bei Bestimmung des Harnstoffgehalts in der Leber haben wir in diesem ersten Falle (Unterbindung der Ureteren) folgendes Verfahren beobachtet:

Eine gewisse Quantität Leber, nehmlich 268,172 Grm., wurde fein zerrieben. Das Zerreiben der schlaffen, fast zerfliessenden Masse der Leber war sehr leicht. Sodann wurde diese breiartige Masse der Einwirkung von einer 4 mal grösseren Menge Alkohol, als die genommene Masse betrug, unterworfen, und nach zweitägigem Stehen (unter Schütteln) filtrirt, zuerst durch feine Leinwand (wobei sie gut durchgespült und gepresst wurde) und dann durch Papier. Das Filtrat wurde abgedampft und dann mit Wasser behandelt<sup>1)</sup>.

Um das erhaltene Extract von den Gallensäuren und verschiedenen extractiven Stoffen zu befreien, wurde es mit Plumbum acetic. basic. sol. und dann mit Schwefelwasserstoff behandelt. Die durch Filtrirung von dem dabei gebildeten Sediment befreite Flüssigkeit

<sup>1)</sup> Bei Bearbeitung mit Wasser blieb in dem nicht löslichen Sediment, ausser einer harzartigen Masse, auf dem Boden des Gefässes in unbedeutender Menge ein pulverartiger, unlöslicher Rest von grauweisser Farbe, welcher, nachdem er ausgetrocknet war, wie Silber blitzte. Unter dem Mikroskop erschien er meistentheils in Gestalt von Drusen und Kugeln, welche aus einer Menge feiner Nadeln bestanden. Ausser den Drusen und Kugeln befand sich in dem Präparat auch eine grosse Anzahl feiner Nadeln. Ihrem Charakter nach waren diese Nadeln am meisten den Nadeln der Kynurensäure ähnlich.

wurde fast bis zur Consistenz des Syrups eingekocht, und dann mit Salpetersäure behandelt; dabei bildete sich eine grosse Zahl von Krystallen von salpetersaurem Harnstoff, deren charakteristische Form — wie Perlmutter glänzende Täfelchen — nicht allein unter dem Mikroskop, sondern auch nach eintägigem Stehen (an einem kühlen Orte), selbst makroskopisch sehr gut zu sehen war. Die Krystalle hatten sich in diesem Falle so gut gesetzt, dass sich die Flüssigkeit durch (sehr vorsichtige) Dekantirung von ihnen abgiessen liess und die Krystalle, nachdem sie unter der Glocke über Schwefelsäure getrocknet waren, gewogen werden konnten. 268,172 Grm. Leber enthielten 8,207 Grm. dieser Krystalle, d. h. also reinen Harnstoff 4,00 Grm. oder in Procenten ausgedrückt = 1,49 pCt.

Diese Untersuchung hat also gezeigt, dass die oben beschriebenen Krystalle, welche wir in der Leber gefunden haben (hauptsächlich an frischen Präparaten in Glycerin), wenn auch nicht alle, so doch zum grossen Theil ihre Anwesenheit eben dem Harnstoff verdanken. Zugleich hat diese Untersuchung jedoch auch das interessante Factum gezeigt, dass sich bei Urämie, die durch Unterbindung der Ureteren hervorgerufen ist, in der Leber eine sehr grosse Menge Harnstoff ansammelt. Mit Uebergehung einer ausführlichen Untersuchung der Bedingungen, von denen diese Anhäufung von Harnstoff in der Leber abhängt, war doch zu allererst die Bestätigung dieses Factums in anderen Fällen der Unterbindung der Ureteren erforderlich, und es dürfte wohl nicht wenig Interesse darbieten, die Quantität des Harnstoffs in der Leber bei Unterbindung der Nierenarterien zu erforschen und mit der bei Unterbindung der Harnleiter erhaltenen zu vergleichen. Obwohl man nach den zahlreichen Forschungen, besonders Prévost's und Dumas', Grebaut's, Voit's u. A. — nach denen die Rolle der Niere nur in einfacher Absonderung des im Körper schon in anderen Organen gebildeten Harnstoffs besteht, — denken müsste, dass es in dieser Beziehung zwischen der Unterbindung der Ureteren und der Unterbindung der Nierenarterien keinen wesentlichen Unterschied geben kann, so sind nichtsdestoweniger die Forschungen Oppler's noch lange nicht vollständig widerlegt, und es können daher vergleichende, quantitative Untersuchungen in besagter Richtung keineswegs für überflüssig gehalten werden. Bei fortgesetzter Untersuchung des Harnstoffgehalts in der Leber hielten

wir es nicht für überflüssig, sogleich auch den Gehalt an Harnstoff in anderen Organen, soweit es uns möglich war, zu untersuchen, nehmlich im Blute, in den Muskeln und in einem Falle auch im Gehirne. Die Untersuchung und quantitative Bestimmung des Harnstoffs in den Organen wurde entweder ebenso, wie im vorhergehenden Falle, ausgeführt, oder mit einigen Abweichungen, indem die erste Behandlung nicht mit Alkohol, sondern mit (durch Essigsäure) angesäuertem kochendem Wasser geschah. Das Wasserextract wurde ausgekocht, mit Alkohol behandelt, von Neuem ausgekocht, und mit Wasser behandelt; alsdann durch basisch-essigsäures Bleioxyd niedergeschlagen u. s. w., wie im vorhergehenden Falle. Das Blut wurde immer zuerst mit Alkohol behandelt<sup>1)</sup>). Es wurde in einer Quantität von 91 Grm. bis 108 Grm. genommen (aus dem Herzen und den grossen Gefässen). Von der Leber wurden 268—630 Grm., von den Muskeln 157—260 Grm. genommen, vom Gehirne 95 Grm. der Untersuchung unterworfen. Die Resultate dieser Untersuchungen — mit den Angaben des ersten oben angeführten Falles von quantitativer Bestimmung des Harnstoffs in der Leber bei Unterbindung der Ureteren — kann man auf folgende Weise formuliren:

#### Experimente mit Unterbindung der Ureteren.

1. Experiment. Ein grosser Hund. Der Tod erfolgte in der Mitte des 3. Tages. Unbedeutendes Erbrechen (am letzten Tage). Die erste Behandlung mit Alkohol ergab

reinen Harnstoff in pCt.  
in der Leber 1,49 pCt.

2. Experiment. Ein grosser Hund (Gewicht 19950 Grm.). Der Tod erfolgte in der ersten Hälfte des 3. Tages. Das Erbrechen am 2. und 3. Tage ziemlich bedeutend. Die erste Behandlung der Leber und Muskeln mit Wasser, des Blutes mit Alkohol ergab

reinen Harnstoff in pCt.  
in der Leber 0,377 pCt.  
in den Muskeln 0,264 pCt.  
in dem Blute 0,0565 pCt.

<sup>1)</sup> Dieses geschah auf Grundlage der bekannten Beobachtung Marchand's, nach welchem sich der Harnstoff aus dem Blute auf solche Weise viel besser ausscheiden lässt, als wenn man das Eiweiss durch Kochen gerinnen lässt.

### Experimente mit Unterbindung der Nierenarterien.

1. Experiment. Ein grosser Hund. Ein ziemlich bedeutendes Erbrechen am 2. Tage nach der Operation. Der Tod erfolgte am Anfang des 3. Tages. Erste Behandlung mit Alkohol.

Aus der Leber wurden Krystalle erhalten, die von denen des salpetersauren Harnstoffs sehr verschieden, am meisten aber ähnlich salpetersaurem Hypoxanthin waren<sup>1)</sup>.

2. Experiment. Ein Hund mittlerer Grösse. Sehr unbedeutendes Erbrechen. Der Tod erfolgte in der Mitte des 3. Tages. Erste Behandlung mit Wasser.

In der Leber dasselbe Resultat wie im vorigen (No. 1) Experimente.

3. Experiment. Ein grosser Hund. Am 2. Tage unbedeutendes Erbrechen. Der Tod erfolgte nach 2 Tagen. Behandlung der Organe mit Wasser.

Reiner Harnstoff in pCt.

in der Leber 0,274 pCt.

in den Muskeln 0,176 pCt.

im Gehirne 0,027 pCt.

Der bei diesem Experimente im Blute und in der Galle gefundene Harnstoff konnte ganz zufälliger Weise nicht quantitativ bestimmt werden, obwohl er, besonders in der Galle, in bedeutender Menge vorhanden war.

Die eben angeführten Ergebnisse hinsichtlich der Anwesenheit von Harnstoff in den verschiedenen Organen bei Unterbindung der Harnleiter und bei der Unterbindung der Nierenarterien erscheinen natürlich zu unvollständig und zu lückenhaft, um aus ihnen bedeutende Schlüsse zu ziehen. Was man aber unserer Meinung nach daraus schliessen kann, ist, dass bei Unterbindung der Harnleiter die Anwesenheit von Harnstoff in der Leber eine constante Erscheinung ausmacht. In beiden Fällen, in denen diese Untersuchung vorgenommen wurde, ward Anwesenheit von Harnstoff beobachtet, und zwar in bedeutender Menge (in einem Falle bis 1,49 pCt.). Bei Unterbindung der Nierenarterien ist die Anwesenheit von Harnstoff in der Leber (wenigstens in gut zu bestimmender Menge) nicht constant. Sein Fehlen wird hier durch die Anwesenheit einer anderen Substanz gleichsam ersetzt, einer Substanz, welche noch zu definiren ist, die aber der Form ihrer Krystalle

<sup>1)</sup> *Traité d'analyse zoothimique qualitative et quantitative par Gorup-Besanez, traduit par S. Gautier. 1875.*

nach — Drusen aus ziemlich grossen vielflächigen, prismatischen Nadeln — dem salpetersauren Hypoxanthin sehr ähnlich ist, obwohl sie den Reactionen desselben nicht ganz entspricht<sup>1)</sup>). Merkwürdig ist es, dass bei Unterbindung der Nierenarterien in dem Falle (No. 3), in welchem in der Leber eine ziemlich grosse Menge Harnstoff gefunden wurde, diese Menge doch kleiner war, als diejenige, welche man in der Leber in den beiden Fällen von Unterbindung der Harnleiter beobachtet hatte. Der Umstand, dass die Leber in dem eben erwähnten Falle den Harnstoff in kleinerer Menge und in zwei anderen Fällen von Unterbindung der Nierenarterien ihn gar nicht enthielt, lässt sich kaum dadurch erklären, dass nach Unterbindung der Nierenarterien das Erbrechen heftiger sei, als nach Unterbindung der Ureteren, da dies in unseren Experimenten nicht nur nicht beobachtet wurde, sondern sogar das Gegenteil stattfand. Ebenso kann man kaum zulassen, dass hier die Lebensdauer der Thiere nach der Operation eine Rolle spiele. Wenn man auch sagen kann, dass diese Dauer bei Unterbindung der Arterien überhaupt etwas kürzer war, so betrug doch der Unterschied nur sehr wenige Stunden (4—5). Ausserdem lebte das Thier mit unterbundenen Nierenarterien, bei welchem Harnstoff in der Leber gefunden wurde (No. 3), sogar eine etwas kürzere Zeit, als diejenigen, bei welchen kein Harnstoff in der Leber angetroffen wurde. Eine vollständige Erklärung aller dieser Facta ist gegenwärtig sehr schwierig. Vielleicht finden hier die Betrachtungen, welche weiter unten dargelegt werden sollen, Anwendung.

Die oben angeführten Analysen zeigen, dass in den Fällen, wo das quantitative Verhältniss des Harnstoffs in den verschiedenen Organen bestimmt wurde, die Leber die grösste Quantität davon enthielt. Dann folgten die anderen Organe, Muskeln, Blut u. s. w. In diesem Falle stimmen unsere Angaben vollständig überein mit den Ergebnissen, welche von anderen Autoren in ähnlichen Experimenten erhalten wurden. So fand Oppler<sup>2)</sup> (Exp. 10) bei Exstirpation der Nieren beim Hunde 50 Stunden nach der Operation

<sup>1)</sup> So gelang z. B. bis zu einem gewissen Grade die Reaction mit Chlorwasser und Ammoniak, aber aus der Lösung der Substanz in Ammoniak die für Hypoxanthin so charakteristische krystallinische Verbindung mit Argentum nitric. zu erhalten, gelang nicht.

<sup>2)</sup> Beiträge zur Lehre von der Urämie. Dieses Archiv Bd. 24.

im Blute auf 110 Cem. 0,025 Grm. salpetersauren Harnstoff, in der Leber 0,2 Grm. In anderen Fällen fand er bei Exstirpation der Nieren im Blute 0,013 pCt., in den Muskeln 0,032 pCt. Harnstoff; bei Unterbindung der Ureteren im Blute 0,033 pCt., in den Muskeln 0,257 pCt.

Zalessky<sup>1)</sup> fand, dass der Harnstoff im Blute und in den Muskeln in folgendem Verhältniss enthalten war:

Bei gesunden Thieren

|                |         |         |          |
|----------------|---------|---------|----------|
| im Blute       | 0,00387 | 0,00503 | 0,00298. |
| in den Muskeln | 0,00104 | 0,00214 | 0,00205. |

Bei Exstirpation der Nieren

|                |                      |         |          |
|----------------|----------------------|---------|----------|
| im Blute       | { 0,00177<br>0,00169 | 0,00102 | 0,00195. |
| in den Muskeln | 0,0012               | 0,0028  | 0,0020.  |

Bei Unterbindung der Ureteren

|                |         |        |        |         |
|----------------|---------|--------|--------|---------|
| im Blute       | 0,05118 | 0,0585 | 0,0456 | 0,0539. |
| in den Muskeln | 0,0365  | 0,0436 | 0,0528 | 0,0345. |

Voit<sup>2)</sup> fand bei Exstirpation der Nieren bei Hunden Harnstoff in Procenten:

|                |            |            |
|----------------|------------|------------|
| im Blute       | 0,245 pCt. | 0,091 pCt. |
| in den Muskeln | 0,626 pCt. | 0,132 pCt. |

Gscheidlen<sup>3)</sup> bestimmte die Quantität des Harnstoffs in den Organen zweier Hunde, denen nach 2 tägigem Hungern beide Nieren exstirpirt wurden, und erhielt folgende Zahlen:

1. Experiment. Das Blut enthielt vor der Operation 0,014 pCt. Harnstoff, 20 Stunden nach der Operation (aus dem Herzen genommenes Blut) 0,100 pCt., die Leber 0,124 pCt., die Milz 0,140 pCt.

2. Experiment. Das Gewicht des Thieres 12000 Grm. Der Tod erfolgte nach 40 Stunden. Das Blut aus der Vena jugularis enthielt vor der Operation 0,027 pCt. Harnstoff, 24 Stunden nach der selben 0,040 pCt., über 40 Stunden (aus der rechten Herzklammer) 0,133 pCt. Die Muskeln 0,234 pCt., die Leber 0,420 pCt., die Milz 0,460 pCt., die Lungen 0,186, das Gehirn 0,0529 pCt., der Herzmuskel 0,087 pCt., die Flüssigkeit des Auges 0,275 pCt., der Inhalt des Magens 0,057 pCt.

<sup>1)</sup> Untersuchungen über den urämischen Prozess. 1865.

<sup>2)</sup> Zeitschr. für Biologie Bd. IV. Ursprung des Harnstoffs im Thierkörper.

<sup>3)</sup> Studien über den Ursprung des Harnstoffs im Thierkörper. 1871.

Diese Angaben der Autoren, welche mit den Resultaten unserer Forschungen am meisten übereinstimmen, zeigen, dass sich der Harnstoff bei seiner Zurückhaltung im Körper hauptsächlich in den Organen, und weniger im Blute ansammelt; unter den Organen ist die Leber (nach Gscheidlen zugleich auch die Milz) das Organ, in welchem sich der Harnstoff am meisten ansammelt. In unserem 1. Experiment mit Unterbindung der Ureteren ist die Quantität des in der Leber nachgewiesenen Harnstoffs (1,49 pCt.) viel grösser, als die, welche die genannten Autoren für die Leber in solchen Fällen gefunden hatten (0,42 — 0,62). Nichtsdestoweniger glauben wir nicht, dass hier ein Fehler oder ein besonderer Zufall stattfand. Prévost und Dumas fanden bei Exstirpation der Nieren bei Hunden bis 0,83 pCt. Harnstoff im Blute, bei Katzen sogar bis 1,04 pCt. Leider ist in unserem 1. Experiment die Menge des Harnstoffs im Blute nicht bestimmt worden. Doch wenn wir die Möglichkeit der eben genannten Zahlen für das Blut in Betracht ziehen und die Angaben Gscheidlen's — nach welchem die Leber 2 mal soviel und mehr Harnstoff enthalten kann, als das Blut (siehe sein oben angeführtes 2. Experiment) — als unzweifelhaft richtig anerkennen und sie auf unseren Fall anwenden, so wird uns die Zahl, welche wir in unserem 1. Experiment (mit Unterbindung der Harnleiter) für die Menge des Harnstoffs in der Leber erhalten haben, nicht nur nicht sonderbar, sondern sogar ganz natürlich erscheinen.

Jetzt fragt es sich aber, wie soll man sich diese Anhäufung des Harnstoffs in der Leber in dem gegebenen Falle erklären? Augenscheinlich können hier zwei Fälle stattfinden: entweder bildet die Leber im Verhältniss zu den anderen Organen eine grössere Menge Harnstoff, so dass in diesem Falle der von ihr gebildete Harnstoff, so zu sagen, in loco zurückgehalten wird, oder es kommt dieser letztere aus anderen Bezirken des Körpers hierher und häuft sich in der Leber an, als einem Organ, welches in diesem Falle vicariirend die Rolle der Nieren übernimmt. Uns scheint es voreilig, aus den mitgetheilten Thatsachen zu folgern, dass die Leber im Verhältniss zu den anderen Organen eine grössere Menge Harnstoff bildet. Diese Idee, dass die Leber unter allen Organen die meiste Menge Harnstoff bilde, ist in letzter Zeit in der Wissenschaft sehr verbreitet und hat in einigen sehr geachteten Autoritäten Anhänger gefunden, doch

ist sie aus pathologischen Untersuchungen, welche einen Zusammenhang zwischen der Menge des durch den Körper ausgeschiedenen Harnstoffs und dem krankhaften Prozesse in der Leber gezeigt haben (Fourcroy et Vauquelin, Prévost et Dumas, Bouchardat, Vogel, Frerichs, Parkes, Murchison, Brouardel etc.), hervorgegangen, — aus Untersuchungen also, welche ihrer Complicirtheit wegen sehr verschiedene Erklärungen zulassen. Daher hat diese Idee in ihrer experimentell physiologischen Behandlung bis zu dieser Zeit noch keine festen Grundlagen erhalten. Die Angaben Meissner's hinsichtlich der Anwesenheit einer Quantität von Harnstoff in der normalen Leber des Hundes und des Kaninchens (für ersten einige Centigramm) können kaum als solche Grundlagen angesehen werden. Ebenso können auch die Experimente Zion's hinsichtlich der Bildung des Harnstoffs in der Leber ausserhalb des Körpers, indem Blut durch die Leber hindurch gelassen wurde (Ludwig's Methode), nach der theoretischen und experimentellen Kritik Gscheidlen's kaum irgend eine Bedeutung mehr haben. Die Untersuchungen dieses letzteren zeigen nehmlich erstens, dass die Leber zwar im normalen Zustande Harnstoff enthält, aber in Procenten ausgedrückt, nicht mehr, als das im Körper circulirende Blut (der Meinung Meissner's entgegen), und zweitens, dass die Leber, wenn sie aus dem Körper ausgeschnitten worden ist, weder an und für sich, noch wenn man Blut durch sie gehen lässt, wie es Zion that, neuen Harnstoff bildet. Die Untersuchungen der jüngsten Zeit hinsichtlich dieser Frage widersprechen einander in hohem Grade. So fand I. Munk<sup>1)</sup> im arteriellen Blute normaler Hunde mehr Harnstoff als in der Leber und Gamgee<sup>2)</sup> in der Leber mehr Harnstoff, als im Arterienblute, und im Blute der Lebervenen mehr als in dem der Carotis. Picard<sup>3)</sup> wieder fand für den Gehalt des Harnstoffs in verschiedenen Organen eines hungernden Hundes folgende Zahlen auf 1000 Theile: in den Muskeln 2,47 Grm., im Gehirn 1,1, in der Leber 0,48. Bei einem Hingerichteten: in den Muskeln 1,05, in der Leber 0,40 Grm. Eben solche Untersuchungen bei einem im Prozess der Verdauung sich

<sup>1)</sup> Pflüger's Archiv 1875. Bd. XI. Vgl. auch ebenda C. Pekelharing, Ueber die Harnstoffbestimmung.

<sup>2)</sup> The Brit. med. Journ. 1878. p. 731.

<sup>3)</sup> Compt. rend. Bd. 87. 1878. No. 15.

befindenden Hunde gaben für die Muskeln und das Gehirn dieselben Zahlen, für die Leber etwas grössere, nehmlich 1,2 und 1,36 Grm. Ausserdem hat dieser Untersucher auch an Fröschen gezeigt<sup>1)</sup>, dass sie auch nach der Exstirpation der Leber fortfahren, Harnstoff auszuscheiden. Wenn auch die Angaben hinsichtlich der Bildung des Harnstoffs in der Leber einander widersprechen, so ist es andererseits doch unzweifelhaft, dass die Leber hinsichtlich der Substanzen, welche durch die Nieren abgesondert werden, die Rolle eines dieselben ausscheidenden Organes spielen und die Nieren sogar bis zu einem gewissen Grade ersetzen kann, wenn dieselben unthätig sind. Wenn man z. B. in das Blut eines Thieres Indigocarmen eingeführt und zugleich die Ausscheidung desselben durch die Nieren (durch Unterbindung der Nierenarterien oder der Ureteren) verhindert hat, so wird der Indigocarmen hauptsächlich durch die Leber aus dem Körper ausgeführt, während in der Norm die Leber den Indigocarmen wohl auch ausscheidet, aber viel weniger als die Nieren. Vögel scheiden die harnsauren Salze gewöhnlich nicht durch die Leber aus, bei Unterbindung der Ureteren aber enthält die Galle eine solche Menge harnsaurer Salze, dass sie sich, wenn man sie in der Blase der Wirkung von Alkohol unterwirft, in einen, die Blase ganz ausfüllenden, harnsauren Stein verwandelt; in der Leber selbst sind dabei die Gallenwege mit harnsauren Salzen angefüllt, wie wir es in unseren Experimenten zu sehen Gelegenheit hatten. Picard hat auch, wie bekannt, die Anwesenheit von Harnstoff in der Galle bei Uramie beobachtet. In einem unserer Experimente mit Unterbindung der Nierenarterien beim Hunde haben auch wir Harnstoff in der Galle gefunden, doch konnten wir leider zufälliger Weise, wie schon oben erwähnt, seine Quantität nicht bestimmen. Nach allem oben Dargelegten müsste man wohl zu dem Schlusse gelangen, dass die Thatsachen, welche in unseren Experimenten erhalten und auch von anderen Forschern angeführt wurden, hinsichtlich der Anwesenheit einer grösseren Quantität von Harnstoff in der Leber, wenn solcher überhaupt im Körper zurückgehalten wird, eher dafür sprechen, dass die Leber unter diesen Bedingungen wirklich die Rolle eines vicariirenden Organs den Nieren gegenüber spielt, als dass sie im Allgemeinen im Verhältniss

<sup>1)</sup> Gaz. méd. de Paris. 1878. No. 30.

zu den anderen Organen eine grössere Menge Harnstoff bildet. Auf Grundlage der Thatsache endlich, dass bei Unterbindung der Ureteren der Harnstoff in der Leber eine constantere Erscheinung ist und in grösserer Menge gefunden wird, als bei Unterbindung der Nierenarterien — parallel den Angaben anderer Forscher (Oppler, Perls) bei Unterbindung der Ureteren, im Vergleich mit der Exstirpation der Nieren — und dass dieselben Verhältnisse auch für die anderen Organe beobachtet wurden, könnte man denken, dass, wenn auch der Harnstoff sich im Körper unabhängig von den Nieren bildet — wie es jetzt überhaupt in der Wissenschaft angenommen wird —, nichtsdestoweniger die Nieren noch eine gewisse Quantität von Harnstoff zu der, welche im Körper gebildet wird, hinzufügen. Dieser Gedanke erfordert natürlich noch weitere Forschungen, um die Stelle eines unzweifelhaft festgestellten Factums in der Wissenschaft einzunehmen, doch ist er allem Gesagten zu folge sehr wahrscheinlich. Solch eine Anschauung würde viele im Widerspruch zu einander stehende Thatsachen in der Wissenschaft erklären und die entgegengesetzten Beobachtungen und Meinungen der verschiedenen Autoren über die Function der Nieren und über den urämischen Prozess wenigstens bis zu einem gewissen Grade in Einklang bringen. Doch das ist eine Sache der Zukunft.

---

### Erklärung der Abbildungen.

#### Tafel I — II.

Alle Zeichnungen, ausser der dritten, sind nach Präparaten ausgeführt, welche der, durch Unterbindung der Ureteren hervorgerufenen Urämie gehören.

#### Tafel I.

- Fig. 1. Ein isolirtes Gefäss aus der grauen Substanz des grossen Gehirns. In den Wandungen desselben befinden sich, stellenweise in Häufchen gruppirt, hyaloide Schöllchen (a), welche etwas kleiner sind, als die im Gefässen befindlichen rothen Blutkörperchen (b). 3 : 8 H.
- Fig. 2. Auch ein isolirtes Gefäss, in dessen Wandungen sich hyaloide Massen befinden, welche aus Schöllchen von verschiedener Grösse bestehen. Einige Schöllchen sind grösser, als die rothen Blutkörperchen. (Präparat mit Picrocarmin gefärbt.) Vergr. 3 : 8 H.
- Fig. 3. Ein Gefäss in der grauen Substanz des Grosshirns vom Hunde (bei Cholämie). Neben der Gefässwand, in den perivasculären Räumen, befinden

sich hyaloide Massen (a), welche aus Schöllchen bestehen, die sich wenig von rothen Blutkörperchen (b) unterscheiden. 3 : 8 H.

- Fig. 4. Ein Gefäss in der grauen Substanz des Grosshirns. An der Stelle seiner Verzweigung im perivasculären Raume befinden sich Hyalinmassen (a), die aus ziemlich grossen Schollen bestehen, welche einige Mal grösser sind, als die im Gefässen befindlichen rothen Blutkörperchen (b). In einem der Zweige des Gefäßes befinden sich im Gefässlumen Hyalinmassen, die daselbe verstopfen (c). 3 : 7 H.
- Fig. 5. stellt ein Gefäss dar, welches sehr grosse Schollen hyaloider Massen enthält, die zum Theil über seinem Lumen (a), zum Theil aber auch in demselben liegen (b); hier befinden sich auch rothe Blutkörperchen (c). (Glycerin mit Essigsäure.) 3 : 7 H.

#### Tafel II.

- Fig. 6. Ein mit Jod und einer unbedeutenden Menge Schwefelsäure bearbeitetes Präparat aus der grauen Substanz des Grosshirns. Die dunkler gefärbten Stellen längs den Gefässen, in A, stellen in den Wardungen derselben befindliche Hyalinmassen dar, welche in Folge von Einwirkung der Reagentien im Verhältniss zur übrigen Gehirnsubstanz dunkler gefärbt sind<sup>1)</sup>. H. 3 : 4. In B ist der hervorragende Theil des Gefäßes (a) von Fig. A bei stärkerer Vergrösserung abgebildet: 3 : 8 H. Hier kann man deutlich sehen, wie die Elemente, aus denen die Hyalinmassen (b) bestehen, rothen Blutkörperchen (c) an Grösse und an Aussehen ähnlich sind und sich von ihnen nur durch einen dunkleren Farbenton unter der Einwirkung der genannten Reagentien unterscheiden.
- Fig. 7 stellt Fettinfiltration der lymphatischen Bindegewebsgänge einer urämischen Leber (Unterbindung der Ureteren) dar. Diese Gänge (a) sind der Lage der sog. Bindegewebzellen gemäss in dem Stroma des Bindegewebes, welches die Lebercapillaren umgibt, vertheilt (b). Präparat ausgepinselt.

<sup>1)</sup> Die übrige Gehirnmasse ist hier etwas dunkler gefärbt, als es in dem Präparat der Fall war.



