

waren die Gefässse dem gewöhnlichen endarteriitischen Prozesse verfallen, und es war unmöglich, Tuberkelbacillen aufzufinden.“

Wenn wir unsere Befunde mit denen von Barbacci vergleichen, so haben wir in den wichtigsten Punkten dasselbe zu registrieren: Fehlen von Tuberkelbacillen, endarteriitische Prozesse, Fehlen von tuberkelähnlichen Knoten, bindegewebige Kapsel um den Käseheerd, Vorhandensein von sternförmigen Narben und zahlreichen verkästen Knoten in der Leber. In unserem Falle fehlt nur die neoplastische Ausscheidung auf der Dura, aber dafür haben wir Käseknoten in der Leber, worüber Barbacci nichts mittheilt, offenbar weil solche in seinem Falle fehlten.

Wir müssen also den Tumor der Hypophysis als ein Produkt der Syphilis, als einen Gummiknoten betrachten.

XIII.

Ueber die Ausscheidung der Harnsäure durch die Nieren.

(Aus der medicinischen Universitätsklinik zu Göttingen.)

Eine experimentelle Untersuchung
von Wilhelm Ebstein und Arthur Nicolaier.

(Hierzu Taf. VII.)

Die Untersuchungen, deren Ergebnisse in den nachstehenden Blättern in Kürze mitgetheilt werden sollen, wurden in der Absicht unternommen, bei Thieren durch Einverleibung von Harnsäure harnsäurehaltige Harnsteine auf experimentellem Wege zu erzeugen. Wir haben bereits in unserem Buche¹⁾ darauf hingewiesen, dass uns dies nicht gelungen ist. Wir haben zwar noch weiterhin in verschiedener Weise das angestrebte Ziel zu erreichen gesucht, ohne es indessen erreicht zu haben. Unter

¹⁾ Ebstein und Nicolaier, Ueber die experimentelle Erzeugung von Harnsteinen. Wiesbaden 1891. S. 16.

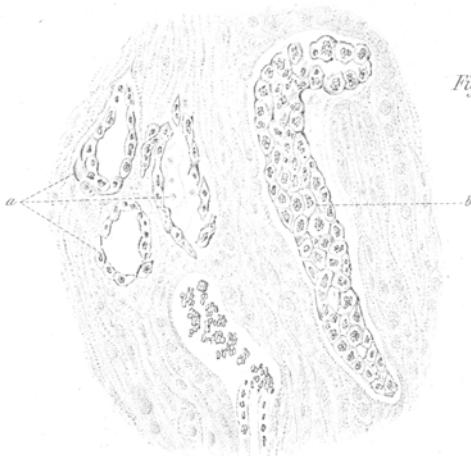


Fig. 1.



Fig. 2.

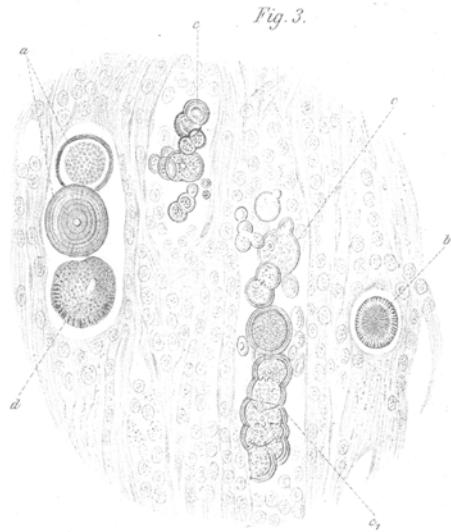


Fig. 3.

den Methoden, die Harnsäure Thieren einzuverleiben, dürfte die Verfütterung derselben von vornherein keine Aussicht auf Erfolg haben, da es ja seit den Untersuchungen von Wöhler und Frerichs¹⁾ genügend bekannt ist, dass verfütterte Harnsäure bei Säugethieren, an denen auch wir unsere Untersuchungen anstellten, in Harnstoff und Oxalsäure übergeht. Thatsächlich ist es uns auch nicht gelungen, beim Hunde verfütterte Harnsäure in den Nieren aufzufinden, während dies bei Kaninchen nach Einbringen der Harnsäure in die Blutbahn, sei es direct durch Einspritzung in die Venen, sei es indirect durch Injection in das subcutane Gewebe oder in die Peritonäalhöhle leicht möglich ist.

Wenn auch unsere Untersuchungen, was das ursprünglich von uns in's Auge gefasste Ziel anlangt, ergebnisslos geblieben sind, so theilen wir sie hier dennoch mit, weil sie den bisher bekannten Thatsachen betreffs des Schicksals der in den thierischen Organismus eingeführten Harnsäure eine Reihe neuer hinzufügen, welche uns von allgemeinerem Interesse zu sein scheinen. Wir geben zunächst eine Uebersicht der von uns angestellten Versuchsreihe.

1. Versuche bei gesunden Thieren.

a) Einverleibung der Harnsäure durch Fütterung.

Wir haben uns bei der Einverleibung der Harnsäure durch den Magen nur auf einen Versuch beim Hunde beschränkt, und zwar haben wir in diesem Falle grössere Dosen derselben längere Zeit gefüttert. Ueber diesen Versuch ist bereits von uns in dem Buche über die experimentelle Erzeugung von Harnsteinen¹⁾ berichtet worden. Der Hund erhielt in 5½ Monaten fast täglich mit dem Futter 10 g reine Harnsäure (von C. A. F Kahlbaum-Berlin), — nur an wenigen Tagen wurden 5 g gefüttert —, in Summa 1290 g. Das Thier blieb dabei gesund. Der Urin zeigte nur an einem Tage geringe Mengen von Eiweiss,

¹⁾ Frerichs und Wöhler, Ueber die Veränderungen, welche namentlich organische Stoffe bei ihrem Uebergang in den Harn erleiden. Annalen der Chemie und Pharmacie. Bd. 65. S. 340.

²⁾ a. a. O. S. 17.

beim Kochen mit Fehling'scher Lösung keine reducirenden Eigenschaften. Eine Ausscheidung von Harnsäurekristallen in dem häufig sauren Urin wurde nicht beobachtet, dagegen fanden sich in den Fäces kleine weisse Körnchen, die die Murexidreaction gaben. Als der Hund nach Ablauf der angegebenen Zeit getötet wurde, waren bei der Section weder makroskopisch noch mikroskopisch in den Nieren und den ableitenden Harnwegen Veränderungen wahrnehmbar, die auf die Fütterung mit Harnsäure bezogen werden konnten.

b) Intravenöse Einverleibung der Harnsäure.

Intravenöse Injectionen von Lösungen von Harnsäure in Natronlauge sind bereits von R. Heidenhain¹⁾ und Damsch bei Kaninchen ausgeführt worden. Die Versuchsergebnisse von Damsch sind von Ebstein²⁾ in seinem Buche über die Natur und Behandlung der Gicht genauer beschrieben. Wie wir durch eine mündliche Mittheilung von Prof. Damsch wissen, wurde bei diesen Versuchen 0,114 g Harnsäure, in 5 ccm verdünnter Natronlauge aufgelöst, injicirt.

Wir haben diese Versuche mit der Modification wiederholt, dass wir weit grössere Mengen von Harnsäure den Kaninchen intravenös einverleibten. Wir waren dazu in der Lage, weil wir in der wässrigen Piperazinlösung ein Menstruum haben, in dem die Harnsäure in weit grösseren Mengen löslich ist, als in verdünnter Natronlauge.

In dem von uns angestellten Versuche wurden 0,4 g Harnsäure, die in 10 ccm einer 5 prozentigen Piperazinlösung aufgelöst waren, einem Kaninchen in die Ohrvene injicirt, und das Thier 22 Minuten nach der Injection getötet. Bei der sofort gemachten Section zeigten die Nieren auf der sonst normal gefärbten Oberfläche, ebenso wie auf dem Durchschnitte der Rinde, sehr zahlreiche weissgraue Punkte, während auf dem Durchschnitt des Marks ausserdem noch eine grosse Reihe weissgrauer Streifchen sichtbar waren.

In den an die Rinde grenzenden Harnkanälchen des Marks wurden Verfettungen nachgewiesen.

Der in der Blase vorhandene und sofort mikroskopisch untersuchte eiweissfreie Urin enthielt eine grosse Zahl sphärischer Gebilde, die zum Theil

¹⁾ R. Heidenhain, Versuche über den Vorgang der Harnabsonderung. Pflüger's Archiv. Bd. 9. Sep.-Abdr. S. 23.

²⁾ W. Ebstein, Die Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1882. S. 78.

farblos, zum Theil schwach gelblich, bezw. bräunlich, zum Theil schwarz waren und die vielfach auf hyalinen cylindrischen Massen aufgelagert waren.

Die mikroskopische Untersuchung von Schnitten durch die in absolutem Alkohol gehärteten Nieren ergab Folgendes: An den in Canadabalsam eingebetteten, ungefärbten Schnitten zeigte sich bei 280facher Vergrösserung in einer Reihe meist dilatirter Harnkanälchen der Rinde, sowie des Marks, und zwar in den einzelnen Präparaten verschieden häufig, eine eigenartige Veränderung der Epithelzellen. Sie waren vergrössert, erschienen wie gequollen und zeigten mit einander verglichen nur geringe Grössendifferenzen und im Wesentlichen eine polygonale Form. Diese Zellen, die wir der Kürze halber als „kleine Uratzellen“ bezeichnen wollen, sassen in manchen Harnkanälchen, wie sonst das unveränderte Epithel, wandständig (Fig. 1 a), in anderen aber waren sie unregelmässig angeordnet (Fig. 2 b), in anderen wieder erfüllten sie die Durchschnitte durch die Harnkanälchen vollständig (Fig. 1 b). Ihr Leib war homogen, hyalin, theils farblos, theils schwach grüngelblich gefärbt und zeichnete sich durch einen sehr starken Glanz aus, durch den die Zellen dem Beobachter selbst schon bei schwächerer Vergrösserung sofort in die Augen fallen. Der Glanz des Zellleibes tritt selbstverständlich auf den nach Zeichnungen reproducirten Fig. 1 und 2 weniger deutlich hervor; besser kam er zum Ausdruck auf Photogrammen, die wir von diesen Uratzellen angefertigt haben. Mit Jodgummi färbte sich der Leib dieser Zellen gelb. In dem vollkommen homogenen, glänzenden Zellleibe fand sich für gewöhnlich nur ein kernartiges Gebilde, welches in den einzelnen Zellen nicht nur eine sehr wechselnde Grösse hatte, — von den kleinsten, fast punktförmigen bis zu solchen, die fast den ganzen Zellleib ausfüllten, fanden sich alle Grössen — sondern sich auch durch Form und Aussehen unterschied. Es waren nehmlich in einer Reihe von Harnkanälchen, in den Uratzellen die kernartigen Gebilde granulirt, hatten vielfach eine nicht ganz regelmässige Form und Begrenzung, und häufig hatte es den Anschein, als seien sie aus kleineren und kleinsten rundlichen Elementen zusammengesetzt. In anderen Harnkanälchen waren diese „Kerne“ der Uratzellen mehr oder weniger rundlich, scharf begrenzt, farblos, durchsichtig und glänzend, und zwar stärker glänzend, als der Zellleib. Endlich fanden sich noch in den Uratzellen „Kerne“, die gleichfalls rundlich und scharf begrenzt waren, die aber dunkelgelb und gelbbräunlich gefärbt waren. Eine Reihe von diesen scharf begrenzten „Kernen“ war mehr oder weniger stark granulirt, viele nur in dem centralen Theile, der sich meist scharf gegen die homogene, durchsichtige, peripherische Zone, die zuweilen nur einen schmalen Saum darstellte, abgrenzte. Wir beobachteten auch vielfach solche kernartige Gebilde, bei denen die runde, scharf begrenzte, centrale Partie, ebenso wie die peripherische homogen, durchsichtig und meist gleich stark gefärbt war, und diejenigen, bei denen der centrale Theil im Verhältniss zur peripherischen Zone besonders gross war, erschien dann doppelt contouirt. Ausser den mit den eben geschilderten Uratzellen ausgekleideten Harnkanälchen haben wir noch andere, meist dilatirte, beobachtet, deren Zellen mit

den Uratzellen in der Beschaffenheit des Leibes übereinstimmten, sich aber von ihm durch eine Reihe von Eigenschaften unterschieden. Sie waren nehmlich polymorph, und wesentlich grösser (Fig. 2a), manche sind fast 10 mal so gross, als die oben beschriebenen Uratzellen und mit Rücksicht auf diese Grössenunterschiede wollen wir diese Zellen als „grossen Uratzellen“ bezeichnen. Die kernartigen Gebilde, die in ihnen stets und zwar vorzugsweise zu mehreren vorhanden waren — wir konnten in einzelnen Zellen bis zu 10 und mehr zählen — erschienen vielfach grösser, als in den kleinen Uratzellen, stimmten aber in Form, Farbe und Struktur mit den runden, gelben, bzw. gelbräunlich gefärbten „Kernen“ dieser überein. Mehrfach fanden wir in den grossen Uratzellen Formen, die wir in den kleinen nicht gesehen haben und die offenbar durch Vereinigung von zwei oder mehreren „Kernen“ entstanden waren, nehmlich semmelförmige, wenn zwei, bogenförmig begrenzte Figuren, wenn mehrere solcher runden Gebilde mit einander verschmolzen waren.

Bei manchen, Uratzellen enthaltenden Harnkanälchen konnten wir die Beobachtung machen, dass in dem weiteren Verlauf der Kanälchen, wie dies die Fig. 2 erkennen lässt, der Leib dieser Zellen allmählich kleiner wurde, vielfach nur um den „Kern“ einen schmalen Saum bildete (Fig. 2b₁), der schliesslich ganz geschwunden ist, so dass nun solche kernartige Gebilde frei in den Harnkanälchen lagen (Fig. 2b₂). Solche, den „Kernen“ der Uratzellen in ihren Eigenschaften vollkommen gleichende Bildungen, deren Entstehung aus Uratzellen sich indess nicht mehr verfolgen liess, haben wir häufig in den meist erweiterten Harnkanälchen der Rinde und des Marks beobachtet. Ausserdem fanden sich hier sehr oft Gebilde, die mit den „Kernen“ der grossen Uratzellen in ihrer Gestalt insofern übereinstimmten, als sie auch rund, bzw. rundlich waren und wie diese zuweilen, wenn zwei oder mehrere derselben vereinigt waren, in Form von Semmeln (Fig. 3c) oder in Figuren, die aus mehr oder weniger zahlreichen, kleinen und grossen Kreisabschnitten sich zusammensetzten und die mit Dünnschliffen von manchen Harnsteinen eine sehr grosse Aehnlichkeit hatten (Fig. 3c) erschienen. Von den „Kernen“ dieser Uratzellen unterschieden sie sich aber vielfach in Grösse, Farbe und Struktur. Sie übertrafen sie nehmlich häufig erheblich in der Grösse, die übrigens in sehr weiten Grenzen schwankte. Neben so grossen Gebilden, wie sie Fig. 3a zeigt, und die einen Durchmesser von 0,029 mm hatten, haben wir kleinste, kaum messbare gefunden, bei denen sich die runde Form bei starker Vergrösserung eben noch erkennen liess. Zwischen diesen beiden Extremen kamen alle Grössen vor. Einzelne Harnkanälchen waren endlich mit so kleinen Körnchen angefüllt, dass wir uns selbst bei sehr starker Vergrösserung nicht mit Sicherheit überzeugen konnten, dass sie eine runde Form hatten.

Diese runden Gebilde lagen theils einzeln, theils zu mehreren in Häufchen angeordnet in den Harnkanälchen, theils füllten sie diese auf längere Strecken hin aus, cylindrische Massen bildend. In den Glomerulis, bzw. in ihren Kapseln wurden sie nie gefunden. Ihre Farbe war nicht immer

die gleiche. Ausser ganz durchsichtigen glänzenden haben wir bei durchfallendem Lichte solche mit schwach gelblicher, andere mit heller oder dunkelbräunlicher Färbung gesehen, während wieder andere schwarz erschienen, in auffallendem Lichte waren sie silberglänzend. Bei vielen fehlte jede Struktur, eine Reihe, kleine, wie grosse, waren mehr oder weniger stark granulirt, bei den grösseren und grösstten sah man vielfach eine concentrische Schichtung, doch waren die Schichten meist spärlich, an manchen waren nur zwei zu erkennen. Neben dieser concentrischen Schichtung war an einigen auch noch eine radialfasrige Struktur (Fig. 3 b) sichtbar, eine grössere Zahl zeigten nur die radialen Fasern, die bei manchen nur in der Peripherie deutlich hervortraten.

Bei der Untersuchung der Präparate im polarisirten Lichte ergab sich, dass die kernartigen Gebilde der kleinen und grossen Uratzellen, ebenso wie die freien kleinen und grossen rundlichen Gebilde das Licht doppelt brachen und meistentheils das schwarze Interferenzkreuz der Sphärolithe zeigten, woraus hervorgehen dürfte, dass diese intra- und extracellulären Bildungen identisch und als Sphärolithe anzusprechen sind. Der Leib der Uratzellen zeigte nur bei einzelnen grossen, stellenweise besonders an der Randzone doppeltbrechende Linien.

Diese Sphärolithe, intra- wie extracelluläre, waren, wenn auch langsam, löslich in verdünnten Säuren (Essigsäure, Salzsäure), schneller fand die Lösung statt in verdünnter Kalilauge, bezw. in Lösungen von Lithium carbonicum. Von den extracellulären Sphärolithen blieb stets ein Gerüst, welches ihre Form und Grösse hatte, zurück, in den mit Säuren behandelten Präparaten schieden sich stets in der Umgebung der Gerüste Harnsäurekristalle aus.

Es mag an dieser Stelle bemerkt werden, dass auch die im Harn gefundenen sphärischen Gebilde nicht nur in ihren morphologischen Eigenschaften, sondern auch in ihrem Verhalten im polarisirten Lichte und chemischen Agentien gegenüber sich vollkommen analog den in der Niere gefundenen verhielten.

Schnitte, die mit kernfärbenden Tinctionsmitteln (wässriger Methylenblaulösung) behandelt waren, zeigten in den mit Uratzellen erfüllten Harnkanälchen zuweilen nur einzelne dunkel gefärbte, längliche, manchmal spindelförmige Kerne, die vorzugsweise an, bzw. vielleicht schon ausserhalb der Membrana propria der Kanälchen, hin und wieder zwischen den Zellen lagen, und die sich von den schwach bläulich gefärbten Kernen des intacten Epithels nicht veränderten Harnkanälchen leicht unterscheiden liessen. Nur ganz vereinzelt haben wir solche runde, blass gefärbte Kerne, die wir als übrig gebliebene (neugebildete?) Epithelkerne, angesprochen haben, zwischen den Uratzellen gesehen. Wir haben auch Uratzellen in Harnkanälchen mit anscheinend intactem Epithel gefunden. Wir nehmen von diesen Zellen an, dass sie von dem Orte ihrer Entstehung in tiefer gelegene Partien der betreffenden Harnkanälchen durch den Harnstrom geschwemmt sind. Der Leib der Uratzellen selbst färbte sich nur wenig, von ihren

„Kernen“ waren nur die durchsichtigen, glänzenden zuweilen schwach tingirt, während die anderen den Farbstoff nicht aufnahmen. Ebenso blieben die extracellulären Sphärolithe ungefärbt.

Das Epithel der Harnkanälchen, in denen sich die Sphärolithe fanden, verhielt sich verschieden. In einzelnen erschien es intact, in anderen war es bisweilen in Unordnung gekommen, nicht selten fanden sich in ihm Lücken, und die Zellen standen nicht mehr in Reih und Glied, in anderen wieder fehlte es ganz, nicht blos an den Stellen, wo die Sphärolithe lagen, sondern auch in den benachbarten Partien, so dass hier die Membrana propria des Kanälchens einen leeren Raum begrenzte. Hin und wieder sahen wir in und um die Häufchen von Sphärolithen runde, schwach blau tingirte Epithelkerne liegen. Ausser diesen Veränderungen haben wir noch in den Harnkanälchen des Marks und der Rinde zuweilen hyaline Cylinder beobachtet, die hin und wieder auch mit Sphärolithen mehr oder weniger dicht besetzt waren. Die Glomeruli, in denen nie Sphärolithe gefunden wurden, erwiesen sich, ebenso wie das interstitielle Gewebe, nicht verändert.

c) Subcutane Einverleibung der Harnsäure.

Wir haben solche Versuche bei 2 Kaninchen ausgeführt. Es wurde dem ersten eine Lösung von Harnsäure in phosporsaurem Natron, die in der Weise hergestellt war, dass wir eine 10procentige Lösung von Natrium phosphoricum bei 40° C. mit Harnsäure sättigten, subcutan injicirt, und zwar erhielt das Kaninchen von dieser Lösung an 33 Tagen täglich 10 ccm, — nur an 2 Tagen wurden 20 ccm injicirt —, im Ganzen 370 ccm. Das Kaninchen zeigte keine Krankheitserscheinungen. Der Urin enthielt während der zweiten Hälfte der Versuchsdauer geringe Mengen von Eiweiss; Cylinder und Harnsäurekristalle wurden nicht gefunden. Die Section des 5 Tage nach der letzten Injection getöteten Thieres ergab keine Veränderungen in den inneren Organen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der frischen Niere fehlten Verfettungen der Epithelien der Harnkanälchen.

Schnitte durch die gebärteten Nieren zeigten zwischen den Harnkanälchen der Rinde in geringer Ausdehnung und in spärlicher Zahl Rundzellenanhäufungen, ferner fand sich sowohl in der Rinde, wie im Mark, eine Reihe von dilatirten Harnkanälchen, die bisweilen hyaline Cylinder enthielten, und deren epitheliale Auskleidung zuweilen fehlte. Uratzellen und Sphärolithe wurden in den Harnkanälchen vermisst. Die Glomeruli liessen keine wesentlichen Veränderungen erkennen.

Dem zweiten Kaninchen spritzten wir eine Lösung von harnsaurem Piperazin subcutan ein. Das harnsäure Piperazin gewannen wir nach einer von der chemischen Fabrik auf Actien (vorm. E. Schering), Berlin, gegebenen Vorschrift¹⁾ in der Weise, dass wir eine Lösung von Piperazin

¹⁾ Piperazin, Chemische Fabrik auf Actien (vormals E. Schering). S. 5.

(Schering) mit überschüssiger Harnsäure kochten und dann filtrirten. In dem Filtrat schied sich beim Erkalten das harnsäure Piperazin als anscheinend amorphe weisse Masse aus. Nach dem von der chemischen Fabrik auf Actien (vorm. E. Schering) über das Piperazin veröffentlichten Prospect soll das auf diese Weise hergestellte harnsäure Piperazin bei 17° C. in 50 Theilen Wasser löslich sein, wir fanden jedoch, dass 1 g des von uns erhaltenen harnsauren Piperazin sich selbst bei längere Zeit fortgesetzten Kochen mit 100—150 ccm destillirten Wassers nicht vollkommen löste. Die vollständige Lösung fand erst statt, als wir noch etwas Piperazin hinzufügten. 100 ccm destillirten Wassers lösten bei 37° C. 0,162 g von diesem harnsauren Piperazin. Wir haben bei diesem Versuch 1 g harnsaures Piperazin in 70 ccm destillirten Wassers, dem wir noch 0,3 g Piperazin hinzusetzen, gelöst, und diese Lösung in entsprechender Menge, an den einzelnen Tagen subcutan injicirt. Am 1. Versuchstage erhielt das Kaninchen 0,5; am 3. und 4. Versuchstage je 1 g harnsaures Piperazin. Am 3. Versuchstage machte das Thier einen kranken Eindruck, es frass sehr wenig, und zeigte eine grosse Unsicherheit in den Beinen. Am 4. Versuchstage sass es mit gesenktem Kopfe und gespreizten Beinen unbeweglich in einer Ecke des Käfigs, bei Berührungen oder wenn das Thier in anderer Weise, z. B. durch Geräusche, gestört wurde, schreckte es jedesmal zusammen. Wurde es durch Anstossen dazu veranlasst, sich weiter zu bewegen, so erfolgten seine Bewegungen sehr mühsam und sehr unsicher. Am folgenden Tage war der Zustand des Thieres noch der gleiche, nur war die Reflexerregbarkeit noch mehr gesteigert, und etwas Dyspnoe aufgetreten. Am 6. Versuchstage trat der Tod ein.

Der nach den einzelnen Injectionen gelassene, alkalisch reagirende Urin enthielt etwas Eiweiss, war aber zuckerfrei und zeigte stets ein weissgraues Sediment, welches die Murexidreaction gab und in dem sich bei mikroskopischer Untersuchung, bei etwa 125 facher Vergrösserung ausser hyalinen Cylindern zum Theil anscheinend amorphe, bei durchfallendem Licht dunkel gefärbte Massen, zum Theil gelbräunliche, sphärische Gebilde von verschiedener Grösse fanden. Sowohl die anscheinend amorphen Massen, wie die Sphärokristalle waren theils zu Klümpchen und Häufchen angeordnet, theils bildeten sie cylindrische Massen und waren auch häufig auf Cylindern aufgelagert. Bei 340 facher Vergrösserung ergab sich, dass es sich bei dem grössten Theile der anscheinend amorphen Massen um kleinste sphärische Gebilde handelte, und dass die grösseren Sphärokristalle meist eine concentrische Schichtung und zuweilen auch eine radiäre Streifung erkennen liessen und, im polarisierten Lichte betrachtet, besonders schön in den in Canadabalsam conservirten Präparaten das schwarze Interferenzkreuz der Sphärolithe gaben. Bei Zusatz von Säure (Essigsäure) zu dem filtrirten Urin fielen Harnsäurekristalle aus. Bei Zusatz von verdünnten Säuren (Salzsäure, Essigsäure) lösten sich die Sphärolithe allmählich auf, es blieb von ihnen jedoch als Gerüst ein ihrer Grösse und Form entsprechendes homogenes, zuweilen doppelt contourirtes Gebilde, in dem Präparat schieden sich stets Harnsäurekristalle aus. In Alkalien lösten sich die Sphärokristalle sofort auf, auch hier blieb ein Gerüst zurück.

In den später gelassenen Harnportionen fehlte das weissgraue Sediment und auch nach Essigsäurezusatz schieden sich Krystalle von Harnsäure nicht aus, es liessen sich indessen in ihnen constant etwas Eiweiss und sehr reichliche epitheliale und hyaline Cylinder, die zum Theil verfettet waren, nachweisen.

Bei der Section zeigte die dunkelroth gefärbte Leber eine netzförmige gelbe Zeichnung, die, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, durch Verfettung des Leberparenchyms bewirkt war. Die Nieren boten das gleiche Bild, wie bei dem nach intravenöser Injection getöteten Kaninchen (s. S. 339).

In Schnitten, die mit wässriger Methylenblau-, bzw. concentrirter Vesuvinlösung tingirt waren, liessen sich in den Harnkanälchen der Rinde geringe, im Mark dagegen etwas reichlichere Mengen von Sphärolithen nachweisen, die theils einzeln lagen, theils zu kleineren und grösseren Gruppen vereinigt waren, und zwar fanden wir im Mark vielfach grössere, von denen eine Reihe in ungefärbten Präparaten oft besonders schön die radiäre Streifung erkennen liessen (s. Fig. 3, die nach einem Präparat dieser Niere gezeichnet ist). Mit Methylenblaulösung hatten sich vereinzelte Sphärolithe nur schwach blau, mit Vesuvin der grösste Theil mehr oder weniger intensiv braun gefärbt. In den Vesuvinpräparaten beobachteten wir auch viele schwach tingirte Gerüste der Sphärolithe. Offenbar war während der Färbung des Präparates die sie incrustirende Masse in Lösung gegangen. Uratzellen fanden sich in den Kanälchen des Marks nur spärlich.

Die Harnkanälchen der Rinde besonders, aber auch die des Marks waren vielfach stark erweitert, ihr Epithel dann mehr oder weniger abgeplattet und häufig in Unordnung gerathen, bisweilen fehlte es. Das Lumen derselben war oft leer, mehrfach war es mit granulirten Massen ausgefüllt, häufig enthielt es hyaline Cylinder, die theilweise aus scholligen Massen sich zusammensetzten, die sich mit den Tinctionsmitteln nur schwach färbten. In den Vesuvinpräparaten waren die Sphärolithe erheblich intensiver gefärbt, als die Cylinder. Die Glomeruli zeigten mehrfach kernlose Gefäßschlingen und häufig war in ihren Kapseln Detritus sichtbar. Interstitielle Veränderungen fehlten.

d) Intraperitonäale Einverleibung der Harnsäure.

Wir haben bei unseren ersten derartigen Versuchen die Harnsäure in 13 procentiger verflüssigter Gelatine suspendirt, dann dieselbe in strömendem Wasserdampfe sterilisirt und die erstarrte Harnsäuregelatine unter aseptischen Cautelen intraperitonäal bei Kaninchen eingebracht. Bei einigen späteren Versuchen wurde eine sterilisierte Aufschwemmung von Harnsäure in 0,75 prozentiger Kochsalzlösung mit einer Spritze in die Lebergegend injicirt, indess haben wir bald davon Abstand genommen, nachdem einige Male, als die Thiere bei der Injection unruhig wurden,

die Harnsäureaufschwemmung statt in die Bauchhöhle in den rechten Pleurasack gelangte. Das Verfahren, das am einfachsten und sichersten zum Ziel führte, und das wir bei den meisten Versuchen anwandten, bestand darin, dass wir in eine in der Linea alba angelegte, etwa 2 mm grosse Oeffnung einen Trokar einführten, durch den wir mit einer Spritze eine sterile Aufschwemmung von Harnsäure in 0,75 prozentiger NaCl-Lösung in die Bauchhöhle injicirten. Die Oeffnung wurde dann durch Seiden nähte geschlossen.

Bei keinem dieser unter aseptischen Cautelen angestellten Versuche ist Eiterung in der Bauchhöhle beobachtet worden.

Wir haben bei gesunden Kaninchen 4 Versuche angestellt, über die folgende Tabelle Auskunft gibt:

Kaninchen	Dauer des ganzen Versuches	Es wurde Harnsäure intraperitonäal eingebracht in Einzelversuchen	am Versuchstage	bei jedem Einzelversuch g	im Ganzen g
I.	32 Tage	2	1., 31.	2 und 5	7
II.	37 -	3	1., 12., 29.	3	9
III.	32 -	5	1., 10., 15., 24., 31.	4, 3, 2 (3 mal)	13
IV.	10 -	9	1.-9.	2	18

Bald nach der Operation machten die Thiere einen kranken Eindruck, waren aber meist am folgenden Tage wieder munter; nur einige Male bestand auch noch am Tage nach der Operation verminderde Fresslust.

In einigen Fällen liessen die Kaninchen sofort nach der Operation Urin, der sich in nichts von dem Urin gesunder Kaninchen unterschied; dagegen zeigte der, gewisse Zeit ($\frac{1}{4}$ bis mehrere Stunden) nach der Einverleibung der Harnsäure entleerte Urin bemerkenswerthe Veränderungen. Meistentheils reagirte er alkalisch, selten neutral, bezw. sauer. Meist zeigte er unmittelbar oder kurze Zeit nach der Entleerung, zuweilen erst nach längerer Zeit eine dicke, weissgraue Trübung, welche, nachdem der Urin eine Zeit lang gestanden hatte, ein mehr oder weniger dickes Sediment bildete, in dem häufig schon bei makroskopischer Besichtigung stäbchenförmige Gebilde auffielen. Einmal schieden sich bei Kaninchen III in dem klaren, sauer reagirenden Urin rothgelbe Krystalle aus.

Das weissgraue Sediment zeigte bei mikroskopischer Untersuchung fast die gleichen Bestandtheile, wie bei dem S. 339 beschriebenen Versuche. Es fanden sich bei starker Vergrösserung in sehr grosser Menge sphärische Gebilde von verschiedener Grösse, die theils zu Häufchen gruppirt waren, theils cylindrische Massen bildeten, von denen die grössten und dicksten schon makroskopisch als die bereits oben erwähnten stäbchenförmigen Gebilde sicht-

bar waren. Die grösseren und grössten dieser Sphärokristalle hatten zum grössten Theile eine schwache gelbliche Farbe und zeigten meist eine concentrische Schichtung, zuweilen auch eine radiäre Streifung. Im polarisirten Lichte untersucht, gaben sie das schwarze Interferenzkreuz der Sphärolithe.

Diese Sphärolithe lösten sich schnell in einer Lösung von Lithion carbonicum, langsamer in verdünnter Salz- und Essigsäure unter Zurücklassung des bereits oben (S. 344) beschriebenen Gerüstes. In den mit Säuren behandelten Präparaten fand eine Ausscheidung von Harnsäurekristallen statt.

Die bei Kaninchen III beobachteten rothgelben Krystalle zeigten bei mikroskopischer Untersuchung die für die Harnsäure charakteristischen Wetzsteinformen. In dem Sediment fanden sich ferner fast constant organisierte Elemente, einige Male in sehr grosser Menge hyaline Cylinder, häufig mit Fettkörnchen und Sphärolithen bedeckt, in einem Falle (No. IV) hatten sie eine netzförmige Zeichnung, häufig wurden auch granulirte, seltener Epithelial-cylinder beobachtet.

In drei Fällen (bei Kaninchen I, II, III) wurden unveränderte rothe neben reichlichen ausgelaugten Blutkörperchen beobachtet, die zum Theil die Cylinder bedeckten.

Der Harn enthielt stets mehr oder weniger grosse Mengen Eiweiss. In dem klarfiltrirten Urin entstand bei Zusatz von Essigsäure bald eine starke Trübung, die sich beim Erwärmen auflöste, demnach durch Urate gebildet wurde. Wurden nun einige Tropfen Ferrocyanalkaliumlösung hinzugesetzt, so trat eine Ausscheidung von Eiweiss auf. In denjenigen Fällen, wo reichlichere Mengen rother Blutkörperchen gefunden wurden, fiel auch die Heller'sche Blutprobe positiv aus. Der Urin reducirt Fehling'sche Lösung in der Wärme schwach.

Die Ausscheidung des Sedimentes hörte meist, vorausgesetzt, dass Harnsäure an einem der nächsten Tage nicht wieder eingebracht wurde, am 1. Tage nach der Einverleibung auf; am 2. Tage enthielt der fast klare Urin doch noch häufig harnsäure Salze, da nach Zusatz von Salzsäure Harnsäurekrystalle sich ausschieden. Später pflegte nach Salzsäurezusatz indessen eine Ausscheidung von Harnsäurekristallen nicht mehr zu erfolgen.

Länger als die Elimination der Harnsäure blieb sehr häufig die Ausscheidung des Eiweißes und der Cylinder und rothen Blutkörperchen bestehen. Die Dauer derselben war in den einzelnen Versuchen nur selten die gleiche, selbst dann nicht, wenn bei diesen Versuchen bei ein und demselben Thier gleiche Mengen von Harnsäure einverleibt wurden. So beobachteten wir in dem Falle I, wo wir dreimal und zwar jedesmal 3 g Harnsäure einbrachten, dass die Albuminurie das erste Mal 2, das zweite Mal 11, das dritte Mal 3 Tage bestand, während Cylinder das zweite Mal noch am 4., das dritte Mal noch am 3. Tage gefunden wurden. Für die Ausscheidung des Eiweißes und der Cylinder betrug die kürzeste Zeit 2 Tage, für die der ausgelaugten rothen Blutkörperchen 1 Tag, als längste Zeit für die Ausscheidung des Eiweißes wurden 11 Tage, für die der Cylinder und der ausgelaugten rothen Blutkörperchen 8 Tage beobachtet.

Am häufigsten fanden sich Eiweiss 2—5, Cylinder 2—4 Tage nach Einverleibung der Harnsäure im Urin.

Von den 4 Kaninchen starb eins (No. III), als ihm Harnsäure beim Versuch, sie in der Lebergegend intraperitoneal zu injiciren, in die rechte Pleurahöhle eingedrungen war. Ein zweites Kaninchen (IV), dem gleichfalls statt in die Peritonealthöhle in die rechte Pleurahöhle Harnsäure injicirt wurde, wurde danach etwas dyspnoisch, blieb aber am Leben und wurde 5 Tage nachher ebenso wie die beiden anderen Thiere (No. I und II) durch Verbluten getötet. Bei Kaninchen I erfolgte die Tötung 1, bei Kaninchen IV 5 Tage, bei Kaninchen II 8 Tage nach der letzten Einverleibung von Harnsäure.

Bei Kaninchen I haben wir das Blutserum enteiweisst und dann Salzsäure zugesetzt. Es schieden sich jedoch aus ihm Harnsäurekristalle nicht aus.

Bei der Section fanden sich bei allen 4 Kaninchen im Peritonealsack nur relativ kleine Reste von Harnsäure; sie lagen theils frei in der Bauchhöhle, theils waren sie, wie bei Kaninchen II und III, eingebettet zwischen verwachsenen Darmschlingen. Verwachsungen der Darmschlingen fanden sich nur bei diesen beiden Kaninchen, und sie betrafen nur die der Operationsstelle benachbarten Schlingen, die zum Theil auch mit der Bauchwand verlöhret waren. Sonst zeigte bei allen Kaninchen das Peritoneum spiegelnden Glanz; bei Kaninchen IV war die rauchgraue Farbe des Bauchfells bemerkenswerth.

Bei Kaninchen III und IV war die rechte Lunge comprimirt und vollkommen luftleer, in der rechten Pleurahöhle fanden sich bei diesen Thieren reichliche Mengen von Harnsäure, bei dem Kaninchen IV waren außerdem die subclavicularen Lymphdrüsen beiderseits stark geschwollen und zeigten eine Reihe weisser Fleckchen, die, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, durch Rundzellenanhäufungen hervorgerufen waren. Die Nieren boten bei den Kaninchen ein verschiedenes Bild, je nach der Zeit, die zwischen der letzten Einverleibung der Harnsäure und dem Tode verflossen war. Bei Kaninchen II, das 8 Tage nach der letzten intraperitonealen Einverleibung der Harnsäure getötet wurde, liessen die Nieren auf der Oberfläche eine Reihe von meist flachen, narbenähnlichen Einsenkungen erkennen. Bei den übrigen Kaninchen, die 1 oder 2 Tage nach der letzten Einverleibung der Harnsäure starben, bezw. getötet wurden, waren auf der Oberfläche der Nieren, die bei dem gestorbenen Kaninchen III hyperämisch, bei den durch Verbluten getöteten I und IV stark anämisch waren, sehr zahlreiche, kleine, grauweisse Punkte zu erkennen. Auch auf dem Durchschnitt der Rinde fanden sie sich und zwar bei Kaninchen I und IV zahlreich, bei Kaninchen III nur spärlich; auf dem des Marks zeigten sich nur bei Kaninchen I und IV deutlich dem Verlauf der Harnkanälchen folgende, längere, weissgräue Streifchen.

Während die mikroskopische Untersuchung von Schnitten der frischen Nieren bei allen 4 Kaninchen das übereinstimmende Resultat ergab, dass Verfettungen der Epithelien der Harnkanälchen fehlten, zeigte sich in den ungefärbten, bezw. mit Vesuvinlösung tingirten und in Canadabsam-

eingebetteten Schnitten der in absolutem Alkohol gehärteten Nieren verschiedene Befunde, je nachdem der Tod kürzere oder längere Zeit nach der Einbringung der Harnsäure in den Peritonäalsack erfolgt war.

Wir fanden nehmlich bei Kaninchen I, III, IV, die 1, bzw. 5 Tage nach der letzten Injection der Harnsäure starben, bzw. getötet wurden, dass die schon makroskopisch auf der Oberfläche und dem Durchschnitte der Nieren sichtbaren, weissgrauen Pünktchen, bzw. Streifchen aus kleinen oder grösseren, ausschliesslich in den Harnkanälchen gelegenen Gruppen von Sphärolithen bestanden, die in ihren sämmtlichen Eigenschaften mit den auf S. 341 genauer beschriebenen vollkommen übereinstimmten. Ausser den Sphärolithen sahen wir noch die oben (S. 340 und 341) geschilderten kleinen und grossen Uratzellen. Ueber die Menge der Sphärolithe sowohl, wie über die Uratzellen und ihre Vertheilung in den Nieren der einzelnen Kaninchen liess sich nur aus den ungefärbten Präparaten ein zuverlässiges Urtheil gewinnen, da in den mit Vesuvinlösung gefärbten Schnitten eine Reihe der extracellulären und der in den Uratzellen gelegenen Sphärolithe gelöst waren und weil dann die sichere Unterscheidung der gefärbten Leiber der Uratzellen von den gefärbten Gerüsten, welche von den Sphärolithen übrig geblieben waren, bzw. auch an Durchschnitten von Cylindern nicht immer möglich war.

Unsere in dieser Richtung angestellten Beobachtungen haben gezeigt, dass die Menge der Sphärolithe und Uratzellen in den Schnitten der Nieren nicht nur der verschiedenen Kaninchen, sondern auch ein und desselben Thieres mannichfachen Schwankungen unterworfen war. Im Allgemeinen war die Zahl der Sphärolithe und der Uratzellen bei den 3 Kaninchen keine grosse. Sie fanden sich bei Kaninchen III in erheblich geringerer Menge als bei Kaninchen I und IV. Auch ihre Vertheilung auf Rinde und Mark war bei den einzelnen Thieren eine ungleiche. So haben wir bei Kaninchen IV Sphärolithe und Uratzellen in der Rinde besonders in den der Oberfläche nahe gelegenen Partien zahlreicher, als im Mark gesehen, während sie bei den anderen beiden Versuchsthiern nahezu in gleicher Menge, im Mark sowohl wie in der Rinde, vorhanden waren.

Es mag an dieser Stelle noch bemerkt werden, dass wir bei Kaninchen IV ausser den Sphärolithen und den Uratzellen in reichlicher Zahl gleichfalls in den Kanälchen und zwar der Rinde und des Marks — in letzteren anscheinend in grösserer Menge — feine Nadeln, meist zu Aggregaten angeordnet, beobachteten. Diese Nadeln, die in ihrem Aussehen mit den in Gichttophis gefundenen Nadeln von saurem harnsaurem Natron übereinstimmten, waren mehrfach um Sphärolithe gelagert. Sie zeigten gegen chemische Agentien das gleiche Verhalten wie die Sphärolithe, da sie sich wie diese langsam in verdünnten Säuren unter Ausscheidung von Harnsäurekristallen, schnell dagegen in Kalilauge und in einer Lösung von Lithion carbonicum auflösten.

In den mit Vesuvinlösung gefärbten Präparaten war eine Reihe von Sphärolithen und wenige Gruppen von Nadeln mehr oder weniger intensiv braun tingirt, der grösste Theil der Sphärolithe und der Nadelaggregate hatte

indessen den Farbstoff nicht aufgenommen. Die Uratzellen zeichneten sich meist durch eine starke Färbung aus, und zwar waren ihre Leiber intensiver tingirt, als die der in ihnen gelegenen Sphärolithe. In gleicher Weise verhielten sich gegen das Tinctionsmittel die Uratzellen, in denen die Sphärolithe sich bereits gelöst hatten. Dass in diesen die Sphärolithe in ihnen in Lösung gegangen waren, konnten wir daraus entnehmen, dass bei Untersuchung im polarisirten Lichte die heller gefärbten, sich gegen den Leib noch scharf absetzenden Partien nicht mehr, wie sonst, das Kreuz der Sphärolithe gaben.

Ausserdem haben wir noch in vielen Harnkanälchen der Rinde und des Marks einzelne oder Gruppen von meist schwach gefärbten Gerüsten der Sphärolithe gesehen.

Was die Gewebsveränderungen in den Nieren dieser drei Kaninchen betrifft, so fanden sich zunächst vielfach die Harnkanälchen gruppenweise erweitert. Die Zahl dieser dilatirten Kanälchen sowohl, wie der Grad der Erweiterung und ihre Vertheilung in den Nieren waren sehr verschieden, selbst in den Nieren ein und desselben Thieres. Die zahlreichsten und hochgradigsten Erweiterungen der Harnkanälchen und zwar vorzugsweise in der Rinde und in der Uebergangsschicht sahen wir bei Kaninchen IV, bei Kaninchen I waren die Harnkanälchen der Rinde und des Marks nur in mässig reichlicher Zahl und weniger stark dilatirt, während bei Kaninchen III die Erweiterungen, die nur an den Kanälchen der Rinde sich zeigten, spärlich und geringgradig waren. Das Epithel der dilatirten Kanälchen war mehr oder weniger abgeflacht, und im Allgemeinen entsprach die Abflachung dem Grade ihrer Erweiterung; vielfach war das Epithel defect, indem eine oder mehrere Zellen fehlten, zuweilen hatten sich einzelne Zellen von der Wand losgelöst und lagen im Lumen der Kanälchen. Ausser den Epithelzellen haben wir hier gelegentlich noch Sphärolithe und ihre Gerüste, sowie ferner nadelförmige Krystalle bei Kaninchen IV und endlich meist hyaline Cylinder gefunden, denen hin und wieder Sphärolithe und auch Krystallnadeln aufgelagert waren. Bei den meisten erweiterten Harnkanälchen war das Lumen leer.

Hyaline und auch granulirte Cylinder fehlten übrigens auch nicht in den nicht erweiterten Kanälchen der Rinde und des Marks.

Die Glomeruli boten nur bei Kaninchen III Veränderungen dar, es zeigten sich hier häufig von Epithel entblösste Glomerulusschlingen, und sie waren auch stark ausgedehnt und mit Blut gefüllt; in ihren Kapselräumen fanden sich vielfach Blutergüsse, welche zu einer mehr oder weniger starken Dilatation derselben geführt hatten. Hier wie auch bei den übrigen Kaninchen waren viele Kapseln der Glomeruli mit Detritus, zum Theil mit fädigen Massen gefüllt. Bei allen 3 Kaninchen waren im interstitiellen Gewebe circumscript und vorzugsweise in der Rinde, freilich nicht in allen Präparaten in gleich grosser Ausdehnung, Anhäufungen von Rundzellen vorhanden. Einzelne Harnkanälchen innerhalb dieser Rundzellenanhäufungen waren nur bei Kaninchen III, wo diese Veränderungen im interstitiellen Gewebe am hochgradigsten waren, atrophisch, es fanden sich hier vielfach von ihnen

nur noch vereinzelte Kerne der Epithelien, zum Theil fehlten auch diese. Bei diesem Kaninchen sahen wir auch mehrfach zwischen den Harnkanälchen besonders der Rinde Hämorrhagien. Eine Zunahme des interstitiellen Bindegewebes, ebenso wie pathologische Veränderungen an den Gefässen liessen sich nicht erkennen.

Einen abweichenden Befund ergab die Untersuchung des Kaninchens II, das erst 8 Tage nach der letzten Einverleibung der Harnsäure getötet wurde. Hier fielen schon bei der Betrachtung mit schwacher Vergrösserung an den mit Pikrocarmin tingirten Präparaten entsprechend den bereits makroskopisch auf der Oberfläche der Nieren sichtbaren Vertiefungen von der Nierenoberfläche ausgehende und in die Rinde mehr oder weniger tief hineinragende, schmälere oder breitere, streifenförmige oder keilförmige — die Basis des Keiles lag an der Oberfläche der Niere — Partien auf, die sich durch ihre rothe Farbe von dem normalen Nierenparenchym unterschieden, welches eine gelbe Grundfarbe hatte, da das Protoplasma der Nierenepithelien gelb tingirt war. Die rothe Färbung dieser Partien rührte, wie die Untersuchung mit stärkerer Vergrösserung lehrte, von mehr oder weniger zahlreichen, roth gefärbten Kernen dichtgelagerter Rundzellen her, die sich in dem zweifellos gewucherten, interstitiellen Bindegewebe fanden und die zwischen ihnen liegenden Harnkanälchen häufig erheblich geschädigt hatten. Diese Harnkanälchen waren zum Theil und vielfach recht beträchtlich dilatirt und ihr Lumen war häufig mit hyalinen Cylindern erfüllt, zum Theil erheblich kleiner wie die nicht veränderten. Das Protoplasma ihrer Epithelien war erheblich reducirt, zuweilen wurde es ganz vermisst und die Zellen zeigten dann nicht die gelbliche Farbe, die das Protoplasma der normalen Epithelien auszeichnete. Häufig waren die rothgefärbten Epithelkerne ganz zusammengedrängt, so dass ein Lumen des Harnkanälchens nicht mehr sichtbar war, zuweilen fehlten zwischen den Rundzellen auch diese Residuen der Harnkanälchen. Wir haben auch einzelne aus Rundzellen bestehende, rundliche Heerde in der Rinde gefunden, die sich nicht bis zur Oberfläche erstreckten. Eine reichlichere Entwicklung von Bindegewebe zwischen den Harnkanälchen der Rinde war ausser den oben bezeichneten Partien nicht vorhanden. Dagegen liessen sich hier stellenweise Hämorrhagien nachweisen.

In der Rinde, besonders in den der Oberfläche nahe gelegenen Theilen, fanden sich zahlreiche, in verschiedenem Grade erweiterte Kanälchen mit mehr oder weniger stark abgeflachtem Epithel, deren Lumen leer, häufig aber auch mit hyalinen Cylindern erfüllt war. Dagegen haben wir sowohl im Mark wie in der Rinde der Nieren dieses Kaninchens Uratzellen, Sphärolithe und die nadelförmigen Krystalle stets vermisst.

In den übrigen inneren Organen der vier Kaninchen ergab die mikroskopische Untersuchung keine bemerkenswerthen Veränderungen.

Wir theilen an dieser Stelle noch einen Versuch an einem Kaninchen mit, dem die Harnsäure nach Unterbindung des linken Ureters intraperitonäal injicirt wurde.

Einem Kaninchen wurde der linke Ureter unterbunden und ihm dann sofort 3 g in steriler 0,75 prozentiger Kochsalzlösung suspendierte Harnsäure in die Bauchhöhle gespritzt. Das Thier schied danach einen Urin aus, der sehr grosse Mengen von Sphärolithen enthielt.

Etwa 4 Stunden nach der Operation war das Thier todt. Bei der Section zeigte sich das Becken der linken Niere etwas ausgedehnt. Beide Nieren waren gleich gross; es war aber die linke Niere, die 9 g wog, um 1 g schwerer, als die rechte. In beiden Nieren fanden sich auf der Oberfläche und auf dem Durchschnitt der Rinde weissgraue Pünktchen, im Mark kürzere und längere weissgraue Streifchen, und zwar in der rechten Niere in weit erheblich grösserer Menge, als in der linken.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte an gefärbten, wie ungefärbten Präparaten sowohl in der Rinde, wie im Mark, in sehr grosser Zahl Sphärolithe und außerdem besonders sehr reichlich im Mark Uratzellen. Wir haben bei keinem anderen Versuche diese Gebilde so zahlreich gefunden und deshalb auch die Fig. 1 und 2 nach Präparaten von diesen Nieren zeichnen lassen. Es mag noch bemerkt werden, dass — was auch schon die makroskopische Betrachtung der Nieren ergab — die Sphärolithe und Uratzellen in der linken Niere, deren Ureter unterbunden war, in verhältnissmässig geringerer Anzahl vorhanden waren. Gewebsveränderungen haben wir in diesen Nieren, wenn man von Dilatation in einzelnen Kanälchen absieht, nicht beobachtet.

2. Versuche bei Kaninchen mit kranken Nieren.

Wir haben noch einige Versuche mit Harnsäure bei Kaninchen angestellt, bei denen wir vor der Einverleibung der Harnsäure in den Nieren gewisse Gewebsveränderungen erzeugt hatten. Wir benutzten zu diesem Zwecke theils das neutrale chromsaure Kali, theils das Aloin, zwei Gifte, die bekanntlich, Thieren in genügend grossen Dosen gegeben, in den Nieren ausgedehnte Nekrosen der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen der Rinde hervorrufen.

a) Versuche mit neutralem chromsaurem Kali und Harnsäure.

Einem Kaninchen I, dem 0,1 g neutrales chromsaures Kali subcutan injicirt war, und das Tags darauf sehr reichlich Eiweiss mit grösseren Mengen von Cylindern ausschied, wurde am 2. Versuchstage 0,2 g Harnsäure in 5 ccm 10 prozentiger Piperazinlösung und am 3. Versuchstage 0,4 g gleichfalls in 5 ccm 10 prozentiger Piperazinlösung aufgelöst, in die Ohryene injicirt.

Der nach der ersten Injection am 3. Versuchstage entleerte Urin war an Menge sehr gering, enthielt reichlich Eiweiss und sehr grosse Mengen von Cylindern, dagegen kein Sediment von den oben (S. 341) beschriebenen Sphärolithen und auf Zusatz von Essigsäure zu dem Urin schieden sich

Harnsäurekristalle nicht aus. Auch in der nach der zweiten Injection gelassenen, sehr geringen Urinmenge fehlte die Ausscheidung von Sphärolithen, bzw. Harnsäurekristallen.

Am 4. Versuchstage, nach der zweiten Injection, wurde die Athmung langsam, das Thier sass mit gekrümmtem Rücken und gesenktem Kopf im Käfig und ging in der darauf folgenden Nacht zu Grunde.

Bei der Section fand sich in der Bauchhöhle etwas seröse Flüssigkeit, die Nieren waren hyperämisch, nicht vergrössert, auf dem Durchschnitt des Marks zeigten sich einzelne weisse Streifchen, die Blase war leer.

Zwei Kaninchen (II und III) wurde subcutan 0,1 g neutrales chromsaures Kali injizirt; die Harnausscheidung wurde bald danach spärlich, der Urin enthielt reichlich Eiweiss, bei Kaninchen II noch am 3., bei Kaninchen III noch am 7. Versuchstage. Kaninchen II machte schon am 3. Tage nach der Injection, Kaninchen III erst am 7. Tage einen schwer kranken Eindruck. Beide sassen mit gekrümmten Rücken ruhig da und frasssen nicht. Am 4. Tage nach der Injection wurde dem Kaninchen II 3 g, dem Kaninchen III am 7. Tage 2 g Harnsäure in steriler physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal eingespritzt. 5 Stunden danach hatten beide Kaninchen spärliche Mengen eines rothgelben Urins gelassen, der viel Eiweiss und reichliche Mengen Cylinder enthielt, in dem aber Sphärolithe sich nicht ausschieden. Bei beiden Kaninchen trat der Tod 24—36 Stunden nach der Injection der Harnsäure ein.

Sectionsbefund. Nur bei Kaninchen III waren in der Bauchhöhle, besonders in der Umgebung der Leber, die mit der Bauchwand durch zarte Verwachsungen verlötet war, Reste von Harnsäure vorhanden. Sonst zeigte das Bauchfell, wie bei Kaninchen II, spiegelnden Glanz. Von den inneren Organen zeigten sich nur die Nieren verändert. Sie waren bei beiden Kaninchen, besonders aber bei Kaninchen III, stark vergrössert, auf ihrer Oberfläche und dem Durchschnitt der Rinde fanden sich außer circumscripten, gelb gefärbten Stellen viele Hämorragien, besonders reichlich bei Kaninchen III, die zum Theil in diesen gelb gefärbten Partien, zum Theil in dem die normale Farbe der Kaninchenniere zeigenden Parenchym lagen. Mark und Rinde grenzten sich in den Nieren nicht scharf ab, bei beiden Kaninchen wurden in der Marksubstanz der linken Niere einzelne weissgraue Streifen, die dem Verlauf der Harnkanälchen folgten, beobachtet.

Wir fassen den mikroskopischen Befund bei den Nieren dieser drei Kaninchen zusammen, da er eine gewisse Uebereinstimmung zeigt.

Die mikroskopische Untersuchung der frischen Nieren ergab Verfettung der Epithelien der Harnkanälchen, die bei Kaninchen I geringgradig und sich nur auf die Wände beschränkte, während sie bei den anderen beiden Kaninchen weit intensiver war und sich auch auf das Mark erstreckte, hier jedoch weniger stark ausgeprägt war.

Gefärbte Präparate der in Alkohol gehärteten Nieren liessen bei allen drei Kaninchen folgende Veränderung erkennen, zunächst Nekrosen der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen. Die Epithelkerne waren nicht ge-

färbt, die Zellen stellten eine hyaline, glänzende Masse dar, waren vielfach confluit, das Lumen dieser Kanälchen war zuweilen leer, häufiger mit fädigen Massen gefüllt. Diese Nekrosen der Epithelien waren bei Kaninchen I und II so zahlreich, dass von den gewundenen Harnkanälchen nur relativ wenige von Veränderungen frei geblieben waren.

Ferner fanden sich an den Harnkanälchen des Marks und Rinde, hier auch in denjenigen mit nekrotischem Epithel, sehr zahlreiche hyaline und granulirte Cylinder, bei einer Reihe von Kanälchen des Marks, deren Epithel im Uebrigen unverändert war, war das Lumen zum Theil mit Epithelien, deren Kern gefärbt war, zum Theil mit hyalinen, rundlichen Körperchen gefüllt. Auch das interstitielle Gewebe zeigte Veränderungen, und zwar handelte es sich vorzugsweise um Rundzellenanhäufungen, die sich grösstentheils meist in geringer Ausdehnung um die Gefäße fanden, indess auch zwischen den Harnkanälchen und den Glomeruli nicht fehlten. Bei Kaninchen II, reichlicher noch bei Kaninchen III, sahen wir in der Rinde, sowohl zwischen den Harnkanälchen, als auch in ihrem Lumen Hämorrhagien. Die Glomeruli erschienen gross, füllten meist die Kapseln vollständig aus und waren kernarm. Einzelne Kapseln waren mit spärlichen Massen von nicht gefärbtem Detritus gefüllt. Sphärolithe und Uratzellen haben wir selbst in ungefärbten Präparaten weder in der Rinde, noch im Mark gefunden.

b) Versuche mit Aloin und Harnsäure.

Einem Kaninchen wurde am 1. Versuchstage 0,03 g, am 3. Versuchstage 0,08 g Aloin in wässriger Lösung subcutan eingespritzt. Am 5. Versuchstage liess sich in dem Urin, der, wie die Reaction nach Boroträger (der ätherische Auszug des Urins giebt beim Erwärmen mit Ammoniak eine violettrrote Farbe) ergab, noch Aloin enthielt, etwas Eiweiss und sehr reichliche hyaline, meist mit Epithelien besetzte Cylinder nachweisen. Das Thier war indessen munter.

Am 6. Versuchstage, an dem der Urin noch die gleichen Veränderungen zeigte, wurden dem Kaninchen 3 g des von uns dargestellten harnsauren Piperazin (S. 343) eingebracht. Der Tags darauf gelassene Urin, der auch die Aloinreaction gab, war noch eiweishaltig und reich an Cylindern. Ueber die Ausscheidung von Harnsäure, bezw. deren Salzen im Urin wurde nichts notirt. Im Laufe des 7. Versuchstages traten bei dem Thier Symptome, wie nach subcutaner Injection von harnsaurem Piperazin (S. 344) auf, und in der folgenden Nacht ging es zu Grunde.

Sectionsbefund. Der grösste Theil des eingebrachten harnsauren Piperazin fand sich noch in der Bauchhöhle, Zeichen von Peritonitis fehlten, indessen war das Bauchfell hyperämisch. Die Nieren zeigten ausser einer mässigen Hyperämie, Hämorrhagien und vereinzelten grauweissen Streifchen auf dem Durchschnitt der Papille nichts Bemerkenswertes.

Bei der mikroskopischen Untersuchung liessen sich in den frischen Nieren Verfettungen, insbesondere an dem Epithel der Harnkanälchen des Marks nachweisen. In den mit saurem Hämatoxylin gefärbten Präpa-

raten haben wir Epithelnekrosen in den Harnkanälchen der Rinde vermisst, dagegen vorzugsweise in der Rinde zum Theil recht ausgedehnte Hämorhagien sowohl zwischen den Harnkanälchen, als in ihrem Lumen gefunden. In grosser Zahl haben wir in den Kanälchen des Marks und der Rinde hyaline Cylinder, spärlicher schwach gefärbte Gerüste von Sphärolithen gesehen. Rundzellenanhäufungen meist von geringer Ausdehnung waren in sehr geringer Zahl um Gefässe vorhanden. Die Schlingen der Glomeruli zeigten häufig einen beträchtlichen Schwund der Kerne, so dass sie grösstentheils hyalin erschienen. Zahlreiche Glomeruluskapseln waren mit Blut, vielfach auch mit körnigen oder fädigen Massen erfüllt.

Sphärolithe fanden sich, wie die Untersuchung ungefärbter Präparate ergab, spärlich in der Rinde, reichlicher im Mark. Uratzellen konnten wir nur ganz vereinzelt nachweisen.

In einem zweiten Versuche injicirten wir einem Kaninchen am 1. Versuchstage 0,03 g Aloin in Wasser gelöst subcutan und spritzten ihm am 3. Versuchstage, an dem mässige Mengen von Eiweiss und sehr zahlreiche hyaline und granulirte Cylinder im Urin auftraten, eine Aufschwemmung von 7 g Harnsäure in sterilisirter 0,75 procentiger Kochsalzlösung in die Bauchhöhle. 2 Stunden nachher fanden sich in dem Urin, der sauer reagirte, ein weissgraues, aus Cylindern und Sphärolithen bestehendes Sediment. Bei Salzsäurezusatz schieden sich nur am 3., nicht mehr am 4. Versuchstage Harnsäurekrystalle aus. Die Menge der an den drei ersten Versuchstagen auf diese Weise ausgefälltten Harnsäure wurde auf 0,2—0,3 g geschätzt. Der Urin blieb weiterhin noch eiweishaltig, enthielt noch reichlich Cylinder und reducirete Fehling'sche Lösung schwach. Das Kaninchen frass wenig, magerte stark ab und litt zuweilen an Durchfällen. Bei einer am 14. Versuchstage wiederholten intraperitonealen Einverleibung von 3 g Harnsäure trat in dem noch eiweiss- und cylinderhaltigen Urin ein Sediment von Sphärokristallen nicht auf. Das Kaninchen blieb am Leben.

Fassen wir die Ergebnisse der vorstehenden Versuche in Kürze zusammen, so ergiebt sich Folgendes:

Ein Hund, der während 5½ Monaten fast täglich mit grossen Dosen von Harnsäure (meist 10 g) in Summa 1290 g gefüttert wurde, schied zwar Harnsäure, bezw. ihre Verbindungen mit den Fäces aus, doch konnte sie (S. 339) nicht im Harn nachgewiesen werden und in den Nieren und Harnwegen dieses Thieres fanden sich keine Veränderungen, die wir auf diese Fütterung hätten beziehen können. Zu einem anderen Resultat führten die Versuche an Kaninchen, denen wir die Harnsäure theils intravenös (in Piperazinlösung), theils subcutan (in Lösungen von phosphorsaurem Natron und Piperazin), theils intraperitonäal (als solche oder als harnsaures Pipe-

razin in steriler Gelatine bzw. in steriler physiologischer Kochsalzlösung suspendirt) einverleibten. Es zeigte sich zunächst, dass die Harnsäure weder im subcutanen Gewebe, noch auf dem Peritonäum dieser Thiere entzündliche Veränderungen hervorruft; denn die nur bei einigen Versuchen beobachteten umschriebenen Verlöthungen, bzw. Verwachsungen einzelner in der Nähe der Operationsstelle gelegenen Darmschlingen unter einander, bzw. mit der Bauchwand dürften als eine Folge des operativen Eingriffes anzusehen sein. Im Peritonäalsack waren meist nur noch kleine Reste der eingebrachten Harnsäure vorhanden.

Die Einverleibung der Harnsäure vertrugen die Kaninchen grösstentheils gut. Eine am ersten Tage fast constant auftretende Störung des Allgemeinbefindens war am zweiten nach der Application wieder verschwunden. Die Thiere blieben weiterhin munter. Nur bei zwei Kaninchen (S. 344 und 354), denen wir das von uns dargestellte harnsaure Piperazin (S. 343) einverleibt hatten, traten gewisse Symptome, wie andauernde Störung des Allgemeinbefindens, Unsicherheit in den Beinen, eine veränderte Körperhaltung (der Kopf war gesenkt, die Beine gespreizt), erhöhte Reflexerregbarkeit auf, und nach einigen Tagen erfolgte unter Dyspnoe der Tod. Da wir diesen Symptomencomplex auch bei dem Kaninchen beobachteten, das vor der Einverleibung des harnsauren Piperazin nicht mit Aloin behandelt war, so fassen wir denselben als eine toxische Wirkung des von uns dargestellten, in Wasser etwas schwerer löslichen, harnsauren Piperazin auf. Wir wollen hier bemerken, dass bei einem Kaninchen, welchem wir während 13 Tagen täglich 0,82 g Harnsäure in 50 ccm einer 2prozentigen Piperaziulösung, im Ganzen also 10,66 Harnsäure und 13 g Piperazin subcutan injicirten, keine Störung in seinem Wohlbefinden eintrat. Der Urin dieses Thieres blieb eiweissfrei, und es wurden in ihm keine Uratsphärolithe gefunden, dass er aber Urate enthielt, ging daraus hervor, dass sich nach Zusatz von Säuren (Salz-, Essigsäure) Harnsäurekristalle ausschieden.

Bei unseren Kaninchen ergab sich mit Ausnahme derjenigen, deren Nieren durch subcutane Injection von neutralem harnsaurem Kali, bzw. Aloin krank gemacht waren, folgender Befund.

Die Harnsäure liess sich vorzugsweise in der Form der

Salze schon nach ganz kurzer Zeit ($\frac{1}{4}$ Stunde nach der Einverleibung) im Urin nachweisen; wir fanden nehmlich dann in dem meist alkalisch reagirenden Harn ein weissgraues, vorzüglich aus Sphärolithen bestehendes, oben (S. 344) näher beschriebenes Sediment, welches die Murexidreaction in schönster Weise gab, ferner schieden sich in dem filtrirten Urin nach Salzsäurezusatz Harnsäurekristalle aus, und einmal konnten wir in dem sauer reagirenden Urin Harnsäurekristalle in Form von Wetzsteinen nachweisen, welche spontan ausgefallen waren. Dieses grauweisse Sediment fand sich meist nur am ersten Tage nach der Einverleibung der Harnsäure im Urin, am zweiten Tage enthielt der Urin indess noch harnsaure Salze in Lösung, denn bei Zusatz von Essig- oder Salzsäure schieden sich aus ihm Harnsäurekristalle aus, später erwies sich der Urin als frei von harnsauren Salzen. Bei den Kaninchen, denen wir die Harnsäure subcutan oder intraperitoneal applicirten, beobachteten wir noch andere Veränderungen im Urin. Er enthielt mehr oder weniger grosse Mengen Eiweiss und in drei Fällen so reichlich Blut, dass auch die Heller'sche Blutprobe positiv ausfiel. Im Sediment fanden sich ausser Sphärolithen mehr oder weniger reichliche Mengen hyaline, häufig mit Fettkörnchen, Rundzellen und Sphärokristallen bedeckte, zuweilen auch granulirte, seltener Epithelialcylinder, in drei Fällen außerdem noch unveränderte neben reichlichen ausgelaugten rothen Blutkörperchen. Die Dauer der Ausscheidung von Eiweiss und von morphotischen Elementen war bei den einzelnen Versuchen verschieden, selbst dann, wenn bei ein und demselben Thier jedesmal gleiche Mengen von Harnsäure einverleibt wurden. Nähere Angaben darüber finden sich S. 347.

Aus diesem Urinbefunde ergiebt sich nicht nur, dass die unseren Versuchstieren eingebrachte Harnsäure durch die Nieren ausgeschieden wurde, sondern es lässt sich auch aus ihm schliessen, dass die Harnsäure bei ihrem Durchgang durch die Nieren nicht ohne schädigenden Einfluss auf dieses Organ bleibt. Es lässt sich nun auch durch die mikroskopische Untersuchung der Nieren der getöteten, bezw. gestorbenen Versuchstiere nachweisen, dass pathologische Veränderungen in der That bestehen, sogar auch bei dem Kaninchen (S. 339), bei dem die Harnsäure intravenös eingespritzt war,

und bei dem sich im Urin kein Eiweiss, aber Cylinder nachweisen liessen. Diese Veränderungen waren besonders hochgradig bei den Thieren, bei denen die Einverleibung der Harnsäure mehrfach stattgefunden hatte. Wir fanden nehmlich bei unseren Versuchstieren, ausser Verfettungen der Epithelien und zwar in den an die Rinde grenzenden Harnkanälchen, die wir nur einmal constatiren konnten, regelmässig in den meist erweiterten Kanälchen der Rinde, häufig noch reichlicher in denen des Marks grosse, wie gequollen aussehende, glänzende, von uns auf S. 340 genau beschriebene Zellen, die einen oder mehrere Sphärolithe in sich schlossen, für die wir die Bezeichnung kleine und grosse Uratzellen¹⁾ vorgeschlagen haben.

Am zahlreichsten haben wir sie bei dem Kaninchen (S. 352), dem der linke Ureter unterbunden und dann Harnsäure intraperitoneal eingebracht war, in der rechten Niere beobachtet. Daneben sahen wir regelmässig in den Harnkanälchen der Rinde und des Marks Sphärolithe, die nicht mehr mit den Uratzellen in Zusammenhang waren und durch die das Epithel der Kanälchen, wie wir es S. 343 beschrieben haben, vielfach schwer geschädigt erschienen. Von den Eigenschaften dieser Sphärolithe, ihrer Lagerung in den Harnkanälchen (in den Glomerulis, bezw. ihren Kapseln haben wir sie niemals gefunden) haben wir auf S. 341 u. ff. eine ausführliche Schilderung gegeben, auf die wir hier verweisen. Nur bei einem Kaninchen IV (S. 349) fanden sich, ausser den Sphärolithen in den Kanälchen der Rinde und zahlreicher noch in denen des Marks, noch feine, meist zu Aggregaten angeordnete Nadeln, die sich in nichts von in den Gichttophis vorkommenden Nadeln von saurem harnsaurem Natron unterschieden. Die Harnkanälchen der Rinde und des Marks waren

¹⁾ Diese Uratzellen sind von R. Heidenhain und Damsch, welche bei Kaninchen Harnsäure in Natronlauge gelöst in die Blutbahn injieirten, in den Nieren dieser Thiere nicht gefunden worden. Mit Rücksicht darauf haben wir einen Versuch angestellt, bei dem wir uns streng an die Versuchsanordnung von Damsch hielten. Wir spritzten einem Kaninchen 0,114 g Harnsäure, in 5 ccm verdünnter Natronlauge gelöst, intravenös ein und tödten dasselbe nach 20 Minuten. Auch bei diesem Versuchstiere haben wir in den Nieren und zwar in den gewundenen Harnkanälchen, wenn auch nicht in grosser Zahl, Uratzellen nachweisen können.

mit Cylindern, meist hyalinen, erfüllt. Vielfach waren in der Rinde und im Mark auch diejenigen Harnkanälchen, welche keine Uratzellen enthielten, dilatirt. Die Erweiterung dieser Kanälchen, in denen das Epithel meist dem Grade der Dilatation entsprechend abgeplattet war, dürfte sich wohl aus einer Verstopfung tiefer liegender Abschnitte derselben erklären.

Zu diesen Veränderungen, die schon bei einmaliger Einverleibung der Harnsäure sich in ausgeprägter Weise fanden, kamen noch fast ausschliesslich bei den Versuchsthieren, denen Harnsäure wiederholt eingebracht wurde, mehr oder weniger ausgedehnte Anhäufungen von Rundzellen zwischen den Harnkanälchen der Rinde, die in einem Falle (Kaninchen III, S. 350) atrophisch geworden waren. Bei einem Kaninchen II (S. 351) erwies sich das zweifellos gewucherte, interstitielle Bindegewebe der Rinde besonders nahe der Oberfläche des Organs geschrumpft. Diese Veränderungen des Bindegewebes hatten zu einem Schwund der Kanälchen geführt.

Zwischen den Harnkanälchen der Rinde zeigten sich bei einem Versuchsthiere (Kaninchen III, S. 350) Blutungen, die sich in diesem Falle auch in vielen Kapseln der Glomeruli fanden und dieselben mehr oder weniger stark erweitert hatten. An den Glomerulusschlingen fand sich bei 2 Kaninchen (S. 345 und 350) eine stärkere Blutfüllung und ferner Schwund des sie bedeckenden Epithels, so dass sie vielfach fast nackt erschienen.

Diese Schädigungen, die die Kaninchenniere unter dem Einfluss der Harnsäure erleidet, können, woffern die Harnsäure nicht von Neuem eingebracht wird, grösstentheils schon in kurzer Zeit rückgängig werden. Denn wir fanden bei Kaninchen II (S. 351), das 8 Tage nach der letzten Injection getötet wurde, nur noch einzelne erweiterte, zum Theil mit Cylindern erfüllte Harnkanälchen, ferner konnten wir stellenweise in der Rinde eine Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes und Anhäufungen von Rundzellen, welche zum Theil atrophische Harnkanälchen einschlossen, nachweisen. Von Uratzellen und Sphärolithen war nichts mehr zu sehen.

Ein etwas anderes Ergebniss lieferten diese Versuche bei den Kaninchen, in deren Nieren vorher krankhafte Veränderungen erzeugt waren. Wir benutzten dazu Kaninchen, denen, nachdem ihre

Nieren durch subcutane Injection von neutralem chromsaurem Kali auf's Schwerste geschädigt waren, Harnsäure intravenös, bezw. intraperitonäal eingebracht wurde. Es fand sich bei ihnen weder ein die Murexidreaction gebendes Sediment von Sphärolithen noch Harnsäurekristalle im Harn. Trotzdem zeigten sich bei allen diesen Kaninchen in dem Mark der Nieren einzelne weisse, dem Verlauf der Harnkanälchen folgende Streifchen. Wenn wir auch bei der mikroskopischen Untersuchung dieser Nieren in der Marksubstanz Sphärolithe nicht gefunden haben, so scheint es uns doch wahrscheinlich, dass diese weissen Streifchen ebenso, wie bei den anderen Versuchen, bei denen sie ein gleiches Aussehen hatten, aus Sphärolithen sich zusammengesetzt haben, dass also doch eine Ausscheidung von kleinen Mengen Harnsäure durch die Nieren stattgefunden hat. Urattheerde, wie sie von einem von uns (Ebstein)¹⁾ in den Nieren des Hahnes nach subcutaner Einspritzung von neutralem chromsaurem Kali gefunden wurden, haben wir bei unseren Kaninchen nicht beobachtet.

Sehr bemerkenswerth ist ferner, dass, obgleich harnsaure Verbindungen in dem Urin nicht nachweisbar waren, und die Nieren nur ganz kleine Mengen davon enthielten, doch in den beiden Fällen, in denen die Harnsäure in die Bauchhöhle gebracht wurde, die bei der Section im Peritonäalsack gefundene Menge Harnsäure im Verhältniss zu der eingebrachten nur sehr gering war. Uebrigens war auch bei den Kaninchen (I, II, III, IV, S. 346), die nicht mit neutralem chromsaurem Kali vorbehandelt waren, ein Missverhältniss zwischen der eingebrachten Harnsäure einerseits und der mit dem Harn ausgeschiedenen plus der im Peritonäalsack wiedergefundenen andererseits auffallend. Es muss daraus geschlossen werden, dass beim Kaninchen die einverleibte Harnsäure nicht blos durch die Nieren zur Ausscheidung kommt, sondern, dass ein Theil der Harnsäure im Thierkörper verändert, bezw. zerstört wird. Es lag nicht in dem Zweck dieser Arbeit, diesen Verhältnissen weiter nachzugehen.

Bei den beiden Kaninchen, die vor der Einverleibung der Harnsäure Aloin bekommen hatten, fanden sich in einem Falle (S. 354) keine Sphärolithe im Harn; in der Marksubstanz beider

¹⁾ Ebstein, Die Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1882. S. 70 und Taf. E Fig. 24.

Nieren liessen aber sich weisse Streifchen nachweisen, die, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, aus Sphärolithen zusammengesetzt waren. Sphärolithe wurden übrigens auch neben Uratzellen in der Rinde beobachtet. Bei dem anderen Versuchstiere, bei dem die Einverleibung der Harnsäure in die Bauchhöhle einmal wiederholt wurde, traten nur einmal, und zwar als 7 g eingebracht wurden, Sphärolithe im Urin auf, und die Ausscheidung der harnsauren Salze dauerte hier bis zum dritten Tage.

Die Frage, ob und bezw. welchen Anteil die Harnsäure an den Veränderungen hat, die wir in den Nieren der mit neutralem chromsaurem Kali, bezw. Aloin vorbehandelten Kaninchen gefunden haben, ist unseres Erachtens nicht zu entscheiden.

Unsere Versuche gestatten, wie aus den vorstehenden Mittheilungen ersichtlich ist, nicht nur über den Ort, sondern auch über die Art, d. h. den Mechanismus der Ausscheidung der Harnsäure in der Kaninchenniere gewisse Rückschlüsse.

Was zunächst die Art betrifft, so haben wir uns folgende Ansicht gebildet. Die Harnsäure imprägnirt, und zwar höchst wahrscheinlich in der Form von harnsauren Salzen, die Epithelzellen gewisser Abschnitte der Harnkanälchen, die in Folge dessen aufquellen, sich vergrössern, einen glänzenden Leib und vielfach eine schwach gelbe Farbe bekommen (kleine und grosse Uratzellen, Fig. 1 und 2). Dass der Leib einzelner dieser grossen Uratzellen eine doppelt lichtbrechende Substanz enthält, ergab die Untersuchung in polarisiertem Lichte, da wir in ihnen besonders an der Randzone doppelt lichtbrechende Linien sahen (S. 342). In diesen mit den harnsauren Salzen imprägnirten Zellen scheiden sich die Urat sämtlich oder zum Theil in Form eines oder mehrerer Sphärolithe (S. 341) aus. Ob, bezw. welche Rolle der Kern der Zellen bei der Bildung dieser Sphärolithe spielt, darüber haben wir nichts Sichereres ermitteln können. In Präparaten, in denen die Sphärolithe der Uratzellen gelöst und die danach mit Vesuvin und saurem Hämatoxylin gefärbt waren, fand sich in einzelnen der dem Sphärolith entsprechende Theil der Zelle heller tingirt und setzte sich scharf gegen das, eine dunklere Farbe zeigende, homogene Protoplasma ab. Die zunächst in den Zellen gelegenen Sphärolithe erreichen jedenfalls eine die Zellkerne übertreffende Grösse, so dass an-

zunehmen ist, dass entweder die Zellkerne dabei eine erhebliche Volumszunahme erleiden oder dass ein Theil des Zellprotoplasmas direct zur Vergrösserung der Sphärolithe verwandt wird. Sei dem wie ihm wolle, wir sehen neben den intacten Uratzellen freie, d. h. extracelluläre Sphärolithe, welche durchaus den intracellulären entsprechen, oft auch noch am Rande Reste von Protoplasma zeigen, so dass anzunehmen ist, dass sie im Wesentlichen in den Zellen und nicht ursprünglich etwa ausserhalb desselben gelegen haben. Diese extracellulären Sphärolithe nehmen dann noch an Grösse zu, nehmen eventuell eine radialfasrige Struktur und concentrische Schichtung an und gruppieren sich in verschiedenster, oben (S. 341) näher beschriebener Weise. Sie werden, ebenso wie die Uratzellen, von ihrem Entstehungsorte in tiefere Abschnitte der Harnkanälchen fortgeschwemmt und gelangen schliesslich mit dem Harn in die Harnwege und werden dann mit ihm nach aussen entleert. Wie bereits mehrfach hervorgehoben ist, besitzen die Sphärolithe ein organisches, aus einer eiweissartigen Substanz bestehendes Gerüst, welches nach Lösung der in ihm abgelagerten Substanz zurückbleibt und, ohne radiäre Streifung zu zeigen, in Form und Grösse den Sphärolithen entspricht. Nach der vorher geschilderten Entstehungsart derselben dürfte es keinem Zweifel unterliegen, dass das Material für dieses Gerüst aus den Bestandtheilen derjenigen Uratzellen stammt, in denen der Sphärolith sich gebildet hat.

Bei der mikrochemischen Untersuchung dieser Nierensphärolithe ergab sich, dass die Lösung der sie incrustirenden Substanz leicht und schnell in Alkalien, in Säuren (Essigsäure und Salzsäure) langsam sich vollzieht, und dass bei Behandlung der Präparate mit Säuren sich schliesslich Krystalle (rhombische Tafeln, Wetzsteinformen), die den typischen Krystallformen der Harnsäure völlig gleichen, ausscheiden. Es ist also, abgesehen von ihrer Entstehungsgeschichte, auf Grund dieser Reactionen ausserordentlich wahrscheinlich, dass die Sphärolithe Urat enthalten, und die Annahme, dass es sich hier um harnsaure Verbindungen handelt, wird wohl völlig dadurch sicher gestellt, dass die von unseren Versuchsthieren mit dem Harn ausgeschiedenen Sphärolithe, die sich in allen ihren Eigenschaften, wie die in den Nieren abgelagerten verhalten, die Murexidreaction geben.

Die von uns in den Nieren, bezw. im Harn der Kaninchen beobachteten Sphärolithe zeigen in ihrem morphologischen Verhalten eine grosse Uebereinstimmung mit Gebilden, wie sie sich in den Nieren und dem Nierensecret der Vögel und Reptilien finden. Meissner¹⁾ nimmt betreffs der chemischen Constitution dieser Gebilde des Hühnerharns an, dass sie zum grössten Theile, wenn nicht ganz, aus reiner Harnsäure bestehen und erklärt die Thatsache, dass sie sich in Essigsäure unter Ausscheidung von Harnsäurekrystallen lösen, in der Weise, dass ihr Gerüst durch den Einfluss der Essigsäure zerstört werde und die Harnsäure, da sie nunmehr frei werde, in den krystallinischen Zustand übergehe. Nach Meissner ist das Gerüst die Ursache, warum die Harnsäure sich nicht krystallinisch ausscheidet. Auf die von uns bei Kaninchen experimentell erzeugten Sphärolithe kann indess diese Argumentation von Meissner auf Grund folgender Beobachtung nicht übertragen werden. Legt man einen Nierschnitt, der reichlich Sphärolithe enthält, eine Zeit lang in 5 procentige Essigsäure, so lösen sich allmählich die Sphärolithe bis auf das Gerüst auf, und es scheiden sich Harnsäurekrystalle aus. Wird dann ein solcher Schnitt, in dem sich selbst bei Untersuchung im polarisirten Lichte Sphärolithe nicht mehr nachweisen lassen, mit saurem Hämatoxylin tingirt, so zeigt die mikroskopische Untersuchung in den Harnkanälchen die Gerüste der Sphärolithe gefärbt, es wird also das Gerüst durch die Wirkung der Essigsäure nicht zerstört.

Uebrigens haben wir²⁾ gezeigt, dass harnsaure Salze auch ohne Mitwirkung von Eiweiss in der Form wirklicher Sphärolithe krystallisiren können.

Bei der Entscheidung der Frage, in welchen Abschnitten der Harnkanälchen die Ausscheidung der Urat stattfindet, muss vor Allem berücksichtigt werden, dass nicht alle Theile der Harnkanälchen, wo sich die Sphärolithe finden, als deren

¹⁾ G. Meissner, Der Harn der Vögel. 2. Abschnitt der Beiträge zur Kenntniß des Stoffwechsels im thierischen Organismus. Henle und Pfeuffer's Zeitschr. f. ration. Med. Dritte Reihe. XXXI. Bd. 1868. S. 162.

²⁾ Ebstein und Nicolaier, Ueber die künstliche Darstellung von harn-sauren Salzen in der Form von Sphärolithen. Dieses Archiv. Bd. 123. 1891. S. 371.

Bildungsstätte angesehen werden können, da ja die Sphärolithe durch den Harnstrom von der Stätte ihrer Entstehung in tiefer gelegene Partien der Harnkanälchen und schliesslich in die Sammelröhren geschwemmt werden. Wir werden nicht einmal alle die Theile der Kanälchen für die Ausscheidungsstätten halten können, wo diese Sphärolithe noch in den Epithelzellen, also in den Uratzellen, sich finden, da wir ja auf Grund unserer Beobachtungen annehmen müssen, dass auch die Uratzellen von ihrer Bildungsstätte durch den Harn weggeschwemmt werden können. Wir würden also nur dann annehmen können, dass sich die Uratzellen in den betreffenden Abschnitten der Harnkanälchen gebildet haben, in denen sie die normale Epithelauskleidung ganz oder theilweise ersetzen. Dies haben wir nicht blos in den gewundenen Harnkanälchen der Rinde, sondern auch bei einer Reihe von Versuchen in sehr zahlreichen Kanälchen der Marksubstanz beobachtet, so dass wir annehmen müssen, dass die Ausscheidung der Urate nicht nur in den Zellen der Harnkanälchen des Nierenlabyrinthes, sondern auch in denen der Schleifen und zwar, wie es scheint, ausschliesslich des Isthmus statthaben, deren Epithel dabei eine erhebliche Quellung erfährt. Diese gequollenen Zellen des Isthmus erinnern sofort an analoge Bilder, welche man gelegentlich an dieser Stelle, wie einer von uns (Ebstein)¹⁾ früher nachgewiesen hat, in den Nieren von Diabetikern zu sehen bekommt. Während diese aber, wie von Ehrlich nachgewiesen wurde, mit Jodgummi eine Mahagonifärbung annehmen, ist dieses hier nicht der Fall. Uebrigens muss auch bemerkt werden, dass die Ausscheidung keineswegs gleichzeitig an allen Stellen der Nieren, sondern auf einzelne Abschnitte derselben sich beschränkt.

Wie in der letzterwähnten Beziehung, so bietet überhaupt dieser Vorgang bei der Ausscheidung der theils direct in die Blut-, theils indirect durch die Lymphbahnen in dieselbe eingebrachten Harnsäure durch die Kaninchenniere, wie wir sie auf Grund unserer Versuche geschildert haben, die grösste Analogie mit den Vorgängen bei der Absonderung des Harns bei den Thierarten, bei denen er vorzugsweise aus Harnsäure, bezw. aus

¹⁾ Ebstein, Ueber Drüsenepithelnekrosen beim Diabetes mellitus. Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 28. 1881. S. 175.

harnsauren Verbindungen besteht. Wie bereits Meissner¹⁾, der nächst v. Wittich²⁾) das Verhalten des Vogelharns und der Vogelniere einer genauen Untersuchung unterzog, hervorgehoben hat, kann es nach seiner Ansicht keinem Zweifel unterliegen, dass die Harnkügelchen bei wirbellosen Thieren, wie sich sehr leicht nachweisen lässt, in gleicher Weise entstehen. Er wies auf die Beobachtungen von Henle hin, welcher zeigte, dass die Concretionen von Harnsäure oder harnsauren Salzen in den Nierenzellen gebildet werden, aus denen sie natürlich nicht ohne Untergang dieser Zellen herausgelangen können. Es liegt ausser dem Rahmen dieser Arbeit, auf diese und andere Thatsachen, wie sie z. B. bei Leydig³⁾ sich finden, hier näher einzugehen.

Auch die Harnkügelchen bei den Wirbellosen besitzen ein zartes Gerüst, in welches als Incrustation die Harnsäuretheilchen eingelagert sind, und welches, wie Meissner hervorhebt, offenbar von Theilen des Inhaltes der Nierenzellen gebildet wird, wodurch die oben (S. 361) von uns vorgetragene Ansicht, die wir uns auf Grund unserer Versuche gebildet haben, eine weitere Stütze bekommt. Was nun die Vogelniere anlangt, so hat v. Wittich²⁾ bereits nachgewiesen, dass ein Theil der Harnkanälchen, besonders die am entferntesten von den Ausgängen gelegenen, weil sie am meisten an der Secretion betheiligt seien, harnsäure Salze, theils intra-, theils extracellulär enthalten. Die intracellulär gelegenen Salze fand er theils nur in den peripherischen Schichten zerstreut, als das Licht stärker brechende, unregelmässig rundliche, gelbliche Körnchen, theils als compactere, den Kern meist verdeckende Massen, die bei auffallendem Lichte silberglänzend, bei durchfallendem Lichte bräunlich erscheinen, wie dies Leydig⁴⁾ in ähnlicher Weise besonders häufig bei Amphibien beobachtet hat. Die ausserhalb der Zellen gelegenen harnsauren Salze sah v. Wittich als eine das Lumen verschliessende, körnige, zusammenhängende Masse. Niemals fand

¹⁾ a. a. O. S. 183.

²⁾ v. Wittich, Ueber Harnsecretion und Albuminurie. Dieses Archiv. Bd. 10. 1856. S. 331.

³⁾ Leydig, Lehrbuch der Histologie des Menschen und der Thiere. Frankfurt a. M. 1857.

⁴⁾ a. a. O. S. 457.

v. Wittich die Epithelzellen der Müller'schen Kapseln mit harnsauren Salzen gefüllt, sondern stets klar und durchsichtig.
 v. Wittich schliesst aus seinen Beobachtungen, welche überdies die ungleichmässige und ungleichzeitige Beteiligung des Parenchyms an der Secretion der harnsauren Salze ergab, dass das Epithel an der Ausscheidung der Urate betheiligt ist. Meissner konnte diese Untersuchungen von v. Wittich nicht nur bestätigen, sondern er fand auch, dass man in den Nieren der Vögel noch vollständige Zellen mit Harnkügelchen im Innern sieht. Insbesondere hat Meissner den schon von v. Wittich hervorgehobenen Untergang der Epithelzellen, welcher mit der Mehraufnahme der harnsauren Salze erfolgt — womit die Bildung der Harnkügelchen gemeint ist — genauer studirt und hat bemerkt, dass er oft die Stellen, in denen recht reichlich Harnkügelchen enthalten waren, ganz frei von einer zusammenhängenden Zellenauskleidung gefunden habe. Meissner findet es ferner bei solcher Entstehung der Harnkügelchen der Vögel nichts weniger als auffallend, dass der Harn Eiweiss enthält, weil alle die Zellen, in denen die Harnkügelchen gebildet werden, in zerfallenem oder aufgelöstem Zustande mit in das Secret übergehen, und wir werden daran denken dürfen, diese Ueberlegungen und Schlüsse wenigstens zum Theil auch auf unsere Versuche zu übertragen, wo wir auch Eiweiss im Harn bei der Elimination der Harnsäure durch die Nieren nachweisen konnten. Es ist nehmlich nicht zu übersehen, dass wir bei unseren Versuchen für die Albuminurie mindestens bis zu einem gewissen Grade die mehrfach constatirten Glomerulusveränderungen verantwortlich machen können. Man wird auch daran denken dürfen, dass auch dieses durch den Zellzerfall entstehende Eiweissmaterial zum Aufbau der Harnzylinder das seinige beiträgt.

Ob, bezw. in welcher Weise sich der Ersatz der untergehen den Zellen bei unseren Versuchstieren vollzog, haben wir, weil es nicht in den Rahmen der von uns ursprünglich gestellten Aufgabe gehörte, die, wie im Eingang der Arbeit erwähnt wurde, dahin ging, auf experimentellem Wege aus Harnsäure oder deren Verbindungen bestehende Concremente zu erzeugen, nicht untersucht. Daraus, dass es uns diesmal nicht gelungen ist, wollen wir keineswegs den Schluss ziehen, dass es über-

haupt nicht möglich ist. Betreffs des Ersatzes der untergegangenen Zellen möchten wir annehmen, dass er sich bis zu einem gewissen Grade vollziehen muss, weil, wenn man die Versuchstiere einige Zeit (8 Tage) nach Einverleibung der Harnsäure tödtet, man nur noch Veränderungen im interstitiellen Bindegewebe bei der mikroskopischen Untersuchung findet.

Es liegt uns fern, die Ergebnisse unserer Versuche auf die Physiologie und Pathologie der menschlichen Niere zu übertragen. Es sollen diese Versuche, bei denen in die Blutbahn eines Thieres, welches unter normalen Verhältnissen keine Harnsäure fabricirt, verhältnissmässig grosse Mengen dieser Substanz gebracht wurden, nur zeigen, in welcher Weise dieser Organismus bestrebt ist, diese ihm fremde Substanz so schnell als möglich, und so viel wir es übersehen, wenigstens zum grösseren Theile durch die Nieren zu eliminiren. Immerhin mögen schliesslich einige wenige Gesichtspunkte flüchtig angedeutet werden, welche sich angesichts dieser Versuche betreffs des Verhaltens der Harnsäure im menschlichen Körpers in den Vordergrund stellen. Darf man auf Grund der vergleichend-anatomischen Thatsachen, welche betreffs der Harnsäureausscheidung mitgetheilt sind, schon mit der Möglichkeit rechnen, dass auch beim Menschen die Ausscheidung in ähnlicher Weise sich vollzieht, so wird dies um so wahrscheinlicher, wenn man bedenkt, dass beim harnsauren Niereninfarkt der Neugebornen sich ganz analoge Verhältnisse finden, wie bei der Harnsäureausscheidung in der Vogelniere, wie einer von uns [Ebstein¹⁾] nachzuweisen sich bemüht hat. Dass der harnsäure Infarkt der Neugebornen mit der erwiesenermaassen schon in der Fötalperiode möglichen Bildung harnsaurer Concremente in causalem Zusammenhang stehen dürfte²⁾, soll hier nur angedeutet werden. Zwanglos werden wir durch den Zerfall der Nierenepithelien, wie es bei reichlicher Harnsäureausscheidung vorauszusetzen ist, die vorübergehende Albuminurie verstehen, welche wir recht häufig bei uns auch noch

¹⁾ Ebstein, Die Natur und Behandlung der Harnsteine. Wiesbaden 1884. S. 62 u. ff. — Der harnsäure Infarkt Neugeborner und analoge fötale Zustände der Nieren. S. auch Orth, Lehrbuch der speciellen pathologischen Anatomie. II. 1. Berlin 1893. S. 171.

²⁾ Ebstein, ebendaselbst S. 160.

einige Zeit nach dem Abgang harnsaurer Concremente beim Menschen¹⁾ beobachten. Dass auch unter Umständen die Elimination der Harnsäure durch die Nieren bei Kaninchen länger dauernde entzündliche Zustände in diesem Organe erzeugen kann, haben unsere Versuche beim Kaninchen ergeben. Ohne die Ergebnisse derselben direct auf die Nephritis uratica übertragen zu wollen, sind sie doch, nachdem Beziehungen zwischen der Harnsäure und gewissen Formen der Nephritis anerkannt sind, insofern nicht ohne Interesse, als sie so viel lehren, dass eine sich öfter wiederholende Ueberschwemmung der Kaninchenniere mit Harnsäure chronisch-entzündliche Zustände in derselben erzeugen kann.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel VII.

Die Abbildungen sind von Herrn Universitätszeichenlehrer Peters in Göttingen gezeichnet.

- Fig. 1. Ungefärbter, in Canadabalsam conservirter Schnitt durch die Marksubstanz der Niere vom Kaninchen, S. 351. Vergrösserung 280. a schleifenförmiges Harnkanälchen mit kleinen Uratzellen. b Harnkanälchen mit kleinen Uratzellen.
- Fig. 2. Ungefärbter, in Canadabalsam conservirter Schnitt durch die Marksubstanz der Niere vom Kaninchen, S. 351. Vergrösserung 280. a Harnkanälchen mit grossen Uratzellen. b Uratzellen. b₁ Uratzellen mit schmalem Protoplasmasaum. b₂ extracelluläre Sphärolithe. c Sphärolithe.
- Fig. 3. Mit Methylenblaulösung schwach gefärbter, in Canadabalsam conservirter Schnitt durch die Marksubstanz der Niere vom Kaninchen, S. 344. Vergrösserung 280. a, b, c, c₁, d Sphärolithe von verschiedener Grösse, Struktur und Gruppierung.

¹⁾ E b s t e i n , ebendaselbst S. 233.

Anmerkung bei der Correctur zu S. 343 Zeile 16 von oben. Bei zwei Hunden, von denen dem einen 0,35 g Harnsäure in 5 ccm 20prozentiger Piperazinlösung, dem anderen 0,6 g in 10 ccm einer 20prozentigen Piperazinlösung intravenös injicirt wurden, fanden sich in den Nieren keine makroskopisch sichtbaren Uratablagerungen. Die mikroskopische Untersuchung dieser Nieren steht noch aus. Die Hunde wurden 15 Minuten, bezw. 1 Stunde nach der Injection getötet.