

Ueber einige bemerkenswerthe Befunde in der Leber von Hähnen.

Aus dem Laboratorium der Kgl. medicinischen Universitäts-Klinik zu
Göttingen.

Von
Dr. Zaudy, Assistenzarzt.

Wenn ich an dieser Stelle in einer vorläufigen Mittheilung einige Befunde bekannt gebe, welche sich im Laufe einer grösseren, demnächst erscheinenden Experimentalarbeit herausstellten, so geschieht es, weil die Dinge ein physiologisches Interesse besitzen und bisher meines Wissens nicht bekannt oder doch nicht beachtet sind.

Es handelt sich an erster Stelle um die Leber eines Hahnes K, welcher 18 Stunden nach der Unterbindung beider Ureteren uraemisch zu Grunde ging. Die sofort nach dem Tode dem Körper entnommene Leber wurde in absolutem Alkohol gehärtet und nach der Einbettung in Paraffin in Serienschnitte zerlegt. Indem ich hinsichtlich aller übrigen Befunde und Untersuchungsmethoden auf die schon genannte Arbeit verweise, möchte ich nur auf das Folgende aufmerksam machen.

Es zeigte sich nämlich eine grosse Menge typischer Uratkugeln im Lumen einer grösseren Vene, welche anscheinend von der Leberoberfläche in die Leber selbst, oder umgekehrt, verlief. Unter den Uratkugeln (Harnsäurekugelchen Meissner's¹, Ebstein's² u. a.) sind jene im Vogelharn und der Vogelniere normaler Weise vorhandenen kugligen Gebilde verstanden, welche aus Harnsäure-Verbindungen und einem organischen Gerüst, bezw. Schatten bestehen, einen dunklen Contur und eine regelmässige radiäre Streifung zeigen und im polarisierten Licht stets das gleiche, ihre Kristallform darthuende Verhalten erkennen lassen. Die Kugeln werden als solche von den Epithelien der Harnkanälchen ausgeschieden. — Diese Gebilde waren in 4 aufeinanderfolgenden Schnitten zu constatiren, wo sie, an Grösse verschieden, regellos zwischen den Blutkörperchen lagen.

Dass, und wieso das Blut in diesem Falle mit Harnsäure überladen war, kann hier nicht erörtert werden. Wie aber kommen die Uratkugeln an diese Stelle? — Entweder haben sie sich also bei der Abscheidung aus dem Blute spontan in dieser Form gebildet: das wäre die einzige Möglichkeit, falls es sich — was nicht entscheidbar war — um einen Pfortaderast handelte. Oder sie sind von den lebenden Leberzellen in

¹⁾ Zeitschr. f. rationelle Medizin, Bd. 31; 1868.

²⁾ Die Natur u. Behandlung der Harnsteine; Wiesbaden 1884.

dieser Gestalt ausgeschieden und auf dem Wege der Lymphbahnen in die Leber-Venen oder auch direct in diese gelangt.

Die letztere Annahme scheint wenig wahrscheinlich, denn man hätte doch bei den sehr zahlreichen untersuchten Schnitten irgendwo mal einige Uratkugeln in Leberzellen oder in der Nähe von ihnen finden müssen, während in der That nicht einmal ihre Vorstufen in Gestalt kleinster Körnchen in den Leberzellen nachgewiesen werden konnten. Die Erklärung dieser eigenthümlichen Erscheinung wird aber leichter, wenn man den zweiten, ebenso auffälligen Befund in derselben Leber in Betracht zieht, nämlich die dichte Anfüllung der grösseren Gallengänge mit Uraten.

Die braunschwarzen, polarisirenden, körnchen-, kugel- und stäbchenförmigen Gebilde, welche sich leicht in Wasser oder verdünnter Salzsäure lösten, lagen hier so massenhaft zusammengedrängt, dass eine durch sie verursachte Gallenstauung wahrlich begreiflich wäre. Damit würde eine Rückstauung der Uratmassen in die Venen erklärbar werden und anzunehmen sein, dass die Urat in dem Blute irgendwann unter unbekannten Bedingungen die eigenthümliche Kristallform erhielten, welche sie vorher nicht hatten. Dafür spricht auch, dass die betr. Vene in der Nähe mehrerer dichtgefüllter Gallengänge lag. Die Art der Abscheidung der Harnsäure durch die Leberzellen ist hiermit natürlich nicht erklärt; aus den genannten Gründen bleibt es aber das Wahrscheinlichste, dass die vorher noch in Lösung gehaltene Harnsäure, mit der Galle in den Gallengängen gemischt, hier ausfällt.

Erstaunlich war es, dass die Möglichkeit einer spontanen Bildung von Uratkügelchen aus anders geformten Uraten an demselben Object auf das Deutlichste durch eine ebenfalls bisher nicht beschriebene Erscheinung bestätigt werden konnte.

Die Untersuchung der Gallenblase ergab nämlich eine Auskleidung der ganzen Schleimhaut mit einer dicken Schicht typischer krystallinischer Uratkugeln. Die bei der Section des Thieres absichtlich ausgeführte Entleerung der Gallenblase hatte bewirkt, dass der Hauptinhalt in den Schnitten natürlich nicht mehr vorhanden war. An der ganzen Wand aber, besonders des ausführenden Theils, waren die Kugeln zwischen den Schleimhautfalten zurückgehalten worden. Die sofort nach der Section mit der Galle selbst angestellte Murexidprobe fiel negativ aus. Es muss dabei fraglich bleiben, ob bei dem Gehalt der Galle an allen möglichen organischen und unorganischen Substanzen nicht etwa die chemischen Grundlagen für eine positive Murexidprobe fehlen. — Die Galle enthielt eine Anzahl mit bloßem Auge sichtbarer weisser Körnchen; mikroskopisch sah man feinste Kugelchen, welche, trotz der stark verdeckenden schwärzgrünen Galle, schwach polarisirten. Bei Zusatz von verdünnter Salzsäure fielen unter Verschwinden der Kugeln massenhaft farblose, theils rhombische, theils wetzsteinförmige, oft in Rosetten angeordnete Krystalle aus.

Die Frage nach der Herkunft der Uratkugeln entscheidet sich demnach folgendermaassen: Die von den Leberzellen secernirte und zum Theil in die Gallenwege abgeleitete Harnsäure fiel in den grösseren Gallengängen in unregelmässig krystallinischer Form aus; durch ihre eigene Masse eingeengt und durch die dauernde Vorwärtsbewegung gehindert, konnte sie, erst in der Gallenblase zur Ruhe gekommen, sich in die Gestalt der Uratkugeln umformen. Ein Einfluss der Lebenstätigkeit der Zellen war dazu offenbar nicht erforderlich. Leider ist es versäumt worden, auch den Darm zu conserviren; aber auch obnedies scheint es klar, dass mit der Galle die Harnsäure in Krystallform in den Darm ausgeschieden und weiter befördert wurde. Diese vereitelte Ableitung der toxischen Stoffwechselprodukte in den Darm steht durchaus im Einklang mit den Beobachtungen bei menschlicher und thierischer Uraemie; nur ist sie meines Wissens noch nie in dieser Weise demonstriert worden. Auch hier also bewahrt die Galle ihre gerade in jüngster Zeit wiederholt betonte Rolle als wichtigen, entgiftenden Bestandtheil des Organismus. — Ob die Uratkugeln in der Leber ein ähnliches, eiweissartiges Stroma hatten, wie die in der Vogelniere, liess sich bei dem auf wenige Schnitte beschränkten Fund nicht nachweisen.

Eine einzige Beobachtung liegt von Colasanti¹⁾ vor, welcher bei Hühnern mit unterbundenen Ureteren allein in der Galle „einige“ Uratkugeln fand. Ausserdem hat v. Schröder²⁾ bei nephrotomirten Schlangen in der Galle weisse, amorphe Körnchen makroskopisch gesehen, von welchen er glaubte, dass sie ein eiweissartiges Gerüst darstellten, in das die Harnsäure eingebettet und somit am Krystallisiren gehindert sei.

Die zweite Beobachtung bezieht sich auf die Leber des Hahns F, welcher 12 Stunden nach der Unterbindung beider Ureteren getötet und sofort secirt wurde. Hier zeigten sich nämlich die Schnitte aus der Leber (sowohl der in Alkohol absolut. wie in Müller'scher Flüssigkeit + Formol gehärteten Stücke) übersät mit ziemlich grossen, dunkelbraunen, in dünnen Partien gelben Concrementhäufchen, welche in dem Parenchym regellos vertheilt waren. Dieselben bestanden aus lauter kleinsten, gelben Körnchen, welche ihre krystallinische Structur durch doppelte Brechung des polarisierten Lichtes zu erkennen gaben. Das Gewebe um diese Gebilde herum seien ganz normal, und zwischen ihnen hindurch sah man gut gefärbte Kerne; die Concremente lagen nie im Gefässlumen oder in den Gefässwänden. Sie waren so gross, dass sie an Schnitten von 10 μ Dicke bei durchfallendem Lichte makroskopisch zu erkennen waren.

Nach alledem konnte es nicht zweifelhaft sein, dass es sich um denselben Befund handelte, welchen Ebstein³⁾ auch schon ein Mal gemacht und abgebildet hatte. Es handelte sich damals um einen durch beiderseitige Ureterenunterbindung uraemisch gemachten Hahn, welcher nach

¹⁾ Maly, Jahresbericht der Thierchemie, Bd. 11, S. 215; 1881.

²⁾ Maly, Jahresbericht der Thierchemie, Bd. 10, S. 246; 1880.

³⁾ Die Natur u. Behandlung der Gicht; Wiesbaden 1882. Figur 21.

21 Stunden einging. Auch Ebstein waren jene Gebilde als etwas sehr Auffälliges erschienen, zumal der betr. Hahn der einzige war, welcher keine Uratablagerungen zeigte, denn die Concremente verhielten sich chemisch ganz anders, als die Harnsäure. Ebstein constatirte damals eine Erweiterung der Lebercapillaren und eine allgemeine parenchymatöse Degeneration des Lebergewebes, welches keine Kerne mehr aufwies. Ueber das Wesen dieser Ablagerungen erhielt Ebstein s. Z. keine Klarheit und konnte sich auch über die Bedingungen der Abscheidung dieses scheinbaren Substitutionsproductes der Harnsäure keine Rechenschaft ablegen.

Ich hoffe, wenigstens über den ersten Punkt ein wenig Licht verbreiten zu können.

Zunächst steht es wohl fest, dass derartige Ablagerungen nicht normaler Weise bei Hühnern vorkommen; wenigstens haben wir es bei zahlreichen Thieren nicht beobachtet und auch in der Literatur keine Notiz darüber gefunden. Dann ist es ferner ausgeschlossen, dass es sich um Harnsäure oder eines ihrer bekannten Salze handelte; denn abgesehen von ihren ganz anderen Lösungsverhältnissen gab ein wässriger Auszug eines Leberstückchens keine Murexidprobe, welche bei der Massenhaftigkeit der Gebilde — analogen Fällen unserer Versuchsreihe entsprechend — eintreten musste. Auch dem Einwand, dass es sich ausschliesslich um Blut- oder Gallenpigment gehandelt habe, ist leicht zu begegnen. In der Leber dieses, sowie aller andern Versuchshähne fand sich nämlich der durch den Alkohol aus dem Blut ausgelaugte rothe Blutfarbstoff zu kleinen, gelben, nicht polarisirenden, homogen aussehenden Klümpchen in den Gefässen angesammelt. Sie hatten keine Aehnlichkeit mit den Ablagerungen: auch sind die Lösungsverhältnisse der Blutfarbstoffderivate, selbst der krystallinischen, andere als bei unsren Concrementen. An Gallenpigment zu denken, liegt ja gerade bei der Leber sehr nahe, aber auch die Abscheidung so massiger krystallinischer Gallenbestandtheile scheint nicht bekannt zu sein, und es wäre dann wohl erforderlich, dass sich die Anfangsstadien in Gestalt von Pigmentkörnern innerhalb einzelner Leberzellen finden liessen. Nach Stadelmann¹⁾ (S. 33) kommt zwar unter pathologischen Bedingungen krystallinischer Gallenfarbstoff innerhalb und ausserhalb der Leberzellen vor, und wird als solcher durch den positiven Ausfall der mikrochemisch angestellten Gmelin'schen Reaction erkannt. Diese blieb aber in unserem Falle negativ. Ausserdem verweise ich auf die unten angeführten Lösungsverhältnisse, welche mit denen der Gallenfarbstoffe keine Aehnlichkeit haben.

Dennoch aber hatten die Concremente eine Beziehung zum Blutfarbstoff und hatten sich mit diesem chemisch oder mechanisch verbunden: Sie gaben nämlich deutliche Haemosiderin-Reaction mit Ferrocyanalkali-Lösung und Salzsäure, während die Quincke'sche Probe mit Schwefelammonium unsicher blieb.

¹⁾ Der Icterus (Stuttgart 1891).

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

Die Lösungsverhältnisse der Concremente gestalteten sich folgendermaassen: Löslich waren sie in concentrirter Salzsäure, fast ebenso gut in concentrirter Schwefelsäure, nach mehreren Stunden erst in concentrirter Salpetersäure. Als unlöslich erschienen sie für kaltes und heisses Wasser, mit oder ohne Salzsäurezusatz, Alkohol, Aether, Chloroform, Ammoniak, Essigsäure (50 pCt.) und Kalilauge (10 pCt.). Auch nach 9stündigem Aufenthalt in den beiden letzten Flüssigkeiten war keine Lösung zu bemerken. Unlöslich waren sie ferner auch in Formol + Müllerscher Flüssigkeir.

Diese eigenthümlichen Lösungsverhältnisse legten den Gedanken nahe, dass es sich hier um die Ablagerung von Xanthinkörpern oder um einen derselben handeln könne, wobei ich von vornherein zugebe, dass die Unlöslichkeit in Alkalien geeignet war, diese Vermuthung nicht berechtigt erscheinen zu lassen. Es wurden daher nach Huppert¹⁾ und Gorup-Besanez²⁾ die folgenden Reactionen angestellt.

Die Xanthin-Guaninprobe mit Salpetersäure (Lösung vieler Schnitte in Salpetersäure) fiel soweit positiv aus, dass nach dem Eindampfen ein citronengelber Fleck hinterblieb, welcher sich auf Zusatz von Natronlauge orange färbte. Die der Vorschrift gemäss dann folgende rothe Farbe blieb aus. — Zu einer Salpetersäure, welche aus einer Anzahl von Schnitten nur die Concremente gelöst enthielt, wurde eine Arg.nitr.-Lösung gesetzt; kein Niederschlag. Nach dem Abdunsten über Schwefelsäure zeigte sich der Boden der Glasschale bedeckt mit mikroskopisch kleinen, theilweise in Rosettenform angeordneten Nadeln. Sie zeigten ganz das Aussehen des von Mendelson³⁾ abgebildeten salpetersauren Guanins. — Eine Anzahl Schnitte wurde in Salpetersäure gelöst und über Schwefelsäure abgedunstet, der Boden zeigte sich bedeckt mit wenigen, mikroskopisch kleinsten Nadeln. — Ferner wurden Schnitte in Salzsäure gelegt, diese nach Lösung der Concremente abfiltrirt, zu dem Filtrat Platinchlorid gesetzt und über Schwefelsäure abgedunstet. Es bildeten sich lange, gelbliche Nadeln, welche beim Lüften der Glasglocke sogleich Wasser anzogen und sich wieder auflösten. Eine salzaure Lösung der Concremente lieferte nach dem Abdunsten nichts. — Die nach Brücke⁴⁾ angestellte Guaninprobe

¹⁾ Analyse des Harns (Wiesbaden 1898). 3. Aufl.

²⁾ Lehrbuch d. physiol. Chemie (Braunschweig 1878).

³⁾ The american Journal of the medical Sciences 1888.

⁴⁾ Maly, Jahresber. der Thierchemie, Bd. 16, S. 58.

fiel bis auf das definitive Eintreten der blauen Farbe positiv aus: Bei jedem Tropfen zugefügter Kalilauge erschien ein prachtvolles Purpurroth, das nach Umrühren langsam verschwand. —

Auf Grund dieser Versuche neige ich zu der Vermuthung, dass die Ablagerungen in der Leber F aus Xanthinkörpern bestehen, bezw. solche enthalten. Ob es sich um einen einzigen oder ein Gemisch mehrerer handelt, muss unentschieden bleiben. Vielleicht spricht einiges zu Gunsten des Guanin.

Im Uebrigen muss ich auf die baldige Publication der ganzen Versuche verweisen, woselbst des Näheren erörtert ist, dass die Farbenreactionen durch einen nicht bis zu Ende vorschriftsmässigen Ablauf nicht etwa ganz wertlos werden, dass unsere Concremente nicht postmortem entstanden sein können, dass die Form der Ablagerung nicht gegen ihre vermutliche Natur als Xanthinkörper spricht, schliesslich, dass der zweifellose Befund pathological abgelagerter Xanthinkörper bisher äusserst selten, bei Vögeln anscheinend noch nie erhoben ist.

Ich gebe nochmals zu, dass die Ablagerungen durch meine Untersuchungen nicht mit Sicherheit identificirt sind; jedenfalls steht aber fest, dass sie keine reine chemische Substanz darstellen, da sie augenscheinlich mit Blutfarbstoff oder seinen Derivaten imprägnirt sind.

Herrn Geh.-Rath Ebstein, welcher zu der ganzen Arbeit gütigst die Anregung gab, gestatte ich mir auch an dieser Stelle bestens zu danken.
