

des Stoffwechsels im Sinne vermehrter Ausscheidung desselben, so bei vielen Vergiftungen, bei Kachexien usw. Aber schon Traube lehrte, daß eine vermehrte N-Ausscheidung in letzter Instanz nur abhängig ist von der Menge des zersetzten Eiweisses, von einer Vermehrung und eventuell pathologischen Steigerung des inneren Stoffwechsels. Wir müssen nach heutigen Ansicht als Quelle des zersetzten Eiweißes das Zelleiweiß ansehen, id est wir müssen solche Prozesse einer Vermehrung und eventuell pathologischer Steigerung des inneren Stoffwechsels der Zelle zuschreiben.

Es liegt mir nichts ferner, als damit sagen zu wollen, daß das Auftreten von Fett allein von solchen Zuständen abhängt. Doch denke ich mir, daß es namentlich für Degenerationsprozesse Gültigkeit hat. Im übrigen wissen wir so wenig, wann das Auftreten von Fett in einer Zelle einen pathologischen Charakter hat — ich erinnere nur an die Leber —, daß wir uns nur für die verschiedensten Möglichkeiten in dieser Hinsicht entscheiden dürfen.

Ich glaubte dieses auch genügend damit angedeutet zu haben, daß ich sagte, daß eine Vermehrung bezw. pathologische Steigerung des inneren Zellumsatzes eine Ursache für die Fettablagerung in der Zelle werden kann.

Ich glaube aber, daß ich meinen Standpunkt in dieser Frage gegenüber den Auffassungen, die Hagemeister darüber hat, nochmals präzisieren darf.

---

## XVII.

### Beiträge zur Kenntnis der Wirkung der Purin- substanzen.

(Aus dem Karolinischen Institut zu Stockholm).

Von

J. Walker Hall,

Assistant Lecturer in Pathology, The Owens College, Manchester.

Hierzu Taf. IX).

---

#### A. Versuchsplan und Versuchsanordnung.

Schmiedeberg<sup>1)</sup> hat gezeigt, daß dem Purindoppelring

<sup>1)</sup> Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. 34. Jahrg. S. 2550. 1901.

an und für sich eine toxische Wirkung, speziell eine charakteristische Muskelwirkung zukommt. Trotzdem ist aber der unmittelbare Effekt selbst großer einmaliger Dosen der im Stoffwechsel vorwiegend entstehenden Purinsubstanzen, z. B. des Guanins, des Hypoxanthins und der Harnsäure, wenigstens bei Säugetieren, nur recht unerheblich. Die vorliegenden Untersuchungen hatten nun den Zweck, die Wirkung gerade dieser wenig giftigen Purinstoffe unter jenen Bedingungen zu studieren, die in den gewöhnlichen Lebensverhältnissen am ehesten realisiert sein können, ich meine länger fortgesetzte Zufuhr mittelgroßer Mengen. Besonderes Augenmerk wurde auf etwaige histologische Veränderungen in Leber, Knochenmark und Nervenzellen gerichtet. Überdies sollten ältere Beobachtungen über Nierendegeneration und Blutdrucksänderungen nach Xanthinkörper-Einverleibung nachgeprüft werden.

Die Purinkörperzufuhr erfolgte in meinen Versuchen durch subcutane Injektion an verschiedenen Hautstellen; als Versuchstiere benützte ich Kaninchen; die Dauer des Experimentes erstreckte sich auf 50 Tage (23. Sept bis 12. Okt. 1901). Vier junge Kaninchen wurden in getrennten Käfigen gehalten und mit den gleichen täglichen Mengen von Hafer gefüttert. An jedem Tage erhielt Kaninchen I (1480 g) 5 ccm einer schwach alkalischen 0,5 prozentigen Hypoxanthinlösung (= 0,025 g Hypoxanthin), Kaninchen II (1546 g) 1 ccm derselben Lösung (= 0,005 g Hypoxanthin) und Kaninchen III (1713 g) 1 ccm einer gleichstarken Guaninlösung durch subcutane Injektion zugeführt.<sup>1)</sup> Kaninchen IV (2025 g) diente als Kontrolltier. Täglich um 3 Uhr Nachmittags wurden die Tiere gewogen.

Am Schlusse des Versuches hatten trotz der völlig gleichen Nahrungszufuhr Kontrolltier IV um 255 g, dagegen Kaninchen I resp. III nur um 60 resp. 52 g an Gewicht zugenommen, ja, Kaninchen II hatte sogar 206 g von seinem Gewichte eingebüßt. Bei dem Normaltier IV war die Zunahme des Körper-

<sup>1)</sup> Die den Kaninchen täglich zugeführte Purinkörperdosis würde bei einem Menschen von 60 kg Gewicht ca. 1,0 und 0,2 g Hypoxanthin, resp. 0,2 g Guanin pro die entsprechen.

gewichts während der ganzen Versuchsdauer eine gleichmäßig fortschreitende; I und III wuchsen anfangs bis zu der soeben angegebenen Grenze und vermochten dann ihr Gewicht gerade aufrecht zu erhalten, II magerte während der letzten 20 Tage rasch ab.

Am 49. Tage wurden von jedem Tiere Blutpräparate gemacht, und am folgenden Tage Blutdruckkurven aufgenommen. Dann wurden alle vier Kaninchen getötet. Herz, Nieren, Lungen, Knochenmark und Gehirn wurden zur histologischen Untersuchung herauspräpariert. Die Muskeln wurden mit Schwefelsäure von 0,5 Volumprozent gekocht und nach der Methode des „korrigierten Wertes“ von Burian und Schur<sup>1)</sup> auf ihren Puringehalt geprüft. Es ergab sich hierbei kein Unterschied zwischen den Muskeln des Kontrolltieres und jenen der vorbehandelten Kaninchen: alle zeigten einen durchschnittlichen Gehalt von 0,038% Purin-N.

## B. Untersuchungsergebnisse.

### I. Blutdruckmessungen. 13. November 1901.

Kaninchen IV (Kontrolltier) von 2175 g Gewicht		Kaninchen I von 1540 g Gewicht		Kaninchen II von 1340 g Gewicht		Kaninchen III von 1765 g Gewicht	
Zeit Uhr. Min.	Druck mm Hg	Zeit Uhr. Min.	Druck mm Hg	Zeit Uhr. Min.	Druck mm Hg	Zeit Uhr. Min.	Druck mm Hg
12.10 Nm.	. 122	1.25 Nm.	. 104	2.10 Nm.	. 100	2.50 Nm.	. 104
12.15 „	. 116	1.30 „	. 106	2.15 „	. 104	2.51 „	. 98
12.40 „	. 118	1.40 „	. 110	2.20 „	. 102	2.52 „	. 96
12.43 <sup>2)</sup> „	. 118	1.45 „	. 108	2.27 „	. 106	2.55 „	. 96
12.44 „	. 122			2.30 „	. 98		
12.45 „	. 122						
12.50 „	. 118						
12.51 „	. 118						
11.52 „	. 118						

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 23. S. 59. 1897 und Pflügers Archiv, Bd. 80 S. 306. 1900.

<sup>2)</sup> Um die unmittelbare Wirkung von einer einmaligen Hypoxanthin-injektion kennen zu lernen, wurden dem Kontrolltiere in diesem Zeitmomente 100 ccm einer 0,5prozentigen Hypoxanthinlösung intravenös injiziert. Wie man sieht, hatte dieser Eingriff keine deutliche Wirkung.

II. Blutpräparate. Die aus dem Blute der Ohrvene erhaltenen Deckglaspräparate wurden in Formalindampf fixiert, zwei Minuten lang mit 1prozentiger Erythrosinlösung in Berührung gelassen und hierauf in absol. Alkohol differenziert. Das Blut von Kaninchen I und II zeigte im Vergleich zu jenem des Kontrolltieres einen deutlich erhöhten Gehalt an Lymphocyten und multinucleären Leukocyten bei merklicher Zunahme der basophilen Zellen.

III. Histologische Untersuchung der Gewebe. Die Gewebe wurden mit absolutem Alkohol, Chloroform und Essigsäure, mit Sublimat und Eisessig und mit Sublimat und Pikrinsäure behandelt; nach stufenweiser Entwässerung mit 30-, 40-, 50-, 60-, 70-, 80- und 95prozentigem Alkohol wurden sie in Schwefelkohlenstoff aufgehellt und in Paraffin eingebettet. Die aus den so vorbehandelten Präparaten hergestellten Schnitte von 2—5  $\mu$  Dicke wurden dem jeweiligen Zwecke entsprechend einer der nachfolgenden Färbungen unterworfen: Hämatoxylin und Eosin, Hämatoxylin und Orange, Methylenblau (1 p. C.) und Eosin ( $1/2$  p. C. in Alkohol), Eisenalaunhämatoxylin, Säurefuchsin und Orange G, Toluidinblau (2 p. C.) und Erythrosin ( $1/2$  p. C.) Weigerts Elastinfärbung. Alle Angaben über das mikroskopische Aussehen der von den behandelten Kaninchen stammenden Präparate sind unter vergleichender Bezugnahme auf die bei den Geweben des Kontrolltieres gefundenen histologischen Details gemacht.

Herz, große Gefäßstämme, Lungen und Nervenzellen waren bei Kaninchen I und III normal, bei Kaninchen II bestand leichte Bronchitis und Hirnhyperämie.

Die Nieren der mit Hypoxanthin behandelten Kaninchen I und II zeigten Hyperämie, keine capsulären und interstitiellen Veränderungen. Die kleinsten Arteriolen wiesen eine ganz leichte Verdickung der Intima auf. Die Glomeruli waren unverändert. Die sekretorischen Epithelien dagegen zeigten unverkennbare Merkmale beginnender Degeneration; die Kerne färbten sich zwar ziemlich gut, aber das stark granulierte Protoplasma färbte sich schlecht, die inneren Zellgrenzen waren zerklüftet und im Lumen fand sich viel granulärer Detritus.

Das Knochenmark aller drei behandelten Kaninchen war strotzend gefüllt mit Lymphocyten und kernhaltigen Roten. Die Zwischenformen zwischen den Lymphocyten und Myelocyten waren zahlreich und deutlich basophil. Die Zahl der Riesenzellen war vergrößert; einige derselben ließen Zeichen von Degeneration erkennen. Die Weigertsche Elastinfärbung ergab leichte Verdickung der Intima der kleinsten Arterien.

Besonders auffallend waren die Veränderungen, welche das mikroskopische Bild der Leber bei den beiden mit Hypoxanthin injizierten Kaninchen zeigte. Makroskopisch konnte man Hyperämie, aber keine interstitiellen Veränderungen konstatieren. Bei Eosin-Methylenblaufärbung fanden sich zahlreiche zerstreute Zellen, an denen das Eosin ungewöhnlich tiefe Nuancen bewirkt hatte: Zeichen cellulärer Degeneration. An vielen Stellen war die typische Zeichnung des Lebergewebes verloren gegangen, indem jede Zelle von den erweiterten Kapillaren fast allseitig umgeben waren. Die Zellen (vgl. Taf. IX Fig. 1) wiesen eine veränderte Anordnung der Protoplasmas auf, das hauptsächlich um die Kerne zusammengedrängt erschien. Degeneration und Vacuolisierung waren unverkennbar. Die Kerne waren vielfach geschwollen und verzerrt, enthielten häufig zwei Nucleoli und zeigten öfters degenerative Veränderungen. Pfortaderzweige und Gallengänge waren normal. Bei dem Guanin-Tier waren keine nennenswerten Veränderungen des Lebergewebes vorhanden.

#### C. Diskussion der Untersuchungsergebnisse.

Was zunächst die Ergebnisse meiner Blutdruckmessungen anlangt, so stehen dieselben im Widerspruch zu den Angaben von Croftan.<sup>1)</sup> Dieser Forscher behauptet, daß nach lang fortgesetzten Injektionen kleiner Mengen von Hypoxanthin der Blutdruck erhöht gefunden werde und ein gewisser Grad von Herzhypertrophie zu konstatieren sei. Keine von diesen beiden Erscheinungen ließ sich bei meinen Kaninchen feststellen. Diese

<sup>1)</sup> Amer. Journal. Med. Scienc. 1900 p. 552 und New-York Med. Journal, 11. Aug. 1900.

Zwiespalt zwischen meinen und Croftans Resultaten beruht vermutlich darauf, daß Croftan den Normaldruck zu 60—90 mm Hg. annimmt; da er nun bei seinen Versuchstieren für den Blutdruck Werte von 104, 107 und 108 mm Hg fand, glaubt er eine Steigerung über die Norm um 20—40 mm nachgewiesen zu haben. Der von Croftan zugrunde gelegte Standardwert ist nun aber gewiß unrichtig; nur selten sinkt der durchschnittliche Wert des Blutdruckes beim Kaninchen unter 100 mm, ja mein Kontrolltier zeigte sogar einen solchen von 120 mm Hg. Daraus erklärt es sich, daß ich, obzwar die Werte, die ich bei meinen Versuchstieren fand, mit den von Croftan beobachteten übereinstimmen, doch — im Gegensatz zu letzterem — den Schluß ziehen muß, daß fortgesetzte Hypoxanthin-injektionen beim Kaninchen keine Blutdruckssteigerung verursachen.

Dagegen scheinen die Purinstoffe, speziell das Hypoxanthin, in meinen Versuchen deutliche Veränderungen in der Beschaffenheit des Blutes und des Knochenmarkes und degenerative Vorgänge in den Nieren- und besonders in den Leberzellen hervorgerufen zu haben.

Selbstverständlich können aber meine diesbezüglichen Ergebnisse nicht als abschließende betrachtet werden; nur eine größere Anzahl gleichlautender Resultate würde mit Sicherheit beweisen, daß es sich hier nicht um accidentelle Vorkommnisse gehandelt hat. Insbesondere muß ferner die Frage offen bleiben, ob das Hypoxanthin auch beim Menschen ähnliche Schädigungen nach sich zieht, wie beim Kaninchen. Erst Wiederholung der Experimente und Ausdehnung derselben auf andere Tierspezies wird hier (im Verein mit unseren stetig wachsenden Erfahrungen über das Verhalten der endogenen und exogenen Harnpurine) zu konciseren Schlußfolgerungen führen.

Immerhin scheinen mir meine Beobachtungen auch jetzt schon der vorläufigen Mitteilung wert zu sein. Erblicken doch zahlreiche Autoren die Ursache der bei interstitieller Nephritis auftretenden Nieren-, Herz- und Gefäßveränderungen in einem fortgesetzten chemischen Reize (vgl. z. B. Mitchell Bruce,<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Lettsomian lectures 1901.

Bier,<sup>1)</sup> und bezeichnen doch Kolisch<sup>2)</sup> und Croftan<sup>3)</sup> geradezu Alloxurstoffe als jenen spezifischen Reiz.

Auf welche Weise das injizierte Hypoxanthin in meinen Experimenten die beobachteten degenerativen Veränderungen der Leber und der Nieren herbeigeführt haben mag, läßt sich vor der Hand nicht entscheiden. Haben wir es hier mit den Folgen einer funktionellen Überanstrengung der an der Ausscheidung resp. Zerstörung der Purinstoffe vorwiegend beteiligten Organe, oder aber mit einer toxischen Einwirkung *sensu strictiori* zu tun? Auch diese Frage wird durch weitere Untersuchungen vielleicht der experimentellen Beantwortung zugänglich gemacht werden können.

Zum Schlusse möchte ich Herrn Prof. Emil Holmgren für die Erlaubnis, in seinem Laboratorium zu arbeiten und für zahlreiche freundliche Ratschläge meinen ergebensten und aufrichtigsten Dank aussprechen. Einen Teil der Kosten der vorliegenden Untersuchung hat das „Scientific Grants Committee of the Royal Society“ bestritten.

#### Erklärung der Abbildungen auf Taf. IX.

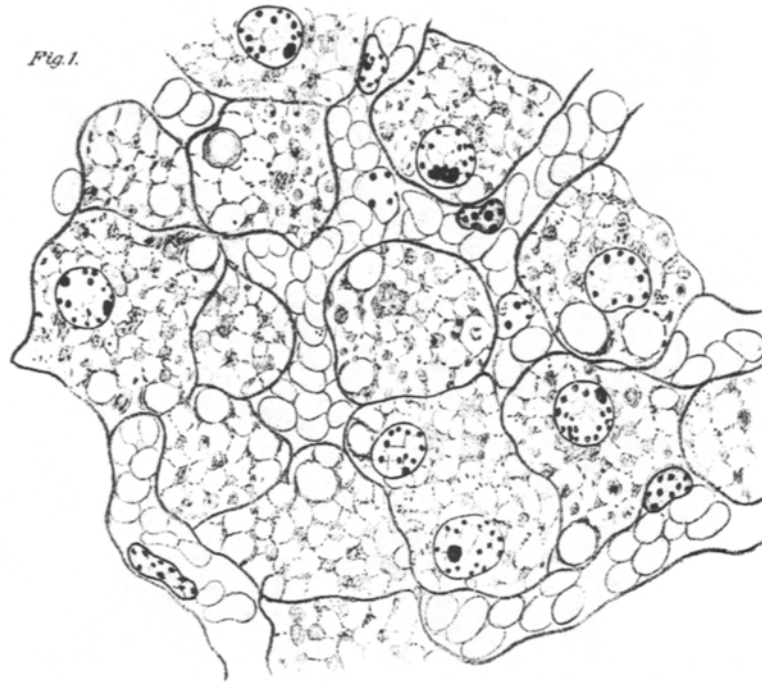
- Fig. 1. Zeiss homog. Imm.  $\frac{1}{12}$ . Ocul. 5. Camera lucida (Eisenalaun-Hämatoxylin, Säurefuchsin, Orange).  
 Leber von Kaninchen I (lang fortgesetzte Hypoxanthininjektionen). Deutliche Hyperämie, Vakuolenbildung und Degeneration des Protoplasmas, Schwellung der Zellkerne.
- Fig. 2. Gleiche Vergrößerung und Färbung.  
 Leber von Kaninchen IV (normales Kontrolltier). Zum Vergleiche mit Fig. 1.  
 (Gezeichnet von Fräulein Johannsson, Stockholm).

<sup>1)</sup> Zentralbl. f. inn. Med. 1900. S. 47.

<sup>2)</sup> Wesen und Behandlung der uratischen Diathese 1895.

<sup>3)</sup> l. c.

*Fig. 1.*



*Fig. 2.*

