

6. Zagoranski-Kissel: Über das primäre Chorioneptelioma. Arch. für Gynäk. Bd. 67 (zitiert nach Busse).
 7. Busse: Über Chorioneptelioma. Dieses Arch. Bd. 174, Heft 2, 1903.
 8. Hübl: Über das Chorioneptelioma in der Vagina. Wien 1903.
 9. Pick: Zur Kenntnis der Teratome. Berlin, Kl. Wochenschrift Nr. 51, 1902.
 10. Snjegirjoff: Uterusblutungen.
 11. Sixer: Beiträge zur Pathol. Anatomie. Ziegler, Bd. 31, 1902.
 12. Disse: Handbuch der Anatomie des Menschen. Bd. VII, Teil I, 1902. Herausg. v. Bardeleben.
 13. Kollmann: Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Jena 1898, S. 402.
-

XXIII.

Über das Schicksal der in die Blutbahn gebrachten Purinkörper.

Von
W. Ebstein und E. Bendix.
(Hierzu Tafel XV.)

Die vorliegende Arbeit bezweckt das Schicksal einer Reihe von in die Blutbahn gebrachten Substanzen bezüglich ihrer Ausscheidung zu verfolgen. In erster Reihe interessierten uns die im tierischen Organismus vorkommenden Purinkörper.

I. Harnsäureversuche.

In einer experimentellen Arbeit hat der eine von uns (Ebstein) in Gemeinschaft mit A. Nicolaier¹ die Ausscheidung der Harnsäure durch die Nieren genauer studiert. In dieser Arbeit kam es vornehmlich darauf an, zu ermitteln, wie sich bei dem Tierversuche die Verhältnisse gestalten, wenn in die Blutbahn eines Tieres, welches unter normalen Verhältnissen nur Spuren von Harnsäure bildet, verhältnismäßig große Mengen dieser Substanz gebracht werden. Die Verfasser hofften dabei eine Steinbildung erzielen zu können; doch erwies sich diese Hoffnung als trügerisch. Aber es wurde in diesen Versuchen gezeigt, in welcher Weise die Versuchstiere (Kaninchen) bestrebt sind, diese ihrem Organismus fremde Substanz so schnell wie möglich und so viel wie damals übersahen, wenigstens zu

einem nicht unbedeutenden Teile durch die Nieren zu eliminieren.¹⁾

Diese Versuche lieferten im wesentlichen das Ergebnis, daß zunächst in den secernierenden Abschnitten der Nieren charakteristische Zellen von eigentümlich glänzendem Aussehen, welche einen oder mehrere Harnsäure-Sphärolithe in sich schlossen und als große und kleine Uratzellen bezeichnet wurden, auftraten. Es mag hinzugefügt werden, daß diese Harnsäuresphärolithe auch frei im Lumen der Harnkanälchen, insbesondere bis herab zu den großen Sammelröhren sich finden. Hierbei wurde angenommen, daß ein Teil der freien Sphärolithe aus den Uratzellen heraustraten, nachdem die Zellen selbst durch die Harnsäure zerstört sind.

Die Ergebnisse dieser früheren Arbeit sind von Spiegelberg²⁾ auch für junge Hunde bestätigt worden.

Aschoff³⁾, welcher diese Versuche nachprüfte, fragt nun, ob die Anschauung von dem die Epithelien schädigenden bezw. zerstörenden Einflusse der Harnsäure berechtigt ist. Er stützt sich dabei zunächst auf die Untersuchungen von Schoppe⁴⁾, der aber nur an den Nieren von Vögeln, Reptilien und Schnecken seine Untersuchungen anstellte. Hierbei ist jedoch der grundlegende Unterschied zu beachten, daß der Harn dieser Tiere aus fast reiner Harnsäure besteht, während umgekehrt die Kaninchenniere normalerweise höchstens nur Spuren von Harnsäure ausscheidet. Wie schon Ebstein in seiner „Natur und Behandlung der Gicht“ betont hat, muß man schon aus teleologischen Gründen annehmen, daß die Vogel- (bezw. Reptilien- und Schnecken-) Niere gegen den Harnsäureeinfluß geschützt sein muß; anderenfalls müßte ja die Niere am eignen Sekret zugrunde gehen.

Aschoff hat dann weiter die Harnsäureinjektionen am Kaninchen nachgeprüft und findet bei kleinen Dosen in Übereinstimmung mit Sauer nur ganz spärliche Uratzellen, dagegen reichlich feine Harnsäurekügelchen an der Oberfläche bezw.

¹⁾ Die Untersuchungen von Bendix und Schittenhelm (Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 52, H. 5 u. 6) haben inzwischen gelehrt, daß von der intravenös eingeführten Harnsäure vom Kaninchen höchstens 18 p. c. durch die Nieren ausgeschieden werden.

dem freien Raum der Epithelien. Bei großen Dosen von Harnsäure dagegen, wie sie von Ebstein und Nicolaier und in unseren Versuchen angewendet wurden, findet er diese Uratzellen von reichlicher Menge. Er gibt ihnen jedoch bezüglich ihrer Genese eine andere Deutung als Ebstein und Nicolaier, indem er meint, es handle sich dabei um ein Ermüdungsphänomen der secernierenden Epithelien bei übermäßiger Harnsäureausscheidung. Die Epithelzelle scheide die Harnsäure nicht mehr aus, sondern werde selbst der Ort der Ablagerung; wenn dann solcher Art das ganze Protoplasma von der Harnsäure eingenommen sei, müsse der Zelltod eintreten. Jedenfalls nimmt somit auch Aschoff bei großen Harnsäuremengen schließlich den tatsächlichen Zelltod durch die Harnsäure an, womit also die Ebstein-Nicolaierschen Angaben nur bestätigt werden.

Die Verfasser der vorliegenden Arbeit haben diese Versuche in mannigfacher Variation mit dem nämlichen Resultate wiederholt und fügen hier die Photogramme (Fig. 1a und 1b, Taf. XV) eines Durchschnittes aus einer Kaninchenniere ein, welche 25 Minuten nach Injektion von 0,6 g harnsauren Piperazins in die Ohrvene exstirpiert wurde. Wir haben dann weiter feststellen können, daß nach der doppelseitigen Nierenexstirpation und nachfolgender Einspritzung verhältnismäßig großer Harnsäuremengen makroskopische Veränderungen weder in der Leber noch auch in den Gelenken zu sehen waren.

Von besonderem Interesse erschien es, der Frage näherzutreten, in welchem Teile der Zelle die Harnsäureablagerung stattfindet. Wissen wir doch aus den Untersuchungen der letzten Jahre, eine wie nahe chemische Beziehung gerade zwischen den Kernsubstanzen und den Purinkörpern — insonderheit der Harnsäure besteht.

Wir gingen beim Studium dieser Frage der Harnsäureablagerung in der Zelle in der Tierreihe weiter herunter, nämlich bis zu den einzelligen Tieren, bei denen es sich um weit größere und besser zu übersehende Verhältnisse handelt als bei den doch verhältnismäßig kleinen Gewebszellen der höheren Tiere. Und zwar war unsere Versuchsanordnung eine derartige, daß wir Paramäcien mit Harnsäurelösungen oder auch mit

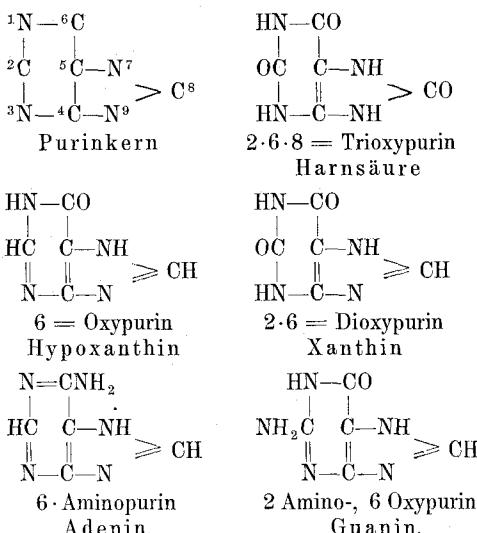
Harnsäure in Substanz zusammenbrachten und im hängenden Tropfen untersuchten, ob die Harnsäure von den Paramäcien aufgenommen und wo sie etwa abgelagert wurde. Unsere an der Kaninchenniere geübte einfache Untersuchungsmethode vermittelst des polarisierten Lichtes mußten wir dabei aufgeben, weil sich zu unserer Überraschung die — so viel wir es übersehen — bisher auch kompetenten Biologen nicht bekannte Tatsache ergab, daß die Paramäcien in ihrem Protoplasma schon normalerweise reichlich polarisierende Substanzen beherbergen, deren näherer Natur nachzugehen außerhalb unseres Arbeitsplanes lag. Von besonderem Interesse war es aber, die Harnsäurewirkung auf die Paramäcien zu studieren; es zeigte sich nämlich auch an diesen einzelligen Organismen ganz das gleiche, was von der Harnsäurewirkung auf die Zelle der höheren Tiere und die den Menschen gilt, daß nämlich die Harnsäure durchaus kein indifferenter Körper für dieselbe darstellt. Bei der Anwendung von einigermaßen konzentrierten Lösungen von harnsaurem Natron oder harnsaurem Piperazin — indessen wenn auch weniger rasch von der zu schwer löslichen Harnsäure in Substanz verloren die Paramäcien bald ihre Beweglichkeit und die Pulsation ihrer Vakuolen und weiter ihre normale Gestalt und gingen bald zugrunde. Ein gleiches ergab sich bei der Einwirkung der Harnsäure auf Colpidien, die, obgleich viel kleiner, für unsere Untersuchungen den Vorteil hatten, daß sie nicht schon an sich polarisierende Substanz in ihrem Körper beherbergten. Auch hier konnten wir niemals das Auftreten von Harnsäure im Körperinneren der Colpidien beobachten, wohl aber gingen dieselben ebenfalls unter der Harnsäurewirkung bald zugrunde. Es scheint hier ein gewisser bemerkenswerter Unterschied zwischen tierischer und pflanzlicher Zelle zu bestehen: die Pflanzenzellen (Bakterien) werden nämlich, wie der eine von uns (Bendix⁵) nachwies, im Gegensatz zur tierischen Zelle durch die Harnsäure und ihre Verbindungen in ihrer Lebenstätigkeit und in ihrer Entwicklung nicht im geringsten beeinflußt.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Versuche an einzelligen Tieren aus den angeführten Gründen keine Resultate über die Beziehungen zwischen Harnsäure und den

Bestandteilen der Zelle ergeben haben. Betreffs der Gewebszellen, insonderheit der Nierenepithelien bei Kaninchen können wir nicht angeben, ob der Kern der Zellen durch die Harnsäure zunächst geschädigt wird. Wir können nur im allgemeinen sagen, daß in einem größeren oder kleineren Teile der Zelle die Harnsäure sich krystallinisch ablagert und mit demselben sphärische Kristalle bildet, welche einen konzentrisch-radial-faserigen Aufbau zeigen und im polarisierten Lichte das Kreuz der Sphärolithe geben.

Unsere nächste Aufgabe war nun, festzustellen, wie sich die der Harnsäure in chemischer und physiologischer Beziehung so nahe verwandten Purinbasen bei der gleichen Versuchsanordnung im Tierkörper verhielten. Bei der großen Rolle, welche diese Körper im menschlichen Organismus spielen, haben wir entsprechende Versuche mit diesen Körpern ebenfalls angestellt.

Wenn man nach E. Fischers Vorgang die Harnsäure als ein Purinderivat auffaßt, so ergibt sich die nahe Verwandtschaft dieser Körper aus der Gegenüberstellung der Konstitutionsformeln ohne weiteres.



Was den Übergang dieser nahe verwandten Purinkörper im tierischen Organismus ineinander angeht, so darf es als ex-

perimentell erwiesen gelten, daß das Hypoxanthin durch weitere Oxydation in Harnsäure übergeht, das Adenin in das der Harnsäure so nahe verwandte 6. Amino -- 2.8 Dioxypurin (Nicolaier⁶). Der Übergang der anderen Purinbasen in Harnsäure bezw. ineinander muß einstweilen noch als unbewiesen für den Tierkörper gelten, wenngleich es aus allgemeinen Gründen als wahrscheinlich gelten darf, daß auch sie zur Harnsäure (vielleicht über das Xanthin?) oxydiert werden.¹⁾

Auch in unserer Versuchsanordnung kommt die große Ähnlichkeit der Harnsäurewirkung mit der Wirkung der Nucleinbasen auf die Nieren zum Ausdruck.

II. Hypoxanthinversuche.

Das verwendete Hypoxanthin stellte ein schönes weißes Pulver dar und hatte die in den Lehrbüchern der physiologischen Chemie angegebenen Eigenschaften. Zum Teil verdanken wir es der Güte des Herrn Professor Verworn, zum anderen Teil bezogen wir es als absolut reines Präparat von Merck.

Von unseren Versuchen teilen wir nur folgenden mit, wobei wir auf die Wiedergabe der Mikrophotogramme verzichten, da sie den Xanthinbildern (Fig. 2a u. 2b, Taf. XV) sehr ähneln:

Einem kräftigen Kaninchen wird in die Ohrvene folgende Lösung langsam injiziert:

Hypoxanthin	0,5
Piperazin	1,0
Aq. dest. ad.	10,0.

Nach 30 Minuten wird das Tier durch Verbluten getötet. An den Organen finden sich keine makroskopischen Veränderungen. Auch die Nieren verhalten sich makroskopisch normal und lassen keine Einlagerungen erkennen.

Der in der Blase noch befindliche Urin gibt keine deutliche Murexidprobe; beim Eindampfen unter Zusatz von konz. Salpetersäure tritt nur eine Gelbfärbung auf, die bei Ammoniakzusatz dunkler — braungelb — wird.

¹⁾ Diese Hypothese ist inzwischen für das Guamin von E. Bendix und A. Schittenhelm experimentell bestätigt worden. Die Arbeit wird demnächst in der Zeitschr. f. physiol. Chemie veröffentlicht werden.

Die Nieren werden sofort in absolutem Alkohol gehärtet und in Celloidin eingebettet geschnitten. In diesen Dünn schnitten sieht man schon bei schwacher Vergrößerung in den gewundenen Harnkanälchen und namentlich in den Henleschen Schleifen Ablagerungen feinkörniger kristallinischer Massen. Bei stärkerer Vergrößerung ergibt sich, daß diese feinkörnigen Kristalle z. T. frei im Lumen der Kanälchen liegen und es ganz ausfüllen, ein Verhalten, das sich an quergetroffenen Harnkanälchen am besten beobachten läßt; zum Teil aber sieht man, daß diese Kriställchen im Zelleib der Nierenepithelien liegen und eine solche Zelle fast ganz ausfüllen. Solche Zellen entsprechen völlig in ihrem Aussehen den Uratzellen, wie überhaupt das ganze mikroskopische Bild der Hypoxanthinniere demjenigen der Uratniere sehr ähnlich sieht. Nur ein geringer Unterschied besteht, indem nämlich die frei im Lumen befindlichen Ablagerungen sowohl als auch die an Zellen gebundenen feinkörniger sind als die Harnsäureablagerungen und solche Gebilde, wie die großen Harnsäuresphärolithe gänzlich vermißt werden. Auch sind diese Ablagerungen im ganzen viel spärlicher als in der Harnsäureniere.

Bei Anwendung des polarisierten Lichtes sieht man, daß diese feinkörnigen Ablagerungen das Licht doppelt brechen, sowie bei stärkerer Vergrößerung, daß sie das Kreuz der Sphärolithe zeigen.

Auch in seinem Verhalten zum Zellkerne und gegenüber den einzelligen Tieren (Paramäcien und Colpidien) gilt das gleiche vom Hypoxanthin wie von der Harnsäure.

III. Xanthinversuche.

Es stand uns nur 0,3 g Xanthin zur Anstellung eines Versuches zu Gebote. Das Xanthin, welches Herr Professor Verworn uns aus der Sammlung des physiologischen Institutes freundlichst zur Verfügung stellte, war ein schönes kristallinisches, etwas gelblich gefärbtes Pulver.

Das Xanthin wurde durch Piperazinzusatz unter gelindem Erwärmern in Lösung gebracht und einem kräftigen Kaninchen in die Ohrvene injiziert. Nach 30 Minuten wird die linke

Niere exstirpiert und nach weiteren 30 Minuten das Tier getötet und auch die rechte Niere herausgenommen.

Beide Nieren boten keinerlei Unterschiede in ihrem Verhalten; makroskopisch ließen sich Veränderungen nicht nachweisen; besonders sei erwähnt, daß makroskopische Einlagerungen vermißt wurden.

Mit einigen Tropfen des in der Blase befindlichen Urins ließ sich keine deutliche Murexidprobe erzielen; dieselbe fiel genau so aus wie bei den Hypoxanthinversuchen.

Bezüglich der mikroskopischen Veränderungen glauben wir uns unter Hinweis auf das beigegebene Mikrophotogramm (Fig. 2a und 2b, Taf. XV) kurz fassen zu können. Es finden sich hier nämlich ähnliche Veränderungen wie in den Hypoxanthin versuchen, so daß also die Xanthin- und Hypoxanthinniere morphologisch kaum zu unterscheiden sind. Auf Grund dieser morphologischen Übereinstimmung Schlußfolgerungen auf die chemische Natur der Ablagerungen zu ziehen — so naheliegend es auf den ersten Blick erscheinen mag — darauf verzichten wir.

Die nach intravenöser Xanthineinverleibung auftretenden kristallinischen Ablagerungen in den secernierenden Teilen des Nierenparenchyms finden sich ebenfalls in den gewundenen Harnkanälchen, den Henleschen Schleifen und den Sammelröhren, z. T. frei, z. T. an die Epithelien gebunden; sie sind doppelbrechend und geben das Kreuz der Sphärolithe.

IV. Adeninversuche.

Minkowski⁷ hatte nach Verfütterung und subkutaner Adenindarreichung in den Nieren von Hunden harnsäureähnliche Ablagerungen festgestellt, ein Befund, der auch von Schittenhelm⁸ für Kaninchen bestätigt wurde. Nicolaier⁶ hat an Rattennieren diese Ablagerungen näher studiert und ihre wahre chemische Natur als 6. Amino-2.8. Dioxypurin festgestellt.

Wir haben nun Kaninchen das Adenin in genau der gleichen Weise beigebracht, wie die Harnsäure und die anderen eben erwähnten Purinbasen, um die Wirkung dieser Substanzen auf die Kaninchenniere miteinander vergleichen zu können. Das Adenin hat Herr Privatdozent Dr. Schittenhelm über das

Pikrat aus Organen rein dargestellt; das Präparat war ein homogenes, fast rein weißes Pulver, welches die dem Adenin zugeschriebenen Eigenschaften zeigte.

Einem großen Kaninchen, dem die linke Niere früher exstirpiert war, wurde 0,5 g in Piperazin gelösten Adenins in die Ohrvene injiziert und nach einer halben Stunde wurde das Tier getötet und die rechte Niere herausgenommen. Die Niere zeigte zu unserer Überraschung weder makroskopisch noch auch mikroskopisch irgendwelche Abweichungen von der normalen Kaninchenniere. Auch der Harn gab weder eine deutliche Murexidprobe, noch enthielt er kristallinische Gebilde.

Auf Grund unserer Erfahrungen bei den Harnsäureversuchen vermuteten wir daher, daß der Zeitpunkt vielleicht nicht richtig gewählt sei, in dem wir die Niere exstirpiert hatten. Der folgende Versuch bestätigte die Richtigkeit unserer Annahme.

Einem großen Kaninchen wurde 0,5 g in Piperazin gelösten Adenins in die Ohrvene gespritzt, nach einer Stunde sodann die linke Niere exstirpiert. Dieselbe erwies sich wieder völlig frei von krystallinischen Ablagerungen. Sodann wurde dem Kaninchen alle Stunden die Blase ausgedrückt und der Urin auf kristallinische Gebilde untersucht, die etwa den von Nicolaier im Rattenurin gefundenen Gebilden ähnlich waren.

Fünf Stunden nach der Injektion fanden sich tatsächlich kleinere und größere kugelige, kristallinische, gelb gefärbte Gebilde in dem aus der Blase ausgedrückten Urin, die im polarisierten Lichte das Interferenzkreuz der Sphärolithe erkennen ließen; gleichzeitig trat die Murexidprobe im Urin auf.

Darauf wurde das Tier sogleich getötet und die rechte Niere herausgenommen und wie die früheren Nieren in absoluten Alkohol gebracht und in Celloidin eingebettet geschnitten. In diesen Dünnschnitten (Fig. 3a u. 3b, Taf. XV) finden sich, hauptsächlich im Rindengebiete der Niere, einzelne gewundene Harnkanälchen fast völlig angefüllt mit den schon im Urin gefundenen, sehr regelmäßigen kugeligen, gelblichen Kristallen, welche zum Teil größer als die Epithelien der Harnkanälchen, zum Teil auch kleiner waren. Daneben auch finden sich kleinere Kristallkörnchen, welche ebenso wie die größeren

Gebilde das Licht doppelt brechen. An den größeren Sphärolithen sieht man im polarisierten Lichte das schwarze Interferenzkreuz sehr schön. Das Epithel solcher Harnkanälchen ist vielfach von der Membrana propria losgelöst und liegt frei im Lumen der Harnkanälchen zwischen den Sphärolithen. In anderen sphärolithenhaltigen Harnkanälchen ist die normale Aufeinanderfolge der Epithelen gestört, die Epithelschicht ist in Unordnung gekommen; die Kerne tingieren sich hier vielfach schlecht mit alkoholischen Lösungen von Anilinfarben. Den Uratzellen gleichende Gebilde, d. h. also an Zellen gebundene Sphärolithe, haben sich nicht auffinden lassen.

Daß die Kristalle aus 6. Amino 2.8. Dioxypurin bestehen, ergab die von Herrn Dr. Schittenhelm ausgeführte Analyse des gesammelten Urins. Die nach Ludwig-Salkowski vermittelst ammoniakalischer Höllensteinlösung ausgefüllten Purinkörper wurden durch Schwefelkalium zerlegt. Es ließ sich ein krystallinischer Körper daraus gewinnen, der in HCl löslich war und ausgesprochen die murexidähnliche Probe gab. Weitere chemische Untersuchungen waren wegen der geringen Menge des Untersuchungsmateriales nicht möglich. Doch dürfte hieraus mit Sicherheit hervorgehen, daß es sich um den von Nicolaier in der Rattenniere gefundenen Körper handelt.

Aus den angeführten Versuchen ergibt sich also, daß nach intravenöser Einführung von Adenin in der Kaninchenniere Sphärolithe abgelagert werden, welche aus 6. Amino 2.8. Dioxypurin bestehen. Die Zeit, in der es nach der Injektion zur Bildung dieser Ablagerungen kommt, ist eine erheblich längere als bei den anderen darauf untersuchten Purinbasen. Vergiftungserscheinungen haben wir trotz Anwendung dieser verhältnismäßig großen Adenindosen an den Kaninchen nicht beobachtet.

V. Guaninversuche.

Diese Versuche gewinnen ein hervorragendes Interesse, weil die Zellen der Niere dabei ein Verhalten zeigen, wie es unseres Wissens überhaupt noch nicht beobachtet ist.

Das zu unseren Versuchen benutzte Guanin haben wir von Merck bezogen. Die Fabrik hat die Versicherung abge-

geben, daß das Präparat chemisch rein sei, was sich durch von uns selbst angestellte Versuche bestätigen ließ.

Eine gewisse Schwierigkeit bei den Versuchen bestand darin, daß sich kein Lösungsmittel des Guanins zu Injektionszwecken finden ließ. Wir vertrieben daher das Guanin im Achatmörser mit physiologischer Kochsalzlösung zu einer so feinen Emulsion, daß es gelang, dieselbe vermittelst einer Pravazschen Spritze in die Ohrvene der Kaninchen zu injizieren. Die Versuchstiere vertrugen die Einspritzungen recht gut; nur wenige gingen an Embolien zugrunde.

Um nicht weitläufig zu sein, führen wir auch hier aus unseren Versuchsprotokollen nur eins an, auf das sich die beigegebenen Mikrophotogramme beziehen. Dabei bemerken wir, daß wir betreffs der Zeitdauer zwischen Einspritzung des Guanins und Tötung des Tieres mannigfach variierten.

Ein großes Kaninchen erhält 0,5 g Guaninpulver in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt in die Ohrvene injiziert und wird drei Viertel Stunden später getötet. Die Nieren lassen keine makroskopischen Veränderungen erkennen. Sie werden in absolutem Alkohol gehärtet und in Celloidin eingebettet geschnitten. An diesen Dünnschnitten sieht man schon bei schwacher Vergrößerung glänzende, stark lichtbrechende Körperchen in großer Zahl in jedem Gesichtsfeld. Diese stark lichtbrechenden Körperchen erweisen sich bei starker Vergrößerung z. T. als Nierenepithelien, welche in ihrem Inneren kleine kristallinische Gebilde einschließen, z. T. auch als frei im Gewebe liegende Kristälchen. Stellenweise sind diese Kriställchen auch in die Gefäßwände eingelagert. Bei der Betrachtung mit Olimmersion ergibt sich, daß diese stark lichtbrechende Substanz sehr häufig dem Zellkern anzugehören scheint und in denselben eingelagert ist. Diese kleinen kristallinischen Gebilde sind, wie die Untersuchung im polarisierten Lichte ergibt, fast sämtlich Sphärolithen, indem sie das charakteristische Interferenzkreuz bei starker Vergrößerung deutlich erkennen lassen. Die beigegebenen Mikrophotogramme (Fig. 4a u. 4b, Taf. XV) illustrieren das Gesagte ohne weitere Erklärung sehr gut. Nur ein Punkt möge zur näheren Erklärung der Figur V hervorgehoben werden.

Dieselbe ist in nicht polarisiertem Lichte bei einer 1500 bis 1800 fachen Vergrößerung dargestellt. Es mag auf den ersten Blick auffallen, daß man den Guanineinschluß in dem in der Mitte des Gesichtsfeldes befindlichen, scharf eingestellten Kerne als hellen Punkt sieht. Es erklärt sich dies offenbar dadurch, daß bei dieser starken Vergrößerung der Guaninkristall wie eine Linse wirkt und je nach der höheren oder tieferen Tubuseinstellung als größerer oder kleinerer heller Fleck in dem Kerne sichtbar wird.

Die Guaninniere unterscheidet sich also ganz wesentlich von den anderen Purinkörpernieren. Hier sieht man nirgends das Lumen einzelner Harnkanälchen angefüllt mit den verhältnismäßig großen Sphärolithen; vielmehr ist hier die Verteilung der kleinen Kristalle über das ganze Nierengewebe eine viel gleichmäßige. Das Epithel der Kanälchen scheint auch nirgends geschädigt zu sein.

Das merkwürdige Ergebnis unserer Guaninversuche zu deuten, ist äußerst schwierig. Zunächst ist zu betonen, daß wir ebensowenig wie bei den Xanthin- und Hypoxanthinversuchen in der Lage sind, etwas Genaueres über die chemische Natur der kristallinischen Ablagerungen in der Niere auszusagen. Damit fällt auch die Möglichkeit weg, sich eine genauere Vorstellung davon zu machen, wie das scheinbar doch völlig unlösliche Guanin ohne die Zellen zu zerstören in sie eindringt und hier sich mit Vorliebe gerade im Kerne ablagert.

An der Unlöslichkeit des Guanins liegt es wohl auch, daß es die einzelligen Tiere — Paramäcien und Colpidien — unbeeinflußt läßt. Das ungelöste Guanin wird von diesen einzelligen Tieren nicht aufgenommen.

VI. Versuche mit anderen feinkörnigen Substanzen.

Den Guaninnieren ähnliche Bilder gelingt es jedenfalls nicht durch Injektion anderer unlöslicher feinkörniger Pulver zu erzeugen. Wir haben feinkörnige Metallsalze (Zinnober, kohlensaures Blei) in genau der gleichen Weise in die Blutbahn von Kaninchen eingebracht, ohne daß wir — in Übereinstimmung mit früheren Untersuchern — in den Nieren, die ebenfalls eine halbe bis eine Stunde nach der Injektion heraus-

genommen und untersucht wurden, irgendwelche Ablagerungen feststellen konnten (vgl. Recklinghausen, Deutsche Chirurgie Bd. I, S. 170).

Die Wirkung der Purinkörper muß also wohl wesentlich durch ihre chemische Natur bedingt sein.

VII. Versuche mit heterogenen Purinkörpern.

Aber auch hier zeigt sich wieder eine Bestätigung des Satzes, daß chemisch scheinbar nahe verwandte Körper in ihrer Wirkung auf den Organismus wesentliche Differenzen aufweisen:

Denn die dem tierischen Organismus heterogenen Purinkörper, die Methylsubstitutionsprodukte des Xanthins, verhalten sich bei intravenöser Einverleibung ganz anders als die sub I bis V besprochenen Purinkörper. Bei der Untersuchung des Trimethylxanthins (Coffein), das ähnlich wie das Guanin den Kaninchen ebenfalls als Emulsion in physiologischer Kochsalzlösung intravenös beigebracht wurde, fanden sich keinerlei Ablagerungen irgendwelcher Art in den Nieren, desgleichen nicht nach intravenöser Injektion des leicht löslichen Theobrominum natrio-salicylicum (Dimethylxanthin).

Diese dem tierischen Organismus heterogenen Purinkörper werden also nicht aus dem Blute in kristallinischer Form in den Nieren ausgeschieden. Dagegen ist allen im Körper vorkommenden Purinbasen das gemeinsam, daß sie, so bald sie einmal in die Zirkulation gekommen sind, sehr schnell in den Nieren kristallinisch zur Ausscheidung gelangen. Durch unsere morphologischen Untersuchungen ist, in gleicher Weise wie durch die Arbeiten von Nicolaier⁶, der physiologisch - chemischen Forschung der Weg gewiesen, auf dem sie auch weiterhin mit Erfolg an die Erforschung der bisher noch nicht sicher bekannten Umwandlungsprodukte der Purinbasen im Tierkörper herangehen kann. Der eine von uns (Bendix) ist in Gemeinschaft mit Schittenhelm mit derartigen Untersuchungen beschäftigt.

Literatur.

1. W. Ebstein und A. Nicolaier: Über die Ausscheidung der Harnsäure durch die Nieren. Dieses Archiv 1896, Bd. 143, S. 337.

2. Spiegelberg: Über den Harnsäureinfarkt der Neugeborenen. Archiv für experimentelle Pharmakologie und Pathologie. Bd. 41, S. 428, 1898.
3. Aschoff: Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft. Bd. II, S. 433, Berlin 1900.
4. Schoppe: Die Harnkugelchen bei Wirbellosen und Wirbeltieren. I.-D. Göttingen 1897.
5. E. Béndix: Wirkt die Harnsäure antiseptisch? Zeitschrift für klin. Med. Bd. 44, Heft 1 und 2.
6. A. Nicolaier: Über die Umwandlung des Adenins im tierischen Organismus. Zeitschrift für klin. Med. Bd. 45 H. 5 u. 6, sowie vorher Verhdl. der Ges. f. innere Medizin 1902 und Zentralblatt f. d. med. Wissenschaften 1902 Nr. 9.
7. O. Minkowski: Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Harnsäure bei Säugetieren. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 41, S. 375.
8. A. Schittenhelm: Das Verhalten von Adenin und Guanin im tierischen Organismus. Arch. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 47, S. 432.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XV.

- Fig. 1. Harnsäureniere. Schwache Vergrößerung. Okular III. Objektiv 6. (Winkel)
 a) bei gewöhnlichem, b) bei polarisiertem Lichte.
- Fig. 2. Xanthinniere. Mittelstarke Vergrößerung. Okular III. Objektiv VIII (Winkel)
 a) bei gewöhnlichem, b) bei polarisiertem Lichte.
- Fig. 3. Adeninniere. Starke Vergrößerung. Okular III. Objektiv XI a. (Winkel)
 a) bei polarisiertem, b) bei gewöhnlichem Lichte.
- Fig. 4. Guaninniere. Starke Vergrößerung. Okular IV. Objektiv D (Zeiß)
 a) bei gewöhnlichem, b) bei polarisiertem Lichte.
 Die beiden hellen Flecke bedeuten Fehler in der Platte.
- Fig. 5. Guaninniere. Vergrößerung 1500—1800fach in gewöhnlichem Lichte. Okular IV. Objektiv: Apochromat 3 mm.

Bezüglich der genaueren Erklärung wird auf den Text verwiesen. Die Präparate selbst wurden in der Sitzung der Göttinger Medizin. Gesellschaft vom 2. Juni 1904 (vergl. Deutsche med. Wochenschrift No. 43) demonstriert.

