

## XV.

**Zur pathologischen Anatomie der Gicht.**

(Aus dem Pathologischen Institut zu Berlin.)

Von

Dr. med. Fritz Rosenbach,

Assistenten am Institut.

(Hierzu Taf. IX.)

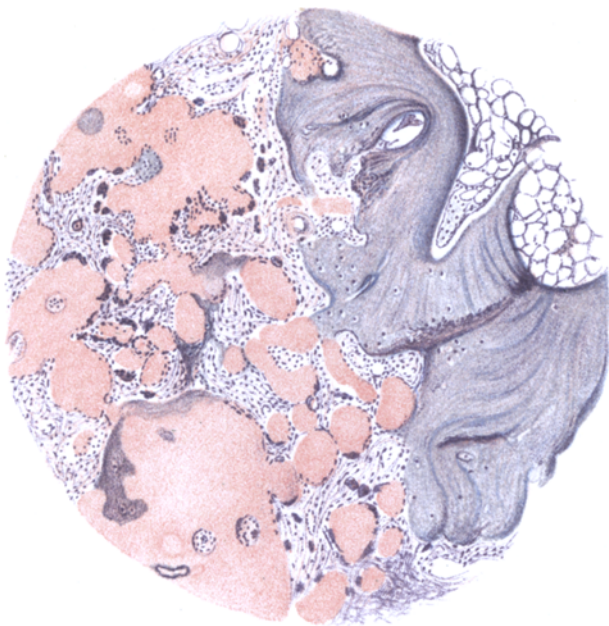
Seit den ersten mikroskopischen Untersuchungen Garrods sind die pathologisch-anatomischen Erscheinungen, welche wir bei der Gicht in den verschiedenen Organen finden, ein lebhaft umstrittenes Gebiet.

Garrod wies zuerst die Ablagerung der Urate nach und erklärte dieselbe durch Übersättigung des Blutes mit harnsauren Salzen bei Abnahme der Blutalkalescenz. Die Veränderungen, welche die Gewebe an den Kristallisationen erleiden, sind für ihn sekundärer Natur und Folge der Reizwirkung.

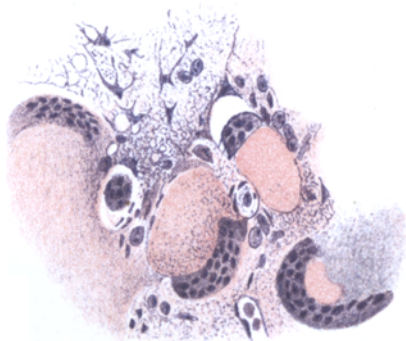
Im gewissen Gegensatz hierzu stehen die Anfang der achtziger Jahre gemachten Beobachtungen Ebsteins, der uns durch eingehende Untersuchungen an Leichenmaterial und durch das Tierexperiment einen tieferen Einblick in dieses Gebiet verschafft hat. Für ihn bilden neben den Kristallablagerungen die pathologischen Veränderungen des Gewebes das Hauptinteresse. Er konnte nämlich nachweisen, daß stets an der Stelle der aufgelösten Urate völlige Nekrose des Gewebes statt hat und daß sehr oft die nekrotischen Partien eine größere Ausdehnung hatten als die Kristallherde. Kristallisation ohne nekrotisierende Vorgänge sah Ebstein nicht. So kam er zu der Annahme, daß die Urate als neutrale Salze in gelöstem Zustande zuerst die Nekrose des Gewebes verursachen müßten, um sich dann im Gebiete der Nekrose, wo Ebstein eine Säurebildung annimmt, in das saure Salz umzuwandeln und als solches auszukristallisieren. Ihm ist also die Gewebsläsion das Primäre und Wichtige, während die Kristallisation als etwas Sekundäres zu betrachten ist.

Die Ebsteinsche Anschauung ist bis vor einigen Jahren die vorherrschende gewesen; in neuerer Zeit jedoch haben sich

*Fig. 1.*



*Fig. 2.*



*Fig. 3.*



*Lisbeth Krause fec.*

*L. J. Thomas, lith. Inst., Berlin S. 53.*

Beobachtungen gemehrt, welche gegen die Ebsteinsche Theorie Einwände erheben lassen. So haben Forscher wie Likatscheff, Riehl, Freudweiler, His, Aschoff, Mordhorst u. a. nachgewiesen, daß auch im gesunden Gewebe eine Auskrystallisation stattfinden kann. Ebenso wird bestritten, daß die Nekrosen meistens eine größere Ausdehnung annehmen, als die Kristallisation. Schreiber und Zaudy haben daraufhin von neuem die Untersuchungen Ebsteins nachgeprüft und seine Resultate vollkommen bestätigt. Nach ihrer Ansicht ist die Kristallbildung im gesunden Gewebe als agonal oder postmortal zu betrachten. Eine Arbeit Benneckes spricht sich ebenfalls für die primäre Nekrosebildung nachdrücklich aus. Bennecke bemerkte wohl Kristalle in dem die Kristallherde umgebenden Granulationsgewebe, glaubt aber, daß letzteres erst sekundär zwischen die Kristalle hineingewachsen sei.

Aschoff sah in kleinen Venen Kristalle, die umgeben waren von abgestorbenen Leukocyten und zusammengebackenen roten Blutkörperchen ohne richtige Thrombusbildung, und glaubt, daß bei Verlangsamung des Blutstromes bei oder kurz nach Auskrystallisation der Urate Nekrose der umgebenden Elemente eintritt. Ob die Nekrosen durch Osmose oder aber spezifisch giftige Wirkung von den Kristallen aus zustande kommen, läßt Aschoff unentschieden. Eine primäre Nekrose der Blutelemente mußte bei dem noch immer vorhanden zu denkenden Blutstromen ausgeschlossen werden.

Es fehlt nun auch nicht an Forschern, die von der Beziehung der harnsauren Salze zu den nekrotischen Vorgängen im Gewebe nichts wissen wollen. So hat z. B. Likatscheff zahlreiche Gewebse Nekrosen ohne Kristalle neben Kristallen im gesunden Gewebe gefunden, und er wirft die Frage auf, ob man nicht beide Vorgänge koordiniert auf eine andere schädliche Ursache zurückführen könne, welche als Produkt irgendwelcher schädlicher Stoffwechselvorgänge zu denken sei. In diesem Sinne sind denn auch mehrfach Hypothesen aufgestellt worden, und man hat die verschiedenen Abbauprodukte des Eiweißes, Toxine aller Art, dafür verantwortlich gemacht. Für die Unschädlichkeit der Harnsäure dem Gewebe gegenüber tritt außerdem eine Anzahl von Klinikern und physiologischen

Chemikern ein. Direkte Versuche von Aschoff und Schreiber, die lebenswarme oder erkaltete Leberstückchen in warme gesättigte Lösung von harnsaurem Natron einbrachten und Injektionen von harnsaurem Natron in abgeschnürte Muskeln machten, haben kein entscheidendes Resultat ergeben.

Minkowski hat in seiner 1903 erschienenen zusammenfassenden Arbeit über die Gicht sogar die Gewebnekrose in Zweifel gezogen und die Vermutung ausgesprochen, daß diese strukturlosen Herde Kunstprodukte der Einbettung oder Einschlußmassen aus den gelösten Kristallen seien.

Außer den erwähnten pathologischen Gichtveränderungen sind von besonderem Interesse die Beobachtungen, die sich auf sogenannte Heilungsvorgänge an den Uratherden beziehen. So hat Riehl zuerst an Tophi nachgewiesen, daß bei älteren Gichtfällen um die Kristallhaufen fast stets eine Entwicklung eines kräftigen Granulationsgewebes statthat, in dem sehr häufig große Haufen von Riesenzellen zu finden sind, die sich an die Kristalle anlagern, dieselben mit Protoplasmafortsätzen umklammern und in sich aufnehmen. Riehl glaubt, daß die klinisch oft beobachtete Verkleinerung der Tophi durch die phagocytische Eigenschaft dieser Fremdkörperriesenzellen eine Erklärung findet. Diese Beobachtungen wurden von His, Freudweiler, Rindfleisch u. a. bestätigt.

Aschoff beobachtete die gleichen Vorgänge auch bei der Nierengicht und am Knorpel. Litten bestätigte letzthin an einem Fall von Gichtschrumpfniere mit Amyloid das Vorkommen von Riesenzellen in den Nieren um die harnsauren Ablagerungen herum und konnte zugleich die Entstehung der Riesenzellen aus dem Epithel der Harnkanälchen nachweisen.

Ich bin nun in der Lage, an zwei in dem letzten Jahr in unserem Institut zur Sektion gekommenen Gichtfällen die zuletzt erwähnten Beobachtungen zu bestätigen und damit zugleich einen Beitrag zu der oben erwähnten Streitfrage über die Bedeutung der Nekrose zu liefern.

Die beiden Sektionsfälle boten ferner Gelegenheit, auch Knochenveränderungen bei Gicht zu studieren ähnlich den für die anderen Organe beschriebenen, denen bisher in der Literatur noch keine größere Beachtung geschenkt ist.

Der schwerste Fall betraf einen 63 Jahre alten Amtsgerichtsrat, dessen Vater bereits an Gicht gelitten hatte, und bei dem die gichtischen Erscheinungen im 30. Lebensjahre aufgetreten waren. Nach Intervallen von 2—3 Jahren traten die Recidive auf, nach 15 Jahren des Leidens wurden zahlreiche Tophi entdeckt, die in den letzten 4 Jahren häufig ulcerierten. Patient ist starker Potator. — Die Urinmenge stieg während der klinischen Beobachtung, im übrigen zeigte der Urin jedoch keine pathologischen Veränderungen. In der letzten Zeit bekam der Patient übelriechenden Auswurf, Schmerzen am Hals und Schluckbeschwerden, die durch eine bei der Sektion gefundene Pharynxphlegmone ihre Erklärung fanden. Patient suchte die Charité am 11. Dezember 1903 wegen eines besonderen starken Gichtanfalles auf. Er kam am 2. Februar 1904 zur Sektion. Das Sektionsprotokoll sei hier gekürzt wiedergegeben.

Mäßig genährter älterer Mann. Knie-, Fuß- und Fingergelenke stark verdickt und deformiert. An den Ohren, den Händen, besonders an den Fingergelenken und Kniegelenken zahlreiche kleine erbsengroße und walnußgroße Tophi. Die Gelenkflächen der Fuß- und Kniegelenke sind sämtlich mit einer ununterbrochen kreidigen Schicht überzogen, die fast 1 mm weit in den Knorpel hineinragt. An mehreren der Gelenke sieht man besonders in der Randzone der Gelenke mehrere bis erbsengroße kreidige Partien in den Knochen hineinragen. Zum Teil sind an diesen Stellen zwischen den kreidigen Massen noch deutlich Knochenbälkchen zu sehen, zum Teil fehlen dieselben, und man hat nach Entfernung einer Tophusmasse eine kleine Knochenhöhle vor sich. Das paraartikuläre Gewebe, besonders die Sehnen sind von weißen Streifen und Pünktchen durchsetzt. Beide vorderen Großzehengelenke sind ankylotisch. Um die noch eben sichtbare Gelenklinie herum sieht man das Knochengewebe durchsetzt von weißen kreidigen Massen, innerhalb derer die Knochenstruktur zum Teil nicht mehr zu sehen ist. An den Rändern der Gelenkflächen sieht man leistenartig vorspringende ungleichmäßige Knochenwucherungen.

Beim Abnehmen des Sternums gerät man am Jugulum auf eine eitrig jauchige Partie, die sich auf der rechten Halsseite zwischen den Muskeln bis über die Apertur des Kehlkopfes hinauf erstreckt. Kehlkopfeingang und Speiseröhrenschleimhaut sind geschwollen. Beim Öffnen der Trachea sieht man zwischen Trachea und Oesophagus vom oberen Teil des Kehlkopfes abwärts eine phlegmonöse Eiterung des Gewebes, welche die Oesophagusschleimhaut von der Unterlage abgehoben hat. Trachealschleimhaut gerötet und mit stinkendem eitrigem Schleim bedeckt. Etwa 3 cm unterhalb der Cartilago cricoidea befindet sich an der hinteren Tracheaschleimhaut eine etwa 1 cm lange und 3 mm breite tiefe geschwürige Stelle, an der besonders viel eitrigem Schleim sich befindet und die scheinbar mit der phlegmonösen Partie in Verbindung steht. Unterhalb dieser Stelle ist die Trachea etwa 2 1/2 cm in die Länge nekrotisch von grünlich schmutziger Farbe. In der rechten Morgagnischen Tasche sieht man einen kleinerbsengroßen weichen gestielten graurötlichen Polypen.

Beide Lungen zeigen in den Unterlappen *circumscripte* luftleere, prominierende Partien von dunkelgrauroter Farbe. An den Unterlappen sind beide Pleuren mit dicken fibrösen Schwarten und feineren fibrinösen Auflagerungen versehen.

Herz größer als die Faust. Beide Ventrikel erweitert, der linke Ventrikel wenig hypertrophisch. Die Muskulatur von gelbbraunlicher Farbe. Die Klappensegel sind verdickt, die Aorta zeigt atheromatöse Veränderungen.

Milz 15,83, Kapsel verdickt. Pulpa weich von braunrötlicher Farbe.

Um beide Nieren eine sehr starke Fettkapsel. Die Nieren selbst sehr klein. Oberfläche fein- und grobhöckerig, von graurötlicher Farbe. Auf der Oberfläche größere und kleinere Cysten mit teilweise klarem Inhalt, teilweise enthalten sie eine gelblichweiße etwas bröcklige Masse. Einzelne von den gelblichen Höckern enthalten kreideweiße Stippchen. Nierenrinde teilweise 1—2 mm breit, das ganze Parenchym bis  $1\frac{1}{2}$  cm dick. Auf dem Durchschnitt sieht man in der Marksubstanz zahlreiche weiße Punkte und kleine Striche. Letztere verlaufen in der Richtung der geraden Harnkanälchen. Im Nierenbecken geringe Spuren etwas trüben Urins, Schleimhaut etwas gerötet.

Harnblase erweitert, Schleimhaut sehr blaß.

Die anderen Organe zeigten keine pathologischen Veränderungen.

Diagnose: Nieren- und Gelenkgicht. Schrumpfnieren. Paraösophageale Phlegmone mit Durchbruch in die Trachea. Tracheitis purulenta. Aspirationspneumonie. Pleuritis fibrinosa und fibrosa. Kehlkopfpolyp. Hypertrophie und Dilatation des Herzens mit fettiger Entartung der Muskulatur.

Die zweite Sektion betraf einen 50 Jahre alten Maler, der ebenfalls längere Zeit in der Charité beobachtet worden ist. Die mir freundlichst zur Einsicht gegebene Krankengeschichte gab anamnestisch zu erkennen, daß der Vater schon ein Gelenkleiden gehabt hat. Der Patient selbst bekam mit 35 Jahren den ersten Gichtanfall in der rechten großen Zehe. Die Anfälle wiederholten sich in Zeiträumen von 6 Wochen bis zu einem Jahr. Es wurden nacheinander die verschiedenen Gelenke befallen. Der Mann hat angeblich täglich 5 Glas Bier getrunken. Am Urin wurde auch hier keine pathologische Veränderung konstatiert. Klinisch wurden kurz vor dem Tode Mundblutungen beobachtet, die auf eine allgemeine hämorrhagische Diathese bezogen wurden.

Sektionsprotokoll lautet: Ziemlich großer Mann. Über dem Kreuzbein ein pflaumenkerngroßer Decubitus mit gereinigter Geschwürswunde. Rechtes Kniegelenk unförmig verdickt, weniger die Handgelenke. Zahnfleisch mit schmierigem Blut bedeckt, aber ohne Bleisaum.

Herz größer als die Faust. Aorta hat nur zwei Klappen, indem die hintere und vordere verwachsen sind. Auf dem Grunde des aneurys-

matisch erweiterten Sinus Valsalvae findet sich eine Leiste der alten Teilung entsprechend. Muskulatur braunrot. Papillarmuskeln dick, kurz.

Lungen emphysematös in den Unterlappen. Bronchien erweitert, mit bräunlichem stinkenden Schleim bedeckt.

Zungenrund ziemlich glatt.

Milz sehr weich, faulig. Gefäßdurchschnitte hart.

Linke Niere. Kapsel leicht abziehbar. Oberfläche granuliert. Aus einer am unteren Pol gelegenen haselnußgroßen Höhle entleert sich bräunliche klare Flüssigkeit. Man sieht von der graurötlichen, etwas gelb gefleckten Rinde nur einen schmalen zackigen Saum. Die Markkegel sind über und über durchsetzt von kreidig glänzenden Flecken. Auch an der Oberfläche sieht man hier und da ganz feine punktförmige weiße Stippchen. Die Markkegelspitzen sind abgeflacht und mit einer weißgelben Masse inkrustiert.

Die rechte Niere zeigt die gleichen Veränderungen wie die linke.

Harnblase dickwandig und klein. An der hinteren Wand eine haselnußgroße Tasche. Überall trabekelartige, auf der Höhe rötliche Erhebungen, zwischen denen die Schleimhaut grünlich gefärbt ist.

Bei der Eröffnung des Kniegelenkes läuft eine große Menge zäher, mit weichen schmierigen Flocken durchsetzter Flüssigkeit ab. Die Gelenkflächen der Kondylen und Patella sind reichlich mit kreideartigen weißen Massen bedeckt. Ebensolche Massen befinden sich in großer Menge in den das Kniegelenk umgebenden Partien. Auch die Bursa praepatellaris ist mit ähnlichen weißen Einlagerungen durchsetzt. Die Metatarsophalangealgelenke sind gleichfalls von weißen kreidigen Massen bedeckt. Bei Durchschnitten durch die Knochen sieht man die Knorpelgelenkflächen von einer ununterbrochenen weißen Schicht eingenommen, von der aus, besonders an den Gelenkrändern, erbsengroße und kleinere weiße Herde in den Knochen gehen. Innerhalb dieser Herde ist die Knochensubstanz zum Teil zerstört und man sieht dieselbe ersetzt durch weiße kreidige Massen. Die Knorpelfläche der Kondylen ist höckrig, zum Teil ist der Knorpel verschwunden, während an den Rändern neuer Knochen in geringer Menge gebildet ist.

Diagnose: Nieren- und Gelenkgicht. Schrumpfnieren. Bronchitis. Alte endokarditische Veränderungen an der Aortenklappe. Hämorrhagisch-eitrige Stomatitis. Cystitis.

Ich gehe nunmehr zur Betrachtung der mikroskopischen Bilder über.

Bei der Technik der Gichtpräparate, in welchen die Kristalle erhalten bleiben sollen, ist schon von Riehl und anderen betont worden und es muß immer von neuem gesagt werden: es dürfen die Präparate mit Wasser oder dünnen alkoholischen Flüssigkeiten nur ganz kurz in Berührung kommen, wenn man

nicht Gefahr laufen will, falsche Resultate zu bekommen. Gerade die feinen Kristallnadeln an den rundlichen Nekroseherden sind es, die sich zuerst da, wo die Kristalle dünner ausgestreut sind, d. h. an der Peripherie der Herde, lösen. Die Gewebstücke wurden sofort in absoluten Alkohol eingelegt und eingebettet. Die Schnitte löste ich in Xylol, brachte sie dann in Alkohol und färbte sie mit einer möglichst konzentriert alkoholischen Lösung von Bismarckbraun. Kontrollschnitte wurden in warmes Wasser oder Lysidinlösung zum Lösen der Kristalle gebracht und dann beliebig mit Hämatoxylin oder van Gieson oder anderen Farben gefärbt. Zur Erkennung der Harnsäure wurde die Murexidprobe angewandt.

Ich gehe zunächst an die Beschreibung der Nierenschnitte des 1. Falles. Die Diagnose der Schrumpfnieren wurde mikroskopisch in vollem Maße bestätigt. Im Bereich der schön ausgebildeten Granula finden wir in der Rinde weit ausgedehnte gewundene Harnkanälchen mit zum Teil noch gut erhaltenem, zum Teil nekrotischem Epithel. Die Glomeruli sind innerhalb der Granula gut erhalten. In der Rinde sieht man kleinere und größere Cysten ausgekleidet mit kubischem Epithel, in manchen von ihnen befinden sich Haufen abgestoßener Epithelzellen. An einer kleineren Serie von Präparaten konnte ich eine größere cystische Erweiterung beobachten, in die hinein fibröse, aus dem interstitiellen Gewebe herstammende Bäumchen ragten, die mit kubischem Epithel bekleidet waren. Das Ganze stellte offenbar eine adenomatöse Wucherung der Harnkanälchen vor, wie sie als kongenitale Bildung öfters zur Beobachtung kommt und von einigen Forschern mit der kongenitalen Cystenbildung in Beziehung gebracht worden ist. Die Schrumpferde zeigen zellige Infiltration und fertiges Bindegewebe. In ihnen sind die vielfach hyalin degenerierten, mit dicker, fibröser Kapsel versehenen und nahe aneinander gerückten Glomeruli eingelagert. Abgesehen von ein paar kleinen Kalkablagerungen in dem erwähnten Adenom und ein paar kleinen interstitiellen harnsauren Kristallherden fehlten sonst Ablagerungen in der Rinde vollständig. Stellenweise waren die Harnkanälchen durch hyaline Zylinder angefüllt. Amyloide Degeneration, wie sie Litten uns mitgeteilt hat, wurde nicht vorgefunden. Außer-



ordentlich reichlich sind dagegen die gichtischen Veränderungen, die sich in der Marksubstanz befinden. Das interstitielle Gewebe der Markkegel ist sehr verbreitert und zellarm. Die Harnkanälchen sind meist eng, atrophisch, viele sind untergegangen. Die Uratherde liegen, soweit sich das noch beurteilen ließ, im interstitiellen Gewebe am häufigsten, weniger zahlreich fand ich sie in den atrophischen ausgedehnten Harnkanälchen und in Gefäßen.

Es sind nun die Uratherde zweierlei Art. Die einen sind meist rundlich oder oval, wie sie Ebstein in seinen Abbildungen uns vorgeführt hat; die Kristalle sind sehr klein, zart, nadelförmig und liegen in großen Haufen zusammen. Um sie herum sieht man meist kleinzellige Infiltration und Bildung feiner Bindegewebsfasern. Hier und da sieht man Riesenzellen in der Nähe der Kristalle liegen. Bei Auflösung der Kristalle zeigt sich eine feinkörnige, heller gefärbte nekrotische Masse, in der vereinzelt Lymphocyten und auch zuweilen Bindegewebskerne zu finden sind. Anders verhält sich dagegen die zweite Kategorie von Kristallherden, die aus groben, großen, rhombischen Kristallen bestehen, die ganz verschieden an Größe einmal im interstitiellen Gewebe gelegen sind, dann wieder die Harnkanälchen ausfüllen, deren Wand öfters durchstechen und noch weit in das Nachbargewebe hinein sich verfolgen lassen. Vielfach haben diese Kristalle das Gewebe auseinandergedrängt, und man sieht nach Auflösung der Kristalle, die langsamer vor sich geht als die der erst beschriebenen Kristallherde, weite Gewebslücken. Die Ränder des umgebenden Nierengewebes sind durch Bindegewebe eingesäumt; hier und da sieht man kleine lymphocytäre Ansammlungen. Von wirklicher Nekrose des Gewebes ist weniger oder nichts zu sehen. Da wo sich bei den großen Kristallen nach Auflösung derselben Nekrose zeigte, schloß dieselbe sich in der Form genau der Kristallform an. Viele der großen Kristalle lagen einzeln oder in Büscheln in ganz gesundem Gewebe. Direkt an den großen Kristallen aber sieht man nun die schönsten Riesenzellen in großer Zahl mit 20 oder noch mehr Kernen versehen. Der Zelleib hat sich an die Kristalle fest angesaugt, umgibt dieselben oft ganz und sendet lange pseudopodienartige Fortsätze den Kristallen entlang

aus. In vielen dieser „Urophagen“, wie sie Litten genannt hat, sah ich die bekannten Uratfragmente in ansehnlicher Größe und Menge. Dabei war die Färbbarkeit der Zellkerne unvermindert. Die Form der Kerne war nicht überall gleich, die einen hatten deutliche bläschenförmige Kerne, die den Kernen der Harnepithelien an Größe und Gestalt gleichkamen. Auch ich konnte wie Litten den Übergang von Epithel in die Riesenzelle an einigen Präparaten direkt beobachten, andererseits aber sah ich oft Riesenzellen mit deutlich länglichen, schlanken Kernen, die ihrer Form nach nur dem Bindegewebe entstammen konnten. Mehrere der Riesenzellen lagen an einzelnen größeren Kristallen, die ihrerseits in ganz gesundes Gewebe eingebettet waren.

Der zweite Sektionsfall zeigte im großen und ganzen dieselben Verhältnisse wie der erste, nur waren die Ablagerungen der Kristalle in weit geringerem Maße vorhanden. Auch hier konnte ich stets kleine rundliche Nekroseherde mit feinen Nadeln und größere Kristallisationen mit und ohne Nekrose beobachten. Kristallfragmente innerhalb der Riesenzellen wurden hier nicht nachgewiesen. An zwei weiter untersuchten Gichtnieren sah ich ähnliche Veränderungen.

Es fragt sich nun, welche Schlüsse wir aus den eben beschriebenen Bildern ziehen dürfen.

Zunächst ist mit Sicherheit festgestellt, daß Kristalle sich im gesunden Gewebe bilden können, ohne daß eine Nekrose des Gewebes zustande kommt. Hierin schließen sich meine Beobachtungen den Befunden von Likatscheff, Freudweiler und His an.

Die Behauptung von Schreiber und Zaudy, daß die im gesunden Gewebe gefundenen Kristalle als agonale oder postmortale Bildungen anzusehen seien, wird durch das Vorhandensein von Riesenzellen und Lymphocyten an den Kristallen hinfällig. Beide Zellarten sind wir gewohnt als Ausdruck chronischer Prozesse aufzufassen, ebenso wie die Bindegewebsbildung, welche hiermit Hand in Hand geht. Wir haben nun weiter nach der Beziehung der Kristalle zu den Nekrosen zu fragen. Ich erwähnte bereits, daß Likatscheff beide Vorgänge koordiniert entstehen lassen will durch irgend ein im

Gewebssaft entstehendes giftiges Stoffwechselprodukt. Wie schon erwähnt, sind in diesem Sinne verschiedene Abbauprodukte des Eiweißes dafür verantwortlich gemacht worden.

Nach meiner Ansicht spricht jedoch gegen diese Hypothese der Umstand, daß die Nekrose sich an die Kristalle sehr eng anschließt; bei vielen der gröberen Kristalle sieht man nach Auflösung derselben eine vollkommen kongruente Nekrose des Gewebes. Auch ist der Befund von Nekrosen ohne Kristalle in meinen Präparaten ein durchaus unsicherer gewesen. Ich fand immer bei starker Vergrößerung meist noch einzelne feine Kristallnadeln oder eine strahlige Anordnung der nekrotischen Massen, durch die man auf vorher vorhanden gewesene Kristalle schließen konnte. Es ist mir deshalb sehr wahrscheinlich, daß eine innigere Beziehung zwischen Kristall und Nekrose besteht, und zwar muß nach dem vorher Gesagten die Kristallisation als der primäre Vorgang und die Nekrose als das Endresultat einer schädigenden Wirkung der Kristalle angesehen werden.

Danach hätten wir weiterhin nach der Wirkungsweise der Kristalle und dem Entstehungsmodus der Nekrose zu forschen. Diese strittige Frage ist morphologisch allein nicht zu entscheiden und kann wohl nur mit Unterstützung der Chemie gelöst werden. — Daß lediglich durch das mechanische Moment des Druckes von den Kristallen aus die Gewebsveränderung entstehen soll, wie das von Autoren in Hinsicht auf die chemische Unwirksamkeit der Harnsäure auf das Gewebe befürwortet wird, ist morphologisch nicht ganz wahrscheinlich, zumal wir als Folgeerscheinung der Druckwirkung die Atrophie zu finden gewohnt sind und nicht die Nekrose. Wir haben es aber hier mit richtiger Nekrose zu tun, was besonders noch bei den nachher zu beschreibenden Knorpel- und Knochenveränderungen deutlich hervortreten wird. Die Vorstellungen Minkowskis, daß die Nekroseherde in der Niere als Kunstprodukte oder Einschlußmassen von den Kristallen, welche letztere schließlich doch auch nekrotische Gewebsteile darstellen, anzusehen seien, ist wohl kaum aufrecht zu erhalten. Ich werde darauf bei den Sehnen und Knochen noch kurz einzugehen haben. — Neben der mechanischen Druckwirkung, die bei der Reaktion

des Gewebes eine größere Rolle spielen kann, hat Aschoff die Osmose in Erwägung gezogen, und es ist wohl denkbar, daß durch die höhere Konzentration an Salzen des umgebenden Zellsaftes aus der Zelle wässrige Flüssigkeit entzogen werden kann und daß dadurch die Zelle geschädigt wird. Ob dadurch aber eine Nekrose oder nicht vielmehr nur eine Schrumpfung der Zelle infolge des Flüssigkeitsverlustes resultiert, bleibt nachzuweisen. Die nachher zu beschreibenden Knochenveränderungen lassen mich vielmehr doch auf die Frage zurückkommen, ob nicht die Harnsäure und ihre Salze eine Giftwirkung ausüben können. Vielleicht ist hierbei die Gegenwart anderer Substanzen, die wir nicht kennen, erforderlich. Jedenfalls spielt die toxische Wirkung der Harnsäure und ihrer Salze auf das Gewebe eine wesentliche Rolle. Bemerken möchte ich noch, daß da, wo eine feine Verteilung der zarten nadelförmigen Kristalle vorkommt, wie an den rundlichen Herden in der Niere, an den Sehnen, Tophi und Knochen die Nekrose viel ausgehnter und vollständiger ist, als bei den groben Kristallen, bei denen, wie ich schon sagte, die Wirkung geringer ist. Hier spielen sehr wahrscheinlich wohl Dauer des Auskristallisierens und der Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeit eine bestimmte Rolle.

Die Erscheinungen an den Tophi sind von Freudweiler, Riehl, His und Rindfleisch eingehend abgehandelt, und ich kann durch meine mikroskopischen Beobachtungen nichts Neues hinzufügen. An den Tophi sind die Kristallisationen immer fein und nadelförmig und man bekommt nach ihrer Lösung stets eine vollständige Nekrose des darunterliegenden Gewebes zu sehen. Die Anzahl der Riesenzellen kann hier manchmal eine bedeutende sein.

Die großen Massen abgestorbenen Gewebes, wie wir sie am Tophus vor uns haben, sprechen nach meiner Ansicht ebenfalls gegen die Annahme von Einschlußmassen der Kristalldrusen, die kaum in so festem Zusammenhange mit dem umgebenden Gewebe bleiben würden.

An den Sehnen beider Fälle konnte man schon makroskopisch eine starke Ablagerung der Kristalle bemerken, und mikroskopisch fanden sich zum Teil perlschnurartig die kleinen

rundlichen und ovalen Herde in Menge. An den Präparaten des ersten Falles sah ich, wie Fremdkörperriesenzellen, die nicht in sehr großer Menge vorhanden waren, mit Kristallfragmenten vollgepfropft waren und sich in die Herde so „hineingefressen“ hatten, daß sie in tiefen Lakunen lagen. Die Kerne der Riesenzellen waren meist rund und ihre Herkunft aus den Lymphocyten ist sehr wahrscheinlich. Mir gelang es ferner, den Übergang von gesunden Sehnenfasern in nekrotische zu beobachten, so daß auch hierdurch der nekrotisierende Prozeß sichergestellt ist. Bei den Sehnen sah ich vielfach überstehende Nekrose, wie sie bei allen Präparaten Ebsteins sich zeigten, doch mußten meine Schnitte, um glatt aufgelegt werden zu können, auf warmes Wasser ausgebreitet werden, und es könnten eventuell diese Befunde infolge der Lösung der Kristalle nicht ganz einwandfrei sein.

Weniger bekannt sind nun die Knorpel- und Knochenveränderungen.

Zur Untersuchung wurden vom zweiten Fall Stücke von der der Tibia angehörenden Kniegelenkfläche genommen und vom ersten Fall die Gelenkflächen der Großzehengelenke. Der größte Teil der Stücke wurde entkalkt und in Paraffin resp. Celloidin eingebettet, während kleinere Scheiben zu frischen Knochenschliffen benutzt wurden. Bei letzteren zeigte sich sehr schön, wie die ganze Knorpelgelenkfläche zu ungefähr  $\frac{1}{3}$ — $\frac{2}{3}$  eingenommen war von stark ineinander verfilzten Kristallhaufen, von denen einige bis an den Knochen heranreichten. Im polarisierten Lichte schimmerten die Urate deutlich goldgelb im Gegensatze zu dem weißlichen Glanz des Knorpels. Die von Ebstein beschriebene dunklere Zone des Knorpels an der Grenze der Uratablagerungen, die sich nach Ranvier überall dort finden soll, wo der Knorpel erkrankt ist, konnte ich bei meinen Fällen nicht nachweisen. Nach der Auflösung der Kristalle sah man zunächst im Bereich der Kristallablagerungen den vollständig nekrotischen Knorpel. Die Kerne waren ungefärbt, die Grundsubstanz aufgefasert und an der Oberfläche gefranst. Unter der nekrotischen Zone waren die Kerne in den Kapseln gewuchert. An den Gelenkflächenrändern zeigten sich teilweise Knochenbälkchen über den

Knorpel gelagert, deren Bildung bei dem schon makroskopisch deutlich vorhandenen deformierenden Prozeß nicht wundernehmen kann. Die Knorpelnekrosen waren besonders umfangreich in der Randzone der Gelenkfläche in der Nähe der Gelenkkapseln, und hier lagen an den nekrotischen Partien zahlreiche Lymphocyten und feine Bindegewebszellen und zwischen den Gewebsmaschen eine Anzahl größerer und kleinerer Riesenzellen. Die Riesenzellen lagen auch hier wie in den Nierenherden ganz dicht an dem nekrotischen Gewebe. Nach dem Knochen zu bemerkte man ferner rundliche, mit Eosin stärker gefärbte Nekroseherde, die sich auf die Markräume ausdehnten. Dieselben waren ebenfalls umgeben von zelligen Infiltrationen und Riesenzellen. An diesen Stellen sind nun auch die gichtischen Veränderungen im anliegenden Knochengewebe zu suchen.

Über die Veränderungen des Knochens bei Gicht haben Cruveilhier und Dufresne bereits berichtet, Cruveilhier sah erbsengroße Herde im Knochen, die teilweise mit dem Knorpel in Berührung waren, die sich aber auch getrennt von demselben mitten im Mark befanden. Rindfleisch hat ebenfalls diese Knoten bei schweren Gichtanfällen gesehen und bemerkt, daß die Kristallbüschel am Knochen ohne Rücksicht auf die Textur des Gewebes verteilt seien. Nähere histologische Angaben über Knochengicht habe ich nicht gefunden.

In meinen Fällen schlossen sich die erbsengroßen Knochenherde an den Knorpel direkt an. Vielfach war die Struktur des Knochens makroskopisch noch gut zu erkennen und man konnte die Knochenbälkchen deutlich in dem kreideweißen Gewebe verfolgen. An den stark veränderten Partien fielen jedoch die Knochenbälkchen fort, und man hatte nur noch eine weiche Tophusmasse, durch deren Entfernung ein Loch im Knochen entstand. Am Knochenschliff zeigten sich im polarisierten Lichte folgende Bilder: Direkt unterhalb des Knorpels sieht man diskontinuierlich Urathäufchen glänzen. Zum Teil waren dieselben klein und stark glänzend und entsprachen den mit Kristallen vollgepfropften Knochenkörperchen. Von ihnen zu trennen waren mehr diffuse, matt glänzende Partien, die von feinen Uratablagerungen herrührten und die in der Knochen-

substanz selbst lokalisiert waren. Im Knochenmark zeigten sich große rundliche Uratherde, die zum Teil die feinen Knochenbälkchen überdeckten. Von den entkalkten Schnitten habe ich mikroskopische Zeichnungen anfertigen lassen (Taf. IX).

In dem Übersichtspräparat Fig. 1 sieht man zunächst zahlreiche rundliche, zum Teil konfluierende, mit Eosin rosa gefärbte homogene Nekrosen, die mit denen in der Niere fast vollkommen übereinstimmen. Sie liegen fast alle in der Marksubstanz und um sie herum ist das noch restierende Markgewebe fibrös verändert und mit Lymphocyten durchsetzt. An den nekrotischen Herden liegen mächtige Riesenzellen mit den verschiedensten Formen und Größen. Fig. 2 zeigt solche abgebildet, wie sie in Halbmondform die Nekrosen resp. die hier zu denkenden Kristalle umfassen. Ihre Kernform ist meist rund und ihre Entstehung aus den Lymphocyten am wahrscheinlichsten. Viele von den Nekroseherden legen sich direkt an die Knochenstrahlen, die ihrerseits verschiedene Veränderungen erfahren haben. Während die weiter von den Gichtherden entfernten Knochenbalken deutlich lamellösen Bau zeigen und die Knochenkörperchen gut gefärbt erscheinen, ist der Lamellenbau im Bereich der Gichtveränderung meist zerstört oder undeutlich. Die Knochengrundsubstanz ist leicht gekörnt. Die Knochenzellen sind größtenteils untergegangen und man sieht hier und da nur noch Andeutungen von ihnen, wie das Fig. 3, Taf. IX zeigt. An mehreren Stellen kann man nun verfolgen, wie die Knochensubstanz eine hellere Färbung annimmt, die Grenzen der Knochenbälkchen verwaschen werden und wie sich allmählich der Knochen in die Nekrosen des Markes aufzulösen scheint. In größeren Marknekrosen sieht man oft noch kleine Inseln von bläulich gefärbtem Knochengewebe (Taf. IX, Fig. 1).

Während wir an den Marknekrosen zahlreiche Riesenzellen beobachteten, konnten solche an den Knochenbälkchen nur selten nachgewiesen werden.

Es bestehen also, nach diesen Bildern zu schließen, im Knochenmark und im Knochen dieselben Veränderungen bei der Gicht, wie wir sie an den anderen Organen finden: Ablagerung von Uratkristallen in den Knochenkörperchen und in

der Knochensubstanz und Ablagerungen im Knochenmark mit starker Nekrosebildung. Das Markgewebe reagiert auf die Kristallbildung durch Wucherung eines derben fibrösen Gewebes, welches durchsetzt ist von Lymphocyten und zahlreichen Riesenzellen, die wir wohl auch hier als Fremdkörperriesenzellen anzusehen haben. Die Substanz des Knochens selbst geht Veränderungen ein, die zur völligen Nekrose und zu einer Art Auflösung der Knochengrundsubstanz führen, die, wie ich glaube, nur durch eine chemische toxische Wirkung von seiten der Harnsäure erklärt werden kann.

Daß es sich ferner um wirkliche Nekrosebildung handelt und nicht allein um atrophische Vorgänge, zeigen die Abbildungen. Die große Ausdehnung solcher Nekrosen ferner lassen es auch hier unwahrscheinlich erscheinen, daß es sich nur um Einschlußmassen der Kristalle handelt.

## XVI.

### **Die Entstehung der Varicen der Vena saphena in ihrer Abhängigkeit vom Gefäßnervensystem.**

(Aus dem Institut für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie  
in Rostock.)

Von

S. Kashimura aus Tokio in Japan.

Das für diese unter Leitung von G. Ricker entstandene Arbeit verwertete Material besteht aus 35 Venae saphenae vom Menschen, die durch Operation gewonnen sind. Sie sind an sämtlichen voneinander verschiedenen Stellen untersucht und genau beschrieben worden; wir geben im folgenden nur so viele Protokolle abgekürzt wieder, als notwendig ist, um später auf Grund der Befunde auf den verschiedenen Stadien den ganzen als typisch nachweisbaren Prozeß darzustellen. Als Vergleichsobjekte haben zahlreiche Saphenae von Leichen gedient.