

(Aus dem I. Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Budapest,
Direktor: Prof. Dr. K. Buday.)

Der histochemische Nachweis der Purinkörper.

Von

Dr. Erwin Bauer,
ehem. Assistent des Instituts.

Als eine rein morphologische Disziplin beschäftigt sich die Histologie fast ausschließlich mit der Beschreibung der verschiedenen Zell- und Gewebsformen und sucht aus diesen auf die Funktion der entsprechenden Zellen und Gewebe zu schließen. Dementsprechend ist der größte Teil der histologischen Methoden eine morphologische, d. h. sie dienen zum Nachweise morphologischer Gebilde (Kern, Centriolum, Nerven-fibrillen usw.). Demgegenüber haben wir einige histochemische Methoden, die uns gestatten, gewisse Verbindungen resp. Verbindungsgruppen der Zellen sichtbar hervortreten zu lassen (Eisenreaktion, Fettreaktion usw.). Diese letzteren Methoden ermöglichen es, daß wir aus dem Vorhandensein oder Fehlen bzw. aus der Vermehrung oder Verminderung gewisser Verbindungen auf eine der wichtigsten Funktionen der Zellen: auf ihren Stoffwechsel, schließen können. Während aus den mit den morphologischen Methoden nachgewiesenen Gebilden nur mit der größten Vorsicht, und auch dann nur in sehr seltenen Fällen, ein eindeutiger Schluß auf die Zellfunktion gezogen werden kann, gestatten uns die histochemischen Methoden sichere Schlüsse in bezug auf den Zellstoffwechsel. Bei den letzteren Methoden ist es nämlich von untergeordneter Wichtigkeit, daß die Zellen gegenüber ihrem lebenden Zustand keine nennenswerten Veränderungen zeigen, während das bei den morphologischen Methoden von ausschlaggebender Bedeutung ist.

Jede histochemische Methode also, die den Nachweis gewisser Verbindungen oder Verbindungsgruppen in den Zellen ermöglicht, gibt uns neue Möglichkeiten, um auf den Stoffwechsel der Zellen unter verschiedenen Bedingungen sichere Schlüsse zu ziehen, um denselben sozusagen unter dem Mikroskop zu verfolgen.

Im folgenden möchte ich nun kurz einige Beobachtungen mitteilen, die zeigen, daß die in meinen Nebennierenuntersuchungen¹⁾ angewandte Courmontsche Methode zum histochemischen Nachweise der Purin-

¹⁾ Siehe Virchows Archiv **225**, Heft 1.

körper in den Zellen tatsächlich geeignet ist, uns über den Stoffwechsel der Zellen gewisse Aufschlüsse zu geben. Wir wollen hier noch bemerken, daß zwar der exakte chemische Nachweis, ob bei dieser Methode tatsächlich nur Purinkörper und nicht auch andere silberbindende in Ammoniak unlösliche Substanzen dargestellt werden, nicht erbracht werden kann. Die Lokalisation und die verschiedenen Verhältnisse, unter denen sie sich vermehren zusammen mit den erwähnten chemischen Eigenschaften, machen es aber sehr wahrscheinlich, daß jedenfalls vorwiegend die Purinkörper dargestellt werden. Die folgenden Beobachtungen sollen auch hierfür als weitere Belege dienen. Bezüglich der genaueren Beschreibung der Methode verweise ich auf die zitierte Abhandlung.

Nachdem sich die Methode bei den erwähnten Nebennierenuntersuchungen bewährte, haben wir die verschiedensten Organe und Gewebe mit derselben behandelt, um erstmal zu sehen, welche Organe, Gewebe oder Zellen regelmäßig freie Purinkörper enthalten. Zu diesem Zwecke nahmen wir ein Material, das womöglich von jeder pathologischen Veränderung frei war, und zwar z. T. von jungen, z. T. von älteren Individuen.

Das Resultat war folgendes: regelmäßig enthalten Purin- resp. Silberkörnchen, außer der Haut und der Nebennierenrinde, die Leberzellen, die Zellen der sympathischen Ganglien und bei älteren Individuen scheinbar auch die Ganglienzellen des zentralen Nervensystems. Weiterhin treten sie sehr häufig, aber doch nicht ständig in den Epithelzellen der gewundenen Nierenkanälchen auf. In dem Nierenepithel sind die Körnchen meist äußerst klein und liegen dicht beieinander und zwar über dem Kern, also in dem dem Lumen zugewendeten Teile des Zellplasmas.

Wir sehen also, daß unter normalen Verhältnissen diejenigen Organe bzw. Zellen nachweisbare (also freie) Purinbasen enthalten, in welchen eisenfreies Pigment aufzutreten pflegt. Dieses Resultat kann ebenfalls als ein weiterer Beleg des Resultates meiner Nebennierenuntersuchungen dienen, wonach das eisenfreie Pigment und das sog. „Abnutzungs“- oder „Alterspigment“ Purinderivate sind.

Was die Silberkörnchen in den Zellen der gewundenen Nierenkanälchen betrifft, müssen diese anders beurteilt werden. Hier spricht nämlich das Auftreten, die Größe und die Lokalisation der Körnchen dafür, daß es nicht ein autochthones Stoffwechselprodukt der Nierenepithelien, sondern die auszuschheidende Harnsäure ist, die das Silber bindet. Daß aber dieses Ausscheidungsprodukt auch in Pigment umgewandelt werden kann, wenn es durch Funktionsstörungen der Niere nicht oder nur sehr verlangsamt ausgeschieden wird, dafür sprechen

die Beobachtungen, daß bei gewissen, chronischen Nephritiden in den Epithelien der gewundenen Kanälchen oft eisenfreies Pigment auftritt. Als besonders bemerkenswert wollen wir hierfür folgenden Fall erwähnen: in der Niere eines an Addison verstorbenen Mannes (beide Nebennieren fast vollkommen verkäst) waren ganz ungewöhnliche Mengen eisenfreien Pigmentes zu sehen. Das Auffallende war hier ebenfalls, daß das Pigment nur in der Rindensubstanz, in den Epithelien der gewundenen Kanälchen, dagegen nirgends in den Tubuli recti zu finden war. Wir wissen nun, daß bei M. Addisoni die Ausscheidung der Harnsäure vermindert, das endogene Purin vermehrt ist. Wenn wir aber das in der Niere angehäuften Pigment aus der einfachen Ablagerung der in dem Organismus vermehrten Harnsäure erklären wollten, so wäre es nicht verständlich, daß das Pigment ausschließlich in der Niere und speziell in den gewundenen Kanälchen sich ablagerte. Die einzige befriedigende Erklärung dieser Bilder ist wieder nur die, daß durch den Ausfall der Nebennierenfunktion die Harnsäureausscheidung in der Niere behindert wird, die Harnsäure wird sich also dort anhäufen, wo sie ausgeschieden werden sollte: in den Epithelien der gewundenen Kanälchen, wie wir das mit unserer Methode auch kontrollieren können. Die hier angestaute Harnsäure wird dann in Pigment umgewandelt. Dies ist der Grund, warum wir in solchen Fällen die Epithelien der gewundenen Kanälchen mit Pigment angefüllt sehen.

Diese Beobachtungen an der Niere erwähnten wir besonders, um zu zeigen, daß dieses Verfahren die Funktion der Harnsäureausscheidung in der Niere unter verschiedenen Umständen auch genauer zu verfolgen gestattet. Weiterhin auch deshalb, weil wir glauben, daß sie als weitere Beweise für meine Theorie der Nebennierenfunktion, die ich in der oben zitierten Arbeit entwickelte, dienen.

Unter den verschiedenen pathologischen Veränderungen haben wir diejenigen mit dieser Methode untersucht, bei denen wir die Vermehrung der Purinkörper erwarten konnten, in erster Linie also Organe und Gewebe, in denen durch die regressiven Vorgänge chemische Dekompositionen in den Zellen stattfinden, wie bei der Autolyse: Karyolyse, Degeneration, Tumorzellen. Das Resultat, das wir erwarteten, war, daß in so veränderten Zellen die auftretenden Silberkörnchen die Vermehrung der freiwerdenden Purinkörper bei der Dekomposition anzeigen werden.

Ich will einige Beobachtungen und Figuren mitteilen¹⁾, die dieses erwartete Resultat bestätigen:

Abb. 1 stellt einen Leberschnitt aus einem ausgesprochenen Fall von *Atrophia flava hepatis* dar. Sämtliche Schnitte und sämtliche

¹⁾ Die sauber ausgeführten Zeichnungen verdanke ich Herrn Dr. Eugen Orsos, Praktikant am Institut.

Sehfelder zeigten konsequent dasselbe Bild: die noch ungeschädigten Zellen sind von Silberkörnchen frei (1); je ausgesprochener aber die regressiven Veränderungen und die Karyolyse ist (2), um so reichlicher treten die Silberkörnchen in den Zellen auf, während in den Zellen, in

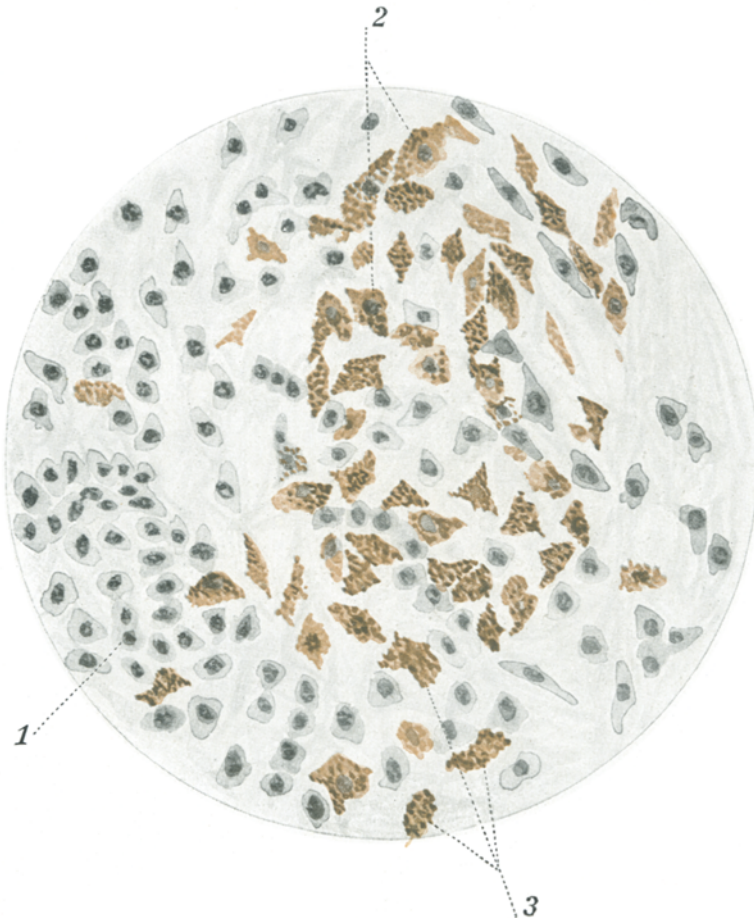


Abb. 1.

welchen schon keine Spur von einem Kern zu sehen ist (3), mit denselben völlig vollgepfropft erscheinen.

Die Abb. 2 und 3 stellen zwei Gesichtsfelder aus einem scirrösen Mammacarcinom dar. In der Abb. 2 ist eine Gruppe von Tumorzellen (S.) zu sehen, deren Zellen sämtlich dicht mit den typischen braunschwarzen Körnchen vollgelagert sind. Dieselbe Zellgruppe tritt nun in einer Reihe von nacheinander folgenden Schnitten auf und ihre Zellen sind

ebenfalls mit Silberkörnchen vollgelagert, während die Zellen in der Umgebung, wie auch in der Abbildung, von Silberkörnchen fast vollkommen frei sind. In Abb. 3 sehen wir mehrschichtige, in carcinomatöser Umwandlung begriffene Drüsengänge, in einem derselben eine desquamierende Zellgruppe im Lumen (D.), ebenfalls mit sehr reichlichen Silberkörnchen. Die die Drüsengänge auskleidenden Tumorzellen enthalten die Silberkörnchen in geringerem Grade und nicht regelmäßig.

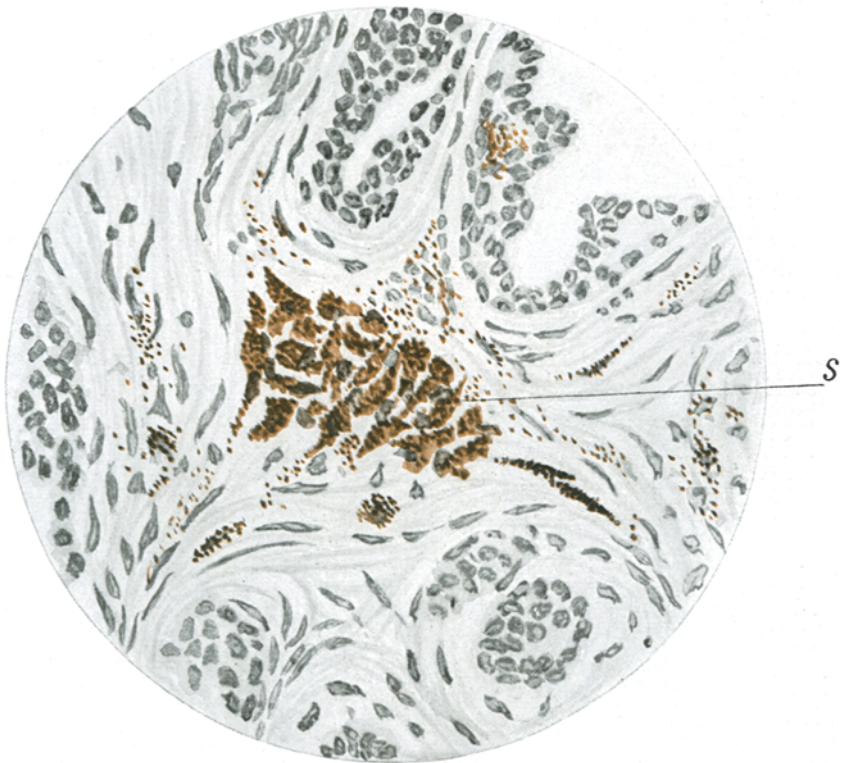


Abb. 2.

Es ist noch hervorzuheben, daß an den nicht carcinomatösen Stellen und in den Zellen der normalen Drüsengänge nirgends Silberkörnchen zu sehen waren.

Aus diesen Beobachtungen ist zu ersehen, daß nur diejenigen Tumorzellen Silberkörnchen enthalten, in denen sich regressive Veränderungen abspielen, und zwar ist die Menge der Silberkörnchen proportional mit dem Grade der regressiven Veränderungen. Während nämlich die weniger degenerierten Zellen, die noch im Gefüge

des auskleidenden mehrschichtigen Epithels liegen, keine oder nur in geringerer Menge Silberkörnchen enthalten, zeigen sie in äußerst großer Menge die desquamierten, zweifellos mehr degenerierten Zellen, die zum großen Teil auch schon ihrer Kernfärbbarkeit verlustig geworden sind (D.). Wir ersehen weiterhin, daß gewisse Zellgruppen das Silber ganz elektiv binden, woraus wir auf den vorgeschrittenen Degenerationszustand und indirekt auf die schlechte Ernährung dieser Zellgruppen

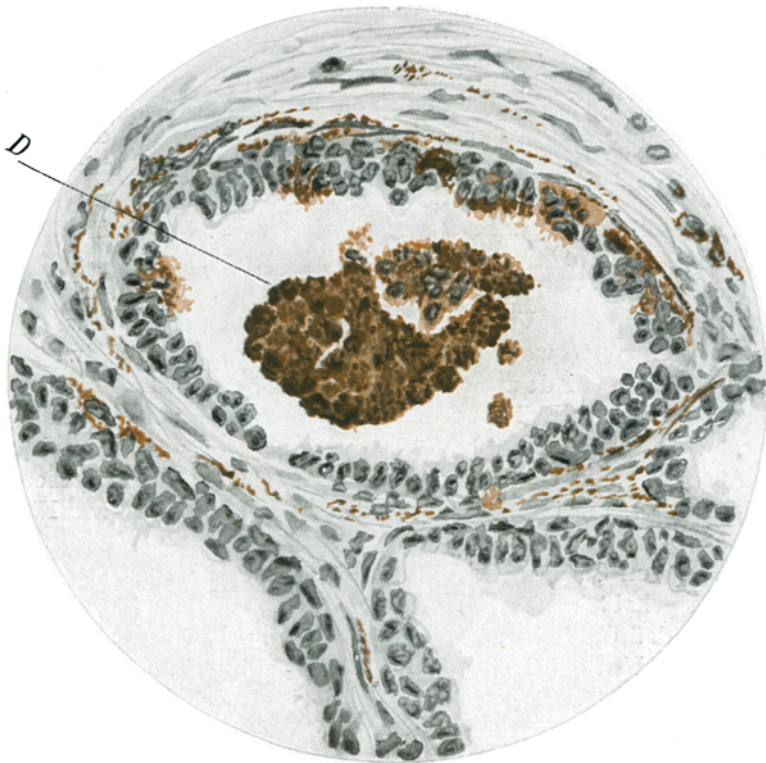


Abb. 3.

schließen können (S.). Wir sehen, daß diese Reaktion, wenn auch nicht für die Geschwulstzellen, so doch für die in denselben ablaufenden regressiven Vorgänge charakteristisch ist.

Eine weitere hierher gehörende Beobachtung bezieht sich auf Schnitte einer Lebermetastase eines Pankreascarcinoms, in welchem die hochgradig degenerierten Tumorzellen sich von den noch ungeschädigten Leberzellbalken abhoben, indem die ersteren fast ausnahmslos dicht mit den braunschwarzen Silberkörnchen vollgepfropft waren.

Diese Beobachtungen genügen u. E., um festzustellen, daß diese histochemische Methode zum Nachweise spezieller Stoffwechsel- resp. Abbauprodukte tatsächlich geeignet ist, sowie zum Nachweise der Vermehrung dieser Produkte bei regressiven Veränderungen, die mit einer chemischen Dekomposition einhergehen. In dieser Beziehung ist also die Reaktion der Osmium- oder Sudanreaktion für die bei der fettigen Degeneration auftretenden Fett- und verwandten Verbindungen analog. Demnach können wir im Anschluß an das vermehrte Auftreten der Silberkörnchen bei regressiven Zellveränderungen von einer Purindegeneration sprechen. Die Fragen, ob diese Purindegeneration auch unabhängig von der fettigen Degeneration auftreten kann, ob sie nur mit derselben parallel vorkommt und vor oder nach derselben stattfindet, diese Fragen müßten natürlich Gegenstand eingehender und systematischer Untersuchungen bilden. Ihre Entscheidung würde vielleicht vom allgemein-pathologischen Standpunkt aus von einiger Bedeutung sein.

Wir können aber auch feststellen, daß diese Methode geeignet ist, uns ein Mittel in die Hand zu geben, mit welchem wir die eventuellen Veränderungen des Purinstoffwechsels der Zellen und Gewebe bei den verschiedensten Stoffwechselstörungen unter dem Mikroskop verfolgen können. Dies bezieht sich in erster Reihe auf die Veränderungen der endogenen Harnsäure, welche nach Krehl „höchstwahrscheinlich überall im Körper als Abnutzprodukt der lebendigen Zelle entsteht“¹⁾. Die Methode ist auch geeignet, um über den Purinstoffwechsel des Zellkernes Näheres zu erfahren.

Bei einigen Stoffwechselstörungen haben wir im Institut auch Gelegenheit gehabt, diese Methode anzuwenden und konnten dabei konstatieren, daß der Silberkörnchen- resp. Puringehalt der verschiedenen Zellen und Kerne bei einigen Stoffwechselstörungen tatsächlich Abweichungen zeigte. Die geringe Anzahl der beobachteten Fälle gestattete es aber nicht, irgendwelche allgemeine Schlüsse zu ziehen. Zweck dieser Mitteilung soll eben sein, auf einige mit dieser Methode erzielten interessanten Resultate und ihre Anwendbarkeit hinzuweisen, wodurch vielleicht eine Anregung zur Bearbeitung der hier offen gelassenen Fragen gegeben wird.

¹⁾ Krehl, Pathologische Physiologie, 8. Aufl. 1914, S. 497.