

(Aus der II. medizinischen Klinik, München [Vorstand: Geh.-Rat F. v. Müller].)

Über den Harnsäureinfarkt der Neugeborenen. Mikrochemische Untersuchungen.

Von

Sabine Ehrlich.

(Eingegangen am 5. August 1931.)

Bei der Obduktion von Neugeborenen sieht man häufig auf dem Sektionsschnitt durch die Niere eine von den Papillen gegen die Rinde fächerförmig ausstrahlende, ziegelrot oder braungelb gefärbte Streifung der Marksubstanz. Schon makroskopisch wird der Eindruck einer Anhäufung in den geraden Harnkanälchen erweckt. Meist ist die Erscheinung in einzelnen Markkegeln derselben Niere verschieden stark ausgeprägt. Auch zeigen sich bei einem Vergleich der Nieren verschiedener Kinder die mannigfachsten Abstufungen in der Stärke dieser Anhäufung, die sich bald nur auf die Spitzen der Papillen, bald auf das ganze Mark fast bis zur Rinde erstrecken kann.

Dieser schon von älteren französischen Untersuchern mehrfach erwähnte Befund wurde 1841 durch *Cless* in Marburg auch in Deutschland bekannt und seitdem erst Gegenstand genaueren Studiums. 1846 erhielt er dann durch *Virchow* die ihm seither verbliebene Bezeichnung „Harnsäureinfarkt“.

Will man eine solche Niere mikroskopisch untersuchen, so muß man natürlich bei der Herstellung der Präparate die Lösung der Harnsäure verhindern. Alle wäßrigen Fixierungsmittel sind ausgeschlossen. Nach den Anweisungen von *Schmorl* wurde das zur Verfügung stehende Material (insgesamt 9 Infarktnieren) in Alkohol fixiert und möglichst rasch in Paraffin eingebettet.

Orientiert man sich in ungefärbten Schnittpräparaten über die Lage des Infarktes, so findet man die schon bei der Besichtigung mit bloßem Auge gemachte Beobachtung bestätigt: Der Infarkt stellt im wesentlichen eine Anfüllung der geraden Harnkanälchen dar, die an Ausdehnung und Stärke sehr wechseln kann.

In der Nierenrinde des menschlichen Neugeborenen haben die meisten Untersucher keine Ablagerungen gefunden. Zu den wenigen gegenteiligen Angaben gehören die *v. Heßlings*, der dieselben Formen wie in den Kanälchen der Pyramiden auch in der Rinde gesehen hat. Nach *Ebstein*

berichten auch *Lancereaux* und *Perls*, daß sich der Harnsäureinfarkt zuweilen bis in die Rindensubstanz hinein erstreckt. *Ebstein* selbst stellt zwar ausdrücklich fest, daß man meistens den Infarkt nur in den Sammelröhrchen antrifft, hat aber ebenfalls eine Ausnahme von dieser Regel gesehen. Auch unter dem vorliegenden Material fanden sich zwei von verschiedenen Kindern stammende Nieren, welche *Ablagerungen auch in der Rinde* aufwiesen. Doch traten diese entsprechend den Beobachtungen der genannten Forscher an Umfang ganz hinter die im Mark abgelagerten Massen zurück und waren nur vereinzelt auf wenigen Schnitten auffindbar. Die Harnsäureablagerung in der Rinde beschränkt sich stets auf die gewundenen Kanälchen. Die Glomeruli und ihre Kapseln sind nie betroffen.

Der *Bau der Nierenkonkremente* war nur in unmittelbarer Nachbarschaft der Papille nicht mehr zu erkennen. Dort fanden sich die von *Virchow* als häufigste Form des Infarktes beschriebenen schmutziggelben soliden granulierten Zylinder. Um so deutlicher trat in allen übrigen Abschnitten der Niere der *Aufbau des Infarktes aus kugligen Gebilden* hervor, der gelegentlich von *Virchow*, später bei den meisten Nachuntersuchungen, so von *Parrot*, *Ebstein*, *Flensburg* und *Eckert* beobachtet wurde. Man findet schon bei mittlerer Vergrößerung kleinste, an der scharfen Randkontur als solche eben noch erkennbare Kügelchen bis zu großen Gebilden mit deutlicher radiärer Streifung und konzentrischer Schichtung der Ränder. Öfters wurde beobachtet, wie sich solche, von *Flensburg* als große Uratkugeln bezeichnete Gebilde durch Anlagerung kleinerer Kügelchen weiter vergrößerten. Bemerkenswert erscheint, daß ein bestimmtes Prinzip in der Verteilung der kleineren und größeren Uratkugeln auf Rinde und Mark nicht zu erkennen ist. Eher überwiegen in der Rinde noch die größeren Formen. Doch erlaubt dieser Befund wegen der Seltenheit des Vorkommens natürlich keine weitergehenden Schlüsse.

Die *Anordnung der Infarktkügelchen* zueinander wechselt mit ihrer Größe. Die kleineren sind häufig zu traubigen Konglomeraten zusammengeballt, die größeren bilden oft eine oder mehrere Reihen. Oft sind die welligen Randkonturen solcher Uratstäbe auch an den papillennahen, scheinbar homogenen Infarktzyindern erkennbar. In der Rinde überwiegt die reihenförmige Anordnung. Die größeren Kugeln sind nicht selten gegeneinander abgeplattet oder miteinander verschmolzen. Überhaupt ist die Anordnung offenbar in erster Linie von den Raumverhältnissen in dem betreffenden Kanälchenabschnitt abhängig.

Für das weitere *Studium des Infarktes*, insbesondere über sein Verhältnis zu den Nierenepithelien, erwies sich die Untersuchung im *gefärbten Präparat* als notwendig. Die gewöhnlichen Färbemethoden (Hämatoxylin-Eosin, van Gieson) sind aber zur Darstellung des Harnsäureinfarktes nicht geeignet, da die Harnsäure dabei mehr oder weniger vollständig

in Lösung geht. Auch die nach den Angaben von *Schoppe* für die Harnkügelchen der Wirbellosen brauchbare abgekürzte Färbemethode nach *Heidenhain* versagte bei den von *Plate* an unserer Klinik vorgenommenen Nachprüfungen hinsichtlich ihrer Verwendbarkeit für den Harnsäureinfarkt des menschlichen Neugeborenen. Streng genommen dürften nur alkoholische Lösungen zur Färbung der Infarktnieren benützt werden. Doch besitzen diese vielfach, so vor allem die von *Sauer* vorgeschlagene Thioninlösung, aber auch die von *Aschoff* verwendete Bismarckbraunlösung nur geringe Färbekraft. Zwar werden die Infarktablagerungen, die bei der Thioninfärbung eine blaugrüne, bei der Bismarckbraunfärbung eine braunrote Färbung annehmen, deutlich zur Darstellung gebracht, die Zellen und Zellkerne aber erscheinen auch nach längerem Verweilen in der Farblösung äußerst mangelhaft gefärbt. Eine gute Darstellung des Protoplasmas erhält man bei Verwendung der von *Flensburg* empfohlenen alkoholischen Eosinlösung. Doch bekommt man in solchen Präparaten natürlich über den Zustand der Zellkerne keinen näheren Aufschluß. Versuche mit *May-Grünwalds* alkoholischer Methylenblau-Eosinlösung führten ebenfalls wegen mangelhafter Kernfärbung zu keinem befriedigenden Resultat. So mußte wieder auf die wäßrigen Färbungsmittel zurückgegriffen werden. Die Präparate wurden aus 70% igem Alkohol in wäßrige Methylviolett- oder Fuchsinlösung gebracht, nach 1—2 Minuten in destilliertem Wasser kurz abgespült, kamen dann aus öfters gewechseltem absolutem Alkohol in Carbolxylol und wurden in Kanadabalsam eingeschlossen. Man erhält eine brauchbare Kernfärbung. Die Infarktablagerungen werden durch die nur kurze Berührung mit Wasser wenig oder gar nicht verändert. Will man ohne Rücksicht auf die Harnsäurekonkremente sich lediglich über den Zustand der Nierenepithelien unterrichten, so leisten natürlich auch hier die gebräuchlichen Färbemethoden mit Hämatoxylin-Eosin und nach *van Gieson* die besten Dienste.

Bei der *Betrachtung der Nierenrinde* sieht man auf solchen Präparaten auf weite Strecken hin unveränderte Nierenepithelien. An anderen Stellen fällt jedoch ein mehr oder weniger vollständiger Verlust der Kernfärbbarkeit auf, der meistens ganze Kanälchenquerschnitte, seltener nur einzelne Zellen eines Kanälchens betrifft. Das Protoplasma dieser Zellen ist von kugeligen vakuolenartigen Gebilden erfüllt und oft von zahlreichen, in den Hämatoxylin-Eosinpräparaten dunkelblauen, in den *van Gieson*präparaten schwarz gefärbten Pünktchen wie übersät. Hier und da sieht man Bilder, welche an die von *Flensburg* beschriebene Sekretion körniger Substanz erinnern. Seltener ist die Epithelauskleidung der Rindenkanälchen von der Unterlage gelöst oder ganz fehlend. Schließlich macht sich auch besonders in den Thioninpräparaten, wie schon von *Sauer* für die Kaninchenniere festgestellt wurde, eine verschiedene Affinität der einzelnen Rindenbezirke zum Farbstoff dadurch bemerkbar,

daß besser gefärbte Kanälchengruppen mit äußerst mangelhaft gefärbten abwechseln. Das Verhältnis der Harnsäurekonkremente zu den Rindenepithelien war nicht mit Sicherheit festzustellen.

Entsprechend der Seltenheit des Befundes finden sich im Schrifttum hierüber nur spärliche Angaben. *Von Heßling* sah in der Rinde mit Harnsäurekörnchen angefüllte Zellen, die sich nach entgegengesetzten Seiten zuspitzen und spindelförmig werden. Der in der Mitte gelegene Kern ist von den Körnchen bedeckt, die sich bisweilen bis an die äußeren Spitzen fortsetzen. Dabei schnürt sich die Zelle an ihrer Spitze ab und ein kleines, mit einigen Körnchen erfülltes Bläschen sitzt auf der länglichen Hauptzelle. *Ebstein* fand die Epithelauskleidung der Rindenkanälchen stellenweise durch gelbe Harnsäurekugeln ersetzt, die gewöhnlich mehr in das Lumen hineinragten als die neben ihnen stehenden Zellen. Endlich konnte *Wermel* mit dem Polarisationsmikroskop in sämtlichen Epithelien der gewundenen Kanälchen und im aufsteigenden Schenkel der *Henleschen* Schleifen feinste Harnsäurekrystalle nachweisen.

Auch in den vorliegenden Präparaten scheinen die Konkremente an mehreren Stellen *innerhalb* der wandständigen Rindenepithelien zu liegen. Ein unumstößlicher Beweis dafür ist aber nicht zu erbringen, da ja immer die Möglichkeit besteht, daß die Kügelchen der Oberfläche der Zellen aufliegen.

Das Epithel der Sammelröhren, welche den Infarkt enthalten, soll nach den Angaben der meisten Untersucher in der Hauptsache unverseht sein. Zwar sind die Kanälchen durch ihren Inhalt etwas erweitert und die Wandzellen dadurch abgeplattet. Doch ist nur selten wie in einem Falle *Eckerts* der Epithelbelag zerrissen oder ganz fehlend, was dann durch mechanische Schädigung durch die Konkrementzyylinder erklärt wird. Für eine Beteiligung der Epithelien der Sammelröhren sprechen einzig die Ergebnisse *Heßlings*, der die schon in der Rinde beschriebenen harnsäurehaltigen Zellen auch in der Epithelauskleidung der geraden Kanälchen gefunden hat.

In einem gewissen Gegensatz zu diesen Angaben stehen die aus den eigenen Präparaten über die *Beziehungen zwischen Infarkt und Mark-epithel* ersichtlichen Befunde. Zwar fanden sich auch hier vielfach Sammelröhrchen mit völlig intaktem, nur etwas plattgedrücktem Epithel. Doch trifft man überaus häufig auch andere, welche die Zellauskleidung ihrer Wandung völlig oder zum Teil verloren haben, außerdem Zellen, die in Ablösung begriffen sind oder schon völlig gelöst im Lumen der Kanälchen liegen. Auch wurden gar nicht selten sowohl in den schon gelösten Epithelien wie in dem in Auflösung begriffenen, noch wandständigen Zellverband Infarktbestandteile gesehen. Die sich gerade ablösenden Zellen zeigten meistens noch gute Kernfärbbarkeit, ebenso zum Teil die schon innerhalb des Lumens gelegenen. Manchmal jedoch hatten diese die Kernfärbbarkeit auch schon ganz eingebüßt, so daß

ihr zelliger Charakter nur mehr aus ihrer Verbindung mit anderen Zellen hervorging. Besonders deutlich zeigten die Hämatoxylin-Eosinpräparate die Beziehungen zwischen Infarkt und Zellen. Diese waren hier oft von kleinen blauen Kügelchen erfüllt, welche trotz der Lösung der Harnsäure die Infarktform treu bewahrt hatten. Manche dieser Zellen zeigten daneben eine mehr diffuse bläuliche Färbung des Zelleibs.

Solche Beobachtungen gaben Veranlassung, das nach Lösung der Harnsäure zurückbleibende sog. *Gerüst des Harnsäureinfarktes* näher zu studieren. Dieses wird am besten bei Doppelfärbung der Präparate mit Hämatoxylin-Eosin zur Darstellung gebracht. Morphologisch finden sich in der Grundsubstanz dieselben Formen wieder wie in den noch mit Harnsäure inkrustierten Präparaten, also sowohl Zylinder- wie Kugelformen, letztere isoliert nach Art der Uratstäbe oder in traubigen Haufen angeordnet. Chemisch besteht dieses Gerüst nach allgemeiner Anschauung aus Eiweißmassen. Daß die Nierenkonkremente tatsächlich ein Eiweißgerüst besitzen, ist schon wegen der guten Färbbarkeit der noch unvollständig inkrustierten Infarktkügelchen mit der Protoplasmafarbe Eosin anzunehmen. Bei Doppelfärbung mit Hämatoxylin-Eosin jedoch erhielten diese Kügelchen eine so stark blaue Tönung, daß unwillkürlich der Gedanke an eine Kalkablagerung im Eiweiß auftauchte. Dies veranlaßte eine eingehendere *chemische Untersuchung* der Infarkt-
ablagerungen.

Bei der Durchsicht des einschlägigen Schrifttums fällt auf, daß schon im 18. Jahrhundert französische Forscher, wie *Vernois* und *Valleix*, die Vermutung aussprachen, die Anfüllung der Harnkanälchen bei Neugeborenen werde durch Harnsäure und harnsaure Salze hervorgerufen. Andere, wie der zeitgenössische *Billard* nahmen freilich noch an, daß die gelbe Farbe der Substantia medullaris der Neugeborenen in einer Gelbfärbung des Serums ihren Grund habe. Als erster hat dann *Schloßberger* mittels der Murexidprobe den exakten Beweis geführt, daß tatsächlich die Harnsäure einen Hauptbestandteil des Infarktes bildet. In der Folge wurde die Harnsäure allgemein als so charakteristisch für die Ablagerungen in der Niere des Neugeborenen angenommen, daß von *Virchow* die seither übliche Bezeichnung „Harnsäureinfarkt“ geprägt wurde. Dagegen herrschen über den Basenbestandteil des Infarktes die widersprechendsten Ansichten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass wegen der Kleinheit der in Betracht kommenden Mengen eine exakte chemische Untersuchung sehr erschwert ist, so daß man sich mehr oder weniger auf Vermutungen beschränkte.

Ebstein, dem sich später *Reusing* anschließt, glaubt sich berechtigt *freie* Harnsäure als Hauptbestandteil des Infarktes anzunehmen. Daß die Harnsäure sich nicht in Krystallform innerhalb der Kanälchen abscheidet, soll, wie schon *Meißner* angenommen hatte, durch das Gerüst des Infarktes verhindert werden. Erst wenn dieses durch konzentrierte Säuren gelöst wird, krystallisiert die Harnsäure aus. Die Harnsäure braucht dabei nicht aus ihren Salzen frei zu werden. Dieser an sich mangelhaften Beweisführung widersprechen spätere von *Ebstein* selbst gemeinsam mit *Nikolaier* ausgeführte Versuche, wobei „in den mit Säuren behandelten Präparaten“ in der *Umgebung der Gerüste* Harnsäurekrystalle auftraten.

Außer *Ebstein* ist nur noch *Szumsoff* der Ansicht, daß freie Harnsäure den größten Prozentsatz der Infarktsalze ausmacht.

Die meisten anderen Untersucher sind geneigt, eine Ablagerung der Harnsäure in Form ihrer Salze anzunehmen. Sie schließen dies besonders aus dem Verhalten der Ablagerungen gegenüber Säuren. Der gelegentliche Befund von Stechapfelformen ließ die Mehrzahl der älteren Forscher an ein *Ammoniumsalz der Harnsäure* denken. Dieser Ansicht schließt sich auch *Aschoff* in seiner pathologischen Anatomie an. Von eigenen chemischen Untersuchungen über die Natur der Infarktsalze wird auch in *Aschoffs* „histologischen Untersuchungen über die Harnsäureablagerungen“ nichts erwähnt.

Dagegen berichtet *Salomonsen*, daß er chemisch das Salz als *Natriumurat* bestimmt habe, da es ihm nicht gelungen sei, Ammoniak nachzuweisen. Auch *Parrot* hält es für harnsaures Natron.

Die einzige genauere chemische Analyse des Infarktes stammt von *Flensburg* und *Sjöqvist*. Diese kamen auf Grund der Mengenverhältnisse von Ammoniak und Harnsäure in den aus dem Urin gesammelten Infarktmassen mehrerer Kinder zu dem Ergebnis, daß das Infarktsalz aus einer Mischung von reiner Harnsäure und Ammoniumurat besteht. Diese Art der Untersuchung gestattet aber wohl den Einwand, daß sich Ammoniak durch Zersetzung der Harnsedimente gebildet haben könnte.

Nach der kürzlich erschienenen Arbeit von *A. Schultz* und *W. Schmidt* sollen sich Harnsäure und Urate auch durch ihr färberisches Verhalten voneinander unterscheiden. Dabei färben sich die Konkreme des Harnsäureinfarktes wie freie Harnsäure im Gegensatz zu den Mononatriumuratablagerungen bei der Gicht. Trotzdem bezeichnet *A. Schultz* den Infarkt nicht als freie Harnsäure, sondern getreu den älteren Forschern als harnsaures Ammoniak. Parallelversuche mit harnsaurem Ammoniak wurden nicht angestellt. Danach wäre es wohl folgerichtiger den Infarkt als freie Harnsäure anzusprechen. Doch erscheint auch dies nicht angebracht, solange (wie die Autoren selbst zugeben) die Spezifität dieser Färbungen im strengsten Sinne, insbesondere auch ihre Beeinflussung durch die Beimengungen des Harnsäureinfarktes nicht erwiesen ist.

Da das zur Verfügung stehende Material für eine makrochemische *Analyse der Infarktbestandteile* nicht ausreichte, konnten diese nur durch *mikrochemische Reaktionen* nachgewiesen werden. Zu diesem Zwecke wurden möglichst dicke Nierenschnitte (40 μ) verwendet.

Zunächst wurde das Vorhandensein der *Harnsäure* im Infarkt durch den positiven Ausfall der *Murexidprobe* sichergestellt. Auf die schon makroskopisch sichtbare Stelle der Konkrementablagerungen wurde ein Tröpfchen Salpetersäure gebracht. Nach dem Verdampfen waren bei mikroskopischer Betrachtung deutlich orangerote Streifen sichtbar.

Zur isolierten Darstellung der *Harnsäurekrystalle* eignet sich am besten konzentrierte Essigsäure, da nur diese die übrigen später ermittelten akzessorischen Infarktsalze unverändert läßt. Die Auskrystallisation der Harnsäure erfolgt dann in der Hauptsache in Form großer, meist nicht mehr vom Harnfarbstoff gefärbter *rhombischer* oder *sechseitiger Tafeln und Prismen*.

Eine weitere für Harnsäure charakteristische Krystallfällung erhält man bei der Behandlung der Schnitte mit Natronlauge. Einige Zeit nach der Lösung der Harnsäure krystallisieren massenhaft die bekannten Nadeln des harnsauren Natrons aus. Fügt man während der Lösung durch die Natronlauge einen Tropfen Liquor Ammonii caustici hinzu,

so bilden sich neben den *Natriumuratnadeln* die *Stechapfel- und Morgensternformen des harnsauren Ammoniums*.

Die erste Aufgabe der Untersuchung war es nun die von den Autoren aufgeworfene Streitfrage zu entscheiden, ob die Harnsäure frei oder als Urat, ob als Natrium- oder Ammoniumurat in den Ablagerungen enthalten ist.

Der wichtigste Unterschied zwischen Natrium- und Ammoniumurat ist die verschiedene Löslichkeit.

Löslichkeit in Wasser bei 37° C: Natriumurat 1: 665, Ammoniumurat 1: 1352.

Trotz des erheblichen Unterschiedes in der Löslichkeit konnte auf diesem Wege die Natur des Infarkturates im Schnitt nicht mit Sicherheit bestimmt werden. Vielmehr war man auf den qualitativen Natrium- bzw. Ammoniumnachweis angewiesen.

In den vorliegenden Infarktnieren konnte mit *Platinchlorid* kein *Ammonium* nachgewiesen werden.

Dagegen hatte die Untersuchung auf Natrium ein positives Ergebnis. *Natrium* wurde dargestellt:

I. Als *Natriumuranylacetat*.

Als Reagens wurde eine Lösung von natronfreiem Uranylacetat in der zehnfachen Menge stark verdünnter Essigsäure verwendet. Es bildeten sich *reguläre Tetraeder von Natriumuranylacetat*, von denen *die kleineren fast farblos, die großen lichtgelb* waren und grüne Fluoreszenz zeigten.

II. Als *Natriumwismutsulfat*.

Auf den Objektträger wurde je ein Tröpfchen einer 10% igen Wismutnitratlösung und verdünnter Schwefelsäure gebracht und etwas eingedampft. Es wurden dann *gut ausgebildete Stäbchen* sichtbar, die *teils einzeln, teils in Büscheln und sägebockartigen Massen* angeordnet waren. *Leerversuche mit Neugeborennieren, welche keine Infarkte enthielten, lieferten ein negatives Ergebnis*. Damit ist sichergestellt, daß das gefundene *Natrium* wirklich ein *Bestandteil des Infarktes* ist. Die Bindung dieses Natriums an die Harnsäure ist freilich damit noch nicht bewiesen, aber doch sehr wahrscheinlich.

Natriumverbindungen der Harnsäure können im Harn sowohl in Form des einfach sauren Salzes (Mononatriumurat), wie auch des über-sauren Salzes (Heminatriumurat) enthalten sein.

Um die Art der in den untersuchten Fällen vorliegenden Natrium-Harnsäureverbindungen festzustellen, wurde ein Schnittpräparat zunächst mit kochendem destilliertem Wasser behandelt. Nach dem Verdunsten wurden typische Harnsäurekrystalle von Wetzsteinform sichtbar. Danach ist anzunehmen, daß die Harnsäure wenigstens zum Teil als Heminatriumurat in den untersuchten Ablagerungen vorhanden ist. Nach einem Hinweis von *Flensburg* zerfällt nämlich nur Heminatriumurat

in heißem Wasser in freie Harnsäure und Mononatriumurat im Gegensatz zu letzterem.

Bei der Lösung der Harnsäure war schon des öfteren aufgefallen, daß die den Infarkt enthaltenden Kanälchen einen Inhalt zurückbehielten, der die Struktur des Harnsäureinfarktes nicht nur treu bewahrte, sondern oft noch deutlicher hervortreten ließ. Im Schnittpräparat war nach Lösung der Harnsäure kaum eine Volumenabnahme des Infarktes zu erkennen. Lediglich das Fehlen der für die Harnsäureablagerungen charakteristischen Braunfärbung ließ die Verminderung des Kanälcheninhaltes deutlich erkennen. Dieses nach Lösung der Urate zurückbleibende Gerüst wurde, wie schon erwähnt, von den meisten Untersuchern ohne weitere Untersuchung als „Eiweißgerüst des Infarktes“ bezeichnet. Andererseits wurde aber durch chemische Analysen so z. B. von Szumsoff schon festgestellt, daß außer den Uraten auch noch andere Salze bei dem sog. „Harnsäureinfarkt“ eine Rolle spielen.

Die *starke Blaufärbung* der nach Lösung der Harnsäure zurückbleibenden *Kügelchen im Hämatoxylin-Eosinpräparat* hatte von vornherein die Vermutung nahegelegt, daß es sich hier um abgelagerte Kalksalze handeln könnte. Die daraufhin ausgeführte Untersuchung auf Kalk hatte tatsächlich ein positives Ergebnis.

Bringt man auf das Präparat einen Tropfen stark verdünnter (2%iger) Schwefelsäure, so erhält man nach dem Verdunsten die charakteristischen *Gipskrystalle in Form von Nadeln und Nadelbüscheln*. Fügt man einen Tropfen einer *Seignettesalzlösung* hinzu, so entwickeln sich *Calciumtartratkristalle*, die sich durch Berührung mit verdünnter Schwefelsäure wieder ganz oder teilweise in das Sulfat zurückverwandeln lassen.

Eine weitere Reaktion, welche den Nachweis von Calcium-Verbindungen gestattet, ist die *Krystallfällung als Kaliumcalciumferrocyanid*. Brachte man zum Infarkt je einen Tropfen Säure und Ferrocyankaliumlösung, so erhielt man *quadratische Tafeln* von Kaliumcalciumferrocyanid. Die *Reaktion fiel positiv aus, gleichgültig, ob man Essigsäure oder Salzsäure zur Lösung der Kalksalze verwendete*. Dies ist ein wichtiger Hinweis für die Art der in Frage kommenden Kalkverbindungen. Ein eindeutiger Beweis für das Vorhandensein von Carbonaten war nicht zu erbringen. Dagegen wurde die Gegenwart von *Phosphaten* einwandfrei nachgewiesen.

Auf das Präparat kommt ein Tropfen Ammoniak, an den Rand des Deckglases eine Mischung von Magnesiumacetat und Salmiak. Die ausfallenden Krystalle hatten die charakteristische Sargdeckelform des Magnesiumammoniumphosphates. Daneben schieden sich massenhaft einfache saure Phosphate aus.

Damit ist festgestellt, daß *ein Teil des im Infarkt abgelagerten Kalkes an Phosphorsäure gebunden ist*. Dabei kommt wohl nur das sekundäre

Salz CaHPO_4 in Frage. Zwar ist auch das tertiäre Salz $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ in Wasser unlöslich. Dieses aber ist nach dem Ergebnis des vorigen Versuches mit ziemlicher Sicherheit auszuschließen. Wäre nämlich Calciumtriphosphat in den Ablagerungen vorhanden, so wäre ein Ausfallen von Calciumdiphosphat hier kaum erklärlich, zumal ja durch die teilweise Bindung der Phosphorsäure an NH_4Mg noch ein Überschuß an Calcium gegenüber dem Phosphorsäurerest entsteht. Infolge dieser Überlegung wäre man sogar eher geneigt, das primäre Calciumphosphat $\text{CaH}_4(\text{PO}_4)_2$ als Infarktsalz anzusehen. Doch kommt dieses wegen seiner leichten Wasserlöslichkeit nicht in Frage.

Außer dem Calciumdiphosphat muß aber noch eine andere Calciumverbindung in den Konkrementen vorhanden sein, die sich von dem Phosphat durch ihre Löslichkeit in Salzsäure unterscheidet. Diese Notwendigkeit ergibt sich aus dem Ergebnis des Calciumnachweises mit Ferrocyankalium.

Es liegt nahe, hier an das Calciumoxalat zu denken. Der Nachweis der Oxalsäure gelingt am schönsten als Strontiumoxalat. Zwar erhält man schon bei Behandlung des Schnittes mit Salzsäure nach dem Verdunsten quadratische Täfelchen von Calciumoxalat ($\text{CaC}_2\text{O}_4 + 2 \text{H}_2\text{O}$), doch sind die charakteristischen Briefkuvertformen von $\text{CaC}_2\text{O}_4 + 3 \text{H}_2\text{O}$ fast nie deutlich ausgeprägt. Daran ändert sich auch nichts, wenn man zur Salzsäure etwas Calciumchloridlösung hinzugefügt hat. Setzt man dagegen dem Schnitt einen Tropfen einer verdünnten Strontiumnitratlösung bei Gegenwart von etwas Salpetersäure zu, so erhält man sehr charakteristische *pyramidale Krystalle von quadratischem Querschnitt, die Briefkuvertformen von Strontiumoxalat* $\text{SrC}_2\text{O}_4 + 3 \text{H}_2\text{O}$.

Virchow und Wermel haben neben anderen Untersuchern häufig ein gleichzeitiges Vorhandensein von Harnsäure- und Bilirubininfarkt in derselben Niere beobachtet.

Deshalb wurde zuletzt noch die Gmelinsche Probe im Schnittpräparat angestellt, die jedoch negativ ausfiel. Auch Flensburg hat den Pigmentinfarkt bei seinen Untersuchungen nie gefunden. Doch ist der negative Ausfall der Reaktion bei den in absolutem Alkohol fixierten Nieren nicht beweisend, da möglicherweise der Gallenfarbstoff bei der Fixierung in Lösung gegangen ist.

Nachdem so die chemische Zusammensetzung der Infarktkongremente geprüft war, wurde auch ihr physikalisch-optisches Verhalten mit Hilfe des polarisierten Lichtes nachuntersucht: Bei gekreuzten Nicols leuchten die Konkremente hell auf und zeigen die schon von vielen Beobachtern beschriebenen Interferenzkreuze. Doch erlaubt dieser lediglich für Doppelbrechung charakteristische Befund nicht etwa einen Rückschluß auf die Art der vorliegenden Harnsäureverbindungen. Aus Untersuchungen von Ebstein und Nikolaier an experimentell hergestellten Uratsphärolithen geht nämlich hervor, daß sich Natriumuratsphärolithe

in ihrem physikalisch-optischen Verhalten nicht von Ammoniumuratsphärolithen unterscheiden.

Um eine Vorstellung von der Bedeutung des Harnsäureinfarktes im Leben des menschlichen Neugeborenen zu gewinnen, ist es vor allem notwendig, sich *über Häufigkeit und Zeit*, in der die Erscheinung auftritt, zu orientieren.

Viele Forscher versuchten an Hand der Sektionsergebnisse hierüber Aufschluß zu bekommen. Als übereinstimmendes Ergebnis dieser Untersuchungen ist zu buchen, daß bei *totgeborenen Kindern das Vorhandensein eines Harnsäureinfarktes* jedenfalls eine *seltene Ausnahme* darstellt. Zahlreiche Forscher haben den Infarkt bei Totgeborenen auch bei einem verhältnismäßig großen Material überhaupt nie gesehen, so daß *Virchow* dem Befund sogar eine gerichtsärztliche Bedeutung zuschreibt, insofern als er stark für das Leben des Kindes nach der Geburt spricht. Dieser Glaube an eine Verwendbarkeit der Erscheinung für die gerichtliche Medizin hat sich freilich im Laufe der Zeit infolge Bekanntwerdens mehrerer Fälle von Infarkt bei Totgeborenen als irrig erwiesen. Angesichts der Seltenheit solcher Befunde kann man aber praktisch trotzdem das Vorhandensein eines Infarktes als Charakteristikum stattgehabten Lebens ansehen.

Doch findet sich der Infarkt keineswegs etwa als regelmäßige Erscheinung bei der Sektion der Nieren lebendgeborener Neugeborenen. Von den von mir seziierten Neugeborenen hatte nur eines, das am 3. Tage nach der Geburt verstorben war, den Infarkt. Von den übrigen sechs waren zwei 10 Minuten, eines 25 Minuten, eines am 1. Tag, eines am 7. und eines am 11. Tag nach der Geburt zugrunde gegangen. In größeren Statistiken ist der Prozentsatz der Kinder mit Infarkt meistens höher als in der vorliegenden kleinen Zusammenstellung, erreicht aber niemals 100%. Die Höhe des gefundenen Hundertsatzes zeigt eine deutliche Abhängigkeit von dem Alter der zufällig zur Untersuchung gekommenen Kinder.

So waren z. B. nach *Salomonsen* unter 462 bis dahin veröffentlichten Obduktionen 181 Fälle, d. h. 39% mit Harnsäureinfarkt. Das Alter der in Betracht gezogenen Kinder betrug 1—60 Tage. Da aber der Infarkt sich in der Mehrzahl der Fälle in der eigentlichen Neugeburtszeit findet, muß eine Beschränkung der Untersuchung auf die während dieses Zeitpunktes verstorbenen Kinder die Prozentzahl natürlich wesentlich erhöhen. Nach *Hodann* und *Hecker* hatten von 157 zwischen dem 2. und 14. Tag gestorbenen Kindern 81 Infarkte (52%). Berücksichtigt man nach *Hecker* nur die Zeit zwischen dem 2. und 8. Tag, so kommt man sogar auf über 70% Infarktfälle (20 von 28 Kindern). Seltener als in dieser Zeit wurden auch bei den am ersten Lebenstage verstorbenen Neugeborenen Harnsäureinfarkte der Nieren beobachtet.

Doch ist es selbstverständlich unzulässig, aus den Ergebnissen der Sektionsstatistiken allein auf die Häufigkeit des Harnsäureinfarktes während des Lebens irgendwelche Schlüsse zu ziehen. Wie besonders klar aus Tierversuchen hervorgeht, hinterläßt ja der Infarkt nicht etwa eine dauernde Veränderung, sondern ist eine ohne Rückstände vorübergehende Erscheinung, die nur während verhältnismäßig kurzer Zeit in den Nieren anzutreffen ist. Es bleibt also, falls nicht etwa der Infarkt selbst zur Todesursache würde, ganz dem Zufall überlassen, ob bei der Sektion die Ablagerungen vorhanden sind. Fehlen sie, so ergibt sich daraus nicht ohne weiteres, daß der Infarkt nur in einem gewissen Prozentsatz der Fälle auftritt, sondern es bestehen immer noch zwei andere Möglichkeiten: Der Infarkt kann entweder noch nicht gebildet oder schon aus der Niere ausgeschwemmt sein.

Da es also nicht möglich ist nach den Sektionsergebnissen die Häufigkeit des Vorkommens zu beurteilen, muß ein anderes Hilfsmittel hierzu herangezogen werden und zwar *die Untersuchung des Harns lebender Neugeborener*.

Der in den Nieren gebildete Infarkt muß einige Zeit später im Harn auftreten. Wird dieser fortlaufend Tag für Tag geprüft, so muß in jedem Fall, in welchem einmal in der Niere ein Infarkt entstanden ist, dies im Urin bemerkt werden. Aus vielen solchen fortlaufenden Harnuntersuchungen gewonnene Statistiken werden uns naturgemäß ein viel getreueres Bild von der Häufigkeit des Harnsäureinfarktes liefern als die Sektionsergebnisse.

Schon *Hodann* hat versucht auf diese Weise seine bei Obduktionen gewonnenen Erkenntnisse zu ergänzen. Er besichtigte bei 33 Kindern täglich die getrockneten Windeln, in denen der Infarkt oft gelbe Flecken hinterläßt, die aus Harnsäurekryställchen, harnsauren Salzen und abgestoßenen Epithelien bestehen. Selbstverständlich mußten bei dieser primitiven Untersuchungstechnik viele Fälle von Infarkt übersehen werden, so daß der Prozentsatz von 45, der sich für die den Infarkt aufweisenden Kinder ergab, jedenfalls zu niedrig ist.

Der von *Hodann* mit noch unzureichenden Mitteln beschrittene Weg wurde von *Hofmeier* und *Flensburg* mit Hilfe einer besseren Technik weiter verfolgt. *Hofmeier* sah bei der mikroskopischen Untersuchung von Urinsedimenten neugeborener Kinder den Harnsäureinfarkt in Gestalt zylinderförmiger, aus braunen Kugeln bestehender Gebilde auftreten, die sich häufig in hyaline oder granulierte Zylinder fortsetzten.

Von 32 Kindern hatten nur 4 niemals derartige Zylinder im Urin. Von diesen 4 Fällen erfüllten 3 nicht die an derartige Statistiken zu stellenden Anforderungen, d. h. sie waren nicht fortlaufend, sondern 2 Fälle nur einmal, 1 Fall nur zweimal untersucht worden. Der 4. Fall zeigte an Stelle der Infarktzyylinder ein sehr reichliches Sediment von harnsaurem Natron. *Hofmeier* gelangt zu dem Schluß, daß die *Bildung*

eines harnsauren Infarktes fast bei allen Kindern erfolgt. Diese Annahme wurde durch die Forschungen *Flensburgs* bestätigt, der auch die letzte Einschränkung fallen ließ. Bei 20 gesunden Kindern, die täglich katheterisiert wurden, konnten ausnahmslos Infarktzyylinder nachgewiesen werden.

Wir können also den *Harnsäureinfarkt* als eine im Leben jedes Neugeborenen auftretende Erscheinung auffassen, die ohne irgendwelche pathologische Begleiterscheinungen vorübergehen kann. Klinisch macht sich der Infarkt nur im Harnbefund, nach einer Bemerkung *Polanos* gelegentlich auch in einer gewissen Apathie und Trinkunlust der Kinder bemerkbar. Jedenfalls ist klar, daß man nicht etwa wie *Schloßberger* die bei Sektionen Neugeborener als Todesursache ermittelten Krankheiten für die Entstehung des Infarktes verantwortlich machen darf. Dieser ist vielmehr als zufälliger, diesem Alter eigener Nebenfund aufzufassen, da er ja auch bei lebenden jungen Säuglingen ohne jede krankhafte Störung vorkommt.

Über den Zeitpunkt der Infarktausschwemmung, aus dem auf die vorhergehende Infarktbildung geschlossen werden kann, geben ebenfalls Untersuchungen von *Flensburg* und *Hofmeier* den besten Aufschluß. *Flensburg* fand schon unmittelbar nach der Geburt in 1 unter 7 untersuchten Fällen aus *Uratsphärolithen bestehende Zylinder* in der Blase. In den ersten 6 Stunden waren solche sogar schon in 9 von 16 Fällen vorhanden. Bei den meisten Kindern wurde der Infarkt aber erst zwischen der 2. Hälfte des 1. und dem 4. Tage ausgeschwemmt. Jenseits der 1. Lebenswoche finden sich normalerweise keine Infarktzyylinder mehr im Urin. Daß Ausnahmen vorkommen müssen, geht schon aus den Sektionsergebnissen hervor. Doch sind solche Fälle streng genommen nicht mehr als physiologisch zu bezeichnen, sondern meist schon ein Ausdruck schlechten Gedeihens. Charakteristisch hierfür ist ein von *Hofmeier* beobachteter Fall, in dem bei einem bis zum 8. Tage gut gedeihenden Kinde mit bereits normalem Urin eine starke Gewichtsabnahme von dem Wiederauftreten harnsaurer Zylinder begleitet war. Neuerdings wurden auch bei älteren Säuglingen, die an Säuglingsatrophie zugrunde gegangen waren, Harnsäureinfarkte gefunden.

In höherem Maße als die Zeit zeigt die Stärke der Infarktausschwemmung individuelle Verschiedenheiten. Oft sind die Niederschläge von harnsauren Salzen so gering, daß sie überhaupt übersehen werden.

Reusing behauptet, daß bei Kindern, die von Anfang an mit der Flasche ernährt werden und reichlich Harn ausscheiden, Harnsäureinfarkte nur ausnahmsweise vorkommen. Auch *Hofmeier* erwähnt schon einen entsprechenden Fall. Umgekehrt soll bei frühgeborenen und ikterischen Kindern der Uratniederschlag besonders reichlich sein.

Diese Vergesellschaftung von stärkerem Ikterus und massigeren Harnsäureinfarkten geht ebenso wie aus den klinischen Beobachtungen schon aus den Sektionsergebnissen hervor. Ältere französische Untersucher

z. B. *Billard* (1828) beschreiben die orangerote Zeichnung der Harnkanälchen überhaupt nur als eine bei der Sektion ikterischer Neugeborener auffallende Erscheinung. Auch nach *v. Heßling* hatten die Kinder, in deren Nieren harnsaure Niederschläge gefunden wurden, immer einen Ikterus. *Hofmeier* kommt durch klinische Beobachtungen zu dem Ergebnis, daß bei ikterischen Kindern der Harnsäureinfarkt stets zugleich mit dem Ikterus auftritt und stärker und von längerer Dauer ist als bei den anderen.

Als grundlegende Ursache für die Bildung des Infarktes wird von den meisten Forschern ein Harnsäureüberschuß im Urin der ersten Lebensstage angesehen. Diese Vermutung ist wahrscheinlich berechtigt. Zwar ist bekanntlich eine Konkrementbildung auch ohne jede Vermehrung der konkrementbildenden Substanz möglich. Doch ist bei allen Zuständen, welche dem Harnsäureinfarkt des menschlichen Neugeborenen entsprechen, eine solche Vermehrung tatsächlich vorhanden.

So ist die Konkrementbildung in den Nieren von manchen Wirbellosen, von Reptilien und Vögeln ein Ausdruck der den betreffenden Tierklassen eigenen hohen Harnsäureausscheidung. Auch ist es gelungen bei Säugetieren (Kaninchen, Hund) durch experimentelle Erzeugung eines solchen Harnsäureüberschusses mittels Harnsäureeinspritzung in Blutadern die Bildung typischer Harnsäureinfarkte hervorzurufen. Von manchen Krankheiten (wie z. B. Leukämien, Pneumonien, zerfallenden Carcinomen) ist es beim erwachsenen Menschen ferner bekannt, daß sie mit einer gesteigerten Harnsäureausfuhr einhergehen. Nicht ganz selten werden in diesen Krankheitszuständen Nierenkoliken mit Abgang von Uratkongrementen beobachtet und die Sektion ergibt zuweilen einen Harnsäureinfarkt.

Die Vermutung einer erhöhten Harnsäureausscheidung auch während der Neugeburtszeit haben nun in der Tat zahlreiche mit modernen Methoden ausgeführte Untersuchungen bestätigt. Die ausgeschiedene Harnsäuremenge beim Neugeborenen beträgt:

	Nach <i>Reusing</i>	Nach <i>Niemann</i>
am 1. Tag	0,0225	Spuren
„ 2. „	0,0723	0,0202
„ 3. „	0,1496	0,0796
„ 4. „	0,0928	0,0928
„ 5. „	0,0487	0,0575
„ 6. „	0,0556	0,0445
„ 7. „	—	0,0222
„ 8. „	—	0,0297
„ 9. „	—	0,0405
„ 10. „	—	0,0327

Nach *Sjöqvist* werden im Durchschnitt pro Tag

vor dem Infarkt	0,082
während des Infarktes	0,232
nach dem Infarkt	0,020 g

Harnsäure ausgeschieden.

Auch *O. M. Schloß* und *Crawford* fanden für die Harnsäureausscheidung während der ersten Lebenstage ziemlich hohe Werte. Beim gesunden Erwachsenen beträgt bei purinfreier Kost die täglich ausgeschiedene Harnsäuremenge 0,2, höchstens 0,6 g; das wären im Höchstfall bei einem zu 60 kg angenommenen Körpergewicht 0,01 g Harnsäure pro Kilogramm.

Vergleicht man diese Zahl mit den von den einzelnen Untersuchern beim Neugeborenen am Tage der höchsten Harnsäureausscheidung gefundenen Werten, so ergibt sich nach *Reusing* 0,05 g, nach *Niemann* 0,03 g, nach *Sjöqvist* 0,07 g, durchschnittlich 0,05 g Harnsäure pro Kilogramm Körpergewicht und Tag, selbst wenn man der Berechnung ein durchschnittliches Körpergewicht des Neugeborenen von 3 kg zugrunde legt.

Eine solch *ausserordentliche Erhöhung* der Harnsäureausscheidung im Harn des Neugeborenen könnte zum Teil durch Ausschwemmung vorher zurückgehaltener Harnsäure bedingt sein. Daß eine vorübergehende Retention von Harnsäure in der Niere des Neugeborenen stattfindet, geht aus dem Befund von Harnsäureinfarkten einwandfrei hervor. Der einmal gebildete Infarkt wird aber nur dann aus der Niere ausgeschwemmt werden, wenn der Druck hinter den das Lumen verschließenden Infarktzylindern groß genug geworden ist. Die Zylindergestalt der im Urin auftretenden Infarktsedimente läßt nicht daran zweifeln, daß die Ausstoßung des Infarktes aus der Niere auf diese schon von *Virchow* vermutete rein mechanische Weise erfolgt. Da aber zur Entstehungszeit des Infarktes die Harnmengen sehr gering sind, wird der größte Teil der Infarktablagerungen erst einige Tage später aus der Niere entfernt. Während der Ausschwemmungstage des Infarktes muß die Urinharnsäuremenge selbstverständlich besonders hohe Werte erreichen, da sie eigentlich der Harnsäurebildung mehrerer Tage entspricht. Von solchen Gedankengängen ausgehend hat *Pfaundler* das tatsächliche Vorhandensein einer erhöhten Harnsäureausscheidung in der Neugeburtszeit überhaupt in Abrede gestellt. Sieht man aber ganz von diesen Ausschwemmungstagen ab und berechnet aus den oben angeführten Tabellen von *Niemann* und *Reusing* lediglich den Durchschnittswert der während der Neugeburtszeit ausgeschiedenen Harnsäuremengen, so bekommt man immer noch Werte von 15 bzw. 24 mg Harnsäure pro Tag und Kilogramm Körpergewicht. Bei einem 60 kg schweren Erwachsenen würden diese Zahlen einer täglichen Harnsäureausscheidung von 0,9 bzw. 1,44 g entsprechen. Die Harnsäureausscheidung des Neugeborenen ist also nicht nur scheinbar, sondern tatsächlich beträchtlich erhöht.

Man muß sich nun die Frage vorlegen, wie diese *ausserordentliche Vermehrung der Uratausscheidung* zu Beginn des extrauterinen Lebens zustande kommt.

Virchow, der die Harnsäure noch für eine Vorstufe des Harnstoffes bei der Eiweißzersetzung hielt, glaubte an einen überstürzten und deshalb unvollständigen Abbau von Bluteiweiß in der Neugeburtszeit und

brachte die zur Infarktbildung führende vermehrte Uratausscheidung damit in Zusammenhang. Zu der Annahme eines starken Blutzerfalls beim Neugeborenen führte ihn das Vorkommen des Icterus neonatorum, den er zunächst rein hämatogen durch Untergang zahlreicher roter Blutkörperchen erklärte.

Nach heute allgemein gültiger Anschauung ist aber die Harnsäure als Endprodukt des Nucleinstoffwechsels aufzufassen. Hiermit stimmt die *Horbaczewskische* Theorie überein, welche die reichliche Harnsäureausscheidung des Neugeborenen mit einem vermehrten Zerfall weißer Blutkörperchen erklärt: „Beim Zerfall der Leukocyten werden die Kernsubstanzen frei, die in ihren Nucleoproteiden die Muttersubstanz der Harnsäure, die Purinbasen führen. Diese überschwemmen nun plötzlich den Organismus und es kommt zu einer starken Steigerung der Harnsäurebildung und damit zur vermehrten Harnsäureausfuhr mit dem Urin.“ Dieser Auffassung schließen sich unter anderen *Reusing*, *Flensburg*, *Sjöqvist* und *Birk* an. In der Tat sinkt die unmittelbar nach der Geburt und in den ersten Lebenstagen beträchtlich erhöhte Leukocytenzahl im Blute des Neugeborenen im Laufe der ersten Lebenswoche stark ab, wie aus der nachstehenden Tabelle hervorgeht.

Zahl der weißen Blutkörperchen		
	nach <i>Scibiades</i>	nach <i>Gundobin</i>
Im Blut aus der Nabelschnur	—	18 000
Sofort nach der Geburt . . .	—	18 000
6 Stunden nach der Geburt .	—	22 000
am 1. Tag	19 268	—
„ 2. „	14 248	23 000
„ 3. „	10 234	—
„ 4. „	9 104	—
„ 5. „	8 893	8 500
„ 6. „	9 450	—
„ 7. „	10 564	11 000

Die starke Harnsäureausscheidung des Neugeborenen ist also sicherlich wenigstens zum Teil durch ein rasches Zugrundegehen zahlreicher weißer Blutkörperchen hervorgerufen.

Flensburg hat dagegen eingewendet, daß der Neugeborene verhältnismäßig sogar mehr Harnsäure ausscheidet als der Leukämiker, bei dem die Gesamtzahl der Leukocyten weit bedeutender ist. Aus neueren Untersuchungen von *Brogsitter* und *Schmidt-Ott* geht aber hervor, daß zwischen der Menge der Leukocyten und der Höhe der Uratausscheidung kein direktes Abhängigkeitsverhältnis besteht. Für die Höhe der Uratausscheidung ist lediglich das Maß von Zellneubildung und Zelluntergang ausschlaggebend. Doch erreicht und überschreitet nach den von *Brogsitter* und *Schmidt-Ott* angeführten Zahlen die Uratausscheidung des Leukämikers pro Tag und Kilogramm selbst nach Bestrahlung der Milz und darauffolgendem ganz rapidem Leukocytensturz nur selten die beim Neugeborenen gefundenen Werte. Es muß deshalb noch nach

anderen Quellen für die stark gesteigerte Harnsäureausscheidung des Neugeborenen gesucht werden.

Stojanoff denkt hierbei an die von *Pick* und *Haschimoto* festgestellte Steigerung der Vitalautolyse der Leber im Hungerzustand, die eventuell auch für den Neugeborenen zutrifft.

Birk erwog die Möglichkeit einer exogenen Herkunft der Harnsäure aus den mit dem Colostrum aufgenommenen umgewandelten Leukocyten, den sog. Colostrumkörperchen. Zur Nachprüfung dieser Theorie verglich er die Harnsäureausscheidung bei Kindern, die mit Colostrum, mit reifer Frauenmilch oder künstlich ernährt wurden. Dabei zeigte sich aber, „daß die Nahrung gar keinen oder einen nur sehr geringen Einfluß auf die Menge der vom Neugeborenen ausgeschiedenen Harnsäure hat“.

Rietschel möchte den von *Weintraud* zuerst festgestellten, von *Schittenhelm* bestätigten Harnsäuregehalt des Meconiums für die hohen Urinharnsäurewerte des Neugeborenen verantwortlich machen. Diese Harnsäure des Meconiums soll gleich nach der Geburt mit Einsetzen der Resorptionsvorgänge aufgesaugt werden, wodurch zunächst ein Harnsäureüberschuß des Blutes und nach Ausscheidung desselben durch die Niere ein solcher des Harns hervorgerufen wird. Ist diese Überlegung richtig, so müßte bei totgeborenen Kindern der Harnsäuregehalt des Meconiums größer sein als bei lebenden Neugeborenen. Doch gestatten die gefundenen Zahlen nach *Rietschels* eigenem Ausspruch noch keine eindeutige Beantwortung der Frage.

Dagegen ist aus einer Arbeit von *Vork* mit Sicherheit eine weitere dem Leukocytenzerfall mindestens gleichwertige Ursache für die starke Harnsäureausscheidung des Neugeborenen zu erkennen. Nach den von *Vork* angeführten übereinstimmenden Untersuchungsergebnissen zahlreicher deutscher und amerikanischer Forscher liegt nämlich der *Blutharnsäurespiegel des Kindes* — wie der der Mutter — während der Geburt gewöhnlich weit über der oberen Grenze der Norm. Der Mittelwert beträgt nach *Vork* 3,9 mg⁰/₁₀₀. Doch finden sich unter seinen 14 eigenen Beobachtungen 4 Fälle, die diese Zahl zum Teil beträchtlich überschreiten (6,16; 5,8; 4,0; 7,64 mg⁰/₁₀₀). Das Kind tritt also sein extrauterines Leben bereits mit einem bedeutenden Harnsäureüberschuß des Blutes an.

Zu diesem intrauterin erworbenen Harnsäureüberschuß kommt nun eine in den ersten Lebenstagen besonders lebhafte Harnsäurebildung aus Kernsubstanzen zerfallender Leukocyten noch hinzu. Daher ist es nicht verwunderlich, wenn die Ausscheidung der Harnsäure unter den besonderen Bedingungen der Neugeburtszeit auf Schwierigkeiten stößt.

Wegen der zu dieser Zeit noch *unbedeutenden Nahrungsaufnahme* stehen nämlich der kindlichen Niere zur *Ausscheidung der Stoffwechselendprodukte nur geringe Flüssigkeitsmengen zur Verfügung*. Der gebildete Harn wäre deshalb schon ohne jede Steigerung der absoluten Harnsäure-

mengen sehr konzentriert. Tatsächlich hat aber die Niere eine außerordentlich gesteigerte Harnsäureausfuhr zu bewältigen. Dadurch wird die Harnsäurekonzentration im Harn so stark, daß Niederschlagsbildung bereits innerhalb der Niere auftritt.

Zwar behauptet *Minkowski*, daß die Ablagerung der Harnsäure innerhalb der Niere unabhängig von der absoluten Menge der im Harn ausgeschiedenen Harnsäure und unabhängig von der Konzentration des Harns zustande kommt. Bei im Tierversuch erzeugten Harnsäureinfarkten war nämlich der Harnsäuregehalt des Urins oft auffallend gering. Doch betraf diese niedrige Konzentration ja nur den aus der Niere ausgeschwemmten Harn. Das ursprüngliche Sekret der Niere war wesentlich höher konzentriert, wie aus dem bei der Sektion erhobenen Befund von Harnsäureniederschlägen innerhalb der Niere eindeutig hervorgeht.

Begünstigt wird das Auftreten der Harnsäureniederschläge beim Neugeborenen noch durch eine schon von *Hofmeier* festgestellte *stark saure Reaktion des Harns*. Nach *Ylppö* ist die Wasserstoffionenkonzentration bei ganz normalen Kindern in den ersten Lebenstagen auffallend hoch (p_H) zwischen 5,4 und 5,9). Diese Tatsache findet ihre Erklärung durch die Feststellung *Ylppös*, daß das Blut der Neugeborenen im Vergleich zum Blut in späteren Lebensabschnitten eine sichere, durch Vermehrung der nicht flüchtigen sauren Komponenten bedingte Acidose zeigt.

Trotzdem hohe Konzentration und saure Reaktion auch *in vitro* die Bildung eines Niederschlags in einer Harnsäurelösung zur Folge haben, darf man sich die Entstehung des Infarktes nicht als diesem Vorgang völlig entsprechend vorstellen. Tritt doch oft in weit übersättigten Urinen trotz günstiger Reaktion kein Niederschlag auf. *Kolloid-chemische Veränderungen spielen sicher bei der Entstehung der Infarktkonglomerate eine ausschlaggebende Rolle.*

Schon *Meckel* und *Flensburg* glaubten, daß der Niederschlag der Harnsäure innerhalb der Niere durch ein in den Harnkanälchen schon primär vorhandenes Eiweißgerüst begünstigt wird, das nach *Meckel* durch katarrhalische Entzündungsprozesse und Epithelabstoßung, nach *Flensburg* durch eine schon während des Fetallebens und in der ersten Zeit nach der Geburt stattfindende Absonderung der gewundenen Kanälchen geliefert wird.

Andere Untersucher vermuteten, daß die Harnkanälchenepithelien des Neugeborenen die Harnsäure bereits in *morphologisch faßbarer Form* ausscheiden. *Von Heßling* ist der erste Vertreter dieser Richtung. Die von ihm beobachteten körnchenhaltigen Zellen veranlaßten ihn zu der Ansicht, daß beim Harnsäureinfarkt die Urate schon in fester Körnchenform abgesondert werden. Ähnlicher Anschauung ist *Aschoff*: Nach ihm ist wenigstens ein Teil der Sphärolithe durch primäre Ablagerung von Urat innerhalb der Zelle entstanden. *Lichtwitz* betrachtet eine

Verbindung der Harnsäure mit kolloidalem Material innerhalb der Nierenzelle überhaupt als den bei der Sekretion der Harnsäure gewöhnlichen Vorgang. Doch betrafen die als Grundlage dieser Theorie angeführten anatomischen Untersuchungen von *Meißner*, *Ebstein* und *Nikolaier*, *Minkowski* immer nur Nieren mit Harnsäureinfarkt. Auch die *eigenen histologischen Befunde* machten eine *enge Beziehung der Sphärolithe zu den Nierenzellen* wahrscheinlich.

Die bereits im Lumen der Kanälchen liegenden Infarktkongremente *schädigen* nun wahrscheinlich auf rein mechanischem Wege die *Epithelien*, wie aus dem Befund abgelöster Zellen mit gut erhaltener Kernfärbung hervorgeht. Diese Zellen verursachen „wie ein Faden in einer konzentrierten Salzlösung“ neue Kongrementbildung, da die Voraussetzungen für eine solche, wie oben ausgeführt, auch sonst in hohem Maße gegeben sind. So entsteht ein *Circulus vitiosus*, der erst durch die erste große Harnflut eine endgültige Unterbrechung erleidet.

Zusammenfassung:

Aus den mikroskopischen Untersuchungen geht hervor: Der Harnsäureinfarkt ist eine aus konzentrisch geschichteten, radiär gestreiften Kuglementen bestehende Anfüllung der geraden Harnkanälchen. Vereinzelt wird er auch in den Kanälchen der Rinde gefunden. Die Infarktniere zeigt Zellveränderungen in Rindenkanälchen und Sammelröhren. Beziehungen zwischen Infarktkongrementen und Wandepithel sind wahrscheinlich. Durch histochemische Reaktionen wurden neben der Harnsäure Natrium, Calcium, Phosphorsäure und Oxalsäure als Bestandteile des Infarktes nachgewiesen.

Bei kritischer Wertung des Schrifttums ergibt sich: Der Harnsäureinfarkt ist eine bei fast allen Neugeborenen in den ersten Lebenstagen auftretende Erscheinung. Grundlegende Ursache für seine Entstehung ist ein Harnsäureüberschuß des Blutes, der schon während der Geburt vorhanden ist. Dazu kommt in den ersten Lebenstagen eine gesteigerte Harnsäurebildung aus Kernstoffen zahlreicher zerfallender Leukocyten. Unmittelbar nach der Geburt beginnt die Ausscheidung durch die Niere. Dabei schlägt sich in der starken Konzentration und sauren Reaktion des Harns der ersten Lebensstage bei gegebener Kolloidveränderung eine Natriumverbindung der Harnsäure innerhalb der Niere nieder. Die bereits gebildeten Kongremente verursachen eine sekundäre Schädigung der Kanälchenepithelien, als deren Ausdruck vielleicht die akzessorische Ablagerung der mikrochemisch als Infarktbestandteile ermittelten Kalksalze aufzufassen ist.

Schrifttum.

Aschoff: Histologische Untersuchungen über die Harnsäureablagerungen. Verh. dtsch. path. Ges. 1900. — *Behrens-Kley:* Mikrochemische Analyse. Leipzig 1921. —

Birk, W.: Untersuchungen über den Stoffwechsel des neugeborenen Kindes. Slg klin. Vortr. 1912. — *Brogssitter, Ad. M. u. A. Schmidt-Ott*: Über den Eiweißstoffwechsel bei Leukämien im Stickstoffminimumversuch. Dtsch. Arch. klin. Med. 170 (1931). — *Czerny-Keller*: Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie. 1906. — *Ebstein*: Die Natur und Behandlung der Harnsteine. Wiesbaden 1884. — *Ebstein u. Nikolaier*: Über die Ausscheidung der Harnsäure durch die Nieren. Virchows Arch. 143 (1896). — Über die künstliche Darstellung von harnsauren Salzen in der Form von Sphärolithen. Virchows Arch. 123 (1891). — *Eckert, A.*: Experimentelle Untersuchungen über geformte Harnsäureausscheidungen in den Nieren. Arch. f. exper. Path. 74 (1913). — *Emich, Friedrich*: Lehrbuch der Mikrochemie. München 1926. — *Flensburg, Karl*: Studier over Urinsyreninfarkten, Urinsedimentet och Albuminuria hos nyföda. Diss. Stockholm 1893; Jber. Tierchem. 1893. — *Gundobin*: Die Besonderheiten des Kindesalters. Berlin 1912. — *Hecker*: Einige Bemerkungen über den sog. Harnsäureinfarkt in den Nieren neugeborener Kinder. Virchows Arch. 11. — *Heßling, v.*: Froriep's Neue Notizen 1849. — *Hodann*: Der Harnsäureinfarkt und die Nieren. Breslau 1855. — *Hofmeier, M.*: Beitrag zur Lehre vom Stoffwechsel des Neugeborenen und seine Beeinflussung durch die Narkose der Kreißenden. Virchows Arch. 89 (1882). — Die Gelbsucht der Neugeborenen. Stuttgart 1882. — *Horbaczewski*: Mh. Chem. 1889. — *Jaschke*: Physiologie, Pflege und Ernährung des Neugeborenen. Wiesbaden 1917. — *Langstein u. Niemann*: Ein Beitrag zur Kenntnis der Stoffwechselvorgänge in den ersten 14 Lebenstagen normaler und frühgeborener Säuglinge. Jb. Kinderheilk. 71 (1910). — *Martin*: Über das Vorkommen des Harnsäureinfarktes in den Nieren des Neugeborenen. Jena. Ann. 1850. — *Martin-Ruge*: Über das Verhalten von Harn und Nieren des Neugeborenen. Z. Geburtsh. u. Frauenkrkh. 1875. — *Meckel*: Über die Konkremente im tierischen Organismus. Berlin 1856. — *Meißner*: Der Harn der Vögel. Z. ration. Med. 1868. — *Minkowski*: Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Harnsäure bei Säugetieren. Arch. f. exper. Path. 1898. — *Niemann*: Über den Purinstoffwechsel des Kindes. Jb. Kinderheilk. 1910. — *Pfaundler*: Physiologie des Neugeborenen. Döderleins Handbuch der Geburtshilfe. Wiesbaden 1915. — *Reusing*: Beiträge zur Physiologie des Neugeborenen. Z. Geburtsh. 1895. — *Reuß*: Die Krankheiten des Neugeborenen. Berlin 1914. — *Rietschel*: Über die Entstehung der Harnsäureinfarkte bei Neugeborenen. Z. Geburtsh. 1924. — *Sauer*: Untersuchungen über die Ausscheidung der Harnsäure durch die Nieren. Arch. mikrosk. Anat. 1899. — *Schmidt, M. B.*: Über Harnsäureinfarkt durch Zellerfall. Verh. dtsch. path. Ges. 1913. — *Schloßberger*: Weitere Tatsachen über den Nierengries des Neugeborenen. Arch. physiol. Heilk. 1850. — *Schnell, W.*: Beiträge zur Kenntnis des Harnsäureinfarktes. Med. Diss. Marburg 1918. — *Schoppe, Ph.*: Die Harnkügelchen bei Wirbellosen und Wirbeltieren. Diss. Göttingen 1897. — *Schreiber, E.*: Über die Entstehung der Harnsäureinfarkte. Z. klin. Med. 1899. — *Schultz, Arthur*: Mitteilung histologischer Darstellungsmethoden der Harnsäure und der Urate. Virchows Arch. 280 (1931). — *Stojanoff, J.*: Untersuchungen über Stoffwechselendprodukte bei Neugeborenen. — *Virchow*: Über Harnsäureabscheidung beim Fetus und beim Neugeborenen. Gesammelte Abhandlungen 1856. — *Vork, Julius*: Serumeiweiß, Reststickstoff, Harnstickstoff, Aminosäurestickstoff, Harnsäure und präformiertes Kreatinin im Blutserum bei nicht graviden und graviden Frauen, sowie bei Mutter und Kind unmittelbar nach der Geburt. Mannheim 1927. — *Ylppö, Arvo*: Neugeborenen-, Hunger- und Intoxikationsacidose in ihren Beziehungen zueinander. Z. Kinderheilk. 14 (1926).