

(Aus dem Veterinär-Pathologischen Institut der Universität Sofia
[Direktor: Ord. Dozent Dr. Xenophon Iwanoff].)

Über generalisierte Xanthinose beim Rinde.

Von

Dr. Xenophon Iwanoff.

(Unter der Mitarbeit von Dr. Emanuiloff und Dr. Slatoff.)

Mit 5 Abbildungen im Text (6 Einzelbildern).

(Eingegangen am 10. März 1937.)

Ablagerungen intermediärer Stoffwechselprodukte des Nucleinstoffwechsels in den Organen sind bei Haussäugetieren ein überaus seltes Vorkommnis. Selbst die beim Geflügel verhältnismäßig häufig anzutreffende Gicht ist bei Haussäugern sehr selten. Noch seltener sind Ablagerungen von anderen Purinen; bisher wurden einige Fälle von Guanin- und ein Fall von Xanthinablagerungen beschrieben.

Was die Guaninablagerungen anbelangt, so wurden sie in 2 Fällen beim Rinde (2 Kühen) von *Fölger* (1918) beschrieben. Bei der Besprechung der letzteren im *Joestschen* Lehrbuche der pathologischen Anatomie der Haustiere erwähnt *Henschen* ähnliche Beobachtungen *Bongerts*; in einer ihm von *Bongert* selbst überlassenen Milz fand *Henschen* dasselbe mikroskopische Bild, wie es *Fölger* beschreibt.

Ältere Veröffentlichungen über Guaninose der Muskeln und Gelenke bei Haussäugern, und zwar beim Schwein, liegen von *Virchow* (1866) und *Mendelsson* (1888) vor; ähnliche Beobachtungen wurden seither nicht mehr bekannt, und *Cohrs* zweifelt, wohl mit Recht, die Guaninnatur der beschriebenen Ablagerungen und will sie mit Tyrosinbildung in Zusammenhang bringen.

Was die Xanthinablagerungen anbelangt, so liegt bis jetzt nur eine einzige Veröffentlichung von *Joest* (1907) vor, der einen Fall von Xanthinose bei einer Kuh beschrieben hat.

Es handelte sich um eine $3\frac{1}{2}$ -4jährige Kuh, die wegen fortschreitender Abmagerung, Appetitlosigkeit und häufigen Nasenblutens geschlachtet werden mußte. Die vom behandelnden Tierarzt vorgenommene Untersuchung habe geronnene, in Zersetzung begriffene Blutmassen in Nasen- und Kieferhöhlen, geringgradige Lebercirrhose und Magen-Darmkatarrh ergeben. Die durch *Joest* vorgenommene Untersuchung des eingesandten Materials hat folgendes gezeigt: Die graurote, wenig vergrößerte Milz, die von normaler Konsistenz war, zeigte im Durchschnitt eine graubräunliche, mattglänzende „rote Pulpa“, in der die etwas vergrößerten *Malpighischen* Körperchen als etwas dunklere homogene, grau durchscheinende Stellen hervortraten. Im histologischen Bilde bestand die Milzpulpa fast ausschließlich aus mononukleären Leukocyten und war mit dichten Massen kleiner graubräunlicher, durchscheinender, strukturloser Schollen durchsetzt. Die *Malpighischen* Körperchen waren frei von derartigen Einlagerungen. Die Schnittfläche der vergrößerten Lymphknoten zeigte dieselbe Beschaffenheit wie die Milz und im histologischen Bilde dieselben Einlagerungen. Die beiden, verkleinerten, oberflächlich höckerigen graubraunen Nieren wiesen in den Vertiefungen zwischen den einzelnen Höckern narbiges Bindegewebe auf. Die Schnittfläche war grauweiß und zeigte nicht die normale Zeichnung der Niere. Die Nierenbecken mit ihren Ausläufern

sowie die erweiterten Nierenkelche enthielten Harngries sowie erbsen- bis haselnußgroße Harnsteine. Die chemische Untersuchung der scholligen Einlagerungen der Milz und der Harnsteine zeigte, daß sie aus Xanthin bestanden.

Der nun zur Darstellung gelangende Fall stellt ebenfalls eine Xanthinose beim Rinde, doch in einem viel stärkeren Grade wie in *Joests* Falle dar.

Es handelt sich um ein etwa 5—6 Monate altes Kuhkalb, das im hiesigen Schlachthof geschlachtet wurde, und dessen Milz und Nieren wegen auffälliger Veränderungen, die nicht näher zu bestimmen waren, ins Pathologische Institut der Veterinär-medizinischen Fakultät (durch Herrn Dr. *Slateff*) eingeliefert wurden. Das Kalb, hiesiger Rasse, hatte vorher keinerlei krankhafte Symptome gezeigt, war gut genährt, mit einem Schlachtwicht von 57 kg und einem daraus berechneten Lebendgewicht von etwa 69 kg. Da es wahrscheinlich erschien, daß ein Fall von Guaninose oder Xanthinose vorlag, so wurden alle noch zu erreichenden Organe erworben, so daß außer Milz und Nieren auch noch Lymphknoten, Knochen, Gehirn, Hypophyse, Leber, Herz und Nebennieren untersucht werden konnten. Bei der Eröffnung der Schädelkapsel wurde die Dura mater im Bereiche der linken Temporalgegend ödematos, hyperämisch und leicht ablösbar befunden. Bei der histologischen Untersuchung erwies sich das als eine lokale seröse Periostitis, deren Ursache und möglicher Zusammenhang mit der im Laufe der eingeleiteten Untersuchung festgestellten Xanthinose nicht zu bestimmen waren.

Makroskopische Veränderungen wiesen nur die Milz, die Lymphknoten und die Nieren auf.

Die 1060 g schwere *Milz*, die 45 cm lang, 14 cm breit und 3,5 cm dick, also stark vergrößert war, hatte eine etwas derbere Konsistenz als normal, fühlte sich wie mit einer ton- bzw. mörtelartigen Masse gefüllt an und behielt leicht Fingereindrücke; ihr Serosaüberzug war unverändert. Die matt-weißgraurotliche Schnittfläche ließ weder rote Pulpa noch *Malpighi*-sche Körperchen erkennen. Nur das Trabekularsystem war noch in Gestalt von zahlreichen durch ihre graurote Farbe sich abhebenden kleinen Stellen zu unterscheiden (Abb. 1). Bei näherer Betrachtung, besonders unter der Lupe, sah die Schnittfläche wie mit feinem Sand bestreut aus; beim Abspülen derselben schied sich ein weißgelblicher, feinstkörniger Satz am Boden des Gefäßes ab. Beim Betasten der sich stumpf-körnig anführenden Schnittfläche blieb eine Schicht feinster Körnchen an den Fingern kleben.

Bei der Anfertigung von Gefrierschnitten aus dem Milzgewebe stumpften die Messer bald ab; noch mehr war das bei dem paraffin-eingebetteten Material der Fall. Das Anfertigen dünner Schnitte wurde dadurch sehr erschwert. In Leitungswasser gebracht, sanken die (entparaffinierten sowie Gefrier-) Schnitte sofort unter (Schwere!), und selbst nach längerem Verbleiben im Wasser, wenn sie schon mit zahl-

reichen Luftbläschen beschlagen wurden, schwammen sie doch nicht, wie beim gewöhnlichen Material, empor. Es war klar, daß das Milzgewebe mit einem weißgelblichen, feinkörnigen, schweren und harten Stoff vollgestopft war. Auf histochemischem Wege war die Natur dieses Stoffes nicht zu bestimmen. Einige chemische Reaktionen mit dem

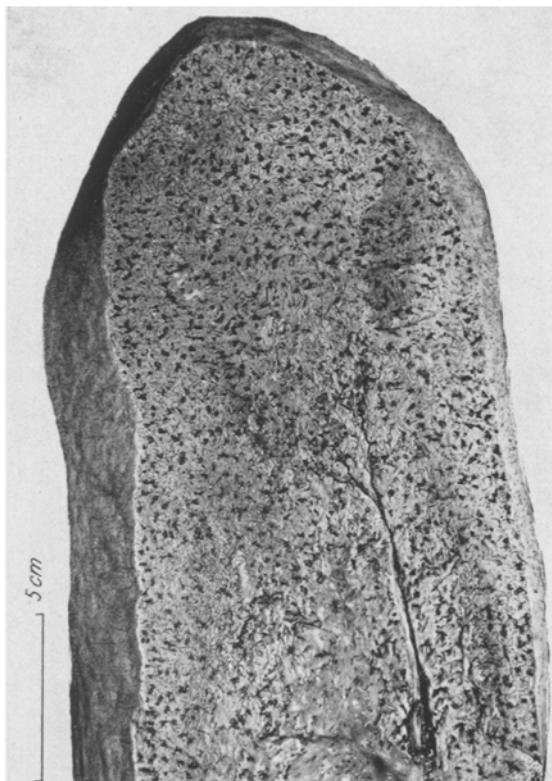


Abb. 1. Schnittfläche der Milz; die dunklen Inselchen sind Trabekularanschnitte.
Photographie.

erwähnten Bodensatz unternommen (durch Herrn Dr. *Emanuiloff*) sprachen für einen Purinkörper. Die genaue Bestimmung der chemischen Natur der Einlagerungen in Milz, Lymphknoten und Niere verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Dr. *Radeff*, ord. Dozenten für Physiologie der Haustiere und physiologische Chemie, der ihn als Xanthin bestimmte. Herrn Dr. *Radeff* sei an dieser Stelle mein herzlichster Dank ausgesprochen.

Nachdem einmal die chemische Natur der Einlagerungen bestimmt war, konnte das Schneiden des Materials dadurch erleichtert werden,

daß kleine Stückchen von ihm auf einige Zeit in Ammoniak eingelegt wurden, wodurch sie vom Xanthin, das sich darin leicht löst, befreit, also „dexanthiniert“ wurden.

Im histologischen Schnitt war das Milzgewebe von unzähligen, vielfach unter sich zusammenhängenden, im durchfallenden Lichte bei schwacher Vergrößerung hellbräunlich erscheinenden Häufchen feinkörniger Massen eingenommen; unter diesen Massen lagen verhältnismäßig schmale Straßenzüge und Felder freien Milzgewebes. Bei starker Vergrößerung erwiesen sich diese Häufchen als verschieden große Anhäufungen von dicht aneinanderliegenden, mit lichtbrechenden Schollen und Körnchen vollgestopften, deshalb brombeerartig aussehenden Zellen, mit ziemlich großem, vielgestaltigem Plasmaleib und großem, meist etwas länglichem Kern, der in Form und Chromatingehalt und -anordnung demjenigen der Pulparesiculumzellen vollkommen gleicht.

Im polarisierten Lichte, bei gekreuzter Stellung von Polarisator und Analisator beobachtet, zeigen die erwähnten intracellulären Schollenmassen eine sehr starke Doppelbrechung, welche auch den amorphen Schollen und Körnchen des obenerwähnten Xanthinbodensatzes eigen ist. In dexanthinierten Schnitten erscheinen die Protoplasmaleiber dieser Zellen feinschaumig vakuolisiert (Auflösung der Xanthineinschlüsse). Die Art dieser xanthinspeichernden Zellen ist zwar morphologisch schwer zu bestimmen, doch scheint es sich um gewucherte, phagocytisch sich stark betätigende Reticulumzellen zu handeln — sieht man doch an den Randpartien dieser Zellgruppen vereinzelte xanthinspeichernde Zellen, die noch in Zusammenhang mit dem Pulparesiculum stehen und von den Reticulumzellen morphologisch nicht zu unterscheiden sind. Ob es sich hierbei um Wucherung von Zellen des Pulparesiculums oder von solchen des lymphatischen Anteiles der Milz handelt, ist schwer zu entscheiden. Die Tatsache, daß fast keine Milzknötchen vorhanden waren, läßt vermuten, daß gerade in ihrem Gebiete die Reticulumzellen gewuchert sind, um so mehr als das von Xanthin freie Gewebe sich als Pulpagewebe dokumentiert, in dessen Reticulummaschen Erythrocyten, wenige Lymphocyten und Megakaryocyten sich vorfinden. An den gewucherten Zellen waren keine Degenerationserscheinungen zu beobachten. Extracellulär war Xanthin nicht festzustellen.

Aus der Beschreibung *Joests* geht nicht hervor, wie die Xanthinschollen in der Milz in seinem Falle gelegen waren: extracellulär oder intracellulär. *Föller* sah die Guanineinlagerungen der Milz in Lymphocyten liegen.

Alle untersuchten *Lymphknoten* (Buglymphknoten, Kniekehlen-, Hals-, Unterkiefer- und Portallymphknoten) zeigten ein und dasselbe makroskopische Bild: sie waren alle wenig vergrößert, ihre Schnittfläche grauweißlich und feuchtglänzend und mit mattweißen Stippchen und Streifen übersät; nach leichtem Dexanthinieren verschwanden diese weißen

Stellen. Mikroskopisch, bei schwacher Vergrößerung, sieht man kleine, dunkelbraune Häufchen (etwa 20 im Gesichtsfelde in der Größe von durchschnittlich 0,03—0,1 mm), die sich bei stärkerer Vergrößerung als Anhäufungen von Xanthinzellen erwiesen und den erwähnten makroskopischen Stippchen entsprachen; jedes Häufchen war jeweils von einer verschieden breiten Zone von Lymphocyten umgeben, so daß der Eindruck entstand, als lägen sie in den sog. Keimzentren; jedenfalls lagen

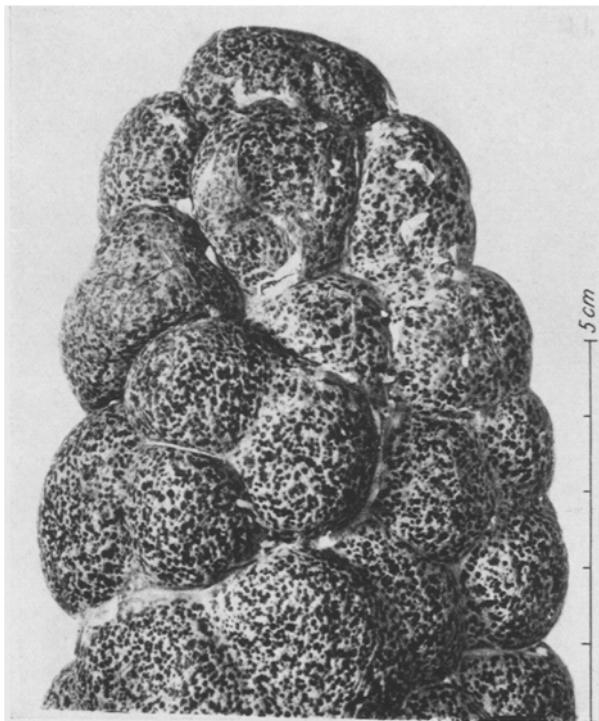


Abb. 2. Linke Niere. Das weiße Netzwerk entspricht den Xanthinablagerungen. Photographie.

sie immer im Lymphgewebe und nie in den Sinus. Bei stärkerer Vergrößerung erwiesen sich die Xanthinzellen als große, protoplasmareiche Zellen, deren zentral gelegener, chromatinärmer, meist etwas länglicher Kern den Kernen der Reticulumzelle zum Verwechseln ähnlich sah. Im allgemeinen waren diese Xanthinzellen denjenigen der Milz vollkommen ähnlich. Ich bin geneigt, sie ebenfalls für gewucherte Reticulumzellen zu halten, und zwar für solche des Reticulums des Lymphgewebes, da sie sicher im Lymphgewebe liegen — eine Feststellung, die der analogen Annahme bei der Milz noch bekräftigend hinzukommt.

Die leicht vergrößerten *Nieren* waren in ihrer Form unverändert. Die linke hatte ein Gewicht von 180 g, die rechte von 192 g. Die Nieren-

kapsel war unverändert, die Oberfläche glatt und die Farbe bräunlich-gelb mit weißgelblichen Pünktchen, Streifchen und Fleckchen dicht gesprenkelt, die alle durch zarte Verbindungslinien meist zusammenhingen und so ein zierliches, mattweiß-gelbliches Netzwerk bildeten (Abb. 2). Die Konsistenz war etwas erhöht. Im Durchschnitt zeigten beide Nieren ein sehr charakteristisches Aussehen: in der lichtbraun-gelben Corticalis sitzen viele zum Teil unregelmäßig gestaltete, zum Teil radiär-streifenförmige, mattweiße Bezirke, die bis unter die Kapsel reichen und dort in das beschriebene Netzwerk übergehen. An Tangential-

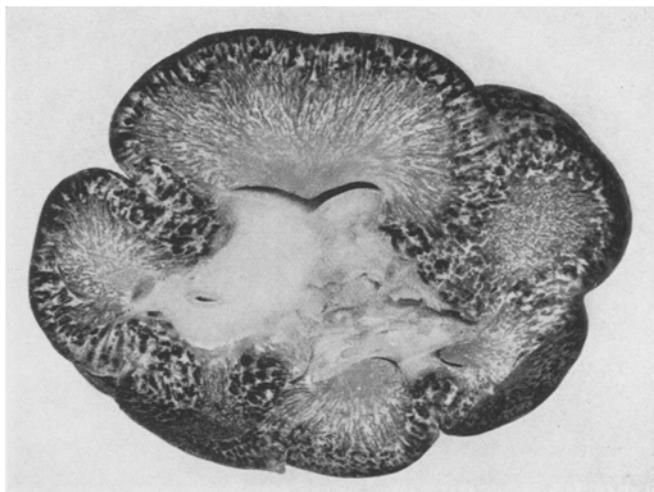


Abb. 3. Querschnitt der rechten Niere. Unregelmäßig-netzartige (weißliche) Xanthinablagerungen in der Corticalis, die an der Oberfläche in das in Abb. 2 dargestellte Netzwerk übergehen; radiär-streifenförmige Xanthinablagerungen in der Medullaris. Photographie.

bzw. Flachschnitten sieht deshalb die Corticalis eigentlich bunt aus (Abb. 3). In der Medullaris verlaufen viele weiße radiäre Streifen, die gegen die Papille zu unterbrochen werden und an Zahl abnehmen, so daß im Bereich der letzteren nur noch weiße Spuren von ihnen zu sehen sind. Nierenkelche und Nierenbecken sind ohne Veränderungen. Im spaltförmigen Raum einiger Nierenkelche sind vereinzelte kleine, weißgelbliche kleienartige Schüppchen (Xanthin !) vorhanden.

Die histologische Untersuchung zeigte eine die Corticalis, insbesondere das Labyrinth, betreffende chronisch-produktive Entzündung mit bedeutender Verbreiterung des Interstitiums, Atrophie und Schwund von Tubuli und Nierenkörperchen unter Verbreiterung und Hyalinisierung des parietalen Blattes der *Bowmannschen Kapsel* (Abb. 4). An vielen Stellen bestehen kleinzellige Infiltrate verschiedener Ausdehnung. Ein großer Teil der Tubuli contorti und der *Henleschen Schleifen* ist

erweitert, das Epithel ist abgeplattet und im Lumen sind desquamierte Epithelien und hyaline Zylinder zu sehen. In einzelnen geraden Kanälchen sind, wenn auch sehr selten, Zellzyliner mit feinkörnigen, doppelbrechenden ammoniaklöslichen Einlagerungen (Xanthin) vorhanden. Im Epithel der Tubuli ist kein Xanthin nachzuweisen. In der Corticalis und der Medullaris, in letzterer in viel geringerem Grade, sind längliche, der Richtung der Markstrahlen folgende, vielfach unter sich kommunizierende Felder von Xanthinablagerungen vorhanden (Abb. 4). Zum Unterschied von den anderen Organen sind hier die Ablagerungen



Abb. 4. Mikroskopischer Schnitt durch die Corticalis der Niere. *A* Xanthinhäufchen im stark vermehrten Interstitium; *B* erweiterte, zum Teil zylinderhaltige Harnkanälchen. Mikrophotographie, Zeiss Homal II/5, Apochr. 10.

besonders feinstaubartig, so daß die sie enthaltenden Zellen Staubzellen ähneln. Die Art der xanthinhaltigen Zellen ist schwer zu bestimmen. In ihrer Form weichen sie von den xanthinspeichernden Zellen der Milz und der Lymphknoten stark ab; sie sehen (besonders in dexanthinierten Präparaten gut zu beobachten) den Gewebsmakrophagen sehr ähnlich; nur ist der Kern kleiner und chromatinreicher; sie sind der Wanderung fähig, da viele von ihnen in Stellungen angetroffen werden, die auf eine amöboide Bewegung hindeuten. Zweifellos handelt es sich hier um Gewebsmakrophagen. Die Lumina einzelner Ductus papillares, insbesondere im Bereich der Papille, sind vollgestopft mit strukturlosen, stark doppelbrechenden, dunkelbraunen, feinkörnigen ammoniaklöslichen (Xanthin-) Massen, ihr Epithel ist zugrunde gegangen, im umgebenden Interstitium sieht man nur vereinzelte Makrophagen. Im ganzen ein

Bild, das man vom sog. Harnsäureinfarkt des Menschen und des Schweines her kennt. Hier könnte man also von einem „Xanthininfarkt“ sprechen.

Die *Leber* zeigte zwar makroskopisch keine Veränderungen, bei der histologischen Untersuchung jedoch sieht man hier und da *Kupffersche Sternzellen* mit vereinzelten lichtbrechenden Schollen und Körnchen im

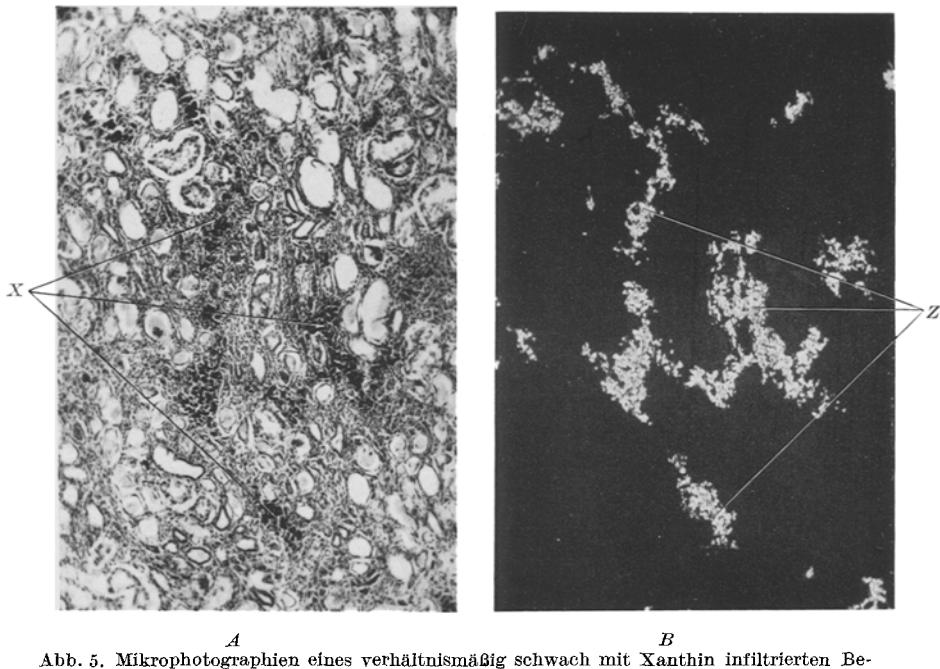


Abb. 5. Mikrophotographien eines verhältnismäßig schwach mit Xanthin infiltrierten Bezirkes der Nierenrinde. *A* im polarisierten Lichte bei paralleler Stellung von Polarisator und Analisator photographiert; *X* Xanthinschollen. *B* im polarisierten Lichte bei gekreuzter Stellung von Polarisator und Analisator photographiert, hier sieht man die starke Doppelbrechung der Xanthinschollen, die bei *A* nicht besonders auffallen; *Z* dieselben Stellen, die bei *A* mit *X* bezeichnet sind. Mikrophotographie, Zeiss Homal II/6, Apochr. 10, Zeiss Polarisationsfilter nach Bernauer.

Protoplasmaleib. Solche Einlagerungen werden auch in Leberzellen angetroffen, besonders in solchen des Läppchenzentrums. Diese spärlichen Einlagerungen konnten natürlich nicht chemisch untersucht werden; mit Rücksicht auf die Eigenart des Falles und auf ihre ausgesprochene Doppelbrechung und Ammoniaklöslichkeit sind sie ebenfalls als Xanthinablagerungen zu werten.

In dem einen von *Föller* beschriebenen Falle von Guaninose war die Leber auch makroskopisch verändert und die Guaninschollen lagen im Parenchym sowohl wie im Interstitium des Organs.

Alle übrigen, zu Anfang angeführten Organe, zeigten auch bei der mikroskopischen Untersuchung keine Xanthinablagerungen.

Als Ursache der Xanthinkonkrementbildung hebt in seinem Falle *Joest* die gesteigerte Xanthinausscheidung hervor. Die vermehrte Ausscheidung von Xanthin allein dürfte aber kaum eine hochgradige Xanthinkonkrementbildung bedingen können. Das obenbeschriebene mikroskopische Bild der Niere in unserem Falle mit den xanthinhaltigen Zellzylindern und den Xanthininfarkten ist zweifelsohne der morphologische Ausdruck einer sehr starken Xanthinausscheidung; trotzdem aber finden wir in den Nierenkelchen keine Konkrementbildung. In dem von *Weißke* beobachteten Falle des Vorkommens eines Xanthinsteines im Harn eines stark leukämischen Schafbockes will *Joest* eine Stütze für die von ihm versuchte Erklärung seines Falles erblicken (Leukämie!). Doch scheinen xanthinhaltige Harnsteine gerade beim Schafe infolge von anderen unbekannten Ursachen sogar gehäuft auftreten zu können.

So berichten *Easterfield*, *Rigg*, *Askew* und *Bruce* über gehäuftes Auftreten von xanthinhaltigen Nierensteinen (bis 36,8% Xanthingehalt) in Schafherden gewisser Gegenden Neuseelands. Appetitlosigkeit, progressive Abmagerung, schlechte Ablammergebnisse, Fressen von Erde, Knochen und Holz waren die klinischen Äußerungen des Leidens. Die Untersuchung des Bodens und der Weidepflanzen ergab einen starken Mangel an Kalk und Phosphorsäure. Die Gegenden waren sehr ungünstig für die Tierzucht. Nach Aussage der Farmer sollen Nierensteine (Xanthin?) auch beim Rinde und Hasen vorkommen. Die bei einem Tiere unternommene histologische Untersuchung stellte fest, daß in der Leber „some of the sinusoids . . . xanthin-like granules“ enthielten und daß in den Harnkanälchen und Sammelröhren der Nieren Ablagerungen zu sehen waren, die „the yellow appearance of the xanthin calculi“ hatten¹.

Ob im *Joestschen* Falle die mutmaßliche Leukämie durch das gesteigerte Angebot von Kernmaterial die Ursache der Anhäufung von Xanthin war, erscheint mehr als fraglich. Fragt doch *Joest* selbst, warum gerade in diesem einen Falle, in zahlreichen anderen Fällen von Leukämie aber keine so hochgradige Xanthinbildung erfolge. Wenn wirklich das gesteigerte endogene Angebot von Nucleinstoffen die Ablagerung von Purinbasen allein bedingen sollte, so sollte man sie, mit Rücksicht auf die sehr starke Verbreitung der Leukämie bei Menschen und Haustieren (insbesondere Rindern), viel häufiger beobachten. Nach Ausweis der mir zugänglich gewesenen Literatur jedoch sind bisher Ablagerungen von Xanthin und Guanin beim Menschen nicht bekannt geworden; die in der Veterinärliteratur erwähnten Fälle betreffen nur das Rind.

Ein vermehrtes endogenes Angebot von xanthinfähigen Substanzen dürfte in unserem Falle nicht in Frage kommen, da weder Leukämie, noch andere mit vermehrtem Kernzerfall einhergehende Zustände vorlagen. Auch eine gesteigerte exogene Zufuhr liegt nicht vor. Die Xanthinablagerung dürfte also nicht die Folge eines gesteigerten Angebots xanthinfähiger Substanzen, sondern vielmehr das Resultat einer Störung im

¹ Da eine objektive Begründung der Xanthinnatur dieser Einlagerungen fehlte, habe ich den Fall nicht unter den Xanthinosefällen im Anfang dieser Arbeit angeführt.

normalen Ablauf des Abbaues der Purinkörper über die Stufe des Xanthins hinaus sein. *Fölger* faßt seine zwei Guaninosefälle als die Folge einer „eigentümlichen Stoffwechselanomalie“ auf.

Aus der Tatsache, daß bisher Ablagerungen der Purinbasen Guanin und Xanthin in inneren Organen nur beim Rinde beobachtet wurden, könnte man mit einigem Recht schließen, daß unter den Haustieren das Rind eine ausgesprochene Prädisposition zu gewissen Störungen des intermediären Purinstoffwechsels aufweist. Hierbei muß die ausschließliche Beteiligung des weiblichen Geschlechtes besonders auffallen. Die überaus starke Xanthinablagerung bei einem so jungen Tiere dürfte die Vermutung berechtigt erscheinen lassen, daß es sich in unserem Falle um eine angeborene Stoffwechselanomalie handeln dürfte. Hierbei müssen die sehr schweren chronisch-entzündlichen Veränderungen, sowie die starke Xanthinablagerung in den Nieren besonders hervorgehoben werden. Die chronische produktive interstitielle Nephritis ist meines Erachtens eine Folge der außerordentlich stark vermehrten Ausscheidung von Xanthin durch die Nieren und seiner Ablagerung im Interstitium derselben. Es liegen keine anderen pathologisch-anatomischen Daten vor, die eine so schwere interstitielle Nephritis bei einem so jungen Rinde erklären könnten.

Schrifttum.

Cohrs, P.: „Gelenke“ in *Joest*: Pathologische Anatomie der Haustiere, Bd. 5. 1929. — *Easterfield, T. H., T. Rigg, H. O. Askew and J. A. Bruce*: J. agricult. Sci. 19, 573. — *Fölger, A. F.*: Vet. Højskol. Aarskr. Københ. 1918, 244—256 (mit deutscher Zusammenfassung). — *Henschen, F.*: „Blutbildende Organe“ in *Joest*: Pathologische Anatomie der Haustiere, Bd. 5. 1929. — *Joest, E.*: Bericht über die Tierärztliche Hochschule Dresden, Bd. 2, S. 170—173. 1908.
