



Untersuchungen über das Salol

und
seine Einwirkung auf die Nieren.

Inaugural-Dissertation

welche

mit Genehmigung der hohen medicinischen Facultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

zur

Erlangung der Doctorwürde in der gesamten Medicin

zugleich mit den Thesen

am 23. April 1890 mittags 12¹/₂ Uhr

öffentlich verteidigen wird

Willy Hesselbach,

approb. Arzt aus Eisleben.

Referent: Geh. Medicinalrat Prof. Dr. Ackermann.

Opponenten:

O. Fuchs, approb. Arzt.

H. Schedel, cand. med.



Halle a. S.

Druck von Gundlach & Eggers.

1890.

Imprimatur

Prof. **Dr. Ackermann,**

h. t. Decanus.

Seiner teuren Mutter
in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom

Verfasser.



Dem Bestreben Antipyretica zu finden, die frei sind von den unangenehmen Nebenwirkungen der Salicylsäure und des Chinins, verdankt unser Arzneischatz schon eine grosse Zahl von Heilmitteln, und alljährlich schliessen sich noch neue an. Anfangs werden dieselben meist übertrieben angepriesen, ohne vorher einer sorgfältigen, eingehenden Untersuchung ihrer pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften unterzogen zu sein, so dass die Erfahrungen über ihre Nachteile und Gefahren erst der Praktiker am Krankenbett macht. Es ist daher auch nicht zu verwundern, wenn einige Zeit, nachdem das Mittel mehr bekannt geworden ist, berichtet wird von mehr oder minder gefährlichen Vergiftungen, die dasselbe hervorgerufen hat. So galt lange Zeit das Antifebrin für ein vollkommen unschädliches Mittel, das dem Publikum im Handverkauf überlassen, und in grossen Dosen genommen wurde, — und heute bringen zahlreiche neue Zeitschriften neue Beiträge zur Antifebrinvergiftung.¹⁾ Aehnliches gilt nach meiner Ansicht vom Salol, dem 1886 von Sahli²⁾ in die Praxis eingeführten Salicylsäurephenyläther, dessen Wirkungen, besonders auf die Nieren, näher zu untersuchen Zweck dieser Arbeit ist.

Das Salol, wie es 1883 von Nencki dargestellt ist, wird innerhalb des Organismus, hauptsächlich durch den Pankreassaft, in seine beiden Componenten Phenol (40 %) und Salicylsäure (60 %) gespalten. Die Spaltung erfolgt jedoch nicht allein durch Pankreassaft, sondern auch — freilich in geringerem Grade — durch Speichel, durch Spaltpilze, durch organisches Gewebe und durch kohlen saure Alkalien.³⁾ Nach Sievers und Ewald⁴⁾ haben alle Abschnitte des Verdauungstraktes die Fähigkeit das Salol zu spalten, ausgenommen das Secret der Magenschleimhaut, Pepsin und Salzsäure, die diese Spaltung hindern.

1) cf. z. B.: Müller, Deutsche Med. Wochenschrift 1887 Nr. 2;
 Freund, eod. loc. 1888 Nr. 41;
 Therap. Monatsh. 1888, Mai;

„ „ 1889, Juni, Juli, August etc.

2) Correspond.-Blatt f. Schweizer Aerzte 1886, Nr. 12 und Nr. 13.

3) Nencki, Therap. Monatsh. 1887, p. 417, und Lesnik, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 24, p. 167.

4) Therap. Monatsh. 1887, p. 290.

Als Phenolätherschwefelsäure und Salicylsäure werden Phenol und Salicylsäure aus dem Organismus wieder ausgeschieden, und zwar gehen Spaltung und Ausscheidung ziemlich schnell vor sich. Nach Sievers und Ewald (l. c.) ist Salicylsäure frühestens $\frac{1}{2}$ Std., spätestens 1 Std. nach Einnahme von 2 gr. Salol im Harn nachweisbar. Längere Zeit scheint jedoch dazu zu gehören, ehe das Mittel völlig aus dem Körper wieder ausgeschieden ist, denn noch einige Tage nach dem Aussetzen des Salols zeigt sich der charakteristische dunkelgrüne bis schwarze Carbolharn, der nach Salolgaben nie vermisst wird und spätestens 24 Std. nach der Einführung des Mittels auftritt.¹⁾ Zwar beobachteten Rosenberg,²⁾ Feilchenfeld³⁾ und Behm,³⁾ dass trotz fortgesetzten Salolgebrauchs die Carbolurie wieder schwand, allein die meisten Autoren stimmen überein mit dem Berichte Georgi's:⁴⁾ „Der Carbolharn ward in keinem einzigen Falle von uns vermisst. Längeres Stehen charakterisierte ihn als solchen selbst nach Eingabe kleinster Dosen von 0,5 Grm. täglich. Bei einer Patientin, die vom Mittag bis zum Abend 4 mal 1,0 Salol eingenommen hatte, war bereits der in der Nacht entleerte Urin tief schwarz gefärbt. So lange man noch salicylsauren Phenoläther zuführt, so lange bleibt auch der Urin schwarz. In einem Falle, wo am 2. Januar zum letzten Male zweimal 0,75 Gr. Salol gegeben worden war, zeigte noch der am 5. Januar entleerte Harn die Carbolfarbe, obwohl der betreffende Patient im ganzen nur 10,5 gr. Salol erhalten hatte im Verlauf von 5 Tagen. Eine andere Kranke hatte am 15. Dec. 6,0 gr. Salol bekommen, am 16. Dec. wurde dasselbe ausgelassen, aber der am 17. Dec. früh entleerte Harn sah noch tiefschwarz aus. In einem weiteren Falle, wo täglich 4,5 Gr. verabreicht worden waren, zeigte der Harn dieses Farbenverhältnis noch 5 volle Tage nach dem Einverleiben des letzten Salolquantums. Also auch die Elimination des Salols ist eine sehr langsame und es scheint, dass sich das Salol, wenn man es täglich in grösseren Dosen giebt, eminent im Körper anstaut, denn sonst würde unmöglich die Ausscheidung der Componenten des Salols eine so lange andauernde sein.“

Die Wirkung des Salols beruht wohl ausschliesslich auf den bei der Spaltung entstandenen Produkten, Phenol und Salicylsäure, denn

¹⁾ Nevinsky, Wiener Med. Presse 1887, p. 1046.

²⁾ Therap. Monatsh. 1887, p. 51 u. 52.

³⁾ Berl. Klin. Wochenschrift 1887, p. 251.

⁴⁾ Berl. Klin. Wochenschrift 1887, p. 150.

sie beginnt erst nach der Spaltung.¹⁾ Allerdings ist Sahli zum Teil anderer Ansicht.²⁾ „Die Wirkung des innerlich verabreichten Salols beruht wenigstens z. T. auf der Spaltung in Phenol und Salicylsäure, wobei ich aber doch nicht mit Sicherheit ausschliessen möchte, dass nicht die ganz grossen Dosen Salol z. T. als solche resorbiert werden. Es ist dies bei der fettähnlichen Natur des Körpers eine sehr nahe-liegende Annahme und sie würde vielleicht die im Verhältnis zum Phenolcomponenten geringe Giftigkeit des Salols erklären.“

Die therapeutische Anwendung des Salols ist, der Zusammensetzung entsprechend, eine antipyretische und antirheumatische. Das Mittel soll frei sein von allen üblen Nebenwirkungen, höchstens bei längerem Gebrauch etwas Ohrensausen hervorrufen. So berichtet Kleefeld:³⁾ „Es bringt niemals lästige Nebenwirkungen hervor, als Collaps, Erbrechen etc., Ohrensausen nur sehr selten und in geringem Grade.“ Mit ihm stimmen überein Bieischowsky,⁴⁾ Aufrecht,⁵⁾ Georgi (l. c.), der „nicht einen einzigen Fall constatieren konnte, wo Salol, in mässigen Dosen (3 \times tgl. 2.0 gr.) gegeben, eine unangenehme Wirkung oder Complicationen ins Leben gerufen hätte.“ Behm (l. c.) gab ohne Schaden während 1½ Monate 243 gr. Salol. — In Bezug auf den Urin schreibt Georgi: „Es fehlten alle charakteristischen Bestandteile, welche auf eine Irritation der Nieren durch das Medicament hindeuten könnten, also auch das Albumen.“ Ja, v. Jaksch wagt die Behauptung:⁶⁾ „— — — — — ich bin zu der Ueberzeugung gekommen, dass nicht geringe Dosen dieser Substanzen, so der Salicylsäure, des Salols, Antifebrins und Thallins, eine bestehende Albuminurie gewiss nicht vermehren — oder anders gesagt, dass sie gewiss nicht reizend auf die Nieren einwirken. — — — — — Es liegt also kein Grund vor, die genannten Mittel bei einer bestehenden Nephritis nicht zu verwenden.“

Nicht alle Erfahrungen über das Salol lauten gleich günstig, wie die oben erwähnten. Rosenberg (l. c.) sah in fast allen Fällen Ohrensausen und Schweisse, seltener Uebelkeit und Erbrechen auftreten. Guttman⁷⁾ beobachtete unter 17 Fällen zweimal Ohrensausen, einmal starke und einmal schwache Diarrhoe. Nach Herrlich⁸⁾ sind die

1) cf. Nencki, Therap. Monatsh. 1887, p. 417.

2) Therap. Monatsh. 1887, p. 336.

3) Berl. Klin. Wochenschr. 1887, p. 68.

4) Therap. Monatsh. 1887, p. 47.

5) Deutsche Med. Wochenschr. 1888, 2.

6) Deutsche Med. Wochenschr. 1888, p. 839.

7) eod. loco 1887, p. 135.

8) eod. loco 1887, p. 400.

nervösen und Rauschsymptome unerheblich, kaum dem Chininrausch gleichkommend; gastrische Störungen fehlten nicht völlig. In einem Falle zeigte sich Carbolintoxication nach dem Einnehmen von 24 gr. Salol in 3 Tagen (am letzten Tage 10 gr.). „Es trat unter allen Erscheinungen des Carbolismus stürmisches Erbrechen ein, Tage lang anhaltend mit vollständiger Anorexie und einer gewissen Depression des Allgemeinbefindens, welche nicht anders als auf eine Carbolintoxication bezogen werden konnte. Dabei bestand ein auffälliger Grad von Dysurie, von Druck und Drang auf die Blase bei reichlichem stark phenolhaltigen Urin.“ Die Patientin erholte sich nur langsam wieder. Einen schlimmeren Fall von Carbolintoxication bei einem 40jährigen, kräftigen Manne, der in 4 Tagen 22,5 gr. Salol erhielt, beschreibt Dr. Josefowitsch¹⁾. Während des Gebrauches trat heftiger Schmerz in der regio lumbalis auf, und der Urin, der sonst die Charaktere des Carbolharnes trug, enthielt sehr reichliche Mengen Eiweiss, keine Cylinder oder sonstige Formelemente. 2 Tage, nachdem das Salol ausgesetzt war, war auch Carbolharn und Albuminurie verschwunden. Auf die Gefahr der Carbolvergiftung macht auch Schmiedeberg²⁾ aufmerksam. Jedoch nur eine Stimme erhob sich, um direct vor dem Salol zu warnen. Kobert schrieb:³⁾ „Auch dieses Präparat (Salol) ist noch der Verbesserung fähig, indem dasselbe infolge seines hohen Gehaltes von 38 % Phenol doch relativ giftig ist.“ Entgegen den Angaben von Nencki, dass 6—8 gr. täglich, ohne Kopfschmerz und Ohrensausen zu verursachen, vertragen würden, sah Kobert schon nach der halben Dose bei manchen Individuen die unangenehmsten Intoxicationerscheinungen auftreten.

Es brach hierauf ein literarischer Streit aus, in dem Sahli⁴⁾ in ziemlich gereiztem Tone Kobert der Uebertreibung beschuldigt und Koberts Bedenken als rein theoretische verwirft. Zur Erklärung der sicher beobachteten Fälle von Salolintoxication ruft er das „Mysterium der Individualität“ zu Hilfe und behauptet, diese Fälle seien auf eine besonders lebhaft spaltende Wirkung des Salols im Organismus zurückzuführen.⁵⁾ Doch Kobert hält noch 1 Jahr später seine Behauptung aufrecht und fügt hinzu:⁶⁾ „Das aus dem Salol entstehende Phenol, möge es im Magen, Darm, oder zum Teil erst in den Organen abgespalten werden, ist ein so giftiger Körper, dass jede Ueberschreitung der Maximaldosis

¹⁾ Berl. Klin. Wochenschr. 1889, p. 171.

²⁾ Schmiedeberg, Grundriss der Arzneimittellehre, 1888.

³⁾ Therap. Monatsh. 1887, p. 164.

⁴⁾ eod. loco 1887, p. 213.

⁵⁾ eod. loco 1887, p. 336.

⁶⁾ eod. loco 1888, Mai.

uns dabei äusserst bedenklich machen muss. Die Maximaldosis desselben beträgt in Deutschland 0,10 pro dosi und 0,50 pro die, in Oesterreich 0,05 pro dosi und 0,15 pro die. Gebe ich nun einem Patienten, wie Sahli empfiehlt, bis zu 8 gr. Salol pro die,¹⁾ so entstehen in seinem Körper 3,04 gr. Carbolsäure, womit die in Deutschland erlaubte Maximaldosis um das 6fache, die in Oesterreich aber erlaubte um das 20fache überschritten ist! — — Dass in vielen Fällen das Salol bisher ohne Schaden ertragen worden ist, gebe ich gern zu, aber es beweist nichts für die Zukunft, denn auch das chlorsaure Kali und die Carbolsäure galten so lange für recht ungefährlich, bis Todesfälle uns eines Besseren belehrten. Ich jedenfalls halte es im mindesten für leichtsinnig, das Salol ohne sein natürliches Gegengift, das Natrium sulfuricum, einem Kranken innerlich zu geben.“ In Koberts Institute vorgenommene Versuche an Hunden, Pferden und Meerschweinchen, denen Salol per os eingeführt wurde, ergaben als Intoxicationssymptome: Dyspnoe, Herzschwäche, Tobsucht, Krämpfe, Albuminurie, Nephritis, Darmentzündung, Collaps und krankhafte Blutüberfüllung der Lungen und des Gehirns.

Wie sehr Kobert mit seiner Warnung vor dem Gebrauche des Salols recht hatte, das sollte ich selbst erfahren in einem Falle, den ich als poliklinischer Praktikant des Herrn Geheimrath Weber zu beobachten Gelegenheit hatte und den ich hiermit veröffentlichte, da meines Wissens in der Literatur noch kein derartiger Fall bekannt ist.

¹⁾ Nach Loewenthal, Le Progrès méd. 1889, Nr. 2, sind sogar 20 gr. pro die für den Menschen unschädlich.

Krankengeschichte.

Anamnese.

Emma Berg, 22 Jahre alt, Dienstmädchen aus Halle, hereditär nicht belastet, hat als Kind Masern überstanden. Seit ihrem 15. Jahre ist sie regelmässig mit dreiwöchentlichen Pausen menstruiert. Mit ihrem 17. Lebensjahre wurde sie Dienstmädchen, musste sehr viel schouern, schlief in einer feuchten Kammer. Während sie bisher völlig gesund gewesen war, klagte sie jetzt öfters über Reissen in den Gliedern und Kopfschmerzen, bekam häufig angeschwollene Füsse. Dreimal musste sie deshalb den Dienst verlassen. — Am 18. Mai 1888 erkrankte sie wiederum mit Kopfschmerzen, Uebelkeit und Erbrechen. Wegen grosser Müdigkeit und heftiger Gliederschmerzen beim Gehen musste sie das Bett hüten; der Mittelfinger der rechten Hand und das linke Knie schwellen an und schmerzten auch bei völliger Ruhe. Abends hatte sie leichte Fiebererscheinungen. Am folgenden Tage waren Finger und Knie wieder abgeschwollen, dafür das linke Sprunggelenk sehr dick, rot und äusserst schmerzhaft. Die Kranke war sehr heiss, schwitzte stark, klagte über Kopfschmerz, Benommenheit, grossen Durst und völlige Appetitlosigkeit. Da der Zustand sich verschlimmerte, wurde poliklinische Hilfe in Anspruch genommen. Pat. erhielt Natr. salicyl. 5,0 gr. pro die. Das Fieber wurde geringer, die Kopfschmerzen verloren sich; in dem linken Sprunggelenk blieben Schmerzen und Schwellung bestehen, auch nachdem der Fuss bis zum Knie warm eingepackt war. Am 31. V. und 2. VI. trat abends heftiges Nasenbluten auf, das beide Male fast 1 Std. lang angehalten haben soll. Am 4. VI. übernahm ich die Pat. Es hatte sich Laryngitis und Angina eingestellt; Die Kranke klagte über Schlaflosigkeit, die angeblich schon seit einigen Tagen bestand. — Da Natr. salicyl. bisher keine Besserung herbeigeführt hatte, wurde jetzt Solut. Kalii iodati 5,0 : 180,0 3mal tgl. 1 Esslöffel verordnet.

Status vom 7. VI. 88.

Mittelgrosses, etwas abgemagertes, anämisch aussehendes Mädchen. Haut ist heiss und feucht; sichtbaren Schleimhäute blass. Sinnesorgane functionieren gut. Die Zunge ist trocken und leicht grauweisslich belegt; Tonsillen und Gaumenbögen mässig gerötet. Am Halse nichts Abnormes, keine Gefässgeräusche. Lungen ergeben für Percussion und Auscultation nichts Pathologisches. Herzdämpfung beginnt am Oberrand der dritten Rippe, reicht vom linken Sternalrande bis $1\frac{1}{2}$ Finger breit ausserhalb der Mammilla. Spitzenstoss im fünften Intercostalraume ausserhalb der Mammilla am deutlichsten fühlbar. Dort ist ein schwirrendes systolisches Geräusch, ab und zu auch ein diastolisches zu hören. Bisweilen kann man auch über der Aorta neben völlig reinen Herztönen undeutliche Geräusche wahrnehmen. Der zweite Pulmonalton ist nicht verstärkt. Der Puls ist weich und voll, 116 pro Minute. Die Haut über dem linken Sprunggelenke fühlt sich heiss an, ist besonders über dem Malleolus ext. gerötet. In dieser Gegend ist das Gelenk bei Bewegungen und auf Druck äusserst schmerzhaft. Der ganze Unterschenkel vom Fussrücken bis etwa zur tuberositas tibiae ist stark ödematös geschwollen. — Temp. abends 5 Uhr: 38,4.

Die Einpackungen des kranken Beines werden fortgesetzt. Da Jodkali sich wirkungslos erwiesen hat, wird Salol verordnet.

Rp. Saloli puri
Sacch. lactis $\hat{a}\hat{a}$ 1,0
M. f. p. D. t. d. No. X.
S. 2stdl. 1 Pulver.

Hiervon gab die Mutter der Pat., wie sie uns auf eindringliches Fragen später gestand, zweistündlich 2 Pulver, wohl um schnellere Wirkung zu erzielen. So erhielt die Kranke am 8. VI. innerhalb 8 Stunden 8 gr. Salol. Als die Mutter ihren Irrtum merkte, will sie die noch übrigen 2 Pulver mit dem Beutel ins Feuer geworfen haben.

8. VI. Nachmittags, noch ehe Pat. die letzten Pulver erhalten hatte, wurde sie müde, gab verworrene Antworten und bat nur, man möge sie schlafen lassen. So fand ich sie, so fand sie gegen 4 Uhr Herr Geheimrath Weber: in tiefem Sopor, mit halbgeschlossenen Augen, offenem Munde lautschnarchend. Nur auf energisches Rütteln oder auf Drücken des kranken Gelenkes reagierte sie noch durch Stöhnen und Klagen, ohne jedoch zum Bewusstsein zu kommen.

9. VI. Im wesentlichen ist der Zustand unverändert. Jedoch giebt die Pat. zweimal auf Anfragen richtige Antwort, nachdem sie durch Rütteln aus dem Schlafe geweckt ist, verfällt aber gleich darauf wieder in Schlaf. Die Pupillen sind weit, reagieren auf Lichtdruck langsam; Cornealreflex erhalten. Zunge sehr trocken, rissig, da die Atmung beständig durch den halb geöffneten Mund geschieht; laut schnarchendes röchelndes Atmen.

T. 37,6. P. 110.

Therapie. Diaphoretischer Thee wird löffelweise eingelösst; Wasser-
klystiere mit Essigsäure. Heisse Einwicklung des Körpers.

10. VI. Status idem. Zunge rissig. Die Kranke reagiert auf nichts mehr.

T. 38,6. P. 120. mittags, 12 Uhr.

T. 38,5. P. 120. R. 24, abends 6 $\frac{3}{4}$ Uhr.

Pat. schwitzt stark; der Schweiß riecht aromatisch, erinnert deutlich an den Geruch des Salols. Seit dem 8. VI. besteht Anurie. Die Harnblase ist mässig gefüllt; durch Katheterisation werden ca. 250 ccm. hellen, leicht getrübbten Urins entleert. Prof. Harnack konnte in demselben geringe Spuren Eiweiss und mittels Bromwasser Phenol als Tribromphenol deutlich nachweisen. Auf Anraten des Herrn Prof. Harnack wird dreimal täglich Coffein 0,03 verabfolgt.

11. VI. T. 38,3. P. 120. R. 16, mittags.

T. 38,9. P. 125, sehr klein. R. 19, abends.

Es ist lautes Trachealrasseln hörbar.

Nachts soll die Atmung ab und zu ausgesetzt haben.

12. VI. Früh 4 Uhr exitus letalis.

Sektion, 12 Stdn. nach dem Tode.

(Die Sektion wurde von Herrn Dr. Zabel und mir in der Wohnung der Pat. unter ungünstigen äusseren Verhältnissen ausgeführt, daher die teilweise lückenhaften Mitteilungen.)

Mittelgrosse, weibliche Leiche mit mässig entwickeltem Panniculus adiposus. Auf dem Rücken spärliche diffuse Totenflecke; Rigor gelöst. Die Gegend des

linken Sprunggelenks ist stark geschwollen, Fingereindrücke bleiben stehen; nach dem Knie zu wird die Schwellung geringer. Muskulatur von gesunder roter Farbe, transparent. Bei der Eröffnung des Abdomen fällt auf, dass der Geruch nicht cadaverös, sondern aromatisch ist, an den Geruch des Salols erinnert. Die Lungen sind zurückgesunken, nirgends mit der Pleura costalis verwachsen. In den Pleurahöhlen kein abnormer Inhalt. Im Herzbeutel wenige Cubikcentimeter klar seröser Flüssigkeit. Das Epicard ist zart, transparent; Gefässe verlaufen gestreckt. Beide Ventrikel sind fest contrahiert. Das Herz ist grösser als die geballte Leichenfaust, die Wandung des linken Ventrikels nicht unbedeutend hypertrophiert, ebenso Trabekeln und Papillarmuskel. Das Endocard ist transparent, zart, glänzend; nur an den vorderen Rändern der Mitrals finden sich alte, grau und trübe aussehende Verdickungen. Die übrigen Klappen zeigen normale Verhältnisse. An der Hinterwand der Aorta ein etwa linsengrosser gelblich opacer Fettleck. Die linke Lunge ist schwer, stark ödematös; der Pleuraüberzug glatt und durchscheinend. Auf geringen Druck quillt aus den Schnittflächen schaumig seröse Flüssigkeit. Die hinteren Parteen des Unterlappens sind blautrot verfärbt, stark hyperämisch; Luftgehalt noch nachzuweisen, doch herabgesetzt. Bronchialschleimhaut blass, mit leicht abwischbarem, schleimigen Sekrete bedeckt. Aehnliche Verhältnisse an der rechten Lunge. Kehlkopfmucosa blass, zeigt sich ebenfalls mit schleimigem Sekrete belegt. Wand der Aorta von normaler Elasticität. Netz wenig fettreich; die untersten Dünndarmschlingen dunkel blautrot verfärbt, stark injiciert. Ueber diesen Stellen zeigt sich auch die sonst blass Mucosa des Darmes stark hyperämisch. Der Dünndarm enthält eine graugelbliche schleimige Masse, das Colon descendens feste Scybala. Der Magen ist fast leer, die Mucosa graugrünlich verfärbt, mit zähem Schleim bedeckt, etwas gelockert. Die Milz zeigt keine pathologischen Veränderungen. Leber von normaler Grösse, Oberfläche glatt, glänzend; Schnitrfurche leicht angedeutet. Parenchym blass, Acini deutlich sichtbar, Centralvenen mässig gefüllt. Beim Durchschneiden der Leber macht sich der Salolgeruch besonders geltend. Die Gallenblase ist stark gefüllt mit dicker, grünlichbrauner Galle. Das anatomische Verhalten der Nieren folgt weiter unten.

Die Harnblase ist völlig leer, fest contrahiert. Am Cervix, besonders der Gegend des Trigonum entsprechend, zeigt sich eine diffuse schiefrige Verfärbung, die sich auch auf die obersten Schichten der Muscularis erstreckt. Uterus mit seinen Adnexen ist normal. Bei Eröffnung der Schädelhöhle macht sich der aromatische Geruch noch intensiver bemerkbar. Schädeldach dünn, wenig blutreich. Dura feuchtglänzend, transparent, mässig gespannt; längs des Sinus longitudinalis Pacchioni'sche Granulationen. Im Sinus longit. neben dunkelflüssigem Blute ein kleines Speckhautgerinnsel. Pia mater ödematös durchtränkt, Gefässe stark gefüllt. Gehirn von normaler Consistenz; auf der Schnittfläche zeigen sich nur kleine spärliche Blutpunkte, die nach dem Abspülen nicht wieder erscheinen. In den Seitenventrikeln findet sich eine geringe Menge klar seröser Flüssigkeit.

Die Synovialmembran des linken Sprunggelenks zeigt sich stark injiciert, etwas getrübt. Ein Erguss ist nicht vorhanden. Knochen und Markhöhle der Tibia sind völlig normal.

Die linke Niere ist kleiner als normal. Ihre Kapsel ist mässig fest adhärent, so dass bei dem Abziehen ein wenig Nierenparenchym an ihr hängen bleibt. Die Oberfläche der Niere ist von gelblichweisser Farbe und lässt hie und da feine Gefässchen erkennen; die fötale Lappung tritt sehr deutlich an ihr hervor. Im übrigen erscheint sie fein, dicht und flach und sehr regelmässig granuliert. Die

Rindensubstanz ist ziemlich stark verschmälert, ebenfalls von gelblichweisser Farbe. Glomeruli sind als rote Pünktchen nur undeutlich hie und da zu erkennen. Durch die ganze Rinde ziehen, in der Richtung gegen die Marksubstanz, in unregelmässigen Abständen feine gelblich gefärbte opace Streifenchen von verschiedener Länge, die ihren Sitz insgesamt seitlich von den Marktrahlen in den Labyrinthstreifen haben und der Rinde ein unregelmässig feingestreiftes Aussehen geben. Die Pyramiden sind ebenso wie die Rinde blutarm, von gleichmässig graugelblicher Farbe, etwas undeutlich gestreift.

Das Aussehen der rechten Niere stimmt mit diesem Befunde im wesentlichen überein. Die Niere hat eine Länge von 8,5 cm. eine Breite von 4 cm. und eine Dicke von 3,2 cm. Nach Ablauf von etwa 12 Std. (ca. 1 Tag nach dem Tode) wurde sie, in übrigens noch vollkommen unverändertem Zustande, in Alcohol gelegt und in demselben bis zu ihrer im Juni 1889 vorgenommenen mikroskopischen Untersuchung aufbewahrt.

Mikroskopischer Befund.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Corticalis zeigt sich zunächst eine Anhäufung kleinzelliger Elemente. Dieselbe ist nicht gleichmässig über die ganze Rinde verbreitet, sondern tritt mehr oder weniger deutlich in einzelnen Zügen auf. Constant und besonders reichlich findet sie sich unterhalb der Einziehungen der granulierten Rindenoberfläche und verläuft von dort nach der Marksubstanz zu. Manche Stellen zeigen in der Umgebung der Glomeruli eine auffallend starke Zellanhäufung. In der Marksubstanz ist sie ebenfalls im allgemeinen bedeutend.

Die Glomeruli (Gefässschlingen und Epithel) sind nur zu einem geringen Teile von normaler Beschaffenheit, und auch bei diesen findet sich die Kapsel regelmässig durch concentrische Bindegewebszüge verdickt. Grösstenteils aber erscheinen die Glomeruli völlig homogen, glänzend, mit nur spärlichen Kernen, atrophisch und offenbar ganz oder teilweise unwegsam.

Das Epithel der Tubuli contorti befindet sich vorwiegend im Zustande der trüben Schwellung und ausserdem, an zum Teil sehr umfangreichen Stellen, im Zustande der fettigen Degeneration. Die Begrenzung der Epithelzellen ist ganz undeutlich; die Kerne sind nur schwer, teilweise gar nicht zu erkennen. Die Lumina der gewundenen Harnkanälchen sind fast ausnahmslos mit Zerfallsproducten der Epithelien, glänzenden, durch Alaunkarmin eine leuchtend rote Farbe annehmenden Körnchen, angefüllt. Teilweise sind auch die degenerierten Epithelien von der Wandung losgelöst und im Lumen angehäuft, oder es haftet von der unteren Hälfte der Epithelzelle noch ein Protoplasmarest der Wand an, und dieser Rest steht bisweilen mit dem Kern der Zelle durch Protoplasmabrücken noch in Verbindung. Manche Epithelzellen scheinen auch, obwohl sie in ihrer gegen das Lumen gerichteten Hälfte noch einigermaßen erhalten sind, doch ihren Kern verloren zu haben, da sich an Stelle desselben in ihnen eine seiner Grösse annähernd entsprechende Lücke vorfindet. Nach Behandlung der Präparate mit Osmiumsäure treten in der Corticalis zahlreiche schwarze Herde auf, im ganzen von unregelmässig länglich runder Form, mit ihren Längsdurchmessern in der radialen Richtung des Nierenparenchyms gelegen. Sie bestehen offenbar grösstenteils aus Zerfallsprodukten der Epithelien von fettiger Beschaffenheit, die vielfach auch in sehr deutlich entwickelte grosse Fettnadeln übergegangen sind. Ausserdem aber finden sich in der Rinde auch, unabhängig von diesen umfanglicheren fettigen Zerfallsmassen, ziemlich zahlreiche, noch ihren normalen Sitz einnehmende Epithelien teils in Form von Pünktchen, teils in deutlichen Streifen geschwärzt, und

ebenso kommen endlich auch noch in den Harnkanälchen des Markes unregelmässig schwarzgefärbte Detritusmassen vor.

Neben Harnkanälchen von normalen Durchmessern finden sich abnorm weite oder auch abnorm enge; letztere vor allem in den von Zellwucherungen durchsetzten Partieen.

Das Epithel der Schleifschenkel ist zum grössten Teil erhalten; hier und da sind deutlich cylinderähnliche Massen von Zerfallsprodukten im Lumen zu sehen. Osmiumsäure zeigt auch in ihnen beginnende Verfttung. Von den geraden Harnkanälchen, selbst von den weiteren unter ihnen, den eigentlichen Sammelröhren, sind manche verödet, eng, manche stark erweitert. Das Epithelium fehlt in einem Teile derselben vollständig, in anderen ist es auf weite Strecken hin zwar ebenfalls abgelöst, liegt aber noch in langen Reihen innerhalb der Kanälchen oder es liegt in seinem degenerierten Zustande noch den Wandungen an.

Die Detritusmassen liegen in den gewundenen Harnkanälchen im allgemeinen formlos und spärlicher, nehmen indessen schon in den Schleifschenkeln und noch mehr in den Sammelröhren eine cylinderähnliche Gestalt an und wachsen beträchtlich an Länge und Dicke. Ihr Aussehen ist ungleichmässig rauh und körnig, ihr Kontur vielfach zerrissen. Alaunkarmin färbt sie, wie bereits erwähnt wurde, gleichmässig leuchtend rot, Osmiumsäure schwarz. In Präparaten von Querschnitten durch die Marksubstanz, die mit Lithionkarmin und Indulin gefärbt sind, zeigt sich bei starker Vergrösserung (Hartnaek Oc. 3, homogen. Oel Immers. No. II.), dass diese hauptsächlich aus Detritus bestehenden cylinderähnlichen Gebilde in ihren Randpartieen mit grösseren Mengen von Zellkernen durchsetzt sind, während die centralen Teile einen mehr homogenen Charakter angenommen haben. Bei einigen wenigen zeigt sich die Peripherie deutlich mit roten Blutkörperchen besetzt, die teils ihre normale Form behalten, teils Stechapfelform angenommen haben. Hämoglobinschollen, wie nach Kali chloric. Vergiftung finden sich nirgends. Blutextravasate sind sonst nur spärlich und besonders im Marke zu sehen. An den Gefässen und den Gefässwänden ist keine wahrnehmbare Veränderung.

Woran ist nun die Kranke gestorben?

Die Veränderungen der Nieren sind das hauptsächlichste Ergebnis der Sektion, das zur Erklärung des Todes herangezogen werden kann. Denn der negative Sektionsbefund am Sprunggelenk widerlegt den Verdacht, dass es sich um eine Knochenerkrankung oder Gelenkvereiterung mit nachfolgender Pyämie gehandelt habe, woran man bei der schliesslich monartikulären Erkrankung denken könnte. Ausserdem hätte hierzu das Verhalten der Temperaturen (37,0—38,9) nicht gepasst; Schüttelfröste und Remissionen fehlten ja völlig. Die relativ niedrige Temperatur schliesst auch jene hyperpyretischen Formen des Gelenkrheumatismus aus, die mit den höchsten Temperaturen unter heftigen Gehirnerscheinungen zum Tode führen.

Da nun die mikroskopische Untersuchung der Niere zunächst eine Schrumpfniere ergab, ist die Hypertropie des Herzens und speziell des linken Ventrikels, die ja auch in vita schon diagnostiziert war, erklärt. Zu der Diagnose Schrumpfniere passen auch die anamnestischen

Angaben, dass die Patientin häufig an Kopfschmerzen gelitten und geschwollene Füße gehabt habe. Früher deuteten wir dies als Symptome schon vorher überstandener Gelenkrheumatismen, da geschwollene Füße ein Symptom sind, dass die hiesigen poliklinischen Patienten bei Gelenkrheumatismus viel eher angeben, als Schmerzen.

Jedoch die Schrumpfniere und eine durch sie bedingte Urämie genügen nicht zur Erklärung des Todes. Die Symptome der Urämie wären nur Somnolenz und schliesslich Coma gewesen und, da die Schrumpfniere in vita so geringe Symptome nur gemacht hat, dass sie gar nicht diagnostiziert worden ist, so versteht sich nicht recht, warum sie plötzlich so heftige Erscheinungen hätte hervorrufen sollen. Die Epithelzerstörungen machen durchaus den Eindruck von ganz akut entstandenen und sind so hochgradig, dass das Leben dabei undenkbar wäre, falls sie schon längere Zeit sollten bestanden haben. Da nun die bedrohlichen Symptome, unter denen dann schliesslich der Tod eintrat, unmittelbar im Anschluss an die Verabreichung von 8 gr. Salol begannen, so erscheint die Annahme gerechtfertigt, dass es sich um eine Intoxication infolge des Salols handelt, welche zu den Epithelveränderungen geführt und den Tod veranlasst hat.

Fragen wir uns nun erstens, warum hat das Salol in diesem Falle so ausserordentlich toxisch gewirkt, während es in vielen anderen sich fast unschädlich erwies? und zweitens, welchem der beiden Componenten des Salols ist die toxische Wirkung und speciell die Wirkung auf die Nieren zuzuschreiben, dem Phenol, wie man zunächst anzunehmen geneigt ist, oder der Salicylsäure, oder beiden zusammen? so erscheint es klar, dass die erste Frage nicht wohl ohne die zweite zu beantworten ist. Denn erst, wenn man das betreffende Gift und das Wesen desselben kennt, wird man über die Gründe seiner Wirkung urteilen können.

Angeregt durch die Beobachtung des oben geschilderten Krankheitsfalles und die Ergebnisse der Sektion, entschloss ich mich zu einer Reihe von Tierversuchen, deren Zweck war, die vorhin aufgeworfenen Fragen nach der Einwirkung des Salols und seiner Componenten auf die Nieren nach Möglichkeit zu beantworten. Da es theoretisch sowohl, als auch nach den in der Literatur gemachten Mitteilungen am nächstliegenden erschien, dass das Phenol die Intoxication hervorgerufen habe, begann ich mit Versuchen über diese Substanz, um dann das Salol und schliesslich die Salicylsäure betreffs ihrer Wirkung auf die Nieren zu prüfen.

Phenol.

Ueber die Giftigkeit und die grossen Gefahren des Phenols herrscht heute wohl kein Zweifel mehr. Seit 1876 ist die toxikologische Casuistik aller Länder¹⁾ eine so reichhaltige geworden, dass es geradezu unbegreiflich erscheint, wie Dardignac,²⁾ einer der neueren Schriftsteller auf diesem Gebiete, behaupten kann: „il n'existe même dans la science aucun exemple bien authentique d'empoisonnement par l'acide phénique.“ Man hat sich denn in Frankreich auch nicht gescheut, das Phenol als Antipyreticum in unglaublichen Dosen zu geben,³⁾ ohne sich durch die eintretenden Intoxicationserscheinungen: Benommenheit, tiefer Schlaf, Krämpfe und sogar hochgradige Collapse, stören zu lassen; ja man empfahl sogar das Mittel noch, so dass sich natürlich in Deutschland Nachahmer fanden.⁴⁾ Zum Glück für die Kranken denkt man bei uns anders über das Phenol, und heute wird sich z. B. jeder Geburtshelfer scheuen, in einen puerperalen Uterus 1 l. 5 % Carbolsäurelösung (50,0 acid. carbol.) zu bringen, wie dies noch 1886 Schröder⁵⁾ bei Puerperalfieber empfahl. Fälle, wie sie unter anderen Edmunds⁶⁾ berichtet, haben davor gewarnt. Edmunds sah 1 Std. 40 Min. nach einer Injection von 1 l. 4 % Carbolsäurelösung, das ganz wieder abfloss, bei einer 18jährigen Primipara den Tod eintreten, nachdem unmittelbar nach der Injection Erbrechen, Zittern, Convulsionen sich eingestellt hatten. -- Die für den Menschen tödliche Dose steht nicht genau fest. Der eben erwähnte Fall von Edmunds beweist aufs Neue die schon vielfach gemachte Erfahrung, dass Resorptionsverhältnisse und resorbierte Menge ganz unberechenbar sind.

¹⁾ Schuchardt, Maschka's Hdbch. d. ger. Med., Bd II., p. 140, bietet die vollständigste Zusammenstellung. cf. ferner C. Geil, kliniske Studier over den akuten Karbolvergiftning, Kjobenhavn. (1886 in Dänemark 51 Todesfälle durch Carbolvergiftung!)

²⁾ Nach Kobert's grosser Zusammenstellung über Carbolsäure und Carbol-säurevergiftung. Schmidt'sche Jahrbücher, Bd. 194, p. 229 ff.

³⁾ In einem Falle 19,0 acid. carbol. pro die; in einem anderen bei einem 17jähr. Pat. in 5 Tagen 91 gr.!

⁴⁾ Deutsch. Med. Wochenschr. 1880, p. 106, p. 685.

⁵⁾ Schröder, Lehrb. d. Geburtshilfe 1886, p. 792.

⁶⁾ Edmunds, Speedy and fatal carbolic acid poisoning occuring from an uterine douche administered in puerperal septicemia. Philad. med. and surg.

12 gr., die Lewin ¹⁾ für Erwachsene als letale Dose angeht, erscheinen mir viel zu hoch angenommen. „Bei Einfuhr in eine Körperhöhle,“ schreibt Kobert, ²⁾ „genügt viel weniger als 1 gr.“

Nach Kobert (l. c.) sind die Symptome einer akuten starken Carbonsäurevergiftung, gleichgültig, wie das Gift appliciert ist, immer dieselben: „Schwindel, Ohrensausen, Blässe, Erbrechen, Ohnmacht, Schwachwerden des Pulses und der Atmung. Unter noch nicht näher gekannten Umständen können auch beim Menschen Krämpfe auftreten, namentlich Trismus. Dysurie, Anurie und Hämoglobinurie kann vorkommen, Cylindrurie und Albuminurie sind häufig.“ Schmiedeberg (l. c.) stimmt hiermit überein und berichtet noch von Delirien. Küster ³⁾ führt als Symptome des schweren Carbolismus an: Bewusstlosigkeit, Blässe, klebriger kalter Schweiß, kleiner Puls, Starre der Pupillen, stertoröse Respiration, Dyspnoe, Lähmung des Respirationcentrum. Er fand ferner, dass in Bezug auf die Carbolintoxication die Blutmenge von Einfluss sei, denn er beobachtete, dass Anämie die Widerstandsfähigkeit bedeutend herabsetzte. Dasselbe gilt nach ihm auch vom Fieber. Ein weiterer Unterschied machte sich hinsichtlich des Alters und Geschlechtes geltend. Kinder sind empfindlicher als Frauen, und diese wieder mehr als Männer, besonders wenn letztere an Alkohol gewöhnt sind.

Betreffs der Einwirkung des Phenols auf die Nieren gingen anfangs die Meinungen auseinander. Krönlein ⁴⁾ sah nach Phenolintoxication mit tödlichem Ausgange die Nieren normal; Neumann fand fettige Degeneration der Nieren. Zwar widersprach ihm Salkowsky, doch Rendu und Patrouillard bestätigten seine Angaben. Aehnlich spricht sich Mosetig ⁵⁾ aus: „Nun bedingt aber die Carbonsäure, wie männiglich bekannt, stets leichte nephritische Reizungen, die bei dunkelschwarzem Carbolurin sich bis zur Nephritis carbolica steigern können.“

Kobert (l. c.) erwähnt unter den Sektionsbefunden nach Phenolvergiftung: „— Lungenödem ist häufig, die Körperhöhlen können nach Phenol riechen. Die Nierenrinde ist verdickt, hyperämisch, eventuell hämorrhagisch. Bei längerer Dauer der Vergiftung sind Verfettungen der Epithelien der gewundenen Kanäle stets nachzuweisen.“

¹⁾ cf. Eulenburg, Encyclop.

²⁾ Kobert, Compend. d. prakt. Toxikologie, 1887.

³⁾ Archiv f. klin. Chirurgie, 1879, XXIII, p. 117.

⁴⁾ Berl. klin. Wochenschrift, 1873, p. 605.

⁵⁾ Centralblatt f. Chirurgie, 1882, p. 171



In der Literatur ist ausserdem eine ganze Anzahl von Nephritiden nach Carbolgebrauch bekannt geworden. So beobachtete Edwards ¹⁾ nach mehrwöchentlichem Gebrauche von Wattetampons, die, mit Carbonsäure imprägniert, in die Vagina eingeführt waren, Singultus, Uebelkeit, Frostschauder, intercurrente Bewusstlosigkeit, Anasarca bei mangelhafter oder unterdrückter Urinsecretion, Delirien und schliesslich Tod. Er leitet diese Erscheinungen von einer durch die reizenden Eigenschaften der Carbonsäure bedingten akuten Nephritis mit nachfolgender Urämie ab.

Aehnlich berichten Lücke, ²⁾ Küster ³⁾ u. a. m. Von grösstem Interesse für mich, da die hier beschriebenen Veränderungen in den Nieren auffallend an den oben wiedergegebenen Nierenbefund nach Salolintoxication erinnern, ist ein Fall, den Wagner ⁴⁾ beschreibt: Bei einem 30jährigen Manne wurde wegen Brandes der Unterschenkelhaut Carbonsäure appliciert. „Tags darauf kam Carbolharn zum Vorschein. Derselbe enthielt sehr zahlreiche, meist mittelbreite Cylinder: einzelne biscuitförmig, die meisten hyalin oder eigentümlich wolkig, einzelne verfettet, wenige mit roten Blutkörperchen oder Nierenepithelien besetzt. Als der Kranke nach 8 Tagen starb, ergab die mikroskopische Untersuchung die Harnkanälchen der Rinde weit, ihre Epithelien gross, weit ins Lumen vorspringend, stark verfettet, im Lumen bald zahlreiche Protoplasmakugeln, bald zackige glänzende Massen, selten hyaline Cylinder oder hämorrhagischen Detritus.“

Obschon demnach über die Einwirkung des Phenols auf die Nieren mannigfache Berichte bereits vorlagen, erschien der Tierversuch dennoch nötig, einmal um die Wirkungsweise der verschiedenen Mittel an ein und derselben Tierspecies studieren zu können, zum andern, um Nierenpräparate zur Vergleichung zu haben.

I. Versuch.

Mittelgrosses, graues Kaninchen, 1470 gr. schwer.

28. VL 1889. 9 h. 30' 1 gr. 1½ % wässrige Lösung von Acid. carbol. unter die Bauchhaut injiziert (0,015 acid. carbol.)

6 h. p. m. Das Tier befindet sich völlig wohl, frisst. Kein Urin.

1. VII. 12 h. 1 gr. 1½ % Carbollösung injiziert. Keinerlei Erscheinungen.

5 h. p. m. Geringe Menge Urin, trübe, hellgelb, schwach alkalisch, eiweissfrei. Liq. ferri sesquichlorat. färbt ihn schwach rötlich. Das Tier ist anscheinend völlig wohl.

¹⁾ Virchow-Hirsch, Jahresber., 1869, I. p. 349.

²⁾ Berl. klin. Wochenschr., 1878, p. 248.

³⁾ eod. loco, 1878, Nr. 48.

⁴⁾ Archiv f. Deutsch. klin. Medicin, Bd. 25, p. 561.

2. VII. 11 h 1 gr. $1\frac{1}{2}\%$ Carbollösung injiziert (0,015 acid. carbol.)
12 h Das Tier ist etwas schläfrig, frisst nicht.
4 h p. m. Das Tier ist munter. 60 cbem. Urin, trübe, dunkelbraungelb, schwach alkalisch, eiweissfrei, von Eisenchloridlösung rötlich gefärbt. Sediment reich an kohlenstoffsaurem Kalk in Biscuitformen. Auf Zusatz von Acid. sulf. entweichen Gasblasen und bilden sich deutliche Gypsnadeln.
3. VII. und 4. VII. An beiden Tagen ohne sichtbaren Erfolg je 1 gr. $1\frac{1}{2}\%$ Carbollösung injiziert.
6. VII. 11 h a. m. 2 gr. 3% Lösung von Acid. carbol. subcutan injiziert (0,06 acid. carbol.)
11 h 20' Das Tier reagiert nicht auf Stossen und Kneifen, liegt teilnahmslos im Käfig.
5 h p. m. Geringe Menge trüben, bräunlichen Urins, eiweissfrei. Sediment löst sich nach Acid. acet. Zusatz völlig unter Entweichen von Kohlensäure
7. VII. Tier befindet sich wohl, frisst.
8. VII. 11 h a. m. Da bei einem anderen Versuchstiere (cf. Versuch II) 4 gr. noch ohne deutliche Wirkung geblieben sind, werden 6 gr. 3% Phenollösung injiziert (0,18 acid. carbol.). Kurz nach der Injection tritt lebhaftes Zittern am ganzen Körper ein, das nach und nach in klonische Krämpfe übergeht. Das Tier liegt auf der Seite; namentlich die Vorderbeine sind von den Krämpfen befallen.
11 h 30' Die Krämpfe kommen anfallsweise, wechseln mit Stadien unruhigen Zitterns ab in Zwischenräumen von 10 zu 10 Sek. Dauer eines Anfalles etwa 5 Sek. Erhöhte Reflexerregbarkeit besteht nicht; Kneifen und Stechen rufen keine Zuckungen hervor. Cornealreflexe normal.
12 h 10' Krampfanfälle in Pausen von 30—40 Sek., sehr heftig, 2—3 Sek. anhaltend. Während der Zwischenzeit ist das Tier fast völlig ruhig; es richtet Kopf und Vorderteil wieder auf.
12 h 25' Nach einem sehr heftigen Anfalle richtet sich das Tier völlig auf, sitzt im Käfig. Keine neuen Krampfanfälle.
2 h p. m. Anscheinend ist das Tier wieder munter, frisst. Kein Urin.
9. VII. 9 h a. m. Tier frisst, befindet sich wohl. 25 cbem. Urin, grünlich, braun, wird beim Stehen an der Luft dunkler, mit Eisenchlorid deutlich blaurot gefärbt, sonst wie früher.
10 h 5 gr. 3% Phenollösung injiziert (0,15 acid. carbol.) Hiernach tritt nur unruhiges Zittern auf, keine Zuckungen.
2 h p. m. Das Tier frisst wieder. 60 cbem. trüben gelbl. Urins, schwach alkalisch, eiweissfrei; nach 4 stdg. Stehen $\frac{1}{4}$ Vol. Sediment. Oben an der Berührungsfläche mit der Luft hat sich ein dunkelgrünlicher Ring gebildet. Sediment besteht zum grössten Teil aus kohlenstoffsaurem Kalk, doch bleiben nach reichlichem Zusatz von Acid. sulf. noch spärliche glänzende Tröpfchen im Präparat, die ich als Fetttröpfchen deute. Daneben zeigt sich Detritus. Untersuchung auf Phenol im Harn ergibt mit Eisenchlorid kein sicheres Resultat.
10. VII. 9 h 15' $8\frac{1}{2}$ gr. 3% Phenollösung injiziert (0,255 acid. carbol.)
9 h 19' Zittern beginnt.
9 h 22' Krämpfe und Zuckungen genau wie am 8. VII. verlaufend.
10 h 15' Völlige Ruhe.
11 h Das Tier frisst wieder.

- 3 h p. m. 20 ccm. trüben, bräunlichen Urins, schwach alkalisch, frei von Eiweiss, durch Eisenchlorid blaurot gefärbt. Im Sediment mehr Fetttropfchen als am 9. VII.
11. VII. Das Tier befindet sich anscheinend wohl.
11 h 20' 6 gr. 3% Phenollösung injiziert (0,18 acid. carbol.)
11 h 26' Geringe Zuckungen.
11 h 50' Es tritt wieder Ruhe ein.
12 h 40' 60 ccm. dunkelbraungrünen Urins entleert. Reaction wie früher, Phenol deutlich nachgewiesen.
5 h p. m. Tier munter, frisst.
12. VII. Urinbefund wie früher. Spärliche Fetttropfchen.
11 h 6 gr. 3% Phenollösung injiziert (0,18 acid. carbol.) Das Tier reagiert hierauf nur durch unruhiges Zittern.
11 h 35' Ruhe.
12 h 10' Das Tier frisst wieder.
13. VII. 25 ccm. braunen dunklen Urins, alkalisch, eiweissfrei. Geringe Mengen Fetttropfchen und Detritusmassen. Phenolprobe ergibt unsicheres Resultat.
9 h 30' 6 gr. 3% Phenollösung injiziert.
9 h 35' Es treten Krämpfe ein, die allmählich heftiger werden, als die am 11. VII.
11 h. Wieder völlige Ruhe.
14. VII. Ca. 75 ccm. dunkelgrün-schwarzen Urins, schwach alkalisch, eiweissfrei, wenige Fetttropfchen.
10 h' 6 gr. 3% Phenollösung injiziert. Wirkung geringer als gestern, hält bis 10 h 45' an.
15. VII. Das Tier befindet sich wohl, hat jedoch weniger gefressen als sonst. Urinbefund wie am 14. VII.
9 h 45' 6 gr. 3% Phenollösung injiziert. Wirkung nur sehr schwach, Zittern und geringe Zuckungen in den Hinterbeinen.
10 h 20' Ruhe.
16. VII. Dasselbe Verhalten wie gestern.
17. VII. Urinbefund wie früher.
9 h 15' 6 gr. 3% Phenollösung injiziert.
9 h 19' Krämpfe treten wieder heftiger ein und dauern 75 Minuten an.
11 h a. m. Das Tier wird getötet.

Die sofort angeschlossene Sektion ergibt:

Alle Organe mit Ausnahme der Nieren normal, Magen und Darm stark gefüllt. Gehirn riecht schwach aromatisch, nicht deutlich nach Phenol. Pia-gefässe stark gefüllt. — Nierenkapsel leicht abzuziehen. Nierenoberfläche glatt, blass rötlich braun. Rinde und Mark nicht deutlich differenziert. Glomeruli teilweise stark gefüllt, an anderen Partien undeutlich. An der Grenze zwischen Rinde und Mark blassgelbe Flecken und Streifen in geringer Anzahl zu sehen. Pyramiden gleichmässig blass graurötlich gefärbt, keine Streifung bemerkbar.

Die Harnblase enthält ca. 15 ccm. hellen, klaren Urins, der die schon häufig erwähnten Eigenschaften hat. Im Sediment finden sich nicht unbedeutende Mengen weisser Blutkörperchen (oder Zellkerne?), spärliche rote Blutkörper und vereinzelte Fetttropfchen. Ein frisches Strichpräparat von der Rindensubstanz der Niere zeigt in dem hohen, trüben Epithel der gewundenen Kanälchen Fetttropfchen als leuchtende Punkte von den kleinsten bis zur Grösse etwa der Hälfte des Zellkernes um den Kern gelagert, Kontur an verschiedenen Epithelien

undeutlich. Das Epithel der geraden Kanälchen erscheint klar und intakt. Ein frischer Schnitt mit Osmiumsäure behandelt, in Glycerin untersucht, beweist die beginnende Verfettung im Epithel der tub. contorti. Um den Kern zeigen sich deutlich schwarze Punkte. Jedoch sind neben diesen degenerierten auch noch völlig normale Zellen zu sehen.

Zum Zwecke der mikroskopischen Untersuchung werden 1 cm. dicke Stücke der Niere in Alcohol von steigenden Consistenzgraden (70 %, 80 %, absolut) gehärtet. Die hiervon angefertigten, ca. 0,02 mm. starken Schnitte werden teils mit Hämatoxylin, Eosin, teils mit Alauncarmin gefärbt, in Canadabalsam conserviert und untersucht mit Hartnack Oc. 3. Object. 4 und 7.

Mikroskopischer Befund.

Glomeruli völlig intact, ebenso ihre Kapsel; kein Inhalt zwischen Kapsel und Glomerulus. Die gewundenen Kanälchen fallen auf, da in ihnen die Kernfärbung bedeutend schwächer ist, als in den übrigen Kanälchen. Der Kontur der Epithelien in ihnen ist nach dem Lumen zu undeutlich, teilweise zerrissen; Streifen von körnigen Massen ragen von ihnen aus in das Lumen hinein. An der Basis ist die Zellgrenze noch deutlich zu sehen, teilweise auch die Heidenhain'sche Strichelung; das Zellprotoplasma ist hier dunkler tingiert. Das Lumen der Kanälchen ist mit feinkörnigen, oft in Strängen zusammenhängenden Detritusmassen angefüllt, die teilweise mit den Epithelien direct in Verbindung stehen. Dazwischen liegen vereinzelte Kerne. In den Schleifenschenkel sind die Epithelien normal erhalten; im Lumen finden sich hier und da Detritusmassen und Kerne. Die tub. recti zeigen klares, scharf conturiertes Epithel mit leuchtend tingierten Kernen. Das Lumen ist hier fast überall leer; nur in einzelnen, besonders in den Markstrahlen, zeigen sich geringe körnige, schwach oder gar nicht gefärbte Massen. An den Gefäßen und in ihrer Umgebung ist keine Veränderung zu bemerken; keine Extravasate.

Résumé.

Nachdem einem Kaninchen von 1470 gr. an 7 Tagen kleine Gaben von wässriger Phenollösung (von 0,15 acid. carbol. allmählich steigend) subcutan injiziert sind, ohne dass die bekannten Intoxicationserscheinungen hiernach auftraten, erweisen sich 0,18 gr. acid. carbol. (0,1224 pro 1 Kg.) als die niedrigste Dose, die Zuckungen und Krämpfe, kurz, das ausgesprochene Bild der Phenolintoxication hervorruft. Hierbei tritt auch zum ersten Male Phenollarn auf und Phenol ist mit Eisenchlorid deutlich im Harn nachzuweisen. 0,18 gr. acid. carbol. werden nun 9 Tage lang weiter gegeben. Nach durchschnittlich $4\frac{1}{2}$ Min. tritt jedesmal die Wirkung ein, bald stärker, bald schwächer und dauert durchschnittlich 57 Min. lang an (zwischen 35 und 90 Min. schwankend.)

Ob die verschiedenen Grade der Wirkung in Zusammenhang stehen mit der Harnsecretion, konnte nicht eruiert werden, da die Harnmenge je nach der Art des Futters bedeutenden Schwankungen unterworfen ist. — Während der Zeit zwischen den Injektionen erscheint das Tier völlig wohl, nur ist manchmal die Fresslust geringer.

Am 9. Tage, $1\frac{1}{4}$ Std. nach einer Injection, die ziemlich stark gewirkt hat, wird das Tier getötet. Makroskopisch zeigt sich: Hyperämie der Pia und geringe Veränderungen an den Nieren: Anämie und Anzeigen von Verfettung. Die mikroskopische Untersuchung der frischen Niere ergibt die Verfettung in den Epithelien der gewundenen Kanälchen namentlich um den Kern localisiert. Das in Alcohol gehärtete Präparat lässt trübe Schwellung, körnige Degeneration und teilweise Zerstörung des Epithels der tub. contorti erkennen.

Versuch II.

(Gleichzeitig mit Versuch I. angestellt.)

Mittelgrosses, gelb weisses Kaninchen, 1560 gr. schwer.

Vom 28. VI. 1889 bis zum 5. VII. wurden täglich 2 gr. $1\frac{1}{2}$ ‰ Phenollösung (0,03 acid. carbol.) subcutan injiziert, ohne dass damit ein Resultat erzielt wurde.

6. VII. 11 h 10' 4 gr. 3 ‰ Phenollösung injiziert (0,12 acid. carbol.).
11 h 35' Das Tier ist teilnahmslos, frisst vorgehaltenes Futter nicht, wie sonst.
5 h p. m. Tier ist munter, frisst. 116 eben. hellgelben etwas trüben Urins, schwach alkalisch, eiweissfrei, durch Eisenchlorid rötlich blau gefärbt. Nach 16 Std. Stehen an der Luft ist der Urin dunkler geworden. $\frac{1}{4}$ Vol. weisses Sediment, das grosse Mengen kohlen-sauren Kalkes, Detritusmassen und spärliche Fetttröpfchen unter dem Mikroskope erkennen lässt.
8. VI. 11 h 15' 8 gr. 3 ‰ Phenollösung injiziert (0,24 acid. carbol.).
11 h 19' Lebhaftes Zittern am ganzen Körper, geht nach und nach in Krämpfe über. Das Tier sitzt in einer Ecke und beisst in den Draht des Käfigs; Reflexerregbarkeit nicht erhöht, auf Stechen und Kneifen keine Reaction.
11 h 30' Es werden 20 eben. trüben weisslichen Urins gelassen.
11 h 50' Das Tier liegt auf der Seite, heftige Zuckungen der vorderen und hinteren Extremitäten. Zunächst legten sich die Hinterbeine auf die Seite und konnten trotz mehrfacher Versuche nicht an den Leib herangezogen werden, dann folgten die Vorderbeine, dann der Kopf.
12 h Rhythmische Zuckungen der Nackenmuskulatur, der Kopf wird dabei heftig in den Nacken geworfen. Die Zuckungen werden intensiver, Reihe geringer wechselt mit Reihe starker.
12 h 20' Zuckungen fangen an nachzulassen.
12 h 30' In Pausen von 5—6 Sek. werden die kleinen, mehr zitternden Zuckungen von einer heftigen unterbrochen; der Kopf wird dabei in den Nacken geschleudert.
1 h 15' Das Tier sitzt aufrecht, Krämpfe haben völlig aufgehört. Zuerst wurde der Kopf gehoben, dann die Vorderbeine an den Leib gezogen, Vorderteil aufgerichtet. Erst 7 Min. später auch die Hinterbeine, in denen noch kurz vorher leichte Zuckungen bestanden.
Der während der Krämpfe gelassene Urin ist reich an Sediment, in dem sich mikroskopisch eine ziemliche Menge von Fetttröpfchen zeigt. Phenol ist mit Eisenchlorid in ihm nicht nachzuweisen.
3 h p. m. Das Tier sitzt ruhig im Käfig.

9. VII. 9 h Das Tier befindet sich anscheinend wohl, frisst.
70 ccm trüben gelblichen Urins, der mit Eisenchlorid deutlich blau-rote Färbung giebt. Sonst Urinbefund wie früher.
10 h 15' 8 gr 3 % Phenollösung injiziert (0,24 acid. carbol.).
10 h 20' Zuckungen beginnen, Erscheinungen genau wie am 8. VII.
11 h 10' Ruhe.
3 h 15' Urinbefund wie am 8. VII.
10. VII. 11 h 10 gr 3 % Phenollösung injiziert (0,3 acid. carbol.).
11 h 3' zeigen sich die ersten Zuckungen, die allmählich stärker werden.
11 h 30' äusserst heftige Krämpfe, sonst im ganzen das Bild wie früher.
12 h 45' Nur noch ab und zu leichtes Zucken.
1 h 10' Völlige Ruhe.
5 h p. m. Das Tier befindet sich wohl, frisst. Der Urin vom Morgen hat nach 7stündigem Stehen an der Luft oben einen grünbraunen Ring bekommen. $\frac{1}{4}$ Vol. Sediment, das Fetttröpfchen enthält. 15 ccm dunkelgrünbraunen Urins, eiweissfrei, Phenol deutlich nachzuweisen.
11. VII. 11 h 50' 10 gr 3 % Phenollösung injiziert.
11 h 58' Nach geringem Zittern beginnen Zuckungen, werden allmählich stärker doch nicht so intensiv wie früher.
1 h p. m. Tier liegt noch auf der Seite, zeitweise treten noch geringe Zuckungen auf.
1 h 15' Krämpfe haben aufgehört, Tier sitzt ruhig, teilnahmslos.
5 h p. m. Wieder munter, doch hat es bis jetzt nichts gefressen.
12. VII. Urinbefund wie früher. Tier hat nichts gefressen.
10 h 50' 10 gr 3 % Phenollösung injiziert (0,3 acid. carbol.).
11 h 2' Ersten Zuckungen treten auf, ohne heftig zu werden.
12 h Ruhe; das Tier liegt matt im Käfig.
12 h 20' Exitus lethalis, ohne dass nochmals Zuckungen eingetreten sind.

Sektion.

Die Körperhöhlen riechen nicht cadaverös, aber auch nicht nach Phenol. An den Organen der Brusthöhle keine Veränderungen; Magen und Darm stark gefüllt, bieten nichts Pathologisches. Nierenkapsel leicht abzuziehen, Niere von ziemlich weicher Consistenz, Oberfläche glatt, blass rötlich gefärbt. Rinde und Marksubstanz deutlich differenziert. Rinde sehr blass, gelblich gefleckt. Glomeruli und Rindengefässe sehr ungleichmässig gefüllt. Pyramiden von geringem Blutgehalt, deutlich gestreift. In der Harnblase ca. 40 ccm hellen klaren Urins, schwach alkalisch, eiweissfrei, der auf Zusatz von Eisenchlorid blaurot, nach längerem Stehen an der Luft dunkelbraun wird. Gehirn sehr weich, Piagefässe stark gefüllt, Pia ödematös durchtränkt.

Mikroskopischer Befund.

Im frischen Stichpräparate aus der Nierenrinde zeigen sich in den Epithelzellen der tub. contorti Fetttröpfchen um den Kern, die hie und da die Grösse des Kernes erreichen. Osmiumsäure färbt sie schwarz. Auch das Epithel der geraden Kanäle ist nicht überall klar und normal erhalten, sondern erscheint teilweise getrübt, doch ist von Fett in ihm nichts nachzuweisen. Frische mit Osmiumsäure behandelte, in Glycerin untersuchte Schnittpräparate bestätigen die fettige Degeneration im Epithel der gewundenen Kanäle; tub. recti erscheinen normal. Die Alcoholpräparate werden wie bei I. angefertigt.

Glomeruli intact. Epithel der tub. contorti, teilweise von der Wand losgelöst, trübe geschwollen, so dass vielfach kein Kanallumen zu sehen ist. Konturen

völlig verwischt. Die Kerne sind sehr schwach gefärbt, liegen anscheinend der Zellbasis etwas näher, als normal, doch finden sich vielfach auch Kerne im Lumen der Kanälchen, die von körnigen Massen umgeben sind. Der absteigende Schleifenschenkel hat klares normales Epithel; im aufsteigenden zeigen sich neben völlig normalen stark körnig zerfallende Epithelien, die ohne Grenze in die Detritusmassen übergehen, die das Lumen teilweise ausfüllen. Bei anderen sieht man um den Kern herum einen mehr oder weniger breiten Saum, der nur von einzelnen Protoplasmafäden durchzogen wird. Tub. recti haben etwas trübes körniges, doch in der Form normal erhaltenes Epithel. Ihr Lumen ist teilweise mit Detritusmassen und Kernen gefüllt. Nirgends Blutextravasate zu sehen.

Résumé.

Einem Kaninchen von 1560 gr., das anfangs mit benutzt wurde zur Bestimmung der für Phenolintoxication niedrigsten wirksamen Dose, werden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 0,24 gr. acid. carbol. (0,1538 pro 1 Kg.) und an drei weiteren Tagen je 0,3 gr. acid. carbol. (0,1923 pro 1 Kg.) subcutan injiziert. Die Vergiftungserscheinungen treten anfangs sehr heftig auf, allmählich nehmen sie an Intensität ab. Im Durchschnit beginnen sie nach 6 Minuten und dauern 85 Min. an. Nach und nach verliert das Tier die Fresslust und frisst schliesslich gar nicht mehr. Nach einem heftigen Krampfanfall tritt der Tod unter Anzeigen von Collaps ein. Es finden sich bei der Sektion Oedem und Hyperämie der Pia und des Gehirnes und zweitens Anämie und Verfettungen in den Nieren. Das Mikroskop zeigt, dass der Sitz dieser Verfettungen im Epithel der tub. contorti ist, dass dasselbe stark verändert, teilweise zerstört ist, dass Kerne ausgefallen sind, die zusammen mit Detritusmassen das Lumen der Kanälchen verlegen. Auch die aufsteigenden Schleifenschenkel und teilweise, wenn auch nur in geringem Grade, die tub. recti sind alteriert. Trotz sorgfältigen Suchens können Hämorrhagieen nicht gefunden werden. —

Von Herrn Geheimrat Ackermann aufgefordert, auf das Verhalten des Bürstenbesatzes bei diesen Veränderungen zu achten, hielt ich es für nötig, nochmals einen Versuch mit Phenol anzustellen, um die Nieren auch in dieser Hinsicht untersuchen zu können. Zuvor jedoch musste ich die Technik zur Conservierung und Darstellung des Bürstenbesatzes erlernen und einüben. Ich benutzte hierzu normale Nieren von frisch getöteten Kaninchen und wandte zunächst die von Lebedeff¹⁾ empfohlene Härtung mit Osmiumsäure an, ohne jedoch befriedigende Resultate zu erhalten. Darauf verfuhr ich nach der von Lorenz²⁾ angegebenen Methode, die allen Anforderungen sehr wohl

¹⁾ Virchow's Archiv, Bd. 91, p. 267.

²⁾ Frerichs-Leyden, Zeitschr. f. Klin. Medicin, 1889, Bd. XV., p. 400 ff.

entsprach, und die ich für alle meine Untersuchungen beibehalten habe.

Ganz frische Nierenstückchen von höchstens $\frac{1}{2}$ cm. Dicke werden in eine Lösung von 10 gr. Sublimat in 100 gr. physiologischer Kochsalzlösung gebracht und verbleiben dort 24 Std. Hierauf werden sie in fließendem Wasser 12—16 Std.¹⁾ ausgewässert und dann in absolutem Alcohol völlig gehärtet. Nach 3—4 Tagen lassen sich Schnitte anfertigen. Ich habe solche von $\frac{1}{100}$ mm., teilweise noch feinere, zur Untersuchung benutzt. Die Schnitte kommen zur Färbung auf 1—2 Min. in Lithioncarmin (nach Orth), dann 10—15 Min. in salzsauren Alcohol und von hier auf einige Zeit in destilliertes Wasser. Die Protaplasmafärbung geschieht durch eine 2% wässrige Indulinlösung und ist nach 2—4 Min. beendet. Dann Behandlung mit Alcohol, Nelkenöl, Canadabalsam. Bürstenbesatz und Heidenhain'sche Stäbchen sind hierbei dunkelblau, das übrige Protaplasma hellblau und die Kerne leuchtend rot gefärbt. Untersucht wurde mit einem Mikroskop von Hartnack, Oc. 3. homog. Oel-Immers. No. II.

Ich fand den Bürstenbesatz, wie von Tornier²⁾ und und Lorenz (l. c.) angegeben, klar und scharf gegen die Zelle hin abgegrenzt, häufig beide durch einen doppelt conturirten Saum getrennt. Betreffs der Höhe des Bürstenbesatzes fand ich Differenzen bei ein und demselben Präparate, ja in ein und demselben Kanälchen, so dass ich glaube, hierauf bei den weiteren Untersuchungen nicht allzuviel Wert legen zu dürfen.

Versuch III.

Grauweisses, mittelgrosses Kaninchen, 1260 gr. schwer.

20. X. 1889. 12 h 7 gr. 3% Phenollösung injiziert (0,21 acid. carbol.). Nach 3 Min. tritt Zittern auf, keine Krämpfe.
12 h 48' Ruhe.
4 h 30' p. m. Tier hat nichts gefressen, sonst munter.
21. X. 10 h 45' Futter unberührt. Im Urin ist Phenol deutlich mit Eisenchlorid nachzuweisen, sonst Urinbefund wie früher.
3 h 20' p. m. 8 gr. 3% Phenollösung injiziert (0,21 acid. carbol.)
3 h 24' Zittern, jagendes Atmen. Keine deutlichen Zuckungen.
3 h 45' Ruhe.
22. X. Urinbefund wie früher. Das Tier ist sehr unsauber, Fell struppig. Das Futter steht unberührt.
3 h p. m. 10 gr. 3% Phenollösung injiziert (0,3 acid. carbol.)
3 h 5' Zittern, das zu Zuckungen wird, die sich über den ganzen Körper verbreiten, Kopf heftig in den Nacken geworfen.
3 h 45' Das Tier ist wieder ruhig.

¹⁾ Ich wässere — abweichend von Lorenz — so lange aus, um das überschüssige Sublimat möglichst vollständig zu entfernen, da dieses im Präparate sehr störend wirkt.

²⁾ Schultze's Archiv f. mikroskop. Anatomie, Bd. 27, p. 186.

23. X. Das Tier hat nichts gefressen. 160 ccm Urin, klar, hell, eiweissfrei, alkalisch, durch Eisenchlorid blaurot gefärbt.
11 h 10 gr 3 % Phenollösung injiziert. Symptome wie am 22. X.
24. X. Das Tier frisst frühmorgens. Urin 145 ccm, wie gestern.
3 h 15' 10 gr 3 % Phenollösung injiziert. Symptome wie früher.
3 h 24' Es werden 135 ccm klaren hellgelben Urins gelassen, der die bekannten Reaktionen zeigt. im Sediment finden sich einzelne Fetttröpfchen und Detritusmassen.
5 h p. m. Das Tier wird getötet.

Sektion.

Organe mit Ausnahme der Nieren normal. Auch am Gehirn ist nichts Pathologisches zu bemerken. Nierenkapsel leicht abzuziehen. Nierenoberfläche glatt, auffallend blass, nur einzelne dünne Gefässchen sichtbar. Rinde blässrötlich mit gelblichen Streifen geht ohne scharfe Grenze in die Marksubstanz über. Glomeruli nicht zu erkennen. Pyramiden sehr blass, gleichmässig graurot gefärbt. Harnblase stark gefüllt, enthält ca. 90 ccm klaren, hellgelben Urins von derselben Beschaffenheit, wie der frühere.

Mikroskopischer Befund.

Ein frisches Strichpräparat von der Rindensubstanz zeigt glänzende Körnchen um den Kern des Epithels der tub. contorti in reichlicher Menge. Ihre Grösse differiert von den feinsten Pünktchen bis etwa zur halben Grösse des Zellkernes. Kalilauge und Osmiumsäure beweisen, dass es sich um Fetttröpfchen handelt. Das Epithel der tub. recti ist nicht mehr klar, sondern zeigt um den Kern herum ebenfalls leichte Trübungen, die bei genauerer Untersuchung als durch feinste, stark lichtbrechende Pünktchen hervorgerufen sich erweisen. Es gelingt nicht, auch in diesen mit Sicherheit Fetttröpfchen zu erkennen.

Nach der oben angegebenen Weise werden dann Nierenstücke in Sublimat und Alkohol gehärtet, die Schnitte mit Lithiocarmin und Indulin gefärbt und dann auf den Bürstenbesatz hin untersucht. Es ergibt sich folgendes Bild:

Glomeruli intact, ebenso das Epithel der tub. contorti dicht am Glomerulus. Erst weiter abwärts beginnt eine nicht unbedeutende Destruction. Nur sehr vereinzelt finden sich Kanälchen, in denen das Epithel seinen Kontur noch völlig bewahrt hat. Hier ist grösstenteils dann auch der Bürstenbesatz erhalten, doch ist die Strichelung in ihm nicht mehr zu erkennen, sondern ein mehr oder weniger schmaler homogener, dunkelblaugefärbter Saum umzieht innen die Zellen. An einzelnen besonders prominierenden Epithelien hat der äusserste Gipfel diesen Saum verloren. In dem erwähnten Epithel sind grösstenteils auch die Heidenhain'schen Stäbchen noch deutlich erhalten. Der Kern liegt durch einen breiten, farblosen Ring isoliert vom übrigen Zellgewebe, nur einzelne Protoplasmafäden ziehen zu ihm hin. Die Lage des Kernes ist verschieden, bald liegt er der Basis, bald der Spitze genähert. Ein ähnliches Verhalten zeigen die aufsteigenden Schleifen-schenkel. Im grössten Teil der tub. contorti ist jedoch das Epithel stark verändert. Nur wenige Epithelien lassen nach dem Lumen zu noch einen Kontur erkennen, und diese haben dann auch meist den an den Bürstenbesatz erinnernden dunklen Saum. Die Mehrzahl der Zellen scheint nach innen zu geplatzt zu sein und einen Teil ihres Inhaltes ausgestossen zu haben. Die Randpartieen des Zellprotoplasmas ragen mit ihren Resten frei in das Lumen, manche lassen nach der Basis zu noch den dunklen Saum erkennen. An anderen Stellen ist auf ganze Strecken hin

keine Zellgrenze mehr zu sehen, nur kleine dunkle Streifen an der Basis deuten noch die Heidenhain'schen Stäbchen an. Die Kerne und mit ihnen das sie umgebende, meist verfettete Protoplasma sind z. T. ausgestossen und liegen im Innern der Kanälchen. Manche dieser Zellen haben daher nur noch an der Basis Reste der Heidenhain'schen Stäbchen und an den Seiten die nach innen offenen Zellränder, sodass sie wie leere Becherzellen aussehen. Bei anderen sieht man den Kern, eben im Austreten begriffen, zwischen den geplatzen Zellrändern liegen halb noch in der Zelle, halb schon in dem Kanallumen. Die Kanälchen sind dicht gefüllt von Detritusmassen, die wie ein Maschenwerk direct vom Zellprotoplasma ausgehen, teilweise auch sich enger zu festen cylindroiden Massen vereinigt haben. Zwischen ihnen liegen regellos Kerne, denen hier und da noch Zellreste anhaften. Die absteigenden Schleifenschenkel und tub. recti haben normales Epithel; letzteres erscheint etwas trüber um den Kern, als normal. Ihr Lumen ist teilweise mit Kernen und Detritusmassen gefüllt. Rote Blutkörperchen sind ausserhalb der Gefässwände oder im Lumen der Harnkanälchen nicht zu sehen.

Nach den verschiedenen Stadien des Zerfalles, in denen das Epithel sich befindet, zu schliessen, dürften sich die Vorgänge in und an den Zellen wohl folgendermassen abspielen:

Veranlasst durch die Einwirkung des Phenols, treten um die Kerne der Epithelien in den tub. contortis Fetttröpfchen auf, die nach und nach grösser werdend, den Binnendruck der Zelle über die Norm steigern. Die Folge dieser Druckvermehrung ist die, dass derjenige Teil der Zelle, der dem Drucke am ehesten nachgeben kann, — also der frei ins Lumen ragende — gedehnt wird. Der an der äussersten Spitze befindliche Bürstenbesatz geht durch diese Dehnung zu Grunde. Entwickeln sich die Fetttröpfchen nun stärker vor dem Kerne, so drängen sie diesen nach der Basis zu; entwickeln sie sich stärker hinter ihm, so drängen sie ihn nach dem Lumen hin, so dass er, wenn die Zellwand dem Drucke nicht mehr Widerstand leisten kann und platzt, in das Lumen ausgestossen wird. Mit ihm treten Fett und die Reste des dazwischen gebliebenen Protoplasmas aus und füllen als Detritusmassen die Kanälchen. Das vom Glomerulus kommende Harnwasser spült sie in andere Abschnitte der Kanälchen und zum Teil auch nach aussen. So würden sich auch die im Harn gefundenen Fetttröpfchen und Detritusmassen erklären.

Die durch das Phenol in den Nieren hervorgerufenen Veränderungen — ich lasse die gleichfalls beobachteten Veränderungen am Gehirn unberücksichtigt, da es zu weit führen würde, auch auf sie näher einzugehen — würden also, kurz zusammengefasst, im wesentlichen sein: Anämie und Verfettung. Beide nehmen zu mit der Grösse der Phenolgabe und befallen hauptsächlich die Corticalis. Erst bei grossen tödlichen Dosen ist auch die Marksubstanz mit ergriffen. Die

*) cf. hierzu auch die Versuche über Salol.

Verfettung wiederum ist zunächst auf das Epithel der tub. contorti beschränkt, und erst später ist das Epithel der aufsteigenden Schleifen-schenkel und schliesslich das der tub. recti beteiligt. Hand in Hand mit der Verfettung geht Zerstörung und Zerfall der Zellen; am widerstandsfähigsten erweist sich die Basis mit den Heidenhain'schen Stäbchen.

Es liegt nahe, den Grund dafür, dass die Epithelien der tub. contorti zuerst von der Degeneration befallen werden, in der physiologischen Function dieser Zellen zu suchen, die in der Ausscheidung der organischen Bestandteile besteht. Dieses Epithel kommt also zunächst mit dem giftigen Stoffe in Berührung und unterliegt daher auch zuerst seiner Wirkung.

Dass das Phenol, abgesehen von der Gehirnwirkung, besonders die Nieren afficiert, lässt sich vielleicht durch die Annahme erklären, dass die Umwandlung des Phenols in die für den Organismus unschädliche Phenolätherschwefelsäure in den Nieren vor sich geht. Zwar liegt hierfür noch kein sicherer Beweis vor, doch dürfte es wahrscheinlich sein nach Analogie der Benzoesäure, die nach den Untersuchungen von Schmiedeberg und Bunge ¹⁾ in den Nieren zu Hippursäure gepaart wird. Wenn auch Koch's ²⁾ Untersuchungen über die Bildungsstätten der Aetherschwefelsäuren im tierischen Organismus gezeigt haben, dass gepaarte Aetherschwefelsäuren ausser von den Nieren auch von der Leber, dem Pancreas und den quergestreiften Muskeln gebildet werden können, so glaube ich doch, gestützt auf die Ergebnisse von Hoppe-Seyler's Forschungen, den Ort der Paarung des Phenols in die Nieren verlegen zu dürfen. Hoppe-Seyler und nach ihm Gies ³⁾ bestimmten den Gehalt der einzelnen Organe an Phenol nach der Carbolvergiftung und fanden, dass das Gehirn den grössten Gehalt an Phenol hatte (0,026 %) und nach ihm die Nieren (0,013 %). Einmal waren die Nieren am reichsten an Phenol. Wo aber ein Stoff in grösserer Menge zu finden ist, da wird er auch verarbeitet werden, und da kaum anzunehmen ist, dass das Gehirn das Phenol zur Aetherschwefelsäure paart, so bleiben für diesen Zweck nur die Nieren übrig.

Die Ausscheidung des Phenols erfolgt wohl sicher durch das Epithel der tub. contorti; dies wird aber zuerst durch die Einwirkung des Phenols verändert und dadurch in seiner Funktion gestört. Die Ausscheidung des Phenols und wohl auch die Paarung

¹⁾ Schmidts Jahrbücher 183. p. 198.

²⁾ Archiv f. Physiologie. XXIII p. 161.

³⁾ Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1880. XII. p. 401.

zur Phenolätherschwefelsäure wird hiermit zum mindesten verzögert, so dass das Phenol länger auf die Nieren einwirkt und aufs neue reizt. Sollte man nun in diesem *circulus vitiosus* nicht einen Grund finden können für die toxische Wirkung des Phenols, da es bei verzögerter Ausscheidung doch sicher zu einer Anhäufung auch im Blute kommen muss? Weiter leuchtet ein, dass bei Erkrankungen der Niere und speciell des Nierenepithels die Verhältnisse für die Ausscheidung des Phenols ungünstiger werden, so dass eine Nieren-erkrankung stets eine Prädisposition für Phenolintoxication schafft. Es ist die Anwendung der Carbonsäure, in welcher Weise es auch sei, bei Nierenkranken demnach aufs äusserste einzuschränken.

Salol.

Schon im Anfange dieser Arbeit ist der diesbezüglichen Literatur Erwähnung gethan. Von Tierexperimenten, in toxikologischem Interesse vorgenommen, sind mir, ausser den schon berichteten aus Roberts Institut, nur noch die von Lombard ¹⁾ und von Mossé und Hadjès ²⁾ bekannt geworden. Lombard hält das Salol bei Tieren für unschädlich, da eine grosse Menge Salol durch den Pancreassaft nicht gespalten werde, sondern unverändert mit den Faeces abgange. Mossé und Hadjès fanden jedoch 0,415 gr. pro 1 Kg. bei Hunden als letale Dose. Unter bedeutender Steigerung von Puls- und Respirationsfrequenz und unter häufigem Erbrechen von faecaloiden Massen starb der Hund nach fünf Tagen. Leider wurde keine Sektion gemacht. „La décomposition déjà très avancée, hâtée sans doute par l'effet de la température extérieure qui est très élevée, ne permet pas de faire l'autopsie.“

Versuch IV.

Mittelgrosses, schwarzes Kaninchen, 1530 gr. schwer.

3. VIII. 1889. 12 h 40' 1 gr Salol, in Gelatine kapsel eingeschlossen, per os eingeführt. Das Tier sitzt ruhig, frisst nicht, sonst keine Erscheinungen.
5 h p. m. 50 cbcm. trüben gelblichen Urins, eiweissfrei, durch Zusatz von Eisenchlorid intensiv blau gefärbt. Das Tier sitzt ruhig im Käfig.
4. VIII. Das Futter ist unberührt.
10 h. 1 gr. Salol in Gelatine kapsel per os eingeführt. Keine Reaction.
5. VIII. 90 cbcm. hellgelben trüben Urins, schwach alkalisch, eiweissfrei. durch Eisenchlorid dunkel violett gefärbt. Im Sediment kohlenaurer Kalk. Nach Stehen an der Luft ist der Urin nicht dunkler geworden.
11 h Es wird wiederum 1 gr. Salol in Kapsel eingeführt; gleich darauf bekommt das Tier einige heftige Zuckungen, atmet laut pfeifend und stirbt.

¹⁾ Bull. gén. de thérap. Sept. 1887. p 197.

²⁾ Gazette hebdom. de méd. et de chirurgie 1887. p. 583 ff.

Sektion.

Dicht unterhalb der Glottis befindet sich das untere Ende der Kapsel im Oesophagus; die Trachea ist dadurch stark comprimiert. Gehirn und Lungen normal. Herz schlaff, beide Vorhöfe enthalten grössere Mengen dunkel flüssigen Blutes. Magen stark gefüllt mit grünbraunen, aromatisch riechenden Massen, die sich mit Eisenchlorid blau färben. Die am tiefsten liegenden Dünndarmschlingen sind leicht hyperämisch, Gefässe an ihnen deutlich injiziert. Nierenkapsel leicht abzuziehen; Nierenoberfläche glatt, blass rötlichbraun, Parenchym fest. Rinde und Mark nicht deutlich differenziert, Rinde hellrötlich, Mark dunkler gefärbt. Glomeruli und Rindengefässe deutlich sichtbar. In der ausgedehnten Harnblase befinden sich ca. 60 ebem. milchig gelblichen Harnes, der beim Stehen an der Luft nicht dunkler wird, schwach alkalisch reagiert, frei ist von Eiweiss und sich unter dem Mikroskope sehr reich zeigt an weissen Blutkörperchen (oder Zellkernen?) und kohlensaurem Kalk. Durch Eisenchlorid wird er intensiv blau gefärbt.

Mikroskopischer Befund.

In einem frischen Strichpräparate aus der Rindensubstanz finden sich um die Kerne der Epithelien der tub. contorti glänzende Pünktchen, die von Osmiumsäure geschwärzt werden. Teilweise sind die Zellen zerfallen und viel freie Kerne zeigen sich in dem Präparat. Epithel der tub. recti klar, normal.

Gehärtete Präparate. (Technik wie oben angegeben.) Glomeruli und ihr Epithel intact. Veränderungen im Epithel der tub. contorti im ganzen gering. Bürstenbesatz grossenteils erhalten, doch niedrig und teilweise aus anscheinend dickeren Stäbchen bestehend. Auf der Höhe einzelner, besonders hervorragender Epithelien fehlt er oder ist zu ganz niedrigen wärzchenförmigen Gebilden geschrumpft. Einzelne Zellen sind geplatzt, der Kern ausgetreten oder im Austreten begriffen. Manchmal sieht man, wie hinter dem ausgestossenen Kerne der Zellsaum mit teilweise erhaltenem Bürstenbesatz sich in die nun leere Zelhöhle eingestülpt hat. Um den Kern findet sich fast überall ein heller, ungefärbter Ring, der von spärlichem Maschenwerke durchzogen wird. Im Lumen nur wenig Detritus und einzelne Kerne. Schleifenschenkel und tub. recti haben normales Epithel

Résumé.

Einem Kaninchen von 1530 gr. Gewicht wird an zwei auf einander folgenden Tagen je 1 gr. Salol (0,261 acid. carbol. + 0,392 acid. salicyl. pro 1 Kg.) in Gelatine kapseln per os eingeführt. Die Ausscheidungsprodukte des Salols sind im Harn deutlich nachzuweisen. Die Fresslust ist geringer, sonst keine Wirkung. An der dritten Kapsel erstickt das Tier. Es findet sich eben beginnende fettige Degeneration im Epithel der gewundenen Kanälchen und geringfügige Zellestructionen, die an die durch Phenol bewirkten Veränderungen erinnern, jedoch der Phenolmenge (0,261) keineswegs entsprechen. Das Salol vom vorhergehenden Tage ist noch im Mageninhalt mit Eisenchlorid nachzuweisen.

Versuch V.

Grosses, graues Kaninchen, 1620 gr. schwer.

10. VIII. 2 h p. m. 2 gr. Salol in Gelatinekapseln per os eingeführt. (0,494 acid. carbol. + 0,741 acid. salicyl. pro 1 Kg.) Das Tier sitzt ruhig, atmet hastig. Sonst keine Reaction.
- 4 h p. m. Tier frisst. 50 ccm. trüben gelben Urins mit reichlichem Sediment von kohlensaurem Kalk und vereinzelt Zellkernen (?), schwach alkalisch, eiweissfrei, von Eisenchlorid schwarzblau gefärbt.
11. VIII. 11 h. 4 gr. Salol in Kapseln per os eingeführt (0,988 acid. carbol. + 1,482 acid. salicyl. pro 1 Kg.)
11. h 15' Das Tier ist unruhig, zittert, atmet hastig, liegt im Käfig.
- 3 h p. m. Das Tier ist schläfrig, reagiert nicht auf Stossen und Kneifen, frisst während des ganzen Tages nicht.
12. VIII. 9 h. 35 ccm. dunkelbräunlichen, trüben Urins, der beim Stehen an der Luft sich noch dunkler färbt. Im übrigen, Urinbefund wie früher.
- 9 h 15' 3 gr. Salol in Kapseln gegeben, bei der 4. Kapsel plötzlich heftiges Zucken, pfeifendes Atmen. Der Tod tritt schnell ein.

Sektion.

Die Salolkapsel füllt den Larynx völlig aus, ist bis zur Glottis vorgedrungen. Lungen mässig collabiert, sonst normal. Herz: Rechter Vorhof und Ventrikel mit dunkel flüssigem Blute stark gefüllt, linker Ventrikel fest contrahiert. Magen voll Futter, Mucosa leicht gerötet, und reichlichem zähen Schleim bedeckt. Nieren: Kapsel leicht abzuziehen. Oberfläche glatt, sehr blass. Rinde und Mark wenig differenziert, Rinde blass rötlich mit gelben Streifen und Flecken, Mark hellrot, Gefässe wenig gefüllt. In der Harnblase ca. 20 ccm. trüben Urins, der sich mit Eisenchlorid blau färbt und geringe Mengen von Zellkernen (?) und Detritus enthält. Der schon bei Eröffnung der Bauchhöhle auffallende süßliche Geruch nach Salol wird noch intensiver bei Eröffnung der Schädelhöhle. Am Gehirn nichts Pathologisches.

Mikroskopische Untersuchung.

1) Frisches Strichpräparat: Fetttropfchen um die Kerne des Epithels in den gewundenen Kanälen in reichlicher Menge. Viel freie Kerne und grössere freie Fetttropfchen. Epithel der tub. recti normal.

2) Gehärtete Präparate: Die schon bei Versuch IV. beschriebenen Veränderungen finden sich hier in weit grösserer Ausdehnung. Bürstenbesatz nur in wenigen geringen Resten noch erhalten; nur ganz vereinzelt trägt noch eine Zelle in ganzer Ausdehnung den Bürstenbesatz. Die Zellen sind teilweise ohne Kerne und haben nur an der Basis noch Reste dunkelgefärbten körnigen Protoplasmas. Heidenhain'sche Stäbchen nur undeutlich hier und da zu erkennen. Die noch in den Zellen erhaltenen Kerne sind von einem breiten farblosen Ringe umgeben. Kerne und Detritusmassen füllen das Lumen. In den Schleifenschenkeln und geraden Harnkanälchen haben sie sich zu cylinderähnlichen Massen zusammengeballt, in denen man jedoch durch die Färbung noch deutlich Kerne (rot) und Protoplasmanmassen (blau) unterscheiden kann. Auch die geraden Kanälchen zeigen nicht überall ihr normales, klares Epithel; hier und da haben die Kerne einen hellen, schwach tingierten Hof. Die Capillaren des Markes erscheinen etwas erweitert und stark mit Blutkörperchen gefüllt, Extravasate sind nicht vorhanden.

Résumé.

Ein 1620 gr. schweres Kaninchen erhält 2 gr. Salol (0,494 acid. carbol. + 0,741 acid. salicyl. pro 1 Kg.) und am folgenden Tage 4 gr. Salol (0,988 acid. carbol. + 1,482 acid. salicyl. pro 1 Kg.) Die Respiration wird schon nach der ersten Dosis sehr beschleunigt, nach der zweiten stellt sich hierzu noch unruhiges Zittern und hiernach Erschlaffung und Teilnahmslosigkeit ein. Die Fresslust ist völlig verschwunden. Urin zeigt die bekannte Salicylreaction. Am dritten Tage erstickt das Tier wieder an einer Gelatine kapsel. Bei der Sektion finden sich Anzeigen eines Magenkatarrhs, Anämie der Nieren, bes. der Corticalis und Verfettung derselben. Die Körperhöhlen, besonders die Schädelhöhle, riechen nach Salol. Die mikroskopische Untersuchung ergibt fettige Degeneration und bedeutendere Destructionen des Epithels der tub. contorti, die sich durch nichts von denen nach Phenolintoxication unterscheiden. Cylinderähnliche Massen füllen teilweise die Lumina. Auch in Epithel der tub. recti zeigen sich Veränderungen, wohl auch beginnende Verfettungen. Ausserdem besteht Dilatation der Capillaren der Marksubstanz.

Versuch VI.

Kleines, weisses Kaninchen, 1046 gr. schwer.

15. VIII. 1 h p. m. 4 gr Salol in Ol. olivar. pur. gelöst, mittelst elastischen Katheters in den Magen eingeführt. (1,5296 acid. carbol. + 2,2944 acid. salicyl. pro 1 Kg). Nach der Operation sitzt das Tier teilnahmslos im Käfig. Nach etwa 10 Min. Unruhe, das Tier zittert, atmet sehr hastig. 1 h 40' Anscheinend Ruhe. Während des ganzen Nachmittags schläft dann das Tier.
16. VIII. Tier ist sehr unsauber gegenüber einem anderen weissen Kaninchen im Nebenkäfig. Futter unberührt. 20 ccm trüben, gelblichen Urins, schwach alkalisch, eiweissfrei, durch Eisenchlorid tiefblau gefärbt. Im Sediment reichlich kohlenaurer Kalk und Detritus. 11 h a. m. 8 gr Salol in Ol. olivar. gelöst mit elastischem Katheter in den Magen eingeführt (3,6592 acid. carbol. + 4,5888 acid. salicyl. pro 1 Kg). 11 h 8' Leichtes Zittern über den ganzen Körper, das von schwachen Zuckungen unterbrochen wird. Cornealreflex sehr träge. Auf Stossen und Stechen keine Reaction. Tier liegt im Käfig. Während des ganzen Nachmittags ist das Tier schläfrig, teilnahmslos. Futter unberührt.
17. VIII. Das Tier wird früh 8 Uhr tot, doch noch warm gefunden. Eben beginnende Leichenstarre.

Sektion.

Bei Eröffnung der Bauchhöhle und namentlich der Kopfhöhle macht sich der süsslich aromatische Salolgeruch deutlich geltend. Pia etwas ödematös, sonst am Gehirn nichts Bemerkenswertes. Lungen normal. Herz fest contrahiert; beide Vorhöfe mit Cruormassen gefüllt. Magen voll Futter; auf Zusatz von Eisenchlorid

färben sich diese Massen blau. Mucosa blass, mit reichlichem dünnen Schleime bedeckt. Nierenkapsel leicht abzuziehen, Nierenoberfläche glatt, blass. Rinde und Mark undeutlich differenziert. Rinde blass rötlich mit gelblichen Streifen und Flecken. Glomeruli ungleichmässig gefüllt. Mark blass, graurötlich gestreift. Harnblase enthält ca. 10 chem trüben Urins schwach alkalisch, eiweissfrei, von Eisenchlorid dunkelblau gefärbt. Im Sediment Detritus und sehr deutliche, grosse Fettröpfchen.

Mikroskopischer Befund.

1) Frisches Strichpräparat aus der Corticalis der Niere: Reichliche Menge Fettröpfchen um die Kerne des Epithels der tub. contorti, an Grösse fast dem Kerne gleichkommend. Viel freie Kerne mit freiem Fett oft zu zylinderähnlichen Massen zusammengeballt. Gerade Kanälchen anscheinend intact.

2) In Sublimat gehärtete Präparate: Glomeruli normal. In den gewundenen Kanälen nirgends mehr Bürstenbesatz. Die Zeichnung der Epithelien ist fast überall verloren gegangen, nur hier und da markiert die Zellbasis sich noch durch ihre dunklere Färbung. Die Zellen sind häufig von der Wand der Kanälchen auf ganze Strecken abgehoben, sind körnig, schwach tingiert und zeigen vielfach blasige Hohlräume in oder zwischen sich. Nur wenige Epithelien haben noch einen Kern, der jedoch auch nur sehr schwach tingiert ist; die meisten Kerne sind ausgestossen und füllen mit Detritusmassen das Lumen. In manchen Kanälchen findet sich die Wandung teils völlig kahl, teils nur noch mit spärlichen, körnigen Zellresten bedeckt. Kerne, denen rauhe, unregelmässig gestaltete Protoplasmamassen anhangen, finden sich in den gewundenen Kanälchen einzeln liegend, in den Schleifenschenkeln, und noch mehr in den tub. recti zu zylinderähnlichen Massen vereinigt. In Folge des Epithelverlustes sind die tub. contorti teilweise schon etwas collabiert. Die tub. recti haben im ganzen noch normales Epithel, doch ist dasselbe häufig in toto von der Wand losgelöst. An einzelnen Stellen sind Epithelien ausgefallen und liegen frei im Lumen. Die Capillaren des Markes sind fast alle beträchtlich erweitert und mit Blutkörperchen stark gefüllt. Im Gewebe zwischen den Kanälchen finden sich ziemlich häufig kleine Extravasate, und teilweise sind auch in den Kanälchen rote Blutkörperchen zu sehen, die den cylindroiden Massen in grösserer Anzahl aufliegen. Auch in den Markstrahlen der Rinde ist es zu Hämorrhagien gekommen, doch sind dieselben hier weit spärlicher zu sehen.

Résumé.

Einem Kaninchen von 1046 gr. Gewicht werden 4 gr. Salol (1,5296 acid. carbol. + 2,2944 acid. salicyl. pro 1 Kg.) in öliger Lösung mittelst elastischen Katheters in den Magen eingeführt. Hier-nach stellt sich Zittern und Beschleunigung der Respiration ein, an die sich später grosse Ermattung anschliesst. Am nächsten Tage sieht das Tier krank aus, hat nichts gefressen. Nach Einfuhr von 8 gr. Salol (3,0592 acid. carbol. + 4,5888 acid. salicyl. pro 1 Kg.) stellen sich nach Verlauf von 8 Min. Zuckungen und späterhin ein collapsartiger Zustand ein. Am nächsten Tage ist das Tier tot. Die Sektion ergibt Oedem der Pia, Magenkatarrh, starke Anämie und Verfettung der Nierenrinde, geringere Anämie des Markes. Die Körperhöhlen riechen nach Salol. Mikro-

skopisch zeigen sich hochgradige Epithelzerstörungen, welche die nach Phenolintoxication beobachteten weit übertreffen. In den gewundenen Kanälen ist das Epithel nirgends mehr normal erhalten; die Kerne sind fast gar nicht gefärbt, grösstenteils ausgestossen, die Kanäle teilweise collabiert. Auch in den tub.recti ist es zu bedeutenden Degenerationen des Epithels gekommen. Ausserdem finden sich im Marke umfänglichere Blutungen in das interstitielle Gewebe und in die Kanälchen selbst hinein. Die Capillaren sind prall gefüllt. Geringfügige Blutungen sind auch in der Rinde wahrzunehmen.

Eine eingehendere Besprechung und Würdigung dieser Veränderungen kann erst stattfinden, wenn auch die Wirkungen der Salicylsäure, des zweiten Componenten des Salols, in Bezug auf die Nieren untersucht sind.

Salicylsäure.

Wohl am häufigsten und ausgedehntesten von allen Mitteln ruft die Salicylsäure unbeabsichtigte Wirkungen hervor, wovon die wichtigsten das Centralnervensystem betreffen. Ohrensausen, Schwerhörigkeiten, Kopfschmerzen, Schwindel gehören zu den alltäglichen Erscheinungen bei Salicylgebrauch. ¹⁾ Riegel ²⁾ sah hierzu noch vorübergehende Delirien kommen, Riess ³⁾ Schwachsichtigkeit und Flimmern vor den Augen, Schuhmacher ⁴⁾ ausserdem beängstigende Gesichtshallucinationen. Krug ⁵⁾ beobachtete nach Salicylgebrauch Gehörs- und Gesichtshallucinationen bis zu ausgebildeten Wahnideen, Goldammer ⁶⁾ mehrmals Collapszustände nach kleinen Dosen von 5 gr. Natr. salicyl. Aehnliche Erfahrungen hat wohl jeder Praktiker gemacht. Auch die Magendarmaffektionen sind nicht selten. Köhler ⁷⁾ erwähnt unter den Vergiftungssymptomen des Natr. salicyl. Erbrechen. Auch sonst sind häufiger Schmerzen im Magen, Erbrechen und Durchfälle beobachtet. Goldammer fand mehrere erbsengrosse, tiefe Schleimhautgeschwüre im Magen.

So reichhaltig nun die Literatur, von der ich nur einen kleinen Teil angeführt habe, über die Allgemeinwirkung der Salicylsäure ist,

1) cf. Stricker, Berl. Klin. Wochenschrift, 1876, No. 8.

2) eod. loco 1876, 182.

3) eod. loco 1875, p. 675.

4) Deutsche Med. Wochenschr. 1876, No. 18.

5) Wien. med. Presse 1876, p. 406.

6) Berl. Klin. Wochenschr. 1876, p. 47.

7) Deutsch. Zeitschr. f. prakt. Med. 1877, p. 125.

so spärlich fliessen die Quellen über die Einwirkung auf die Nieren. Nur wenige Notizen sind mir bekannt geworden, die hier zu verwerthen wären. L. Lewin ¹⁾ schreibt: „Es scheint, als ob das Mittel unter Umständen, aber sehr selten, auch eine Nierenreizung zu Wege bringen kann.“ Lürmann ²⁾ berichtet aus der Kieler medic. Klinik über Auftreten von Oedemen an Unterschenkel und Unterarm 2 Std. nach Verabfolgung von 4,0 gr. Natr. salicyl. bei einem Kranken mit Rheumatismus chronicus. Mit dem Aussetzen des Salicyls schwanden auch die Oedeme und kehrten wieder, als später wiederum 4 gr. Natr. salicyl. gegeben wurden. Um zu erproben, ob dies Folge des Salicyls sei, wurden zwei Tage später wieder 4 gr. Natr. salicyl. gegeben, und neben Ohrensausen etc. trat ein nicht unerhebliches Oedem der Ober- und Unterextremitäten auf. Müller ³⁾ gab Natr. salicyl. gegen Diabetes mellitus. Bei Dosen von 13,5 gr. pro die traten Spuren von Albumen im Harn auf, die bis zum Aussetzen des Salicyls blieben. Bei neuer Verabreichung des Mittels trat auch wieder Albumen auf. Allerdings vermehrte sich dasselbe nicht, als selbst 15,0 gr. pro die später gegeben wurden. Müller schliesst daraus: „Natr. salicyl. scheint bei Diabetes mellitus chronicus, selbst bei langdauernder Einverleibung, auf die Nieren nur gering irritierende Wirkungen zu besitzen.“ Weniger günstig urteilt Chopin ⁴⁾ über die Salicylsäurewirkung auf die Nieren. Bei Untersuchungen über die Nierensecretion der gesunden und kranken Niere und den Einfluss von eingegebenen Arzneistoffen auf die Secretion fand Chopin, dass nach Acid. salicyl. bei Greisen leicht Albuminurie eintritt. Bei gesunden und chronisch erkrankten Nieren wirkte Salicylsäure diuretisch, jedoch vermehrte sich im letzteren Falle auch der Eiweissgehalt. Bei acuten Nierenentzündungen verminderte sich dagegen die Secretion. Chopin ermahnt deshalb zur Vorsicht mit der Ordination von Natr. salicyl. bei Nierenerkrankungen oder bei alten Leuten.

Aus einer Dorpater Inaugural-Dissertation, ⁵⁾ die mir erst jüngst durch die Freundlichkeit des Herrn Prof. Kobert zugegangen ist, ersehe ich, dass nach 7,5 gr. Natr. salicyl. bei einem Hunde von ca. 23 Kg. Gewicht Hämoglobinurie auftrat. Der Harn war braunrot, eiweisshaltig, frei von Cylindern und Blutkörperchen. Die Nieren des Hundes sollen, einer privaten Mitteilung nach, gesund sein.

¹⁾ Lewin. Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. 1881.

²⁾ Berl. Klin. Wochenschr. 1876, p. 477.

³⁾ Berl. Klin. Wochenschr. 1877. p. 29.

⁴⁾ Bullet. gén. de Thérap. 1889. Fevr. (Referat in Therap. Monatsch. 1889 Juni.)

⁵⁾ Exper. Untersuch. über d. Einfluss v. Alkalien auf Secretion und Zusammensetzung d. Galle. Inaug.-Dissertation v. W. Nissen. Dorpat 1889.

Nissen führt die toxische Wirkung der Salicylate auf eine Zersetzung des Hämoglobins zurück und rechnet das Natr. salicyl. daher zu den Blutgiften. Cerebrale Hyperämie und vor allem Hyperämie des Ohres und des Auges und Hämorrhagien in diesen Organen sind häufiger beobachtet und berichtet worden. Nach Shaw ¹⁾ traten in 6 % aller mit Salicylsäure behandelten Fälle von Gelenkrheumatismus multiple Blutungen auf.

Auch meine Versuche mit Salicylsäure führten zu einem ähnlichen Ergebnisse.

Versuch VII.

Kleines, weisses Kaninchen, 980 gr. schwer.

30. VIII. 89. 10 h a. m. 20 gr. 0,3 % wässrige Lösung von acid. salicyl. subcutan injiziert (0,0612 gr. acid. salicyl. pro 1 Kg.)

Das Tier bleibt völlig wohl.

4 h p. m. Im Urin ist Salicyl nur undeutlich nachzuweisen.

31. VIII. 11 h a. m. 30 gr. 0,3 % Salicylsäurelösung injiziert. (0,0918 gr. acid. salicyl. pro 1 Kg.) Keine Reaction.

3 h p. m. 75 cbcm. hellgelben trüben Urins, der sich mit Eisenchlorid deutlich blau färbt. Kein Eiweiss. Kohlensaurer Kalk im Sediment.

1. IX. 10 h 30' 40 gr. 0,3 % Salicylsäurelösung injiziert (0,1224 gr. acid. salicyl. pro 1 Kg.) Keine Erscheinungen.

4 h 15' 120 cbcm. trüben gelblichen Urins, schwach alkalisch, eiweissfrei, von Eisenchlorid blau gefärbt.

2. IX. 10 h a. m. 2 gr. acid. salicyl. als Schüttelmixtur mit Gl. arab. in 60 cbcm. Aq. dest. mit elast. Katheter in Magen eingeführt. (2,041 gr. acid. salicyl. pro 1 Kg.)

10 h 30' Das Tier macht wiegende, rythmische Bewegungen mit dem Kopfe, sehr jagende Respiration. Während des ganzen Tages frisst das Tier nicht. Es wird

3. XI. 8 h a. m. tot gefunden.

Sektion.

Herz und Lungen normal. Magen stark mit Grünfutter gefüllt; Mageninhalt färbt sich mit Eisenchlorid tiefblau, während der dünnbreiige, gelbliche Inhalt des Duodenum von Eisenchlorid nicht blau gefärbt wird. Die Magenmucosa ist mit zähem reichlichen Schleim bedeckt, an der Hinterfläche von der Kardia ab stark hyperämisch. Theils ist sie mit grauweissen, nekrotischen Fetzen belegt, die sich nur mit Substanzverlust lostrennen lassen, theils zeigt sie linsen- bis pfennigstückgrosse Ecchymosen und kleine, mit bräunlichem Schorfe bedeckte Geschwüre. Der Pylorus ist von diesen Veränderungen fast frei. Die ganze Magenwand ist hochgradig ödematös durchtränkt, ebenso die nächstliegenden Teile des Netzes und der Gewebe in der Nähe des Pylorus. Nierenkapsel leicht abzuziehen, Nierenoberfläche glatt, dunkelblaurot gefärbt, venae stellatae stark gefüllt, Rindensubstanz schmal, rötlich gefärbt, Glomeruli sehr deutlich sichtbar.

¹⁾ The Lancet 1889, 19. Jan., citiert nach der Dissertat. von Nissen.

Mark dunkler, hyperämisch. In der Harnblase ca. 40 ccm. hellgelben Urins, alkalisch, eiweissfrei, von Eisenchlorid blau gefärbt. Geringes Sediment von hauptsächlich kohlensaurem Kalk.

Die mikroskopische Untersuchung sowohl der frischen, wie der gehärteten Niere ergab völlig normale Resultate. Kein Fett nachzuweisen. Bürstenbesatz sehr klar und deutlich; keine Blutungen.

Versuch VIII.

Kleines, graues Kaninchen, 880 gr. schwer.

10. IX. 1889. 1 h p. m. 1 gr acid. salicyl. als Schüttelmixtur mit 50 ccm Wasser durch elast. Katheter in Magen eingeführt. (1,136 acid. salicyl. pro 1 Kg.)
1 h 20' Das Tier befindet sich wohl, frisst.
4 h Das Tier sitzt ruhig im Käfig, macht nickende rhythmische Bewegungen mit dem Kopfe, schläft viel. Auf Stossen und Kneifen keine Reaction.
11. IX. 8 h a. m. Tot aufgefunden.

Die Sektion ergab dieselben Resultate, wie bei Versuch VII. Magenschleimhaut mit schmutzig grauem, fest anhaftenden Belag zeigt keine Ulcerationen. Oedem geringer als bei VII. Im Urin Salicyl deutlich nachzuweisen. Die mikroskopische Untersuchung der Niere ergibt ebenfalls normale Befunde.

Versuch IX.

Kleines, graues Kaninchen, 920 gr. schwer.

Um die Einwirkung der Salicylsäure auf die Magenschleimhaut etwas abzuschwächen, wurde zu der Mixtur eine grössere Menge Wasser genommen.

12. IX. 10 h a. m. 1 gr acid. salicyl. als Schüttelmixtur mit 80 ccm Wasser wie früher gegeben. (1,087 acid. salicyl. pro 1 Kg.)
10 h 30' Das Tier sitzt ruhig, teilnahmslos.
11 h. Munter, frisst.
4 h p. m. Völlig wohl. 30 ccm klaren, hellgelben Urins, eiweissfrei, alkalisch mit Eisenchlorid dunkelblau gefärbt, enthält keine Formbestandteile.
13. IX. 11 h 1 gr acid. salicyl. mit 80 ccm Wasser eingeführt. Gleich nach der Operation frisst das Tier.
4 h p. m. Das Tier sitzt schläfrig im Käfig, reagiert nicht auf Stossen und Stechen.
5 h 20' Tier schreit einige Male laut auf, legt sich auf die linke Seite. Fliegendes Atmen mit leichtem Stöhnen.
5 h 50' Wieder etwas ruhiger, sitzt.
14. IX. 7 h 30' Tot gefunden.

Die Sektion zeigt dasselbe Bild, wie in den beiden vorhergehenden Fällen, nur sind die Entzündungserscheinungen und das Oedem des Magens nicht so hochgradig. Die Nieren sind stark hyperämisch, die Marksubstanz gestreift, blaurot. Zwar ergibt die mikroskopische Untersuchung vollkommen normales Nierenepithel, frei von Fett, mit klarem hohen Bürstenbesatz, aber in der Umgebung der stark gefüllten Gefässe des Markes, etwa bis zur Grenze zwischen Mark und Rinde hin, finden sich heerdweise kleine Extravasate. Ebenso zeigen sich in einigen geraden Kanälchen rote Blutkörperchen.

Auf dem eingeschlagenen Wege erschien es nicht möglich, eventuelle Einwirkungen der Salicylsäure auf die Nieren hervorzurufen. Ich kehrte deshalb zur

Subcutaninjection zurück und versuchte eine bei 38° gesättigte wässrige Lösung von Acid. salicyl. herzustellen. 1 gr acid. salicyl. blieb in 100 cbem Wasser von 38° gerade noch gelöst. Diese 1% Lösung benutzte ich anfangs beim folgenden Versuche.

Versuch X.

Grosses, graues Kaninchen, 1560 gr. schwer.

18. X. 1889. 2 h p. m. 6 gr 1% wässrige Salicylsäurelösung subcutan injiziert, (0,0385 pro 1 Kg). Keine Erscheinungen.

3 h 30' Das Tier ist munter, frisst.

19. X. 10 h a. m. 30 cbem trüben, braungelben Urins, schwach alkalisch, eiweissfrei, reich an Sediment, das im wesentlichen aus kohlen saurem Kalk besteht. Eisenchlorid färbt den Urin dunkelblauviolett.

2 h p. m. 10 gr 1% Salicylsäurelösung injiziert (0,0641 acid. salicyl. pro 1 Kg.) Keine sichtbare Wirkung.

20. X. 9 h 30' 130 cbem hellgelben, trüben Urins; Eigenschaften, wie früher.

Da auch diese Dosen keine Wirkung hervorbrachten, und da grössere Mengen dieser Salicylsäurelösung nicht wohl subcutan injiziert werden konnten, so beschloss ich die Versuche mit dem leicht löslichen Natr. salicyl. fortzusetzen. Von der Salicylsäure unterscheidet sich das salicylsaure Natron in der Wirkung kaum. In Bezug auf den Gehalt an Salicylsäure ist 1 gr Natr. salicyl. = 0,86 gr Acid. salicyl., wie sich aus den entsprechenden Formeln leicht berechnen lässt.

11 h 30' 1 gr. Natr. salicyl. in Aq. dest. gelöst. subcutan injiziert (0,641 Natr. salicyl. pro 1 Kg).

12 h Das Tier frisst, ist munter.

1 h 30' 110 cbem grüngelblichen, trüben Urins, schwach alkalisch, eiweissfrei, von Eisenchlorid blau gefärbt.

21. X. 1 h 45' 310 cbem hellgelben, trüben Urins, wie früher.

3 h 2,5 gr Natr. salicyl. in Lösung injiziert. (1,602 Natr. salicyl. pro 1 Kg).

3 h 45' Das Tier liegt im Käfig, atmet hastig, nimmt angebotenes Futter nicht. Den Kopf hat es auffallend ins Stroh gesteckt, und thut dies auch sofort wieder, wenn es aus dieser Lage gescheucht wird.

4 h 15' Hintere Extremitäten seitlich abgestreckt, mit dem Vorderteil sitzt das Tier wieder, Kopf ins Stroh gesenkt.

4 h 20' 1 Min. lang heftiges Zucken, von den hinteren Extremitäten ausgehend, über den ganzen Körper; Kopf in den Nacken geworfen. Danach Ruhe. Krampfhaft jagendes Atmen; Nasenflügel weit geöffnet, bewegen sich heftig.

4 h 30' Tier versucht sich aufzurichten, fällt jedoch immer wieder um. Atmung ruhiger. Auf jedes stärkere Geräusch erfolgt eine Zuckung, während bei Stechen und Kneifen das Tier ruhig bleibt.

4 h 50' 2 heftige Zuckungen; das Tier versucht sich aufzurichten, fällt um — ist tot. Nach dem Tode träufelt klarer Urin ab.

Sektion.

Herz und Lungen normal, Leber dunkelblaurot, sehr blutreich; in der Gallenblase dunkelgrüne, zähflüssige Galle. Magenmucosa blass rötlich mit wenig zähem Schleim bedeckt. Am Darm nichts Abnormes.

Nieren: Kapsel leicht abzuziehen; Oberfläche glatt, dunkelblaurot, Venen stark gefüllt. Rinde und Mark scharf differenziert. Mark an der Grenze dunkelrot, stark hyperämisch. Rindengefässe und Glomeruli sehr deutlich sichtbar. Rinde im ganzen braunrötlich gefärbt, an einzelnen Stellen dunkler. In der Harnblase geringe Menge klaren hellgelben Urins, der wie der frühere reagiert. Gehirnhäute und Gehirnsubstanz sehr blutreich. Am Trommelfell zeigen sich die Gefässe des oberen Randes nach dem *proc. brevis* hin stark injiziert, ebenso die oberen Partien des äusseren Gehörganges.

Mikroskopische Untersuchung.

1) Frisches Strichpräparat zeigt die Epithelien der gewundenen Kanälchen stark körnig, doch ist Fett nicht nachzuweisen.

2) Gehärtete Präparate: Glomeruli intact. Der Bürstenbesatz an den Epithelien der *tub. contorti* ist fast überall zu einem dunklen homogenen Saume zusammengefloßen; nur vereinzelt ist noch Strichelung zu sehen. Einige Epithelien haben den Bürstenbesatz teilweise verloren, sind sehr körnig und nach dem Lumen zu zerrissen. Bei ihnen zeigt sich regelmässig ein breiter, farbloser Ring um den Kern, der bei dem übrigen Epithel erst im Entstehen begriffen erscheint. Wenige Zellen sind ohne Kern, an dessen Stelle dann ein heller Fleck sich findet. Die Heidenhainschen Stäbchen sind fast überall noch erhalten. Im Lumen finden sich sehr vereinzelt Kerne und Detritus, der teilweise mit den in körnigem Zerfall begriffenen Zellen ohne Bürstenbesatz in Zusammenhang steht. Schleifenschenkel und gerade Kanälchen haben normales, klares Epithel, im Lumen hier und da körnige Detritusmassen. In der Marksubstanz sind die *tub. recti* und auch die absteigenden Schleifenschenkel teilweise gefüllt mit Kernen, die in eine dunkelblaugefärbte Masse eingebettet erscheinen. Teilweise passt dieselbe in ihrer Form dem Lumen sich so genau an, dass sie wie ein Ausguss desselben erscheint. Die Blutgefässe sind erweitert und stark mit Blutkörperchen angefüllt. Im umgebenden Gewebe sind kleine herdförmige Hämorrhagieen in grosser Menge zu sehen. Wenn sie auch grösstenteils auf die Marksubstanz beschränkt sind, so finden sie sich doch vereinzelt auch in den Markstrahlen der Rinde. Auch zu Blutungen in die Kanälchen hinein ist es gekommen; in manchen *tub. recti* sind die enthaltenen Detritusmassen so mit roten Blutkörperchen besetzt, dass sie wie Blutcyylinder erscheinen. Spärlich sind auch in den *tub. contorti* Häufchen von Blutkörperchen zu sehen.

Versuch XI.

Kleines weisses Kaninchen, 860 gr. schwer.

5. XII. 1889. 12 h 1 gr *Natr. salicyl. subcutan* injiziert (1,1628 gr. *Natr. salicyl. pro 1 Kg*).

12 h 20' Das Tier liegt im Käfig, atmet sehr hastig und angestrengt; sonst keine sichtbare Reaction.

1 h Tier scheint völlig wohl zu sein.

2 h 30' Munter, frisst. Kein Urin.

6. XII. 12 h 80 cem hellgelben Urins, schwach alkalisch, eiweissfrei, von Eisenchlorid blau gefärbt. Nach 6 Std. kein Sediment; das Tier ist völlig wohl.

- 12 h 15' 1,5 gr Natr. salicyl injiziert. Gleich nach der Operation frisst das Tier. (1,7442 Natr. salicyl. pro 1 Kg.)
- 12 h 23' Das Tier sitzt sehr schläfrig da, reagiert auf Stossen nur wenig.
- 12 h 45' Tier liegt im Käfig. Tiefes, sehr angestregtes und etwas beschleunigtes Atmen.
- 2 h 15' Das Tier liegt teilnahmslos auf der Seite, hintere Extremitäten abgestreckt, werden nur schwer bewegt und fallen, wie gelähmt wieder zurück, wenn sie angezogen werden. Es werden schmutzig grüne, dünnbreiige Faeces entleert. 25 cbcm. hellgelben, klaren Urins, schwach alkalisch, eiweissfrei, von Eisenchlorid blau gefärbt.
- 2 h 30' Das Tier liegt noch auf der rechten Seite; der Kopf ist stark nach hinten und unten gedreht. In unregelmässigen Zwischenräumen zeigen sich Zuckungen über den ganzen Körper von den Hinterbeinen ausgehend, wobei der Kopf ruckweise gehoben oder nach der Seite gedreht wird. Die Weichen sind tief eingezogen; Atmung äusserst angestrengt, langsam. Nach jedem stärkeren Geräusch: Klopfen, Klatschen, Pfeifen, tritt eine Zuckung ein.
- 2 h 35' $\frac{1}{2}$ Min. anhaltende Zuckungen mit starkem Opisthotonus. Dieselben wiederholen sich noch dreimal. Dann Ruhe, Atmung wieder sehr langsam.
- 2 h 45' Exitus.

Sektion.

Lungen normal. Herz schlaff kontrahiert, rechter Ventrikel voll dunkelflüssigen Blutes. Magen stark gefüllt, Mucosa normal. Coecum und Anfang des Dickdarmes voll Futter, im Rectum dünnflüssige grünbraune Faecalmassen. Leber dunkelblaurot, Gallenblase stark gefüllt mit dunkelgrün-schwarzer Galle. Nieren: Oberfläche glatt, dunkelrotbraun gefärbt. Rinde und Mark scharf differenziert. Mark äusserst hyperämisch. In der Harnblase ca. 25 cbcm. hellgelben Urins mit den bekannten Eigenschaften. Gehirnhäute und Gehirnsubstanz zeigen stark gefüllte Gefässe. Gefässe des Trommelfelles sehr injiziert.

Mikroskopische Untersuchung.

- 1) Strichpräparat aus der frischen Nierenrinde ergibt etwas körniges jedoch im wesentlichen normales Epithel; kein Fett.
- 2) Gehärtete Präparate: Die Glomeruli füllen die Kapsel völlig aus; ihre Schlingen sind teilweise nicht deutlich zu erkennen; ihr Epithel erscheint intact. Die Veränderungen im Epithel der tub. contorti sind im wesentlichen die bei Versuch X. schon beschriebenen, nur ist die Zerstörung etwas weiter fortgeschritten. und zwar scheinen sie mehr heerdweise aufgetreten zu sein. Denn während an manchen Stellen die Kanälchen fast völlig normales Epithel mit deutlichem Bürstenbesatz haben, — letzterer allerdings meist zu einem homogenen Saume confluiert, — so ist in anderen Kanälchen fast keine Zelle mehr normal erhalten; nur an wenigen Stellen, meist nach der Grenze zweier Zellen hin, ist noch Bürstenbesatz zu sehen; der Zellkontur ist undeutlich zerrissen; die Kerne sind ausgetreten und füllen mit Detritus das Lumen. Schleifenschenkel und tub. recti erscheinen normal, nur z. T. mit Detritus gefüllt. Die Blutgefässe sind durchweg

stark erweitert. In der Umgebung vieler Capillaren ist deutlich Anhäufung von Blutkörperchen wahrzunehmen, die teils in einzelnen Häufchen dicht der Gefäßwand anliegen, teils diffus das Nachbargewebe durchsetzen. Ausser diesen interstitiellen Blutungen finden sich solche auch in den Kanälchen und zwar noch ausgedehnter, als bei Versuch X. beschrieben ist.

Résumé.

Geringe Dosen Salicylsäure, (bis zu 0,1224 gr. pro 1 Kg.) subcutan appliciert, blieben ohne alle Wirkung. Salicylsäure, als Schüttelmixtur direct in den Magen eingeführt, hatte in Dosen von 1,087 pro 1 Kg., ohne wesentliche Symptome zu machen, jedesmal noch im Verlaufe des betreffenden Tages den Tod des Tieres zur Folge, und die Sektion ergab dann immer schwere Magenaffektionen. Erst mit Hilfe von Natr. salicyl., in wässriger Lösung subcutan injiziert, gelang es, Vergiftungserscheinungen hervorzurufen. 20—30 Minuten nach der Injection stellte sich schon bei Dosen von 1,16 pro 1 Kg. Dyspnoe ein. In einem Falle war die Urinmenge beträchtlich vermehrt, ohne dass eine Aenderung im Futter stattgefunden hatte. Nach grösseren Dosen (1,6 pro 1 Kg.) stellten sich ausser der Dyspnoe lähmungsartige Erscheinungen besonders an den hinteren Extremitäten, eine eigentümliche Lichtscheu und heftige Zuckungen über den ganzen Körper ein. Bei stärkeren Geräuschen konnten diese Zuckungen anscheinend durch das Gehör reflektorisch ausgelöst werden. Beim letzten Versuche wurden noch starke Diarrhöen beobachtet. Unter schnellem Sinken der Respirationsfrequenz trat $2\frac{1}{2}$ —3 Std. nach der Injection der Tod ein. Die Sektion ergab in allen Fällen eine beträchtliche Hyperämie der Nieren, ausserdem Hyperämie der Leber, des Gehirns und des Trommelfelles. (Das Auge wurde nicht untersucht.) Der hauptsächlichste mikroskopische Befund an den Nieren waren heerdweise Blutungen in die Interstitien und Kanälchen hinein, die selbst da, wo keine deutlichen Intoxicationssymptome sich zeigten, wie bei Versuch IX., nicht vermisst wurden. Erst in den beiden letzten Fällen war es auch zu Epithelveränderungen gekommen, die aber nur beim letzten Versuche einigermaßen grössere Dimensionen angenommen haben. Jedoch nicht die Epithelzerstörungen scheinen mir das Wesentliche zu sein, sondern vielmehr die Blutungen.¹⁾ Denn auch wenn das Epithel noch vollkommen intakt erhalten ist (wie bei Versuch IX.), sind schon Blutungen zu bemerken. Erst mit den zahlreicher und in grösserer

¹⁾ Die mir erst nachträglich bekannt gewordenen Ergebnisse der Untersuchungen von Shaw konnten mich in meiner Ansicht nur bestärken.

Ausdehnung auftretenden Hämorrhagieen stellen sich die Epithelveränderungen ein, und dass dieselben zum grossen Teil heerdförmig sich zeigen, das giebt mir, da auch die Blutungen heerdförmig sind, zu der Vermutung Veranlassung, dass die Epitheldegeneration erst sekundär zu stande kommt im Anschluss an die Hämorrhagieen oder an die veränderten Circulationsverhältnisse, durch die ja wiederum die Hämorrhagieen bedingt zu sein scheinen. Doch wage ich hierüber kein Urteil. —

Stellen wir nun noch einmal kurz die Nierenveränderungen nach Phenol- und nach Salicyleinwirkung neben einander, so ergaben die Phenolversuche Anämie der Nieren und akute Verfettung des Epithels der tub. contorti, die Salicylversuche Hyperämie der Nieren und Hämorrhagieen in das Gewebe und in die Kanälchen, erst später, im Vergleich zu den Zerstörungen nach Phenol, geringfügige Epithelveränderungen. Die Phenolwirkung betraf zunächst die Corticallis, um erst bei grösseren Dosen auch die Elemente des Markes zu afficieren, die Salicylwirkung zeigte sich hauptsächlich im Marke und nur nach grösseren Mengen auch in der Rinde. In Bezug auf die letale Dose ist eine Vergleichung nicht recht angebracht, da die Wirkungsweise beider Gifte sehr verschieden ist. Während Phenol in einer Dosis von 0,87 gr. pro 1 Kg., auf fünf Tage verteilt, (0,174 pro die) den Tod schon herbeiführte, waren von Natr. salicyl. 2,9 gr pro 1 Kg., auf zwei Tage verteilt (1,45 pro die), hierzu nötig.

Nach diesen Erfahrungen nun erscheint es mir klar, dass die nach Salolintoxication beobachteten Nierenveränderungen hauptsächlich unter der Einwirkung des im Salol enthaltenen Phenols zu stande kommen. Auch nach Salol zeigte sich ja Anämie der Nieren und akute Verfettung der Epithelien in den gewundenen Kanälchen, mit Zerfall der Zellen einhergehend; auch hier war zunächst die Rindensubstanz befallen, während das Mark noch normale Verhältnisse darbot. Erst nach grossen Gaben Salol traten im Mark und in den Markstrahlen der Rinde deutliche Hämorrhagieen auf; also erst bei grossen Dosen kommt auch die toxische Wirkung der Salicylsäure auf die Nieren in Betracht. Dabei sind aber die pathologischen Veränderungen keineswegs proportional den im Salol enthaltenen Mengen von Phenol und Salicyl. So sind z. B. die Zerstörungen nach i. Sa. 1,071 acid. carbol. pro 1 Kg. im Versuch III. weit bedeutender, als nach den

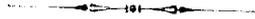
mit 6 gr Salol gegebenen 1,482 gr acid. carbol. pro 1 Kg. in Versuch V., und die Blutungen nach 6,88 gr acid. salicyl. pro 1 Kg. (Versuch VI) sind etwa gleich denen nach 2,9 gr natr. salicyl. pro 1 Kg. in Versuch XI. (2,56 gr acid. salicyl.) Mit Sicherheit geht daraus hervor, dass nicht die gesamte Menge des im Salol enthaltenen Phenol und Salicyl zur Wirkung kommt. Wahrscheinlich wird eine grosse Menge Salol ungespalten resorbiert (Sahli l. c.), ungespalten ausgeschieden (Lombard l. c.) Welches Mittel an der Allgemeinwirkung des Salol hauptsächlich beteiligt ist, das, glaube ich, ist mit Sicherheit kaum zu entscheiden, denn schliesslich sind die Symptome bei schwerer Phenolintoxication, wie bei schwerer Salicylintoxication sich doch ziemlich ähnlich. Immerhin scheint auch hier die Phenolwirkung zu prävalieren.

Wenden wir uns nun wieder der Betrachtung des eingangs beschriebenen Falles von Salolintoxication zu, und suchen wir, gestützt auf die durch die Tierversuche gewonnenen Erfahrungen, die oben aufgeworfenen Fragen zu beantworten, so erscheint es zweifellos, dass auch hier die toxische Wirkung fast ausschliesslich durch das Phenol hervorgebracht ist. Denn selbst, wenn der von Wagner erwähnte Fall von Phenolintoxication mit seinen zackigen, glänzenden Protoplasmamassen im Lumen der Nierenkanälchen nicht so deutlich an die oben geschilderten leuchtend rot gefärbten, cylinderähnlichen Massen, die das Kanallumen füllen, erinnerte, so würde doch schon die akut entstandene fettige Degeneration und Zerstörung des Epithels in den gewundenen Kanälchen die Behauptung einer Phenoleinwirkung sichern. Dass aber auch die Wirkung der Salicylsäure sich geltend gemacht hat, das beweisen die kleinen geringfügigen Blutungen im Gewebe und in den Kanälchen. — Und warum hat in unserem Falle das Salol tödtlich gewirkt? Im Verlaufe meiner Betrachtungen über das Phenol habe ich bereits die Ansicht ausgesprochen, dass es bei Erkrankung des Nierenepithels viel leichter zu Phenolintoxication kommen kann, als bei gesunden Nieren. In der bestehenden Schrumpfniere und den durch dieselbe hervorgerufenen, veränderten Sekretionsverhältnissen liegt demnach wohl der Hauptgrund für die letale Wirkung der in dem Salol enthaltenen 3,04 gr. Phenol. Nehmen wir noch die von Küster gemachten Angaben hinzu, dass Phenol bei anämischen, fieberhaften, weiblichen Personen besonders leicht und besonders toxisch wirkt, so erscheint der Tod der Patientin hinreichend erklärt. Ob es sich dabei nun um eine erschwerte Ausscheidung gehandelt

hat, die zu einer Ueberschwemmung des Organismus mit Phenol führte, oder ob die Paarung zu der ungiftigen Phenolätherschwefelsäure nicht hat vor sich gehen können, oder ob es endlich infolge der Epithelzerstörung zur Anurie gekommen ist, die wiederum Urämie hervorrief, — das soll hier nicht entschieden werden.

Möge dem auch sein, wie ihm wolle, das glaube ich auf Grund meiner Untersuchungen mit Sicherheit behaupten zu dürfen und anderen Angaben gegenüber aufrecht erhalten zu müssen: Infolge seines hohen Phenolgehaltes ist das Salol ein so giftiger Körper, dass seine unbeschränkte therapeutische Verwertung am Krankenbette Bedenken erregt. Bei bestehenden Nierenleiden, acuten und chronischen, ist die Anwendung des Salols contraindicirt.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Ackermann meinen Dank zu sagen für die Freundlichkeit, mit der er mich bei meinen Untersuchungen unterstützt und mir die Mittel des Institutes zur Verfügung gestellt hat.



Lebenslauf.

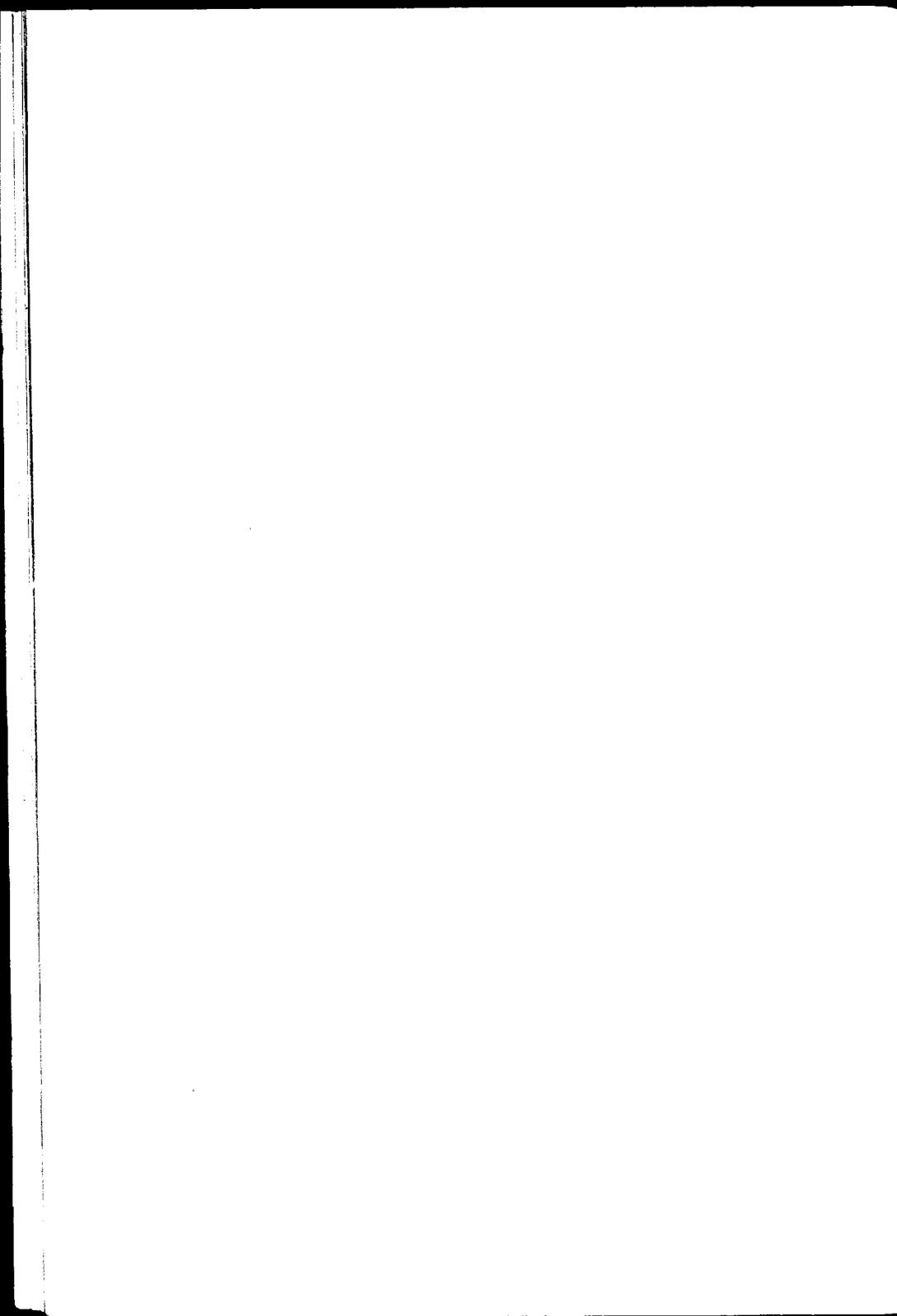
Ich, Eduard Karl Friedrich Willy Hesselbach, evangelischer Confession, Sohn des verstorbenen Stadtsecretärs C. Hesselbach zu Fisleben, bin daselbst am 15. Juli 1866 geboren. Meinen ersten Unterricht erhielt ich von 1871 bis 1876 auf der I. Bürgerschule meiner Vaterstadt; Ostern 1876 bezog ich das dortige Gymnasium, welches ich Ostern 1885 mit dem Zeugnis der Reife verliess, um in Halle a/S Medicin zu studieren. Im Sommersemester 1885 genügte ich meiner Militärpflicht mit der Waffe. Nachdem ich im Februar 1887 das tentamen physicum bestanden hatte, begab ich mich auf ein Semester nach der Universität Kiel und kehrte dann nach Halle zurück, um hier meine Studien zu vollenden. Das Staatsexamen beendete ich am 3. März 1890 und bestand das examen rigorosum am 10. März 1890.

Vom December 1888 bis April 1889 war ich als Volontär in der medicinischen Klinik thätig, wofür ich Herrn Geh. Rath Weber vielen Dank schulde. Während der Monate August und September 1889 verstatete mir die Güte des Herrn Geh. Rath Ackermann als Volontär im pathologischen Institute zu arbeiten.

Als Lehrer verehere ich dankbar die Herren Professoren und Docenten:

In Halle: Ackermann, Bernstein, Bunge, Eberth, Gräfe, Grenacher, Harnack, Hitzig, Kaltenbach, Knoblauch, Küssner, Leser, Oberst, Pott, Schwartz, Schwarz, Seeligmüller, Vollhard, v. Volkmann, Weber, Welcker:

in Kiel: Edlefsen, Heller, Neuber, Petersen.



Thesen.

1.

Die Anwendung der Carbolsäure ist bei bestehender Nephritis, ja schon bei Verdacht auf Nephritis, auf das äusserste einzuschränken.

2.

Die Punktion der Hydrocele ist gegenüber der breiten Incision zu verwerfen.

3.

Die Leichenverbrennung bietet in hygienischer Hinsicht vor der Beerdigung keinerlei Vorteile.

11517



11517