



EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

UEBER

CHROMSAEURE-NEPHRITIS.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDICINISCHEN DOCTORWÜRDE

VORGELEGT DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT FREIBURG i. B.

VON

KARL HARTMANN

AUS

BRAUNSCHWEIG.



FREIBURG I. B.

BUCHDRUCKEREI VON CHR. STRÖCKER

1891.

DEKAN:

REFERENT:

PROFESSOR DR. EMMINGHAUS. PROFESSOR DR. ZIEGLER.

SEINEN ELTERN

IN

LIEBE UND DANKBARKEIT

GEWIDMET

VOM

VERFASSER.



Der erste, welcher die Eigenschaft der Chromsäure und der chromsauren Salze bei Hunden und Kaninchen eine Erkrankung der Nieren hervorzurufen beobachtete, war Gergens<sup>1</sup>. Seine Wahrnehmung war eine rein zufällige, indem er nach Injektion weniger Tropfen gelöster Chromsäure in das Rückenmark von Hunden, die er zum Studium der Funktionen des Lumbalmarks vornahm, im Harn Eiweiss, Fibrincylinde und Nierenepithelien vorfand. Die von Professor Recklinghausen vorgenommene Untersuchung der Nieren ergab makroskopisch Hyperämie Echymosen auf der Rindenoberfläche, auf dem Querschnitt gelbe Verfärbung der Rindenschicht und dunkelrote Marksubstanz; mikroskopisch: Trübung und Verfettung des Epithels, dabei keine Veränderung des interstitiellen Gewebes, also parenchymatöse (desquamative) Nephritis. Nachdem weitere von Gergens in dieser Richtung angestellte Versuche dargehan hatten, dass es sich hier nicht um die Folge eines durch das Rückenmark vermittelten centralen Reizes, sondern um eine toxische Wirkung der Chromsäure selbst handele erschien bald eine diesbezügliche weitere Mitteilung von Dr. August Mayer<sup>2</sup> welche die Gergens'schen Angaben im Ganzen bestätigte.

---

<sup>1</sup> Ueber die toxische Wirkung der Chromsäure. Archiv für exper. Path. u. Pharmak. Bd. VI. 1876.

<sup>2</sup> Medizinische Jahrbücher von Stricker 1877.

Zu weiterem Studium dieser Verhältnisse nahm dann Kabierske<sup>1</sup> auf Anrathen von Cohnheim die Gergens'schen Versuche wieder auf. Er verfuhr dabei in der Weise, dass er einer Reihe von Kaninchen Lösungen chromsaurer Salze subkutan beibrachte und zwar in kleineren Dosen, welche die Tiere nicht direkt tödteten, die aber doch gross genug waren, um die in Frage stehenden Veränderungen in den Nieren hervorzurufen. Die Tiere wurden alsdann verschieden lange Zeit nach der Injektion getödtet. Zur Anwendung kamen neutrales chromsaurer Kali in 5%iger Lösung (0,025--0,05 pro dosi), doppelt-chromsaurer Kali und neutrales chromsaurer Ammoniak; als das am schnellsten wirksame Salz erwies sich das doppelt-chromsaure Kali. Seine Versuche ergaben in Kürze Folgendes:

An den meisten Präparaten fiel makroskopisch der starke Blutreichtum der Marksubstanz ins Auge, während die Rinde zum Teil von normaler, zum Teil von blassgelber, trübglänzender Färbung erschien. Die mikroskopische Untersuchung ergab, dass sich die pathologischen Veränderungen vorzugsweise auf die Rindensubstanz beschränkten. Bei Tieren welche die Vergiftung mit Chromsalzen mindestens 12 Stunden überlebt hatten, waren die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen auf grössere oder kleinere Strecken in eine kernlose, bald glanzlos körnige, bald stark glänzende homogene oder schollige Masse verwandelt. Hyalin glänzende und granulirte Cylinder füllten vielfach die Lumina der Harnkanälchen aus. Im Gegensatz zu dem Befunde an den tubuli contorti waren das interstitielle Gewebe, die Glomeruli und die Epithelien der geraden Harnkanälchen mit vortrefflich erhaltenen Kernen versehen. Untersuchung am frischen Präparat liess hin und wieder hämorrhagische Heerde erkennen, die zum Teil auch schon makroskopisch durch

---

<sup>1</sup> Inaugural-Dissertation, Breslau 1880.

kleine Blutpunkte an der Nierenoberfläche sich zu erkennen gaben. Häufig waren die Kapseln mit Blut gefüllt, das sich in die Harnkanälchen hinunterzog. Ein anderes Mal wieder war fast ausschliesslich die Marksubstanz und Grenzschiebt mit Blutkörperchen durchtränkt. Ihr seltenes Vorkommen in der Rinde, deren Kanälchen durch Cylinderbildungen fast völlig verstopft waren, liessen Kabierske ihre Abkunft aus den Malpighischen Kapseln kaum annehmbar erscheinen. Vielmehr machte es ihm die Lagerung der Blutkörperchen, die normale Form der Harnkanälchen und das Fehlen von Blutheerden im Gewebe höchst wahrscheinlich, dass die Blutkörperchen per diapedesin in die Harnkanälchen gelangt waren.

Die Harnsekretion nahm nach der Injektion fast immer ab, oft kam es sogar zu völliger Anurie. Im Urin fand sich Eiweiss, Nierenepithelien und Cylinderbildungen der verschiedensten Art. Geringere Abweichungen von diesem Befunde, wie sie in den einzelnen Fällen vorkamen, erklärt sich Kabierske durch ein verschieden schnelles Zustandekommen der Intoxikation, vielleicht infolge der verschiedenen Widerstandsfähigkeit der Versuchstiere.

Die an frischen Präparaten mehrfach konstatierte Verfettung der Nierenepithelien veranlasste Kabierske auch andere Organe daraufhin zu untersuchen und er kam dabei zu dem Resultate, dass, falls die Tiere unter dem Einflusse der Intoxikation längere Zeit lebten, sich konstant eine fettige Degeneration der Leberzellen, der Herzmuskulatur, der Muskeln des Zwerchfells und des Nackens nachweisen liess. Die Muskulatur der Extremitäten erwies sich von Verfettung frei. Auf Grund dieser Beobachtungen ist Kabierske geneigt, den Chromsalzen bei länger dauernder Einwirkung auf den Organismus eine dem Phosphor und Antimon ähnliche Wirkung zuzuschreiben.

Bei allen den Versuchen, welche die bisher erwähnten Resultate lieferten, waren die Kaninchen spätestens am vierten Tage nach erfolgter Injektion erlegen. Ein in vieler Beziehung verändertes Bild zeigten die Nieren eines Tieres, das erst am sechsten Tage nach der Applikation von 0,05 gr neutralen chromsauren Ammoniaks gestorben war. Neben den bereits erwähnten spezifischen Veränderungen fanden sich Verhältnisse, welche mit grosser Wahrscheinlichkeit auf eine beginnende Regeneration des zerstörten Gewebes hinzudeuten schienen. Ich gebe den Befund Kabierske's im Ganzen mit seinen eigenen Worten wieder, er sagt:

„Auch hier zeigt die Rindensubstanz schwere Destruktion, und die Harnkanälchen sind erfüllt mit den verschiedenartigen Cylinderbildungen — die Blutcylinder sind selten — aber die Zerstörung ist nicht so ausgedehnt, das Gewebe liegt nicht so hoffnungslos darnieder, erdrückt von den überall hin ergossenen cylindrischen Massen. Die Markstrahlen mit vielen aufsteigenden Schleifenteilen sind anscheinend intakt, mit gefärbten Kernen und gut differenzierten Epithelien. Die Epithelkerne sind auffallend gross, meist bläschenförmig und länglich oval; zwischen ihnen sieht man andere Kerne von vielgestaltigster Form die Epitheldecke durchsetzen. Letztere ist zuweilen von der Wand abgehoben, dazwischen eine fein granulirte Masse. Unter den Schellentümmern sieht man länglich runde Formelemente von gleichmässig feinkörniger Struktur. Ob sie von ihnen stammen oder gequollene lymphoide Elemente oder Epithelien sind, vermag ich nicht zu entscheiden.“

„Die Gefässknäuel zeigen zwischen ihren Schlingen zahlreiche weisse Blutkörperchen. Auch die Interstitien sind reichlich mit Zellen erfüllt. Man sieht langgestreckte blasse, auch verzogene grosse Kerne, die hier und da in Teilung begriffen zu sein scheinen. Aehnliche Formelemente drängen

sich verzerrt durch die Wand der Harnkanälchen, ganz nach der Weise der Cohnheim'schen Auswanderungsbilder. In der Nähe der Gefässe liegen Gruppen kleiner rundlicher Zellen, weisse Blutkörperchen, denen wir in den Harnkanälchen zwischen den Epithelien und in den cylindrischen Massen wieder begegnen. Absonderung hatte stattgefunden, doch konnte der Harn garnicht oder nur mit Mühe abfliessen wegen Verstopfung der unteren Harnwege. Das erkennt man an den stark erweiterten Harnkanälchen, deren Epithelbelag, wo er noch vorhanden, stark abgeplattet ist. Das bei Weitem Interessanteste in diesen Präparaten waren aber für mich Schläuche, vollgepfropft mit mässig grossen, etwas länglichen, auch eckigen Kernen, die so dicht bei einander lagen, dass man ihren Zellenleib nicht zu erkennen vermochte, und die den Farbstoff intensiv aufnahmen. Verfolgte man solche Kanälchen, die sich vorzugsweise in der Grenzschicht aber auch direkt unter der Rindenoberfläche antreffen liessen, weiter, so konnte man die Diskontinuität dieser Gebilde wahrnehmen. Sie endigten schräg oder kolbig zugestutzt in den cylindrischen Massen, tauchten auch nach kurzer Unterbrechung von Neuem auf. Bei genauer Durchmusterung von Längsschnitten konnte man ihren Entwicklungsgang vollständig verfolgen. Es fanden sich Stellen, wo der einen Seite der Harnkanälchen auf kurze Strecken hin ein ganz niedriges, plattgedrücktes Epithel, der anderen Seite ein bucklig ins Lumen ragender Haufen vielgestalteter, bald länglich runder, bald verzogener Kerne aufsass; zwischen ihnen sah man rötlich-braun gefärbte, kleine Kerne, ober- und unterhalb körnige und hyaline Massen, weiterhin häufig ähnliche Bilder. Wo sich die betreffenden Vorgänge abspielen, lässt sich schwer sagen, der Lagerung nach dürfte der Ort in den Henle'schen Schleifen und den Schaltstücken zu suchen sein.“

Um über diese Frage der Regeneration der Epithelien

weitere Aufklärung zu erhalten, modifizierte Kabierske von nun an seine Versuche in der Weise, dass er bei sonst gleicher Versuchsanordnung den Tieren einige Tage nach erfolgter Injektion die eine Niere exstirpierte und sie dann erst nach einer weiteren Reihe von Tagen tödtete. Die ersten beiden dieser Versuche verliefen ergebnislos, insofern sie nichts von den gesuchten Veränderungen wahrnehmen liessen. Erst im dritten Falle fand sich, während die exstirpierte Niere den spezifischen Befund darbot, in der anderen später entnommenen Niere ein dem oben beschriebenen ähnliches Bild. Auch hier liessen sich die — von Kabierske so genannten — Regenerationsschläuche streckenlang verfolgen, dann verloren sie sich in körnige Massen, in welche auch wohl helle Kerne eingelagert waren. Oder es fand sich nur eine Andeutung jener Zellenbänder, kurze, klumpige Zelleninseln in der granulierten Masse. Letztere hält Kabierske für die wahrscheinliche Ursprungsstätte jener Regenerationsbildungen, deren Ausgang ihm danach Reste intakt gebliebener Epithelien zu bilden scheinen. Ein Uebergangsstadium zwischen diesen Zellbändern bis zu den normalen, funktionsfähigen Epithelzellen zu beobachten, ist ihm dagegen nicht gelungen. Uebrigens verwahrt er sich ausdrücklich dagegen über die Abkunft der Regenerationsschläuche und deren Bedeutung eine bestimmte Meinung abzugeben.

Bei öfter wiederholter Einwirkung geringerer, nicht tödtlicher Gaben von chromsauren Salzen auf die Nieren, beobachtete Kabierske Erscheinungen einer verbreiteten interstitiellen Wucherung mit Verbreiterung der Interstitien. Wirkt dagegen das Gift zu schnell ein, weil die Dosis zu stark oder das Tier zu klein ist, so scheint ihm der Tod durch Einwirkung auf die Centralorgane zu Stande zu kommen, ohne dass die Nieren irgendwelche Veränderungen nachweisen liessen. Er

machte diesbezügliche Beobachtungen bei den Tieren, welche schon 3—6 Stunden nach der Injektion erlagen.

Weigert<sup>1</sup>, damals Assistent am pathologischen Institut zu Breslau, dem die Kabierske'schen Präparate vorlagen, erblickte in den nach der Chromsäureintoxikation in den Nieren sich abspielenden Vorgängen eine willkommene Stütze für seine theoretischen Auseinandersetzungen über die kroupösen Prozesse. Er glaubt, dass man hier einer exquisit kroupösen Affektion der Nieren sich gegenüber befindet, und dass die absterbenden Nierenepithelien sich in einer durchaus analogen Situation, wie die z. B. durch chromsaures Kali abgetöteten Schleimbhautzellen der Kaninchentrachea befinden; es wäre demnach eine Verwandlung derselben in kernlose, dem geronnenen Fibrin sehr ähnliche Massen genau nach denselben Grundsätzen zu erklären. Die Einwirkung der toxischen Stoffe hat eine tiefgreifende Ernährungsstörung bestimmter Epithelien zur Folge, welche einer eigentümlichen Art des Zelltodes verfallen, für welche Cohnheim den Namen Coagulationsnekrose vorgeschlagen hat. Die im lebenden saftdurchströmten Gewebe abgestorbenen Zellen kommen mit dem Lymphstrom in Berührung, ihre Kerne werden gelöst und sie dadurch in die mehrfach genannten kernlosen, fibrinähnlichen Massen umgewandelt.

Die Lymphe, um deren Einwirkung es sich hier handelt, entstammt den umspinnenden kleinen Kapillaren, die auch hier zu den secernirenden Epithelien in Beziehung stehen. Litten<sup>2</sup> fand bei seinen Versuchen pathologische Vorgänge an den Nieren durch temporäre Ligatur der Nierenarterie zu erzielen, dass die auf diese Weise zum Absterben gebrachten

<sup>1</sup> Ueber Croup und Diphtheritis, Virch. Arch. p. 253 Bd. 72.

<sup>2</sup> Frerichs und Leydens Zeitschrift für klin. Med. Bd. I, Heft 1, p. 131.

Zellen kernhaltig und unverändert bleiben, wenn man durch dauernde Unterbindung der genannten Arterie und deren kol-lateraler Aeste den Saftstrom absperrt.

Aehnliche Verhältnisse wurden von Senftleben an der Grenze des nekrotischen Bezirks von mit Chlorzink geätzten Hornhäuten und von Heidelberg<sup>1</sup> an den Muskeln beobachtet. Letzterer verfuhr in der Weise, dass er durch längeres Abbinden einer Extremität deren Muskeln teilweise zum Absterben brachte und sie nachher durch Wiedereröffnung der Circulation reichlich von Lymphe umspülen liess. Er beobachtete dann, aber auch nur dann, wenn diese Durchspülung stattfand, wie allmählich ein grosser Teil der Kerne zu Grunde ging.

Weigert sieht in diesen Vorgängen etwas der Fibringerinnung Entsprechendes, indem er darauf hinweist, dass im weissen Thrombus die Kerne der weissen Blutkörperchen ebenfalls zu Grunde gehen. Nach ihm ist daher auch die gewöhnliche Fibringerinnung im gewissen Sinne eine Coagulationsnekrose.

Bezüglich der Herkunft der bei Chromkaliintoxikation auftretenden Cylinder ist Weigert der Ansicht, dass die abgetödteten und mit Lymphe durchtränkten Epithelien wenigstens zum Teil direkt zu fibrinähnlichen Massen zusammenschmelzen, während er daneben eine Entstehung von Cylindern aus der transsudirten Lymphe selbst ebenfalls zugiebt. Der Zelltod, die Coagulationsnekrose, wäre in beiden Fällen das Primäre. Es sollen also entweder die abgestorbenen Zellen selbst zu Cylindern zusammenschmelzen, oder aber sie sind nur nicht mehr im Stande der in den Geweben enthaltenen Lymphe den Durchtritt zu verwehren, welche infolge dessen

---

<sup>1</sup> Inaug.-Dissert. Breslau.

austritt und im Inneren der Kanäle unter dem Einfluss absterbender, weisser Blutkörperchen, die das Ferment liefern, kroupös gerinnt. Einen wirklichen Beweis hat er zwar nicht dafür beigebracht, sondern hat sich begnügt, auf die Analogie der Verhältnisse bei Entstehung der Croupmembran hinzuweisen.

Kabierske fand eine ganze Anzahl verschiedener Cylinderbildungen im Harn und in den Nieren als deren wichtigste hier in Betracht kommen mehr oder weniger fein granulierte Cylinder von matter oder stark glänzender Beschaffenheit, wachsglänzend hyaline (gelatinöse) und granulierte Cylinder, einfach hyaline Cylinder, Blutylinder und Mischformen.

Er hält dafür, dass die matten granulierten Cylinder Umwandlungsprodukte der abgetödteten Epithelzellen seien, mit mehr oder weniger von den Kapseln oder den umspinnenden Lymphräumen gelieferten geronnenen Fibrinmassen. Mit dieser Ansicht steht er also auf der Seite Weigerts. Er hat öfters den Uebergang der kroupösen Derivate in diese cylindrischen Massen wahrnehmen können, ebenso wie den Eintritt fibrinöser Massen in die Harnkanälchen.

Kabierske befindet sich damit im Gegensatz zu der gleich ausführlicher zu besprechenden Ansicht Voorhoeves, welcher diese Cylinderbildungen ausschliesslich für Detritusmassen der abgestorbenen Epithelien erklärt. Kabierske glaubt auch des Weiteren einen, wenn auch nicht principiellen, Unterschied zwischen diesen und den stark lichtbrechenden, grobkörnigen Cylindern aufrecht halten zu müssen, deren Entstehung aus Blutkörperchen er beobachtet zu haben glaubt.

Was die glänzend homogenen und einfach homogenen Cylinder anbetrifft, die sich namentlich in den Henle'schen Schleifen, den Schaltstücken und grossen Ausführungsgängen vorfinden, so hält er diese hyalinen Massen für ein krankhaftes Produkt der Epithelzellen. Er konnte, wie vor ihm



schon Axel Key<sup>1</sup>, aus den Zellen hyaline Tropfen hervorragen sehen, oder er sah wie die Massen mitunter die Kanälchen nur halb ausfüllten. Das Letztere schien ihm insbesondere für den Beweis der Entstehung in loco von Wichtigkeit, da andernfalls die Massen sich der runden Form der Kanälchen bereits angepasst haben müssten.

Der erhöhte Druck im Venensystem, der schon makroskopisch durch die starke Hyperämie in der Marksubstanz zum Ausdruck kam, war offenbar die Veranlassung zu der Entstehung dieser Cylinder. Das machen Versuche von Weissergerber und Perls wahrscheinlich, denen es gelang den Vorgang der Nierenstauung künstlich durch Einengung der Nierenvenen nachzuahmen und auf diese Weise, im Gegensatz zu den schwankenden Resultaten früherer Forscher (Frerichs, Munk, Burkart) homogene Cylinder mit Sicherheit hervorzurufen<sup>1</sup>.

Voorhoeve<sup>2</sup> in Leiden hat in seiner Arbeit „Ueber das Entstehen der sogenannten Fibrincylinder“ ebenfalls an Kaninchen einige Vergiftungsversuche, im Ganzen drei, mit chromsauren Salzen angestellt. Er benutzte dazu neutrales chromsaures Ammoniak. Aus den beiden ersten Versuchen, in denen subkutane Injektionen von 0,06 bez. 0,03 gr applicirt waren, hebt er hervor, dass die Epithelien der tubuli contorti fast überall von der Wand abgehoben waren und entweder als Knäuel abgetöteter und geschrumpfter Zellen in den Harnkanälchen lagen, oder das Lumen als eine kernlose, mehr oder weniger glänzende Masse ausfüllten. Daneben fanden sich dann sowohl in den Henle'schen Schleifen als in den geraden Harnkanälchen zahlreiche körnige, stark lichtbrechende Massen.

<sup>1</sup> Archiv für experim. Path. und Pharm., Bd. VI, p. 113.

<sup>2</sup> Virch. Arch., Bd. 80, p. 247.

Dass diese cylinderförmigen Massen, welche im Urin als dunkelkörnige Cylinder vorkamen, in der That von den verrotteten und zerfallenen Epithelien hergeleitet und als einfache Detritusmassen betrachtet werden müssen, scheint Voorhoeve desshalb ausser Zweifel zu stehen, weil er zahlreiche Uebergänge zwischen den kernlosen Epithelmassen und diesen Cylindern wahrnehmen konnte. Uebergänge von den grob- oder feinkörnigen Massen zu hyalinen Cylindern fand er jedoch nirgends, wesshalb er zu der Vermutung kommen musste, dass diese Cylinder, welche sich beim zweiten Versuchstiere im Urin vorfanden, und welche auch in einzelnen Kanälchen der Rindensubstanz zu sehen waren, auf andere Weise zu Stande kämen. Für diese seine Vermutung fand er in dem dritten Experiment eine weitere nicht unwesentliche Stütze. Hier hatte er dem Kaninchen, einem kräftigen Tiere, um eine weniger rasche Wirkung des Chromsalzes zu erreichen, nur alle vier Tage eine halbe Pravaz'sche Spritze einer sehr viel schwächeren Lösung (3 : 150) injicirt, demnächst das Doppelte und schliesslich Vierfache dieser Dosis, so dass das Tier einige Wochen am Leben blieb. In diesem Falle ergab die mikroskopische Untersuchung der Nieren eine fast vollkommene Intaktheit des Epithels in den gewundenen Harnkanälchen, trotzdem zu Lebzeiten im Urin zahlreiche hyaline Cylinder aufgetreten waren, von denen einige mit feinen Körnchen, andere mit körnigen Epithelzellen bedeckt waren. Voorhoeve glaubt daher, dass diese Cylinder nicht durch eine Verschmelzung von desquamirten und degenerirten Epithelien, mit nachheriger Metamorphose, hervorgegangen sein konnten, zumal Uebergänge von veränderten Epithelien zu hyalinen Cylindern nicht anzutreffen gewesen waren.

Er kommt demnach zu dem Schlusse, dass die zweierlei bei Chromsäureintoxikation vorkommenden Cylinderformen auch

zwei verschiedenen Prozessen ihre Entstehung verdanken, nämlich:

1. Die dunkelkörnigen Cylinder entstehen aus den zerfallenen Epithelien und haben nur die Bedeutung einfacher Detritusmassen, welche zwar die Gestalt von Cylindern angenommen haben, da sie ja in cylinderförmigen Kanälchen gebildet werden, aber dennoch mit ächten Cylindern, wie wir sie im menschlichen Harn finden, nicht identifiziert werden dürfen.
2. Die hyalinen Cylinder entstehen weder durch eine allmähliche Metamorphose der dunkelkörnigen Detritusmassen, noch auch durch eine Aneinanderlagerung und Verschmelzung von entarteten und metamorphosirten Epithelien, sondern durch einen anderen Process, der unabhängig von dem Zerfall der Epithelien verläuft.

Auch Posner hat die Gergens'schen Versuche wiederholt<sup>1</sup>. Er machte subkutane Injektionen von 0,25—0,4 gr neutralen chromsauren Kalis auf 2—4 gr destillirten Wassers. Die Wirkung dieser Dosis auf den Gesamtorganismus erwies sich als aasserordentlich rasch und intensiv. Die Tiere wurden unmittelbar nach der Injektion äusserst unruhig, zeigten hochgradige Dyspnoe, Nasenflügelatmen etc. und starben oft schon nach wenigen Stunden. Länger als 24 Stunden hat keines seiner Versuchstiere gelebt. Ein Herabgehen mit der Dosis auf die Hälfte setzte natürlich die Vergiftungserscheinungen entsprechend herab, erwies sich aber auch betreffs der Nierenaffektion als unwirksam.

Da es Posner besonders auf die Beobachtung der Anfangsstadien ankam, so untersuchte er vorwiegend die Nieren

---

<sup>1</sup> Virch. Arch. Bd. 79. p. 333.

wenige Stunden nach der Injektion. Dieselben boten zu dieser Zeit makroskopisch wenig Bemerkenswertes, höchstens fiel schon jetzt eine Glanzlosigkeit und Mattheit der Rinde auf. Die mikroskopische Untersuchung aber ergab bereits jetzt beträchtliche Veränderungen. Die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen liessen zwar sämtlich ihre Kerne noch deutlich erkennen, zeigten aber starke, gelbliche Trübung und ein wie zerfressenes, zernagtes Aussehen; nach dem Lumen endigten sie in ganz unregelmässiger Begrenzung, und sehr häufig schienen sie hier gleichsam zerfallen und dadurch so verschmälert, dass der Kern buckelförmig ins Innere des Harnkanälchens vorsprang. An den Glomerulis war nur mässige Injektion zu bemerken, ihre Kapsel aber enthielt eine mehr oder minder grosse Menge durch Kochen gerinnbaren Exsudats. Der Inhalt der Harnkanälchen liess verschiedene Bestandteile unterscheiden. Zunächst eine auffallend grosse Menge von Rundzellen, die stellenweise ganz dicht gelagert waren; ferner, wie man durch den Vergleich gekochter und ungekochter Stücke eruiren konnte, auch hier, wenn auch spärliche, gerinnbare Flüssigkeit, und endlich ein sonderbar gestaltetes Netzwerk breiter glänzender Fäden, in dessen Maschen eben die Rundzellen und die coagulirbare Masse (vielleicht nur Zerfallsprodukte) eingelagert waren. Dem Epithel gegenüber war dies Netzwerk scharf abgegrenzt, — meist folgte nach Innen von den Zellen erst eine freie Zone und dann concentrisch ein Ring homogener Masse. Diese Masse nun trug alle Kennzeichen von Cylindersubstanz; sowohl der homogene Glanz, wie namentlich das Verhalten gegenüber Farbstoffen stimmten damit vollkommen überein, und glaubt Posner daher sie als Anfangsstadium der Cylinder ansprechen zu dürfen; zwar vermag er nicht anzugeben, wie sich die später zu beobachtenden echten Cylinder aus ihr entwickeln.

Im Ganzen genommen scheint ihm bei diesem Befunde als das Hervorstechendste und Wichtigste die Ausscheidung fibrinöser Massen zu einer Zeit, wo das Epithel, wenn auch nicht mehr unversehrt, doch auch gewiss noch nicht absolut nekrotisch war.

Auf Grund seiner eigenen Beobachtungen kommt Posner zu der Meinung, dass die oben dargelegte Anschauung Weigerts betreffs der Herkunft der Fibrincylinder durchaus nicht genügend mit Gründen gestützt sei, um sie als eine wissenschaftliche Thatsache anzusehen, an die weitere Schlussfolgerungen geknüpft werden dürften. Er hält es überhaupt nicht für gerechtfertigt, von dem auf experimentellem Wege erzeugten Croup auf den Croup des Menschen Schlüsse ziehen zu wollen. Erst wenn die histologische Untersuchung croupös entzündeter Schleimhäute das vollständige Fehlen oder Abgestorbensein des Epithels unter der Croupmembran ergeben würde, hätte Weigerts Satz, „dass eine croupöse Entzündung dann zu Stande kommt, wenn das Epithel zerstört und das Bindegewebe intakt ist“, Berechtigung.

Nun lehren aber Schilderungen verschiedener Autoren (z. B. eine Beschreibung von Rauchfuss<sup>1</sup>), sowie eigene Beobachtungen von Posner, dass das Fehlen des Epithels durchaus kein so konstantes Vorkommnis ist, im Gegenteil konnte sich Posner in verschiedenen Fällen von der Intaktheit des Epithels auf lange Strecken hin überzeugen. Auch liess sich hierbei mit Sicherheit ausschliessen, dass es sich etwa um die von Weigert sogenannten „Uebergiessungen“, d. h. also ein Ueberfliessen des Exsudats auf die gesunde Umgebung, handeln könne. Ganz besonders hebt Posner noch hervor, dass die an der Niere beobachteten Epitheldesqua-

---

<sup>1</sup> Gerhardt's Kinderkrankheiten Bd. III 2, p. 156.

mationen ohne alle Beziehung zur Cylinderbildung sind, dass vielmehr, namentlich in der Schrumpfniere, sich oft weite von Epithel entblöste Strecken vorfinden, ohne dass es hier zur spontanen Gerinnung des Exsudats gekommen ist, und dass ganz besonders die zwischen Epithel und tunica propria abgesetzten Massen nur ganz ausnahmsweise die homogene Beschaffenheit zeigen. Wäre die Anschauung Weigerts die richtige, dann müssten, so schliesst er, gerade solche Stellen für die croupöse Gerinnung ganz besonders disponirt sein.

Alsdann kommt Posner auf die Mitteilungen zu sprechen, welche Litten in seinen „Untersuchungen über den hämorrhagischen Infarkt“ gemacht hat, und welche vielfach als eine Bestätigung der Weigert'schen Auffassung betrachtet sind. Litten fand nach temporärer Arterienligatur drei Arten von Cylindern in der Niere:

1) Blutcylinder; 2) „glasige Cylinder“, die sich nur in den Harnkanälchen des Marks fanden und epithelialer Sekretion ihren Ursprung verdanken sollten; 3) eigentlich „croupöse“ Cylinder, Gebilde, die einen aus nekrotischen Epithelien bestehenden Mantel und eine mit fädig geronnenen Massen erfüllte Lichtung zeigten.

Posner kann den Litten'schen Angaben in vielen Punkten beistimmen, dagegen bestreitet er, einmal, dass die glasigen (hyalinen) Cylinder in so beschränkter Weise auftreten, da er selbst sie an allen Stellen der Rinde regellos mit jenen anderen Gebilden abwechselnd gefunden hat. Dann aber kann er ferner nicht zugoben, dass man berechtigt sei, die croupösen Gerinnsel mit den beim Menschen gefundenen Cylindern in Parallele zu stellen, da weder das mikroskopische Bild noch die Farbenreaktionen dafür den mindesten Anhaltspunkt geben. Auch finden sich gerade in den Harnkanälchen mit abgestorbenem Epithel Massen, die mit Cylindern nur die

äussere Form gemeinsam haben, während dort, wo das Epithel erhalten ist, also die Bedingungen für Gerinnung eigentlich fehlen sollten, gerade die schönsten Cylinder zu finden sind, die in allen Punkten mit den beim Menschen beobachteten übereinstimmen. Weigert sucht dies in seinen Versuchen auf die Weise zu erklären, dass die geronnene Masse hier nicht in loco nascendi liegen bleibt, wie in der trachea, sondern durch die aus den Glomerulis secernirte Harnflüssigkeit fortgeschwemmt wird, so dass sie sich infolge dessen nicht nur in den epithellosen, sondern auch in den epithelbekleideten Kanälchen findet. Alles in Allem genommen sieht Posner in den Resultaten Littens die kräftigste Widerlegung der Weigert'schen Cylindertheorie.

Ihm scheinen vielmehr bei der Entscheidung dieser Frage die Störungen der Circulation in der Niere die weitgehendste Berücksichtigung zu verdienen. Jedenfalls spielen nach seiner Meinung ins Innere der Harnkanälchen durchgetretene rote Blutkörperchen bei der Entstehung der Cylinder eine gewisse Rolle, indem ein Teil der homogenen Cylinder sich aus zusammengeschmolzenen roten Blutkörperchen ableiten lässt; es kommen namentlich in parenchymatös entzündeten Nieren derartige Cylinder vor. Doch scheint es Posner zu weit gegangen, wenn man darin die Regel erblicken will, vielmehr kommt hier noch ein anderer sehr wesentlicher Faktor in Betracht, und das ist die Bildung des albuminösen Ex- oder Transsudats. Bei menschlichen Nieren, welche der Kochmethode unterworfen wurden, sieht man die in Kapseln und Kanälchen angesammelte albuminöse Flüssigkeit als eine gleichmässig feinkörnig geronnene Masse.

Posner, welcher Fälle von frischer diffuser Nephritis mit reichlicher Cylinderbildung untersuchte, konnte vielfach jene feinkörnig getrübe in eine mehr homogene Masse über-

gehen sehen, und ferner konnte er, insbesondere unter Anwendung der Carminfärbung, alle Uebergänge solcher leichter Grade von Aufhellung zu den typischen homogenen Cylindern beobachten. Dass nicht etwa das Kochen selbst jene Veränderungen hervorbringt, ist ihm dadurch erwiesen, dass er sie weder in dem Exsudat der Kapseln, noch bei solchen ganz akuten Formen, die mit reichlicher Albuminurie, aber ohne Cylinderbildung verliefen, jemals beobachten konnte. Insbesondere zeigten aber noch die Bilder der gekochten Niere, dass die kleinsten Cylinderfragmente mit den Epithelien in keinem Zusammenhange standen, vielmehr waren sie fast überall durch eine Schicht körnig geronnenen Albumens von diesen getrennt, während sie in den auf andere Weise gehärteten Präparaten den Zellen meist unmittelbar anhaften und so allerdings den Gedanken an eine Entstehung aus den Zellen nahe legen könnten.

In den Resultaten der z. T. schon erwähnten Tierversuche, insbesondere derjenigen, wo es sich um einen Eingriff gegen die Circulation in der Niere handelt, wohin also gehören die Phlebostenose, Arterienligatur, Ureterligatur (Aufrecht<sup>1</sup>) sieht er für diese Anschauungsweise eine wesentliche Stütze. Dagegen scheinen ihm bei der Chromniere die Verhältnisse durch die schwere Zerstörung der Epithelien allzu sehr getrübt zu sein. Er kommt daher zu dem Schlusse, dass in weitaus den meisten Fällen eine Entstehung der homogenen Gerinnsel aus eiweissreicher Exsudatflüssigkeit zu beobachten oder mit grosser Wahrscheinlichkeit zu folgern, dass sie aber in keinem Falle ganz auszuschliessen sei. Dagegen scheint ihm namentlich bei den amyloiden oder Wachscylindern, über die es ihm

---

<sup>1</sup> Die diffuse Nephritis und die Entzündung im Allgemeinen. Berlin 1879, p. 48.

selbst an Erfahrungen fehlt, eine etwaige Beteiligung der Epithelien nach den Schilderungen der Autoren wohl denkbar.

Soviel also über die verschiedenen Ansichten der Untersucher betreffs der Herkunft der Cylinderbildungen. —

Kabierske knüpft sodann an seine Beobachtungen noch die weitere Frage, woher kommt die Albuminurie? Eine Frage, über deren richtige Beantwortung die Meinungen bekanntlich sehr auseinander gehen. Kabierske findet in der Heidenhain'schen Theorie, wonach die Abnahme der Stromgeschwindigkeit des Blutes und die damit verbundene Ernährungsstörung der Knäuelepithelien die unmittelbare Veranlassung der Albuminurie ist, die für den vorliegenden Fall der Chromsäureintoxikation passendste und befriedigendste Erklärung. Dass hier eine entschiedene Schädigung der fraglichen Epithelien stattfindet, ist durch die oben beschriebenen Veränderungen des Endothels, sowie die Vermehrung der Kerne in den Glomerulis zur Genüge dargethan. Um auch den experimentellen Beweis dafür beizubringen, stellte er einige Versuche über die Ausscheidung des indigschwefelsauren Natrons an, die nach Heidenhain in den gewundenen Harnkanälchen und den aufsteigenden Schenkeln der Henle'schen Schleifen, nie aber in den Glomerulis stattfinden soll.

Er verfuhr bei diesen Versuchen in der Weise, dass er die Tiere in der gewöhnlichen Weise vergiftete und ihnen verschieden lange Zeit (6—24 Stunden) nachher vorsichtig und langsam 15—20 cem indigschwefelsauren Natrons in die vena jugularis einspritzte; 15—20 Minuten nach der Infusion liess er die Tiere aus den Carotiden verbluten und spritzte die Nieren sofort in situ von der Arterie her mit absolutem Alkohol aus.

Da das indigschwefelsaure Natron an der Stätte seiner Ausscheidung eine Blaufärbung der Kerne hervorruft, so lassen

sich natürlich aus der mehr oder weniger grossen Intensität der Färbung an den verschiedenen Abschnitten der secernierenden Nierenelemente auf den Grad sowohl wie den Ort der Abscheidung direkte Schlüsse ziehen. Kabierske kam auf diese Weise zu dem Resultate, dass die absondernden Epithelien der Harnwege nach Einwirkung toxisch wirkender Dosen chromsaurer Salze in ihrer Funktion erheblich alterirt werden, auch wenn ihre Strukturverhältnisse noch keine auffallende Veränderung erlitten haben. Die Ausscheidung des indigschwefelsauren Natrons ist von Anfang an verringert und kann bis auf ein Minimum herabgehen, während parallel damit die Blaufärbung der Kerne in den tubulis contortis und den aufsteigenden Schleifenteilen abnimmt oder gänzlich nicht mehr stattfindet. In einem seiner Fälle, wo komplette Anurie aufgetreten war, fehlte auch die Ausscheidung des indigschwefelsauren Natrons fast ganz. Die Kerne der Glomerulusschlingen oder Knäuelepithelien färbten sich dagegen schwach blau, was unter normalen Verhältnissen nie der Fall ist, und war somit durch diese Blaufärbung der gewünschte Beweis einer Schädigung der Glomerulusepithelien durch Chromsäureintoxikation völlig erbracht.

Kabierske sieht in seinen Versuchen eine weitere Stütze für die Richtigkeit der Angaben Heidenhains über die Ausscheidungsstätten des indigschwefelsauren Natrons und warnt ausdrücklich davor, die geringe Blaufärbung der Kerne der Glomeruli etwa in dem Sinne einer dort auch normaler Weise stattfindenden Ausscheidung dieses Salzes auszulegen. Denn die geringe Ausscheidung des Farbstoffes ist nicht etwa der Ausdruck einer veränderten Filtrationsmenge, sondern der einer pathologischen Sekretion der Knäuelepithelien, welche mit Wiederherstellung normaler Verhältnisse auch keinen Farbstoff mehr abscheiden würden. Die dieser Auffassung scheinbar

entgegenstehenden Resultate von Pautynski<sup>1</sup> und Heuschen<sup>2</sup> beruhen auf einer falschen Versuchsanordnung, wie Grützner<sup>3</sup> mit Sicherheit nachgewiesen hat.

Für die sehr häufig nach der Chromsäureintoxikation von ihm beobachtete Verminderung der Harnsekretion, die in einigen Fällen bis zu kompletter Anurie sich steigerte, glaubt Kabierske zwei Ursachen verantwortlich machen zu müssen. Einmal wäre es nicht unwahrscheinlich, dass die Anfüllung der unteren Harnwege mit geronnenen Massen in einfach mechanischer Weise den Abfluss der weiter oberhalb secernirten Harnflüssigkeit verhinderte. Die weiter oben erwähnte, von Kabierske gemachte Beobachtung, von einer mit Abplattung der Epithelien einhergehenden Erweiterung der Harnkanälchen oberhalb solcher Hindernisse scheint dieser Auffassung sehr das Wort zu reden.

Die zweite Erklärung stützt sich auf die Heidenhain'sche Auffassung, nach der die Wasserabscheidung in den Nieren kein einfacher Filtrationsvorgang ist, sondern nach der dieselbe auf einer aktiven Thätigkeit der Zellen beruht und zwar der Epithelzellen der Knäuelgefäße. Wenn man diese Anschauung als erwiesen annimmt, so ist es nicht schwer sich vorzustellen, dass die Einwirkung der chromsauren Salze die Epithelzellen der Knäuelgefäße in einer Weise schädigt, welche sie für die Erfüllung dieser ihrer Funktion unfähig macht.

Den experimentellen Nachweis für die Berechtigung dieser Annahme liefern Versuche von Overbeck<sup>4</sup>, welcher nach  $1\frac{1}{2}$  Minuten dauernder Unterbindung der Aorta oberhalb des Abganges der Nierenarterie oder nach Unterbindung dieser selbst die Harnsekretion  $\frac{3}{4}$  Stunden lang unterbrochen sah.

<sup>1</sup> Virch. Arch. Bd. 79, p. 393.

<sup>2</sup> Hoffmann-Schwabe'scher Jahresbericht 1880.

<sup>3</sup> Breslauer ärztliche Zeitschrift 1880 Nr. 14.

<sup>4</sup> Sitzungsbericht der Wiener Akademie, L. 199.

Untersuchungen Kabierskes über das Vorkommen des Harnstoffs, der Harnsäure und der Hippursäure, sowie über die Quellen der Wasserabsonderung haben zu keinen einigermassen sicher stehenden Ergebnissen geführt.

Vor einigen Jahren sind wieder von Pander Untersuchungen bezüglich der Wirkungen des Chrom angestellt, über deren Ergebnisse Kobert Bericht erstattet<sup>1</sup>. Danach kommt das Chrom pharmakologisch in zwei Formen in Betracht, erstens als Oxyd und zweitens als Chromsäure, welche beide in ihrer Wirkungsweise sehr verschieden sind. Zur Prüfung der Wirkung der Chromoxydverbindungen benutzte Pander fast ausschliesslich das milchsaure Chromoxydnatrium, welches sich aus verschiedenen Gründen als das zu diesem Zwecke geeignetste erwies. Ueber die quantitativen und qualitativen Bestimmungsmethoden des Chrom kann ich hier hinweggehen, da solche für die uns beschäftigende Frage von keinem besonderen Interesse sind. Pander bespricht dann zunächst die Wirkung der Chromoxydverbindungen, von denen hauptsächlich drei zu technischen Zwecken viel in Gebrauch sind und dementsprechend leicht Vergiftungen hervorrufen können, es sind dies der Chromalaun, das Chromchlorid und das Chromgrün.

Alle von Pander betreffs der Wirkung der Oxydsalze angestellten Versuche riefen niemals stürmische Vergiftungserscheinungen hervor. Der Verlauf war ein mehr subakuter, oder sogar chronischer, einhergehend unter dem Bilde einer zunehmenden allgemeinen Kachexie, verbunden mit den Erscheinungen chronischer Nephritis. Sub finem trat dann noch Durchfall, hochgradige Anämie, Abmagerung und lähmungsartige Schwäche der Extremitäten, besonders der hinteren, ein.

<sup>1</sup> Arbeiten des pharmakolog. Instituts zu Dorpat. II p. 1, Stuttgart 1888, Ferd. Enke.

Der Sektionsbefund ergab die wichtigsten Veränderungen am Verdauungstraktus, den Nieren und dem Blut. An ersterem fanden sich Injektion, Epithelnekrose, die sich bis zur Bildung croupöser und diphtheritischer Membranen steigerte, Ekchymosen, zuweilen in Ulceration übergehend, sodann Schwellung und Pigmentirung, eventuell auch Ulceration der solitären Follikel und der Peyer'schen Plaques.

Das Blut zeigte eine himbeerfarbene, an leukämisches Blut erinnernde Beschaffenheit, jedoch hält es Pander für fraglich, ob man für diese Eigenschaft eine Wirkung des Chrom verantwortlich machen darf, da sie sich in ähnlicher Weise auch nach Einverleibung anderer organischsaurer Salze vorfindet. Die weissen Blutkörperchen waren vermindert, die roten manchmal verändert, insbesondere gequollen.

Am Herzen fand sich mehrere Male Endokarditis, an den Gefässen Haemorrhagieen und Ekchymosen, für welche Pander neben der Veränderung des Blutes eine krankhafte Veränderung der Gefässwände, speciell der Intima, annehmen zu dürfen glaubt.

Die Nieren boten in allen frischen Fällen das Bild einer parenchymatösen Nephritis, zu der sich bei längerer Dauer interstitielle Nephritis hinzugesellte. Zu bemerken ist besonders, dass sowohl die Symptome zu Lebzeiten, als auch die Sektionsbefunde ganz die gleichen waren, einerlei ob die Einverleibung des Giftes per os oder subkutan stattgefunden hatte. Es ergibt sich daraus die Thatsache einer besonders leichten Resorbirbarkeit des organischsauren Chromoxyduatrons vom Magendarmkanal aus, entgegengesetzt dem Verhalten des ihm chemisch sehr nahe stehenden Mangans.

Betreffs des Verhaltens der Circulationsorgane nach der Vergiftung ergaben die Versuche, dass das Chrom als Chromoxydverbindung keinen irgend spezifischen Einfluss auf Herz-

aktion oder Blutdruck ausübt. Bei einem dieser Versuche waren einem Hunde 12,5 gr Cr. in die Vena iugularis injicirt. Nachdem derselbe aus den Carotiden verblutet und das Gefäßsystem mittels einer 3%igen Rohrzucker- und einer 0,75%igen Kochsalzlösung durchspült war, ergab die Analyse der blutfreien eingescherten Organe folgende Verteilung des Chromgehalts: Als am stärksten chromhaltig erwies sich die Leber, dann folgte der Magendarmkanal, vorzüglich die Wandungen des Dünndarms, die Hauptmasse des injicirten Chrom (72 %) war jedoch in den Harn übergegangen. Daraus ergibt sich als zweifellos, dass die Nieren die Hauptausscheidungsstätte des Chrom bilden, während die Leber und der Magendarmkanal in weit geringerem Masse daran beteiligt sind. Darin besteht ein scharfes Unterscheidungsmerkmal der Chromvergiftung gegen die Manganvergiftung, wo nach Cahn der Darm in erster Linie die Ausscheidung besorgt.

Es folgt sodann in der Pander'schen Arbeit eine Reihe von Protokollen über Versuche mit organischsaurem Chromoxydnatron, aus denen ich hier als das uns wesentlich Interessirende nur hervorheben will, dass seine Befunde in der Hauptsache mit den von Kabierske an der Chromatniere gemachten Beobachtungen übereinstimmen. Den Beginn einer interstitiellen Infiltration resp. Bindegewebswucherung konnte er etwa von Anfang der zweiten Woche an konstatiren, während sie nach 3—4 Wochen schon recht beträchtlich war. Je chronischer der Verlauf der Vergiftung, um so geringer die Veränderungen der Epithelien und um so ausgesprochener die sich entwickelnde interstitielle Wucherung. Pander erklärt sich daher für die Identität der Chromoxydniere mit der Chromatniere und hält also den schon von Kabierske gebrauchten zusammenfassenden Namen „Chromniere“ für berechtigt.

Betreffs der Chromsäurevergiftung hat Pander sich

darauf beschränkt, die tödtliche Dosis für einige Thierarten festzustellen und die Vergiftungserscheinungen mit denen der Chromoxydvergiftung zu vergleichen. Auf das Klgr. Körpergewicht fand er beim Frosch als tödtliche Dosis für Chromate 0,06—0,09 gr, für Chromoxydverbindungen 0,45—0,75 gr, beim Warmblüter entsprechend 0,005—0,03 gr bez. 0,5—3,0 gr. Demnach wären also die chromsauren Salze für den Frosch nur acht mal, für den Warmblüter aber hundert mal giftiger als die Chromoxyddoppelsalze. Diesem Verhältniss entsprechend waren die Symptome nach der Chromatvergiftung viel intensiver, der Art nach glichen sie dagegen ganz den bei der Chromoxydvergiftung des Näheren mitgetheilten. Es besteht also zwischen beiden nur ein gradueller Unterschied; während die Chromoxydvergiftung unter dem Bilde einer chronischen Kachexie verläuft, kommt es bei der Chromatvergiftung sehr bald nach der Injektion zu schweren stürmischen Erscheinungen, die in kürzester Zeit zum Tode führen. Ein Blutdruckversuch mit Kaliumbichromat ergab ebenfalls keinen wesentlichen Einfluss auf das Blutgefässsystem. Die Sektion des hierzu verwendeten Hundes ergab: Hämorrhagieen am Peri- und Endocard, frische Endocarditis an den Atrioventrikularklappen; im Magen und Dünndarm Hyperämie und Ekchymosen. Die Follikel des Dünndarms geschwellt, glasig, prominent. Im Inhalte des Magens und Darmes liess sich Chromsäure direkt nachweisen.

Als Ursache der in seinen Versuchen mehrfach beobachteten Endocarditis glaubt Pander eine durch die Milchsäure im organischsauren Präparat oder die Chromsäure verursachte Anätzung der Klappen ansehen zu dürfen.

Bei Applikation grosser Dosen chromsaurer Salze tritt, wie auch Kabierske schon hervorhob, durch rasche Einwirkung auf das Centralnervensystem ziemlich bald der Tod

ein. Pander beobachtete bei akuter Intoxikation Benommenheit des Sensoriums bis zu tiefem Coma und schnell vorübergehende Reizung, insbesondere der Bewegungscentra und des Atmungscentrums, die allmählich in Lähmung dieser Centra übergeht. Bei der Vergiftung mit Chromoxydsalzen lassen sich diese Reizungserscheinungen nicht wahrnehmen, wohl aber Lähmungserscheinungen, wie durch die schon oben erwähnte sub finem eintretende Paralyse der Extremitäten dargethan wird.

Die Ausscheidung des Chrom soll nach den Angaben von Viron in den ersten 8 Stunden nach der Einverleibung am lebhaftesten vor sich gehen, so dass nach Ablauf dieser Zeit bereits etwa 60 % den Organismus wieder verlassen haben. Von da an nähme dann die Ausscheidung rasch ab und nach vier Tagen sollen nur Spuren noch im Harn und Koth nachzuweisen sein. Uebrigens weichen Viron's Angaben bezüglich vieler Punkte nicht unwesentlich von den Pander'schen Resultaten ab; am auffälligsten erscheint es sicherlich nach allem bisher Mitgetheilten, dass er an den Nieren nach akuter Chromvergiftung ausser einer geringen Rötung keine besonderen Veränderungen wahrgenommen hat, trotzdem die Kabiserske'sche Arbeit schon fünf Jahre vor der seinigen erschienen war, ihm dessen Resultate also wohl zweifellos bekannt gewesen sind.

Schliesslich mögen sich hier noch wenige kurze Worte über einige dem Chrom ähnlich wirkende „Nierengifte“ anschliessen. Nach Weigert können neben dem chromsauren Kali auch lösliche Wismutsalze, Quecksilber, Aloin<sup>1</sup>, Cantharidin eine Nekrose der Nierenepithelien hervorrufen, und zwar selbst in so grosser Verdünnung, dass sie den übrigen Körper ohne Schaden passiren können.

---

<sup>1</sup> Richard Kohn, Berliner klin. Wochenschr. XIX. 5, 1882.

Kobert<sup>1</sup> hat derartige Veränderungen in der Niere auch nach Vergiftung mit Doppelsalzen des Mangans, Eisens, Nickels und Kobalts experimentell nachweisen können und hat diese Veränderungen unter dem Namen „Metallnieren“ zusammengefasst. Nach Weigert könnten alle diese durch Coagulationsnekrose zu Grunde gegangenen Nierenepithelien verkalken, allerdings in verschieden langer Zeit. Für die Quecksilbernekrose ist sowohl beim Kaninchen als auch beim Menschen sichergestellt, dass eine Verkalkung bereits binnen weniger Tage eintreten kann. —

Auf Anregung meiner hochverehrten Lehrer, der Herren Professoren Ziegler und von Kahlen, habe ich es unternommen in dieser so hochinteressanten Frage der toxischen Nephritis, speciell der Nephritis nach Chromvergiftung, einige weitere Versuche anzustellen. Ich bin dabei in der Weise vorgegangen, dass ich den Versuchstieren mittelst der Pravaz'schen Spritze verschieden grosse Mengen einer 5%igen Lösung von Kaliumbichromat unter die Haut des Rückens applicirte, nach vorherigem Rasiren und gründlicher Desinfektion der betreffenden Hautstellen. Es ist auch dementsprechend in keinem Falle Eiterung eingetreten, so dass also die Versuche rein und unkompliziert verlaufen sind. Die verwendeten Tiere, acht Kaninchen und ein Hund, waren sämmtlich kräftig und wohlgenährt, sie wurden, nachdem sie in Agone verfallen waren, getödtet und die Nieren sofort entfernt, so dass die zu untersuchenden Stücke unmittelbar nach dem Tode in die Fixirungsflüssigkeit übertragen wurden. Als solche wurde Flemmings Chromosmiumessigsäuregemisch verwendet, bestehend aus<sup>2</sup>:

<sup>1</sup> Arbeiten d. pharmakolog. Instituts zu Dorpat, II p. 1, vergl. oben.

<sup>2</sup> v. Kahlen, Technik d. histolog. Untersuchung pathol. anatom. Präparate p. 38.

2% ige wässrige Osmiumsäure-Lösung 4 Teile  
1% ige wässrige Chromsäure-Lösung 15 Teile  
Eisessig 1 Teil.

Anwendung:

1. Verweilen der Stückchen in der Fixationflüssigkeit 3 Tage.
2. Auswaschen in Wasser 3—6 Stunden lang.
3. Nachhärtung je einen Tag in 30—, 60—, 96 %igen Alkohol.
4. Verweilen in Celloidin 6 Tage.
5. Trocknen an der Luft auf einer Glasplatte.
6. 24 Stunden in 80% igem Spiritus.
7. Auswässern.
8. Schneiden.

Danach Färbung mit Saffranin:

1.  $\frac{3}{4}$ —3 Stunden lang Färbung in 1% iger wässriger Saffraninlösung.
2. Auswaschen in absolutem Alkohol, der durch wenige Tropfen Salzsäurespirit (1%) ganz leicht angesäuert ist.
3. Auswaschen in 96% igem Spiritus, dann in absolutem Alkohol.
4. Hopfenöl, Canadabalsam.

**Fall I. und II.**

Zwei Kaninchen erhielten am 16. Mai Nachmittags 4 Uhr je eine Pravaz'sche Spritze (0,05 gr Kaliumbichromat) subkutan. Nachdem sie in Agone verfallen, wurden beide getötet am 18. Mai Morgens 9 Uhr, also nach 41 Stunden.

I. Untersucht man bei mittlerer Trockenvergrößerung Präparate, die in Flemming'scher Lösung gehärtet und mit Saffranin gefärbt sind, so lässt sich erkennen, dass die Kernfärbung im ganzen Präparat sowohl an den einzelnen Bestandteilen der Rinde, wie in der Marksubstanz und den Markstrahlen

wohl erhalten ist. Ein grosser Teil der Harnkanälchen, namentlich der gewundenen Harnkanälchen in der Rinde ist mit homogenen Massen angefüllt, welche bei der angewandten Methode eine leicht graurote Färbung angenommen haben; z. T. sind derartige Massen ganz homogen, z. T. aber finden sich innerhalb derselben noch stärker rot gefärbte, etwas unregelmässig aussehende Parteen. Das Organ ist stellenweise sehr hyperämisch, namentlich in den Markstrahlen und weiterhin in der Marksubstanz selbst treten die Kapillaren stark mit Blut gefüllt hervor, aber auch an vielen Stellen in der Umgebung der Glomeruli umgeben derartige hyperämische Kapillaren netzförmig die Durchschnitte der gewundenen Harnkanälchen.

Bei Anwendung der Immersionslinse lässt sich zunächst konstatiren, dass im Allgemeinen die Verfettung in den Epithelien fehlt. Die Cylinder, die sich zahlreich in der grossen Mehrzahl der gewundenen Harnkanälchen und auch der Henle'schen Schleifen finden, sind zum Teil ganz homogen. Sie stellen eine graubraune Masse dar, welche an den Rändern oft Einkerbungen zeigt, entsprechend den vorragenden Teilen der in ihrer Form noch wohlerhaltenen Epithelien. Manchmal gelingt es da, wo eine solche Epithelzelle sich in die entsprechende Einbuchtung des Cylinders hereinschiebt, ein oder zwei tropfenförmige Gebilde zu bemerken, welche die den Cylindern selbst eigentümliche graubraune Färbung nicht angenommen haben, vielmehr hell geblieben sind. Diese Gebilde liegen jedoch überall schon in dem Inneren der Cylinder, es gelingt nicht dieselben auch noch innerhalb des Zelleibs oder im Begriff aus dem Zelleib auszutreten aufzufinden. Ein anderer Teil der Cylinder zeigt nicht die eben beschriebene durchweg homogene Beschaffenheit, es treten vielmehr in denselben diffus über den Cylinder zerstreut eine ganze Reihe von intensiv gefärbten roten Körnchen auf, welche  $\frac{1}{3}$  oder  $\frac{1}{4}$

so gross sind wie ein rotes Blutkörperchen, während sie in ihrer Farbenreaktion den roten Blutkörperchen sehr gleichen, die sich fast durchweg auch innerhalb der Gefässe mit dem Saffranin intensiv rot gefärbt haben. Weiterhin gelingt es aber auch innerhalb der Cylinder noch Gebilde aufzufinden, die gerade so intensiv rot gefärbt sind, dabei aber auch ihrer Grösse nach einem roten Blutkörperchen entsprechen. Schliesslich finden sich auch homogene Cylinder, innerhalb deren aber mehr oder weniger deutlich an einzelnen Stellen noch Epithelzellen sichtbar sind, die teils noch verhältnissmässig gut erhalten sind, teils aber auch nur noch sehr undeutlich die Umrisse einer Zelle und die Kernfärbung erkennen lassen. Ein Teil der Cylinder liegt überall der Wand der Harnkanälchen resp. deren Epithelien an, und entsendet häufig an diejenigen Stellen, wo zwei Epithelzellen zusammenstossen und wo sich eine kleine Vertiefung befindet, einen zapfenartige Ausläufer. In anderen Fällen dagegen befindet sich zwischen dem Cylinder und der Wand noch ein deutlicher Zwischenraum.

Hier und da, aber nur an sehr vereinzelt Stellen, liegen in der einen oder anderen Epithelzelle allerfeinste Fetttropfen, die mit Immersion  $\frac{1}{12}$  gerade sichtbar sind; doch ist dieser Befund ein so seltener, dass man lange suchen muss, ehe man derartige Bilder antrifft, in einzelnen Gesichtsfeldern findet man dieselben überhaupt nicht. Die Glomeruli sind anscheinend vollständig intakt, die Kernfärbung ist am Endothel wie Epithel durchaus deutlich, keinerlei Verfettung ist wahrnehmbar, auch Desquamation des Epithels fehlt vollständig. Geronnene Massen, ähnlich den Cylindern in den gewundenen Harnkanälchen, sieht man ebenfalls innerhalb der Glomeruluskapseln nicht.

Untersucht man Präparate, die von einer anderen Stelle der Niere stammen, so fällt auf, dass hier die Verfettung am

Epithel schon eine etwas deutlichere und etwas weit verbreitetere ist, denn man findet hier ungefähr in jedem Gesichtsfelde, wenn auch nur mit Immersion, Epithelien, die in ihrem Inneren aller kleinste Fetttropfchen zeigen. Hinsichtlich der Cylinder sind in diesen Präparaten dieselben Verhältnisse zu konstatieren, wie in den eben beschriebenen. Die Epithelien besitzen auch hier im Allgemeinen noch normale Form, doch haben an nicht ganz seltenen Stellen einzelne Epithelien ihre Kernfärbung verloren, ohne jedoch stärker verfettet zu sein, wie die kernhaltigen Epithelzellen. Deutlicher noch wie in dem vorigen Präparat ist wahrzunehmen, dass vielfach in der Bildung der Cylinder rundliche Körper aufgehen, die ihrer Form, ihrer Grösse und ihrer Farbenreaktion nach ganz dem roten Blutkörperchen-Inhalt der Gefässe gleichen. Interstitielle Veränderungen fehlen vollständig, nur kann man hier und da den Durchtritt einzelner roter Blutkörperchen zwischen den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen hindurch in deren Lumen hinein verfolgen.

11. Das Präparat zeigt im Allgemeinen dieselben Verhältnisse, wie das vorige. Die Cylinderbildung ist hier ebenso reichlich und zeigt auch ganz ähnliche Entstehungsart, wie sie oben beschrieben wurde. Auch die Hyperämie ist dieselbe. Noch etwas häufiger, als in dem ersten Präparat, bilden einen Bestandteil der Cylinder rote Blutkörperchen, die ihrer Form und Farbe nach wohl erhalten sind. Auch finden sich innerhalb von Harnkanälchen, die nicht von Cylindern ausgefüllt sind, etwas reichlicher und häufiger rote Blutkörperchen als in dem ersten Falle. Die Glomeruli sind intakt; interstitielle Veränderungen fehlen vollständig.

### Fall III.

Ein Kaninchen erhielt am 19. Mai, Nachmittags 4 Uhr,  $\frac{1}{2}$  Spritze (0,025 gr Kaliumbichromat). Die Wirkung trat in diesem Falle trotz der geringeren Dosis überraschend schnell ein, sodass das Tier bereits am folgenden Morgen 8 $\frac{1}{2}$  Uhr getötet werden musste. Tod nach 16 $\frac{1}{2}$  Stunden.

Auffallend ist in diesen Präparaten eine über grosse Strecken des Präparats verbreitete blasse und etwas diffuse Kernfärbung, doch findet sich keine Stelle, wo die Kernfärbung vollständig verschwunden wäre. Bei Immersionsvergrößerung zeigen in der Partie mit blasser Kernfärbung die einzelnen Zellen etwas verschwommene Grenzen und an ihrem dem Lumen zugekehrten Rande vielfach ein zernagtes oder zerfressenes Aussehen. Im Uebrigen liegen innerhalb der gewundenen Harnkanälchen sehr viel weniger Cylinder, als in den beiden vorher beschriebenen Präparaten, dagegen enthalten die Harnkanälchen häufig eine körnige Masse, welche noch nicht deutliche Cylinderform angenommen hat. Die roten Blutkörperchen sind vielfach sowohl innerhalb der intertubulären Kapillaren, wie innerhalb der Glomeruluskapillaren schwarz gefärbt. Dagegen gelingt es fast nirgends innerhalb der Epithelzellen Fetttropfchen nachzuweisen, auch nicht bei Immersionsvergrößerung. Interstitielle Veränderungen fehlen, wenn man von einer etwas starken Füllung der Kapillaren absieht, gänzlich.

### Fall IV. und V.

Zwei Kaninchen erhielten am 19. Mai Nachmittags 4 Uhr je eine Spritze (0,05 gr. Kaliumbichromat), am 22. Morgens noch je eine halbe Spritze (0,025 gr.) injicirt. Das eine Kaninchen (IV) wurde getötet am 22. Abends 7 Uhr, nach 75 Stunden, das andere (V) am 23. Morgens 6 Uhr, nach 86 Stunden.

IV. Die Kernfärbung ist im Allgemeinen blass und vielfach, nämlich in den gewundenen Harnkanälchen, sind Epithelien sichtbar, bei denen der Umriss der Zelle fehlt, eine Kernfärbung nicht eingetreten ist. Vielfach sind die Epithelien von ihrer Unterlage abgehoben und sehen sowohl an ihrer dem Lumen zugekehrten, wie an der der membrana propria aufliegenden Fläche wie angenagt oder zerfressen aus; einzelne befinden sich schon in vollständigem Zerfall. Die Kapillaren sind auch hier stellenweise stark gefüllt, und in vereinzelt derselben bemerkt man eine deutliche Verfettung der Endothelien. Verfettung an den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen ist indessen garnicht nachzuweisen, namentlich auch nicht an denjenigen Kanälchen durchschnitten, an denen schon ein ziemlich starker Zerfall des Epithels stattgefunden hat. Ausgefüllt sind die Kanälchen auch hier wieder zum Teil mit einer homogenen Masse, in welcher hier und da die mehrfach erwähnten tropfenförmigen Gebilde liegen. In einer Beziehung ändert sich aber hier der Befund, indem nämlich diese tropfenförmigen Körperchen zum Teil auch noch innerhalb der Epithelzellen zu sehen sind. Im Ganzen ist dieser Befund allerdings kein sehr häufiger. Neben den mehr hyalinen Massen enthalten sodann eine Reihe von Harnkanälchen körnige und fädige Bildungen, die noch alle möglichen Uebergänge zu den abgelösten und zerfallenen Epithelzellen erkennen lassen. In manchen Harnkanälchen befinden sich auch desquamirte Epithelzellen in wohlerhaltenem Zustand. Veränderungen von Seiten des interstitiellen Gewebes sind nicht vorhanden, ebenso erweisen sich die Glomeruli als intakt; ihre Epithelien und Endothelien sind deutlich gefärbt, und es ist nirgends auch nur eine Spur von Desquamation des Epithels zu bemerken. Der Kapselraum ist durchweg frei von geronnenen Massen. Zu erwähnen ist aber noch, dass dieselben Veränderungen,

die man an den gewundenen Harnkanälchen findet, auch am aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleifen zu beobachten sind.

V. Der Unterschied gegenüber dem vorigen Präparat ist, trotzdem beide Tiere die gleiche Dosis bekommen haben, ein sehr auffälliger. Es ist nämlich einmal hier die Verfettung des Epithels eine schon ziemlich beträchtliche, so dass es schon mit Trockenvergrößerung gelingt, die verfetteten Epithelien sichtbar zu machen. Die Verfettung betrifft sowohl die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen, wie die in den aufsteigenden Schleifenschenkeln. Ausser der Verfettung ist aber auch die Nekrose hier eine sehr viel beträchtlichere, indem zahlreiche Durchschnitte der gewundenen Harnkanälchen nichts als eine körnige Masse enthalten, die nur undeutlich noch die ehemaligen Zellkontouren wahrnehmen lässt. Dagegen fehlt in diesen feingranulirten Massen ein Kern ganz und gar. Hinsichtlich der Cylinder ergeben sich die jetzt schon mehrfach beschriebenen Verhältnisse. Veränderungen im interstitiellen Gewebe fehlen vollständig, abgesehen von der stärkeren Füllung der Kapillaren. Das Endothel der letzteren ist hier und da mit kleinen Fetttropfchen gefüllt. Die Glomeruli sind vollständig intakt, auch in den Kapseln keine Gerinnselbildungen.

#### Fall VI.

Ein Kaninchen erhielt am 19. Mai Nachmittags 4 Uhr, gleichzeitig mit Fall III, IV, V, eine Spritze (0,05 gr Kaliumbichromat) injicirt. Nach anfänglichen Symptomen von Kranksein erholte es sich wieder völlig und erhielt des Weiteren am 26. und 31. Mai, ferner am 2., 8., 9. und 11. Juni je eine halbe Spritze (0,025 gr). Während dieser ganzen Zeit bis zum 9. Juni schien sich das Tier, abgesehen von allmählicher Abmagerung, völlig wohl zu befinden, war lebhaft und

fresslustig. Von da ab verfiel es schnell und musste am 12. Juni, Morgens 7 Uhr getödtet werden. Tod am 24. Tage.

In dem der Blase unmittelbar nach dem Tode des Tieres entnommenen und frisch untersuchten Urin fanden sich zahlreiche Stäbchenbakterien mit lebhafter Eigenbewegung. Färbung von Deckglastrockenpräparaten mit Fuchsin und Methylenblau liess förmliche Reinkulturen von Bakterien erkennen. Der Urin war trübe und enthielt im Uebrigen zahlreiche hyaline und körnige Cylinder, wenig weisse und viel rote Blutkörperchen, z. T. in normaler, z. T. in Stechapfelform. Von Epithelien fanden sich Blasenepithelien und einige Nierenepithelien, den gewundenen Harnkanälchen entstammend, die hier und da eine geringgradige Verfettung erkennen liessen. Eine Eiweissprobe konnte wegen der zu geringen zur Verfügung stehenden Urinmenge nicht vorgenommen werden.

In den Präparaten erscheinen die Kerne bei mittlerer Vergrösserung im Allgemeinen ziemlich scharf und deutlich gefärbt, die Kapillaren sind stellenweise überaus stark ausgedehnt und prall mit roten Blutkörperchen gefüllt. Bei Immersionsvergrösserung bemerkt man auch hier wieder zahlreiche Cylinder und an ihnen ähnliche Verhältnisse, wie sie schon früher beschrieben worden sind. Nur beteiligen sich diesmal die roten Blutkörperchen an der Bildung dieser Cylinder nicht mehr in dem Maasse, wie in den Präparaten, die von bald nach der ersten Injektion getödteten Tieren stammen. Die Cylinder füllen zum grossen Teil das Lumen der Harnkanälchen nicht vollständig aus und liegen in Folge dessen der Wand nicht mehr an. Es rührt das offenbar daher, dass hier ein grosser Teil der Harnkanälchen ziemlich stark erweitert ist. In zahlreichen Harnkanälchen sind einzelne Epithelzellen mit kleinsten Fetttropfchen gefüllt; auch an den Endothelien der Kapillaren ist hier und da Verfettung nachzu-

weisen. Sehr augenfällig ist aber, dass die Nekrose und der Zerfall der Epithelien nicht so ausgesprochen sind, wie in dem vorigen Präparat. Hier und da bemerkt man bei sonst ziemlich wohlhaltener Zelle einen Zerfall des Kernes derart, dass sich das Chromatin zum Teil ausserhalb des Kernes frei im Protoplasma befindet. Veränderungen von Seiten des interstitiellen Gewebes fehlen auch hier, die Glomeruli sind durchweg intakt und ihr Kapselraum frei von desquamirtem Epithel und von Gerinnungen.

### Fall VII.

Um mich in meinen Versuchen nicht allein auf die bei Kaninchen erhaltenen Resultate zu beschränken, verwendete ich diesmal einen Hund (schwarzer Spitz) von mittlerer Grösse und gutem Ernährungszustande. Ich injicirte demselben am 10. Juni, Morgens 11 Uhr, eine Spritze meiner Lösung, und da die Vergiftungserscheinungen gering blieben, am folgenden Tage noch zwei weitere Spritzen, also innerhalb zweier Tage 0,15 gr Kaliumbichromat. Leider erwies sich diese Dosis als zu hoch gegriffen, denn es traten bereits am 12. Juni Abends, noch mehr aber am anderen Morgen fulminante Vergiftungssymptome auf, Perioden völliger Reaktionslosigkeit, unterbrochen von heftigen klonischen Krampfanfällen. Das Tier musste am 13. Juni, Nachmittags 4 Uhr, im Collaps getödtet werden, 77 Stunden nach der ersten Injektion.

Der der Blase entnommene Urin enthielt ca.  $\frac{1}{2}$  Volum Eiweiss. Mikroskopisch fanden sich ziemlich zahlreiche, körnige Cylinder, rote Blutkörperchen und wenig zellige Bestandteile, letztere zum Teil mit Fetttropfen erfüllt.

In den Schnittpräparaten erscheint bei schwächerer Vergrösserung die Kernfärbung im Allgemeinen erhalten, doch vielfach etwas diffus und verschwommen. Zahlreiche gewundene

Harnkanälchen enthalten in ihren Epithelien Fett, und zwar sind gewöhnlich sämtliche, oder wenigstens der überwiegende Teil der Epithelien eines Durchschnitts mit grösseren und kleineren Fetttröpfchen erfüllt. Die Kapillaren zeigen auch hier wieder eine starke Ausdehnung. Cylinder befinden sich in zahlreichen Lumina der verschiedensten Kanälchenabschnitte, während sich an den Glomerulis mit dieser Vergrößerung Veränderungen nicht wahrnehmen lassen.

Bei Immersionsvergrößerung lässt sich alsdann zunächst feststellen, dass thatsächlich am Glomerulus Veränderungen nicht vorhanden sind. Epithel- und Endothelzellen haben sich gut gefärbt, Desquamation ist nirgends wahrnehmbar; ein Teil der Kapillarschlingen des Glomerulus ist stark gefüllt. An denjenigen Harnkanälchen, die Fetttröpfchen in ihrem Epithel zeigen, ist meist die Kernfärbung noch ganz deutlich, das Fett selbst ist in Form grösserer und kleinerer runder, ganz scharf umgrenzter Tröpfchen sichtbar. Daneben findet sich in einzelnen Epithelzellen, die aber in der Minderzahl vorhanden sind, Fett in allerfeinsten schwarzen Tröpfchen, die bei Immersion eben sichtbar sind. Hinsichtlich der Cylinder ergeben sich wesentlich neue Verhältnisse nicht. Auch hier sind an der Bildung einzelner Cylinder die roten Blutkörperchen mitbeteiligt, daneben findet man in einem Teil der Cylinder die schon mehrfach beschriebenen homogenen Tropfen, die gewöhnlich am Rande der Cylinder nach den Zellen zu liegen. Auch innerhalb einzelner Zellen selbst sind derartige tropfenförmige Gebilde sichtbar. Ein grosser Teil der Durchschnitte von gewundenen Harnkanälchen ist in eine körnige Masse verwandelt, in der man weder einen Kern noch auch die Umrisse der einzelnen Zellen erkennen kann; dagegen sind die Kerne des Stützgewebes noch deutlich und anscheinend ganz unverändert vorhanden, und die Umrisse der ganzen Kanälchen-

durchschnitte werden durch die körnige Masse, die leicht bräunlich gefärbt ist, noch gut erkannt. Anscheinend sind auch Henle'sche Schleifenschenkel, und zwar der Weite nach zu urteilen die aufsteigenden, von dieser Nekrose befallen, doch ist es schwer hierüber ein ganz sicheres Urteil zu gewinnen, weil weder der Umriss der Epithelien noch irgend etwas vom Kerne mehr zu erkennen ist.

### Fall VIII. und IX.

Um den bisherigen mit Ausnahme von Fall VI. mehr oder weniger akut verlaufenen Fällen noch einige mehr chronische Verlaufsformen an die Seite stellen zu können, versuchte ich zwei Kaninchen (ein geflecktes und ein schwarzes), beide in sehr gutem Ernährungszustande, bei kleinen Tagesdosen längere Zeit hindurch am Leben zu erhalten. Beide erhielten zuerst am 15. Juni je eine viertel Spritze (etwa 0,013 gr Kaliumbichromat). Das schwarze (IX.) gebar während, beziehentlich unmittelbar nach der Injektion zwei noch nicht völlig ausgetragene aber lebende Junge, die bald darauf starben. Ich wollte dasselbe deshalb in dem Versuche durch ein anderes ersetzen, nahm aber doch schliesslich davon Abstand, und es zeigte sich, dass dieses Kaninchen die Vergiftung nicht nur ebenso gut, sondern noch besser ertrug als das andere (VIII). Die Injektionen wurden bis zum 18. einschliesslich täglich in gleicher Dosis wiederholt und wurden dann ausgesetzt, da beide Tiere sich träge und wenig fresslustig zeigten. Das gefleckte Kaninchen (VIII) erholte sich nicht wieder und musste am 20. Juni Nachmittags 5 Uhr getödtet werden. Tod nach 5 Tagen.

Das schwarze (IX) erholte sich und erhielt fernerhin am 21., 23., 27., 28., 29. je  $\frac{1}{4}$  Spritze der Lösung injicirt. Während dieser ganzen Zeit zeigte es Trägheit und Unlust

zum Fressen, insbesondere fiel im Vergleich mit dem anfänglichen guten Ernährungszustande des Tieres die zuletzt ausserordentlich hochgradige Abmagerung auf. Am 30. Juni verfiel es in Agone und wurde Morgens 10 Uhr getödtet. Tod am 15. Tage.

VIII. Der frisch der Blase entnommene Urin ist stark flockig getrübt, er enthält etwa  $\frac{1}{2}$  Volum Eiweiss. Die mikroskopische Untersuchung ergibt ausserordentlich zahlreiche körnige und hyaline Cylinder, ziemlich viel weisse, keine roten Blutkörperchen. Ausserdem finden sich Blasenepithelien und ziemlich reichliche z. T. verfettete Nierenepithelien, zumeist aus den gewundenen Harnkanälchen stammend.

In den Schnitten ist die Kernfärbung im Allgemeinen noch gelungen, wenn auch etwas blass. Die Füllung der Kapillaren ist dieselbe wie in allen bisher beschriebenen Fällen. Auch hinsichtlich der Cylinder ergeben sich keine neuen Gesichtspunkte. Dagegen unterscheidet sich dieser Fall durch eine etwas stärkere fettige Degeneration einzelner Epithelien, namentlich in den gewundenen Harnkanälchen und den aufsteigenden Schleifenschenkeln. Diese Epithelien sind z. T. in im Uebrigen noch wohl erhaltenen Form desquamirt. Die Lumina der gewundenen Harnkanälchen erscheinen vielfach stark erweitert und dementsprechend die Epithelzellen selbst deutlich abgeplattet. An den Epithelien und Endothelien der Glomeruli ist auch in diesem Falle eine Veränderung nicht wahrnehmbar. Der Kapselraum ist frei, ebenso fehlen, abgesehen von der starken Füllung der Capillaren, Veränderungen im interstitiellen Gewebe.

IX. Der Urin enthält im Gegensatz zu den bisher untersuchten Fällen auffallend wenig Eiweiss. Zusatz von Salpetersäure nach dem Kochen ergibt nur eine geringgradige Trübung. Im mikroskopischen Präparate finden sich wenig körnige Cylinder,

z. T. mit Epithelien besetzt, keine roten Blutkörperchen, wenigstens nicht in erhaltener Form. Daneben zahlreiche zellige Bestandteile verschiedenster Formation, gröstenteils der Niere angehörig, ferner keulenförmige und geschwänzte Zellen, über deren Herkunft sich nichts Sicheres aussagen lässt, vielleicht entstammen sie dem Nierenbecken, vielleicht ebenfalls der Niere.

Die wichtigste Veränderung in diesem Falle gegenüber den bisher beschriebenen besteht darin, dass in einzelnen Glomerulis, ohne dass sonst nennenswerthe Veränderungen an ihnen vorhanden wären, sich eine geringe Desquamation der übrigens unveränderten Glomerulusepithelien findet; doch kommen eine ganze Anzahl Glomeruli vor, wo diese Desquamation fehlt. Verfettung ist weder an den Glomerulis noch auch an den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen nachzuweisen. In den Harnkanälchen liegen vielfach desquamirte Epithelien, auch sind in zahlreichen Kanälchen Massen vorhanden, die ihrer Färbung nach als zerfallene rote Blutkörperchen zu deuten sind. Eine deutliche Vermehrung des interstitiellen Gewebes ist nicht wahrnehmbar, auch fehlen Mitosen sowohl an den Epithelien wie an den Kernen des Stützgewebes.

---

Eine Zusammenfassung der beschriebenen histologischen Befunde ergibt der Hauptsache nach in Uebereinstimmung mit den Beschreibungen früherer Autoren, dass die Chromsäure-Nephritis zumeist charakterisirt ist durch Ernährungsstörung an den Epithelien. Der Hauptsache nach handelt es sich um eine Nekrose des Epithels, bei der der Kern verschwindet und das Protoplast in eine grobgranulirte Masse verwandelt wird. In dieser Masse verschwinden zwar die Umrisse der einzelnen Zellen, dagegen bleiben die Umrisse ganzer Kanälchenabschnitte ver-

hältnissmässig lange erhalten und deutlich erkennbar, weil das Zwischengewebe gar keine Veränderungen eingeht. Nur zum geringsten Teil äussert sich die Störung an den Epithelien in einer Verfettung, denn es sind verhältnissmässig überhaupt nur wenige Zellen von der Verfettung befallen, und es lässt sich die Verfettung auch nur mit Immersion nachweisen. Das einzige Versuchstier, bei dem die Verfettung schon deutlich bei schwacher Vergrösserung sichtbar war, war der als Fall VII angeführte Hund. Bei diesem aber bewies die regelmässige Anordnung des Fettes in Form von Kugeln, dass es sich wohl hauptsächlich um das schon physiologischer Weise in den Rindeneithelien des Hundes vorhandene Fett handele. Als wirklich fettige Degeneration darf wohl in diesem Falle nur derjenige Teil des Fettes angesehen werden, der in Form allerkleinster Tröpfchen in einzelnen Zellen vorhanden war. — Die regressiven Metamorphosen an den Nierenepithelien, mögen sie nun in einer fettigen Degeneration oder in einer Nekrose bestehen, weisen nun eine ganz bestimmte Lokalisation auf. Sie sind nämlich beschränkt auf die gewundenen Harnkanälchen und auf die aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleifen, also auf diejenigen Teile, die nach Heidenhain die Funktion haben gelöste Substanzen aus dem Blute auszuschcheiden. Die Glomeruli wurden in allen Fällen intakt gefunden, nur in dem zuletzt beschriebenen Falle, bei dem die Chromsäureinjektionen lange fortgesetzt waren, fand sich eine geringe Desquamation des Epithels, ohne dass aber sonstige Veränderungen am Glomerulusepithel vorhanden gewesen wären. Wie schon frühere Untersucher, so habe auch ich nachweisen können, dass das interstitielle Gewebe bei der Chromsäure-Nephritis zunächst ganz unbeteiligt ist; es hat sich auch bei denjenigen Tieren, bei denen längere Zeit hindurch Chromsäure injicirt war, keine Wucherung im interstitiellen Gewebe nachweisen lassen und nir-

gends waren Mitosen zu finden. Es sollen damit übrigens die Ergebnisse der früheren Untersucher durchaus nicht in Frage gestellt werden, da wohl anzunehmen ist, dass bei noch längerer Dauer des Experiments auch in meinen Fällen interstitielle Veränderungen eingetreten wären. Mit der kürzeren Dauer der Experimente hängt es auch wohl zusammen, dass ich die von Kabierske beschriebenen Zellschläuche, die derselbe von den Epithelien ableitet, nicht habe nachweisen können. Hämorrhagien habe ich in grösserer Ausdehnung im Gegensatz zu manchen früheren Untersuchern ebenfalls nicht gefunden. Blut war zwar in den Harnkanälchen vielfach nachzuweisen, aber offenbar handelte es sich hier mehr um eine Diapedese einzelner Blutkörperchen, die ohne nennenswerthe Zerstörung des Epithels zwischen den Epithelzellen hindurch in die Harnkanälchen gelangten. —

Gerade die Chromsäure-Nephritis eignet sich besonders gut zum Studium der Cylinder, weil diese hier so reichlich wie kaum bei einer anderen Form der Nephritis auftreten. Mit Sicherheit lässt sich nun in dieser Beziehung sagen, dass die Cylinder nicht schon aus Gerinnungen hervorgegangen sind, welche von den Glomeruluskapseln aus nach abwärts geschwemmt wurden, denn nirgends war innerhalb der Bowman'schen Kapsel auch nur eine Spur von Gerinnung zu bemerken. Es scheint vielmehr die Bildung der Harncylinder im Wesentlichen erst in den gewundenen Harnkanälchen vor sich zu gehen. Dabei liess sich nun nachweisen, dass die granulirten Formen der Cylinder anscheinend entweder der Hauptsache nach aus Zerfallsprodukten von abgestossenen Epithelien gebildet werden oder aus einem Zusammenwirken von Nekrose der Epithelien und einer gerinnungsfähigen Flüssigkeit. Für die hyalinen Cylinder scheinen, wie das auch schon Kabierske

und Andere gefunden haben, dagegen mehrere Arten der Entstehung in Betracht zu kommen:

I. Bei einem Teil dieser Cylinder spielen offenbar rote Blutkörperchen bei der Entstehung eine Rolle; doch habe ich keine Bilder gefunden, die mit Sicherheit dafür sprächen, dass derartige Cylinder ausschliesslich aus roten Blutkörperchen gebildet worden wären.

II. Bei einem anderen Teil der Cylinder findet man sowohl innerhalb der Cylinder, und zwar namentlich am Rande derselben, helle Tropfen, als auch gelingt es andererseits, wenn auch nicht gerade sehr häufig, dieselben Tropfen innerhalb der Epithelzellen, die in sonst unveränderter Form den Cylindern anliegen nachzuweisen. Kabierske hat dieses Bild so gedeutet, dass manche derartige Cylinder Ausschwitzungsprodukte des Epithels seien, und ich glaube, dass die von mir in Uebereinstimmung mit Kabierske gefundenen Bilder auch in dieser Weise gedeutet werden können. Zum Mindesten dürfte es schwer sein nach dem histologischen Bilde diesen Entstehungsmodus direkt zu leugnen, wie dies namentlich viele neuere Autoren gethan haben.

III. Es ist nun aber für die grosse Mehrzahl der Cylinder weder eine Beziehung zu roten Blutkörperchen, noch eine Beziehung zu tropfenförmigen Gebilden in den Epithelzellen nachzuweisen. Für diese grosse Mehrzahl der Cylinder dürfte wohl die Entstehung aus gerinnungsfähiger Flüssigkeit, welche in die Harnkanälchen austritt, als das wahrscheinlichste anzusehen sein. Uebrigens soll nicht geleugnet werden, dass auch an denjenigen Stellen, wo sich mit einer derartigen gerinnungsfähigen Flüssigkeit noch Zerfallsprodukte von Zellen vermischen, unter Umständen, die uns nicht näher bekannt sind, hyaline Cylinder hervorgehen können.

Zum Schlusse möge es mir noch gestattet sein, einige Worte über die Chromvergiftung beim Menschen <sup>1</sup> hinzuzufügen.

Nach Husemann <sup>2</sup> waren bis 1862 in der Litteratur acht Fälle von Vergiftung mit doppelt-chromsaurem Kali bekannt. Auch in neuerer Zeit sind diese Vergiftungen immer noch verhältnissmässig selten, obwohl dieses Salz jetzt zu technischen Zwecken (als Färbemittel für Conditorewaaren, Holz, Porzellan, Baumwollenzeuge, bei der Strohhutfabrikation etc.) und zu elektrischen Apparaten ziemlich häufig Verwendung findet. Auch in die ärztliche Praxis haben die chromsauren Salze zeitweise Eingang gefunden; so wurde das neutrale Kalisalz versuchsweise angewandt als Brechmittel <sup>3</sup> oder Expectorans <sup>4</sup> analog dem Brechweinstein, das Bichromat innerlich in Pillen gegen inveterirte Syphilis (Bonnetoux, Heyfelder, Vincente, Robin <sup>5</sup>, Güntz <sup>6</sup> u. A.), doch konnten sich diese Medikationen keine dauernde Anerkennung verschaffen.

Mehr in Gebrauch ist auch heute noch die Chromsäure als Aetzmittel gegen Condylome, Papillome, Lupus- und Krebsknoten, maligne Geschwüre, Teleangiectasien, in der gynäkologischen Praxis gegen hartnäckige Indurationen des Cervikal-

---

<sup>1</sup> Kobert, Arbeiten d. pharmak. Instituts zu Dorpat, p. 36,  
Bernatzik, Eulenburgs Realencyklop. d. gesammten Heilk.  
Bd. IV. p. 289.

Kabierske, Inaug. Dissert. Breslau 1880.

<sup>2</sup> Toxikologie p. 946.

<sup>3</sup> Bischoff, Lehre von den chem. Heilmitteln, 2. Aufl. Bonn  
1839, p. 201.

<sup>4</sup> Bernatzik u. Vogl, Arzneimittellehre 1884, I. p. 269.

<sup>5</sup> Gaz. des hôpit. 1851, Nr. 70 u. 129.

<sup>6</sup> Syphilisbehandlung ohne Quecksilber, Berlin 1852.  
Chromwasserbehandl. d. Syphilis, Wien. med. Presse 1883,  
Nr. 36-37.

Memorabilien XXX. 1885, p. 73.

teiles des Uterus etc. Die Anwendung geschieht entweder mit etwas Wasser gemengt in Form eines Breies, oder auch in konzentrierter Lösung. Ferner ist sie in geringerer Concentration zum Bepinseln diphtheritischer Beläge (Lewin), zur Injektion in krebsige Gebilde, sowie als Antiparasitikum gegen Hautkrankheiten, insbesondere Kopfgrind, gegen chronische Ekzeme, welche mit starker Bindegewebsinfiltration einhergehen und gegen Lupus empfohlen worden. Ausserdem hat man noch eine ganze Anzahl weiterer Indikationen angeführt, die ich glaube hier übergehen zu dürfen, da sie zumeist schon längst wieder der Vergessenheit anheimgefallen sind.

Die seither bekannt gewordenen Vergiftungsfälle zeigen, dass der menschliche Organismus gegen die Chromate ausserordentlich empfindlich ist. Nach Jakubovicz genügten schon 10 ctgr Kaliumbichromat, um bedenkliche Vergiftungserscheinungen hervorzurufen. Bei ausgedehnten Aetzungen sind nicht selten Intoxikationserscheinungen, bestehend in Erbrechen, Ohnmacht, Diarrhoe etc., selbst exitus letalis beobachtet. Nach Maschka trat bei einer 25jährigen Frau nach Verschlucken eines haselnussgrossen Stückes Kaliumbichromat schon nach 6 Stunden Collaps und nach 14 Stunden der Tod ein. Die Vergiftungen erfolgten theils durch Zufall oder Unvorsichtigkeit, theils fanden sie in selbstmörderischer Absicht statt, wie z. B. der soeben mitgetheilte. Die rote oder gelbe Farbe erbrochener Massen oder des Mageninhalts muss unmittelbar auf den Gedanken einer Vergiftung mit chromsauren Verbindungen hinführen. Hat das Gift bereits längere Zeit im Magen verweilt und hat eine Umsetzung in Chromoxydverbindungen stattgefunden, so wird dementsprechend die Farbe nicht mehr rot, sondern grün sein.

Das meiste Interesse müssen natürlich die in der Industrie vorkommenden Vergiftungsfälle in Anspruch nehmen.

Das Bild der chronischen Chromintoxikation kann man nach Kobert und Bernatzik häufig bei Fabrikarbeitern beobachten, welche dem Staube und den Dämpfen chromsaurer Salze ausgesetzt sind. Die Arbeiter erkranken an einer schweren Form der Rhinitis, die zu Perforation der knorpeligen Nasenscheidewand führt; sodann kommt es zu tiefgreifenden Ulcerationen der Haut mit geringer Tendenz zur Heilung, insbesondere an den Seitenteilen der Finger und Zehen; auch pustulöse Exantheme an den Armen, Genitalien und der Innenseite der Schenkel sind vielfach beobachtet. Werden die Betroffenen jetzt nicht in günstigere hygienische Verhältnisse versetzt, so führt die fortgesetzte Einwirkung des Giftes zu Bronchitis, Atemnot, Ulcerationen im Rachen etc., und es kommt schliesslich zu den Erscheinungen ausgesprochenster Kachexie.

Der Vollständigkeit halber füge ich noch ein Verzeichniss der bis jetzt bekannt gewordenen Fälle von Chromvergiftung beim Menschen hinzu. Ich habe dasselbe zusammengestellt aus der bei Kobert und Maschka<sup>1</sup> citirten Litteratur, unter Hinzufügung einiger weiterer Fälle, die ich in der neueren Litteratur auffinden konnte, soweit mir die letztere zu Gebote stand:

W. Cumin, citirt bei Dierbach, *Edinburgh med. and surg. Journ.* 1827, vol. XXVII; cf. J. H. Dierbach, *Mat. med.* I, 1857, p. 492. —

Duncan, citirt bei Christison, *Edinburgh med. and surg. Journal* XXVI, 133; cf. Christison, *Toxikologie*, übers. Weimar 1831, p. 521. —

Thibault, citirt bei Hirt, *Annales d'hygiène publique* (2 sér.) T. VI 1856, p. 155; cf. Hirt, *gewerbl. Vergiftungen* 1875, p. 135. —

<sup>1</sup> *Handbuch d. gerichtl. Medizin*, p. 112.

- Schindler, Gräfe's u. Walther's Journal, Bd. 26, Heft 4. —  
Bécourt et Chevallier, citirt bei Hirt, Annales d'hygiène  
publ. (2 sér.) T. XX 1863; cf. Hirt, gewerbl. Vergiftungen,  
Abth. II, p. 44. —
- Delpéch et Hillairet. Bullet. de l'acad. de méd. T. XXIX  
1863, p. 289 et 1864 p. 345; Annales d'hygiène publ. (2  
sér.) T. XXI 1869, p. 5; T. XLIV 1876, p. 5; T. XLV  
1876, p. 5 et p. 193. —
- J. Dougall, The Lancet 1871, II Nr. 25 u. 27, p. 847  
u. 911. —
- L. Hirt. Die äusseren Krankh. d. Arbeiter, Leipzig 1878,  
p. 45. —
- A. Mosquéront. Thèse de Paris 1880. —
- J. Mackenzie, Annales des maladies de l'oreille et du la-  
rynx. T. X. Nr. 9, p. 237, Sept. 1884. —
- Bär, citirt bei Ducatel, Baltimore med. and surg. Journ.  
Oct. 1833, p. 44; Archives générales de Médecine VI, 1834  
Sept. p. 120; cf. Orfila-Krupp, Toxikologie 1853, II,  
p. 56. —
- G. Wilson, London medical Gazette 1844, vol. XXXIII,  
p. 734; Schmidt's Jahrbücher, Bd. 43, p. 290.  
Bishop, citirt bei Taylor, Guy's Hospital Reports, Oct.  
1850, p. 214; Taylor, On Poisons, III edit., London 1875,  
p. 489. —
- West, citirt bei Taylor, Provincial Journal, 24. Dec. 1851,  
p. 700; Taylor p. 489. —
- Robin, citirt bei Jaillard; Jaillard, Toxikologie du bichromate  
de potasse; Thèse de Paris 1853; Gaz. méd. de Strassbourg  
1861, p. 68; Gaz. des hôp. 1853, Nro. 76 u. 80. —
- Dusterley, citirt bei Jaillard; cf. Robin. —

- Wood, citirt bei Taylor; Taylor, On Poisons p. 489 (etwa 1860); Taylor, Principles and practic cf. medical jurisprudence, 1865 p. 260. —
- Wilson u. Ogston, citirt bei Husemann, British med. Rev. T. XXVIII Oct. 1861 p. 492; Husemann, Toxikologie p. 940. —
- N. Neese, Pharmaceut. Zeitschr. für Russland, 1862 Nro. 7.
- Schrader, Horn's Vierteljahrschr. für gerichtl. Medicin. N. F. Bd. 5, 1866, p. 113. —
- H. Wardner, med. and surg. Reporter 1869 T. XX p. 362; Dragendorff, Manuel de Toxikologie p. 667; Falck, Toxikologie p. 144. —
- H. C. Andrews, citirt bei Taylor; Taylor, On Poisons, p. 489 (July 1869). —
- Linstow, Vierteljahrschr. f. gerichtl. Med. N. F. Bd. 20, Juli 1874 p. 60. —
- O. Hjelt, Ofversigt Helsingfors 1872; Schmidt's Jahrb. Bd. 170. 1876. p. 232. —
- v. Mosetig, citirt bei Falck, Jahresbericht d. I. chirurg. Abth. d. k. k. Wiedener Krankenhauses. Wien 1874; Falck, Toxikologie p. 144. —
- J. Bruck, citirt bei Falck, Pester chirurg. Presse 1867, Nro. 7; Falck, Toxikologie p. 144. —
- M. Johnson, Medical Times and Gaz. 1877, 20. Oct. p. 447. —
- Leopold, Vierteljahrschr. f. gerichtl. Med. Bd. 27. 1877. p. 29. —
- Maschka, Prager Vierteljahrschr. Bd. 136, Jahrgang 34. 1877. Nr 4, p. 37. —
- Jakob, Bayrisches ärztl. Intelligenzbl. 1878, Bd. 25, Nr. 10.
- Groth, Ageskr. F. Läger 3, R. Bd. 28, 1879, Nr. 12; Pharmaceut-Jahresber. pro 1880. —

- Walker, *The Lancet* 1879, p. 464. —
- Kieser, *Württemb. Correspondenzbl.* 1880 Nr. 38. —
- Robert Ch. Smith, *Brit. med. Journ.* 1882, 7. Jan.;  
*Med. Times and Gazette* 1882, 7. Jan., p. 6; *The Lancet*  
11, March., p. 391. —
- Netzel, *Arsberättelse fran Sabbatsberg sjukhus i Stockholm*  
for 1882, p. 174; referirt in *Schmidt's Jahrb.* Bd. 201,  
1884, p. 129. —
- E. Bernasconi, *Des effets toxiques du bichromate de po-*  
*tasse.* Thèse de Lyon 1883. —
- Macniven, *The Lancet* 1884, Nr. 19, p. 320.
- F. Falk, *Vierteljahrsschr. f. gericht. Med.* Bd. 42, 1885, p.  
290. April. —
- J. Waugh. *The Lancet* 1885, 19. Dec. p. 1135. —
- Glaeser, *Deutsch. Med. Wochenschr.* 1886. Bd. 12, Nr. 17.
- J. J. Reese, *Medical News*, vol. LI Nr. 9, 1887, 27. Aug.,  
p. 229; cf. *ibidem* 18. Juni 1887, p. 676. —
- Lewis, L., *Brit. Med. Journ.* March. 27. 1875, p. 405. —
- Warwick, R. Archer, *The Lancet* 1, 5. Jan. 1880, p. 167,  
1880. —
- M'Corrie, A. *Glasgow, med. Journ.* XV, 5. p. 378, May  
1881.
- M'Lachlan, William, A., *Glasgow med. Journ.* 1, p. 31.  
July 1881. —
- W. Gesenius, *Deutsch. med. Wochenschr.* VIII. 38, 1882. —
- Macniven, Edward Orr, *Glasgow med. Journ.* XIX 5,  
p. 373, May 1883. —
- R. von Limbeck, *Prag. med. Wochenschr.* XII, 4, 1887. —
- Klimesch, Josef, *Wien. klin. Wochenschr.* II, 38, 1889. —
- Withe, William, *Univers. med. Mag.* II, 2, p. 54, Nov. 1890.



Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Ziegler für die gütige Anregung zu der vorliegenden Arbeit, sowie Herrn Professor Dr. von Kahliden für seinen bei Abfassung derselben mir in liebenswürdigster Weise erteilten Rat und vielfache Unterstützung meinen allerherzlichsten Dank auszusprechen.

13885

