

## XV.

**Ueber die pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Nieren und in der Leber bei einigen mit Hämoglobinurie oder Icterus verbundenen Vergiftungen<sup>1)</sup>.**

Von Dr. med. M. Afanassiew aus St. Petersburg.

(Aus dem pathologisch-anatomischen Institut von Prof. J. Cohnheim in Leipzig.)

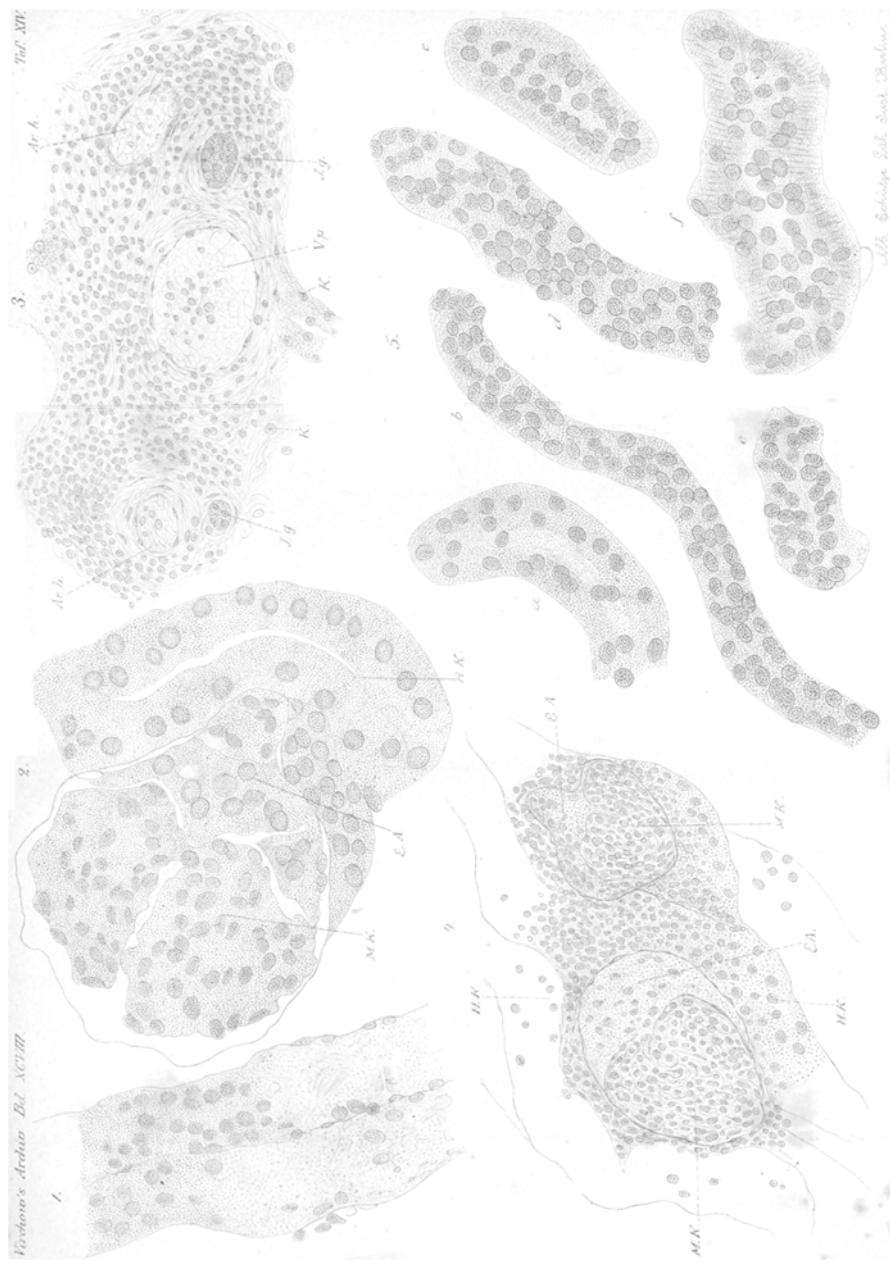
(Hierzu Taf. XIV – XV.)

---

I. Historisches.

Fälle von Hämoglobinurie, als einem sichersten Zeichen der plötzlichen und bedeutenden Auflösung der rothen Blutkörperchen, sind jetzt in ziemlich reichlicher Masse publicirt worden. Besonders oft kann man in der Literatur die Beschreibung solcher Fälle finden, welche unter dem Namen der paroxysmalen Hämoglobinurie (Lichtheim<sup>1</sup>, Kobert und Küssner<sup>2</sup>, Stephan Mackenzie<sup>3</sup>, Küssner<sup>4</sup>, Rosenbach<sup>5</sup>, Murri<sup>6</sup>, Lépine<sup>7</sup>, Stolnikow<sup>8</sup>, Paetsch<sup>9</sup>, Ehrlich<sup>10</sup>, Fleischer<sup>11</sup>, Strübing<sup>12</sup>, Boas<sup>13</sup>) bekannt sind. Dank der Untersuchung des Urins mittelst des Spectroskop und Mikroskop sind jetzt viele Fälle der Hämaturie in das Gebiet der Hämoglobinurie verwiesen worden. Weiter erscheint die Hämoglobinurie bei Verbrühungen, Verbrennungen (Klebs<sup>14</sup>, Ponfick<sup>15</sup>, Lesser<sup>16</sup>, Trojanow<sup>17</sup>), — Transfusionen des Blutes (Naunyn<sup>18</sup>, Landois<sup>19</sup>, Ponfick<sup>20</sup> u. A.) und besonders oft bei verschiedenen Vergiftungen (Marchand<sup>21</sup>, Boström<sup>22</sup>, Ponfick<sup>23</sup>, Neisser<sup>24</sup>, Wächter<sup>25</sup>, Eitner<sup>26</sup>, Zur Nieden<sup>27</sup>, Hofmeister<sup>28</sup>, Hofmeier<sup>29</sup>, Stadelmann<sup>30</sup>, Riess<sup>31</sup> u. A.). Zuweilen kommt

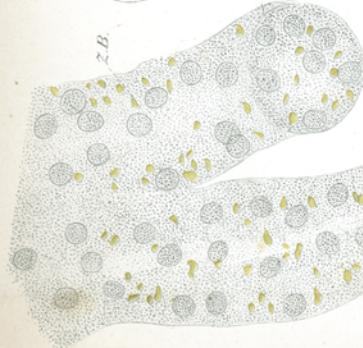
<sup>1)</sup> Die Hauptresultate dieser Arbeit sind schon früher auf dem II. medic. Congress in Wiesbaden mitgetheilt worden. (Verhandl. des II. med. Congr. für innere Medicin in Wiesbaden 1883. II. Abth. S. 214.)



S. E.A. H.K.



Z.B.



sie auch als eine Complication bei Infectionskrankheiten vor (Immermann<sup>32</sup>, Heubner<sup>33</sup>). Ausserdem giebt es noch eine besondere Krankheit bei dem Vieh und bei Pferden, welche unter dem Namen „schwarze Harnwinde“ bekannt ist, und welche nichts Anderes, als paroxysmale Hämoglobinurie ist (Bollinger<sup>34</sup>, Siedamgrotzky und Hofmeister<sup>35</sup>).

Da das gelöste Hämoglobin und auch andere Formelemente des Zerfalles der rothen Blutkörperchen ein unnormaler, — ja man kann sagen — ein todter Bestandtheil des Blutes sind, so kann man natürlich glauben, dass bei der Ausscheidung oder bei der Umsetzung dieser unnormalen Bestandtheile diejenigen Organe des Körpers pathologischen Veränderungen ausgesetzt werden, welche hauptsächlich für diese Ausscheidung bestimmt sind, und in dieser Hinsicht muss man die Nieren zuerst und dann die Leber erwähnen. Aus weiter unten folgenden Angaben wird man erfahren, dass in Wirklichkeit fast immer solche Veränderungen vorkommen, nur zuweilen ist die Leber pathologisch stärker als die Nieren verändert.

Die Autoren, welche sich mit der Frage über die pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Nieren bei der Hämoglobinurie beschäftigt haben, kamen, wie bekannt, zu verschiedenen Resultaten. Einige, hauptsächlich Ponfick<sup>15</sup>, halten diese Veränderungen für „eine wirkliche und ächte Entzündung des harnabsondernden Parenchyms“. Bei mikroskopischen Untersuchungen der Nieren wurden Fettdegeneration der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen, dann verschiedene gefärbte Cylinder, Hämoglobintropfen in Form von Cylindern und hyaline Cylinder constatirt. Andere (Adams<sup>36</sup>, Marchand<sup>21</sup>, Neisser<sup>24</sup>, Boström<sup>22</sup>), halten die genannten Veränderungen in den Nieren als nicht genug marcant für eine Nephritis.

Letzthin erschien eine Arbeit von Dr. Lebedeff<sup>37</sup>, die unter der Leitung von Prof. Marchand gemacht wurde, in welcher hauptsächlich die feineren Veränderungen der Nierenepithelien bei Hämoglobinausscheidung beschrieben wurden. Hämoglobinurie wurde experimentell durch Vergiftung mit chlorsaurem Kali, Glycerin und Jodjodkaliumlösung acut hervorgerufen. In dieser Arbeit wird zuerst die Ausscheidung des Hämoglobins in den Bowmann'schen Kapseln bestätigt, welche schon früher von Fräu-

lein Dr. Adams<sup>36</sup> nachgewiesen wurde. Dann finden wir hier die Beschreibung der Vacuolenbildung in den Nierenepithelien, welche nach Lebedeff und auch nach der Ansicht einiger früheren Autoren (Cornil<sup>39</sup>, Rowida<sup>38</sup>, Weigert<sup>40</sup> u. A.) mit der Formirung netzartiger Gebilde und der von Fibrincylindern der gewundenen Harnkanälchen in Verbindung steht.

Aus dieser kurzen Darstellung sieht man, dass kein Autor bei acuter Hämoglobinurie interstitielle Veränderungen in den Nieren nachweisen konnte. Mit der Frage über die pathologisch-anatomischen Veränderungen in der Leber bei solchen Hämoglobinurien oder bei hämohepatogenem Icterus hat sich bis jetzt wenigstens in eingehender Weise, meines Wissens, kein Forscher beschäftigt.

Zu solcher Ueberzeugung in Bezug auf die Nieren sind auch wir durch unsere früheren Untersuchungen gekommen, nehmlich in unserer Arbeit „über Icterus und Hämoglobinurie hervorgerufen durch Toluylendiamin und andere rothe Blutkörperchen zerstörende Agentien“ (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. VI. H. 4). Zugleich aber haben wir in der Leber deutliche interstitielle Verengerungen bei der chronischen mit starkem Icterus verbundenen Vergiftung mit Toluylendiamin gefunden. Dieser letzte Umstand, sowie auch die Anregung des hochgeehrten Herrn Prof. Cohnheim bewog uns, in dem Leipziger pathologisch-anatomischen Institut eine Reihe von Versuchen zu unternehmen, um bei den Thieren experimentell chronische Hämoglobinurie oder Icterus hervorzurufen, und dann nach einiger Zeit (1—5 Wochen) die Nieren und die Leber mikroskopisch zu untersuchen.

Ausserdem beabsichtigten wir in diesem Falle der Entscheidung solcher Fragen näher zu kommen, welche zur Zeit zahlreiche Physiologen und Pathologen beschäftigen. So ist z. B. die Frage nach der Rolle der Malpighi'schen Knäuel und der Nierenepithelien bei der Harnsecretion noch nicht vollständig erledigt. Während einige Autoren das Hauptausscheidungsorgan in den Knäueln erblicken, theilen dagegen andere den letzteren eine sehr bescheidene Rolle zu, nehmlich die Ausscheidung des Wassers und der Salze aus dem Körper, während sie die Ausscheidung der specifischen Bestandtheile des Harnes auf die Thätigkeit der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen beziehen.

Was aber speciell die Hämoglobinurie und die hämohepa-

togene Gelbsucht anbelangt, so stossen wir hier auf eine Menge unaufgeklärter Fragen, die wir in einem der nächsten Capitel ausführlich besprechen wollen.

## II. Methode der Untersuchung.

Um Hämoglobinurie und Icterus hervorzurufen, haben wir Glycerin, Pyrogallussäure und Toluylendiamin angewandt. Die Versuche mit Glycerin wurden an Hunden und Kaninchen, die Versuche mit Pyrogallussäure und Toluylendiamin ausschliesslich an Hunden gemacht. Alle diese Agentien wurden gewöhnlich unter die Haut eingespritzt. Die Schwierigkeit in der Anordnung dieser Versuche bestand hauptsächlich darin, dass es nicht so leicht ist, diejenige Dose der giftigen Substanzen aufzufinden, welche bei den verschiedenen Thieren eine nicht tödtliche Hämoglobinurie hervorzurufen im Stande ist. Giebt man starke Dosen, so stirbt das Thier sehr bald an den anderen allgemeinen Erscheinungen der Vergiftung, oder an der sehr starken Hämoglobinurie. Ist die Giftdose klein, so bekommt man keine Hämoglobinurie u. s. w. Nur bei bestimmten mässigen Dosen der giftigen Agentien, besonders von Glycerin und Pyrogallussäure, bekommt man eine schädliche aber nicht tödtliche Hämoglobinurie; es ist jedoch sehr schwer, in jedem einzelnen Falle die passende Dose zu ermitteln.

Stücke der Leber und der Nieren von eben getöteten oder gestorbenen Thieren wurden entweder direct in Alkohol oder zuerst in Müller'sche Flüssigkeit oder Osmiumsäure und darauf in Alkohol zur Erhärtung gelegt. Die erhärteten Stücke wurden zum Zweck der Erhaltung feiner Schnitte mittelst des Mikrotoms in Celloidin nach Schiefferdecker's Methode <sup>41</sup> eingeschlossen. Die Färbung der Schnitte geschah in einer wässrigen Lösung von Gentianaviolett oder in Picrocarmin, welches nach der Methode von Prof. Weigert bereitet wurde.

Wenn man die Resultate der Untersuchung des frischen Organs rascher erhalten will, so werden die Schnitte mittelst des Gefriermikrotoms gemacht und dann später den weiteren Manipulationen unterworfen.

Wenn es bei einem gelbsüchtigen Thiere sich darum handelte, die Galle in den Harn- und Gallenkanälchen, den Leber-

zellen, Nierenepithelien und Malpighi'schen Knäueln an Ort und Stelle zu fixiren, so haben wir die Methode angewandt, welche wir schon früher beschrieben haben, nehmlich die Erhärtung in 5procentiger Kali-bichromicum-Lösung (ein, zwei Tage) und nachher im Alkohol. Die Schnitte von solchen gelbsüchtigen Organen kann man später nach Belieben färben oder nicht. Man erhält auch gute Präparate, wenn man die Schnitte, welche von frischen oder von ein, zwei Tage in 5 pCt. Kali bichromicum gelegten Organen mittelst des Gefriermikrotoms angefertigt wurden, direct in Gummiglycerin legt. Letzteres verhindert die Auflösung der Galle. Unter dem Einflusse des Kali bichromicum verwandelt sich die goldgelbe Farbe der Galle in hell- oder dunkelgrün (Umwandlung des Bilirubins in Biliverdin), während an frischen in Gummiglycerin gelegten Präparaten die Galle sehr lange die gelbe Farbe behält.

In einigen Versuchen, wo wir über die Quantität und Stelle der Ausscheidung des Eiweisses und des Hämoglobins in den Nieren uns überzeugen wollten, haben wir die Posner'sche (Perl's'sche) Methode<sup>42</sup> — Kochmethode angewandt. Diese Methode passt freilich nicht für die Untersuchung des feinen Baues der Organe. Die Untersuchung des Blutes geschah entweder in 0,6procentiger Kochsalzlösung oder mittelst der Trockenmethode. Die Deckgläschen werden mit einer sehr feinen Blutschicht bedeckt, dann auf der Gaslampe oder auf geheizter Kupferplatte nach Ehrlich's Methode<sup>43</sup> getrocknet und darnach auf einige Secunden in schwache Jodjodkaliumlösung gelegt. Gleich darauf werden die Gläschen herausgenommen, zwischen Filtrirpapier getrocknet und in Gummiglycerin eingebettet. Diese Methode giebt uns die Möglichkeit, die rothen Blutkörperchen fast im natürlichen Zustande zu sehen. Ist ein Theil des rothen Blutkörperchens mit Hämoglobin gefärbt und der andere nicht, so macht Jod diese beiden Theile leicht erkennbar. Ausserdem giebt diese Methode die Möglichkeit die Stromata der Blutkörperchen „Schatten“ und die sogenannten Blutplättchen von Bizzozero<sup>44</sup> oder Hämatoblasten von Hayem<sup>45</sup> zu sehen.

Die Methode der Transfusion des erwärmten Blutes, welche wir am Ende dieser Untersuchung angewandt haben, wird bei uns später in dem entsprechenden Capitel beschrieben.

### III. Der Unterschied in der Wirkung des Glycerins, der Pyrogallussäure und des Toluylendiamins auf Blut.

Schon am Anfange unserer Untersuchungen haben wir bemerkt, dass diese giftigen Agentien (Glycerin, Pyrogallussäure, Toluylendiamin) auf die rothen Blutkörperchen ganz verschieden wirken. Im Zusammenhange mit der Stärke der Zerstörung des Blutes und mit der verschiedenen Art derselben stehen nach unserer Meinung die verschiedenen im Leben beobachteten Erscheinungen, d. h. das Auftreten von Icterus, oder nur von Hämoglobinurie, oder endlich von Icterus und Hämoglobinurie gleichzeitig.

Die folgenden neuen Beobachtungen berechtigen mich etwas bestimmter über den Zusammenhang zwischen Icterus und Hämoglobinurie bei einigen mit Blutzerstörung verbundenen Vergiftungen zu sprechen, als ich das in meiner eben erwähnten Arbeit gethan habe.

A. Glycerin zieht hauptsächlich das Hämoglobin aus den rothen Blutkörperchen aus und löst dasselbe im Blutplasma. Wenn man eine Portion des Blutes von dem mit Glycerin vergifteten Thiere nimmt, so bemerkt man in demselben fast keine pathologischen Veränderungen, nur mit Mühe kann man einige ganz kleine ausserordentlich durchsichtig eStromata („Schatten“) finden. Bei Zusatz von verdünnter Jodjodkaliumlösung kommen diese Schatten ganz deutlich zur Beobachtung. Gleichzeitig kann man im Blutserum mittelst des Spectroskop gelöstes Hämoglobin nachweisen. In solchem Blute also finden wir fast keine geformten Elemente des Zerfalles der rothen Blutkörperchen, fast keine Bruchstücke derselben.

In Zusammenhang mit dieser Art der Veränderung des Blutes steht, nach unserer Meinung, der Umstand, dass bei solchen mit Glycerin vergifteten Thieren die Ausscheidung von gelöstem Hämoglobin durch die Nieren sehr bald nach der Vergiftung geschieht, und in Folge dessen bei solchen Thieren ausschliesslich Hämoglobinurie und kein Icterus vorkommt. Freilich, wenn die Vergiftung nicht stark ist, können wir nur Hämoglobinämie und keine Hämoglobinurie beobachten. Augenscheinlich kann gelöstes Hämoglobin

in die Leber, die Milz, das Knochenmark übergehen und dort weiteren Umwandlungen verfallen. Gewöhnlich können die Thiere, besonders die Hunde, eine solche Hämoglobinurie gut ertragen. Diese Form von Hämoglobinurie ist am meisten derjenigen ähnlich, welche unter dem Namen der paroxysmalen Hämoglobinurie beim Menschen bekannt ist.

B. Das Toluylendiamin wirkt auf das Blut ganz anders. Bei schwacher Vergiftung beobachtet man an rothen Blutkörperchen Abschnürung von farbigen Körnchen, wobei die rothen Blutkörperchen in verschiedenem Grade der Entfärbung erscheinen. Diese farbigen Körnchen und die stark veränderten und in verschiedenem Grade entfärbten rothen Blutkörperchen schwimmen im Blutplasma und gehen nachher hauptsächlich in die Leber, in die Milz, das Knochenmark und nur zum Theil in die Nieren. Die Milz ist bei dieser Vergiftung gewöhnlich gross, dunkelroth oder schwarzroth, im Gegensatz zur Glycerinvergiftung, wo sie gewöhnlich klein und roth oder hellroth ist. Die ganz entfärbten rothen Blutkörperchen (Schatten) erscheinen nur in einzelnen Exemplaren und haben ein etwas anderes Aussehen: sie sind fast immer mit einigen farbigen Körnchen bedeckt\*). Gleichzeitig vermisst man gelöstes Hämoglobin im Blutserum.

Bei dieser schwachen Vergiftung beobachtet man nur Icterus, hervorgerufen durch die vermehrte Gallenabsonderung im ersten Stadium und durch die Aufsaugung der Galle in der Leber selbst im zweiten Stadium der Vergiftung, wie das ausführlich in meiner erstgenannten Arbeit nachgewiesen ist. Solchem Icterus haben wir den Namen eines hämohepatogenen Icterus gegeben. Gewöhnlich begleitet Albuminurie diese Art von Icterus. Bei stärkerer Vergiftung beobachtet man im Blute gleichzeitig mit diesen geformten Elementen des Zerfalls von rothen Blutkörperchen zahlreiche Schatten. In derselben Zeit findet man im Blutserum das gelöste Hämoglobin in genügender Quantität. Dabei bemerken wir bei Hunden Icterus und Hämoglobinurie gleichzeitig. Gewöhnlich sterben die Thiere fast constant nach solcher Vergiftung.

\*) Die vier verschiedenen Stadien der Zerstörung der rothen Blutkörperchen wird der Leser in meinem schon erwähnten Artikel: „Ueber Icterus und Hämoglobinurie u. s. w.“ beschrieben finden.

C. Die Pyrogallussäure nimmt in ihrer Wirkung auf das Blut die Mitte ein zwischen Glycerin und Toluylendiamin. Jedenfalls kann man die Bildung von Schatten im Blute sehr bald nach der Vergiftung nachweisen. Bei dieser Vergiftung beobachtet man hauptsächlich Hämoglobinurie und nur sehr schwachen Icterus. Solche Hämoglobinurie ertragen die Thiere sehr schlecht, aber immer besser als die Hämoglobinurie bei der Toluylendiaminvergiftung.

Aus dieser Beschreibung kann der Leser sich überzeugen, dass das Glycerin, Pyrogallussäure und Toluylendiamin als Beispiele des verschiedenen qualitativen und quantitativen Einflusses auf das Blut dienen können. Sie können alle gewissermaassen als Zerstörer des Blutes angesehen werden, aber die Art dieser Zerstörung und die Geschwindigkeit, mit der dieselbe geschieht, sind in allen drei Fällen verschieden. Dieser Umstand hat grosse Wichtigkeit, da das ganze spätere Bild, welches man im Leben beobachtet, von dieser Art und Geschwindigkeit der Zerstörung des Blutes abhängt.

Wenn man die Literatur aller Fälle der paroxysmalen Hämoglobinurien, Hämaturien, verschiedener sogenannter hämatogener Gelbsuchten, Vergiftungen, Verbrennungen u. s. w. gut durchsieht, so überzeugt man sich bald, dass auch hier in einigen Fällen das Blut keine sicheren Veränderungen (wie bei der Glycerinvergiftung) bot, dass in anderen die Blutveränderungen sehr charakteristisch (wie bei der Vergiftung durch Pyrogallussäure) waren, und endlich, dass in einer Gruppe die Blutveränderungen im Anfange wenig zu bemerken waren und mit der Zeit immer bestimmter wurden u. s. w. Mit solcher Verschiedenheit in der Wirkung verschiedener physikalischer und chemischer Agentien auf's Blut steht auch die Mannigfaltigkeit der klinischen Bilder im Zusammenhang. Bald ist nur die Hämoglobinurie allein vorhanden, bald nur die Gelbsucht allein, bald beide gleichzeitig. War aber die Wirkung des giftigen Stoffes, des Blutzerstörers, schwach, so braucht keine Gelbsucht, keine Hämoglobinurie, sondern nur die Erscheinungen der Hämoglobinämie oder Polycholie vorhanden zu sein, nehmlich: galliger Durchfall, galliges Erbrechen u. s. w. Freilich wollen wir hier nicht die verschiedene, so zu sagen, directe Wirkung dieser Gifte auf Leber- und Nierenparenchym selbst ganz in Abrede stellen.

Nun wollen wir zur Auseinandersetzung der pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Nieren und in der Leber bei diesen mit Hämoglobinurie oder Icterus verbundenen Vergiftungen übergehen.

#### IV. Pathologisch-anatomische Veränderungen in den Nieren und in der Leber bei Glycerinvergiftung.

Bei Kaninchen konnten wir bei Glycerinvergiftung<sup>\*)</sup> nicht mehr als zweimal hintereinander Hämoglobinurie hervorrufen. Nach einer zweiten mit Hämoglobinurie verbundenen Vergiftung starben gewöhnlich die Thiere. In den Nieren fanden wir die Erscheinungen von Glomerulonephritis, im Sinne von Ribbert<sup>46</sup>, d. h. die Abstossung oder die Ablösung von Glomerulusepithelien und die Ausscheidung von Eiweiss oder von Hämoglobin in den Bowmann'schen Kapseln, dann Fettdegeneration und sehr oft Coagulationsnekrose nach Weigert<sup>47</sup> in den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen. In diese nekrotischen Stellen hatten sich oft Kalksalze abgelagert. Nach Lösung dieser Kalksalze in Essigsäure oder Salzsäure erhalten wir ganz deutlich das Bild von Coagulationsnekrose in den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen (Fig. 1).

Wie bekannt, ist eine solche Art der Verkalkung in den Nieren von Saikowsky<sup>48</sup> bei Mercurvergiftung, später von Litten<sup>49</sup> bei künstlicher Anämie der Nieren, dann von Gottschalk<sup>50</sup> bei Aloinvergiftung und jüngst von Prevost, Eternod und Frutiger<sup>51</sup> wieder bei Mercurvergiftung beschrieben worden. Die entsprechenden Bilder der Verkalkung wollen wir hier nicht anführen, da der Leser sehr gute Abbildungen dieses pathologischen Prozesses in den Artikeln von Litten und Prevost finden wird. Da die Verkalkung nicht nur bei der Hämoglobinurie, hervorgerufen durch Glycerinvergiftung, sondern auch bei anderen Vergiftungen ohne Hämoglobinurie eintreten kann, so wollen wir die von uns beobachtete Verkalkung der Nierenepithelien nicht ausschliesslich der Wirkung der Hämoglobinausscheidung zuschreiben.

<sup>\*)</sup> Die Arbeiten von Luchsinger, Schwahn und Adams über die Anwendung der Glycerinvergiftung zum Zweck des Hervorrufens der Hämoglobinurie sind in dem Artikel von Lebedeff<sup>37</sup> (s. oben) citirt worden.

Bei Hunden beobachtet man bei einmaliger oder zweimaliger Hämoglobinurie fast dieselben Erscheinungen wie bei den Kaninchen, nur schwächer ausgeprägt. Ausserdem konnten wir keine ganz sichere Verkalkung nachweisen. Bei einem Hunde (Vers. No. 3), welcher während eines Monats zehn Mal nicht sehr starke Hämoglobinurie überlebt hatte, fanden wir ausser den Erscheinungen von Glomerulonephritis und der sehr starken körnigen Pigmentirung und örtlichen Nekrose der Nierenepithelien ganz deutliche Erscheinungen einer Infiltration mit runden zelligen Elementen, hauptsächlich um die Stelle des Eintritts der Gefässe in die Kapseln. Ausserdem wurden einige Blutungen in den Harnkanälchen, besonders an der Grenzschichte, und (sehr selten) in Bowman'schen Kapseln gefunden. In der Leber wurde in allen Fällen eine (nicht starke) Fettdegeneration der Leberzellen bemerkt.

Wir wollen jetzt zur Erläuterung einige Versuche ausführlich beschreiben.

#### Versuch No. 1.

6. Februar 1883. Ein Kaninchen von 1500 g Gewicht bekommt um 11 Uhr Vormittags 6 ccm des verkäuflichen Glycerins unter die Haut.

7. Febr. Der Harn ist schwach, aber deutlich oxyhämoglobinhaltig. Kein Sediment. Bei der Untersuchung des Blutes, welche gestern und heute vorgenommen wurde, fanden sich keine deutlichen Veränderungen desselben.

8. Febr. Der Harn enthält Albumin, aber kein Hämoglobin.

9. Febr. Um 4 Uhr Abends bekommt das Kaninchen eine neue subcutane Einspritzung von 8 cem Glycerin.

10. Febr. In dem aus dem Ohr entnommenen Blute finden sich einige sehr blasses und andere fast entfärbte rothe Blutkörperchen. Die letzteren können sehr leicht übersehen werden. Beim Zusatz von Jodjodkaliumlösung treten sie als ganz deutliche Schatten hervor. Ausserdem findet sich noch eine andere Art der Zerstörung vor, nähmlich Abschnürung von gefärbten Körnchen an rothen Blutkörperchen, aber nur in sehr geringem Grade. Der Harn ist dunkelroth, zeigt, unter das Zeiss'sche Mikrospectroskop gebracht, einen ganz deutlichen Streifen von Methämoglobin und zwei Streifen von Oxyhämoglobin. Harnsediment nicht reichlich, besteht hauptsächlich aus zerstreuten kleinen bräunlich gefärbten unregelmässigen Körnchen. Zuweilen zeigen diese Körnchen die Form von Nierencylindern.

11. Febr. Das Kaninchen ist sehr schwach; die Schleimhäute sind sehr blass. Das Blut ist schwach roth gefärbt, wässrig. Um 1 Uhr bekommt das Thier Anfälle von klonischen und tonischen Krämpfen. Puls und Re-

spiration nehmen allmählich an Zahl ab. Um 2 Uhr Nachmittags stirbt das Thier unter den Erscheinungen des Opisthotonus.

Makro- und mikroskopische Untersuchung der Nieren. Die Nieren sind klein und hart. Ihre Oberfläche ist mit kleinen weisslichen oder grauen Punkten bedeckt. Auf dem Schnitte zeigt sich die Rinde mit grauen Flecken bedeckt. An der Grenzschicht finden sich einige dunkelbraune Streifen, welche von der Peripherie zum Centrum gehen. Bei der mikroskopischen Untersuchung erscheinen diese Streifen aus Zerfallsproducten des Blutes bestehend. Die grauen Flecken in der Rinde bestehen aus Ablagerungen von Kalksalzen. Von den Epithelien der Harnkanälchen sieht man viele im Zustande der Coagulationsnekrose (nach Weigert<sup>47</sup>), d. h. die Kerne der Zellen sind undeutlich, geschrumpft u. s. w. Zuweilen fehlen sie vollständig. Nach Lösung der Kalksalze in Essig- oder in Salzsäure bleiben die nekrotisierten Epithelien in Form von kernlosen Schollen und Plättchen zurück (Fig. 1). Lässt man Schwefelsäure auf die Kalksalze einwirken, so bekommt man nach einiger Zeit sehr schöne sternförmige Büschel von Gypskristallen.

#### Versuch No. 2.

8. März 1883. Ein Kaninchen von 1350 g Gewicht bekommt um 4 Uhr Nachmittags in Form von subcutaner Injection 7 ccm gewöhnlichen Glycerins.

9. März. Die Haut des Abdomens ist ein wenig ödematos. An der Stelle des Injectionstisches ein subcutanes Emphysem. Der Harn ist hämoglobinhaltig, sauer. Das Sediment besteht aus harnsauren Sälen und kleinsten Körnchen von Zerfallsproducten des Blutes.

11. März. Der Harn ist noch eiweisshaltig, aber weniger als gestern.

13. März. Die Haut am Abdomen ist hart geworden, es bildet sich eine Art von Schorf. Um 10 Uhr Vormittags wurden 8 ccm Glycerin unter die Haut am Rücken eingespritzt. Abends ist der Harn trübe, gelatinirt. Hämaglobin ist im Harne nicht mit Sicherheit nachweisbar.

14. März. Der Harn ist stark oxyhämaglobinhaltig. Fast kein Sediment. Das Kaninchen trinkt Wasser, fisst nichts.

15. März Morgens wird das Kaninchen im Käfige todt gefunden. Starke Oxyhämaglobinstreifen im Harn.

Obduction. Kein Icterus. Im Darmkanal ist sehr viel Galle vorhanden. Die Milz ist klein, röhlich. In den Leberzellen finden sich viele kleine eckige und runde bräunliche Körnchen. Zum Theil bestehen sie aus Fett. Die Nieren sind von graubrauner Farbe. Durch die Kapsel scheinen viele graue Punkte durch. Viele grade und gewundene Harnkanälchen, besonders die Schaltstücke der letzteren, sind verkalkt. Einige von diesen Kalksalzen sind krySTALLINisch, lösen sich beim Zusatz von Essigsäure und besonders von Salzsäure unter Bildung von Gasblaschen. Andere bestehen aus kleinsten dunklen Körnern, lösen sich in Essigsäure ohne Bildung von Gasblasen. In der Harnblase wurde ein wenig schmutzigrothen Harns mit grauem Sediment gefunden.

## Versuch No. 3.

20. Februar 1883. Einem Hunde von 3200 g Gewicht wurden um 4 Uhr Nachmittags 20 ccm Glycerins unter die Haut an drei verschiedenen Stellen eingespritzt. Der Hund schreit, springt, will die durchgestochenen Stellen lecken. Um 4 Uhr trinkt er viel Wasser.

21. Febr. Der Hund ist nicht ganz gesund. Im Blute keine sicheren Veränderungen, nur selten findet man blasse rothe Blutkörperchen. Der Harn ist ganz deutlich oxyhämoglobinhaltig. Im Sedimente finden sich kleinste gefärbte Körnchen entweder zerstreut oder in Form von Harn-cylindern. Bei der Prüfung des Harns vermittelst der Trommer'schen Reaction muss man sehr viel vom Kupfersalze zusetzen. Man erhält dabei eine intensiv blaue Lösung, welche erwärmt keine deutliche Reduction des Kupfers gibt. Diese Reaction beweist, dass viel Glycerin in den Harn übergegangen ist.

22. Febr. Der Harn ist noch hämoglobinhaltig, aber weniger als gestern. Viel Eiweiss. Im Sedimente sehr viele Fettropfen, daher ist der Harn ein wenig trüb.

23. Febr. Kein Hämoglobin im Harne. Im Sedimente finden sich einige Körnchen von Zerfallsproducten des Blutes.

24. Febr. Um 10 Uhr Vorm. wurden wieder 20 ccm Glycerin eingespritzt. Um 4 Uhr Nachm. keine sicheren Veränderungen im Blute.

25. Febr. Der Harn ist deutlich, aber nicht stark hämoglobinhaltig. Das Sediment ist charakteristisch. Der Hund frisst Fleisch.

26. Febr. Der Harn ist weniger hämoglobinhaltig.

28. Febr. Um 3 Uhr Nachm. wurden von neuem 20 ccm Glycerin eingespritzt.

1. März. Im Blute findet man bei Zusatz von 0,6prozentiger Kochsalzlösung keine Veränderungen, aber bei Zusatz von schwacher Jodjodkaliumlösung treten ganz deutliche Schatten hervor. Wahrscheinlich waren dieselben schon bei früheren Einspritzungen von Glycerin im Blute vorhanden, aber wegen ihrer Durchsichtigkeit von mir übersehen worden. Diese Schatten sind meistens geschrumpft. Der Harn ist deutlich hämoglobinhaltig. Das Sediment ist gering aber charakteristisch.

2. März. Der Hund hat gestern und heute nichts gefressen.

3. März. Im Harne nichts Besonderes. Die Ausleerungen grünschwarz mit einer kleinen Beimischung von rothem Blute. Der Zustand des Hundes hat sich gebessert.

5. März. Um 9 Uhr Vorm. wurden 20 ccm Glycerin eingespritzt. Um 2 Uhr wurde eiweißhaltiger Harn entleert. Er enthält vielleicht Spuren von Hämoglobin. Um 4 Uhr stark hämoglobinhaltiger Harn. Im Blute sind deutliche Schatten beim Zusatze von Jodjodkalium zu bemerken. Die Schatten sind meistens stark verändert, sehr klein, geschrumpft.

7. März. Kein Hämoglobin im Harne, aber ein wenig Eiweiss. Der Hund frisst Fleisch,

Den 9. und 13. März wurden 22 resp. 25 ccm Glycerin mit demselben Erfolge, wie früher, eingespritzt.

16. März. Um 10 Uhr wurden 30 ccm Glycerin eingespritzt. Nachmittags und Abends hämoglobinhaltiger Harn.

17. März. Der Harn ist nicht hämoglobinhaltig. Wieder 30 ccm. Abends und Nachts rother durchsichtiger Harn, Oxyhämaglobin enthaltend.

18. März. Der Harn ist einweisshaltig. Wieder 30 ccm. Bald nach der Einspritzung oxyhämaglobinhaltiger Harn.

19. März. Der Harn ist schwach hämoglobinhaltig. Viel Eiweiss. Um 10 Uhr wurden 40 ccm Glycerin eingespritzt. Um 1 Uhr ist der Hund unter continuirlichen Zuckungen gestorben. In der Harnblase wurde ein wenig röthlichen Harnes gefunden. Im Sedimente einige wenig veränderte rothe Blutkörperchen.

Obduction. Der Hund ist nicht icterisch. Das Unterhautzellgewebe leicht ödematos. Das rechte Herz mit Blutgerinneln überfüllt. Die Wandungen desselben zum Theil fettig degenerirt. Die Leber gross. Viel braun-gelbe Galle in der Gallenblase, im Duodenum und weiter nach unten. Die Milz nicht gross, röthlich. Die Nieren sind etwas vergrössert. Die Rinde ist ganz deutlich breiter als normal. Die Pyramiden hyperämisch. In den Papillen bemerkt man graue Streifen aus phosphorsaurem Kalk bestehend. In den Epithelien der Harnkanälchen finden sich viele bräunliche Körnchen. Um die Bowman'schen Kapseln herum findet sich zuweilen eine geringe Infiltration von runden Elementen. Zwischen einigen Harnkanälchen an der Grenzschicht und sehr selten in den Kapseln kann man geringe Blutungen bemerken (Kochmethode).

## V. Pathologisch-anatomische Veränderungen in den Nieren und in der Leber bei Pyrogallussäurevergiftung.

Pyrogallussäure\*) ist sehr leicht in Wasser löslich. An der Stelle der Einspritzung unter die Haut erhielten wir gewöhnlich keine Erscheinungen von Reizung. Um Hämaglobinurie hervorzurufen, genügt es gewöhnlich 1 bis 2 Decigramm Pyrogallussäure auf 1 Kilo des Körpergewichts unter die Haut einzuspritzen.

Bei Vergiftung mit Pyrogallussäure konnten wir Hämaglobinurie nicht mehr als dreimal hervorrufen. In den Nieren fanden wir bei solchen chronischen mit Hämaglobinurie verbundenen Vergiftungen fast dieselben Erscheinungen wie bei dem letzten, mit Glycerin vergifteten Hunde, nur waren keine Blutungen zu beobachten. In der Leber haben wir ausser den nicht starken Erscheinungen von Fettdegeneration und Coagulationsnekrose der

\*) Die Literatur über Pyrogallussäurevergiftung ist in meiner früheren Arbeit citirt worden.

Leberzellen, besonders im Centrum der Acini, auch eine schwache Infiltration mit runden Elementen um die Vena cent. und sublob. herum und auch zum Theil in den interlobulären Zwischenräumen constatirt.

Versuch No. 4.

Ein kleiner Hund von 4800 g Gewicht bekam um 9 Uhr Vorm. den 18. December 1882 ungefähr 0,5 g Pyrogallussäure subcutan eingespritzt. Um 11 Uhr ist das Blut sehr dunkel, keine morphologischen Veränderungen in demselben. Um 1 Uhr ist das Blut ganz schwarz. Um 4 Uhr Nachm. bemerkt man den Anfang der Blutzerstörung, d. h. die Abschnürung von gefärbten Körnchen an rothen Blutkörperchen und die Formirung der durchsichtigen, sichelförmigen entfärbten Segmente an denselben. Urin ist dunkel, wird beim Stehen an der Luft noch dunkler, enthält viel Pyrogallussäure (Reaction mit Eisensalzen), mit Salpetersäure giebt er fast keine Reaction auf Albumen. Die Lippen, die Zunge und andere Schleimhäute sind sehr stark cyanotisch. Der Hund frisst nichts.

19. Dec. Um 9 Uhr finden sich im Blute alle Zeichen der Blutzerstörung: Abschnürung von gefärbten Körnchen, welche gleichzeitig frei in dem Plasma herumschwimmen. Rothe Blutkörperchen in verschiedenen Graden der Entfärbung, und endlich Schatten, letztere sind spärlicher als die Uebergangsformen. Um 4 Uhr dunkelbrauner Harn; er giebt im Spectroskop zwei Streifen von Oxyhämoglobin. Das Sediment besteht aus Phosphaten und kleinsten Körnchen von grüngelber Farbe. Zuweilen erscheinen diese Körnchen in Form von Harnzylindern. Der Hund frisst nichts, trinkt etwas.

20. Dec. Im Blute beobachtet man sehr starke Erscheinungen der Zerstörung, besonders findet man sehr viele Schatten. Dagegen sind die Uebergangsformen seltener. Der Hund frisst nichts, lässt den ganzen Tag keinen Urin. Der Puls ist langsam, aber gut.

21. Dec. Während der Nacht hat der Hund einen sehr dunklen, fast schwarzen, sehr consistenten Urin mit einigen bröcklichen schwarzrothen Massen vermischt gelassen. Diese Massen bestehen aus bräunlichen Körnchen und Tropfen von verschiedener Grösse, aus Fettropfen und aus Harnzylindern, aus den erwähnten Körnchen und Tropfen zusammengesetzt. Der Harn enthält Oxy- und Methhämoglobin. Der Hund frisst nichts, trinkt, ist sehr schwach. Der Puls ist langsam und schwächer als gestern.

22. Dec. Der Hund liegt im Käfig. Der Puls ist sehr langsam und schwach. Viel dicken schwarzrothen Urins. Fast dasselbe Sediment wie gestern, nur sind die bräunlichen Körnchen grösser. Der Harn enthält Meth- und Oxyhämoglobin. Es ist sehr schwer aus dem Ohr einen Tropfen Bluts zu bekommen. In dem letzten finden sich sehr spärliche normale Blutkörperchen. Um 1 Uhr wurde der Hund fast im Zustande der Agonie getötet.

Obduction. Die Scleren und das subcutane Zellgewebe sind gelblich oder bräunlich, was schwer zu entscheiden ist, gefärbt. Das Herz ist gross,

mit dunklen dichten Gerinnseln angefüllt. Die Musculatur des rechten Herzens ist zum Theil fettig degenerirt. Die Milz ist vergrössert, von schwarzbrauner Farbe. Sehr viel Galle in der Gallenblase, im Duodenum und weiter abwärts fast bis zum Dickdarme. Die Leber ist von dunkelbrauner Farbe, fast regelmässig mit gelblichen Flecken bedeckt (Fettdegeneration um die Vena centr. herum). Die Nieren sind gross, von dunkelbrauner Farbe, sowohl von aussen als auch auf dem Schnitte. Sehr viele schwarze Streifen gehen von der Peripherie bis zum Centrum, einige von diesen Streifen zusammengenommen geben das vollständige Bild von Keilen in den Nieren. In der Harnblase finden sich grünliche krümliche Massen. Beim Erwärmten des Harns lösen sich diese gefärbten Massen nicht auf. Dieses Sediment, gut ausgewaschen, löst sich in verdünnter Essigsäure, wobei die Lösung eine grünlichgelbe Farbe annimmt, ebenso löst es sich in verdünnter Kalilauge, wobei die Lösung eine braungelbe Farbe annimmt. Beide Lösungen geben im Spectroskop keine deutlichen Streifen von alkalischem oder saurem Hämatin, das Spectrum wird nur etwas dunkler. Bei mikroskopischer Untersuchung fanden wir außer den üblichen Erscheinungen der Hämoglobinurie zahlreiche Hämoglobin- und vielleicht Methämoglobinkristalle innerhalb der gewundenen Harnkanälchen oder der Schaltstücke (Fig. 12). Die Epithelien der Harnkanälchen sind im Zustande der Fettdegeneration oder der Coagulationsnekrose.

#### Versuch No. 5.

30. December 1882. Ein Hund von  $4\frac{1}{2}$  kg Gewicht bekommt 0,4 g Pyrogallussäure subcutan um 11 Uhr Vorm.

31. Dec. Das Blut ist rothbraun. Man bemerkt nur den Anfang der Blutzerstörung. Fast keine Schatten. Sehr viel dunkelbrauner Harn, ohne Eiweiss und Gallenfarbstoff.

2. Januar 1883. Der Hund hat ungefähr 50 ccm eines schwarzrothen dicken oxyhämoglobinhaltigen Harnes mit einem charakteristischen, schon früher beschriebenen Sedimente gelassen. Im Blute die schon beschriebenen Veränderungen sehr stark ausgeprägt. Die Scleren sind etwas bräunlich. Der Hund ist sehr schwach, frisst fast nichts.

3. Jan. Der Harn ist heller, aber noch hämoglobinhaltig, im Blute noch starke Erscheinungen des Zerfalls. Im Sedimente deutliche gefärbte Cylinder.

4. Jan. Kein Hämoglobin im Harne. Deutliche Reaction auf Eiweiss. Im Sedimente die gefärbten Körnchen.

5. Jan. Der Harn enthält Gallenfarbstoff und Eiweiss. Im Sedimente viele kleine gefärbte Körnchen. Im Blute finden sich einige ganz kleine rothe Blutkörperchen und sehr viele Blutplättchen von Bizzozero.

7. Jan. Kein Eiweiss im Harne und wenig Gallenfarbstoff. Im Blute kleine gelbliche Körnchen und weisse Plättchen. Darauf wurde der Hund bis zum 19. Jan. zum Zweck der Regeneration des Blutes beobachtet.

19. Jan. Der Harn ist ohne Eiweiss, enthält viel Harnstoff, giebt schwache Reaction auf Indican. Im Blute finden sich noch viele kleine Blut-

körperchen von verschiedener Form, aber in geringerem Grade und geringerer Menge als früher in der Periode der stärksten Blutdegeneration. Um 11 Uhr Vorm. wurde 0,3 g Pyrogallussäure subcutan eingespritzt.

Bis zum 22. Jan. hatte diese Einspritzung keine besondere Wirkung, darum wurde wieder 0,45 g Pyrogallussäure eingespritzt.

24. Jan. Der Harn ist dunkel, eiweisshaltig, giebt schwache Reaction auf Gallenfarbstoff.

25. Jan. Der Harn ist braungelb, giebt deutliche Reaction auf Gallenfarbstoff. Bis zum 29. Jan. erholt sich der Hund.

29. Jan. Im Blute finden sich hier und da ganz kleine rothe Blutkörperchen. Um 11 Uhr Vorm. wurde 0,8 g Pyrogallussäure eingespritzt.

30. Jan. Im Blute beobachtet man alle Perioden der Blutzerstörung, aber nicht in starkem Grade. Der Harn ist sehr dunkel, giebt deutliche Reaction auf Eiweiss, kein Hämoglobin.

31. Jan. Der Harn ist schwach hämoglobinhaltig. Um 5 Uhr Abends ist der Hund sehr schwach, steht nicht fest auf den Füssen, giebt ein wenig hämoglobinhaltigen Harns von sich.

1. Februar. Der Hund wird im Käfig todts gefunden.

*Obduction.* Der Hund ist stark anämisch und sehr mager. Im Darme und in der Gallenblase findet sich sehr viel Galle. Die Milz ist klein, fast schwarz. Die Nieren sind blass, ein wenig ödematos. In den Nierenepithelien und zwischen ihnen finden sich verschiedene grosse und kleine Schollen und Körnchen. Viele von ihnen haben sehr viel Aehnlichkeit mit Zerfallsproducten des Blutes (Fig. 6). Die Bowman'schen Kapseln enthalten zwar ausgeschiedenes Eiweiss, aber ohne Pigment (Fig. 2). Das Stäbchenepithel in den Harnkanälchen fehlt. In vielen Epithelien beobachtet man verschiedene Formen von Vacuolen. Geringe Infiltration von runden Elementen um die Malpighi'schen Kapseln herum. In der Harnblase findet sich hämoglobinurischer Harn vor.

#### Versuch No. 6.

Einem Hunde von  $10\frac{1}{2}$  kg Gewicht wurden den 5. und 6. Februar 0,6 resp. 0,4 g Pyrogallussäure ohne besonderen Erfolg eingespritzt. Den 7. Febr. wurde 1 g Pyrogallussäure subcutan eingespritzt.

8. Febr. Im Blute beobachtet man 3 Stadien der Blutzerstörung. Noch keine Schatten. Deutliche Albuminurie.

9. Febr. Die Albuminurie dauert fort. Gallenfarbstoff im Harne. Der Hund fühlt sich besser, frisst.

10. Febr. Um 12 Uhr Mittags wurde 1,2 g Pyrogallussäure eingespritzt. Um 4 Uhr beobachtet man den Anfang der Blutzerstörung (2 Stadien). Es hat sich ein Abscess an der Stelle des Injectionsstiches vom 7. Febr. gebildet.

12. Febr. Der Abscess wurde aufgeschnitten. Der Hund bleibt im Stalle ohne Beobachtung.

17. Febr. Die Wunde verheilt. Es wird 1,4 g Pyrogallussäure eingespritzt.

18. Febr. Im Blute beobachtet man alle Stadien der Blutzerstörung. Der Harn ist hämoglobinhaltig. Sediment charakteristisch; zwischen den gefärbten Harneylindern finden sich einige ungefärbte, fast hyaline.

19. Febr. Der Harn ist eiweisshaltig. Der Hund bleibt wieder im Stalle ohne Beobachtung.

24. Febr. Die Wunde ist geheilt. Der Hund fühlt sich ganz gut. Um 10 Uhr wurde wieder 1,4 g Pyrogallussäure eingespritzt. Nach einer Stunde ist das Blut sehr dunkel. Unter dem Mikroskop findet man 2 Stadien der Blutzerstörung.

25. Febr. Der Hund ist sehr schwach. Cornea reagirt sehr schwach auf Berührung. Bis 12 Uhr Mittags noch kein Urin. Um 4 Uhr Nachm. wurde der Hund todts gefunden. Wahrscheinlich hat der Hund vor dem Tode den charakteristischen schmutzigrothen oxyhämaglobinhaltigen dicken Harn gelassen.

*Obduction.* Die Scleren sind etwas bräunlich, das Herz ist von gelblichblasser Farbe. Die Musculatur des rechten Herzens stark fettig degenerirt. In der Gallenblase, dem Duodenum und weiter abwärts sehr viel Galle. Die Leber ist braun. In den Leberzellen finden sich viele bräunliche Körnchen, zum Theil wohl Zerfallsproducte des Blutes, zum Theil aber Gallenfarbstoff. Die Gallencapillaren zum Theil injicirt. Einige interlobuläre Gänge sind mit galligen Massen verstopft. Einige Leberzellen um die Vena centr. herum sind im Zustande der Coagulationsnekrose. In den interlobulären Räumen und zum Theil um die Vena centr. herum beobachtet man eine Infiltration von runden, ovalen und spindelförmigen Elementen. Die Nieren sind im Zustande wie man ihn gewöhnlich bei schwacher Hämaglobinurie findet. Ausserdem beobachtet man in der Papille sehr viele graue Streifen aus krystallinischen Salzen. Nach Zusatz von Schwefelsäure erweisen sich diese Salze als Kalksalze (Bildung von charakteristischen Krystallen von schwefelsaurem Kalk). In den Epithelien beobachtet man Vacuolenbildung. In der Harnblase findet sich hämoglobinurischer Harn mit einem charakteristischen schleimigen Sediment. Dieses Sediment, gut ausgewaschen, erweist sich nach den chemischen Reactionen als eine stickstoff-eisenhaltige Substanz. Keine Reaction auf Hämin.

## VI. Pathologisch-anatomische Veränderungen in den Nieren und in der Leber bei Toluylendiaminvergiftung.

Das Präparat von Toluylendiamin, welches ich jetzt von Kahlbaum aus Berlin bekommen habe, unterscheidet sich von demjenigen, welches ich in Breslau für meine Versuche\*) gebraucht hatte, dadurch dass die Krystalle fast weiss und nicht bräunlich sind, und dass sie sich bei Erwärmten in Wasser lösen, dabei eine neutrale, und keine alkalische Reaction geben.

\*) S. meine Arbeit: „über Icterus und Hämaglobinurie u. s. w.“.

Die Wirkung dieses Toluylendiamins ist verschieden, je nachdem wir es per os in Substanz, oder in Lösung subcutan geben. Im ersten Falle erhalten wir bei kleinen Hunden in mässigen Dosen (0,05 g auf 1 kg) nur Gelbsucht, und bei grösseren Dosen zuerst Gelbsucht und bald darauf Hämoglobinurie. Im zweiten Falle bekommen wir hauptsächlich Gelbsucht und nur selten Hämoglobinurie. Wenn wir jedoch die Lösung des Toluylendiamins vor der subcutanen Einspritzung sehr schwach aussäuern, so bekommen wir fast dieselbe Wirkung dieses Giftes wie die, welche auf die Anwendung desselben per os zu erfolgen pflegt. Aus diesen Thatsachen kann man schliessen, dass bei Einführung per os entweder die Säure des Magens die Wirkung des Toluylendiamins auf das Blut verstärkt oder Toluylendiamin selbst, nachdem es aus dem Magen und dem Darme aufgesaugt und direct in die Leber (wahrscheinlich in grösserer Quantität, als bei subcutaner Einspritzung) transportirt wurde, auf letzteres Organ sehr schädlich wirkt. Die Leber verliert nehmlich sehr bald nach dieser Vergiftung ihre Eigenschaft, das Hämoglobin und andere Zerfallsproducte des Blutes in Galle umzuwandeln. Infolge dessen gehen das gelöste Hämoglobin und andere Zerfallsproducte des Blutes in die Nieren über und geben Anlass zur Erzeugung von Hämoglobinurie.

Bei der chronischen Vergiftung mit Toluylendiamin, z. B. bei viermaliger Einführung desselben innerhalb  $2\frac{1}{2}$  Wochen (s. den Vers. No. 9), bei welcher ein starker Icterus fast constant gewesen war, constatirten wir sehr starke anatomische Veränderungen in der Leber. Die Leberzellen, besonders im Centrum der Läppchen, waren zum Theil sehr stark fettig degenerirt, zum Theil waren sie mit Gallenfarbstoff oder mit Zerfallproducten des Blutes überfüllt und in Folge dessen nekrotisirt. Die entsprechenden Abbildungen der Fettdegeneration der Leberzellen und der verschiedenen Stadien der Coagulationsnekrose der Leberzellen wird der Leser in meinem oben erwähnten Artikel finden (Fig. 8 und 11). Um die Vena cent. und subl. herum beobachteten wir zuweilen sehr starke Infiltration mit runden Elementen. Solche Vermehrung der Kerne von verschiedener Form, runder, ovaler, spindelförmiger u. s. w. konnten wir ganz deutlich auch in den interlobulären Zwischenräumen nachweisen (Fig. 3).

Die entzündlichen Veränderungen in den Nieren erscheinen noch deutlicher als bei Pyrogallussäurevergiftung. Innerhalb der Malpighi'schen Kapseln kann man zuweilen ausser abgestossenen Glomerulus-Epithelien eine deutliche Vermehrung von Kapsel-epithelien bemerken. Einige Glomeruli erscheinen wie geschrumpft und zuweilen kann man Infiltration mit runden, ovalen und spindelförmigen Elementen um die Kapsel herum nachweisen (Fig. 4).

#### Versuch No. 7.

Einem Hunde von 5500 g Gewicht wird am 30. Januar um 9 Uhr Vorm. 0,6 g der neutralen Toluylendiaminlösung subcutan injicirt. Nach der Einspritzung ist der Hund zuerst sehr unruhig, später schläft er ein. Um 4 Uhr Nachm. findet man im Blute deutliche Abschnürung und Formirung des durchsichtigen Halbmondes an den rothen Blutkörperchen. Um 6 Uhr liegt der Hund gekrümmkt, zittert wie im Schüttelfrost.

31. Jan. Früh um  $6\frac{1}{2}$  Uhr war der Hund schon todt.

**Obduction.** Zwei Proben von dem dunkelrothen Blute aus der Vena jug. zeigten alle Stadien der Zerstörung: sehr viele Schatten. Unter dem Mikroskop beobachtet man zuweilen gefärbte Körnchen, beim Umdrehen der Schraube aber bemerkt man, dass diese Körnchen den Schatten anhaften. Im Duodenum etwas brauner Schleim. In Pleura und Pericardium ein wenig röthliche Flüssigkeit. Die Milz ist schwarz, leicht vergrössert. Das Herz ist mit Blut überfüllt. In den Leberzellen findet man sehr viele gefärbte Körner von verschiedener Form und Grösse, welche gewöhnlich die Mitte der Zelle einnehmen und in der Richtung der Leberzellenreihen sich ausbreiten. Ausser diesen gefärbten Körnern findet man auch ungefärbte Fetttröpfchen.

Die Nieren sind ganz bunt mit vorherrschend braunrotem Farbenton. Innerhalb der Harnkanälchen kleinste Fetttröpfchen. In den Epithelien Vacuolen. Die Stäbchenepithelien sind zuweilen gut erhalten. In den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen und zwischen ihnen sehr scharf begrenzte bräunliche Körnchen von verschiedener Form, zuweilen sehr ähnlich den veränderten Blutkörperchen (Fig. 7). In den Bowman'schen Kapseln keine Ablagerung solcher Körnchen. Im Harnsediment viele kleine Fetttröpfchen und nur einige gefärbte Körnchen. Der Harn selbst etwas trübe.

#### Versuch No. 8.

Einem Hunde von  $7\frac{1}{2}$  kg Gewicht wird am 23. Januar 1883 um 5 Uhr Nachm. 0,35 g Toluylendiamin in Form einer schwach (mit Essigsäure) angesäuerten Lösung eingespritzt.

Den 24. Jan. Mittags sind die Scleren und die Haut des Hundes icterisch gefärbt. Im Blute sind zwei Stadien der Blutzerstörung zu beobachten. Keine Schatten. Der Hund frisst, befindet sich verhältnissmässig gut.

25. Jan. Der Nachturin ist dunkelgrün, wie eine schmutzige Lösung von Biliverdin. Deutliche Reaction auf Gallenfarbstoff. Mit Salpetersäure erhält man einen schmutzig gefärbten Niederschlag. Mittags findet man im Blute fast dasselbe wie gestern. Der Harn ist braungelb, wie eine gesättigte Lösung von Bilirubin. 10mal verdünnt giebt er die schönste Reaction auf Gallenfarbstoff. Deutliche Reaction auf Eiweiss, sowohl mit Salpetersäure wie auch beim Erhitzen.

26. Jan. Der Harn ist stark icterisch; beim Erwärmen giebt er schwache Trübung, beim Zusatz von Salpetersäure wird der Niederschlag viel beträchtlicher, aber bei späterem Zusatze von Alkohol\*) verschwindet diese Trübung theilweise, beim Stehen der Flüssigkeit jedoch bildet sich am Boden des Reagensglases ein Niederschlag. Fast dasselbe bekommt man, wenn man anstatt der Salpetersäure Essigsäure anwendet. Der Hund ist in sehr gutem Zustande aber stark icterisch.

29. Jan. Der Hund ist noch gelb. Im Blute keine Veränderungen. Um 11 Uhr 0,5 g einer neutralen Lösung von Toluylendiamin unter die Haut injicirt. Der Hund wiegt 6550 g.

Den 30. Jan. ist der Hund sehr stark icterisch, schlaf't viel. Im Blute zwei Stadien der Zerstörung. Unter dem Mikroskop kann man beobachten wie aus den rothen Blutzellen die Hämoglobinkristalle sich bilden. Zuerst formirt sich im rothen Blutkörperchen ein Stäbchen, dann wird es immer breiter. Das Körperchen selbst verschwindet allmählich und anstatt desselben bleibt ein prismatischer schwach braungelber Hämoglobinkrystall zurück. Der Harn ist sehr stark gallenfarbstoffhaltig und sehr deutlich eiweishaltig.

31. Jan. Der Hund schlaf't immerfort.

1. Februar. Der Hund wurde im Käfig todt gefunden. Das Blut aus dem Herzen zeigt starke Veränderungen, aber keine deutlichen Schatten. Das Herz ist mit Gerinnseln überfüllt. Die Muskeln vom rechten Herzen enthalten einige wenige Fettropfen. Die Leber ist von brauner Farbe. Die Gallencapillaren sind injicirt. Die Leberzellen im Centrum der Läppchen sind fettig degenerirt. In den Zwischenräumen findet man gelbe Flecken. Die Nieren bieten ein sehr buntes Aussehen, besonders auf der Schnittfläche dar. Einige Harnkanälchen sind mit Bilirubinmassen angefüllt. Das in den Malpighi'schen Kapseln ausgeschiedene Eiweiss ist von Gallenfarbstoff gelb gefärbt (Fig. 8). Im Duodenum keine Galle. Fäces im Colon schwach gefärbt. In der Gallenblase und den Gallengängen viel Galle. Bei einem mässigen Druck auf die Gallenblase fliesst ein Tropfen dicker schwarzer

\*) Wenn der Harn sehr icterisch ist, so ist das Vorhandensein des Niederschlags beim Zusatz von Salpetersäure kein Beweis für den Eiweissgehalt des Harns, da die Säure die Gallensäuren aus der Lösung niederschlägt. Zum Zweck der Unterscheidung der Gallensäuren von Eiweiss haben wir Alkohol zugesetzt, welcher, wie bekannt, die Gallensäuren löst.

Galle aus der Papilla duodenalis heraus. Das Sediment im Harne besteht aus verschiedenen gelbgefärbten Tropfen, zuweilen in Form von Harcylindern, aus hyalinen Harcylindern und aus gelbgefärbten, den weissen Blutzellen durchaus ähnlichen Gebilden. Ausserdem finden sich verschiedene Arten gefärbter Nierenepithelien von wechselnder Grösse.

#### Versuch No. 9.

Hund 7 kg Gewicht. Am 19. Februar um 2 Uhr Nachm. wird 0,45 g einer neutralen, etwas erwärmteten Lösung des Toluylendiamins eingespritzt.

20. Febr. Um 9 Uhr Vorm., also 19 Stunden nach der Einspritzung, sind im Blute schwache aber deutliche Veränderungen zu erkennen. (2 Stadien der Blutzerstörung.) Keine Schatten. Noch kein Icterus.

2 Uhr Nachm. sehr schwache Gelbsucht. 5 Uhr Nachm. ist der Icterus stärker geworden. Während dieser Zeit hat der Hund keinen Harn gelassen.

21. Febr. Der Nachtharn ist dunkelbraungelb, eiweisshaltig. Deutliche Reaction auf Gallenfarbstoff. Die Gelbsucht der Scleren und der Haut ist sehr stark. Der Hund hat nach der Nahrungsaufnahme ein wenig erbrochen. Der Abendharn ist stark icterisch.

22. Febr. Der icterische Harn wird beim Erwärmen trübe. Beim Zusatze von Essigsäure tritt diese Trübung stärker hervor. Mit Salpetersäure giebt der Harn ebenfalls eine schwache Trübung. Beim Erwärmen und Schütteln bekommt man zuerst eine grüne Färbung, dann Himbeerfarbe.

23. Febr. Die Färbung der Scleren ist schwächer. Der Hund befindet sich gut, frisst Fleisch. Der Harn ist stark gallenfarbstoffhaltig und eiweisshaltig. Die Ausleerungen sind braungelb gefärbt, wechseln aber mit grauen Massen ab.

24. Jan. Um 10 Uhr Vorm. wurde 0,5 g Toluylendiamin eingespritzt. Vom 25. bis zum 27. Jan. war der Hund sehr icterisch.

28. Jan. Die Färbung der Scleren ist gering. Um 3 Uhr Nachm. wurde wieder 0,5 g Toluylendiamin subcutan eingeführt.

1. März. Um 9 Uhr Vorm. sind im Blute deutliche Erscheinungen der Blutzerstörung zu beobachten. Man findet schon einige Schatten. Die Scleren sind stärker braungelb gefärbt. Der Harn ist charakteristisch. Im Sedimente findet man Phosphate, Gallenfarbstofftropfen und aus denselben bestehende Harcylinder. Der Hund fühlt sich schlecht, frisst nicht.

Vom 2.—5. März ist der Hund stark icterisch.

5. März. Schwache Gelbfärbung der Scleren. Der Harn deutlich gallenfarbstoff- und eiweisshaltig. Um 9 Uhr Vorm. wurde 0,55 Toluylendiamin eingespritzt.

6. März. Der Hund wurde im Käfig todts gefunden. Das Herz ist klein, leer. Geringe Fettdegeneration des Herzfleisches. Die Lungen stark ödematos. Beiderseitiger Hydrothorax. Die Transsudatflüssigkeit ist braungelb gefärbt. Die Leber ist von brauner Farbe. Die Läppchen sind deutlich sichtbar. Röthliche Flecken sind gleichmässig an der Oberfläche der Leber zerstreut. Um die Vena centr. und subl. herum findet man sehr viele grosse

braune und braungelbe Körner und Conglomerate derselben. Die centralen Leberzellen sind zum Theil fettig degenerirt, zum Theil nekrotisirt. Zwischen diesen veränderten Leberzellen und Pigmentkörnern schwache aber deutlich ausgesprochene Infiltration von runden und spindelförmigen Elementen. Dieselben Erscheinungen der Infiltration durch geformte Elemente, sowie eine geringe Wucherung des Bindegewebes findet man in den Interlobulärräumen (Fig. 3). Die Nieren sind braun. In der Rinde bemerkt man einige dunkle Streifen, welche von der Peripherie zum Centrum gehen. Die Pyramiden sind hyperämisch. Was die Ausscheidung des Gallenfarbstoffs anbelangt, so findet man hier fast dasselbe wie in Versuch No. 8. In den Papillen findet man Cylinder aus Kalksalzen bestehend. Der Harn ist dunkelroth, giebt aber keine sichere Streifen von Oxyhämoglobin. Die Beschreibung der interstitiellen Veränderungen in den Nieren findet sich oben im Text (Fig. 4).

#### Versuch No. 10.

Hund, 4900 g. Am 7. März um 3 Uhr Nachm. wird 0,35 g von schwach angesäuertem Toluylendiamin unter die Haut eingespritzt.

8. März. Um 9 Uhr findet man im Blute alle Stadien der Zerstörung. An den Scleren fast kein Icterus. Abends ist der Hund schwach icterisch. Kein Harn.

9. März. Starke Gelbfärbung der Scleren und der Haut. Der schwarzbraune Harn zeigt sehr starke Gmelin'sche Reaction. Im Sedimente charakteristische gelbe Körner und Kugeln und Tripelphosphatkristalle.

10. März. Der schwarzrothe Harn ist gleichzeitig oxyhämoglobin- und gallenfarbstoffhaltig. Das Eiweiss und Hämoglobin wurden durch Erwärmen und Zusatz von schwacher Essigsäure niedergefällt. Das Filtrat wurde auf Gallenfarbstoff geprüft.

11. März. Der schwarzrothe Harn enthält sehr viel Oxyhämoglobin. Das Sediment ist durchaus charakteristisch, sowohl für die Hämoglobinurie wie auch für Gelbsucht.

12. März. Der Hund wird todt im Käfig gefunden.

*Obduction.* Die Erscheinungen der Gelbsucht sehr stark ausgeprägt. Im Duodenum Schleim, keine Galle, im Darme die Ausleerungen grau gefärbt. Im Duct. choled. und cyst. findet sich fast keine Galle, oder nur schleimige schwach gelb gefärbte Propfen. In der Gallenblase findet sich schwarze dicke schleimige Flüssigkeit. Unter dem Mikroskop zeigt dieselbe Bilirubinkristalle, braune Körner und Detritus. Die Leber ist von braungelber Farbe. Die Gallencapillaren sind fast in der ganzen Ausdehnung des Läppchens injicirt. Die Nieren sind sehr charakteristisch. Von der Peripherie bis zum Centrum gehen viele, schwarze, braune, gelbe Streifen. Die Kapsel ist sehr stark gespannt, von bräunlicher Farbe. Bei der mikroskopischen Untersuchung findet man verschiedene pigmentirte Cylinder innerhalb der gewundenen und graden Harnkanälchen. Die erste Art — Hämoglobin- oder Methämoglobin cylinder — sind gewöhnlich roth oder

braunroth und bestehen aus einer compacten Masse. Die zweite Art — Gallenfarbstoffcylinder — sind gelb resp. grün und bestehen entweder aus einer compacten eiweisshaltigen Masse oder aus verschiedenen Körnern und Tropfen. Die dritte Art — Harncylinder aus den Zerfallsproducten des Blutes — sind braunroth oder gelblich, bestehen meistens aus kleinen Körnern oder aus Tropfen. Diese verschiedenen Harncylinder kann man auf Fig. 9 und 11 sehen. In der Harnblase findet sich ein grosses, schwarzes wallnussgrosses Concrement. Dieses Concrement ist spröde, besteht aus charakteristischen hämoglobinurischen Körnern und Tropfen.

Dass in allen diesen mit Icterus oder Hämoglobinurie verbundenen Vergiftungen die interstitiellen Veränderungen in den Nieren und in der Leber immer neben dem Absterben der Parenchymzellen vorkommen, das kann man nicht nur auf Grund der beschriebenen pathologisch-anatomischen Veränderungen an den Nierenepithelien schliessen, besonders der Erscheinung der Coagulationsnecrose und der Verkalkung an denselben, sondern auch auf Grund der von uns gefundenen Erscheinungen von Regeneration der gewundenen Harnkanälchen, besonders bei chronischer Pyrogallus- und Toluylendiaminvergiftung. Etwas ausführlicher werde ich über diese Frage weiter unten berichten.

## VII. Details über Hämoglobinurie und hämohepatogenen Icterus.

Die Intoxicationsversuche mittelst Glycerin, Toluylendiamin und Pyrogallussäure gaben uns die Möglichkeit einige Beobachtungen über Hämoglobinurieerscheinungen und hämohepatogenen Icterus zu machen, wobei wir solche Resultate erhielten, welche von denjenigen der früheren Autoren ziemlich verschieden sind.

Es ist bekannt, dass man in den Fällen von Hämoglobinurie, welche experimentell bei den Thieren hervorgerufen oder zuweilen beim Menschen beobachtet wurden, im Harne gelöstes Hämoglobin und Methhämoglobin findet, dass im Harnsedimente besondere Hämoglobintropfen und Hämoglobincylinder beobachtet werden und dass man im Nierenparenchym Pigmentcylinder und überhaupt die Ausscheidung von Blutfarbstoff bemerkt. In welchem Zusammenhange alle diese Erscheinungen untereinander stehen, wie diese Hämoglobintropfen im Harne sich bilden, wie die Hämoglobincylinder entstehen und woraus sie bestehen, ob Hämoglobin und Gallenfarbstoff nur in den Harnkanälchen oder

auch in den Bowman'schen Kapseln ausgeschieden wird oder nicht, ob es in dieser Beziehung zwischen dem gelösten Hämoglobin und den ungelösten Zerfallsproducten des Blutes einen Unterschied giebt, weshalb man endlich in einigen Hämoglobinuriefällen im Sedimente keine und in anderen sehr viele Hämoglobintröpfchen findet u. s. w. — alle diese Fragen sind noch nicht aufgeklärt worden.

Auf Grund unserer zahlreichen Untersuchungen gelangten wir zu folgenden ziemlich positiven Resultaten. Vor allem wollen wir die Thatsache entschieden constatiren, dass man in einigen Vergiftungsfällen mit Toluylendiamin oder Pyrogallussäure (wenn die Dose nicht gross und sehr rasch in's Blut eingetreten war) im Blute bestimmte Kennzeichen seiner Zerstörung finden kann wie: Blasswerden der Blutkörperchen, Veränderung ihrer normalen Form, Abschnürung von Körnchen, Auftreten dieser abnormalen Körnchen in Plasma und zuweilen sogar von wirklichen „Schatten“, ohne dass man das gelöste Hämoglobin oder Methhämoglobin im Harne nachweisen kann. Bei den Thieren erscheint gewöhnlich Hämoglobinämie, Polycholie, schwache oder starke Gelbsucht; im Harne beobachtet man Eiweiss und im sehr spärlichen Harnsedimente mitten unter den Tripelphosphatkristallen gehäufte gelbe Körnchen, ähnlich denen, die man im Blute und zuweilen in den Blutcapillaren der Leber findet. Zuweilen aber kann man sogar im Harnsedimente die erwähnten charakteristischen Tropfen sehen, ohne dass im Harne selbst das gelöste Hämoglobin anwesend war. Wir bekommen also in diesen Fällen durch die Vergiftungsagentien hervorgerufene Zerstörung des Blutes, wir finden die Producte derselben in den verschiedenen Körpergeweben, beobachten die Ausscheidung dieser Producte im Harne und doch ist noch keine Hämoglobinurie vorhanden. Wir dürfen nehmlich nicht ohne weiteres die schon erwähnten Körnchen und Tropfen im Harne, wenn wir sie nach ihren mikrochemischen Reactionen beurtheilen, für Hämoglobin halten. Die wirkliche Hämoglobinurie tritt gewöhnlich entweder etwas später oder bei grösserer Dose des Vergiftungsstoffes ein.

Wenn das Hämoglobin (wie bekannt, eine sehr leicht filtrable Substanz) nicht im Harne gefunden wird, so muss man

daraus schliessen, dass das gelöste Hämoglobin auch im Blute nicht gleich erscheint, oder dass dasselbe nur in kleinen Quantitäten, welche in anderen Organen und Geweben z. B. in der Leber verbraucht werden, in's Blutplasma übergeht. Solche Fälle der Hämoglobinurie, wo das gelöste Hämoglobin ohne die erwähnten Körnchen und Tropfen im Harne ausgeschieden wurde, haben wir nur zuweilen bei Glycerinvergiftung beobachten können. Beim Durchsehen einiger Hämoglobinuriefälle bei Menschen haben wir aber solche gefunden, wo gar kein Harnsediment erwähnt wird. Vielleicht haben wir hier mit zweien verschiedenen Arten der Hämoglobinurie zu thun: bei der einen findet man im Harne nur das gelöste Hämoglobin und im Blute entweder die veränderten rothen Blutkörperchen oder nur die verblasssten. Zu der zweiten Art der Hämoglobinurie würden diejenigen Fälle gehören, wo man im Harne zusammen mit dem gelösten Hämoglobin auch gelbliche Körnchen, Tropfen, Nierencylinder entweder aus Körnchen oder aus Tropfen beobachten kann. In diesem Falle muss man nach unserer Meinung im Blute deutliche Veränderungen, wie die Abschnürung von Körnchen, Schatten u. s. w. zu sehen erwarten. So deutliche Veränderungen des Blutes hat freilich bei Menschen, welche an Hämoglobinurie gelitten hatten, Niemand beobachten können, ausser Ehrlich<sup>10</sup> und Boas,<sup>13</sup> welche zu diesem Zweck mehr oder minder unnormale Bedingungen schufen (Anlegen einer Ligatur um einen Finger und Untersuchung des gestauten Blutes).

Was den thatsächlichen Zusammenhang aller dieser Erscheinungen betrifft, so schien uns folgender Gedankengang plausibel: Der Blutfarbstoff an den rothen Blutkörperchen in Form der bräunlichgelben Körnchen, in das Plasma sich abschnürend, besteht eigentlich aus keinem reinen Hämoglobin, sondern aus einer besonderen Umwandlung desselben. Wenn diese Körnchen bald nach verschiedenen Organen und Geweben gebracht und dort zu anderen Zwecken, z. B. in der Leber als Material zur Bildung der Galle benutzt, oder durch die Nieren ausgeschieden werden, so erscheint weder im Harne noch in dem Blutplasma gelöstes Hämoglobin. Nur in dem Falle, dass diese Körnchen zu lange im Blute sich befinden und von verschiedenen Organen nicht verbraucht oder nicht ausgeschieden wurden, oder aber

wenn sie, wegen der grossen Giftdose, zu zahlreich waren, nur dann verlieren sie, wie es scheint, ihren Farbstoff, welcher gelöst, in das Blutplasma und bei einer gewissen Anhäufung in denselben von hier aus in den Harn übergeht.

Die bräunlichen Körnchen findet man bald nachdem sie im Blute aufgetreten sind, im Harne wieder, und wenn sie in letzteren zahlreich sind, so können wir dieselben bei der Obduktion auf Schnitten aus frischen Nieren in den Epithelien der Tubuli contorti, in den Lumina dieser Kanälchen, auch in den Sammelröhren, wo sie gewöhnlich zusammengeklebt in Form von langen Cylindern erscheinen, finden. Solche, nur nicht so scharfe, Bilder kann man in den Nieren auch in dem Falle beobachten, wenn im Harn kein gelöstes Hämoglobin vorhanden ist. Wenn der Prozess noch fort dauert, so fliessen diese Körnchen in den Harnkanälen zusammen und bilden grosse Tropfen, welche ihrerseits wiederum zusammenfliessen. Zuweilen kann man ganz gut sehen, dass solche Cylinder im Lumen des Harnkanälchens in der Rinde, wo sie zunächst sich bilden, aus sehr kleinen gelblichen Körnchen bestehen. Je mehr sich das Harnkanälchen den Pyramiden nähert, desto grösser werden die Körnchen, es entstehen Tropfen, wobei der untere Theil eines solchen Cylinder von dunkelgelber oder dunkelbrauner Farbe ist. Diesen Vorgang des Zusammenfliessens der Körnchen zu Tropfen und Kugeln und dieser Kugeln wiederum miteinander kann man noch besser im Harne, besonders während des Stehens desselben beobachten, sicher kann man gleichzeitig auch Bruchstücke dieser oben beschriebenen Cylinder, welche hier nie sehr lang sind, finden.

Dieselbe Erscheinung des Zusammenfliessens der braungelblichen Körnchen zu Tropfen und Kugeln, beobachtet man auch im Blute, welches einer Arterie oder Vene des mit Toluylendiamin oder Pyrogallussäure vergifteten Thieres entnommen wurde und einige Stunden stehen gelassen war. Dasselbe kann man auch experimentell ausserhalb des Organismus zu Stande bringen, wenn man das Blut von einem gesunden Thiere nimmt, und denselben eine gewisse Quantität von Toluylendiamin oder Pyrogallussäure zusetzt. In diesem Falle können wir Schritt für Schritt den Prozess der Blutzerstörung verfolgen und die

Formirung von Körnern, Tropfen und Kugeln beobachteten. Bot das Thier Gelbsucht und Hämoglobinurie gleichzeitig oder nur hämohepatogene Gelbsucht dar, so werden diese Körnchen, Tropfen und Kugeln gelblich resp. grünlich gefärbt, wobei sie keine deutliche Gmelin'sche Reaction, sondern nur eine Andeutung derselben geben. Die Regenbogenfarben erscheinen langsam und undeutlich und einige derselben fehlen sogar. Oester sind violette, grünliche und gelbliche Farben zu erkennen. Nach einiger Zeit entfärben sich alle diese amorphen Massen und zuletzt beobachtet man unter dem Mikroskop nur gleichsam Schatten derselben. Es verschwindet aber alles nicht spurlos, wie dies zu erwarten wäre, wenn jene Tropfen und Kügelchen nur aus Gallenfarbstoff beständen. Zuweilen aber, wenn die Gelbsucht beim Thiere scharf ausgeprägt war, beobachteten wir in den Nieren derselben, an frischen oder conservirten Präparaten zahlreiche Nierencylinder aus Körnchen oder Tropfen bestehend und gelblich gefärbt mit ganz sicherer Gmelin'scher Reaction.

Ob die früher erwähnten Nierencylinder nur aus den angehäuften Körnchen und zusammengeflossenen Tropfen bestehen, oder durch einen besonderen Eiweissstoff, welcher durch die in ihrer Ernährung gestörten Nierenepithelien ausgeschieden wird, zusammengeklebt sind, wie es einige Autoren behaupten, diese Frage konnten wir bis jetzt nicht entscheiden.

Ausser diesen allgemeinen Beobachtungen über Hämoglobinurie und hämohepatogenen Icterus haben wir noch einige Erfahrungen über die chemische Natur der bei starkem hämohepatogenen Icterus und bei Hämoglobinurie durch die Nieren ausgeschiedenen Substanzen und auch über den Ort der Ausscheidung dieser unnormalen, gelösten oder ungelösten Beimischungen des Blutes gemacht.

Dabei haben wir folgendes gefunden:

1) Das Sediment, welches im hämoglobinurischen Harne in Form der Körner und Tropfen erscheint, ist nach seiner chemischen Natur wahrscheinlich kein wahres Hämoglobin oder Hämatin, da erstens dieses Sediment im Wasser unlöslich ist und, gut ausgewaschen, keine Absorptionsstreifen im Spectroskop giebt; zweitens es uns bisher nicht gelungen ist, aus diesem

Sediment-Krystalle von Hämin\*) zu bekommen, und drittens die Lösung dieses Sediments in Essigsäure und Kalilauge auch keine Absorptionsstreifen giebt. Jedenfalls ist diese Substanz eiweiss- und eisenhaltig, wie das die Reactionen mit starker Salpeter-säure und Ferrocyanikalium zeigen\*\*).

2) Das gelöste Hämoglobin resp. Methhämoglobin geht durch die Glomeruli in der Form von röthlich resp. bräunlich gefärbter Eiweisslösung. Hiervon kann man sich leicht durch die Kochmethode überzeugen.

Solche Ausscheidung des Hämoglobins oder des Eiweisses durch die Malpighi'schen Knäuel müssen wir als eine, wenn auch vorübergehende pathologische Erscheinung betrachten. Das materielle Substrat dieses Prozesses besteht entweder in einer Störung der Blutcirculation in den Nieren (s. Grützner)<sup>52</sup> besonders in Stauung des Blutes, oder in einer Veränderung der normalen Zusammensetzung des Blutes, durch welche der anatomische Bau und die physiologische Function der Epithelien der Malpighi'schen Knäuel sehr stark leidet, oder endlich in stärkeren pathologischen Veränderungen dieser Epithelien, nehmlich in Trübung und Quellung derselben, Fettdegeneration, Ablösen

\*) Aus einem getrockneten Tropfen vom hämoglobinhalftigen Harn, d. h. solchem, in welchem Hämoglobin in Lösung sich befand, konnten wir constant und ganz leicht Krystalle von Hämin bekommen.

\*\*) Eine Probe von diesem charakteristischen hämoglobinurischen Sediment nach Pyrogallussäurevergiftung, gut ausgewaschen, wurde conservirt und später im Münchener klinischen Institut von Prof. v. Ziemssen mit Hülfe eines sehr schönen Spectroskops (nach Kirchhof und Bunsen) untersucht. Dieser Apparat wurde von Dr. Benzur zu quantitativen Bestimmungen von Hämoglobin nach der Vierordt'schen Methode passend eingerichtet. Der erwähnte Niederschlag wurde im schwefelsäurehaltigen Alkohol gelöst, wobei wir eine dunkelgrüne Lösung erhielten, welche uns in zwei Bestimmungen folgende Streifen im Spectroskop ergab: Einen deutlichen Streifen im Roth zwischen 75 und 81 der Scala oder innerhalb a 1—80 B der Fraunhofer'schen Linien. Ein anderer schwacher Streifen lag bei 110 der Scala und innerhalb D 50—70 E der Fraunhofer'schen Linien. Die braunrothe alkalische Lösung von diesem Niederschlag ergab uns einen deutlichen Streifen zwischen 106 und 110 der Scala und innerhalb D 40—50 E der Fraunhofer'schen Linien. Diese Streifen verschwanden beim Stehen der Lösung an der Luft.

derselben u. s. w. In einzelnen Fällen glauben wir ein Ablösen der ganzen Epithelialauskleidung eines Knäuels beobachtet zu haben. Da wir solche materielle Veränderungen in den Epithelen der Malpighi'schen Knäuel kennen, so wird es uns nicht schwer fallen, die im Leben beobachteten Erscheinungen der Albuminurie und Hämoglobinurie zu erklären.

Wenn die abnormen Bedingungen der Blutcirculation aufgehört haben, und das Blut wieder normal geworden ist, werden die erkrankten Epithelen der Malpighi'schen Knäuel wieder bald hergestellt, die abgefallenen Zellen werden regenerirt und auf diese Weise kann die Thätigkeit der Nieren vollständig zur Norm zurückkehren, was ich denn auch in Wirklichkeit sogar nach wiederholten jedoch nicht starken Hämoglobinurien beobachtet habe (z. B. beim Menschen in Fällen paroxysmaler Hämoglobinurie oder an Hunden nach Glycerinvergiftung).

3) Die Formelemente des Zerfalles von rothen Blatkörperchen gehen in den Harn in Form von bräunlich gefärbten Körnchen ausschliesslich durch die Epithelen der gewundenen Harnkanälchen.

Innerhalb der Bowman'schen Kapseln haben wir niemals diese Elemente gesehen. Ueberhaupt kann ich sagen, dass noch Niemand uns klar dargethan hat, dass verschiedene Formelemente des Blutes, wie auch verschiedene andere im Blut suspendirte Partikelchen, wie z. B. die Fetttropfen (Schachowa<sup>53</sup>, Wiener<sup>54</sup>, Bergmann<sup>55</sup>, Maas<sup>56</sup>, Rütimeyer<sup>57</sup>), Milchkügelchen (Rütimeyer<sup>57</sup>), Zinnobertheilchen (Rütimeyer<sup>67</sup>), Pilzsporen (Grawitz<sup>58</sup>) etc. aus den Gefässen der Knäuel in die Kapseln übergehen können. Wenn eine solche Erscheinung beobachtet wurde, so ist sie leicht durch Embolie dieser Gefässe und durch Berstung derselben, folglich durch mechanische aber nicht durch physiologische Ursachen zu erklären.

4) In gelöstem und sehr verdünntem Zustande wird der Gallenfarbstoff durch die Glomeruli ausgeschieden. Die Ausscheidungen von Eiweiss in den Kapseln sind in solchen Fällen an frischen Präparaten gelb und an in 5 pCt. Kali bichr. conser-virten grün gefärbt (Fig. 8 aus dem Vers. No. 8).

5) Ausser dieser Form der Ausscheidung des Gallenfarbstoffs durch die Glomeruli beobachtet man, und zwar noch öfter, eine

solche durch die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen in Form von gelb resp. grün gefärbten Körnchen. Eine solche Art der Ausscheidung des Gallenfarbstoffs wurde schon früher von Möbius<sup>59</sup> beschrieben.

6) Bei starkem hämohepatogenen Icterus findet man in den Nieren innerhalb des Lumens der verschiedenen Abtheilungen der Harnkanälchen ganz solche aus Körnern und Tropfen bestehende Cylinder, wie bei der Hämoglobinurie, nur sind sie nicht rothbraun oder bräunlich, sondern an frischen Präparaten sehr scharf gelb und an solchen, welche in Müll. Fl. oder in Kali biehr. conservirt waren, grün, dunkelgrün oder fast schwarz gefärbt. Solche Gallenfarbstoffcylinder und andere hyaline und körnige nicht gefärbte Cylinder kann man auch im Harnsedimente nachweisen. Das Auftreten hyaliner, zuweilen gelb gefärbter Harnylinder beim Icterus hat zuerst Prof. Nothnagel<sup>60</sup> beschrieben. In prognostischer Beziehung haben diese Cylinder keinen grossen Werth, da sie allmählich verschwinden, und die Thätigkeit der Nieren nach dem Verschwinden der Gelbsucht wieder zur Norm zurückkehren kann.

7) In den Fällen von hämohepatogenem Icterus, welche mit Hämoglobinurie verbunden ist, findet man in den Nieren drei erlei Arten von pigmentirten Cylinder. Die zwei ersten sind Gallenfarbstoff- und Hämoglobincylinder. Sie unterscheiden sich von einander durch ihre Farbe und die verschiedene Art der Auskristallisirung: Hämoglobin- und Bilirubinkristalle. Wir geben hier eine Abbildung (Fig. 12) der Hämoglobinkristalle aus den Nieren von Vers. No. 1. Wir sehen hier hauptsächlich rhombische Tafeln und Prismen. Bilirubin ist meistens amorph ausgeschieden, jedoch findet man fast überall einzelne zerstreute Bilirubinkristalle. Gewöhnlich sind sie von einem hellen Raum umgeben (Fig. 10 aus dem Vers. No. 8).

Die dritte Art der pigmentirten Harnylinder besteht aus den schon erwähnten und sehr frühzeitig im Harnsedimente erscheinenden Zerfallsproducten des Blutes. Sie sind gewöhnlich braungelb nicht roth gefärbt und kommen nicht in krystallini-form vor (Fig. 11 a a. b.)

Alle diese von uns erhaltenen Resultate können sehr gut auf Grund der Bowman'schen Theorie der Harnfunction erklärt werden. Dank der gründlichen Untersuchungen von Professor Heidenhain<sup>61</sup> kennen wir jetzt die wichtige Rolle, welche nicht nur die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen, sondern auch die Epithelien der Membran der Gefässknäuel bei der Harnsecretion spielen. Wenn diese Epithelien krank werden, wenn sie verschiedene pathologisch-anatomische Veränderungen zeigen, so finden wir im Leben verschiedene Störungen der Harnsecretion. Jedoch sind diese Störungen gewöhnlich vorübergehend. Nur in dem Falle, dass zu diesen gewöhnlich degenerativen Erscheinungen an Nierenepithelien interstitielle Veränderungen hinzutreten, nur dann können wir erwarten constante Störungen in der Nierensecretion zu beobachten.

### VIII. Transfusion von erwärmtem Blute und Schluss.

Wenn wir jetzt unsere Aufmerksamkeit ausschliesslich auf die pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Nieren und in der Leber bei diesen verschiedenen mit Icterus oder mit Hämoglobinurie verbundenen Vergiftungen richten, so bemerken wir sogleich, dass diese Veränderungen verschieden sind, je nach der Art der Zerstörung des Blutes durch das giftige Agens, und je nach der Art der giftigen Substanz selbst. Da sich bei einigen dieser Vergiftungen nicht nur gelöstes Hämoglobin und Formelemente des Zerfalls der rothen Blutkörperchen ausscheiden, sondern auch die Bestandtheile der Galle und die giftigen Substanzen selbst, oder deren Umwandlungsproducte, so konnten wir nicht ganz sicher sagen, welcher oder welche von diesen abnormen Bestandtheilen des Harnes schädlich auf die Nieren und die Leber wirken. In Folge dessen beschlossen wir eine neue Reihe der Versuche zu unternehmen, in welcher Hämoglobinurie nicht durch chemische, sondern durch physikalische Agentien, nehmlich durch die Wärme hervorgerufen wurde.

Aus den interessanten Untersuchungen von Max Schulze<sup>62</sup> ist es bekannt, dass das Blut beim Erwärmten auf mehr als 52°C. verschiedene Erscheinungen der Zerstörung zeigt, nehmlich Abschnürung von Körnchen an rothen Blutkörperchen, Auflösung der letzteren u. s. w. Bei unseren Controlversuchen haben wir

bemerkt, dass, wenn man das defibrinierte Blut bis 53° C. erwärmt, man in demselben folgende Veränderungen findet. Der grösste Theil der rothen Blutkörperchen ist gequollen, kugelig. An vielen rothen Blutkörperchen kann man die Abschüttung von kleinsten kugeligen gefärbten Körnchen beobachten und nur einige Blutkörperchen sind ganz entfärbt (Schatten). Zwischen diesen eben beschriebenen Bestandtheilen schwimmen im Serum noch gefärbte kugelige Körnchen von verschiedener Grösse. Beim Erwärmen des Blutes bis 56—57° C. findet man in dem letzten hauptsächlich gelöstes Hämoglobin im Serum, massenhafte Schatten und nur sehr wenige gequollene Blutkörperchen und Körnchen.

Aus dieser Beschreibung sieht man, dass wir bei der Einspritzung des mehr oder weniger durch Erwärmen veränderten Blutes das ganze Blutgefäßsystem des Thieres entweder mit gelöstem Hämoglobin oder mit Formelementen des Blutzerfalls überfüllen können. Damit sich solche Versuche nicht bedeutend von den früheren — mit chemischen Agentien hervorgerufenen — unterscheiden, beschlossen wir jeden Versuch auf folgende Weise anzurichten. Von einem Thiere nimmt man aus der Art. crural. oder Art. femor. eine gewisse Quantität Blutes, welche man nach dem Defibriniren desselben auf 56 bis 57° C. erwärmt, und dann nach dem Filtriren bei Körpertemperatur in das Blutsystem desselben Thieres infundirt. Wenn das Thier eine solche Einspritzung überlebt, und nachher Hämoglobinurie bekommt, so kann man diesen Versuch an demselben Thiere noch einige Male wiederholen.

Wir haben bisher vier solche Versuche gemacht, unter welchen nur ein Hund dreimal die Transfusion von durch Erwärmen verändertem Blute und die Hämoglobinurie überlebt hat.

#### Versuch No. 11.

Hund, Körpergewicht 11200 g. Am 24. März um 10½ Uhr Vorm. wurde diesem Hunde  $\frac{1}{3}$  des ganzen Blutes (indem wir die Quantität des Blutes gleich  $\frac{1}{3}$  des Körpergewichts annehmen) aus der Art. cruralis entzogen, defibriniert, filtrirt, bis 56° C. erwärmt, wieder filtrirt und in einem Zeitraume von 30 Minuten langsam in die Vena jugul. mittelst eines Flaschenapparats eingeführt. Eine Portion des erwärmten Blutes zeigte unter dem Mikroskop sehr viele Schatten und einige kleine runde braunroth gefärbte Körner und Kugeln. Um 3 Uhr hat der Hund Nahrungsreste erbrochen. Um 6½ Uhr giebt der Hund schwarzrothen dicken Harn ab, in welchem charakteristische

krümliche Massen suspendirt sind. Dieser Harn, am folgenden Tage untersucht, gab starke Streifen von Met-Oxy-Hämoglobin. Das charakteristische bräunliche Sediment bestand aus den schon vielfach beschriebenen Körnern und Kugeln.

25. März. Kein Icterus an den Scleren. Während der Nacht hat der Hund dunkelrothen oxyhämoglobinhaltigen Harn gelassen, welcher an Farbe ganz französischem Rothweine glich. Um 1 Uhr ist der Harn braungelb, stark eiweisshaltig und sehr schwach gallenfarbstoffhaltig. Der Hund frisst Fleisch.

26. März. Der Harn ist gelblich, giebt deutliche Reaction auf Eiweiss beim Erwärmen mit Essigsäure und mit Salpetersäure. Das Sediment ist charakteristisch, aber gering. Man findet unter anderem auch Hyalincylinder.

27. März. Der Harn ist trübe, eiweisshaltig. Der Niederschlag des Albumens nimmt  $\frac{1}{6} - \frac{1}{5}$  des Reagenzglases ein.

Vom 28. März bekommt der Hund Durchfall und wird in den Stall gebracht.

31. März. Der Hund ist ganz munter, frisst gern. Goldgelber Harn, giebt deutliche Reaction auf Gallenfarbstoff und sehr schwache Reaction auf Eiweiss.

Um 4 Uhr Nachm. wurde der Hund wie früher operirt. Körpergewicht vor der Operation ist 9600 g. Aus der Art. fem. wurden ungefähr 18 pCt. des ganzen Blutes entzogen, bis  $54^{\circ}$  erwärmt und dann demselben Thiere wieder eingeführt. Im erwärmten Blute findet man bei mikroskopischer Untersuchung sehr wenige Schatten und sehr viele bräunliche Körner und Kugeln (Zerfallsproducte des Blutes).

1. April. Der Hund fühlt sich ganz gut. Der Harn ist deutlich gallenfarbstoffhaltig. Starke Reaction auf Eiweiss. Der Hund wird nach dem Stall gebracht.

6. April. Der Hund ist vollkommen gesund. Wie früher wurden 20 pCt. des Blutes entzogen, bis  $56^{\circ}$  erwärmt und dann zum Theil in die Vena jug. dextra, zum anderen Theil in die Vena jug. sinistra, und der Rest davon in die Bauchhöhle eingespritzt. Im erwärmten Blute wurden hauptsächlich nur Schatten gefunden.

7. April. Der Harn ist trübe, hämaglobinhaltig. Das Sediment ist charakteristisch.

8. April. Rothbraungelber Harn, schwach oxyhämaglobinhaltig. Im Sedimente sind viele Hämatoidinnadeln, gewöhnlich in Form von Büscheln, körnige hyaline Harncyliner und Zerfallsproducte des Blutes zu finden. Der Hund wird in den Stall gebracht.

12. April. Der Hund fühlt sich ganz gut. Die Operationswunden an den Füßen verheilen, die am Halse eitern noch. Der Hund wiegt 9350 g. Es wurde aus der Art. cruralis sinistra 285 ccm Blut, d. h. ungefähr 40 pCt. des ganzen Blutes entzogen, defibriniert, filtrirt, bis  $56^{\circ}$  erwärmt und ohne vorheriges Filtriren in den unteren Theil der Vena jug. dextra eingeführt.

Nach der Blutentziehung wurde die Thätigkeit des Herzens sehr schwach. Nach der Transfusion besserte sich der Herzschlag, aber bald trat plötzlich Stillstand des Herzens mit tonischen Krämpfen ein. Dann erholte sich der Hund ein wenig, aber nicht für lange. Unter den Erscheinungen von Atemnot und schwacher Thätigkeit des Herzens starb der Hund.

**Obduction.** Das rechte Herz und die Art. pulmonalis wurden mit einem sehr langen rothweisslichen Gerinnsel angefüllt gefunden (sogenannte Köhler'sche<sup>63</sup> Fibrinfermentvergiftung). Das linke Herz ist ganz leer. Die Leber ist gross, von braungelber Farbe. Duodenalschleimhaut geschwollen, etwas injicirt. Die Nieren zeigen an der Oberfläche Flecken und Streifen, welche aus Bindegewebe bestehen. Die Rinde ist von graugelber Farbe. Die Pyramiden sind stark mit Blut injicirt. Der Harn ist gelblich, trübe, enthält im Sediment körnige Harneylinde, verschiedene Epithelen und zuweilen Körnchen von Zerfallproducten des Blutes. Die mikroskopische Untersuchung ergab interstitielle Veränderungen, wie sie oben im Text beschrieben sind.

#### Versuch No. 12.

29. März 1883. Hund, Körpergewicht 3550 g. Es wurden 50—60 ccm des Blutes aus der Art. cruralis ausgelassen, bis 53° erwärmt, filtrirt und in die Vena jugul. wieder eingeführt.

30. März. Der Harn ist schwarzbraun, giebt deutliche, aber nicht starke Oxyhämoglobinstreifen. Viel Eiweiss im Harn. Nach Zusatz von Essigsäure, Erwärmten und Filtriren sieht der Harn goldgelb aus. Solcher von Eiweiss befreiter Harn giebt deutliche Reaction auf Gallenfarbstoff. Der Hund befindet sich gut. Die Scleren sind nicht gefärbt.

31. März. Die Scleren sind ein wenig gelb gefärbt. Der Hund frisst nicht gern. Der Harn ist bernsteinfarbig, giebt deutliche Reaction auf Gallenfarbstoff, enthält viel Eiweiss. Der Stuhl ist gallig gefärbt.

1. April. Deutliche Reaction auf Eiweiss. Der Hund wird in den Stall gebracht.

5. April. Der Hund ist munter. Beide Wunden sind in gutem Zustande. Körpergewicht 3200 g. Es wurden 55 g des Blutes ausgelassen, bis 55° erwärmt und in eine Vene eingeführt. Das erwärmte Blut enthält sehr viel Schatten und kleine Körner und Kugeln. Kein Methämoglobin. Während der Transfusion wurde der Hund plötzlich unruhig; der Puls wurde unregelmässig, schwach, bald traten tonische Krämpfe ein, und der Hund starb nach einigen Minuten.

**Obduction.** Der Hund wurde sofort secirt. Das Herz contrahirte sich noch. Der rechte Ventrikel und Vorhof waren mit Blut überfüllt. Man konnte sehen, wie der rechte Vorhof vergebens Contractionsversuche ausführte um das Blut weiter zu befördern. Im rechten Herzen fand man theils schwarzrothes flüssiges Blut, theils Gerinnsel. Ein sehr langes Gerinnssel sass im Anfange der Art. pulm. Im linken Vorhof und Ventrikel kein Blut. Die Leber von braunrother Farbe. Die Rinde in den Nieren schmal, die

Subst. med. breit, blass. Die Nierenkapsel trennt sich nicht ganz leicht, an zwei Stellen ist sie verwachsen. Der Magen ist leer, enthält viel Schaum. Duodenalschleimhaut geschwollen, stellenweise geröthet, ecchymosirt. In der Harnblase kein Harn. Die mikroskopische Untersuchung der Nieren gab interessante Erscheinungen der Regeneration der Nierenepithelien, wie das ausführlich im Text beschrieben ist. Augenscheinlich müssen wir in diesem Falle den Tod des Hundes der sogenannten Köhler'schen Fibrinfermentvergiftung zuschreiben.

#### Versuch No. 13.

23. April. Hund von 5200 g Körpergewicht. Es wurden 64 ccm des Blutes aus der Art. crur. ausgelassen, bis 57° C. erwärmt und in eine Vene eingeführt. Die Wunden wurden streng antiseptisch behandelt und später mit 10prozentigem Jodoform-Collodium bedeckt\*).

24. April. Der Harn ist trübe, oxyhämoglobinhaltig. Kein Gallenfarbstoff. Das Sediment ist charakteristisch. Der Hund frisst nicht.

25. April. Der Harn ist eiweiss- und hämoglobinhaltig.

26. April. Der Hund ist noch krank, schlaftrig, apathisch.

28. April. Während der Nacht ist der Hund gestorben.

Obduction. Fettpolster ist nicht geschwunden. Keine Peritonitis. Keine Eiterung in den Wunden. Im rechten Herzen einige Gerinnsel. Keine Fettdegeneration der Musculatur des Herzens. Die Leber nicht besonders gross. Die Leberzellen mit Resten von Zerfallsproducten des Blutes gefüllt, zum Theil fettig degenerirt. Duodenum ein wenig geschwollen, geröthet, mit Galle und Schleim bedeckt. Die Milz ein wenig vergrössert. Die Nieren sehr gross, treten sehr stark aus ihrer Lage heraus. Die Nierenkapsel ist sehr straff gespannt. Auf dem Schnitte erscheint die Rinde breit, von schmutziggrüner Farbe. Zwischen den Pyramiden kann man grüne und schwarze Streifen beobachten. Die Subst. medull. ist dunkelroth. In den Nieren findet man die Erscheinungen der diffusen Nephritis. Starke Fettdegeneration sowohl der geraden wie auch der gewundenen Harnkanälchen. Infiltration von runden Elementen sowohl um die Malpighi'schen Kapseln herum als auch zwischen den Harnkanälchen. Viele Harnkanälchen haben ihre Epithelien verloren und einige sind vollständig verödet. Der Harn enthält grünliches charakteristisches Sediment, bestehend aus grünlichen, gelblichen und braunen Körnern, Kugeln und Harncylindern. Es giebt auch hyaline und körnige Harncylinder, viele stark fettig degenerierte Nierenepithelien u. s. w.

Diese Versuche gaben uns also folgende Resultate:

D. Bei der Einspritzung des durch Erwärmung auf 56—57° C. stark veränderten Blutes in Quantität von 16—20 pCt. des Blutgewichts bekommen die Thiere ganz leicht Hämoglobinurie. Bei

\* ) Das Ziel des antiseptischen Verbandes bestand darin, zu zeigen, dass die Veränderungen in den Nieren nicht vom Eindringen von Fäulnissbakterien oder anderen Spaltpilzen abhängen.

der Einspritzung des wenig, d. h. durch Erwärmen bis 53° C. veränderten Blutes zeigen die Thiere nur Gallenfarbstoff oder Hämoglobin zusammen mit Gallenfarbstoff im Harne.

E. Was die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Nieren anbelangt, so konnten wir die Erscheinungen von Glomerulo-Nephritis, fettige Degeneration der gewundenen Harnkanälchen und interstitielle Prozesse, hauptsächlich eine Infiltration mit runden Elementen um die Bowman'schen Kapseln herum, nachweisen. In einem von diesen Fällen (Vers. No. 13) war die Infiltration von runden Elementen in der Umgebung der Malpighischen Kapseln und zum Theil zwischen den Harnkanälchen sehr deutlich. Hier war diese sogar nach einmaliger Transfusion und darnach folgender Hämoglobinurie entstanden. Dieser Hund ist am 5. Tage nach der Transfusion des durch Erwärmen veränderten Blutes wahrscheinlich in Folge von hämoglobinurischer Nephritis gestorben.

Ausserdem haben wir Bilder in den Nieren beobachtet, welche uns einige Andeutungen für die Vorgänge der Regeneration in den gewundenen Harnkanälchen geben. Diese Regenerationsvorgänge stellen verschiedene Phasen dar. Zuweilen beobachtet man zwischen den Harnkanälchen Reihen von stark gefärbten (Gentianaviolett), dicht neben einander liegenden Kernen. Zwischen diesen Kernen bemerkt man fast kein Protoplasma. Zuweilen sind diese Reihen von Kernen so gelegen, dass sie zum Theil an ein neues Harnkanälchen erinnern (s. Fig. 3 b, c, d). Endlich findet man ganz deutliche neugebildete gewundene Harnkanälchen mit schmalem Lumen und mit einem sehr deutlichen Stäbchenepithel (Fig. 3, e und f). Diese neugebildeten Harnkanälchen unterscheiden sich sehr deutlich von den alten Harnkanälchen (Fig. 5, a). Sie sind nicht sehr zahlreich. Wir glauben, dass die Neubildung der Epithelien innerhalb der alten zusammengefallenen Harnkanälchen beginnt, welche während der Krankheit ihrer Epithelien beraubt wurden. Solche Regenerationsvorgänge beobachteten wir auch bei chronischen Pyrogallus- und Toluylendiaminvergiftungen, nur waren sie hier nicht so deutlich, da die Thiere gewöhnlich an den Folgen der letzten Vergiftung starben, folglich die regenerirten Epithelien schon nach den ersten Vergiftungen verändert waren.

In der Leber findet man dieselben Veränderungen wie bei der Pyrogallussäurevergiftung, aber nur dann, wenn im Harn sowohl Hämoglobin, als auch Gallenfarbstoff nachgewiesen werden konnte.

Auf Grund dieser letzten Versuche kann man sagen, dass alle früher beschriebenen pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Nieren und in der Leber bei einigen mit Hämoglobinurie oder Icterus verbundenen Vergiftungen nicht nur durch die Ausscheidung von verschiedenen Giften und ihren Umwandlungsproducten, sondern auch durch die Ausscheidung von gelöstem Hämoglobin und besonders von Formelementen des Blutzerfalls hervorgerufen werden können.

Die Veränderungen in den Nieren können wir also bezeichnen als Glomerulonephritis haemoglobinurica oder in weiterem Stadium als Nephritis interstitialis haemoglobinurica —, die in der Leber als Hepatitis interstitialis ex ictero haemohepatogeno.

Zum Schluss wollen wir nicht unterlassen unseren aufrichtigen Dank Prof. Weigert für die Hilfe, mit welcher er uns bei unseren pathologisch-anatomischen Untersuchungen beistand, hiermit auszusprechen.

#### L i t e r a t u r.

1. Lichtheim, Ueber periodische Hämoglobinurie. Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge (Innere Medicin No. 46).
2. Kober und Küssner, Ein Fall von periodischer Hämoglobinurie. Berlin. klin. Wochenschr. 1878. No. 43.
3. Stephan Mackenzie, A case of paroxysmal haemoglobinuria etc. The Lancet. 1879. II. No. 4 and 5. Centralblatt für medicin. Wissensch. 1879.
4. Küssner, Ueber paroxysmale Hämoglobinurie. Deutsch. med. Woch. 1879. No. 37.
5. Rosenbach, Beitrag zur Lehre von der periodischen Hämoglobinurie. Berl. klin. Woch. 1880. No. 10 und 11.
6. Murri, Della Emoglobinuria da freddo. Lezioni Bologna. 1880. Centralbl. für die klinisch. Med. 1. Jahrg.
7. Lépine, Contribution à l'étude de l'hémoglobinurie paroxystique. Revue mensuelle de méd. et de chir. 1880. No. 2.
8. Stolnikow, Hämoglobinurie. Petersburg. med. Wochensch. No. 28. 1880. Centralbl. f. klin. Med. 1880.

9. Paetsch, Gesellsch. Charité-Aerzte in Berlin. Sitzung vom 25. Noy. 1880. Berl. klin. Woch. 1881. No. 3.
10. Ehrlich, Ueber paroxysmale Hämoglobinurie. Sitzungsbericht d. Vereins für innere Med. zu Berlin 21. März 1881. Deutsche med. Wochenschr. 1881. No. 16.
11. Fleischer, Ueber eine neue Form von Hämoglobinurie beim Menschen. Berl. klin. Wochenschr. 1881. No. 47.
12. Strübing, Paroxysmale Hämoglobinurie. Deutsche med. Wochenschr. 1882. No. 1.
13. Boas, Beitrag zur Lehre von der paroxysmalen Hämoglobinurie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 32. Bd.
14. Klebs, Tageblatt der Münchener Naturforscherversammlung. 1879.
15. Ponfick, Ueber die plötzlichen Todesfälle nach schweren Verbrennungen. Berl. klin. Wochenschr. 1876. No. 17 und 1877. No. 46.
16. Lesser, Ueber die Todesursachen nach Verbrennungen. Dieses Archiv. Bd. 79.
17. Trojanow, Ueber den Einfluss der umfangreichen Verbrennungen der Haut auf den Thierorganismus. Dissert. 1882. St. Petersbourg (russisch). Refer. in Wratsch. 1882. No. 28.
18. Naunyn, Beiträge zur Lehre vom Icterus. Du Bois-Reymond's Archiv. 1868.
19. Landois, Lehrbuch der Physiol. des Menschen. 2. Auflage. — Die Transfusion des Blutes. Leipzig 1875.
20. Ponfick, Ueber die Wandlungen des Lammblutes innerhalb des menschlichen Organismus. Berl. klin. Wochenschr. 1874. No. 28. — Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Transfusion. Dies. Arch. Bd. 72.
21. Marchand, Ueber die Intoxication durch chlorsaure Salze (Kali chloric.). Dieses Archiv Bd. 77.
22. Bostrom, Ueber die Vergiftung durch Morcheln. Sitzungsbericht der physikalisch-med. Societät zu Erlangen. Juni 1880. — Ueber die Intoxication durch die essbaren Lorcheln. Deutsch. Arch. f. klin. Medicin. 32. Bd. 2. u. 3. Heft.
23. Ponfick, Ueber die Gemeingefährlichkeit der essbaren Morchel. Dieses Archiv Bd. 88.
24. Neisser, Klinisches und Experimentales zur Wirkung der Pyrogallussäure. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. I. Heft 1. — Die Vergiftung mit Naphtol. Centralbl. f. med. Wissensch. 1881. No. 30.
25. Wächter, Zur Casuistik der Arsenwasserstoff-Intoxicationsen. Eulenburg's Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. No. 28. 1878.
26. Eitner, Mehrere Fälle von Hämoglobinurie, hervorgerufen durch Einathmen von Arsenwasserstoff. Berl. klin. Wochenschr. 1880. No. 18.
27. Zur Nieden, Hämoglobinurie bei einer acuten Carbolvergiftung. Berl. klin. Wochenschr. 1881. No. 48.
28. Hofmeister, Beitrag zur Casuistik der Vergiftungen mit chlorsaurem Kali. Deutsche med. Wochenschr. 1880. No. 38.

29. Hofmeier, Beitrag zur Casuistik der Vergiftungen mit chlorsaurem Kali. Deutsche med. Wochenschr. 1880. No. 38 u. 39. — Diphtherie oder Kali chloricum-Vergiftung. Berl. klin. Wochenschr. 1880. S. 701. No. 49 u. 50.
30. Stadelmann, Das Toluylendiamin und seine Wirkung auf den Thierkörper. Ein Beitrag zur Lehre vom Icterus. Arch. f. exper. Pathol. und Pharm. 1881. Bd. XIV. — Ueber Icterus bei Arsenvergiftung. XVI. Bd.
31. Riess, Ueber Vergiftung mit chlorsaurem Kali. Berl. klin. Wochenschr. No. 52.
32. Immermann, Ein Fall von Hämoglobinurie bei Typhusrecidiv. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 12.
33. Heubner, Ein Fall von Hämoglobinurie bei Scharlach. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 23. 1879.
34. Bollinger, Ueber Hämoglobinurie beim Pferde. Deutsch. Zeitschr. f. Thiermed. Bd. III. 1877.
35. Siedamgrotzky und Hofmeister, Zur Kenntniss der Hämoglobinurie des Pferdes. Sächsische Berichte Bd. 23.
36. H. Bridges Adams, Hämoglobinausscheidung in der Niere. Leipzig 1880.
37. Lebedeff, Zur Kenntniss der feinsten Veränderungen der Nieren bei der Hämoglobinausscheidung. Dieses Archiv Bd. 91.
38. Rovida, Ueber das Wesen der Harncylinder. Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre des Menschen und der Thiere. Bd. II.
39. Cornil, Nouvelles observations hystologiques sur l'état des cellules du rein dans l'albuminurie. Journ. de l'anatom. et de la physiol. 1879.
40. Weigert, Die Bright'sche Nierenerkrankung vom pathol.-anatom. Standpunkte. Volkmann's Vorträge No. 162—163.
41. Schiefferdecker, Ueber die Verwendung des Celloidins in der mikroskopischen Technik. Arch. f. Anat. 1882.
42. Posner, Studien über pathologische Exsudatbildungen. Dieses Archiv Bd. 79.
43. Ehrlich, Trockenmethode, ist in Dissert. inaugur. von Schwarze, „Ueber Eosinophile Zellen“, beschrieben.
44. Bizzozero, Ueber den dritten Formbestandtheil des Blutes und seine Beziehung zur Blutgerinnung und Thrombose. Dieses Archiv Bd. 90. 1882.
45. Hayem, Recherches sur l'évolution des hématies dans le sang de l'homme et des vertébrés. Arch. de physiol. norm. et path. 1878 et 1879.
46. Ribbert, Nephritis und Albuminurie. Bonn 1881.
47. Weigert, Ueber Croup und Diphtheritis. Dieses Archiv Bd. 70 u. 72.
48. Saikowsky, Dieses Archiv Bd. 37. 1866.
49. Litten, Untersuchungen über den hämorrhagischen Infaret und über

- die Einwirkung arterieller Anämie auf das lebende Gewebe. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. I.
50. Gottschalk, Ueber die Einwirkung des Aloins auf den Körper, speziell auf die Nieren. Inaug.-Dissert. 1882. Leipzig.
51. Prevost avec collaboration de Eternod et Frutiger, Etude expérimentale relative à l'intoxication par le mercure, son action sur l'intestin, calcification des riens parallèle à la décalcification des os. Genève 1883.
52. Grützner, Zur Physiol. der Harnsecretion. Pflüg. Arch. Bd. XXIV.
53. Schachowa, Untersuchungen über die Nieren. Diss. 1876.
54. Wiener, Wesen und Schicksal der Fettembolie. Arch. f. exp. Pathol. Bd. XI.
55. Bergmann, Zur Lehre von der Fettembolie. Dorpat 1863.
56. Scriba, Mittheilung aus d. chir. Klin. von Maas. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. XII.
57. Rutimeyer, Ueber den Durchtritt suspendirter Partikel aus dem Blute in's Lymphgefäßsystem. Arch. f. exper. Path. Bd. XIV.
58. Grawitz, Dieses Archiv Bd. 70.
59. Möbius, Ueber die Niere beim Icterus. Arch. der Heilkunde Bd. 18. 1877.
60. Nothnagel, Harnylinder beim Icterus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. XII.
61. Heidenhain, Monographie über die Drüsen, in Hermann's Handbuch Bd. V. I. Abth.
62. Max Schulze, Ein heizbarer Objecttisch und seine Verwendung bei Untersuchungen des Blutes. Archiv für mikroskop. Anat. Bd. I. 1865.
63. Armin Köhler, Ueber Thrombose und Transfusion, Eiter und septische Infection und deren Beziehung zum Fibrinferment. Dorpat. Diss. 1877.

---

### Erklärung der Abbildungen.

#### Tafel XIV—XV.

Die Zeichnungen wurden mittelst des Zeichenprismas von Zeiss gemacht.

Bezeichnungen für alle Abbildungen: Mk Malpighi'sche Knäuel. Hk Harnkanälchen. EA Eiweissausscheidung in Bowman'schen Kapseln.

Fig. 1. Zwei gewundene Harnkanälchen. Ihr oberer Theil ist fast gesund, ihr unterer Theil zeigt nach der Entkalkung die Erscheinungen der Coagulationsnekrose nach Weigert. Vers. No. 1. Vergr. 700. Ac. muriat. dil. Alcoh. Gentianaviolett.

Fig. 2. Ausgeschiedenes Eiweiss innerhalb der Bowman'schen Kapseln. Lösung der Epithelen des Knäuels. Aus dem Vers. No. 5. Vergr. 700. Gentianaviolett.

- Fig. 3. Infiltration des Interlobulärraumes mit runden, ovalen und spindelförmigen Elementen aus dem Vers. No. 9. Vp Vena portae. Arh Art. hepatica. Ig Interlobulärer Gallengang. K Die Kerne von Leberzellen. Vergr. 330. Gentianaviolett.
- Fig. 4. Infiltration mit runden Elementen um die Bowman'schen Kapseln herum. Einer der Malpighi'schen Knäuel ist geschrumpft. Ausscheidung von Eiweiss innerhalb der Kapseln und Ablösung der Glomerulosepithelien. Vers. No. 9. Vergr. 330/1. Gentianaviolett.
- Fig. 5. a Altes fast normales gewundenes Harnkanälchen; b—f verschiedene Stadien der wahrscheinlichen Regeneration der Harnkanälchen; c und d enthalten massenhafte Kerne; e und f zeigen sehr schönes Stäbchenepithel. Vers. No. 12. Vergr. 700.
- Fig. 6. Ausscheidung der Zerfallsprodukte des Blutes durch die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen. Aus dem Vers. No. 5. Vergr. 700. Gentianaviolett.
- Fig. 7. Ausscheidung der veränderten rothen Blutkörperchen und der Zerfallsprodukte des Blutes durch die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen. Vers. No. 7. Vergr. 700. Gentianaviolett.
- Fig. 8. Ausgeschiedenes Eiweiss innerhalb der Kapseln gelb, resp. grün gefärbt. Ausscheidung von amorphem Gallenfarbstoff innerhalb der Harnepithelien. Aus Vers. No. 8. Vergr. 330/1. 5 pCt. Kali bichr. Gummiglycerin.
- Fig. 9. Bämoglobin- und Gallenfarbstoffcylinder in den graden Harnkanälchen und in den Schleifen. Die ersten sind roth (Hämoglobin) oder braunroth (wahrscheinlich Methämoglobin), die zweiten grün. Innerhalb eines Hämoglobincylinders befindet sich ein Gallenfarbstoffcylinder. Im Anfange der Vergiftung hatte dieser Hund Gelbsucht und erst später bekam er Hämoglobinurie, daher kann man glauben, dass sich der Gallenfarbstoffcylinder früher als der Hämoglobincylinder gebildet hat. Amorphe Partikelchen von Gallenfarbstoff in den Epithelien oder zwischen denselben. Vers. No. 10. Vergr. 330. Gentianaviolett.
- Fig. 10. Bilirubin- resp. Hämatoidinkristalle in den Nieren aus dem Vers. No. 8. Vergr. 700. 5 pCt. Kali bichr. Gummiglycerin.
- Fig. 11. Verstopfung der Harnkanälchen mit amorphen Zerfallsproducten des Blutes (a, b) und mit amorphem Gallenfarbstoff (c, d). Vers. No. 13. Vergr. 700.
- Fig. 12. Bildung der Hämoglobinkristalle innerhalb der Harnkanälchen. Die Epithelien sind entweder im Zustande der Fettdegeneration oder der Coagulationsnekrose. Vers. No. 4. Vergr. 700. Pierocarmin.