

VIII.

Ueber die im Organismus künstlich erzeugbaren Verkalkungen.

Von

Prof. Dr. Julius v. Kóssa.

Aus dem pharmakologischen Institute der Budapester königl. ung. thierärztlichen Hochschule.

Hierzu Tafel VII.

Ueber die nach Unterbindung der Arteria renalis in der Niere eintretenden Verkalkungen.

LITTEN machte die Erfahrung (1880), dass, wenn er die eine Niere des Kaninchens mit Blut versorgende Arteria renalis für einige Zeit unterband, schon 24 Stunden nach Lösung der Ligatur und wieder in Gang befindlichem Blutkreislauf in der Rindensubstanz der Niere, im degenerirten Epithel der gewundenen Harnkanälchen und im Hohlraum der Tubuli in Form conglobirter Cylinder winzige, glänzende, das Licht stark brechende Körner auftreten, welche sich in verdünnter Essigsäure theilweise, in Salzsäure vollkommen, bei gleichzeitiger Gasbildung lösen; hingegen schwinden sie bei Behandlung mit Kalilauge nicht, ihre Conturen werden im Gegentheil schärfer, auffallender. Zur Erzeugung dieser krystallinischen Ablagerungen genügt schon eine 2 Stunden lang dauernde periodische Unterbindung. Mit Hämatoxylin oder mit schwach alkalischem Purpurin färben sich diese Körnchen intensiv blau, beziehungsweise roth. Aus dieser Reaction schliesst LITTEN, dass diese Cylinder, beziehungsweise die in ihnen enthaltenen Körner aus kohlensaurem und phosphorsaurem Kalk bestehen, welche sich mit der organischen Grundsubstanz zu Kalkalbuminaten vereinigt haben.

Dieser pathologische Zustand der Nieren entwickelt sich idiopathisch

selten in solchem Grade; doch kann er bei Krankheiten, welche mit einer intensiven und dauernden Störung der Circulation in den Nieren einhergehen, trotzdem vorkommen. So erwähnt KITZ¹⁾ mit Beigabe einer Illustration, dass man manchmal beim Rind bei Sclerosis totalis renum ausserordentlich stark verkalkte Nieren findet. („In extremster Weise bietet sich diese Anomalie bisweilen beim Rinde. Man bekommt Rindsnieren zu sehen, welche abnorm gross und ausserordentlich hart sind; die ganze Rindenmasse ist in kaum schneidbares, knirschendes, durchweg fibröses Gewebe, zuweilen mit vielen kalkigen Einlagerungen, umgewandelt“ etc.)

Nach Unterbindung der Nierenschlagader beschränkt sich die Verkalkung in der Regel bloss auf die Rindensubstanz, manchmal ist sie jedoch auch an den durch die Grenzschicht der Marksubstanz verlaufenden Kanälen dort zu sehen, wo an deren Epithel Nekrose nachweisbar ist.²⁾

LITTEN hat seine Experimente derart ausgeführt, dass er die Haut eines Kaninchens an der linken Seite des Stammes neben der Wirbelsäule durchschnitt, die Nierenarterie auf Leder unterband und sodann die Wunde vernähte. Die Operation ist selbstverständlich mit gehörigen antiseptischen Cautelen auszuführen und gelingt bei einiger Vorsicht ohne Zerrung der Niere gegen die Wundöffnung. Nach beliebiger Zeit, 1, 2, 3, 4 Stunden, wird die Wunde wieder geöffnet und der Verband gelöst. Statt eines Lederstücks habe ich immer ein der Länge nach abgeschnittenes Stück eines dickwandigen Kautschukrohres benutzt.

Diese Operation ist übrigens noch viel einfacher ohne Gefahr der Infection rasch durchführbar. Die linke Niere des Kaninchens liegt nämlich so oberflächlich, dass sie von der Bauchseite her in Form einer neben der Wirbelsäule hervorragenden, mit den Fingern der linken Hand fixirbaren Geschwulst verschiebbar ist. Wenn die derart vorgedrückte Niere zwischen die schliessbaren Branchen einer langen Pince gefasst wird (oder die Branchen einfach mittelst eines Fadens zusammengebunden werden), so erreichen wir dasselbe wie mit der LITTEN'schen Operation. Nach einer derartigen, 3—4 Stunden dauernden Unterbindung konnte ich eine hochgradige Verkalkung in der Niere erzielen und der grosse Vortheil dieses Verfahrens gegenüber dem LITTEN'schen ist der, dass eine umschriebene Entzündung der die Niere umgebenden Gewebe und des Peritoneums, die Bildung von Adhäsionen mit den umgebenden Organen vollkommen ausgeschlossen ist. Zwischen der LITTEN'schen Operation und meinem Verfahren besteht noch ein Unterschied: die erstere erzeugt ausschliesslich eine arterielle Anämie der Niere, weil

¹⁾ KITZ, Lehrbuch der pathol.-anatom. Diagnostik, Stuttgart 1895, Bd. II p. 495.

²⁾ LITTEN, Unters. über den hämorrh. Infarkt, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. II p. 131.

bloss die Nierenarterie unterbunden wird; bei Abklemmung durch die Haut hindurch wird hingegen sowohl die Arterie als auch die Vene abgeklemmt. LITTEN behauptet zwar in seiner Publication (l. c. S. 192), dass die Verkalkung nicht so hochgradig sei, falls wir beide Gefässe unterbinden; dies steht jedoch mit meinen Erfahrungen nicht im Einklang.

An die Publication dieses Autors muss ich noch eine Bemerkung knüpfen. An eben citirter Stelle behauptet er nämlich, dass die erste Bedingung des Eintritts der Nierenverkalkung die vorübergehende Unterbrechung des Blutkreislaufs sei; doch müsse diese Unterbrechung jedenfalls so lange dauern, bis sich Coagulationsnekrose des Nierenepithels entwickelt hat; nach dauernder Unterbindung der Nierenarterie tritt Verkalkung trotz Nekrose des Epithels nicht ein, „weil die Circulationsstörung eine dauernde ist und das Organ nicht mehr vom arteriellen Blut durchflossen wird.“ Nach seiner Auffassung ist demnach der Eintritt der Verkalkung unter allen Umständen an das Blut und zwar an das arterielle Blut gebunden. Dieser Ansicht kann ich in dieser Form nicht zustimmen. Ich selbst konnte zwar auch die Beobachtung machen, dass bei einem Kaninchen, dessen linke Nierenarterie durch einen Monat constant unterbunden blieb, sich bloss eine ganz unbedeutende Petrification an umschriebener Stelle entwickelte; wenn ich jedoch sämtliche in den Hilus der Niere eintretenden Gebilde (Arterie, Vene und Ureter) in toto (dauernd) unterband, so war in der Niere des am 22. Tage getödteten Thieres eine sehr starke Verkalkung zu sehen. Da in diesem Falle der Eintritt arteriellen Blutes in die Niere vollkommen ausgeschlossen war, können nur zwei Annahmen den Eintritt der Calcification erklären. Die eine Erklärung ist die, dass sich vielleicht der Kalk des in dem Gewebe der Niere enthaltenen Blutes und Harnes in Krystallform niederschlug. Diese Annahme ist jedoch darum auszuschliessen, weil ein solches Quantum Kalk in den betreffenden Flüssigkeiten nicht enthalten gewesen sein kann.¹⁾ Auch directe Versuche widersprechen dieser Auffassung. Ich tödtete nämlich zwei Kaninchen mittelst Piqûre, brachte die am Hilus unterbundenen Nieren in sterilisirte Eprovetten und in einen Thermostat, woselbst ich sie durch lange Zeit, bis zu einem Monat, liegen liess. In den Nieren war nicht die Spur einer Verkalkung sichtbar. Die Verkalkung ist in unserem Falle nur durch die Annahme zu erklären, dass Gewebsflüssigkeit aus den die Niere umgebenden Geweben in das Gewebe der Niere imbibirt wurde und deren Kalk hier niedergeschlagen worden ist. Diese Auffassung war auch durch das mikroskopische Bild der Niere gestützt, indem der Kalk bloss im periphersten Theil der Nierenrinde abgelagert war und nicht

¹⁾ Ich fand nämlich in dieser Niere 0,0288 gr CaO, was 0,9632 % des Gesamtgewichts der Niere ausmachte; die Niere war grünlichgelb und knirschte beim Einschnneiden.

in Form von Cylindern, wie wir sie sonst zu Gesicht bekommen, sondern in Form eckiger, mehr oder weniger würfelförmiger Krystalle; im mehr centralen Theil des Schnittes fehlte der Kalk vollkommen. Diese Imbibition der Lymphe in das Gewebe der Niere konnte nur dadurch erfolgen, dass die Nierenkapsel ihre Impermeabilität für Kalklösungen einbüßte. Meine diesbezüglichen Versuche hatten einen positiven Erfolg. Wenn man nämlich den Nierenhilus eines Kaninchens für einige Stunden unterbindet, dann das Thier tödtet und seine Nierenkapsel hermetisch über die Oeffnung eines engeren Glasrohres (Lumen $\frac{1}{2}$ cm weit) bindet, in das Rohr eine sehr verdünnte Calciumchloridlösung (sodass z. B. in 1 ccm 1 mgr Kalksalz enthalten ist) giesst und dasselbe in ein weiteres Glasgefäß stellt, in welchem eine sehr verdünnte Lösung von oxalsaurem Ammon enthalten ist, so findet man, dass schon nach 10 bis 15 Minuten im äusseren Gefäß ein aus oxalsaurem Kalk bestehender Niederschlag auftritt als Zeichen dessen, dass die Kalklösung durch die Nierenkapsel durchdringen konnte.

Das Gesagte können wir folgendermaassen zusammenfassen: Nach dauernder Unterbindung sämmtlicher Gebilde des Nierenhilus tritt eine Verkalkung der Nierenrinde ein; der Kalk stammt aus dem Gewebssaft der die Niere umgebenden Gewebe und dringt durch die permeabel gewordene Nierenkapsel hindurch mittelst Imbibition in die Nierenrinde ein.

Ueber Verkalkung der Nieren nach Vergiftungen.

Die Unterbrechung der Circulation des Blutes in den Nieren ist nicht das einzige Verfahren, mittelst dessen man eine Petrification im Epithel der Niere hervorrufen kann. SALKOVSKY hat schon lange vor LITTEN's Versuchen im Jahre 1866 bemerkt, dass in der Nierenrinde von Kaninchen, welche durch subcutane Injection von Sublimat vergiftet worden waren, 18—24 Stunden nach Darreichung des Giftes Kalksalze abgelagert werden, welche hauptsächlich aus Kalkphosphaten bestehen, welchen nach SALKOVSKY Spuren von kohlensaurem Kalk und Kochsalz beigemischt sind. Zweifellos üben nicht bloss das Sublimat sondern auch andere Quecksilberverbindungen die gleiche Wirkung aus; so fand VIRCHOW 1888 nach Cyanquecksilbervergiftung eine ähnliche Verkalkung der Nieren. Diese Wirkung des Sublimates wurde später auch durch andere Autoren auf Grund klinischer und experimenteller Beobachtungen bestätigt; aus neueren Untersuchungen erhellt¹⁾ sogar, dass noch andere

¹⁾ S. NEUBERGFR, Ueber Kalkablagerungen in den Nieren, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 27 1890 p. 39. In dieser Publikation ist ein

toxische Stoffe existiren, welche in den Nieren dieselben Gewebsveränderungen zu erzeugen vermögen, als sie die Unterbindung der Nierenarterie im Gefolge hat, so dass die in den Nieren auftretende Calcification nicht als charakteristisch für die Sublimatvergiftung, wie man früher glaubte, angesehen werden darf; so fand namentlich GOTTSCHALK¹⁾ bei Aloidvergiftung eine hochgradige Verkalkung in den Nieren (dies war bisher das einzige organische Gift, bei welchem eine solche Wirkung nachgewiesen ist). Einige Jahre später fand LANGHANS²⁾ im Bismuthum subnitric. ein neues calcificirendes Gift. Dann beschrieb A. PALTAUF 1888 in zwei Fällen von Phosphorvergiftung beim Menschen ähnliche Verkalkungen in den Nieren, welche er Phosphatinfarkte nennt; seine Beobachtung wurde von NEUBERGER (l. c.) durch Versuche an Kaninchen bestätigt; andere Autoren hingegen (ZIEGLER und OBOLONSKY) bestreiten dieselbe, so dass die Petrification keine constante Begleiterscheinung der Phosphorvergiftung zu sein scheint. PRÉVOST und BINET³⁾ fanden nach Vergiftung mit essigsauerm Blei Kalkinfarkte in den Nieren. Mit diesem Bleisalz stellte auch ich Versuche an, wobei ich fand, dass in den Nieren eine grosse Menge Kalk abgelagert wird, wenn das Salz dem Kaninchen in kleinen Dosen (z. B. täglich 0,03 gr) dargereicht wird, so dass das Thier lange genug (4—5 Tage) fortleben kann.

Kalksalzkrystalle wurden in den Nieren auch nach Oxalsäurevergiftung gefunden (ROBERT und KÜSSNER, FRÄNKEL u. A.) Die Krystalle, welche in den Nieren von derart vergifteten Thieren auftreten, weichen mit Bezug auf ihr chemisches Verhalten wesentlich von denjenigen ab, welche bei anderen Vergiftungen und nach Unterbindung der Nierenwege zu beobachten sind, dieselben sind nämlich in Essigsäure unlöslich und auch ihr mikroskopisches Bild ist ein anderes, nämlich dem oxalsauren Kalk entsprechendes; auch verhalten sich diese Krystalle gegenüber Farbstoffen verschieden (s. NEUBERGER, l. c. S. 47), so dass der nach Oxalsäurevergiftung auftretende Kalkinfarkt in eine ganz andere Rubrik gehört und überhaupt nicht als Calcification, als Gewebsverkalkung

beträchtlicher Theil der sehr umfangreichen Literatur der Nierenverkalkungen toxischen Ursprungs auszugsweise mitgetheilt, bezüglich der übrigen Daten s. WEICHELBAUM, Ctrbl. f. Pathol. Bd. II 1891; ferner KLEMPERER, Ueber die Veränderung der Nieren bei Sublimatvergiftung, Virch. Arch. Bd. 118 1889 p. 445; ZIEGLER, Lehrb. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1898 I. 235 und II. 749; A. HUBER, Klinisch-toxicol. Mittheilungen, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XIV p. 465.

¹⁾ Ueber die Einwirkung des Aloins auf den Körper, Dissert., Leipzig 1882.

²⁾ LANGHANS, Pathol.-anat. Befunde bei mit Bismuth. subnitric. vergifteten Thieren, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. XXII 1885.

³⁾ Revue médic. de la Suisse Rom. XI. Jahrgang. Das Original dieser Arbeit konnte ich nicht zu Händen bekommen.

angesprochen werden darf, sondern als einfacher Krystallisationsprocess.¹⁾

Da die Untersuchungen NEUBERGER's und meine eigenen Beobachtungen entschieden dafür sprechen, dass nach Vergiftungen sowohl mit Bezug auf ihr optisches als auf ihr chemisches Verhalten dieselben krystallinischen Substanzen in den Nieren abgelagert werden, wie nach der Unterbindung der Nierenarterie, müssen wir annehmen, dass wir durch chemische Einwirkungen die gleiche Calcification in den Nieren hervorzurufen im Stande sind, wie durch Unterbindung der Nierenschlagader.

Mehrere Umstände schienen darauf hinzuweisen, dass ausser den oben aufgezählten noch andere Gifte existiren, welche in den Nieren eine Verkalkung zu erzeugen vermögen; darum schien es berechtigt, sich mit dieser Frage, welche zu den idiopathisch, im Laufe des Lebens entstehenden Verkalkungen ohnehin in vielfacher Wechselbeziehung steht, eingehend zu befassen.

Empfänglichkeit (Idiosynkrasie) des Kaninchens.

Als Versuchsthiere benutzte ich gleich den älteren Autoren hauptsächlich Kaninchen. Die toxischen Verkalkungen sind nämlich rascher und sicherer in den Nieren von Kaninchen zu erzielen als bei Hunden. So gab ich einem 6 1/2 Kilo schweren Hund durch 10 Tage täglich 0,30 gr Aloin unter die Haut, ohne dass in den Nieren oder in anderen Organen eine Spur von Verkalkung aufgetreten wäre, hingegen erfolgt

¹⁾ In KITT's Werke lese ich (l. c. Bd. II p. 505), dass italienische Forscher (RIVOLTA, DELPRATO und TARSINARI) (in einem Falle!) gefunden haben, dass bei der Gicht des Hausgefüßels in dem gypsartigen Ueberzug, welcher sich am Herzbeutel und an anderen serösen Membranen niederschlägt, keine Harnsäure enthalten sei, sondern dass derselbe ausschliesslich aus phosphorsaurem Kalk bestehe. Nach dieser überraschenden Behauptung wäre die Vogelgicht eine neue Form der organischen Verkalkungen. Darum erachtete ich es als nothwendig, diese Frage neuerdings zu prüfen, obwohl ich mich bereits an anderer Stelle (Künstliche Erzeugung der Gicht durch Gifte, Arch. internat. de pharmacodynamie Vol. V p. 97) mit derselben eingehend befasst hatte. Ich unterzog den Ueberzug am Herzbeutel einer Taube, welche durch Kaliumchromat gichtkrank geworden war, nach vorheriger gründlicher Auswaschung mit Wasser, einer Analyse, ich fand jedoch auch nicht die Spur von phosphorsaurem Kalk, sondern er bestand ausschliesslich aus Uraten. Trotz meiner negativen Analyse halte ich es jedoch nicht für ausgeschlossen, dass bei der sehr chronisch verlaufenden, idiopathischen Vogelgicht an stark usurirten Stellen, z. B. in den Gelenken neben den Uraten sich auch Kalkphosphat ablagert; bei einer durch Gifte erzeugten Gicht muss dies jedenfalls eine seltene Ausnahme bilden, namentlich am Gichtüberzug der serösen Membranen.

in der Niere eines Kaninchens bereits nach einer einzigen grösseren Aloidosis Coagulationsnekrose und Verkalkung. Als Ursache dieses Artunterschiedes können wir drei Umstände in Erwägung ziehen; entweder 1. dass das Nierenepithel des Kaninchens unter der Einwirkung von Giften leichter nekrotisirt; 2. dass der physiologische Kalkgehalt des Blutes des Kaninchens grösser ist und so in dessen Nieren eine concentrirtere Kalklösung circulirt; oder 3. dass diese Gifte in erster Reihe auf das Knochenystem eine deletäre Wirkung üben, und dass es der Kalkgehalt der zu Grunde gehenden Knochen-Substanz ist, welcher in den Nieren abgelagert wird. Man könnte sich vorstellen, dass die petrificirenden Gifte auf die zarter gebaute, weniger massive Knochen-Substanz des Kaninchens eine schädlichere Wirkung entfalten, und dass die Niere des Kaninchens aus diesem Grunde der Verkalkung mehr ausgesetzt ist als die des Hundes. Mehrere früher erwähnte Forscher haben behauptet, dass der während dieser Vergiftungen in den Nieren abgelagerte Kalk aus den Knochen stammt; ich finde jedoch in der Literatur nirgends einen Anhaltspunkt dafür, dass man zur Stütze dieser Ansicht jemals Knochenanalysen vorgenommen hätte, so dass ich diese Auffassung nur als theoretische Combination ansehen kann, welcher übrigens meine weiter unten mitzutheilenden Knochenanalysen entschieden widersprechen. Zur Erklärung der Idiosynkrasie des Kaninchens können daher nur die beiden ersten Annahmen herangezogen werden. Mit Bezug auf erstere muss ich bemerken, dass ich bereits an anderer Stelle Gelegenheit hatte darauf hinzuweisen¹⁾, dass die Niere des Kaninchens im Gegensatze zu der des Hundes ein überaus empfindliches Organ ist, dessen physiologische Function auf die Einwirkung der verschiedensten, allgemein als ganz indifferent angesehenen Mittel (Zucker, Kochsalz u. s. w.) gestört wird (Albuminurie), sogar nachweisbare Gewebsveränderungen erleidet, was man von den Nieren des Hundes nicht sagen kann. Wir haben daher ein Recht anzunehmen, dass das Epithel der Kaninchenniere viel leichter nekrotisirt als dasjenige des Hundes, und dass in der Niere des Kaninchens die Kalksalze rascher und in grösserer Menge niedergeschlagen werden und dies umsomehr, als unserer zweiten Annahme entsprechend das Blut des Kaninchens thatsächlich reicher an Kalksalzen ist wie das des Hundes. E. VOIT fand nämlich im trockenen Blute des Hundes 0,077 % Ca; FORSTER 0,05—0,06 %; L. GERLACH erhielt aus dem frischen Blutserum des Hundes 0,014 und 0,0145 % Ca; in Blute junger Thiere ist der Ca-Gehalt etwas grösser, so fand VOIT im trockenen Blute von zwei jungen (2 und 7 Monate alten) Hunden, welche fast Ca-freie Nahrung bekamen, 0,084 und 0,061 % Ca.²⁾

¹⁾ Beitrag zur Wirkung der Zuckerarten, Pflüger's Arch. Bd. 75 p. 321.

²⁾ Cit. FR. VOIT, Beitr. zur Frage der Secretion und Resorption im Dünndarm, Zeitschr. f. Biologie N. F. XI. 386.

Demgegenüber ist der Kalkgehalt des Kaninchenblutes bedeutend grösser. Bei Analysen des Blutes verschiedener Thiere fand ich im trockenen Blute des Kaninchens 2,01, 1,56, 1,69, 1,80, 1,06 % Ca, das ist im Mittel 1,62 %.

Geflügel verhält sich mit Bezug auf die Verkalkung am resistantesten.¹⁾ An zehn verschiedenen Vögeln (theils Tauben, theils Hühner) fand ich bei Versuchen mit Sublimat und Aloin niemals eine Verkalkung in den Nieren und der Leber, trotzdem das Gift durch längere Zeit (4—9 Tage) zugebracht wurde. Aloin führt beim Geflügel bloss zu einer ausserordentlichen Verfettung der Leber und der Nieren und zu einem intensiven Uratinfarkt der Nieren. Wie die von mir vorgenommene Analyse des Blutes von vier Hühnern beweist, ist der Ca-Gehalt des Blutes dieser Thiere ebenfalls bedeutend geringer als der des Kaninchens. Ich bekam nämlich aus dem gesammten frischen Blut (30,70 gr) eines Huhnes 0,0046 gr CaO (0,0149 %); aus dem Blute eines anderen Huhnes, dessen Blutmenge 32,65 gr betrug, 0,0048 gr CaO (0,0147 %); das trockene Blut eines dritten Huhnes enthielt 0,0993 % Ca, endlich das trockene Blut eines vierten Huhnes 0,0876 % Ca. Diese Werthe stimmen, wie ersichtlich, so ziemlich mit den von GERLACH und VOIT bei Hunden gefundenen überein und bleiben beträchtlich hinter den beim Kaninchen gefundenen zurück, so dass auch bei der Verkalkungsimmunität des Geflügels der geringe Ca-Gehalt des Blutes zweifellos eine Rolle spielt; selbstverständlich kann überdies auch noch dem Nierengewebe selbst ein refractäres Verhalten zukommen.

Ueber neuere Verkalkung erzeugende Gifte.

Nachdem ich mich in zahlreichen Versuchen zu überzeugen Gelegenheit hatte, dass insbesondere das Aloin, das Sublimat und das essigsaure Blei nach subcutaner Injection (falls die Dosis so gering ist, dass das Thier mindestens 3—4 Tage am Leben bleibt) die Verkalkung der Nierenrinde bewirken, erachtete ich es als zweckmässig, Versuche in der Richtung anzustellen, ob diesen verwandte Mittel die gleichen Veränderungen in den Nieren bewirken. In dieser langen und mühseligen Versuchsreihe untersuchte ich die Wirkung folgender Gifte: Carbol, Hydrochinon, Anthrachinon, Chrysophansäure, Chrysarobin, Phenanthren, Alizarin, Carbazol, Anthracen, Fluoren, Purpurin, Phenolphthalein, Chinin, Piperazin, Amygdalin, Hesperidin, Phlorizin, Zucker, Aceton,

¹⁾ Wie es scheint, neigen auch Frösche nicht zur Verkalkung. Zwei Frösche, welche ich durch eine Woche mit Aloin fütterte, zeigten zumindest in den Nieren und der Leber nicht die Spur einer Verkalkung, sondern bloss hochgradige Entzündung und Verfettung dieser Organe; ihr Verhalten gegenüber dem Aloin ist demnach das gleiche wie das der Vögel.

Gerbsäure, Phloroglucin, Gallussäure, Pyrogallol, Natrium salicylicum, Natrium benzoicum, Brom, Silbernitrat, Chlorsaures Kalium, Strontiumnitrat, Zinksulfat, Eisensulfat, citronensaures Eisen, Baryumchlorid¹⁾, Kalium stibiotartaricum, Calciumchlorid, Stannum chloratum, Mangansulfat.²⁾

Da alle diese Versuche ein negatives Resultat ergaben, kann ich von der Publication der Protokolle absehen; bemerken möchte ich jedoch, dass ich die Wirkung jedes der aufgezählten Mittel an einem anderen Thier in manchem Falle (wenn das Resultat aus irgend einem Grunde zweifelhaft war), auch an 3—4 Kaninchen prüfte; in jedem einzelnen Falle untersuchte ich bei der Section die Leber und die Nieren, in vielen Fällen auch andere Organe mikroskopisch. In vielen Fällen fertigte ich Dauerschnitte aus den Organen an, dann nämlich, wenn bei grober Untersuchung nicht mit Sicherheit zu entscheiden war, ob in den Organen eine Verkalkung vorhanden sei oder nicht.

Diese negative Versuchsreihe konnte selbstverständlich zur Klärung der Frage der Verkalkungen toxischen Ursprungs nicht beitragen; immerhin ist diese Versuchsreihe lehrreich, indem sie auf den Umstand hinweist, dass chemisch einander nahe verwandte, in dieselbe Gruppe der Elemente und Verbindungen gehörige, dieselben organischen Radicale enthaltende Körper mit Bezug auf ihr biologisches Verhalten voneinander wesentlich abweichen können, so dass wir noch weit entfernt von dem Zeitpunkt sind, wo der Zusammenhang zwischen der chemischen Structur und der biologischen Wirkung der Gifte so weit geklärt sein wird, dass

¹⁾ Die Versuche mit Baryumchlorid nahm ich hauptsächlich darum vor, weil A. BARY (Beitrag zur Baryumwirkung, Diss., Dorpat 1888 p. 29) sagt, dass man in den Nieren des mit Chlorbaryum vergifteten Kaninchens mikroskopisch eine zarte körnige Substanz in den Kanälchen sehen kann, welche sich weder in Essigsäure noch in Kalilauge löst; er hält es für möglich, dass diese Körner aus Baryumsulfat bestanden, doch stellte er in dieser Richtung keine weiteren Untersuchungen an. Mit Rücksicht darauf, dass die Behandlung mit Essigsäure, wenn sie nicht mit der nöthigen Sorgfalt geschieht, oft zu Täuschungen führt, lag der Gedanke nahe, dass vielleicht auch in diesem Falle eine Verkalkung in der Niere erfolgt. Meine diesbezüglichen Versuche ergaben jedoch ein negatives Resultat.

²⁾ WEICHELBAUM (l. c.) zählt auch das Mangan unter den Verkalkung bewirkenden Mitteln auf. Bei einem Kaninchen, welches durch 2 Monate 0,02 gr Mangansulfat subcutan bekam, fand ich in der That an einigen Stellen Kalkdeposita in den Nieren, da ich jedoch bei sechs anderen Thieren, welche täglich 0,03 gr durch 2—8 Tage bekamen, nicht die Spur einer Verkalkung fand, kann ich obigen Befund bloss als zufälligen ansehen. (NEUBERGER (l. c. und in einer neueren Arbeit) erwähnt, dass er manchmal auch bei gesunden Kaninchen und in den Nieren von Kindern eine umschriebene Petrification fand.) In den Nieren der mit Mangan vergifteten Kaninchen fand ich fast in jedem Falle bloss eine sehr schön entwickelte Nephritis haemorrhagica und in der Leber starke Verfettung.

man aus der Structur einer Verbindung a priori einen Rückschluss auf deren Wirkung wird machen dürfen.

Im Laufe meiner Versuchsreihe gelang es mir, noch einige Gifte zu finden, welche, wenn die Vergiftung einen genügend chronischen Verlauf nimmt, in den Nieren und manchmal in anderen Organen Verkalkung verursachen. Diese Mittel sind die folgenden:

1. Cuprum sulfuricum.

1. Versuch. Ein 1334 gr schweres Kaninchen bekam täglich (durch 7 Tage) 0,02 gr Kupfersulfat in destillirtem Wasser gelöst, subcutan. Am 2. Versuchstage tritt im Harn Eiweiss auf, dessen Menge in den nächsten Tagen sehr beträchtlich ansteigt. Am 7. Tage verendet das Thier. Die Leiche ist stark abgemagert (875 gr), Nieren vergrössert, sehr hart anzufühlen; ihre Kapsel leicht abziehbar, die Zeichnung der Schnittfläche sehr gut sichtbar; die Rindensubstanz licht gelbbraun gefärbt, scharf begrenzt, trocken, hart. — Die Leber von normaler Grösse, braunroth, im unteren Theil des rechten Lappens stellenweise kleinere und grössere, bis erbsengrosse, blassrothe, consistente Flecke.

Unter dem Mikroskop betrachtet, sind die gewundenen Kanälchen der Rindensubstanz mit Kalkcylindern erfüllt, welche jedoch jenseits der Grenzschicht in der Marksubstanz vollkommen fehlen. In den Kanälen der Rindensubstanz sind auch zahlreiche hyaline Cylinder sichtbar. Das Epithel der Rindensubstanz zeigt körnige Degeneration. Die Glomeruli erweitert. Die durch die Kalkcylinder verursachte punktirte Zeichnung fällt schon bei Betrachtung mit freiem Auge am Schnitt auf. In der Leber finden wir den beschriebenen Inseln entsprechend am mikroskopisch betrachteten Schnitt an der Peripherie der Leberinseln Gruppen sehr winziger Kalkkrystalle.

In den Nieren eines zweiten, auf die gleiche Weise behandelten Kaninchens war nach 4 tägiger Versuchsdauer eine ähnliche Verkalkung geringeren Grades zu sehen. Zweifellos ist die Verkalkung der Nieren und der Leber um so intensiver, je länger die Kupfervergiftung dauert; in den ersten Tagen ist sie überhaupt noch gar nicht anzutreffen. So waren bei einem dritten Kaninchen, welches die gleiche Dosis Kupfer bloss durch 3 Tage bekam, in den Nieren bloss granulirte und Blutcylinder zu sehen, hingegen keine Spur von Verkalkung, weder in den Nieren noch in der Leber.

Aeltere Autoren, die sich mit der Wirkung der Kupfersalze, insbesondere des Kupfersulfates befasst haben (z. B. ELLENBERGER und HOFMEISTER), machen von der calcinificirenden Wirkung des Kupfers keine Erwähnung. Dieser Umstand ist sogar der Aufmerksamkeit von BAUM und SEELIGER¹⁾ vollkommen entgangen, welche sich in jüngster Zeit (1898) eingehend mit der Frage der chronischen Kupfervergiftung

¹⁾ BAUM und SEELIGER, Die chronische Kupfervergiftung, Archiv für wissensch. Thierheilk. Bd. XXIV H. 1 u. 2.

befasst und zu diesem Zweck an den verschiedensten Thier-species experimentirt haben.

Dass das Kupfer namentlich in den Nieren regelmässig zu Verkalkung führt (wenn die Vergiftung einen genug chronischen Verlauf nimmt), haben mich noch weitere, an Pferden vorgenommene Versuche überzeugt.

Zu diesen Versuchen wählte ich vier Pferde, von denen eines irrthümlicher Weise vorzeitig getödtet wurde. Die Pferde sind gegen die subcutane Einspritzung des Kupfersulfat ausserordentlich empfindlich. Ein 1jähriges Füllen, welchem ich 5 gr schwefelsaures Kupfer unter die Haut spritzte, ging schon am 3. Tage zu Grunde. Die Intoxicationserscheinungen waren: starke Entzündung des Bindegewebes an der Injectionsstelle, welche sich alsbald weiter nach unten auf die Extremitäten und nach hinten auf den Bauch fortpflanzt und längs der Linea alba rapid um sich greift. Das Thier ist ausserordentlich muskelschwach; es liegt sehr viel; beim Gehen schwankt es, es erhebt sich sehr schwer; Appetit schlecht, Urin reichlich, blutig.

Von meinen Versuchen erwähne ich auszugsweise noch den folgenden:

Versuch 27. IV. 1900: Ein 1jähriges Pferd bekommt 1 gr Cupr. sulfur. subcutan in 300 gr Wasser gelöst hinter die Scapula. 28. IV. sehr müde, kann kaum gehen. Etwa 20 cm unter der Injectionsstelle im unteren Theil des Brustkorbes eine sulzige, zitternde Geschwulst. 29. IV. Subcutane Injection von $\frac{1}{2}$ gr Cupr. sulfur. in 300 gr Wasser gelöst. 30. IV. Der untere Theil des Brustkorbes und des Bauches bis zwischen die Schenkel geschwellt, weich, sulzig. 1. V. 0,5 gr Cupr. sulfur. subcutan. Auch die vorderen Extremitäten, besonders in der Gegend der Kniee, geschwellt. 2. V. 0,5 gr Cupr. sulfur. — Der Brustkorb und das untere Drittel des Bauches in ganzer Ausdehnung geschwellt, heiss, consistent anzufühlen; sonst am ganzen Stamme eine fluctuirende, beim Tasten knirschende Geschwulst, welche sich nach hinten bis in die Gegend des Kreuzbeins, nach vorne bis zum vorderen Drittel des Halses erstreckt. — 3. V. 0,5 gr Cupr. sulfur. Auch die hinteren Extremitäten stark geschwellt, das Thier leckt und beisst die vorderen Extremitäten fortwährend. Die Haut an mehreren der geschwellten Stellen eingerissen, an diesen Stellen sickert gelbes Serum hervor. — 5. V. Exitus. Sectionsbefund: Nieren mittelgross, hart anzufühlen, Rindensubstanz graugelb, Marksubstanz röthlichgrau, Verlauf der Kanälchen gut sichtbar. Die Kapsel haftet so fest an der Oberfläche der Niere, dass es nicht gelingt, sie abzuziehen. Unter dem Mikroskop erweist sich das Epithel der Kanäle der Rindensubstanz zum grossen Theil nekrotisirt, in einem anderen Theil der Kanäle zahlreiche Kalkcylinder. Die Kapsel der Glomeruli und die aus ihnen entspringenden Kanälchen an vielen Stellen zum Platzen mit Blut gefüllt.

2. Jod.

Am 10. I. 1900 bekommt ein 1170 gr schweres Kaninchen 0,10 gr reines Jod in Jodnatriumlösung subcutan. 11. I. Das Thier urinirt sehr viel, der Harn dunkelroth, in demselben spektroskopisch Blut nachweisbar. 12. I. sehr viel blutiger Urin. 14. I. Das Thier wird mittelst Nackenstichs getödtet, sein Gewicht 762 gr. In Leber und Nieren ist mikroskopisch sehr

viel Fett zu sehen; in der Rindensubstanz der Nieren zahlreiche weisse, stechnadelstichgrosse Punkte, welche am frischen Druckpräparat mikroskopisch als opake Gruppen eckiger Krystalle erscheinen, während sie am Dauerpräparat als zusammenhängende Kalkcylinder imponiren.

In einem zweiten Versuch bekommt ein 1240 gr schweres Kaninchen täglich die gleiche Dosis Jod. Nach 10 Tagen wird es getödtet. An der Grenzschicht der Rindensubstanz der Nieren sind lange, dem Verlauf der Harnkanäle folgende Kalkcylinder zu sehen.

Ein drittes, 1377 gr schweres Kaninchen bekommt täglich 0,15 gr Jod subcutan. Binnen 5 Tagen verliert es 300 gr Körpergewicht. Am 5. Tage wird es getödtet. In der Leber intensive fettige Degeneration, in den Nieren Verkalkung der Rindensubstanz.

In einem vierten Versuch bekam ein 1202 gr schweres Kaninchen 0,10 gr Jod und ging schon am 3. Tage ein. In den Nieren dieses Thieres waren noch keine Kalkcylinder zu finden, um so auffallender war die grosse Zahl langer Blutcylinder, welche die geraden Kanäle der Marksubstanz ausfüllen. Auch bei den anderen mit Jod behandelten Kaninchen war die Hämaturie eine regelmässige Vergiftungserscheinung. Dies haben bereits ältere Autoren gefunden, so z. B. BÖHM¹⁾ und BERG²⁾, deren Aufmerksamkeit die Nierenverkalkung entgangen war.

3. Jodoform.

Versuch: Vom 28. Februar 1900 angefangen bekommt ein 1283 gr schweres Kaninchen täglich 0,15 gr Jodoform in Gummi arabicum-Emulsion mittelst Katheters in den Magen. Am 9. März Exitus, inzwischen bis zu 873 gr abgemagert. Zu Beginn des Versuches Hämaturie, gegen Ende desselben intensive Albuminurie, so wie bei Jodvergiftung. Bei der Section in der linken Niere und im perirenenalen Bindegewebe ein intensiver Bluterguss; Kalkkrystalle waren jedoch im Gewebe der Niere nicht zu finden. Umso interessanter ist der Umstand, dass das Gewebe der Leber erfüllt war mit Fett und mit Kalkmassen, welche in verdünnter Salzsäure rasch und vollkommen, ohne Gasbildung gelöst wurden. In der Wand der Harnblase sind der Länge nach verlaufende, grauweisse, parallele Streifen sichtbar, welche in Form eines erdigen Ueberzuges, namentlich nach Austrocknung der Harnblase, deutlich sichtbar werden. Unter dem Mikroskop scheinen diese Streifen aus winzigen Krystallmassen zusammengesetzt zu sein und zeigen die für Kalk charakteristische grauliche, opake Färbung; sowohl in verdünnter Essigsäure als in Salzsäure werden sie

¹⁾ BÖHM, Beitr. zur Pharmakologie des Jods, Arch. f. exp. Path. und Pharm. V. 329.

²⁾ BERG, Beitr. zur Pharmakologie und Toxikologie der Jodpräparate, Diss., Dorpat 1875.

rasch, ohne Gasbildung gelöst. In den Nieren war keine Verkalkung vorhanden.

In zwei anderen Versuchen war gleichfalls eine intensive Verkalkung in der Leber vorhanden, während in den Nieren und in den übrigen Organen eine solche nicht nachweisbar war. Verläuft die Vergiftung rascher tödtlich, so erfolgt überhaupt keine Calcification der Organe, wenn auch das Thier eine grössere Dosis Jodoform pro die erhält. So gab ich einem 1660 gr schweren Kaninchen täglich 0,25 gr Jodoform. Das Thier ging schon am 5. Tage ein und in seinen Organen war keine Verkalkung vorhanden, desgleichen bei einem anderen (1275 gr schweren) Kaninchen, welches das gleiche Tagesquantum bekam und am 4. Tag getödtet wurde. Bei diesen Thieren war bloss eine überaus intensive fettige Degeneration der Leber zu finden, welche an Intensität der durch Phosphorvergiftung verursachten nicht nachsteht.

Die durch das Jodoform und das freie Jod verursachte fettige Degeneration der Organe ist schon älteren Autoren aufgefallen, hingegen ist die calcificirende Wirkung nicht erwähnt, auch bei R. ELBE¹⁾ nicht (1899), welcher sich zwar eingehend mit den durch das Jodoform bei Kaninchen verursachten Gewebsveränderungen befasste, dessen Vergiftungsversuche jedoch von viel zu kurzer Dauer waren (höchstens 48 Stunden), als dass er den Eintritt der Verkalkung hätte beobachten können.

Aus unseren Ausführungen erhellt, dass die Kupfer-salze, ferner das freie Jod sowie das Jodoform die gleichen Verkalkungen in den Nieren hervorrufen (ein Theil derselben auch in der Leber und in anderen Organen), wie sie nach Vergiftungen mit Aloid, Blei, Bismuth und Quecksilber-verbindungen schon früher beschrieben worden sind.

Wie ersichtlich sind es hauptsächlich die Salze der schweren Metalle, welche derartige pathologische Veränderungen im Organismus erzeugen; von denselben weiss man übrigens seit lange her, dass sie auch in kleinen Dosen eine deletäre Wirkung auf das Nierenepithel üben. Unter den Metalloiden vermag, wie es scheint, bloss das Jod, vielleicht auch das Arsen Verkalkungen zu erzeugen, während von den organischen Verbindungen bisher nur das Aloid und das Jodoform diejenigen sind, deren calcificirende Wirkung bekannt ist. Wahrscheinlich ist jedoch hiermit die Reihe der derartig wirkenden Gifte nicht erschöpft und es wird deren Zahl, wenn auch nicht in grossem Maasse, mit der Zeit zunehmen. Dieser Umstand beweist zweifellos, dass die

¹⁾ R. ELBE, Histologische Untersuchungen über die Veränderungen bei der Jodoform und Arsenintoxication des Kaninchens, Diss., Rostock 1899 p. 32—70.

Behauptung einzelner älterer Autoren, als müsste in gerichtsarztlichen Fällen die diffuse Verkalkung in den Nieren ein wichtiges Beweismittel für bestimmte Gifte (namentlich Quecksilber) werden, eine Uebertreibung war. Als diese Ansicht ausgesprochen wurde, wusste man bloss vom Sublimat, dass es in den Nieren Calcification bewirkt. Heutzutage hat die Zahl derartig wirkender Mittel eine so grosse Zunahme erfahren, dass wir diese Behauptung dahin reduciren müssen, dass die bei gerichtsarztlichen Obductionen nachweisbare Verkalkung der Nieren oder der Leber bloss als Verdachtsgrund angesehen werden kann für eine bestimmte Gruppe von Giften.

Die Bedingungen der Verkalkung.

Unter diesen Bedingungen ist caeteris paribus die Dauer der Einwirkung die wichtigste. Je chronischer der Verlauf der Vergiftung, um so sicherer und intensiver die Verkalkung der Organe und umgekehrt. Das Quecksilberchlorid ist, wie längst bekannt, — ein par excellence Verkalkung erzeugendes Mittel, trotzdem war die Verkalkung nicht zu entdecken, wenn die Vergiftung nicht wenigstens einige Tage gedauert hat. Bei Kaninchen war nach 24 Stunden noch nicht die Spur der Nierenverkalkung zu finden, nachdem sie 0,1 Quecksilberchlorid bekommen hatten, desgleichen 24 Stunden nach Darreichung von Jod; manchmal konnten wir sogar, wie aus oben mitgetheilten Versuchen folgt, auch 3—4 Tage nach Darreichung entsprechender Dosen Kupfer und Jodoform keine Calcification finden.

Von wesentlichem Einflusse auf das Zustandekommen der Verkalkungen, insbesondere auf deren Intensität, ist auch die Individualität. Wiederholt hatte ich Gelegenheit Kaninchen zu beobachten, welche unter sonst gleichen Versuchsbedingungen die gleiche Dosis desselben Giftes bekamen und zu gleicher Zeit getödtet wurden; die Verkalkung war jedoch durchaus ungleichartig bei beiden Thieren entwickelt; es kam sogar vor, dass in der Niere des einen Thieres nicht die Spur Kalk gegenwärtig war, während er beim anderen in ziemlicher Quantität vorhanden war. Aehnliche individuelle Unterschiede kommen bei chronischen Vergiftungen oft genug vor; ähnliche Erfahrungen habe ich z. B. mit Bezug auf die Vergiftungen mit chromsauren Kalium und Zucker. Dafür, dass unsere Schlussfolgerungen trotz dieser individuellen Schwankungen auf sicherer Basis ruhen, giebt es nur eine Methode: wir dürfen uns mit ein bis zwei Versuchen nicht begnügen, sondern müssen eine je grössere Zahl von Versuchen vornehmen.

Da die Grundbedingung des Eintritts von Verkalkungen in der Niere durch die Nekrose des Epithels gegeben ist, oder vielleicht, wie ich weiter unten begründen werde, eine histologisch nicht nachweisbare

Störung des Harnausscheidungsvermögen des Epithels: so liegt es nahe, anzunehmen, dass das Nierenepithel verschiedener Thiere nicht die gleiche Resistenz gegenüber irritirenden Giften besitzt, sondern bei manchem etwas früher die Nekrose (und hiermit auch die Retention und Ablagerung des Kalkgehaltes des Blutes in den gewundenen Harnkanälchen) erfolgt, als bei anderen Thieren derselben Species. Als causales Moment kann jedoch auch der Umstand eine Rolle spielen, dass im Blute verschiedener Individuen derselben Species der Ca-Gehalt innerhalb gewisser Grenzen schwankt; offenbar wird bei demjenigen Thiere, in dessen Blute reichlicher Kalksalze enthalten sind, früher die Verkalkung der Nieren selbst in dem Falle erfolgen, falls die Nekrose des Epithels ansonsten bei beiden Thieren den gleichen Grad erreicht hat und sich beide Thiere unter den gleichen Versuchsbedingungen befinden. Zur Begründung dieser theoretischen Voraussetzung erschien es nothwendig, zu untersuchen, ob die Verkalkung nicht rascher bei Thieren erfolgt, bei denen der Ca-Gehalt des Blutes künstlich gehoben wurde, z. B. durch subcutane Einspritzung von Calciumchlorid. In dieser Richtung machte ich folgende Experimente:

a) Versuch. Am 23. März 1900 bekam ein 1660 gr schweres Kaninchen 0,25 gr Jodoform in einer Emulsion von Gummi arab. in den Magen. Bei dieser Tagesdosis ging das Thier am 5. Tage ein; Gewicht des Leichnams 940 gr. Weder in den Nieren noch in der Leber findet sich Calcification.

b) Versuch. Am 23. März 1900 bekommt ein 950 gr schweres Kaninchen ebensoviel Jodoform per os. Am 25. März ebensoviel Jodoform per os und 0,20 gr Calciumchlorid subcutan. Am 26. März bloss 0,20 gr Calciumchlorid. Am 27. März ebensoviel Jodoform und Calcium. Am 28. März verendet. Gewicht 830 gr. Sectionsbefund: In der Leber ausserordentlich intensive Verkalkung, unter dem Mikroskop ist das ganze Parenchym der Leber mit in verdünnter Salzsäure rasch sich lösenden Kalkmassen bestreut.

Bei demjenigen Thier, welches auch Calciumchlorid bekam, wardemnach eine intensive Verkalkung zu finden, während dieselbe in den Organen des ersten Kaninchens überhaupt nicht nachweisbar war, trotzdem das letztere eine viel grössere Menge des calcinificirenden Giftes bekommen hatte. Demnach wird durch die Hebung des Kalkgehaltes des Blutes die Wirkung der calcinificirenden Gifte in hohem Maasse gefördert.

Gegen obigen Versuch b) könnte man jedoch den Einwand erheben, dass die hochgradige Verkalkung durch das Calciumchlorid selbst verursacht worden war, dass demnach bei deren Zustandekommen das Jodoform gar keine Rolle spielte, darum machte ich folgenden neueren Versuch.

a) Versuch. Ein 1510 gr schweres Kaninchen bekommt durch 4 Tage 0,25 gr Jodoform per os und 0,20 gr Calciumchlorid subcutan. Am 5. Tage wird das Thier getödtet. Sectionsbefund: In der Leber ausgedehnte Verkalkung, desgleichen an einer hellerstückgrossen Stelle in der Wand der Harnblase.

b) Versuch. Ein 1275 gr schweres Kaninchen bekommt durch 4 Tage täglich 0,25 gr Jodoform per os, am 5. Tage wird es mittelst Nackenstich getödtet. In der Leber bloss hochgradige Verfettung. Von Verkalkung weder hier, noch in anderen Organen eine Spur.

c) Versuch. Ein 1452 gr schweres Kaninchen bekommt durch 4 Tage täglich 0,20 gr Calciumchlorid subcutan; am 5. Tage wird es mittelst Nackenstichs getödtet, wobei es weder in der Leber noch in den Nieren, noch auch in anderen Organen Verkalkung zeigt.

Dieser Versuch bestätigt neuerdings die oben ausgesprochene Erfahrung, dass die Erhöhung des Kalkgehaltes des Blutes den Eintritt der calcinificirenden Wirkung des Giftes (im gegebenen Falle des Jodoforms) befördert und beschleunigt; aus diesem Versuche ergibt sich jedoch gleichzeitig, dass die Erhöhung des Ca-Gehaltes des Blutes an sich nicht im Stande ist, Verkalkungen im Organismus zu erzeugen; demnach ist als Grundbedingung des Eintritts der Verkalkungen nicht der percentuelle Kalkgehalt des Blutes, sondern diejenige Functionsstörung resp. Gewebsveränderung anzusehen, welche das calcinificirende Gift in den bestimmten (in erster Reihe den drüsigen) Organen hervorruft.

Der Ca-Gehalt der Niere und Leber bei künstlichen Verkalkungen.

Es erschien uns nothwendig, einen Einblick zu gewinnen in die Frage, bis zu welchem Grade die Menge des Kalkes in Nieren und Leber bei künstlicher Verkalkung gesteigert werden kann. In den Arbeiten älterer Autoren finde ich keine diesbezüglichen Angaben, sowie überhaupt das eingehende Studium der Frage der Verkalkung vom chemischen Standpunkt vernachlässigt worden ist; aus den meisten Arbeiten ist überhaupt nicht ersichtlich, auf Grund welcher Untersuchungen man überhaupt die in den Nieren auftretenden, krystallinisch glänzenden Cylinder als Kalk ansprechen muss; aus dem Verhalten der Cylinder gegen verschiedene Farbstoffe, aus deren Löslichkeit in Essigsäure und Salzsäure kann man, wie leicht ersichtlich, nicht mit Sicherheit auf Kalk schliessen, wie dies mehrere Autoren thun. Dabei können wir uns durch einen ganz einfachen Versuch in der Eprouvette überzeugen, dass in den Organen des vergifteten Thieres der Kalkgehalt ausserordentlich vermehrt ist. Wenn wir nämlich aus der Rinde der

Niere eines beispielsweise mit Aloin chronisch vergifteten Kaninchens ein einige Centigramm wiegendes (linsengrosses) Stück ausschneiden und dasselbe mit 2—3 ccm 20% Essigsäure in einer Eprouvette eine Zeit lang kochen, so giebt das Filtrat der Flüssigkeit mit oxalsaurem Ammon einen reichlichen Niederschlag, während die Niere eines gesunden Kaninchens mit diesem Reagens keinerlei Trübung giebt.

Eine noch gründlichere Aufklärung erhalten wir jedoch durch die quantitative Bestimmung des Kalkgehaltes in gesunden und verkalkten Organen. Der Kalkgehalt der Nieren (besonders aber der Leber) eines gesunden Kaninchens ist sehr gering. In einem Falle betrug die Menge des aus den Nieren gewonnenen CaO 0,0235%, in einem anderen 0,0495%; und aus der Leber erhielt ich 0,0085% CaO. Demgegenüber enthielt die Niere eines durch 3 Tage mit Aloin behandelten Thieres 6,0012% CaO, demnach fast 300 Mal so viel. Aus den frischen Nieren eines anderen mit Aloin vergifteten Kaninchens erhielt ich 0,1138 gr CaO, während der Ca-Gehalt der Nieren eines gesunden Kaninchens bloss einige Milligramme beträgt (in einem Versuch erhielt ich 0,0018 gr, in einem anderen 0,0060 gr CaO). Sehr hoch steigt der Kalkgehalt der Nieren auch in dem Falle, wenn wir eine Nekrose des Epithels durch Störung der Blutcirculation bewirken. Bei einem Kaninchen liess ich auf der einen Seite den ganzen Inhalt des Nierenhilus (Arteria, Vena renalis und Ureter) constant unterbunden und tödtete das Thier am 22. Tage; in der Niere der betreffenden Seite fand ich hochgradige Verkalkung; der CaO-Gehalt betrug 0,9632%. In einem anderen derartigen Fall enthielt die Niere sogar 1,7837% CaO. Eine ausgesprochene Verkalkung der Leber erhielt ich namentlich nach Jodoformvergiftung; bei einem Kaninchen, welches 8 Tage lang lebte (in vergiftetem Zustande), betrug der CaO-Gehalt der Leber 0,9486%. In der Leber eines mit Aloin vergifteten Thieres fand ich 0,0176% CaO, demnach viel weniger als bei dem mit Jodoform vergifteten Thier, aber noch immer bedeutend mehr wie in der Leber eines gesunden Thieres.

Ueber die quantitative Bestimmung des Kalkgehaltes in Organen von grösserem Umfang.

Anfangs bestimmte ich den Kalkgehalt in gewohnter Weise aus der Asche der getrockneten, entfetteten und verbrannten Organe. Wer sich jedoch mit derartigen Bestimmungen befasst hat, wird sich genügend über die Langwierigkeit und Schwerfälligkeit dieses Verfahrens aufgehalten haben. Daher ist es leicht verständlich, dass ich bestrebt war, ein anderes, zweckmässigeres, rascher zum Ziele führendes Verfahren zu finden. Nach vorausgegangenen Versuchen überzeugte ich mich, dass

zur Bestimmung des Kalkgehaltes der Organe das in der gerichtlich-chemischen Praxis zur Bestimmung anorganischer Gifte gebräuchliche BABO-FRESENIUS'sche Verfahren sehr gut verwendbar ist. Es ist nicht am Platze, das Verfahren hier in allen seinen Details zu beschreiben, da dasselbe ohnehin jedem Lehrbuch der gerichtlichen Chemie leicht zu entnehmen ist.¹⁾ Bloss einige Modificationen möchte ich hier erwähnen, welche man während der Zerstörung der Organe mit Nutzen verwerthen kann. Diese Modificationen stammen von FELLETÁR: obwohl dieselben auf den ersten Blick geringfügig zu sein scheinen, können wir uns doch bei einiger Uebung von deren Wichtigkeit überzeugen.²⁾ Jahre hindurch hatte ich täglich Gelegenheit, die Zweckmässigkeit dieser Modificationen zu erfahren, darum erachte ich es als angezeigt, dieselben in ihren Hauptzügen mitzutheilen.

Der grösste Nachtheil des BABO-FRESENIUS'schen Verfahrens ist der Umstand, dass das Verhältniss der zur Zerstörung der Organe nothwendigen Stoffe, nämlich der Salzsäure und des Kaliumchlorat, kein bestimmtes ist. Infolgedessen ist dasselbe dem Belieben des Laboranten anheimgestellt und wird nach jeder Oxydation der Salzsäure- und Kaliumchlorid-Gehalt der nach der Zerstörung des Organs gewonnenen Flüssigkeit ein anderer sein. FRESENIUS fügt Weiteres während der Erwärmung im Wasserbade das Kaliumsalz (in Dosen von 0,5—2,0 gr) der salzsäurehaltigen Flüssigkeit hinzu, wobei das Kaliumchlorat mit Zischen und Schäumen zersetzt wird und der grösste Theil des entstehenden Chlors unbenutzt verdampft, sodass fortwährend neue Dosen von Kaliumchlorat der Flüssigkeit hinzugefügt werden müssen, damit die Zerstörung eine vollkommene sei. Begreiflicher Weise wird namentlich in den Händen eines weniger geübten Experimentators unter solchen Umständen die Menge des Kaliumchlorids in der Flüssigkeit ausserordentlich vermehrt und es kann während der zur Austreibung des Chlors vorgenommenen Eindampfung eine veritable concentrirte Salzlösung entstehen, welcher Umstand die vollständige Abscheidung anderer, in minimalen Mengen vorhandener anorganischer Salze und Metalle möglicherweise ganz vereiteln kann.

FELLETÁR hilft diesen Uebelständen derart ab, dass er 1. zur Oxydation eine Salzsäure von 1,08 specifischem Gewicht benützt, 2. auf die aus Magen, Darm und deren Inhalt bestehenden frischen Leichentheile eine, mit deren Gewicht übereinstimmende oder $1\frac{1}{2}$ Mal grössere Menge Salzsäure giesst; mehr consistente parenchymatöse Organe (Leber, Nieren) oxydirt er mit der zwei bis fünffachen Menge Salzsäure ihres Eigengewichtes. (In den weiter unten mitzutheilenden Analysen wurde

¹⁾ S. OTTO, Anleitung z. Ausmitt. der Gifte, 7. Aufl. 1896 p. 166.

²⁾ Das Verfahren ist (nur im ungarischen) ausführlich publicirt im Magyar chemiai folyóirat 3. Jahrgang Beilage p. 120.

der Ca-Gehalt der Knochen auf die gewohnte Weise aus deren Asche bestimmt. FELLETTÁR erwähnt, dass bei seinem Verfahren auch die Knochen stets vollkommen aufgelöst werden. Diesbezüglich verfüge ich über keinerlei persönliche Erfahrung, doch halte ich es selbst für wahrscheinlich, dass ich statt des langwierigen Veraschungsverfahrens mit Vortheil die Oxydation mittelst Kaliumchlorat hätte gebrauchen können.)

3. Es ist so viel chlorsaures Kalium zu nehmen, dass auf 100 gr Salzsäure (mit einem specifischen Gewicht von 1,08) 6 gr chlorsaures Kalium fallen. 4. Die Salzsäure und das chlorsaure Kalium sind noch vor der Erwärmung, beide auf ein Mal und gleichzeitig den verkleinerten Organen hinzufügen; das Wasserbad fangen wir erst später, dann an zu erwärmen, nachdem die Organe und die Salzsäure enthaltende Porzellanschale bereits auf das Wasserbad gelegt worden war. Da die Leber zu den schwer oxydirbaren Organen gehört, erachtete ich es als zweckmässig, dieselbe vor der eigentlichen Oxydation mit dem Gemenge von Salzsäure und chlorsaurem Kalium durch einige Stunden kalt stehen zu lassen und erst nachher zu erwärmen. Bei diesem Verfahren war schon vor der eigentlichen Oxydation der grösste Theil der Leber unter der Einwirkung des allmählich frei gewordenen Chlors zerstört. Zweifellos könnte man auch zur Zerstörung der Knochen dieses Gift mit Vortheil benutzen.

Wenn wir die Menge der Salzsäure und des Kaliumsalzes in obigem Verhältniss zum Gewicht der Organe nehmen, so ist es nicht nöthig, während der Oxydation chlorsaures Kalium hinzuzufügen, wodurch die Ueberhandnahme des Kaliumchlorid in der Flüssigkeit vermieden wird. Es kann zwar vorkommen, dass einzelne Stücke schwerer oxydirbarer Organe, z. B. der Leber, wenn insbesondere die Verkleinerung nicht mit gehöriger Sorgfalt geschah, oder wenn wir nicht genügend Salzsäure hinzugefügt haben, der Oxydation widerstehen und ihre braune Farbe beibehalten. Dies wird am ehesten dann vorkommen, wenn wir eine grosse Masse des Organs oxydiren. In solchen Fällen ist es zweckmässig, diese nicht zerstörten Organtheile mittelst eines Glaslöffels herauszufischen und in einer kleineren Porzellanschale verrieben dieselben in die Flüssigkeit zurückzugeben, oder, falls sich in derselben nicht mehr genug Chlor entwickelt, in der kleineren Schale auf die beschriebene Weise zu oxydiren und die gewonnene Lösung der ursprünglichen hinzuzugiessen.

Bei diesem Verfahren ist die Zerstörung eines 300 bis 400 gr schweren Organs binnen einer Stunde beiläufig beendigt. Es ist demnach in unvergleichlich kürzerer Zeit zu weiterer Aufarbeitung hergerichtet, wie beim Veraschen.

4. Nach der Oxydation wird die Flüssigkeit filtrirt und ausgewaschen. Die Menge des Waschwassers wird so gewählt, dass das Ge-

wicht des gesammten Filtrates um 0,7—0,8 Gewichtstheile höher sei als das Gewicht der ursprünglich verbrauchten Salzsäure, wobei auf je 100 gr Salzsäure 76 gr Wasser fallen; wenn wir z. B. zur Oxydation 300 gr Salzsäure verwendeten, so wird das Filtrat $300 + (3 \times 76) = 528$ gr betragen. Bei diesem Verfahren wird das Filtrat durchschnittlich 6 % Salzsäure enthalten.

Im Filtrat wurde das Ca-Gehalt nach dem gewöhnlichen Verfahren (Uebersättigung mit Ammoniak, schwache Ansäuerung mit Essigsäure, Niederschlagen mit oxalsaurem Ammonium) bestimmt.

Mikroskopische Untersuchung mineralischer Deposita verkalkter Organe.

Bei Untersuchung der Wirkung calcinificirender Gifte richtete ich meine Aufmerksamkeit hauptsächlich auf die Leber und die Nieren. Ich bin mir dessen wohl bewusst, dass es angezeigt gewesen wäre, auch andere Organe, namentlich diejenigen zum Gegenstand einer Untersuchung zu wählen, in welchen auch idiopathisch häufig Kalkablagerungen vorkommen (Gefässwand, Hirnhäute, Lymphdrüsen u. s. w.); mit Rücksicht auf das ohnehin umfassende Material dieser Arbeit musste ich jedoch von der eingehenden Untersuchung anderer Organe absehen.¹⁾ Mit Berufung auf obige Versuchsprotokolle möchte ich nur so viel bemerken, dass ich in einigen Fällen auch in der Schleimhaut des Magens und in der Wand der Harnblase Verkalkungsherde fand; zur Entscheidung der Frage, ob dieselben durch Giftwirkung entstanden waren, stellte ich jedoch keine weiteren Untersuchungen an.

a) Verkalkung in den Nieren.

Die bisherigen Forscher (LITTEN, NEUBERGER u. s. w.) erwähnen bloss der Niere als eines Organs, in welchem eine periodische Unterbrechung der Circulation oder die Wirkung mancher Gifte einen Kalkinfarkt hervorzurufen vermag. In beiden Fällen treten ganz identische Veränderungen in den Nieren auf, welche, falls das Thier nach der Unterbindung oder Vergiftung noch lange genug gelebt hat, sehr augenfällig sein können. Auf Tafel VII ist die verkalkte Niere (Fig. 1 b u. c) eines mit Aloin vergifteten Kaninchens im Vergleich zu der eines normalen Thieres (Fig. 1 a) zu sehen. Man sieht, dass die verkalkte Niere eine unbestimmte graugelbe Farbe hat und blutleer ist, so dass man gleichsam an

¹⁾ Neben der Untersuchung der Blutgefässe wäre namentlich die Untersuchung der Schleimhaut des Darms von Interesse gewesen, welchem, wie es scheint, eine hervorragende Rolle bei Abscheidung des Ca des Organismus zufällt, wie dies die Untersuchungen von RÜDEL, REY u. A. beweisen.

die Farbe macerirter Organe erinnert wird; auf der Schnittfläche ist Rinden- und Marksubstanz nicht scharf begrenzt, an der äusseren Oberfläche sind ferner winzige, stecknadelstichgrosse und grössere, im Vergleich zum Grunde lichter gefärbte Erhebungen zu sehen, wodurch die ganze Oberfläche der Niere das Bild einer blassen Marmorirung erhält. Ich bemerke jedoch, dass diese Beschreibung nur für das stark verkalkte Organ zutrifft und nach Vergiftungen selten genug vorkommt, weil das Thier in der Regel früher zu Grunde geht. Eine solche stark verkalkte Niere knirscht beim Aufschneiden, nach Unterbindung der Nierenschlagader kann sogar die Calcification, wie LITTEN erwähnt, so intensiv sein, dass die Niere grauweiss wird, beim Anschneiden wird das Rasirmesser schartig und beim Daraufschlagen auf die Niere hört man einen Ton, wie wenn man auf einen Stein aufschlagen würde. Mit Rücksicht auf die grosse Differenz, welche mit Bezug auf den Kalkgehalt zwischen der unterbundenen und der normalen Niere besteht, halte ich es für zweifellos, dass die Verkalkung der unterbundenen Niere schon beim lebenden Thier mit Hülfe der RÖNTGEN-Strahlen zu diagnostizieren ist; bei zwei Thieren machte ich auch in dieser Richtung Durchleuchtungsproben; das Resultat war ein negatives, weil — wie die Section ergab — gerade bei diesen Thieren die Verkalkung eine sehr geringe war.

Was das mikroskopische Bild der Kalkablagerungen betrifft, wurde dasselbe schon von den älteren Autoren erschöpfend studirt und ich meinerseits habe nicht viel hinzuzufügen; darum gebe ich hier nur eine kurze Beschreibung desselben. Ich muss betonen, dass die Verkalkungen in ganz gleicher Form sowohl nach der Unterbindung der Nierenschlagader als nach den verschiedenen Vergiftungen auftreten; zwischen beiden bestehen bloss graduelle Unterschiede, indem der Kalk nach Vergiftungen in der Regel bloss in den gewundenen Harnkanälen der Rindensubstanz abgelagert wird, während nach Unterbindung der Arteria renalis, falls das Thier lange genug am Leben bleibt, oft noch das Epithel der geraden Kanäle und die Glomeruli, wie dies auch LITTEN hervorhebt, verkalken.

An der Schnittfläche der verkalkten Nieren fallen in der Rindensubstanz oft schon bei makroskopischer Betrachtung die grauweissen Streifen auf, welche den Kalkinfarkt der gewundenen Kanäle verrathen. Bei mikroskopischer Untersuchung nicht gefärbter Schnitte sehen wir diesen Stellen entsprechend mineralisch glänzende, von der farblosen Umgebung durch ihre graue, opake Schattirung sich abhebende Gruppen unregelmässig vieleckiger, winziger Krystalle mit gebrochenen Rändern, oder längere cylindrische Gebilde, welche deutlicher sichtbar werden, wenn wir auf den Schnitt verdünnte Kalilauge träufeln. An gefärbten Schnitten (s. Taf. VII Fig. 2, welche die Niere eines mit Kupfersulfat vergifteten Kaninchens darstellt) sieht man, dass die Cylinder im Gewebe

der Rindensubstanz zerstreut sind, welche letztere während des Schneidens in der Umgebung der Krystalle in der Regel einreißt. Die Cylinder sind zumeist, entsprechend dem Verlauf der Kanäle leicht gekrümmt, ihre Längsachse ist in der Regel gegen die Marksubstanz gerichtet, doch giebt es auch solche (s. im oberen Theil der Abbildung), welche während des Schneidens aus ihrer ursprünglichen Lage weggerückt sind und im Gewebe quer zu liegen kamen. In der Mitte mancher Cylinders sind zahlreiche schwarze Körner zu sehen; diese Pigmentkörner sind meines Dafürhaltens wahrscheinlich nichts Anderes als zerstörter Blutfarbstoff. Sehr häufig konnte ich nämlich die Beobachtung machen, dass die Gifte, welche ich benützte, Nierenblutungen erzeugen, sodass in manchem Falle die Blutcylinder in ungeheuren Mengen in den gewundenen Harnkanälen erscheinen (s. die oben beschriebenen Versuche). Wahrscheinlich ist es das aus diesen Blutcylindern zurückgebliebene Pigment, welches den centralen Theil der Kalkmassen dunkel färbt.

Die Kalkcylinder treten am gefärbten Schnitt sehr stark hervor, theils wegen ihrer von der Umgebung stark abweichenden Lichtbrechung, theils, weil das benachbarte Gewebe sich stark färbt, wodurch die Cylinder gleichsam hervorzutreten scheinen, aus der Ebene des Schnittes. Die Cylinder selbst färben sich übrigens nicht gleichmässig; manche werden viel stärker gefärbt, was wahrscheinlich darin seine Erklärung findet, dass letztere in grösserer Menge noch nicht verkalkte organische Bestandtheile enthalten.

Bereits oben habe ich erwähnt, dass sich die Verkalkung fast ausnahmslos auf die Rindensubstanz beschränkt; selten kommt es vor, dass wir auch in den geraden Kanälen der Marksubstanz Cylinder finden, welche übrigens kleiner sind und nicht massenhaft, sondern bloss zerstreut, einzeln in den Harnkanälen auftreten, sodass man den Gedanken fasst, dass diese Cylinder nicht an Ort und Stelle in den geraden Harnkanälen gebildet worden sind, sondern dass sie aus der Rindensubstanz mit dem Harnstrom hingebraucht worden sind. Es taucht die Frage auf, warum gerade die Rindensubstanz und die gewundenen Harnkanälchen diejenigen Theile der Niere sind, welche in erster Reihe der Verkalkung unterliegen. Wahrscheinlich kommen hier zwei Gründe in Betracht; erstens dass die Rindensubstanz sowohl gegen Circulationsstörungen (Unterbindung der *Art. renalis*), als auch gegen toxische Wirkungen viel empfindlicher ist als die Marksubstanz der Nieren, was leicht begreiflich ist, weil ja die Rindensubstanz hauptsächlich die Drüsenfunction der Niere leistet und hier der grösste Theil der secretorischen Elemente gelegen ist, welche sich fortwährend in reger Leistung befinden und eine lebhaftere Blutcirculation sowie reichliche Ernährung erfordern, sodass auch jede nur kurze Zeit andauernde, vorübergehende Störung der letzteren zu einer Abweichung der Kalkausscheidung von der Norm

führt und die Kalksalze, als die ohnehin am schwersten löslichen Salze des Blutes in den Epithelzellen niedergeschlagen werden. Bekanntlich sind auch andere Drüsen, z. B. das Pankreas ausserordentlich empfindlich gegen Circulationsstörungen. Begreiflicherweise wird sich die Rindensubstanz gegenüber toxischen Stoffen, gegenüger Giften, welche eine grosse chemische Verwandtschaft zum Eiweiss besitzen, wie z. B. die schweren Metalle, Jod u. s. w., demnach gegenüber Agentien, welche in den parenchymatösen Organen eine starke lokale Wirkung üben, noch empfindlicher verhalten. Beim Studium zahlreicher, auf die Nieren wirkender Gifte hatte ich Gelegenheit zu erfahren, dass dieselben in den gewundenen Harnkanälen sehr schwere Veränderungen erzeugten, und gleichzeitig die geraden Kanäle der Marksubstanz intact blieben.

Dies dürfte die eine Ursache dessen sein, dass sich die Verkalkung in der grossen Mehrzahl der Fälle ausschliesslich auf die Rindensubstanz beschränkt. Doch spielt hier wahrscheinlich auch der Umstand eine Rolle, dass die Kalkausscheidung in der Rindensubstanz bezw. in den gewundenen Harnkanälen erfolgt. Ich hebe hervor, dass ich dies nur mit Wahrscheinlichkeit behaupte, denn ich hatte aus verschiedenen, äusseren Gründen noch keine Gelegenheit, die Lösung dieser auch physiologisch wichtigen Frage mittels Thierversuche zu stützen; ich glaube jedoch, dass man mittels der weiter unten zu erwähnenden, mikrochemischen Farbenreactionen des Kalkes auch diese Frage in exacter Weise an Nieren wird lösen können, welche mit Calciumphosphat- oder Albuminatlösung durchströmt worden sind. Ich bin mir wohl bewusst dessen, dass obige auf den Ort der Kalkausscheidung bezügliche Behauptung nicht übereinstimmt mit der Secretionstheorie von HEIDENHAIN; — er verlegt die Ausscheidung des Wassers und der Salze in die Glomeruli —; soviel steht jedoch fest, dass derzeit auch seine Theorie nicht als in jeder Richtung befriedigend angesehen werden kann, wie dies auch TIGERSTEDT (in seinem Lehrbuch der Physiologie [1897], p. 374) näher ausführt.

Mit Bezug auf die Stelle der Kalkablagerung besteht ein wesentlicher Unterschied zwischen vergifteten Nieren und zwischen Nieren mit unterbundener Arterie. In letzteren können, vorausgesetzt, dass das Thier lange genug nach der Unterbindung am Leben geblieben ist, nicht bloss das Epithel der gewundenen Kanäle sondern auch die Glomeruli und die Marksubstanz einer Verkalkung unterliegen. Dies ist durchaus begreiflich, denn die andere Niere solcher Thiere ist gesund und vermag die unterbundene Niere vollkommen zu ersetzen, sodass ein solches Thier ungestört beliebig lange fortleben kann, und Zeit genug bleibt, damit das Parenchym der unterbundenen Niere in allen Theilen absterbe und sich in ihr der Kalk ablagere. Demgegenüber greift die toxische Substanz bei vergifteten Thieren beide Nieren in gleicher Weise an, sodass in kurzer Zeit so schwere Störungen der Harnausscheidung eintreten können.

scheidung folgen, dass das Thier zu Grunde geht, bevor das Gewebe der Niere in allen Theilen verkalken kann. Es ist mit anderen Worten bei vergifteten Thieren zur Entwicklung hochgradiger Verkalkung nicht genug Zeit vorhanden.

b) Chemische Untersuchung der Kalkdeposita.

In den bisherigen Arbeiten finde ich keine befriedigenden chemischen Angaben darüber, woraus denn eigentlich die in den Nieren auftretenden cylindrischen Massen bestehen. LITTEZ z. B. sagt in seiner sonst sehr eingehenden und mit scharfem Urtheil geschriebenen Publikation bloss Folgendes: „Diese Massen blieben stehen und traten sogar noch deutlicher hervor, wenn man das Präparat mit starker Kalilauge behandelte, verschwanden aber theilweise unter Gasentwicklung, wenn man Essigsäure, gänzlich, wenn man Salzsäure längere Zeit darauf einwirken liess: Bei Anwendung von Hämatoxylin und schwach alkoholischer Purpurinlösung färbten sie sich intensiv blau resp. roth, indem sich die betreffenden Lackverbindungen bildeten. Es kann mithin keinem Zweifel (?) unterworfen sein, dass wir es mit kohlen- und phosphorsaurem Kalk zu thun haben, welche sich mit der organischen Grundsubstanz der Cylinder zu einem Kalkalbuminat verbunden hatten. Ob diese „Kalkcylinder“ ausser den Kalksalzen noch andere knochen-erdige Bestandtheile (namentlich Magnesiasalze) enthielten, konnte mit Sicherheit nicht festgestellt werden.“

Auf den ersten Blick ist ersichtlich, dass in dieser Beschreibung weder die chemische Reaction des Calcium, noch die des Phosphors gegeben ist, und darum erschien es nothwendig, die Cylinder einer genauen Untersuchung zu unterwerfen.

Soviel ist gewiss, dass die Cylinder hauptsächlich aus Kalk bestehen, denn wenn wir — wie oben erwähnt — die Niere oder die aus ihr bereiteten ungefärbten Schnitte mit Wasser auswaschen, mit Essigsäure extrahiren, z. B. einige Schnitte mit einem Gemisch von 3 ccm Wasser + 2 Tropfen 20% Essigsäure in einer Eprovette kochen und filtriren, so giebt das Filtrat mit oxalsaurem Ammon, vorausgesetzt, dass die Verkalkung hochgradig genug war, einen starken Niederschlag. Die Niere eines normalen Kaninchens giebt diese Reaction nicht. Der essigsäurehaltige Extract giebt auch eine intensive Molybdensäure-reaction, demnach ist auch Phosphorsäure in grosser Menge vorhanden. Wir müssen daher annehmen, dass die Hauptmasse der Cylinder aus phosphorsaurem Kalk besteht. In verdünnten Säuren, auch in den allerschwächsten, lösen sich die Cylinder, wenn auch sehr langsam, jedoch vollständig auf; daher darf man die sauer reagirenden fixirenden oder färbenden Substanzen bei Untersuchung verkalkter Organe nicht anwenden; ich beobachtete z. B., dass das Formalin die Cylinder vollkommen

löst. Ich machte sogar die auf den ersten Blick paradox erscheinende Erfahrung, dass aus Schnitten, welche Tage lang in Wasser lagen, der Kalk ganz in Lösung gegangen war. Mit Rücksicht auf diesen Umstand konnte man daran denken, dass man auf Grund der Löslichkeit der Cylinder werde entscheiden können, mit welcher Phosphorsäureverbindung des Calcium wir es zu thun hätten. Das Calcium bildet nämlich mit dem Phosphor viererlei Salze: das zweifach saure Kalkphosphat = $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$; das einfach saure Salz = CaHPO_4 ; das normale Phosphat = $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ und die basischen Phosphate, welche letztere unlöslich sind. Mit Rücksicht auf die Löslichkeit der Cylinder nach längerem Stehen in Wasser lag es nahe anzunehmen, dass dieselben aus zweifach saurem Phosphat bestehen, welche Verbindung verhältnissmässig am leichtesten in Wasser löslich ist, (nach ERLLENMEYER in 700 Theilen kalten Wassers), doch ist das normale Phosphat, welches hier am meisten in Betracht kommt, wenn wir es auch gewöhnlich als schlechtweg unlöslich bezeichnen, doch nicht absolut unlöslich¹⁾, dabei zerfällt es bei Berührung mit Wasser leicht in zweifach saures Phosphat und zu basischem Salz. Die blosse Löslichkeit in Wasser bietet daher keine genügend sichere Basis zur Entscheidung dessen, mit welchem phosphorsauren Salze wir es zu thun haben. Vielleicht könnte man zur Lösung dieser Frage das Verhalten der Kalkphosphate gegen Lakmus verwenden, indem das zweifach saure Phosphat diesem Farbstoff gegenüber eine saure, das einfach saure und das normale Salz eine alkalische Reaction zeigt.²⁾ Da es mir nicht gelang zur sicheren Entscheidung der Frage aus Kaninchennieren genug Kalksalze zu gewinnen, stellte ich in dieser Richtung keine weiteren Untersuchungen an. Es lag nahe daran zu denken, dass diese Frage mit Hilfe einer quantitativen, chemischen Analyse leicht zu lösen wäre, indem man aus dem wechselseitigen Verhältniss zwischen Calcium und Phosphorsäure bestimmt, welches Kalkphosphat in Rede steht. Ich stellte in dieser Richtung Versuche an, indem ich die verkalkte Niere gründlich zerstückelte, einige Male mit destillirtem Wasser auswusch (behufs Entfernung des Blutes, beziehungsweise des im Blute enthaltenen Ca), sodann mit sehr verdünnter Essigsäure durch 12 Stunden stehen liess, filtrirte, im Wasserbade eindampfte (wobei die organischen Theile ausgeschieden wurden), nach der Abkühlung mit Wasser verdünnte und in der filtrirten Lösung den Kalk und die Phosphorsäure auf die gewohnte Weise bestimmte.³⁾ In der Niere,

¹⁾ Nach NEUBAUER-VOGEL löst sich 0,01 gr in einem Liter Wasser; Alkalien und organische Stoffe steigern die Löslichkeit.

²⁾ NEUBAUER-VOGEL, Analyse des Harnes, 1898 p. 29.

³⁾ Es wäre ein Fehler, diese Bestimmung an der veraschten Niere vorzunehmen oder die Niere nach dem Verfahren von BABO-FRESENIUS zu oxydiren; weil hierbei die im Eiweiss der Niere enthaltene Phosphorsäure ein Plus geben würde. Daher kam es, dass ich in einem Falle in der

deren Gewicht 4,80 gr betrug, fand ich 0,0611 gr Ca und 0,0784 gr Phosphorsäure, während der gefundenen Calciummenge, wenn die Cylinder aus reiner $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ beständen 0,0960 gr PO_4 entsprochen hätte. Aus diesem Versuch erhellt demnach, dass die Nierencylinder nicht aus reinem phosphorsauren Kalk bestehen, sondern es ist das Ca noch mit irgend einem anderen Säureradical verbunden. Ich halte es für wahrscheinlich, dass ein Theil des Calciums als Albuminat gebunden ist.

Mehrere Autoren erwähnen, dass wenn man unter dem Mikroskop auf die Cylinder verdünnte Säuren träufelt, Gasbildung eintritt, und darum sehen sie dieselben nicht als aus reinem phosphorsauerm Kalk bestehend an, sondern sie nehmen auch die Gegenwart von Kreide an.

Während meiner zahlreichen Versuche habe ich beim selben Verfahren niemals die Entwicklung von Gasblasen beobachtet, darum muss ich auf Grund meiner eigenen Beobachtungen die Existenz der Kalkcarbonatcylinder leugnen, oder es muss deren Vorkommen zumindest nur ausnahmsweise zu registriren sein.¹⁾

Magnesiumsalze konnte ich in keinem einzigen Falle im sauren Extract der verkalkten Nieren, oder in den Plaques der verkalkten Aorta nachweisen.

c) Methoden der Färbung.

Schon PALTAUF (1888) erwähnt, dass die Kalkdeposita im Initialstadium der Nierenverkalkung leicht der Aufmerksamkeit entgehen. Dies kann auch ich meinerseits bestätigen. Es schien daher angezeigt, Methoden der Färbung zu suchen, mittelst deren auch die kleinsten in der Niere auftretenden Kalkkörnchen scharf darstellbar sind, denn die gegenwärtig gebräuchlichen Färbungsmethoden mit Hämatoxylin oder (nach GOTTSCHALK) mit Pikrokarmine-Gentianaviolett besitzen bei Weitem nicht die nöthige Empfindlichkeit. Mein Streben war gleichzeitig, eine Methode der Färbung zu finden, welche gleichzeitig als mikrochemische Reaction des Kalkes, beziehungsweise des Kalkphosphats, verwendbar wäre, ohne dass die Gestalt der Kalkcylinder oder Kalkkörner im Geringsten geändert würde. Nach langwierigem Suchen gelang dies vollkommen.

Bei diesen Untersuchungen wurde die grösste Schwierigkeit durch

Asche der Niere um 8% mehr Phosphorsäure fand, als dem Ca theoretisch entsprochen hätte, wenn die Kalkcylinder aus $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ beständen.

¹⁾ Mit Bezug auf andere pathologische Verkalkungen verhält sich die Sache, wie es scheint, anders. Ich wenigstens fand in der Wandung jeder verkalkten Aorta, welche ich einer Untersuchung unterzog, neben reichlichem phosphorsauerm Kalk, auch beträchtliche Mengen von Calciumcarbonat. Für die Aorta passt demnach die ältere statt des Wortes Verkalkung gebräuchliche Bezeichnung: Verkheidung, nicht jedoch für die Nieren.

den Umstand bedingt, dass derzeit nicht eine einzige Farbenreaction des Calcium bekannt ist, nicht eine einzige zumal, bei welcher die Anwendung von Säuren zu vermeiden wäre. Nun müssen wir aber der Anwendung selbst verdünnter Säuren ganz entsagen, wenn wir die Kalkcylinder so färben wollen, dass sie in natürlicher, unveränderter Gestalt *in situ* verbleiben.

Im Verfolge meiner Untersuchungen gelang es mir, eine Farbenreaction zu finden, welche ohne Anwendung von Säuren den Nachweis geringer Spuren des Calcium sowohl *in vitro*, als auch in den Geweben ermöglicht. Bereits vor Jahren machte ich nämlich die Erfahrung, dass wenn man zu gewöhnlichem Leitungswasser in bestimmter Proportion Gerbsäure und etwas Natron- oder Kalilauge hinzufügt, die ganze Flüssigkeit blau wird. Die Reaction gelingt mit dem hiesigen Leitungswasser dann am leichtesten, wenn wir beispielsweise 10 ccm Wasser mit einem Tropfen Lauge alkalisch machen und sodann 5—10 mgr Gerbsäure in Substanz im Wasser auflösen. Das Wasser nimmt eine schöne lichtblaue Farbe an, welche jedoch nicht constant ist, sondern nach längerem Stehen in's Grünliche, schliesslich in's Gelbbraune übergeht, gleichzeitig bildet sich ein Niederschlag. Eine sehr verdünnte Calciumchlorid- und Hydroxydlösung verhält sich in gleicher Weise, woraus folgt, dass die Reaction durch das Calcium selbst, nicht durch das mit demselben verbundene Säureradical bedingt wird. Die zweifellos richtige Erklärung dieser Reaction lautet dahin, dass sich basisches Calciumtannat bildet, welches eine blaue Farbe besitzt und als solches bereits vor längerer Zeit beschrieben worden ist. Da der Reaction der Nachtheil anhaftet, dass sie nur in dem Falle schön ausfällt, wenn wir das angegebene Verhältniss der Gerbsäure zum Calcium genau einhalten, untersuchte ich auch die der Gerbsäure verwandten Verbindungen einer Untersuchung, um mich zu überzeugen, ob dieselben nicht eine ähnliche Farbenreaction mit dem Ca geben. In der That fand ich, dass auch das Pyrogallol mit dem Calcium eine ähnliche, jedoch nicht hellblaue sondern veilchenblaue basische Verbindung bildet, welche jedoch in einem wässerigen Medium sehr rasch zerstört wird und in's Gelbbraune übergeht. Diese Zerstörung wird wahrscheinlich auch durch organische Stoffe gefördert, denn die Kalkcylinder färben sich in den verkalkten Organen stets nur mit dieser braunen Farbe, falls wir denselben alkalische Pyrogallol hinzufügen. Die Reaction ist übrigens in der Epruvette am besten derart ausführbar, dass wir einige Milligramme Pyrogallol in einem Cubikcentimeter destillirten Wassers auflösen, dann mit einem Tropfen verdünnter Natronlauge, oder noch besser mit Ammoniak alkalisch machen und sodann in die Mischung 8—10 ccm verdünnter Kalklösung (z. B. Kalkwasser) giessen. Diese Reaction ist sehr empfindlich, sodass 0,0001 gr Calcium dieselbe (auf einer Porzellanfläche) noch deutlich giebt.

Diese Pyrogallolreaction ist sehr geeignet zum Nachweis des Kalks in den Organen. Die Schnitte können folgendermaassen gefärbt werden: 1 gr Acidum pyrogallicum wird in 40 gr Wasser gelöst, der Lösung wird 0,5 gr Natriumhydroxyd in Substanz hinzugefügt, worauf die Lösung braun wird. Die auf Kalk zu untersuchenden Schnitte werden für 5 Minuten in diese Flüssigkeit gebracht, dann herausgenommen und mit destillirtem Wasser gewaschen. Dadurch wird der Farbstoff aus den Geweben fast vollkommen ausgewaschen, während sich die Kalkcylinder intensiv braun färben, welche Farbe nach mehrtägigem Stehen in's Schwarzbraune übergeht.

Zum Nachweis des Kalks, beziehungsweise Kalkphosphats, bot sich mir jedoch noch ein anderes Reagens. Wenn wir nämlich die Krystalle von phosphorsaurem Calcium mit einer Silbernitratlösung abspülen, so färben sich dieselben, obwohl wir dieselben als im gewöhnlichen Sinne in Wasser unlöslich betrachten, gelb. Von dieser Erfahrung ausgehend, stellte ich auch an verkalkten Organen Versuche an, wobei ich fand, dass, wenn man die Schnitte in verdünnte (1—5 %) Silberlösung legt, die Cylinder alsbald eine gelbe Farbe annehmen. Besonders deutlich ist diese Gelbfärbung in einem verdunkelten Gesichtsfeld und bei Betrachtung mit freiem Auge sichtbar. Diese Farbenveränderung stammt daher, dass gelbes phosphorsaures Silber entsteht, was auch durch den Umstand bewiesen wird, dass bei Zugabe verdünnter Salpetersäure die gelben Stellen wieder entfärbt werden. Mit Hilfe dieser mikrochemischen Reaction kann demnach das phosphorsaure Calcium als solches auch in Spuren in den Organen nachgewiesen werden. Die gelbe Farbe der verkalkten Stellen (Cylinder) ist jedoch nicht beständig, sondern übergeht alsbald in's Graue und schliesslich in's Dunkelschwarze, weil das phosphorsaure Silber an den betreffenden Stellen reducirt worden ist. In dieser Beziehung verhält sich das Calciumphosphat der Organe anders, als wenn dasselbe *in vitro* mit Silbernitrat abgespült wird. Das im letzteren Falle gebildete Silberphosphat behält nämlich Tage lang seine schöne gelbe Farbe, ohne dass unter Einwirkung des zerstreuten Lichtes auch nur die Spur einer Reduction wahrnehmbar wäre. Ich fand jedoch, dass die Reduction alsbald eintritt und nach längerem Stehen das Silbersalz ganz schwarz wird, wenn man das reine Silberphosphat mit Harn, insbesondere mit eiweisshaltigem Harn oder mit einer verdünnten Hühnereiweisslösung begiesst. Wir müssen daher annehmen, dass in den verkalkten Cylindern ausser dem Kalkphosphat in kleinerer Quantität auch organische Bestandtheile (Albuminate?) enthalten sind und dass diese die Schwarzfärbung des Silberphosphats bedingen.

Diese Silberreaction stellt den in die Gewebe eingelagerten Kalk sehr scharf dar, weil auch die kleinsten Kalkkörnchen durch denselben kohlschwarz gefärbt werden. Zur Färbung der Schnitte benutzte ich in

der Regel 5 % Silbernitratlösung, in welcher ich dieselben 5 Minuten lang liegen liess, sodann wusch ich dieselben mit destillirtem Wasser gut ab und fixirte sie auf gewohnte Weise. Auf Taf. VII Fig. 3 (welche die Niere eines mit Cupr. sulfur. vergifteten Pferdes darstellt) sind die, die gewundenen Harnkanälchen ausfüllenden, mit Silbernitrat gefärbten Kalkphosphatcylinder gut zu sehen.

Nicht bloss die in der Niere vorkommenden Kalkcylinder, sondern alle, an jeder anderen Stelle des Organismus nicht bloss infolge von Vergiftung sondern aus beliebigen anderen Gründen gebildeten Kalkherde geben diese Silberreaction; demnach ist es zweifellos, dass die Hauptmasse dieser Kalkdeposita auch stets vom phosphorsauren Ca gebildet wird. Schnitte verkalkter, tuberkulöser, peribronchialer Drüsen zeigten die Schwarzfärbung sehr schön, ebenso die in der Leber nach Vergiftungen erscheinenden Kalkmassen, auf welche ich weiter unten noch zurückkomme. Wenn man Blutgefässe mit verkalkten Wänden in eine Silbernitratlösung legt, so werden sie gleichfalls an denjenigen Stellen schwarz, wo Kalkablagerung erfolgt war. Figur 4 giebt ein treues Bild eines solchen verkalkten Aortastückes, welches eine Stunde in 5 % Silbernitratlösung gelegen war.¹⁾ Gewöhnliche Röhren- und platte Knochen werden in Silberlösung gleichfalls nach kurzer Zeit an denjenigen Stellen schwarz, wo phosphorsaurer Kalk deponirt ist. Ich glaube, dass man mit Hilfe dieser empfindlichen Farbenreaction die Vertheilung des Kalkes bei den verschiedenen Störungen der Knochenbildung, oder bei Einwirkung gewisser Mittel auf die Knochensubstanz (Phosphor, Arsen), histologisch gut studiren könnte.

d) Verkalkung in der Leber.

Neben der Niere ist die Leber dasjenige Organ, welches beim Kaninchen nach Darreichung bestimmter Gifte, namentlich aber des Jodoforms, eine hochgradige Verkalkung erfährt. Diese Gewebsveränderung der Leber ist umso interessanter, als derselben weder in der toxikologischen, noch in der pathologischen Literatur Erwähnung geschieht, vielleicht darum nicht, weil der Kalk in der Leber im Gegen-

¹⁾ Zu bemerken ist, dass die Schwarzfärbung an denjenigen Stellen am intensivsten ist, an welchen die Intima bereits zu Grunde gegangen ist, an welchen demnach die Silberlösung mit den Kalksalzen in unmittelbarer Berührung steht. Bei der Reduction spielt auch die Luft eine wichtige Rolle. Manche Aorta lag 24 Stunden in 5 % Silberlösung und die Kalkplaques zeigten bloss das Stadium der Gelbfärbung, als ich jedoch die Schlagader herausnahm und mit destillirtem Wasser die überschüssige Silberlösung auswusch, damit sich die Gewebe nicht auch noch färben, wurden die verkalkten Flecke beim Stehen an der Luft bereits nach einigen Minuten auch an den von Intima bedeckten Stellen schwarz.

satz zur Niere in Form sehr feiner Körner abgelagert wird, welche sehr leicht der Aufmerksamkeit entgehen; die Silbernitratreaction zeichnet jedoch auch hier sehr scharf die einzelnen Ca-Krystalle und giebt gleichzeitig deren Identitätsreaction, — im chemischen Sinne verstanden. —

Die verkalkte und zum Theil verfettete Leber eines infolge von Jodoformvergiftung verendeten Kaninchens ist auf Fig. 5 Taf. VII dargestellt. Die ganze Leber ist blutarm, blasser als in der Norm; am rechten Lappen ist zwischen den dunkelbraunrothen Leberinseln ein gelblichrothes, blasserer Netzwerk zu sehen, am unteren Theil dieses Lappens ist diese Zeichnung verschwommen und die Farbe der Oberfläche ist fahl, schmutzigbraun; an dem an den mittleren Lappen angrenzenden Theil sind einige blassrothe Flächen zu sehen. Der mittlere und der linke Lappen ist fast an seiner ganzen Oberfläche blassrosenroth und fast einfarbig, weil die Farbe der Läppchen und der zwischen denselben befindlichen Scheidewände kaum von einander abweicht. Am mittleren Lappen einige, bis hellergrosse, mehr dunkelbraune, eine dem rechten Leberlappen ähnliche Zeichnung aufweisende Stellen, und ausserdem ebenso wie am linken Lappen zerstreut bis linsengrosse, unregelmässige, schmutzigbraune fleckige Stellen, bei welchen die Zeichnung der Leberoberfläche nicht sichtbar ist. In der linken Hälfte des linken Lappens ist ein beiläufig hellerstückgrosser, blassgrünlichgrauer, unregelmässig begrenzter nekrotischer Herd. Am linken Rande des linken Lappens und am hinteren Rande des mittleren, sowie in dessen Nachbarschaft dünne, zerreissliche, leicht ablösbare fibrinöse Membranen. *Diagnose:* Hepatitis parenchymatosa, Verkalkung und Verfettung der Leber, Perihepatitis.

Unter dem Mikroskop betrachtet (s. Fig. 6) sind besonders die aus den blassrosenrothen Theilen des mittleren und linken Lappens genommenen Schnitte an ihrer ganzen Oberfläche (also nicht an einzelnen umschriebenen Stellen!) sozusagen gestopft voll mit winzigen Kalkkörnern, welche in Silberlösung eine schwarze Farbe annehmen, sehr verschiedene Grösse und unregelmässige Krystallform darbieten. Diese Körner erscheinen anfangs, wie es scheint, bloss an der Peripherie der Acini, später nehmen sie jedoch alle Theile des Gewebes ein, infolgedessen sie bei geringer Vergrösserung ein ähnliches Bild darbieten, wie die amorphen, salzhaltigen Bodensätze des Urins.

Zwischen Leber und Nieren besteht also, wenigstens mit Bezug auf bestimmte Gifte, eine Analogie, indem das Epithel beider Organe zur Verkalkung disponirt. Es lag nahe daran zu denken, dass eine solche Analogie auch in anderer Beziehung besteht und dass die Unterbindung der Art. hepatica die gleiche Verkalkung in der Leber bewirken werde, wie die der Art. renalis in der Niere. Die bisherigen Daten der Literatur sprechen jedoch nicht für die Wahrscheinlichkeit dieser Analogie.

C. JANSON¹⁾ wenigstens, der sich eingehend mit den Gewebsveränderungen befasste, mit welchen die Unterbindung der Arteria hepatica einhergeht, sah nach der Operation bloss disseminirte Nekrosen, Cystenbildung und Cirrhose. Da nach Unterbindung des Ductus choledochus in vielen Beziehungen die gleichen Veränderungen (Nekrose) eintreten, wie nach Unterbindung der Leberarterie, führte ich deren Operation an vier Kaninchen aus; neben den bereits von CHARCOT und GOMBAULT²⁾ beschriebenen, charakteristischen Veränderungen („taches claires“ etc.) fand ich jedoch keinerlei Kalkablagerungen. Da jedoch meine Thiere nicht lange genug am Leben blieben, kann ich diese Frage noch nicht als entschieden ansehen, ich halte es sogar für wahrscheinlich, dass die periodische Unterbindung der Art. hepatica oder des Ductus choledochus die gleiche Calcification in der Leber bewirkt, wie die der Art. renalis in der Niere. Ich gedenke meine Versuche in dieser Richtung fortzusetzen.

Woher stammt das in den Organen deponirte Kalkphosphat?

Diese Frage war bereits Gegenstand vielfacher Discussionen, ohne dass sie mit Sicherheit entschieden worden wäre, darum erschien es nothwendig dieselbe einer eingehenden Prüfung zu unterwerfen. Offenbar sind mit Bezug auf den Ursprung des Kalks in den Nieren drei Annahmen möglich: 1. kann der Kalk dem Parenchym der Niere, dem in ihr enthaltenen Blut + Harne entstammen. Ich habe jedoch bereits oben hervorgehoben, dass diese Annahme nicht zu Recht bestehen kann, theils wegen der grossen Menge des in der Niere enthaltenen Kalkes; theils weil Versuche an durch längere Zeit im Thermostaten aufbewahrten Nieren dem entschieden widersprechen; 2. ist es möglich, dass der Kalk aus dem Blute stammt und in der Niere aus dem Grunde abgeschieden wird, weil das Epithel infolge einer Functionsstörung oder nachweisbarer Gewebsveränderung (Nekrose) nicht im Stande ist, denselben abzuscheiden; 3. ist es schliesslich möglich, dass der Kalk von den Knochen abstammt und auf metastatischem Wege in den Nieren deponirt worden ist.

Namentlich letztere Erklärung war diejenige, welche die mit der Nierenverkalkung sich befassenden Autoren, unter diesen insbesondere diejenigen, welche die gleiche Wirkung des Sublimates studirten, beschäftigte. Ich gestehe, dass ich meinerseits die metastatische Ab-

¹⁾ C. JANSON, Ueber Leberveränderungen nach Unterbindung der Arteria hepatica, Ziegler's Beiträge Bd. XVII 1895 p. 505.

²⁾ Notes sur les altérations du foie à la ligature du canal choledoque, Arch. de Physiol. 1876 p. 272.

stammung des Kalkes a priori nicht für wahrscheinlich hielt; mit Bezug auf das Sublimat selbst ist diese Annahme allerdings recht plausibel, denn es ist bekannt, dass die Quecksilberverbindungen auf die Knochen eine spezifische deletäre, lösende Wirkung üben, wenigstens behauptet dies ein grosser Theil der älteren Autoren; ob mit Recht, ist allerdings noch durchaus nicht entschieden. Wenn wir jedoch die lösende Wirkung des Sublimates immerhin als erwiesen annehmen, kann uns diese Erklärung nicht befriedigen, da wir sehen, dass Gifte von in chemischer und dynamischer Beziehung ganz heterogener Natur (Jod, Kupfer, Aloin u. s. w.), welche unseres Wissens auf das Knochensystem keinerlei Wirkung üben, in den Nieren ganz die gleiche Calcification erzeugen wie das Sublimat. Es schien viel wahrscheinlicher, dass der Kalk in den Nieren aus derselben Quelle stammt, wie nach der Unterbindung der Art. renalis; die beiden Arten der Petrification stimmen ja auch sonst sowohl in morphologischer als chemischer und anderer Beziehung vollkommen überein, obwohl die Verkalkung nach Unterbindung mit dem Knochensystem nichts zu thun hat. Schon a priori war demnach die zweite Erklärung plausibler.

Die Hypothese von der Lösung des Kalkes der Knochen stammt von PRÉVOST.¹⁾ Die Versuche, auf welche er seine Hypothese stützt, unterliegen jedoch gewichtigen Bedenken, auf welche KLEMPERER²⁾ mit Recht hingewiesen hat. Nach PRÉVOST theilen sich die Forscher bezüglich der Frage des metastatischen Ursprungs der Kalkablagerungen in zwei Lager (pro und contra); alle führen jedoch bloss indirecte Argumente an, denn keiner unter ihnen hat Knochenanalysen vorgenommen, um die Frage mit Sicherheit entscheiden zu können.

Mit der Lösung dieser Frage hat sich in meinem Institute und unter meiner Leitung DESIDER ERDÖS eingehend befasst. Selbstverständlich war die Frage nur dadurch mit Sicherheit zu entscheiden, dass die Knochen, bezw. das ganze Skelet gesunder und vergifteter Thiere, ferner deren Blut und Harn auf ihren Ca-, Mg- und PO₄-Gehalt einer vergleichenden quantitativen Untersuchung resp. Analyse unterworfen wurden.

ERDÖS benützte als Versuchsthiere einerseits gesunde, andererseits mit Aloin vergiftete Kaninchen. Von Aloin gab er täglich 0,05—0,10 Gramm subcutan, bis das Thier verendete. Die Thiere wurden übrigens mit zugemessenen Mengen Hafer und Wasser genährt.

In den Knochenanalysen wurde vorerst die Diaphyse des Femur und der Tibia benützt, indem dieselben vom Fleisch gereinigt

¹⁾ PRÉVOST, ETERNOD et FRUTIGER, Étude expérim. relative a l'intoxication par le mercure etc., Revue médic. de la Suisse Romande 1882 Nr. 11. 12. Das Original dieser Publikation konnte ich nicht erwerben.

²⁾ KLEMPERER, Ueber die Veränderung der Nieren bei Sublimatvergiftung, Virchow's Archiv Bd. 118 p. 476.

bei 100° C getrocknet, gestossen und mit dem ZUNTZ'schen Extractionsapparat entfettet wurden. Der entfettete und neuerdings getrocknete Knochen wurde verbrannt, die Asche in Salzsäure gelöst. Aus der gelösten Asche wurde das Calcium derart gefällt, dass Ammonium hinzugefügt, der entstandene Niederschlag in Essigsäure gelöst und aus der Lösung mittelst oxalsauren Ammons das Calciumoxalat abgeschieden wurde. Den Niederschlag hat er filtrirt, geglüht und als CaO gemessen, aus welchem der reine Ca-Gehalt berechnet wurde. Aus dem Ca-freien Filtrat wurde das Magnesium mittelst Ammoniak niedergeschlagen und dann auf den Filter gebracht, als $Mg_2P_2O_7$ gemessen, woraus der Gehalt an Mg und Phosphorsäure bestimmt wurde. Die im Filtrat zurückgebliebene Phosphorsäure wurde mittelst Magnesiamixtur gefällt, und abermals als $Mg_2P_2O_7$ gemessen und die daraus berechnete Phosphorsäure zu der bei Fällung des Magnesium ausgeschiedenen Phosphorsäure hinzugerechnet. Die Summe beider gab den gesammten P_2O_5 -Gehalt.

Das Resultat der Versuche ist in beiliegenden Tafeln dargestellt. Aus denselben ist auch ersichtlich, dass das Körpergewicht der Thiere bei Darreichung von Aloin bedeutend abnahm.

Das grosse Schwanken des Wasser- und Fettgehaltes der Kaninchenknochen schon beim gesunden Thier ist nach GRAEFFENBERGER¹⁾ dem verschiedenen Alter der Thiere zuzuschreiben. Bei jungen Thieren ist nämlich der Wassergehalt höher, der Fettgehalt geringer als in den Knochen älterer Kaninchen.

Tabelle der Knochenanalysen über Versuch 1—11.

I. Untersuchung der Knochen gesunder Kaninchen.

Versuchszahl:	1	2	3	4	5
Gewicht d. Thieres i. Grammen	1000	992	884	902	1151
Gewicht des eben herausgenommenen Knochens in Grammen	4,565	4,730	7,740	7,410	7,890
Wasser in Procenten	39,98	44,19	36,82	35,83	41,06
Fett in Procenten	0,25	15,89	0,52	3,37	6,95
Gewicht des entwässerten und entfetteten Knochens in Grammen	1,0604	1,1435	1,1550	1,2528	1,1254
Aschengehalt des Knochens in Grammen	0,7164	0,7136	0,7600	0,8231	0,7184
Derselbe in Procenten	67,56	62,40	65,80	65,70	63,83
Ca-Gehalt in Procenten	38,72	37,57	38,41	37,94	36,32
Mg-Gehalt in Procenten	0,78	0,88	0,84	0,83	0,88
P_2O_5 -Gehalt in Procenten	42,36	42,88	42,01	41,18	42,81

¹⁾ GRAEFFENBERGER, Maly's Jahresber. Bd. 21.

II. Untersuchung der Knochen mit Aloin vergifteter Kaninchen.

Versuchszahl:	6	7	8	9	10	11
Gewicht des Thieres vor dem Versuch in Grammen	879	957	955	947	1038	987
Gewicht des Thieres nach dem Versuch in Grammen	679	506	889	598	656	621
Dargereichtes Aloin i. Grammen	0,05	0,05	0,05	0,10	0,10	0,10
Dauer des Versuches	5 Tage	8 Tage	25 Tage	7 Tage	6 Tage	4 Tage
Gewicht des eben herausgenommenen Knochens in Grammen	6,950	9,560	6,940	8,160	8,640	9,000
Wassergehalt in Procenten	39,71	53,45	43,52	50,86	50,69	47,11
Fettgehalt in Procenten	0,28	0,84	22,59	0,50	0,53	0,38
Gewicht des entwässerten und entfetteten Knochens in Grammen	1,0388	1,0403	1,0470	1,5750	1,2986	1,3560
Aschengehalt des Knochens in Grammen	0,6964	0,6805	0,6754	1,0720	0,8702	0,9073
Derselbe in Procenten	67,04	65,41	64,51	68,06	67,01	66,91
Ca-Gehalt in Procenten	38,12	37,43	37,86	36,16	38,13	36,78
Mg-Gehalt in Procenten	0,89	0,84	0,83	0,85	0,78	0,88
P ₂ O ₅ -Gehalt in Procenten	42,86	42,88	42,27	42,88	41,81	42,87

	Wasser	Fett	Asche	Ca	Mg	P ₂ O ₅
Mittlere Werthe der Versuchsergebnisse 1—5 in Procenten	39,56	5,40	65,06	37,79	0,84	42,25
Mittlere Werthe der Versuchsergebnisse 6—11 in Procenten	47,56	4,19	66,49	37,41	0,84	42,59

Die Gewichtsabnahme der Versuchsthiere 6—11 betrug zu Ende der Versuche im Durchschnitt 31,25%.

Aus diesen Tabellen ist ersichtlich, dass die Schwankungen des Ca, Mg- und P₂O₅-Gehaltes bei gesunden und mit Aloin vergifteten Kaninchen nach Grenzwerten sich folgendermassen verhielt:

	Bei gesunden Thieren	Bei mit Aloin vergifteten Thieren
Grenzwerthe des Ca-Gehaltes	36,32—38,72 ‰	36,16—38,13 ‰
Grenzwerthe des Mg-Gehaltes	0,78—0,88 ‰	0,78—0,89 ‰
Grenzwerthe des P ₂ O ₅ -Gehaltes	41,18—42,88 ‰	41,81—42,88 ‰

Der Ca-Gehalt betrug bei Kaninchen 1—5 durchschnittlich 37,79‰, bei Kaninchen 6—11 betrug er 37,41‰.

Der Mg-Gehalt betrug bei Kaninchen 1—5 durchschnittlich (im mittleren Werthe) 0,84‰, bei Kaninchen 6—11 0,84‰.

Der P₂O₅-Gehalt betrug bei Kaninchen 1—5 durchschnittlich 42,25‰, bei Kaninchen 6—11 42,59‰.

Aus dieser Zusammenstellung ist ersichtlich, dass unter der Einwirkung des die Nierenverkalkung verursachenden Mittels (Aloin), der Ca, Mg- und P₂O₅-Gehalt der Knochen unverändert blieb.

Zu obigen Analysen wurden, wie erwähnt, bloss das Femur des Kaninchens verwendet und aus diesen Versuchen folgt, dass der Ca-Gehalt der Knochen der gleiche bleibt. Dies schliesst jedoch noch immer nicht die Annahme aus, dass an anderen Stellen des Skelets eine Lösung des Ca durch das Aloin erfolgt.

Diese theoretische Möglichkeit hatte zwar a priori nicht viel Wahrscheinlichkeit für sich, trotzdem liess es indicirt und nothwendig erscheinen den Ca-Gehalt des ganzen Skelets in toto zu bestimmen; festzustellen, ob der gesammte Ca-Gehalt des Skelets unter Einwirkung des Aloins eine Aenderung erleidet, was unbedingt eintreten müsste, falls unter Einwirkung des Aloin in einzelnen Theilen des Skelets der Ca Gehalt abnehmen würde.

Was das gesunde Thier betrifft, wurde das Skelet bloss eines einzigen Kaninchens auf seinen Kalkgehalt untersucht, im Uebrigen berufe ich mich auf ähnliche Knochenanalysen von WEISKE¹⁾ und WELLMANN²⁾, deren Resultate fast übereinstimmen.

¹⁾ Weitere Beiträge zur Frage über die Wirkung eines Futters mit sauren Eigenschaften auf den Organismus insbesondere auf das Skelet (Zeitschrift f. phys. Chemie Bd. XX p. 595), ferner: Vergleichende Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung der Knochen, Zähne etc. wilder und zahmer Kaninchen (Die landwirthsch. Vers.-Stationen Bd. XLVI p. 233 1896) und: Versuche über die Verdaulichkeit des normalen und des auf 100° C. erhitzten Hafers, sowie über die Wirkung der Haferfütterung auf das Gewicht und die Zusammensetzung der Knochen (Die landwirthsch. Vers.-Stationen Bd. XLIII 1894), endlich: Ueber die Zusammensetzung der Skelete von Thieren gleicher Art und Rasse sowie gleichen Alters, aber verschiedener Grösse (Die landwirthsch. Vers.-Stationen Bd. XLIII 475 1894).

²⁾ WELLMANN's Versuche wurden im physiologischen Laboratorium unserer Hochschule vorgenommen, sind aber bisher noch nicht publicirt worden.

Nach WEISKE beträgt der Aschengehalt des Skelets des Kaninchens im Durchschnitt 56—58—60%, der CaO-Gehalt 25—30%. Nach WELLMANN beträgt der Aschengehalt 60—62%, der CaO-Gehalt 25 bis 30%. In sämtlichen Knochen des von ERDÖS analysirten gesunden Kaninchens betrug die Asche 63%, der CaO-Gehalt 26,90%; das Resultat stimmt demnach mit dem oben mitgetheilten von WEISKE und WELLMANN überein.

Was nun den Aschen- und Ca-Gehalt des Skelets der mit Aloin vergifteten Kaninchen betrifft, so berichtet darüber nachfolgende Tabelle. Die Thiere bekamen 0,08 Gramm Aloin pro die durch 5—12 Tage in Form subcutaner Injectionen.

Versuchs- zahl	Gewicht des Thieres in Grammen		Dauer des Ver- suches	Gewicht d. Ske- lets in % auf das Körperge- wicht bezogen	Gewicht der Asche	CaO in Procen- ten
	vor	nach				
XXIII	1055	660	10 Tage	7,3	56	30,37
XXIV	1057	880	4 "	5,6	56	28,17
XXV	992	727	5 "	7,2	56	26,33
XXVI	1005	750	7 "	5,5	52	32,98
XXVII	1265	1020	12 "	5,5	52	29,10

Nach dieser Tabelle betrug der Aschengehalt durchschnittlich 54,4%.

Das Gewicht des Skelets im Verhältniss zum Gesamtgewicht des Thieres betrug durchschnittlich 6,22%.

Vergleichen wir den CaO-Gehalt sämtlicher Knochen des gesunden Kaninchens mit dem der mit Aloin vergifteten Thiere, so beträgt der CaO-Gehalt beim gesunden Kaninchen 25—30%, bei den mit Aloin vergifteten Kaninchen 25,39%. Wie ersichtlich, besteht zwischen beiderlei Thieren keinerlei Unterschied.

Hingegen ist der procentuelle Aschengehalt bei mit Aloin vergifteten Kaninchen etwas kleiner:

Aschengehalt des gesunden Kaninchens 56—62%,

Aschengehalt des mit Aloin vergifteten Kaninchens 54,4%.

Desgleichen ist das procentuelle Gewicht der Knochen bei den mit Aloin vergifteten Thieren kleiner:

Knochengewicht des gesunden Kaninchens 7,2%,

Knochengewicht des mit Aloin vergifteten Kaninchens 6,22%.

Das aus den Knochenanalysen gewonnene negative Resultat bestimmte ERDÖS seine Versuche auch in anderer Richtung fortzusetzen. Es erschien nothwendig den Kalkgehalt des Harnes quantitativ

zu bestimmen, umsomehr, als JABLONSKY¹⁾, BINET²⁾ und KLEMPERER³⁾ erwähnen, dass im Harn mittelst Sublimat vergifteter Hunde die Menge der Phosphorsäure, des Ca und Mg abnimmt. Eine ähnliche Abnahme der Erdphosphate des Harnes wurde sogar auch bei anderen Verkalkungen pathologischen Ursprungs beobachtet, so zeigen die Analysen von L. HIRSCHBERG⁴⁾, dass mit dem Harn atheromatöser Individuen weniger Ca ausgeschieden wird als unter normalen Verhältnissen.

Die Versuchsthiere wurden in einen Stoffwechsellkasten gebracht und bekamen am 1. Tage abgemessene Quantitäten Hafer und Wasser; am 2. Tage wurde die Harnblase durch den Katheter hindurch mit lauwärmer physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen, der Harn ausgegossen, sodann das Thier durch 3 Tage hungern gelassen und während dieser Zeit der Harn gesammelt. Am 3. Tage wurde die Blase abermals mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen und der ausgewaschene Harn zum gesammten 3tägigen Harn hinzugefügt. Aus dem Harn wurde das Ca und Mg auf die übliche Weise bestimmt. Dann fütterten wir die Thiere wieder regelmässig mit Hafer und Wasser und liessen sie 5 Tage ruhen, am 6., 7. und 8. Tage hungerten die Thiere neuerdings, gleichzeitig bekamen sie 0,10 gr Aloin pro die subcutan und der Harn wurde während dieser 3 Tage auf die geschilderte Art gesammelt.

Das Resultat der Analysen illustriert die nachfolgende Tabelle.

Versuchszahl	Menge des durch 3 Tage ausgeschiedenen	Vor Darreichung von Aloin	Nach Darreichung von Aloin
12	Ca	0,1343 gr	0,0534 gr
13		0,1130 "	0,0313 "
14		0,1071 "	0,0307 "
12	Mg	0,0790 "	0,0377 "
13		0,0954 "	0,0559 "
14		0,0634 "	0,0502 "

Hieraus ist ersichtlich, dass die Ca- und Mg-Ausscheidung mit Aloin vergifteter Thiere abgenommen

¹⁾ Ueber die Einwirkung des Quecksilbers auf den thier. Organismus, Diss., Berlin 1885.

²⁾ Influence de l'intoxication mercurielle aiguë sur l'élimination de l'acide phosphorique et du calcium, Revue de la Suisse Rom. Nr. 3 p. 165 1891.

³⁾ Ueber die Veränderungen der Nieren bei Sublimatvergiftung, Virch. Arch. Bd. 118 p. 479.

⁴⁾ L. HIRSCHBERG, Ueber Kalkausscheidung und Verkalkung, I.-Diss., Breslau 1877 p. 28.

hat, geringer ist. Diese Versuchsergebnisse stimmen demnach mit den von KLEMPERER, JABLONSKY und BINET bei HgCl_2 -Vergiftungen gewonnenen Erfahrungen überein.

Die Abnahme des Kalkgehaltes des Harnes nach Darreichung von Aloin verleiht der Frage Berechtigung, ob nach Vergiftung von Kaninchen mit Aloin nicht auch das Blut eine Einbusse am Ca erleidet. Zur Entscheidung dieser Frage war es nothwendig den Ca-Gehalt des gesammten Blutes bei gleichartig genährten, gesunden Kaninchen mit dem Blute von Kaninchen zu vergleichen, welche durch 4–12 Tage mit Aloin vergiftet worden waren.

Die Thiere bekamen gleichmässig abgemessene Quantitäten Hafer und Wasser. Vom Aloin wurden täglich 0,08 gr nach Lösung in warmem Wasser in Form subcutaner Injectionen gereicht.

Das Resultat der Versuche ist in nachfolgender Tabelle dargestellt; aus derselben ist zu ersehen, dass der Ca-Gehalt des Blutes bei mit Aloin vergifteten Kaninchen keine Abweichung von der Norm zeigt.¹⁾

Versuchszahl:	Blutanalyse gesunder Kaninchen					Blutanalyse mit Aloin vergifteter Kaninchen			
	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Dauer des Versuchs	Verblutet nach 4 tägiger Fütterung					10Tage	4 Tage	5 Tage	12Tage
Gewicht d. getrockneten Blutes in Grammen	15,90	27,66	26,03	20,55	23,60	20,45	21,80	21,30	28,15
Ca-Gehalt desselben in Grammen	0,0032	0,0044	0,0044	0,0037	0,0025	0,0037	0,0040	0,0035	0,0034
Ca-Gehalt in Procenten	2,01	1,56	1,69	1,80	1,06	1,80	1,83	1,64	1,21
Durchschnittlicher Ca-Gehalt	1,62 %					1,62 %			

¹⁾ Ich bemerke, dass auch KLEMPERER (l. c.) bei mit Sublimat vergifteten Kaninchen Blutanalysen vorgenommen hat; diese Bestimmungen haben jedoch den grossen Nachtheil, dass sie sich nicht auf den Ca-Gehalt des gesammten Blutes beziehen, sondern bloss den procentuellen Ca-Gehalt einzelner, dem lebenden Thier täglich entnommener Blutproben im gesunden Zustande und während der Vergiftung anzeigen. Infolgedessen können wir aus diesen Daten keinerlei Schluss in der Richtung ziehen, ob die absolute Menge des Ca im Blute während der Vergiftung sich geändert hat oder nicht; und gerade dies ist die Frage. Er fand übrigens, dass bei der Sublimatvergiftung der Ca-Gehalt des Blutes nicht zunimmt, und aus diesem Umstande zieht er den Schluss, dass der Kalk in den Nieren nicht aus

Wenn wir die angegebenen Daten zusammenfassen, müssen wir die Schlussfolgerung ziehen, dass der Kalkgehalt der Knochen und des Blutes bei Darreichung calcinificirender Mittel (namentlich des Aloin) keine Aenderung erfährt. Da jedoch der Kalkgehalt des Harnes trotzdem abnimmt, so ist die Schlussfolgerung gestattet und unerlässlich, dass die infolge Einwirkung des calcinificirenden Mittels (Aloin) erkrankte Niere die Gesamtmenge des in physiologischer Quantität mit dem Blute zugeführten Kalkes nicht mehr auszuscheiden vermag und dieser zurückgehaltene Kalk ist es, welcher in den gewundenen Harnkanälchen der Niere für unser freies Auge sichtbar in Krystallform zu Tage tritt.

Ueber die Ursache der Verkalkungen.

Zum Schluss taucht die Frage auf, worin die eigentliche Ursache dieser toxischen Verkalkungen zu erblicken sei. Soviel ist aus unseren Ausführungen zur Evidenz erwiesen, dass die Niere nicht im Stande ist den Kalk auszuscheiden. Es fragt sich aber, warum denn nicht? Es können hier zwei Erklärungen in Betracht kommen. Entweder spielen bloss einfache physikalische Ursachen eine Rolle, in dem Sinne, dass die durch das Gift in der Niere verursachte Gewebsveränderung (welche nach meiner Erfahrung nicht gerade unbedingt eine ausgesprochene Nekrose sein muss), die Durchlässigkeit (Filtrirvermögen) der Epithelzellen verringert, sodass die ohnehin schwer löslichen Erdphosphate während der, sehr langsam vor sich gehenden Diffusion gefällt und in den Nieren abgelagert werden. Für eine solche Störung der Diffusion und Filtration der Nieren spricht auch die von KLEMPERER bei, mit Sublimat vergifteten Kaninchen stets beobachtete Anurie. Soviel ist gewiss, und auch meine Experimente sprechen entschieden dafür, dass zur Verkalkung unbedingt eine functionelle Störung der Nieren gehört, denn die normale Niere vermag grosse Mengen Calcium auszuscheiden, ohne dass der Kalk in ihr niedergeschlagen würde. Wiederholt habe ich mich davon bei Thieren überzeugt, denen ich durch längere Zeit subcutan Calciumchlorid reichte.

Als letzte Ursache der Verkalkungen können jedoch auch chemische Factoren eine Rolle spielen. Da wir nämlich sehen, dass hoch-

den Knochen stammt. Es ist jedoch leicht einzusehen, dass der gesammte Ca-Gehalt des Blutes steigen kann, ohne dass der percentuelle Ca-Gehalt steigen müsste; daher kann die Schlussfolgerung KLEMPERER's nicht als exact bezeichnet werden, wegen der fehlerhaften Basis der Versuche.

gradige Petrificationen in der Niere in der Regel mit ausgesprochener Coagulationsnekrose einhergehen (LITTEN), taucht die Frage auf, ob das abgestorbene Eiweiss nicht eine gewisse chemische Affinität zu den Erdphosphaten und anderen Calcium-Magnesiumsalzen besitzt, derzufolge dieselben im abgestorbenen Epithel in Form von Albuminaten fixirt werden. Auch diese Auffassung hat entschieden ihre Berechtigung, namentlich mit Rücksicht auf die Analogie mit anderen, im Organismus vorkommenden Petrificationen; doch ist es nicht so leicht diese Auffassung auf exacte Weise mit chemischen Daten zu stützen, wie dies auf den ersten Blick scheinen mag. Soviel ist gewiss, dass nicht jede Nekrose, welche nach Vergiftungen in der Niere auftritt, unbedingt mit Verkalkung einhergeht. So hatte ich z. B. Kaninchen, bei welchen nach subcutaner Einspritzung von Amygdalin in den Nieren sehr ausgebreitete Coagulationsnekrose auftrat, ohne dass eine Spur von Calcification bemerkbar gewesen wäre.

Zur Lösung dieser Fragen habe ich zwar schon systematische Experimente ausgeführt, das Resultat derselben harrt jedoch noch der Aufarbeitung und wird daher erst in einer späteren Arbeit mitgeteilt werden.

Budapest, im Juni 1900.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel VII.

Fig. 1. Verkalkung in der Niere eines Kaninchens. a. Niere eines gesunden Kaninchens; b. und c. verkalkte Niere eines mittelst Aloin chronisch vergifteten Kaninchens.

Fig. 2. Kalkcylinder in der Niere eines mit Kupfersulfat vergifteten Kaninchens.

Fig. 3. Mit einer 5 % Silbernitratlösung gefärbte Kalkcylinder in der Niere eines mit Kupfersulfat vergifteten Pferdes.

Fig. 4. Stück einer in Silbernitratlösung getränkten, verkalkten Aortenwandung.

Fig. 5. Verkalkte Leber eines mit Jodoform chronisch vergifteten Kaninchens.

Fig. 6. Mikroskopisches Bild derselben (vorher in Silbernitratlösung getränkt, ausgewaschen und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt). HARTNACK, Ocul. II Obj. 3 a.

Fig. 1a.



Fig. 1b.



Fig. 1c.



Fig. 2.

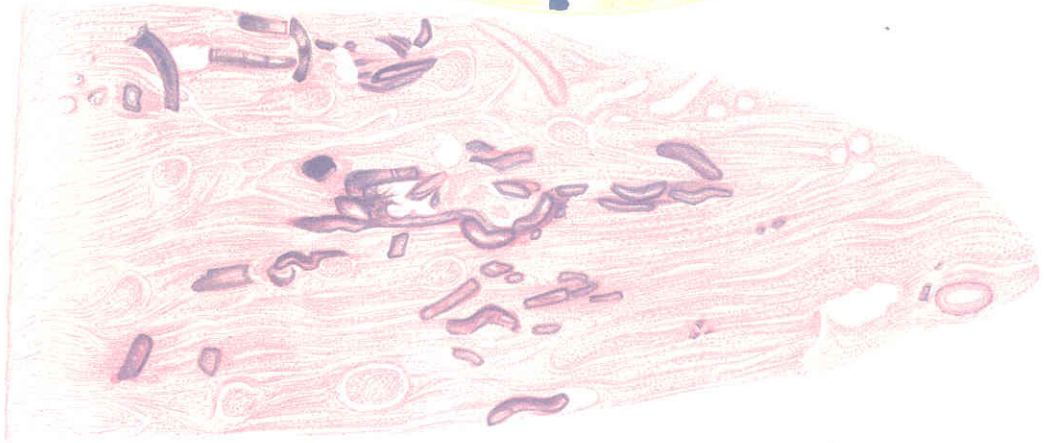


Fig. 3.

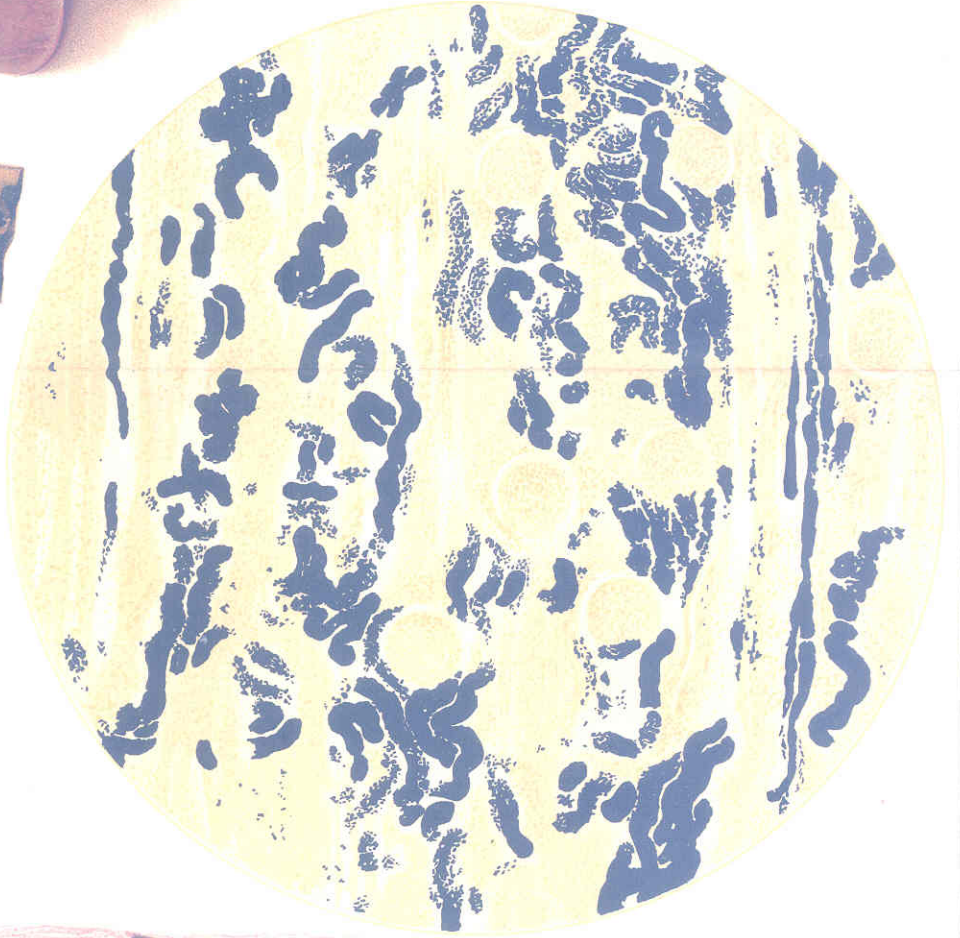


Fig. 4.



Fig. 5.

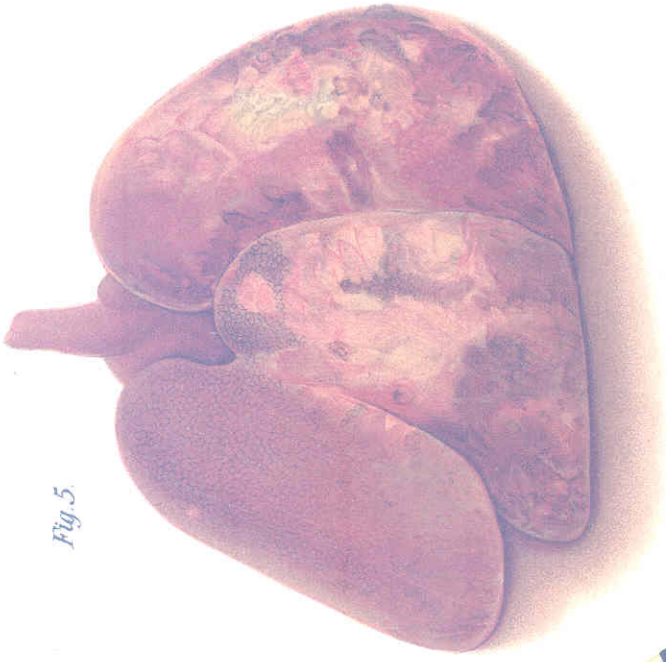


Fig. 6.

