

127,300^{l.}

Ueber
Eisenablagerung.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten medicinischen Facultät
der Kaiserlichen Universität zu Jurjew
zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Johannes Tirmann,
I. Assistenten des pharmakologischen Instituts.

Censores:

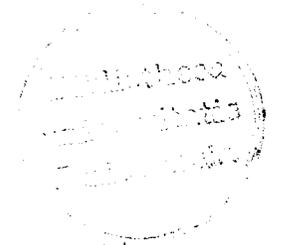
Priv.-Doc. Dr. V. Schmidt. — Prof. Dr. K. Dehlo. — Prof. Dr. R. Kobert.



Jurjew.

Druck von C. Mattiesen.

1896.



118.741

SEINEM UNVERGESSLICHEN THEUREN LEHRER UND CHEF

DEM

PROFESSOR DER ARZNEIMITTELLEHRE UND GESCHICHTE DER MEDICIN

DR. RUDOLF KOBERT

UND

SEINER HOCHVEREHRTEŇ GEMAHLIN, FRAU PROFESSOR

HELENE KOBERT

GEB. STEINEKE

ALS EIN ZEICHEN AUFRICHTIGER LIEBE

UND INNIGSTER DANKBARKEIT

GEWIDMET VOM

VERFASSER.

Печатано съ разрѣшенія Медицинскаго факультета Им-
ператорскаго Юрьевскаго Университета.

Юрьевъ, 9-го ноября 1896 г.

№ 970.

Деканъ: А. Игнатовскій.

By 1110 052

Tiefbewegt und mit heissem Dankesgefühl gedenke ich hier aller derer, die mir während meiner Studienzeit mit hilfbereiter That beigestanden haben.

Noch vor Abschluss meiner Studienjahre von meinem hochverehrten Chef, Herrn Prof. K o b e r t zum II. Assistenten ernannt, habe ich mehrere Jahre hindurch das Glück gehabt, nicht nur wissenschaftliche Anregung und Belehrung von ihm zu erhalten, sondern auch jederzeit das liebevollste Entgegenkommen mit Rath und That zu geniessen. Ich kann es nicht unterlassen hierfür auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Zu lebhaftem Danke fühle ich mich auch Herrn Prof. J. v. K e n n e l verpflichtet, der mir nicht nur embryologische Präparate zur Verfügung gestellt hat, sondern auch anderweitig in lebenswürdigster Weise entgegengekommen ist.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite.
Literarisches	2
Methodik der Untersuchung.	
a) Vorbereitung der Präparate	7
b) Specielle Untersuchung der Präparate	10
I. Physiologische Eisenablagerung	14
A. Nicht schwangere Thiere	15
B. Schwangere Thiere	18
1. Uebergang des Eisens in die Milch	21
2. Uebergang des Eisens zum Kinde	24
II. Eisenablagerung bei Vergiftungen	26
1. Vergiftung mit Phosphor	28
2. Vergiftung mit Toluylendiamin	35
3. Vergiftung mit Nitrobenzol	43
4. Vergiftung mit Phallin	48
5. Vergiftung mit Natrium arsenicum	51
6. Vergiftung mit dem giftigen Eiweiss von <i>Pieris Brassicae</i>	53
III. Eisenablagerung bei Krankheiten.	
a) Diphtherie	53
b) Acute gelbe Leberatrophie	58
Literatur	61
Thesen	66

Auf zweierlei Weise hat man versucht der Frage der Hämatocytolyse, sie sei durch Krankheiten oder durch Vergiftungen entstanden, näher zu treten.

Die eine geschieht durch directen chemischen Nachweis der Menge des Eisengehaltes in den zu untersuchenden Organen durch Zerstörung derselben, wobei zur Vergleichung der Menge die durchschnittliche normale Eisenmenge von Organen gesunder Menschen und Thiere herangezogen wird. So haben chemisch-analytisch z. B. Oidtmann*), Stahel, Graanboom, v. Bemmelen u. a. gearbeitet. Neben mikroskopischen Untersuchungen hat auch Quincke sich damit beschäftigt, das Eisen in den Organen von an Krankheiten gestorbenen Menschen chemisch-analytisch nachzuweisen und in ähnlicher Weise hat neuerdings Vay das Eisen in der Leber bestimmt. Doch muss diese Methode für sich allein eine grobe genannt werden, erstens weil sie keinen sicheren Aufschluss über die Vertheilung des Eisens giebt, und zweitens, weil es nicht erwiesen ist, ob die ermittelte Eisenmenge wirklich auf einen Zerfall rother Blutkörperchen zu beziehen ist. Es kann vielmehr das Organ sehr blutreich gewesen sein und das Eisen von den auf chemischem Wege zerstörten Blutkörperchen abstammen. So berichtet Moroni, der den Eisengehalt der Leber bei verschiedenen Krankheiten, im Ganzen bei 44 Fällen, mikrochemisch und chemisch bestimmt hat, dass die quantitative Analyse überall Eisen ergab, wenn auch die mikrochemische Reaction zuweilen undeutlich ausfiel. Ueberhaupt standen die Befunde der beiden Untersuchungsarten in keinem Verhältniss zu einander. Dass die quantitative Analyse bei Moroni immer Eisen ergab, ist selbstverständlich, da die Leber ja Blut und Hepatin, also feste Eisen-Verbindungen enthält, die aber mikrochemisch keine Fe-Reaction geben. Daher wird diese Methode allein im Allgemeinen seltener angewandt.

Die andere Methode versucht in das complicirte Wesen der Hämatocytolyse Einblick durch makro- und mikrochemischen Nachweis des Eisens in nicht zerstörten frischen und gehärteten Organen zu gewinnen. Diese Methode hat verschiedene Vortheile vor der andern voraus: 1) vermag sie Anhaltspunkte zu geben, in welchen Organen hauptsächlich eine Blutzersetzung stattfindet. 2) vermag sie vielleicht unter günstigen Bedin-

*) Die Literatur findet sich zum Schluss der Arbeit alphabetisch geordnet.

gungen zu zeigen, in welcher Art eine solche Zersetzung stattfindet. 3) giebt sie Aufschlüsse über die besondere Localisation des durch den hämatolytischen Process entstandenen Eisens in einem Organ. 4) zeigt sie die Form, in welcher das Eisen angetroffen wird und giebt 5) uns einen freilich nur schätzungsweisen Anhaltspunkt über die Menge des Eisens, damit natürlich auch einen Anhaltspunkt zur Schätzung der Menge von zugrunde gegangenen rothen Blutzellen. Bei Krankheiten ist diese Methode zuerst von Quincke angewandt worden, der durch den Nachweis von Blutzersetzung in den Organen bei perniciöser Anämie einiges Licht in das Dunkel des Wesens dieser Krankheit zu bringen hoffte. Auf Veranlassung Quincke's hat darauf Peters ein grösseres Sectionsmaterial auf Blutzersetzung untersucht.

Jedoch gewährten diese Untersuchungen allein keine rechten Vorstellungen über den hämatolytischen Process, und man wandte daher die Aufmerksamkeit den Vergiftungen durch sogen. „Blutgifte“ zu, in der Hoffnung dadurch neue Gesichtspunkte und tiefere Einblicke zu gewinnen. Auf Veranlassung Prof. Kobert's sind auch im hiesigen pharmakologischen Institute Untersuchungen in der Voraussetzung, dass das Fe nicht fortgeschafft ist, nach den zwei zuletzt genannten Richtungen hin angestellt und dieselben in der Arbeit von S. Lipski veröffentlicht worden.

Diese Untersuchungen zum Theil zu bestätigen und durch Hinzufügen der Ergebnisse von mir zur Verfügung stehenden Organen menschlicher Leichen, deren Exitus infolge einer Krankheit erfolgt war, sowie durch neue Vergiftungen mit blutkörperchenzerstörenden Giften zu vervollständigen und die Lücken in der Arbeit von Lipski nach Möglichkeit auszufüllen, war meine Aufgabe.

Im Folgenden werde ich einen kurzen Ueberblick über die einschlägigen wichtigeren Arbeiten, soweit sie von S. Lipski nicht schon berücksichtigt sind und berücksichtigt werden konnten, und über die Untersuchungen und Ergebnisse von S. Lipski selbst geben. Die von Letzterem schon besprochenen Arbeiten werde ich je nach Bedarf nur kurz erwähnen, wie sich dazu die Gelegenheit im Verlauf meiner Arbeit darbieten wird.

Literarisches.

Die für die Eisenablagerung, Siderosis nach Quincke, grundlegenden, an verschiedenen Krankheiten, namentlich bei perniciöser Anämie und bei künstlich bei Thieren hervorgerufener Plethora gemachten Studien über Blutzersetzung hatten Quincke veranlasst sich dahin auszusprechen, dass die von Leukocyten und von mit diesen vielleicht identischen Zellen der Milzpulpa und des Knochenmarks ergriffenen alten Blutzkörperchen in theils gelb gefärbte, theils farblose Eisenalbuminate umgewandelt werden, die mikrochemisch nachgewiesen werden können. Ein Theil dieser Albuminate gelangt nach Quincke durch die Leber zur Ausscheidung, ein

anderer wird in Milz und Knochenmark zum Theil vielleicht auch in der Leber zur Neubildung rother Blutzkörperchen verwendet. Der ganze Vorgang der Siderose kommt nach ihm zustande, wenn eines der besprochenen Verhältnisse quantitativ irgendwie gestört ist, so durch vermehrten Untergang rother Blutzellen oder durch verlangsamte Bildung neuer rother Blutzkörperchen aus dem alten Material, oder durch verlangsamte Ausscheidung von Eisen durch die Leberzellen. Im zuletzt genannten Falle findet nach ihm in den Leberzellen eine Anhäufung von Eisen statt. Die Menge ist dann nach Quincke auch im Blutserum (?) des circulirenden Blutes grösser und kann durch andere Organe (Nierenrinde, Pankreas) zur Ausscheidung kommen, oder aber sich in den Drüsen und Gewebeelementen anderer Organe ablagern. Nach R. Anselm ist aber die Eisenausscheidung durch die Galle äusserst gering und kann daher der Leber als Ausscheidungsorgan des Eisens nach aussen eigentlich kaum eine wesentliche Rolle zugesprochen werden. Zwischenproducte der Blutzersetzung scheint Quincke nicht gesehen zu haben. Sein Schüler Peters bestätigt seine Ansichten.

Darüber, wo eine Zersetzung des Blutes bei der perniciösen Anämie vor sich geht, verbreitet sich Quincke nicht näher. Nach der Ansicht von Stengel findet bei der perniciösen Anämie die Hämolyse vorwiegend in den Capillaren des Gastrointestinaltractes statt und ist durch Bildung und Resorption toxischer Substanzen im Magendarmkanal bedingt. Die endgiltige Zerlegung aber findet nach ihm in der Leber statt, von wo das gebildete Hämosiderin theils in die Milz und das Knochenmark zur Ablagerung gelangt, theils durch die Nieren und den Darm zur Ausscheidung kommt. Auch er bezeichnet die Milz und das Knochenmark als Stätten, wo das abgelagerte Hämosiderin vielleicht zur Blutbildung verwerthet wird.

Ganz unabhängig von Stengel hat Forchheimer 1894 in America von Neuem die Frage in Angriff genommen, ob in den Wandungen des Darmkanales Hämoglobin zersetzt werden kann. Er fand bei Thieren, denen er den Anus vernähte und bei denen er durch diesen Eingriff Koprostase und vermehrte Darmfäulniss hervorrief, in der That Hämoglobinzerstörung in den Darmwandungen, welche sich durch Vergleichung des Arterien- und Venenblutes der Darmgefässe nachweisen liess.

Auch englische Autoren sehen das Wesen der perniciösen Anämie in einer Blutzersetzung. Nach W. B. Ramson (Nottingham) wird das Blut nicht nur in Milz, Leber und Darm, sondern in allen Organen zerstört, wie es sich aus der in den Organen vorgefundenen Siderose ergibt. W. Russel und Hunter schreiben die blutkörperchenlösende Wirkung den im Darmkanal gebildeten Ptomainen zu. Nach Letzterem geht die Zerstörung des Blutes in der Pfortader vor sich.

Dass eine echte Siderose der Organe, abgesehen von der Zufuhr eisenhaltiger Präparate in den Organismus, nur durch Zerstörung rother Blutzkörperchen infolge von blutkörperchenlösenden Krankheiten und Vergiftungen zustande kommt, geht ausser aus den genannten Arbeiten noch aus den Untersuchungen von Kunkel, Laache, Minkowski und Naunyn, Engel und Kiener, Latschenberger, Mott, Mohrberg und anderer hervor. Minkowski und Naunyn vergifteten Gänse mit Arsenwasserstoff und fanden in der Leber eine reiche Eisenablagerung. Eine Siderose der Leber, Milz und des Knochenmarkes fanden auch Engel und Kiener bei Vergiftungen mit Toluyldiamin

und Mohrberg bei Cephalanthinvergiftung, während normalerweise die Eisenmenge der Milz bei gesunden Thieren nach Sokoloff, Nasse, Panski und Wicklein gewöhnlich recht gering ist. In der normalen Leber ist Eisen nach Zaleski und Stender, wenn überhaupt, so nur in Spuren mikrochemisch nachweisbar. Filippo de Filippi scheint das lockergebundene mikrochemisch in der normalen Leber nachweisbare Eisen mit dem Ferratin zu verwechseln. Auch er fand nur Spuren in der normalen Leber. S. Lipski hat in der Milz und im Knochenmark gesunder Thiere zuweilen Eisen in sehr geringer Menge finden können, in der normalen Leber, in den Lymphdrüsen und Nieren ist es ihm aber nie gelungen weder freies noch locker gebundenes Eisen auch nur in Spuren mikrochemisch nachzuweisen. Den Zerfall rother Blutkörperchen konnte Maragliano und seine Schule bei Krankheiten direkt beobachten, wenn sie rothe Blutkörperchen von gesunden Menschen in das Serum Kranker brachten. Es fand eine Auflösung derselben statt, während es nicht geschah, wenn man dieselben in das Serum anderer gesunder Menschen brachte. Bemerkenswerth war hierbei, dass das Hb aus dem Serum verschwand. Das Serum färbte sich grüngelb und zeigte spectroscopisch Hämatoidin. Nach Stadelmann kann aber, abgesehen von der Leber, Gallenfarbstoffbildung im Blute nur dann stattfinden, wenn dieses aus dem Kreislauf ausgeschaltet ist. Hämatoidin ist nun nichts anderes als Bilirubin. Maragliano konnte eine hämatolytische Wirkung des Serums auf normale Blutkörperchen bei folgenden Krankheiten constatiren: essentielle Anämie in allen ihren Graden, Carcinom, Saturnismus, Leukaemia lienalis et lymphatica, Purpura, Lebercirrhose, Nephritis, Pneumonie, Malaria, Typhus abdominalis, Erysipel und Tuberculose. Auch Limbeck fand bei Pneumonie, Typhus abdominalis und Purpura haemorrhagica eine fast grasgrüne Farbe und ausserdem eine starke Fluorescenz des Serums. Die blutkörperchenlösende Wirkung des Serums machen Maragliano und Hans Buchner von der Salzarmuth, Castellino von dem Nucleingehalt abhängig. Wahrscheinlicher scheint es mir, dass bei den meisten oben genannten Krankheiten gewisse, durch den Krankheitsprocess bedingte Toxine, wie ein solches von Baldassari für die Diphtherie beschrieben wird, die hämatolytische Wirkung ausüben.

1895 untersuchte Stühlen die Organe bei schwerer Anämie und fand bei 10 von 14 Fällen eine reiche Eisenablagerung in der Leber und Milz, häufig auch in den Nieren. Die Anwesenheit von Eisen im Knochenmark war weniger constant. Bei den 4 Fällen, wo kein Eisen gefunden wurde, war die Anämie durch wiederholte Blut- und Säfteverluste bedingt. Stühlen weist darauf hin, dass der letztere Umstand, d. h. der anatomische Befund ganz unabhängig von der klinischen Beobachtung einen Schluss auf die Entstehungsweise der Anämie gestattet.

Auscher und Lopicque berichten, dass sie in einem Falle von Pigmentdiabetes in fast allen Organen 2 Pigmente, ein schwarzes und ein ockerfarbiges, fanden. Das ockerfarbige wurde der Untersuchung unterzogen. Es bestand aus gelben Körnchen, die nach Zerstörung aller anderen Bestandteile (durch kochende Sodalösung) fast rein gewonnen werden konnten. Das Pigment wurde durch Ferrocyankalium und durch Rhodankalium (bei Anwesenheit von HCl) nur langsam verfärbt. Kalte verdünnte HCl löste dasselbe nicht. Nach den genannten Autoren besteht es aus einem oder mehreren Eisenoxyhydraten. Bei der Lösung in Wasser wurde einmal der colloidale Zustand beobachtet. Ein ebensolches

Pigment konnten die Autoren aus künstlich hervorgebrachten inneren Ecchymosen erhalten. Dieser Befund entspricht demjenigen von Nasse, welcher in der Milz alter Pferde das Eisen so reichlich vorfand, dass es in Körnchen auftrat.

Auch von der Hitze kann die Hämatolyse abhängig sein, indem ein reichlicher Zerfall rother Blutkörperchen stattfindet. Werhovskij stellte bei künstlicher Ueberhitzung der Kaninchen bis über 41° Untersuchungen am Blut an und fand eine bedeutende Verminderung des Hb-Gehaltes und der Anzahl der rothen Blutkörperchen. Durch mikrochemische Reaction konnte er eine Siderose der Leber, Milz, Lymphdrüsen, des Knochenmarkes nachweisen. Bei Versuch II gaben auch die Nierenkanälchen eine schwache Eisenreaction. Aus den angeführten Thatsachen schliesst Werhovskij, dass die Hämosiderinablagerungen als Folgezustände der durch die Ueberhitzung verursachten Blutzerstörung anzusehen sind und sogar als Beweis für eine stattgefundene Auflösung von Blutkörperchen gelten können. — Auch bei einer länger dauernden Abrinvergiftung (Dauer 24 Tage) beobachtete er in den blutgefüllten Milzgefässen eine reichliche Menge eisenhaltiger Zellen, während die Pulpa nicht mehr als normal enthielt. Im Herzen und in der Leber fanden sich einzelne Blutgefässe, deren Lumen von zerstörten rothen Blutkörperchen gefüllt war. Bei Mutterkornvergiftung konnte Grigorjeff bei einem Hahn (Vers. IV.) und bei einem Hund (Vers. VIII.) in der Leber beträchtliche Mengen von meist an Leukocyten gebundenem aber auch freiem Hämosiderin in den Capillaren nachweisen. Ebenso fand Bauer bei Tanninvergiftung eine recht ausgiebige Siderose der Organe.

Formanek und Haskovec machten bei Kachexia thyreopriva Blutuntersuchungen und fanden die Zahl der rothen Blutkörperchen vermindert und die Eisenmenge des circulirenden Blutes kleiner als normal. Es fand eine Blutzerstörung statt und das Eisen lagerte sich hauptsächlich in der Milz und den Lymphdrüsen ab. Nach diesen Autoren theilhaftig sich an der Hämatopoese auch die Schilddrüse. Sie erzielten nämlich durch subcutane Injection von Schilddrüsenextract bei den thyreoidectomirten Thieren eine bessere Blutzusammensetzung. Die im Gefolge von Schilddrüsenexstirpation auftretenden Störungen bringen sie in Beziehung zu den erwähnten Blutalterationen und glauben, dass letztere bei der Bildung der Endproducte des Stoffwechsels gewisse Veränderungen bedingen, wodurch Gifte entstehen, die toxisch auf den Organismus einwirken.

Mit der Frage und dem Beweis der durch den hämatolytischen Process hervorgerufenen Siderose haben sich in neuester Zeit Cesare Biondi, Jacob und S. Lipski beschäftigt. Erster wählte zum Ausgangspunct seines Studiums das Toluylendiamin, ein Gift, welches nach Stadelmann und Afanassiew eine blutkörperchenlösende und Hb-zersetzende Wirkung hat. Mohrberg fand dagegen bei Zusatz dieses Giftes nicht einmal im Reagensglase Auflösung von rothen Blutkörperchen. Biondi wies durch seine Versuche an Hunden, Katzen und Kaninchen nach, dass die Siderose der Organe thatsächlich ein Ausdruck der erfolgten Blutzerstörung ist. Auf seine Arbeit werde ich an anderer Stelle noch zurückkommen. Jakob fand, dass eine beträchtliche Siderosis nicht nur durch Zerfall von Erythrocyten zu stande kommt, sondern auch, wenn eine beträchtliche Leukocytenmenge zugrunde gegangen ist. Nach ihm ist die Leber der Ort der Blutzerstörung, und das Hämo-

siderin kann dieses Organ in 2 Formen verlassen: 1) als Gallenbestandtheil nach aussen und 2) als Eisen, welches in andere Organe übergeht. Durch pathologische Veränderungen kann der an und für sich physiologische Process Variationen erfahren, indem entweder das Eisen abnorm lange in der Leber zurückgehalten wird (cf. Quincke) oder in vermehrter Menge in die blutbereitenden Organe übergeht, wodurch der Eisengehalt der Leber aufs geringste Maass herabgesetzt werden kann (langdauernde Krankheiten, Kachexien etc.) Die bei langdauernden erschöpfenden Krankheiten überall vorgefundenen geringen Eisenmengen bezieht Jacob darauf, dass nach Verbrauch des Hämosiderins der Leber auch dasjenige des Knochenmarkes verbraucht wird (?). Ich komme jetzt zu der Arbeit von S. Lipski, auf welche ich etwas specieller eingehen muss.

Diese Arbeit besteht aus drei Theilen: makro- und mikrochemischer Eisennachweis in den Organen unter physiologischen Verhältnissen, unter pathologischen Verhältnissen und bei Vergiftungen. Wie nach seinen Untersuchungen sich die Milz, Leber, Niere, Lymphdrüsen und Knochenmark von gesunden Menschen und Thieren verhalten, wurde oben erwähnt.

Von grossem Interesse sind seine Untersuchungen betreffs Ueberganges des Eisens von der Mutter zum Embryo, da über diesen dunklen Punkt bisher nichts Positives vorlag. Gegenstand seiner Untersuchungen waren die weiblichen Genitalien und Placenten vom Menschen, von der Ratte, Katze, dem Hund und der Kuh.

In den Ovarien von Ratten fand sich Eisen theils feinkörnig, theils in Leukocyten eingeschlossen, vor. Dieses Eisen ist nach ihm bei der Bildung des corpus luteum aus dem ergossenen Blut durch Abspaltung entstanden und hat für den Embryo keine Bedeutung. Interessante Schlüsse erlauben aber seine Präparate vom schwangeren Uterus von Hund und Ratte. Er fand nämlich in den zwischen der Muskelschicht und Schleimhaut des Uterus gelagerten, stark erweiterten Lymphgefässen eine Ueberfülle von eisenbeladenen Leukocyten. Viel weniger fanden sich solche in der mittleren Muskelschicht und in der äusseren nur in der Nähe der Tuba Fallopii. Die stark erweiterten Lymphgefässe der Tube selbst aber strotzten von eisenhaltigen Leukocyten. Von eisenhaltigen Zellen waren die mehrkernigen in Ueberzahl vorhanden. Die von ihm untersuchten Eihäute von Hunden und Katzen färbten sich mit Schwefelammonium grünschwarz. Auf Schwefelammonium reagirten auch die Placenten von Menschen und diejenige einer Kuh. Das Eisen befand sich in Lymphgefässen, die mit eisenhaltigen Leukocyten als vollgepfropft sich erwiesen. Es gelang Lipski auch solche Stellen zu finden, wo mit Eisen beladene Leukocyten im Begriff standen aus den uterinen Lymphgefässen in die placentaren hinüberzutreten.

Auch die Chorionzotten der menschlichen Placenta erwiesen sich als eisenhaltig. Er zieht aus seinen Befunden folgende Schlüsse: Beim schwangeren Thier wird ein Theil des freigewordenen und von Leukocyten aufgenommenen Eisens nicht durch die Darmschleimhaut entfernt, sondern gelangt wahrscheinlich auf dem Wege der Blutbahn in die Lymphgefässe des Uterus und der Placenta. Beim Uebergange des Eisens aus dem mütterlichen in den kindlichen Organismus hält Autor ein Durchkriechen der eisenbeladenen Leukocyten für das Wahrscheinlichste, erwähnt aber die Möglichkeit, dass ein Uebergang auch durch Aneinanderlagern der eisenbeladenen mütterlichen und der eisenhungrigen kindlichen Leukocyten an der Grenzscheide zwischen mütterlichem und kindlichem Kreislauf stattfinden könne. Nach Jacob wird das Eisen dem kindlichen Organismus durch das Placentarblut der Mutter geliefert, ist anfänglich in der Leber vorhanden um von hier aus in andere Organe weiter transportirt zu werden. Leider sagt er nicht, ob er den Transport gelöst oder cellulär denkt. Die Muttermilch enthält nach ihm kein Eisen. — Somit müsste ein nur mit der Mutterbrust genährtes Kind mehrere Monate hindurch eine völlig eisenfreie Kost geniessen.

Das Eisen ist beim Uebergange aus dem mütterlichen in den kindlichen Organismus nach Lipski in lockerer Bindung und kann nach ihm ohne Zweifel in dieser Form zum Aufbau von Hämoglobin beim Embryo verwendet werden. Nach Quincke, Peters, Stengel, Jacob u. a. kommt diese Bildung aus Hämosiderin auch dem ausgewachsenen Organismus zu.

Die pathologische Eisenablagerung (bei Krankheiten) hat Lipski im Ganzen bei 24 Fällen untersucht und zwar bei Anaemia perniciosa et gravis, Phthisis pulmonum, Leptomeningitis tuberculosa et Pyopneumothorax, Typhus abdom., Scorbut, Pyaemie, Sepsis, Variola vera, Dysenteria acuta et chronica, Nephritis parenchymatosa und bei multiplem intravasculärem Endotheliom. Bei allen diesen Krankheiten fand sich als Ausdruck der Blutzerzeugung Eisen in den Organen. Was die Menge anbelangt, so war sie bei multiplem intravasculärem Endotheliom und Dysenteria chronica in der Leber und Milz fast gleich reichlich, prävalirte aber bei Anaemia perniciosa et gravis und parenchymatöser Nephritis in der Leber und in der Milz bei den meisten Fällen, so bei Tuberculose, Typhus, Sepsis u. a.

Die Untersuchungen bei den Krankheiten ergaben in den Organen grössere oder geringere Mengen Eisen, was als Ausdruck eines vermehrten Unterganges rother Blutkörperchen anzusehen ist. Dass die Siderose mit der vermehrten Blutzerzeugung in Beziehung steht, beweisen die Vergiftungen mit blutkörperchenlösenden Giften, wobei in den Organen grössere oder geringere Mengen Eisen gefunden wurden. Bei der Cyclaminvergiftung prävalirte die Eisenmenge in der Leber, bei der Phallinvergiftung in der Milz. Bei der Vergiftung mit Schwermetallen (Silber, Quecksilber, Blei) fand er eine Eisenablagerung in denselben Organen wie bei Krankheiten und Vergiftungen mit Blutgiften und erklärt sich dieses durch eine Verbindung der Schwermetalle mit dem Hämoglobin der rothen Blutkörperchen im Organismus. Dazu stimmt, dass Schmelzer bei der Wismutvergiftung in den Organen ebenfalls nicht nur Wismut sondern auch Eisen in reichlichem Maasse nachweisen konnte.

In einem ihm zu Gebote stehenden Falle von Wurstvergiftung fand Lipski in der der Untersuchung vorliegenden Milz eine reiche Eisenablagerung. Auch bei Lupinvergiftung konnte er in der Leber, besonders aber in der Milz eine grosse Menge Eisen nachweisen. Bei Tuberculininjection verhielten sich die Organe bezüglich der Eisenablagerung wie die bei der Tuberculose. Er glaubt daher, dass die einzige Ursache der Eisenablagerung bei Tuberculose in dem von den Tuberkelbacillen producirt und in Tuberculin enthaltenen Giftstoff sein müsse. Auch Maffucci und Welcker nehmen in den Tuberkelbacillen eine toxische Substanz an, welche eine zerstörende Wirkung auf die rothen Blutkörperchen ausübt.

Von Interesse ist hier auch, dass Eisen nicht nur aus den rothen Blutkörperchen abgespalten werden kann, sondern von Welcker auch in den im Absterben begriffenen, durch Zellenthätigkeit veränderten Tuberkelbacillen gefunden wurde. Er fand nämlich in den Organen einer tuberculösen Ziesel in den Epithelioidzellen und Riesenzellen eigenthümliche, glänzende, wurstförmige Körper, die Eisenreaction gaben. Ausserdem fand er eisenhaltiges Pigment auch in Zellen, welche aus zerfallenen rothen Blutkörperchen bestehende gelbe Pigmentklumpen enthielten.

Nach dieser kurzen Uebersicht über die mir bis jetzt vorliegenden Arbeiten gehe ich zu meinen eigenen Untersuchungen über.

Methodik der Untersuchung.

a) Vorbereitung der Präparate.

Die zur Untersuchung vorliegenden normalen oder vergifteten Thiere wurden entweder entblutet oder durch Chloroform oder Aether getötet um die Organe noch lebenswarm zur weiteren Verarbeitung zu erhalten. Erfolgte der Tod spontan in der Nacht, so wurde am Morgen sofort die

Section vorgenommen. Von den verschiedensten Stellen eines grösseren Organes wurden Stücke von $1-1\frac{1}{2}$ cm Länge, bis 1 cm Breite und $\frac{1}{4}-\frac{1}{2}$ cm Dicke herausgeschnitten. Als Härtingsflüssigkeiten kamen Formalin und Alkohol in Anwendung. Die Schnitte wurden auf 24—36 Stunden in eine mit physiologischer (0,75 %) Kochsalzlösung bereitete 4 % ige Formalinmischung (Formaldehyd 40 % — 10 Volumina, physiologische Kochsalzlösung 0,75 % — 90 Volumina) gethan. Färbte sich diese Flüssigkeit von dem Blutgehalte der Organe roth, so wurde sie so oft gewechselt, bis sie klar blieb. Aus dieser Mischung kamen die Organstücke, nachdem man ihnen mit einem scharfen Messer die richtige Grösse gegeben hatte, direct in absoluten Alkohol, der üblicherweise gewechselt wurde, bis sie die gehörige Härte erlangt hatten. Wenn es möglich ist Stücke aus der Leber, Milz, dem Darms aus einem noch etwas warmen oder auch eben erkalteten Körper herauszuschneiden, so bekommen nicht allzudicke Organstücke in der Formalinmischung von Zimmertemperatur schon nach 24 Stunden eine solche Consistenz, dass sie nach 1—2 tägigem Liegen im absoluten Alkohol geschnitten werden können. Sicherer wird dieses noch erreicht, wenn man beide Flüssigkeiten bei einer Temperatur von etwa 30° hält. Im Allgemeinen härten sich die Organe auch um so schneller, je lebenswärmer sie herausgeschnitten werden. Aus dem Alkohol kommen die Präparate auf 1—2 Tage in 2 % iges Collodium, welches einmal gewechselt wird und dann in 6 % iges; darauf Einschliessen in dickem Collodium (Celloidin). Aufbewahrt wurden die auf Klötzchen gezogenen in Collodium eingeschlossenen Präparate in c. 90 % igem Alkohol. Wird minderprocentiger Alkohol angewendet, so wird die Collodiumschicht um das Präparat hart und eignet sich nicht zur Anfertigung von mikroskopischen Schnitten. In derselben Weise wurden die von menschlichen Leichen gewonnenen Präparate behandelt. Der Controlle wegen wurde auch reine Alkoholhärtung angewandt, d. h. die Organstücke kamen sofort entweder in Alkohol in steigender Concentration oder direct in absoluten. Stücke vom Mesenterium und von Fruchthäuten wurden auf Korkenden gezogen, welche vorher der besseren Ablösbarkeit wegen mit Vaseline bestrichen waren, und mit Igel- oder Holzadeln befestigt. Theils wurde die Reaction sogleich an solchen frischen Präparaten mit Schwefelammonium oder die sog. Turnbullsblau-Reaction (siehe weiter unten) vorgenommen, theils kamen sie behufs Härtung in 4 % ige Formalinmischung und dann in Alkohol, theils sogleich in absoluten Alkohol, oder sie wurden mit kochendem absoluten Alkohol übergossen. Letztere Methode wurde mir von Herrn Professor von Kennel empfohlen. Sie wurde angewandt, wo es darauf ankam histologische Verhältnisse, namentlich weisse Blutkörperchen nach Möglichkeit so zur Ansicht zu bringen, wie sie im lebenden Organismus gegeben sind. Dieses könnte eben vielleicht durch eine augenblicklich zustandekommende Fixation mit kochendem Alkohol erreicht werden. Doch habe ich einen wesentlichen Vortheil von dieser Methode nicht bemerken können. — Es scheint gleichgiltig zu sein, ob man Gebilde wie Mesenterien, Fruchthäute u. dergl. zuerst der Turnbullsblau-Reaction unterwirft und dann härtet oder erst härtet resp. conservirt und dann die Reaction ausführt. Härten ist beim vorliegenden Falle so zu verstehen, dass den mehr oder minder dünnen Häutchen Fett und Wasser entzogen werden soll. Auf eine Consistenzzunahme kommt es weniger an.

Bevor ich zur Beschreibung der speciellen Untersuchung der Prä-

parate übergebe, mögen noch ein paar Worte über das Formalin gesagt werden.

Für pharmakologische und toxikologische Zwecke scheint mir das Formalin, welches jetzt unter dem Namen Formaldehydum solutum (36—40 %) in Deutschland officinell ist, ein ganz vorzügliches Härtungsmittel zu sein. Die in den Organen im Gefässsystem vorhandenen rothen Blutkörperchen bleiben so schön erhalten, vorausgesetzt, wenn sie normal sind, wie es bei der Alkoholmethode schwer möglich ist. Dagegen dürften Veränderungen an rothen Blutkörperchen zu Gesicht gebracht werden, wie solche bei der reinen Alkoholmethode der Untersuchung gewöhnlich entgingen. In unserem Institute ist das Formalin in der oben angegebenen Mischung seit Jahr und Tag in Gebrauch. Eine grosse Sammlung von Präparaten, die zu histologischen Zwecken aus normalen Organen der verschiedensten Thiergattungen angefertigt wurden, hat nie die geringsten, auf Anwendung des Formalins zu beziehenden, Veränderungen oder Kunstproducte gezeigt. Doch kann nach Bauer die Möglichkeit einer Bildung von Kunstproducten im Blute bei Formalinanwendung nicht ohne Weiteres von der Hand gewiesen werden. Er fand nämlich bei mit Tannin intravenös vergifteten Katzen in der Leber Pigmente von brauner bis braunschwarzer Farbe, die auf das von Blutaustritten eingetommene centrale Gebiet der acini beschränkt waren und nie in der Peripherie derselben gefunden wurden. Die Pigmente waren von unregelmässiger Gestalt und sehr wechselnder Grösse und fanden sich meist diffus im Blute zerstreut, liessen aber auch eine netzförmige Anordnung erkennen. Bei Hunden fand er in der Leber keine derartigen Pigmente. Bei Besprechung der Ergebnisse seiner mikroskopischen Untersuchungen bezieht er selbst diese besprochenen Alterationen des Blutes auf eine schwere Schädigung der Blutkörperchen infolge von Tanninvergiftung. Wenn ich dabei meine eigenen Ergebnisse in Berücksichtigung ziehe, so finde ich seine Folgerung als die natürlichste Erklärung der von ihm constatirten Thatsache.

Noch Folgendes muss erwähnt werden. Wendet man zur Härtung starken Alkohol an, so schiessen aus den irgendwie schwer geschädigten rothen Blutkörperchen in den Gefässen Krystalle an. So konnte K. v. Bunge bei Canadinvergiftung in den Gefässen verschiedener Organe, namentlich wenn er sein Mittel intravenös, weniger wenn er subcutan angewandt hatte, ein massenhaftes Auftreten von Krystallen, die nach ihm mit den Nencki'schen Parhämoglobinkrystallen übereinstimmen und die er in seiner Arbeit zur Abbildung gebracht hat, beobachten. Etwas Aehnliches konnte er in den Organen gesunder Thiere kaum wahrnehmen. Bei Formalinanwendung traten die Krystalle nie auf, „und“, sagt Bunge, „man kann dann sicher sein, dass alle im mikroskopischen Bilde sich findenden Veränderungen des Blutes wirklich intravitale Folgen der Vergiftung sind.“ Versuche von Musinowicz, welche leider noch nicht veröffentlicht sind, beschäftigen sich auch mit der Anwendung von Formalin.

Formalin ist von so vielen pathologischen Anatomen und Anderen in Anwendung gebracht worden, und es müssten etwaige durch dasselbe hervorgerufenen Kunstproducte oder Alterationen des Blutes doch wohl aufgefallen sein. Statt dessen wird gerade seine Fähigkeit rothe Blutkörperchen zu conserviren und zu fixiren von allen Seiten hervorgehoben. So rühmt beispielsweise auch Orth das Formalin in dieser Beziehung, dass es darin Grosses leiste. Ein längerer Aufenthalt der Präparate

darin (3—4 Tage) bei Zimmertemperatur schade denselben nichts. Orth wandte eine mit Müller'scher Flüssigkeit bereitete 4% Formalinmischung an. Hervorgehoben zu werden verdient, dass er sehr häufig Mitosen selbst an Präparaten fand, welche erst längere Zeit (bis einige Tage) nach dem Tode oder der Exstirpation in die Flüssigkeit eingelegt worden waren. Plenge empfiehlt das Formalin auch in 4% iger Lösung für Gefrierschnitte. Jores hat zur Conservirung von Präparaten in Blutfarbe folgendes Lösungsmittel für Formalin als vorzüglich eignend angegeben:

Natr. chlor. 1,0 + Magnes. sulf. a'a 2,0 + Aquae 100,0.

Welches Lösungsmittel auch immer angewandt worden ist, die Wirkung des Formalins auf das Gewebe und die rothen Blutkörperchen ist immer günstig gewesen. Daher können die von Bauer beschriebenen Pigmente wohl ganz sicher nicht als durch die Formalinwirkung hervorgebrachten Kunstproducte des normalen Blutes angesehen werden.

b) Specielle Untersuchung der Präparate.

Als wesentlicher Grundsatz bei der Untersuchung galt möglichste Vermeidung aller eisernen Instrumente und sonstiger eiserner Utensilien. Es wurden nur mit kleinen Köpfchen an der Spitze versehene Glasnadeln und Pincetten mit aus Knochen bestehenden Enden zum Fassen angewandt.

Die Untersuchung wurde makro- und mikrochemisch ausgeführt. Bei der makrochemischen Reaction wurden von frischen oder gehärteten parenchymatösen Organen Stücke von etwa 0,2—0,4 cm Dicke in gelbes, nicht über 3 Wochen altes Schwefelammonium gethan, wo sie 5—30 Minuten verblieben. Darmkanal und Uterus wurden aufgeschnitten und auf einem flachen Porcellangefäss ausgebreitet. Bei Eisenanwesenheit färbten sich die betreffenden Organe je nach dem Eisengehalt dunkelgrün, grünschwarz oder tiefschwarz. Bei gehärteten Organen trat die Reaction meist früher auf als bei frischen. Wo es möglich war, wurde von den unter der Einwirkung des Reagens veränderten Präparaten etwas abgeschabt und sofort frisch unter dem Mikroskope untersucht.

Zur eigentlichen mikroskopischen Untersuchung wurden Schnitte von 8—15 μ höchstens 20 μ Dicke angefertigt und in 75% igem Alkohol aufbewahrt.

An den mit destillirtem Wasser abgespülten Schnitten wurden dreierlei Reactionen ausgeführt: 1) mit Schwefelammonium; 2) mit Ferrocyankalium und Salzsäure (Berlinerblau-*Reaction*); 3) mit Schwefelammonium und Nachbehandlung mit starker c. 20% iger frischbereiteter schwach mit Salzsäure angesäuerter Ferricyankaliumlösung. In der auch von Quincke cultivirten Weise benutzte ich Schwefelammonium, welches eine gelbe Farbe angenommen hatte, nicht aber über drei Wochen alt war. Die mikroskopischen Schnitte wurden je nach der Dauer der Einwirkung 5—20 Minuten, bei Anwesenheit von etwaigen braunen, hämatinartigen Massen bis 48 Stunden in unverdünntem Schwefelammonium gehalten. Das Ammoniak, welches mir zur Herstellung

des Schwefelammoniums diente, entspricht dem officinellen. Es erwies sich, dass auch nach 48 Stunden noch das Gewebe relativ recht gut erhalten war. Darauf wurden die Schnitte entweder in destillirtem Wasser, welchem einige Tropfen Schwefelammonium hinzugefügt worden waren, oder in Glycerin abgespült und in Glycerin mikroskopisch untersucht. So vorzüglich diese Methode aus diesem Grunde auch ist, dass sie oxydisches und oxydulisches Eisen zugleich anzeigt, hat sie Mängel, dass die Präparate nicht gefärbt und aufbewahrt werden können und dass bei geringem Eisengehalt eine schwache Reaction erzielt wird, deren Farbe sich von dem Eigenton des Gewebes kaum abhebt, mag die Beleuchtung auch noch so gut abgestuft werden. Diese Mängel lassen sich beseitigen, wenn man das im Präparate durch Schwefelammonium hervorgerufene Schwefel-eisen in eine andere gut sichtbare Verbindung überführt. Auf die letztere bin ich von Dr. Schmelzer aufmerksam gemacht worden. Dieselbe wird in einer ausführlichen Publication des eben genannten Collegen, welche in den Arbeiten unseres Institutes erscheinen soll, besprochen werden. Die mit Schwefelammonium nach der schon oben angegebenen Art behandelten Schnitte habe ich vorsichtig in destillirtem Wasser abgespült und auf c. eine Minute in mit Salzsäure schwach angesäuerte c. 20% ige Ferricyankaliumlösung gethan. Diese Lösung muss immer frisch bereit werden und man löse dazu in destillirtem Wasser die klaren dunkelrubinrothen Krystalle*) und vermeide solche mit einem grünen oder grauen Belag. Einen Tropfen Salzsäure fügte ich erst kurz vor dem Gebrauch hinzu. Eine solche Lösung erhält sich bis 15 Minuten völlig unzersetzt. Dickere Schnitte, frische Mesenterien, Fruchthäute etc. die viel Eisen enthalten und wo deswegen eine Abblassung des gebildeten Schwefel-eisens durch eine etwaige Oxydation nicht so sehr zu befürchten ist, müssen gründlichst vom Schwefelammonium am besten durch einen Strahl mit destillirtem Wasser abgespült werden. Bei dieser Manipulation kann es, namentlich bei frischen Organen, zu einer Abscheidung von feinpulverigem Schwefel aus Schwefelammonium kommen, doch bei Anwendung einer nicht zu alten Schwefelammoniumlösung lässt sich dieses fast stets vermeiden. In der Ferricyankaliumlösung nimmt das Schwefel-eisen, mag es nun frei oder in lockerer organischer Verbindung in den Zellen sein, eine blaue Farbe an, und es entsteht eine Verbindung, welche nach dem Vorgange des durch Ferricyankalium und HCl bei Eisenanwesenheit hervorgerufenen Berlinerblau mit ebensoviel Recht Turnbullsblau resp. nach dem Verfahren Turnbullsblau-*Reaction* genannt werden kann. In meiner Arbeit werde ich sie kurzweg Turnbullsblau-*Reaction* nennen. Man kann bekanntlich Turnbullsblau auch ohne Zuhülfenahme von Schwefelammonium hervorrufen, indem man eisenoxydulhaltige Substanzen (hier Gewebstücke) in eine wässrige Lösung von rothem Blutlaugensalz bringt und schwach ansäuert**). Diese Methode hat jedoch bei den Untersuchungen unseres Institutes viel weniger gute Resultate gegeben, als die indirecte Bildung

*) Damit die Auflösung schneller vor sich ginge erwärmte ich und liess dann die Lösung kalt werden.

***) Ich entnehme den Berichten der ophthalm. Gesellsch. zu Heidelberg 1893 die Vermuthung, dass zu gewissen Zwecken Autoren Gewebstücke direct in Turnbullsblau gebracht haben, denn da heisst es wörtlich pag. 41: „Lieber hat Hornhäute mit Turnbullsblau behandelt.“

von Turnbullsblau, d. h. nachdem vorher Schwefeleisen gebildet worden war. Es genügt vollkommen die Schnitte nur eine Minute in der Ferricyankaliumlösung zu halten; gewöhnlich habe ich sie noch kürzere Zeit darin gehalten. Darauf folgt gründlichste Abspülung in destilliertem Wasser und Färbung in wässrigem Alauncarmin.

Letzteres habe ich mir folgendermaassen, wie es im Wesentlichen im hiesigen pathologischen Institut bei Prof. Thoma gebraucht wurde, bereitet: 100 ccm einer 10%igen mit destilliertem Wasser hergestellten Kali-Alaunlösung wurden mit 3,0 g Carmin pur. Nacarat (Merck) in einer Kolbenflasche einer 2-3 stündigen Erhitzung im Dampfbade ausgesetzt, wobei ein häufiges Umschütteln stattfand. (Die Flasche ist mit einem Kork verschlossen, durch dessen Mitte ein Glasrohr geht, in dem sich die aus der Flasche aufsteigenden Wasserdämpfe wieder condensieren.) Man lässt dann in der Flasche abkühlen, filtriert und füllt das Filtrat am besten in kleine Fläschchen, deren Inhalt bald verbraucht werden kann. Der Haltbarkeit wegen habe ich jedem Fläschchen ein paar Tropfen Formaldehydum solum hinzugefügt und konnte beobachten, dass die Färbeflüssigkeit nach 8 Monaten sich noch als gut brauchbar erwies.

Nach zweiminutenlangem Liegen in der Färbeflüssigkeit Abspülen der Schnitte in destilliertem Wasser, Entwässern durch absoluten Alkohol. Die entwässerten Schnitte wurden zur Aufstellung auf eine bis zwei Minuten in *Ol. Origan. cretic.* gebracht. Daraus kamen sie, auf Oelpapier ausgebreitet, wobei auf eine Vermeidung von etwaigen Falten Acht gegeben wurde, auf den Objectträger und wurden nun in Canadabalsam — Terpentinöl oder Canadabalsam — Xylol eingeschlossen. Es ist selbstverständlich, dass, wie schon oben gesagt wurde, alle die vorgenannten Manipulationen nur mit Glasnadeln und Knochenpincetten ausgeführt wurden.

Ich bemerke hier ausdrücklich, dass weder Quincke und seine Schüler, noch Ziegler und seine Schüler, noch Schneider die Turnbullsblau-Reaction benutzt haben, obwohl dieselbe zu viel weniger Irrthümern führt als es bei der gleich zu besprechenden Reaction der Fall sein kann. Die dritte von mir angewandte Reaction ist die sogen. „Berlinerblau-Reaction“, die ich ebenso, wie sie schon von Stender, Samojloff, A. Lipski, S. Lipski, Schmelzer und anderen in unserem Institute ausgeführt wurde, angewandt habe.

Die in destilliertem Wasser abgospülten Präparate kamen auf c. eine bis anderthalb Stunden in 1,5%ige Ferricyankaliumlösung, daraus auf 1-2 Minuten in 0,45%ige Salzsäurelösung. Nach gründlicher Abspülung in destilliertem Wasser, Färbung in Alauncarmin; weitere Behandlung nach der schon oben angegebenen mikroskopischen Technik.

Ursprünglich fing ich nur mit Schwefelammonium und Berlinerblau-Reaction an und später erst, wo ich mich von der Sicherheit der nach der beschriebenen Art ausgeführten Turnbullsblau-Reaction überzeugt hatte, habe ich auch die schon erledigten Organe einer nochmaligen Prüfung nach dieser Methode unterzogen. Vergleicht man die drei Methoden mit einander, so hat die Turnbullsblau-Reaction vor den beiden anderen mancherlei Vorzüge voraus. 1) können die Präparate aufbewahrt werden wie bei der Berlinerblau-Reaction; 2) die bei Schwefelammonium infolge eines etwaigen geringen Fe-Gehaltes schwach verfärbten und häufig von dem nicht eisenhaltigen Gewebe garnicht oder nur schwer zu unterscheidenden eisenhaltigen Partien nehmen, nach der beschriebenen Methode ausgeführt,

einen blauen Farbenton an, der mikroskopisch sofort viel deutlicher hervortritt und dadurch die feinere Localisation des Eisens im Gewebe dem Studium erschliesst; 3) zeigt sie nicht nur oxydisches, sondern auch oxydulisches Eisen an, ein Verhalten, welches bekanntlich der Berlinerblau-Reaction nicht zukommt. Was den dritten Punkt anbelangt, so fand ich bei einigen Fällen in den Schnitten die Menge der blauen Körnchen und Conglomerate bei Turnbullsblau-Reaction viel grösser als bei Behandlung mit Ferricyankalium und HCl. Dieses kann wohl nur so erklärt werden, dass im betreffenden Organ auch oxydulisches Eisen vorhanden war, welches durch die Turnbullsblau-Reaction sichtbar gemacht wurde, während es bei der Berlinerblau-Reaction trotz der bei der mikroskopischen Technik nach Ansicht einiger Autoren (Lipski, Schmelzer) zustande kommenden Ozonisation unbeeinflusst blieb. Bei der Oxydation kommen nämlich zwei Momente in Betracht. Das eine: Oxydation durch Aether; das andere: Oxydation durch aetherische Oele. Das erste bezieht sich auf die im Collodium liegenden ganzen Organstücke, wo eine Reaction und Färbung noch nicht stattgefunden hat; das andere auf die dünnen mikroskopischen Schnitte, welche erst nach vorgenommener Reaction und Färbung mit aetherischen Oelen behandelt werden. Dass von Seiten des Aethers eine Ozonisation, richtiger wohl Oxydation des etwaigen oxydulischen Eisens, der im Collodium liegenden Präparate ausgeübt werden kann, soll nicht in Abrede gestellt werden. Es sei aber bemerkt, dass der zweite Oxydationsprocess viel stärker ist, da hierbei das etwa vorhandene Oxydul in ganz dünnen mikroskopischen Schnitten der Einwirkung der aetherischen Oele ausgesetzt ist. Hierbei müsste nun das beim ersten Oxydationsprocess (Collodium) noch nicht in Oxyd übergeführte Oxydul unbedingt oxydirt werden. Dann ist es aber gleichgiltig, ob das Oxydul in Oxyd übergeführt wird oder nicht, denn die aetherischen Oele kommen erst nach vollzogener Reaction und Färbung der Schnitte in Anwendung. Dass eine Oxydation in den Schnitten auf dem Objectträger thatsächlich vorkommen kann, geht daraus hervor, dass das durch Schwefelammonium sichtbar gemachte Schwefeleisen schon nach einigen Tagen abblasst.

Statt Schwefelammonium kann Schwefelkalium in wässriger Lösung, welches nach Schmelzer intensiver wirkt, angewendet werden.

Neumann hat kürzlich für Metalle eine Tabelle der Empfindlichkeitsgrenze bei Reactionen zusammengestellt. Die Zahlen (für die Empfindlichkeitsgrenze) entstammen der colorimetrischen Bestimmung im Reagensglase. Wenn nun auch die Verhältnisse für eine Reaction im Reagensglase wesentlich andere sind als in mikroskopischen Schnitten, wo man mit eiweisshaltigen Verbindungen zu thun hat, so haben diese Zahlen auch für letztere doch wenigstens ein gewisses Interesse, wenn man die Empfindlichkeit der angeführten Reagentien, von denen einige ja auch mikrochemisch von uns angewandt werden, mit einander vergleicht.

Ich entnehme dieser Tabelle die auf Eisenoxyd und Eisenoxydul bezüglichen Angaben.

	Reagens.	Grenze der Empfindlichkeit.	Beobachter.
Eisenoxyd.	Ferrocyankalium	1 : 500000	Wagner.
	Rhodankalium	1 : 1600000	"
	Ammoniak	1 : 800000	Neumann.
	Ammoniak u. Thioglykolsäure	1 : 200000	Andreasch.
	Campechenholzlösung	1 : 15000000	Bellamy.
	Gerbsäure	1 : 300000	Wagner.
	Salicylsäure	1 : 32000	Smith.
	"	1 : 100000	Almén.
	Schwefelammonium	1 : 2000	Mylius.
	Schwefelnatrium	1 : 700000	Neumann.
Eisenoxydul.	Ferricyankalium	1 : 440000	"
	Ammoniak	1 : 500000	"
	Oxalsäure	1 : 5000	"
	Schwefelsäure u. Salpetersäure	1 : 300000	Warington.
	Gerbsäure	1 : 440000	Neumann.
	Schwefelnatrium	1 : 700000	"

Aus vorliegender Tabelle ersieht man, dass das Schwefelammonium dem Ferrocyankalium an Empfindlichkeit weit nachsteht. Sein Vorzug ist nur, dass auch das etwa im Präparate vorhandene oxydulische Eisen sichtbar gemacht wird. Es ist somit nicht ganz richtig, dass Quincke die Feinheit der Ferrocyankalium-Reaction als solche anzweifelt. Vielmehr liegt es in der Eigenthümlichkeit der im Präparate vorhandenen Eisenverbindungen, dass manchmal in dem mit Ferrocyankalium und HCl behandelten Schnitte die Reaction schwach resp. negativ ausfällt, während man bei mit Schwefelammonium behandelten Schnitten noch Eisen sieht. Es ist eben dann eine oxydulische oder aber eine so feste organische Verbindung, dass das Schwefelammonium erst lockernd einwirken muss. Findet sich aber Oxyd vor, so ist die Berlinerblau-Reaction deutlicher als die mit Schwefelammonium ausgeführte. Für alle Fälle kann aber die Turnbullsblau-Reaction mit der obigen Modification warm empfohlen werden, weil sie sehr deutliche Bilder liefert und die Präparate aufbewahrt werden können.

Warum Quincke folgende Auslassung: „Die unvollkommeneren Untersuchungsergebnisse mancher Beobachter, z. B. der Kobert'schen Schüler sind wohl theilweise auf die Bevorzugung dieser geringwerthigeren (Berlinerblau-Reaction) Methode zurückzuführen“ machte, kann ich mir nicht erklären, da im hiesigen Institut neben der Berlinerblau-Reaction auch immer parallel die mit Schwefelammonium ausgeführt worden ist.

I. Physiologische Eisenablagerung.

Abgesehen von einigen Fällen, wo die Leber, Milz, Lymphdrüsen etc. von mir untersucht wurden und wobei ich die Ergebnisse von S. Lipski bestätigen kann, wandte ich meine Aufmerksamkeit hauptsächlich dem Uebergange des Eisens in die Milch und dem des Eisens aus dem mütterlichen Organismus in den kindlichen zu. So wurden von vielen Thieren

die Milchdrüsen untersucht. Da meine Aufmerksamkeit zunächst nur dem Uebergange des Eisens aus dem mütterlichen Organismus in den kindlichen zugewandt war und die Milchdrüsen erst später in das Bereich der Untersuchung gezogen wurden, so habe ich mir leider hier am Orte solche von Menschen nicht verschaffen können, hoffe es aber in Kürze nachholen zu können und werde dann die Ergebnisse veröffentlichen.

Was die Untersuchung des Ueberganges des Eisens aus dem mütterlichen Organismus in den kindlichen anbelangt, so wurden von mir untersucht Ovarien und uteri von nicht schwangeren Thieren; von schwangeren Thieren wurden untersucht: Uteri mit der Placenta im Zusammenhange, Fruchthäute, aus dem Uterus herausgeschnittene Foeten in toto, indem Längs- und Querschnitte durch dieselben gelegt wurden und Organe von Foeten. Von schwangeren Frauen wurden Placenten und Fruchthäute untersucht.

A. Nicht schwangere Thiere.

1. Eine junge mittelgrosse Katze von 1900 g Gewicht wird getödet. Die unter der Bauchhaut befindliche Milchdrüsen-schicht ist spärlich und recht dünn, fällt aber durch einen braunen Farbenton auf. Eine dünne Schicht davon abpräparirt und ins Schwefelammonium gelegt, nimmt nach kurzer Zeit einen grünschwarzen bis tiefschwarzen Farbenton an, der bei nachheriger Behandlung (schon des frischen Präparates) mit Ferricyankalium in Blau übergeht.

Die Uterushörner sehen völlig virginal aus. Die beiden Hörner nebst den dazu gehörigen Ovarien werden zusammen mit der Vagina herauspräparirt. Die Uterushörner und die Vagina werden aufgeschnitten und ins Schwefelammonium gelegt. Die Schleimhaut der Uterushörner, der Portio und des daran angrenzenden Theiles der Vagina verfärbt sich von grünschwarz bis tiefschwarz.

Mikroskopische Untersuchung.

Milchdrüsen. Eine dünne Schicht wird sorgfältig abpräparirt und auf einen mit Vaseline bestrichenen Kork gezogen und in der Formalinmischung und in absolutem Alkohol gehärtet. Da es verhältnissmässig dünne Häutchen sind, so werden sie nach der Behandlung mit Turnbullsblau-Reaction und nach dem Abspülen direct auf den Objectträger übertragen und in Glycerin betrachtet resp. nach der üblichen mikroskopischen Technik in Canadabalsam eingeschlossen. Die deutlichsten Bilder erhält man bei Betrachtung dieser dünnen Drüsen-schichten bei 3—5facher Vergrößerung unter der Lupe, obschon man auch bei makroskopischer Betrachtung recht viel erkennen kann. Man sieht ziemlich dicke dendritische Verzweigungen, die sich mit Schwefelammonium schwarz, mit Turnbullsblau-Reaction blau färben, also eisenhaltig sind. Mit derartigen eisenhaltigen Partien ist die im Uebrigen dünne Drüsen-schicht unter der Bauchhaut dicht besetzt, so dass die Eisenmenge enorm gross ist. Weiter erkennt man unter der Lupe, dass es im Inhalte der Verzweigungen Körnchen giebt, die dunkler gefärbt sind als ihre blaue Umgebung. Bei schwacher mikroskopischer Vergrößerung betrachtet, lösen sich einige der dicken Verzweigungen in einige nebeneinander verlaufende Gänge auf, die mit einem grünschwarz (Schwefelammonium) resp. blau gefärbten Inhalt (Berlinerblau- oder Turnbullsblau-Reaction) gefüllt sind. Der letztere besteht theilweise aus Körnchen, die sich von der Umgebung durch eine dunklere Nuance abheben und untereinander eine fast gleiche Grösse haben. Theils sieht der Inhalt diffus blau aus, was vielleicht mit der Dicke des Präparates in Zusammenhang gebracht werden kann, indem über den Körnchen dicke Lagen Zellgewebe sich befinden, die die Körnchenformen nicht mehr erkennen lassen. Theils lösen sich die Verzweigungen, wenigstens bei schwacher Vergrößerung gesehen, nicht mehr in deutlich von einander getrennte, schon oben erwähnte Gänge auf. Sie enthalten aber sonst den oben beschriebenen Inhalt. Zur Be-

trachtung bei starker Vergrößerung eignen sich diese Präparate wegen ihrer Dicke nicht. Die schon makroskopisch sichtbaren Verzweigungen sind Drüsenläppchen mit ihren Gängen, die mit eisenhaltigen Gebilden (Colostrum?) gefüllt sind. Professor Rauber, der die Präparate anzusehen die Liebenswürdigkeit hatte, hält die Verzweigungen ebenfalls für Drüsenläppchen.

Uterushörner. Von dem einen mit Schwefelammonium behandelten frischen Uterushorn wird etwas Schleimhaut abgeschabt und mikroskopisch betrachtet. Man erkennt schwarz gefärbte zellige Elemente. Am gehärteten Präparat sieht man bei Turnbullsblau- und Berlinerblau-Reaction Folgendes. Schon bei unbewaffnetem Auge fällt in der Mitte des Schnittes ein dunkelblau gefärbter Ring auf. Letzterer erweist sich unter dem Mikroskop als die Schleimhaut, die mit Fe-haltigen Zellen derartig imprägnirt ist, dass man an den meisten Stellen nicht mehr einzelne Zellen, sondern ganze Conglomerate von blaugefärbten Zellen sieht. Wo die genannten Zellen nicht zu Haufen zusammentreten, erkennt man deutlich nach dem Lumen des Uterus zu verlaufende Lymphgefässe oder Lymphgänge, deren Richtung durch das perlschnurartige Aneinanderreihen der eisenhaltigen Leukocyten deutlich erkennbar ist. Die grösseren Anhäufungen stellen strotzend mit eisenhaltigen Zellen gefüllte Lymphgänge im Querschnitt dar. Am grössten scheint der Eisengehalt in der Mitte der Schleimhaut und der nach dem Lumen zu gelegenen Partien zu sein. Die die Schleimhaut nach dem Lumen abschliessende Membran selbst enthält keine eisenhaltigen Zellen. Die eisenhaltigen Leukocyten sind sonder Unterschied tief blau, am meisten und stärksten gefärbt ist der Kern. Nächst dem enthält auch die innere Muskelschicht diese Zellen, aber viel weniger als die Schleimhaut, noch weniger die mittlere Muskelschicht, wo man noch vereinzelt blaugefärbte Leukocyten antrifft. Die äusserste Muskelschicht zeigt nur selten hier und da zwischen ihren Lamellen ein blaugefärbtes zelliges Gebilde. Das Präparat gewährt den Eindruck, dass die eisenhaltigen Leukocyten auf der Wanderung nach der Schleimhaut des Uterus begriffen sind. Sonst wäre die angehoffene grosse Menge nicht zu erklären.

2. Katze von 1800 g Gewicht. Die Milchdrüsen reichen fast über die gesammte Bauchhaut, sind aber in einer sehr dünnen Schicht vorhanden. Man erkennt sie schon makroskopisch an ihrer braunen Farbe, welche mit Schwefelammonium in schwarzgrün übergeht. Auch hier erkennt man eine baumartige (dendritische) Verzweigung, entsprechend den Drüsenläppchen, welche am deutlichsten hervortritt, wenn man die Drüsenschicht auf der inneren Hautfläche unpräparirt lässt und dann der Betrachtung unterzieht.

Die Schleimhaut der Uterushörner giebt eine deutliche und starke Eisenreaction. Im frischen Präparat, abgeschabt von der Schleimhaut, sieht man unter dem Mikroskop mit schwarzen Körnchen (Schwefelammonium-Reaction) gefüllte Zellen.

3. Gesunde mittelgrosse Katze von 2100 g Gewicht. Die Milchdrüsen bilden eine ganz dünne Schicht unter der Bauchhaut im Bereiche der Brustwarzen. Die Milchdrüsen sind von bräunlicher Farbe. Im Schwefelammonium färben sie sich grün-schwarz, mit Turnbullsblau-Reaction blau (das Präparat wurde frisch untersucht). Einige Stellen der braun aussehenden Drüsenläppchen verfärben sich im Schwefelammonium nicht und verändern sich auch nicht bei nachheriger Behandlung mit rothem Blutlaugensalz. Die aufgeschnittenen Uterushörner verfärben sich in Schwefelammonium grün-schwarz. Diese Verfärbung reicht noch auf die Portio, nimmt aber an Intensität ab und ist noch schwach am obersten Theil der Vagina wahrnehmbar.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Milchdrüsen werden an Stellen, wo sie die dünnste Schicht bilden, abpräparirt, auf Kork gezogen, gehärtet und genau ebenso behandelt, wie die bei Fall 1. Man findet hier ganz ähnliche dendritische Verzweigungen, wie sie schon bei Fall 1 beschrieben wurden und die hier ebenso eisenhaltig sind, wie dort. Doch scheint die Eisenmenge hier nicht so gross zu sein, wie dort. Ich übergehe hier die nähere Beschreibung und verweise auf Fall 1. Eine dickere Schicht Milchdrüsen wurde sammt der Haut gehärtet und in Celloidin eingebettet. Die Schnitte sind quer durch die immerhin noch recht dünne Drüsenschicht geführt.

Man sieht nach den ausgeführten Reactionen Folgendes. In das Fett- und Bindegewebe sind im Allgemeinen nicht viele Drüsenläppchen eingelagert. Einzelne dieser Läppchen beherbergen in der Mitte einen quer durchschnittenen Milchgang, der mit eisenhaltigen corpusculären Elementen gefüllt ist. Andere Milchgänge geben eine mehr diffus aussehende Reaction des Inhaltes. Auch die Wandungen dieser Gänge erweisen sich als eisenhaltig. Man könnte diese Gebilde für Colostrumkörperchen halten, da, wie ich einer mündlich gegebenen Mittheilung von Prof. Rauber entnehme, Colostrum in diesem frühen Stadium angetroffen werden kann.

Uterushörner. Die Hauptmenge des an Leukocyten gebundenen Eisens sitzt in der Schleimhaut. Stellenweise trifft man ganze Conglomerate von grün-schwarzen (Schwefelammonium) resp. dunkelblau gefärbten Zellen in der Mitte der Schleimhaut. Eisenhaltige Zellen sind ferner in der inneren Muskelschicht. Das Bild ist demjenigen bei Fall 1 ausserordentlich ähnlich, nur dass die Eisenmenge des vorliegenden Falles etwas geringer zu sein scheint, als bei Fall 1. Doch im Grossen und Ganzen ist auch hier die Eisenmenge sehr gross.

4. Eine junge Katze von 1850 g Gewicht. Unter der Bauchhaut sind makroskopisch keine Drüsen wahrnehmbar. Stücke der Haut mit der anhaftenden Fett- und Bindegewebsschicht ins Schwefelammonium gethan verfärben sich nicht. Ebenso verfärbt sich nicht die Schleimhaut der Uterushörner im Schwefelammonium.

5. Eine junge Katze von 1150 g Gewicht. Von Milchdrüsen ist makroskopisch keine Spur nachweisbar. Die Uterusschleimhaut verfärbt sich im Schwefelammonium nicht.

6. Eine Katze von 2900 g Gewicht. Zur mikroskopischen Untersuchung gelangte in diesem Falle nur der Uterus. Der Eisengehalt ist nicht sehr bedeutend. Das Eisen, theilweise frei, theilweise an zellige Gebilde gebunden, findet sich hauptsächlich zwischen den Drüsen. Die Muscular und die nach dem Lumen zu gelegene Schleimhautschicht sind frei davon.

7. Eine weisse ausgewachsene Ratte von 200 g Gewicht. Die Milchdrüsen, ziemlich stark entwickelt, sehen gelb gefärbt aus. Im Schwefelammonium färben sie sich schon in kurzer Zeit tiefgrün-schwarz. Diese Färbung rührt von schwarzen Gebilden her, die sich unter der Lupe als Drüsenläppchen ausweisen. Unter dem Mikroskope sieht man schwarze körnige Massen im frischen mit Schwefelammonium behandelten Quetschpräparat. Die aufgeschnittenen Uterushörner färben sich auf der Schleimhautfläche bei Behandlung mit Schwefelammonium tief-schwarz.

Nach den Reactionen zu urtheilen ist die Eisenmenge in beiden Organen sehr gross.

8. Junge Hündin von 12200 g Gewicht. Keine Andeutung von Milchdrüsen unter der Bauchhaut. Ein grösseres Stück Haut mit dem daran haftenden Fett- und Bindegewebe, welches sowohl über dem Brustmuskel als auch der äusseren Bauchfascie gelegen ist, verfärbt sich im Schwefelammonium nicht. Uterushörner und Vagina aufgeschnitten verfärben sich mit Schwefelammonium graugrün. Etwas deutlicher ausgesprochen ist diese Verfärbung auf den Längsfalten. In der Schleimhaut hier und da vereinzelt eisenhaltige Leukocyten. Die Menge jedenfalls sehr gering.

9. Gesundes Kaninchen von 2900 g Gewicht. Uterushörner völlig vaginal aussehend. Die Schleimhaut der aufgeschnittenen Uterushörner färbt sich in Schwefelammonium grün. Die Milchdrüsen sind kaum zu sehen, jedenfalls sehr schwach entwickelt. Eine besondere anormale Verfärbung lässt sich nicht nachweisen. Von einer grösseren Fläche wird eine Schicht Fett- und Bindegewebe abpräparirt, worin sich auch wenige Drüsenläppchen befinden. Dieselben nehmen im Schwefelammonium eine grüne, stellenweis punktirt schwarze Farbe an, sind daher eisenhaltig.

10. Eine normale Katze von 3100 g Gewicht. Eine für schwanger gehaltene Katze, deren Milchdrüsen stark entwickelt sind und aus deren dazu gehöriger Mamilla eine milchige Flüssigkeit sich ausdrücken lässt, wird getödet um die Milchdrüsen im Lactationsstadium auf Eisen zu untersuchen. Es erweist sich

bei der Section, dass die Katze nicht schwanger ist. Die beiden Hörner des Uterus sehen virginal und durchaus nicht derartig aus, als ob die Katze vor Kurzem geboren haben könnte. Es ist wohl so zu denken, dass die Katze vor längerer Zeit geworfen hatte und nachher bis zum eintretenden Tode säugte. Stücke von der Milchdrüse nehmen im Schwefelammonium einen grüngaunen Farbenton an. Nur hier und da bemerkt man schwarze Punkte im Drüsenewebe. Die Schleimhaut der aufgeschnittenen Uterushörner färbt sich im Schwefelammonium sofort grünschwarz. An der Theilungsstelle in die beiden Hörner des Uterus ist der Farbenton bedeutend schwächer und nimmt nach der Vagina zu ab.

Mikroskopische Untersuchung.

Milchdrüsen. Die Alveolen sind mit hellen Kügelchen und hin und wieder dazwischen verstreuten kernhaltigen Zellen pflöpfend angefüllt. Genannter Inhalt giebt keine Eisenreaction. Ausserdem sieht man aber bei Schwefelammoniumanwendung dunkelgrün, bei Turnbullsblau-Reaction blau gefärbte runde Stellen, die an Grösse etwa einem Viertel der mittelgrossen Alveolen entsprechen und wahrscheinlich Hohlräume oder Gänge darstellen, die mit einem eine diffuse Eisenreaction gebenden Inhalt gefüllt und unter sich fast alle gleich gross sind. Eine besondere zellige Structur des Inhalts konnte ich nicht erkennen. Nirgends liessen sich mit Sicherheit Wandungen constatiren, noch weniger Epithel an denselben.

Uterus. Der Eisengehalt in der Schleimhaut ist überaus gross und entspricht auch sonst in der Anordnung dem Fall 1, weshalb darauf verwiesen sei.

11. Eine Hündin von 4700 g Gewicht.

Mikroskopische Untersuchung.

Uterus. Die Schleimhaut der Uterushörner giebt eine beträchtliche Eisenreaction. Das Metall ist nirgends frei in Körnchenform, sondern überall an weisse Blutkörperchen gebunden, die entweder ganz schwarz (Schwefelammonium) oder tief dunkelblau ja fast schwarz (Berlinerblau- und Turnbullsblau-Reaction) aussehen und namentlich nach dem Lumen des Uterus zu in grosser Menge in einer Linie, theils vereinzelt, meist aber mehrere aneinander gelagert, angetroffen werden. Die Anordnung der eisenhaltigen Leukocyten in einer Linie entspricht dem Verlaufe der Lymphgefässe.

B. Schwangere Thiere.

12. Mittelgrosse Katze. Im Bereiche der Brustwarzenregion sind die unter der Bauchhaut gelegenen Milchdrüsen bräunlich gefärbt. Man nimmt, genauer betrachtet, makroskopisch braune Pünktchen wahr, von denen die braune Farbe herrührt. Die Drüsenschicht ist sehr dünn, lässt sich leicht abpräpariren. Richtiger gesagt, besteht selbige aus einer sehr dünnen Bindegewebs- und Fettschicht, in welche die äusserst feinen Drüsenläppchen wie eingesprengt erscheinen, nirgends aber weiter in die Tiefe greifen. Im Schwefelammonium färben sich Stücke davon sogleich schwarz und nehmen bei Nachbehandlung mit Ferricyankalium eine blaue Farbe an. Die mit Schwefelammonium behandelten Stücke frisch unter dem Mikroskope bei schwacher Vergrösserung untersucht, zeigen grössere und kleinere Lämpchen, welche einen tief dunklen Inhalt enthalten, der mit Ferricyankalium behandelt ins Blau übergeht, also eisenhaltig ist. Milch lässt sich aus den Brustwarzen nicht ausdrücken. In beiden Hörnern des Uterus befinden sich je 2 Foeten von c. 9—10 cm Länge. Die Foeten werden sorgfältig herausgeschnitten um die Fruchthäute nicht zu verletzen. Die letzteren werden in toto mit dem Uterushorn und der daran befindlichen Placenta ins Schwefelammonium gethan. An der Insertionsstelle der Fruchthäute an die Uteroplacentalwand sieht man an dem äusseren Blatt der Fruchthäute braune, über der glatten Fläche vorragende und dicht nebeneinanderstehende Pünktchen, die der glatten Fläche ein rauhes Aussehen geben. Am dichtesten sind dieselben etwa in einer Breite von 2—4 cm, angefangen von der Insertionsstelle, nehmen an Dichtigkeit aber dann ab und lassen die den Foeten umhüllenden Häute vollständig frei. Im Schwefelammonium färben sich die

braunen Stellen stellenweise ganz schwarz, bei Nachbehandlung mit Ferricyankalium blau. Ein Theil behält ihre braune Farbe. Ausserdem sieht man grössere Inseln, die diffuse Eisenreaction geben.

Mikroskopische Untersuchung.

Fruchthäute. Es erweist sich unter dem Mikroskope, dass die Eisenreaction überall, auch an den erwähnten braunen Punkten mehr diffus ist und eisenhaltige zellige Gebilde nicht sicher nachweisbar sind.

Zur Untersuchung wird das Endstück der Vagina vor der Portio ebenfalls herangezogen. Die Reaction wird am frischen Präparat mit Schwefelammonium ausgeführt. Sie fällt nicht deutlich aus und wird daher von einer weiteren mikroskopischen Untersuchung abgesehen.

Von Milchdrüsen wird eine dünne Schicht abpräparirt, auf Kork gezogen und mit kochendem absoluten Alkohol übergossen um die (eventuell vorhandenen) eisenhaltigen Zellen in situ zu fixiren. Andere Stücke, ebenfalls auf Kork gezogen, werden in 4% ige Formalinmischung gebracht. Noch andere werden mit Schwefelammonium und nachher mit Ferricyankalium behandelt und sofort in absoluten Alkohol gethan. Auch hier wiederholt sich die dendritische Anordnung der eine Eisenreaction gebenden flach auf einem Objectträger ausgebreiteten Drüsenschicht. Jedoch nicht alle Verzweigungen, die als Lämpchen anzusehen sind, geben eine gleich starke Eisenreaction. Dieser Fall entspricht den Fällen, 1, 2 und 3.

13. Eine Katze von 3000 g Gewicht. Die Katze ist schwanger. Die unter der Bauchhaut sich ausbreitenden Milchdrüsen sind von verschiedener Dicke, in der Umgebung der Mamilla gewöhnlich dicker als weiter davon und von bräunlicher Farbe. Im Grossen und Ganzen ist auch hier die Drüsenschicht recht dünn und reicht nirgends in die Tiefe. Milch lässt sich aus der Mamilla nicht herausdrücken. Im Schwefelammonium nehmen die ins Bindegewebe eingebetteten Drüsen einen grünschwarzen Farbenton an, der mit Ferricyankalium in einen blauen übergeht. Eine recht dünne Schicht abpräparirt und mit den erwähnten Reagentien behandelt zeigt genau eine ähnliche dendritische Anordnung wie die Fälle 1, 2, 3 und 12. Die Eisenmenge ist, nach der Reaction zu urtheilen, grösser als bei Fall 1 und 2. Bei schwacher mikroskopischer Vergrösserung unterscheidet man eisenhaltige Zellen. Die starke Vergrösserung kann wegen der Dicke des Präparates nicht in Anwendung kommen.

Die Uterushörner enthalten 6 Embryonen von etwa 3 cm Länge. Die äusserst zarten Fruchthäute verfärben sich in Schwefelammonium grünschwarz. Die Färbung ist diffus und tritt inselartig auf. Eisenhaltige Leukocyten nirgends deutlich nachweisbar. Mit Turnbullsblau-Reaction nehmen die betreffenden Partien einen blauen Farbenton an. Die Reaction erstreckt sich aber nur auf das Chorion. Das Amnion ist frei von Eisen.

14. Eine Katze von 2200 g Gewicht. Das Thier ist gravid. Die 1½ cm langen Embryonen werden aus dem Uterus herausgeschnitten und zur Herstellung mikroskopischer Schnitte gehärtet. Zur mikroskopischen Untersuchung kommen ferner die Ovarien und Stücke von mehreren Stellen der Uterushörner mit der daran haftenden Placenta.

Mikroskopische Untersuchung.

Ovarium. Eine Stelle im Präparat zeigt durch mehrere Schnitte hindurch die Reaction auf Eisen, welches sowohl feinkörnig wie diffus dreiviertel eines kleinen Kreises im Schnitte einnimmt. Dieses ist so zu deuten, dass das Blut eines geplatzten Follikels sich schon bis zu seiner Endstufe also Eisen zersetzt hat. Das vorgefundene Eisen muss somit als physiologisch angesehen werden. Embryonen. Der Schnitt wurde durch die ganze Länge der Embryonen geführt. In keinem Schnitte Eisen nachweisbar. Uterus mit der Placenta. Der Uterus wird mit der Placenta im Zusammenhange untersucht. Von der Anheftungsstelle der Placenta an den Uterus beginnend und vielfach in die Zotten oder mindestens deren Anfänge übergehend sieht man hier und da grosse Mengen zelliger Gebilde, die mit Eisenkörnchen stark imprägnirt, oft in Reihen angeordnet sind, und sich wohl in Lymphgefässen oder Lymphspalten befinden, da es nicht gelingt an diesen

Stellen rothe Blutkörperchen wahrzunehmen, während man neben diesen Blutgefässe mit wohl erhaltenen rothen Blutkörperchen sehen kann. Daneben sind grosse drüsige Gebilde im Längsschnitt getroffen in deren Mitte die Lymphgänge durch die Anwesenheit von eisenhaltigen Leukocyten, die perlschnurartig hinter einander angeordnet sind, besonders deutlich hervortreten. Ausserdem sieht man noch eisenhaltige Inseln zwischen der mütterlichen und kindlichen Placenta. Dieselben sind hier aber nicht so gross, dass sie einen ganzen, wohl die sogen. Placentarmilch enthaltenden, Lymphsinus einnehmen könnten. Es sind viele Präparate von verschiedenen Stellen angefertigt; in den meisten Präparaten kann man die beschriebenen Verhältnisse finden. Da vom Uterus von den verschiedensten Stellen Präparate zur Untersuchung kamen, so fanden sich auch Schnitte, in denen die Eisenmenge nicht so gross war, wie bei den oben beschriebenen Schnitten. Ueberall aber konnte die Anwesenheit von an zellige Elemente gebundenem Eisen constatirt werden.

15. Schwangere Katze von 2250 g Gewicht. Die Foeten sind fast ausgetragen. Von den foetalen Organen werden Stücke aus der Leber und Milz zur Untersuchung genommen. Von mütterlichen Geschlechtstheilen werden untersucht: Uterus mit der Placenta und die Fruchthäute. Die Fruchthäute bei der Section besonders auf. In der Nähe der placentaren Anheftungsstellen sieht man kleine rothbraune Punkte, die namentlich längs den Gefässverzweigungen sich mehr häufen, auf Schwefelammonium durch Schwärzung reagieren, welche letztere bei Behandlung mit Ferricyankalium ins Blau übergeht. In Alkohol gehärtete Stücke davon werden der Berlinerblaureaction unterworfen, welche ebenfalls positiv ausfällt. Mithin muss es Eisen sein. Das Eisen sitzt im Chorion, da das getrennt davon untersuchte Amnion keine Eisenreaction giebt.

Mikroskopische Untersuchung.

Uterus mit der Placenta im Zusammenhange. Die Uebergangsstelle von der Muskulatur des Uterus in die Schleimhaut bez. in das placentare Gewebe weist wenige eisenhaltige Leukocyten auf. Dagegen finden sich gleich hieran anschliessend im ersten Drittel der Placenta sehr viele Inseln zwischen dem Gewebe, welche eine diffuse Eisenreaction geben, gleichviel welche Reaction angewandt wird. Diese Inseln sind wohl als Erweiterungen von Lymphgefässen oder Lymphlücken aufzufassen, die die sogen. Placentarmilch enthalten. Das Eisen ist hier in gelöster Form enthalten.

Vagina. In der Schleimhaut Spuren von Eisen in lymphoiden Elementen. Dieselben sitzen in Lymphgefässen.

Fruchthäute. Das oben beschriebene braune Colorit rührt von dem in das Chorion eingelagerten Eisen her, welches alle Eisenreactionen giebt. Die eine Reaction gebenden Partien zeichnen sich durch verschiedene Gestalt aus, theils sind es längliche Inseln, laufen spitz zu und sind mehrere nebeneinander, theils sieht man Partien von mehr runder Form sämmtlich aber mit diffuser Reaction. Körnchen nicht ganz sicher wahrnehmbar. Es bietet grosse Schwierigkeiten zu deuten in welchen Gewebsbestandtheilen sich das Eisen hauptsächlich befindet, ob es eine organische Grundlage hat, oder ob es frei als oxyduliches resp. oxydulisches Eisen abgelagert ist. Alle von mir angewandten Reactionen zeigen ein gleiches Verhalten. Die Menge des vorhandenen Eisens ist enorm gross, denn der mikroskopische Schnitt bietet ein grünschwarzes resp. bei Turnbillsblau- oder Berlinerblau-Reaction ein blaues Netzwerk dar, welches bei der Diphtherie dem mikroskopischen Bilde in der Milz nicht unähnlich ist. Die Reaction ist aber hier intensiver als dort.

16. Schwangere Katze von 1500 g Gewicht.

Zur mikroskopischen Untersuchung kommt der Uterus mit der daran haftenden Placenta.

Vom Uterus aus lassen sich, in die Placenta übergehend, Lymphgefässe verfolgen, die reichliche Mengen Eisen enthaltender lymphoider Zellen beherbergen. Das Eisen ist in Form feiner Körnchen in letztere eingelagert. In dem Placentargewebe nimmt man ausserdem Sinuse oder Lymph-

lücken wahr, die eine eisenhaltige Masse enthalten, welche wohl als Placentarmilch anzusehen sein dürfte. In dem erwähnten Inhalt findet man keinerlei morphotische Elemente.

17. Hochschwangeres Meerschweinchen von 950 g Gewicht. Die Milchdrüsen sind stark entwickelt. Die Milchgänge enthalten milchige Flüssigkeit. Im Schwefelammonium färben sich die Drüsen gleichmässig diffus dunkel grün. Schwarze Punktirungen sind nicht zu sehen. Die Fruchthäute verfärben sich im Schwefelammonium inselweise dunkelgrün resp. grünschwarz. Unter dem Mikroskope betrachtet stellt sich die Reaction als eine diffuse dar. Eisenhaltige Leukocyten werden nicht wahrgenommen.

18. Von einer während der Lactation geschlachteten Kuh werden die Milchdrüsen untersucht. Es ergiebt sich keine Eisenreaction.

19 und 20. Von zwei Frauen, von denen die eine eine Erstgebärende, die andere zum 8. Male gebar, werden die Fruchthäute untersucht.

Im Schwefelammonium nehmen die Fruchthäute inselweis eine grünschwarze Farbe an, welche mit Ferricyankalium in Blau übergeht. Die Placenta wird vom Blute durch Auswässern mit destillirtem Wasser befreit. Graufärbung im Schwefelammonium.

21. Es werden 3 Embryonen von 3 cm Länge von einer Katze untersucht, indem Längsschnitte durch dieselben gelegt werden. Sowohl makro- wie mikrochemisch kein Eisen nachweisbar, wohl aber an den daran haftengebliebenen Fruchthäuten. Nur die Leber verfärbt sich im Schwefelammonium dunkel. Aus derselben wurde ein Quetschpräparat gemacht und frisch unter dem Mikroskope untersucht. Es traten feine schwarze Körnchen auf.

22. Foetus von der Katze sub 13, bei der Section aus dem Uterus herausgeschnitten. Mikroskopisch untersucht werden Leber und Milz.

Leber. Starke Erweiterung der Capillaren. In den Capillaren eine grosse Anzahl von Leukocyten mit stark tingirbarem Kern.

Milz. Kaum Spuren von Eisen.

Bei Betrachtung des in den vorliegenden Protokollen niedergelegten Materials wird es am zweckmässigsten sein zwei Gesichtspunkte aufzustellen, d. h. wir wollen erst den Uebergang des Eisens in die Milch und dann den in das Kind betrachten.

1. Uebergang des Eisens in die Milch.

Schon im Voraus muss bemerkt werden, dass bezüglich der Eisenablagerung zwischen den Milchdrüsen und den Geschlechtstheilen eine gewisse Uebereinstimmung zu herrschen scheint.

Bei Durchsicht der hierher gehörigen Literatur habe ich über diesen Gegenstand nichts Positives gefunden. Eine von Bistrow unter dem Titel „Uebergang des Eisens in die Milch bei Thieren“ gemachte Arbeit, behandelt nur die quantitative Eisenbestimmung in der Ziegenmilch bei und ohne Zufuhr von Eisensalzen. Die früheren wie auch die späteren Untersucher beschränkten sich auch nur auf die quantitative chemische Analyse des Milcheisens. Fast übereinstimmend lauten die Ansichten dahin, dass in der Milch geringe Mengen Eisen (1 mg pro Liter nach Anselm-Würzburg) vorkommen, sonst habe ich über das Verhalten des Eisens in den Milchdrüsen nichts gefunden.

Meine Untersuchungen auf Eisen in den Milchdrüsen erstreckten sich auf im Ganzen 13 Thiere. Von dieser Zahl entfallen die Milchdrüsen von 10 Thieren auf die Periode vor der Lactation und zwar die von 7 Katzen, einer Ratte, einer

Hündin und einem Kaninchen. Bei 3 Thieren wurden die Milchdrüsen während der Lactationsperiode, resp. zu der Zeit, wo sich aus der Mamilla Milch herausdrücken liess, untersucht. In der Zeit des zuletzt genannten Stadiums wurden die Milchdrüsen einer Katze, eines Meerschweinchens und einer Kuh der Untersuchung unterzogen. Dass die Zahl der untersuchten Thiere so ungleich ist, z. B. die Anzahl der untersuchten Katzen am grössten, liegt an der Schwierigkeit sich jederzeit hier das nöthige Untersuchungsmaterial zu beschaffen. So lassen sich Katzen sehr leicht beschaffen, während Hündinnen viel seltener angeboten werden. Erforderliches Material menschlicher Milchdrüsen, deren Untersuchungen nach den Ergebnissen meiner hauptsächlich an Thieren ausgeführten Studien von eminentester Bedeutung sein werden, konnte ich mir hier am Orte, wo diese Untersuchungen gerade ausgeführt wurden, nicht verschaffen. Bald hoffe ich jedoch auch solches Material untersuchen zu können.

Nach meinen Befunden muss ich die Milchdrüsen der von mir untersuchten Thiere in Bezug auf Eisenanwesenheit, Eisenmenge und die Form des abgelagerten Eisens erstens vor der Lactation und zweitens während des Lactationsstadiums betrachten. Wie aus den Protokollen (Fälle 1, 2, 3, 7, 9, 12, 13) ersichtlich, ist die Eisenmenge vor Beginn der Lactation sehr gross. Fast jedes Drüsenläppchen gab eine starke Eisenreaction. Nur bei Fall 9 war die Menge nicht so gross, die Anwesenheit des Eisens aber sicher erwiesen.

Die Farbe der Drüsen ist schon ohne jegliche Eisenreaction meist so charakteristisch braun, dass man die Anwesenheit von Eisen vermuthen könnte.

Bei zwei jungen Katzen (Fälle, 4, 5) und einer jungen Hündin (Fall 8) konnte ich trotz sorgfältigen Suchens keine Milchdrüsen finden. Da ich annehmen musste, dass sie vielleicht hier noch sehr unentwickelt sind, so wurde auch hier dasselbe Verfahren, wie bei den besprochenen eisenhaltigen Milchdrüsen angewandt, d. h. es wurden von den entsprechenden Stellen Stücke der Haut mit dem daran haftenden Gewebe ins Schwefelammonium gethan. Es ergab sich aber keine Reaction. Auch in der Uterusschleimhaut liess sich Eisen bei den Katzen garnicht, beim Hunde nur in Spuren nachweisen, während bei denjenigen Fällen, wo die Milchdrüsen Eisenreaction gaben, sich die Uterusschleimhaut gewöhnlich tief schwarz (Schwefelammonium) resp. dunkelblau (Turnbullsblau - Reaction) färbte. Das Eisen befindet sich in den Drüsenläppchen zum Theil in diffuser, zum Theil in gebundener Form, entweder körnig oder an morphotische Elemente gebunden. In der sehr dünnen Drüsenschicht von Katzen, die zusammen mit der Haut gehärtet werden musste, um sie besser schneiden zu können, fanden sich in einigen Drüsenläppchen Milchgänge im Querschnitt getroffen (Fall 3), deren Wandungen z. Th. eine diffuse Eisenreaction gaben, z. Th. musste es unentschieden gelassen werden, in welcher Form das Eisen dort enthalten ist. Der Inhalt dieser erwähnten Gänge enthält corpusculäre Gebilde, die eisenhaltig sind, deren Deutung aber nicht ohne Weiteres klar ist. Man sieht nämlich Gebilde — theils mit einem Kern, die meisten aber ohne sichtbaren Kern — von denen die einen nach der ausgefallenen Reaction zu urtheilen, schwach, die anderen stark eisenhaltig sind. Einige der erwähnten Gebilde sehen den

Leukocyten ähnlich aus. Daneben kann man auch sonst im Läppchen eisenhaltige Stellen finden, wo das Eisen theils cellulär, theils diffus auftritt. In den Milchdrüsen einer Ratte findet es sich in Form grösserer und feinerer Körnchen an morphotische Elemente gebunden im Drüsenläppchen.

Es läge am nächsten den eisenhaltigen Inhalt dieser beschriebenen Milchgänge für Colostrum zu halten. Doch habe ich Colostrummilch von einer Frau mit Schwefelammonium versetzt, dabei aber keine sichtbare Eisenreaction bekommen. Es liegt weiter noch die Möglichkeit vor, dass dieser Inhalt bis zum Beginn der Lactation weitere Umwandlungen durchmacht, deren Ergebniss in der Lactationsperiode eben dann ein Colostrum ist, in welchem das Eisen so fest gebunden ist, dass es nicht mehr ohne Weiteres mikroskopisch nachgewiesen werden kann.

In den von mir untersuchten aus dem Lactationsstadium herstammenden Milchdrüsen liess sich Eisen mikrochemisch, wenn überhaupt, so nur in geringer Menge nachweisen. Die secernirenden Milchdrüsen der Kuh ergaben gar keine mikrochemische Eisenreaction. Sehr gering fiel die Reaction bei den Milchdrüsen eines Meerschweinchens (Fall 17) aus. Dieselben färbten sich gleichmässig diffus dunkelgrün (Schwefelammonium). Unter dem Mikroskope konnten weder Körnchen noch eisenhaltige Zellen beobachtet werden. Eine sehr geringe mikrochemische Eisenreaction gaben auch die Milchdrüsen einer säugenden Katze (Fall 10). Eisenhaltige Stellen fanden sich dort unzweifelhaft, da alle Reactionen auf Eisen positiv ausfielen, aber die Reaction in den beschriebenen rund aussehenden Stellen war diffus und gar nicht besonders intensiv. Die betreffenden Stellen können für Milchgänge kaum gehalten werden, da an den Wandungen kein Epithel nachweisbar ist.

Aus dem vorliegenden Resumé müssen wir zum mindesten Folgendes entnehmen: bei den Thieren ist die Menge und die Form des in den Milchdrüsen nachweisbaren Eisens verschieden, je nachdem letztere vor oder während der Lactation untersucht werden. Was die Menge anbelangt, so ist diese vor der Lactation so gross, dass man bei Berücksichtigung auch nur eines einzigen Falles kaum an eine Zufälligkeit denken kann. Dass es kein Zufall ist, beweist die Häufigkeit dieses Vorkommnisses. Sind wir berechtigt einen Zufall auszuschliessen, so fragt es sich, was will die Natur mit der Anhäufung dieses für den lebenden Organismus so überaus kostbaren Stoffes in den Milchdrüsen? Wenn man bedenkt, dass nach den Naturgesetzen nie etwas zwecklos geschieht, so haben wir auch für die hier vorgefundene grosse Eisenmenge eine Erklärung. In der Pubertätszeit oder bei den Thieren richtiger im Stadium der vollständigen Geschlechtsreife beginnt ein beständiger Transport von Eisen, welches bekanntlich auch physiologischer Weise immer in geringer Menge aus den zugrunde gegangenen rothen Blutzellen entsteht, sowohl nach den Milchdrüsen wie nach dem für die Erhaltung und Ernährung des Embryo wichtigen Geschlechtsapparate, der weiter unten gesondert besprochen werden wird. Dieses Eisen gelangt mit grösster Wahrscheinlichkeit durch Vermittelung der Leukocyten in die Milchdrüsen, ist hier als locker gebunden mit unseren Eisen-

reagentien dem Nachweis zugänglich und wird als wichtiger Bestandtheil in die Milch aufgenommen. Was die Form dieses Eisens anbelangt, so kann man es vor der Lactation mikrochemisch noch deutlich cellulär finden. Mit dem Beginn der Lactation aber verschwindet die celluläre Form; man bekommt entweder eine diffuse nur makroskopisch deutlich sichtbare Eisenreaction oder selbige kann völlig fehlen. Der letztere Umstand legt vor allem dreierlei Gedanken nahe. Entweder ist das überschüssig vorhanden gewesene Eisen aufgebraucht und wird zur Milchbildung die nöthige Menge jedesmal von neuem zugeführt, oder aber das vorhanden gewesene Eisen wird im Stadium der Milchsecretion in eine so feste Verbindung übergeführt, dass sie mit den Eisenreagentien nicht weiter nachweisbar ist, oder drittens kann es lediglich deswegen nicht zu Gesicht kommen, weil es verdünnt ist mit ungeheuren Mengen von Milchkügelchen, die in dem früheren Stadium ganz fehlten. Jedenfalls wurde es in mikroskopischen Schnitten in cellulärer Form nie, in diffuser Form selten angetroffen.

Die Fälle 4, 5, 8, wo makroskopisch Milchdrüsen nicht nachgewiesen werden konnten, wo aber trotzdem eine Untersuchung darauf angestellt wurde, erklären den Eisenmangel der Milchdrüsen und des Uterus wohl durch die noch nicht erlangte völlige Geschlechtsreife, da es thatsächlich junge Thiere waren. Dass hier nicht noch andere Momente mitwirken konnten, will ich nicht gesagt haben.

Endlich kann ich nicht unerwähnt lassen, dass nach meinen Untersuchungen auch die Bleichsucht der im Pubertätsalter stehenden jungen Mädchen in innige Beziehung zu der Eisenablagerung in den Milchdrüsen und dem Uterus zu setzen sein dürfte. Leider steht mir aber zum Beweis dieses Satzes das nöthige Material nicht zur Verfügung. Ich begnüge mich diesen wichtigen Gesichtspunkt der Erklärung der echten Chlorose den betreffenden Fachmännern an die Hand gegeben zu haben.

2. Uebergang des Eisens zum Kinde.

Zur Lösung dieser Frage wurden die Geschlechtsorgane von weiblichen Thieren untersucht. Von Menschen standen mir einige Placenten mit den daran haftenden Fruchthäuten zur Verfügung. Von nicht schwangeren Thieren wurden die Uteri von 7 Katzen (Fälle 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10), 2 Hündinnen (Fälle 8, 11), einem Kaninchen (Fall 9) und einer Ratte (Fall 7) untersucht. Wie schon oben erwähnt wurde, waren die Uterushörner von 2 jungen Katzen (Fälle 4, 5) eisenfrei, die Uterushörner eines jungen Hundes (Fall 8) enthielten Spuren von Eisen. Von schwangeren Thieren wurden untersucht Uteri im Zusammenhange mit den Placenten bei 4 Katzen (Fälle 13, 14, 15, 16) und einem Meerschweinchen (Fall 17), Fruchthäute von 4 Katzen (Fälle 12, 13, 15, 19) einem Meerschweinchen (Fall 17) und 2 Frauen; ferner Ovarien von einer Katze (Fall 14) und einer Ratte. Ausserdem wurden mehrere Embryonen (Fälle 14 und 20) von 1,5—3 cm Länge von 2 Katzen untersucht und weiter Leber und Milz von einem fast ausgetragenen Katzenfoetus.

Wendet man sich zunächst zur Betrachtung der Uterushörner von nicht schwangeren Thieren, so findet man, mit Ausnahme der

oben schon erwähnten Fälle, dass das Eisen erstens in sehr reicher Menge vorhanden und zweitens in an zellige Gebilde gebundener Form in der Schleimhaut abgelagert ist. In freier, d. h. in körniger oder diffuser Form ist es nirgends wahrnehmbar. In einigen Präparaten ist die Menge so gross dass die Schleimhaut im Querschnitt, wo sich immer und zwar in den mittleren Theilen derselben die Hauptmenge befindet, einen schwarzen (Schwefelammonium-Reaction) resp. blauen (Turnbullsblau- oder Berlinerblau-Reaction) Kranz darstellt, der sich unter dem Mikroskope als aus Conglomeraten von eisenhaltigen Leukocyten bestehend ausweist. Sämmtliche eisenhaltigen Zellen befinden sich in Lymphgefässen oder Lymphlücken. Nie ist es mir gelungen in einem Blutgefäss ein eisenhaltiges weisses Blutkörperchen anzutreffen. Je nachdem, wie der mikroskopische Schnitt getroffen ist, findet man zuweilen grössere Mengen Drüsen (Fall 6), zwischen denen dann ebenso eisenhaltige Leukocyten wahrgenommen werden. Weiter findet man auch in der inneren Muskelschicht (Fall 1) die erwähnten Zellen, die Menge nimmt aber nach aussen zu ab und nur selten konnte ich noch in der äusseren Muskulatur der Uterushörner noch ein eisenhaltiges weisses Blutkörperchen entdecken. Gerade dieser zuletzt genannte Fall ruft den Eindruck hervor, dass die eisenbeladenen Leukocyten durch die Muskulatur hindurch nach der Schleimhaut wandern, wo sie dann bis zur eintretenden Befruchtung für den kindlichen Organismus aufgespeichert werden. In der äusseren Schicht der Schleimhaut kann man deutlich Lymphgefässe resp. Lymphgänge wahrnehmen, die perlchnurartig mit den eisenhaltigen lymphoiden Zellen ausgefüllt sind. Weiter nach der mittleren und der innersten Partie der Schleimhaut zu findet man die grossen Depots eisenhaltigen Materials. Fragt man nach der Ursache dieser Erscheinung, so lässt sich darauf nur eine Antwort geben. Dem wachsenden kindlichen Organismus müssen, da es bekanntlich eine Zeitlang nur von der Muttermilch, die wohl Eisen aber doch nur in geringer Menge enthält, lebt, schon früher grössere Mengen Eisen zugeführt werden, auf Kosten dessen es dann eine gewisse Zeit ohne Schaden aushalten kann. Thatsächlich ist ja auch ein grösserer Eisengehalt des Neugeborenen von Krüger, Bunge, Meyer, Zaleski bestimmt worden. Das nöthige Eisen wird vom mütterlichen Organismus schon vor der Schwangerschaft nach der Schleimhaut des Uterus geschafft. Die Muskulatur spielt hierbei nur als Durchgangsstätte eine Rolle.

In welcher Form wird aber dieses Eisen vom kindlichen Organismus aufgenommen?

Wir finden zur Beantwortung dieser Frage einige Anhaltspunkte in den Präparaten aus dem schwangeren Uterus, die im Zusammenhange mit der Placenta untersucht wurden. Das Eisen findet sich in denselben in verhältnissmässig viel geringerer Menge an die Leukocyten gebunden und zwar in Lymphgefässen an der Uebergangsstelle von der Muskulatur des Uterus in die Schleimhaut beziehungsweise in das placentare Gewebe und dessen Zotten übergehend (Fälle 14, 15), als im nicht schwangeren Uterus. Die Fälle 14 und 16 zeigen stellenweise etwas mehr eisenhaltige Leukocyten, stellenweise (es wurden von verschiedenen Stellen Präparate angefertigt) sieht man nur Spuren davon. Bei Fall 15 findet man sie nur spurenweis. Statt dessen treten aber hier (Fälle 14, 15, 16) in der Mitte zwischen der mütterlichen und kindlichen Placenta rundliche

Inseln mit eisenhaltigem Inhalt auf. Beim nicht schwangeren Uterus fanden sich solche in keinem Falle. Besonders reichlich vertreten sind dieselben bei Fall 15 und 16, wo sie noch weit in die kindliche Placenta hineinreichen. Bemerkenswerth ist, dass sie, von der genannten Grenzscheide aus gerechnet, nicht in die mütterliche Placenta weiter hineingreifen. Bei Fall 14 ist die Zahl dieser Inseln nicht so gross, auch nimmt die eisenhaltige Masse nicht den ganzen Raum der unter dem Mikroskope sichtbaren Insel ein, sondern nur einen kleinen Theil. Diese Inseln können kaum anders als Lymphlucken oder Sinus gedeutet werden, die in vorliegenden Fällen eine eisenhaltige Placentarmilch enthalten. Das Eisen befindet sich hier offenbar in gelöster Form.

Berücksichtigt man weiter, dass die untersuchten Fruchthäute von Menschen und Thieren das Eisen nie deutlich in cellulärer Form enthielten, sondern immer eine diffuse Reaction erzielt wurde, so muss daraus mit grösster Wahrscheinlichkeit der Schluss gezogen werden, dass das Eisen vor der Schwangerschaft in cellulärer Form nach dem Uterus gelangt, hier aber in der Schwangerschaft in der Placentarmilch gelöst oder in schon gelöster Form in die Placentarmilch kommt, von wo es dann weiter dem kindlichen Organismus zugeführt wird. Hiernach dürfte dem Embryo die Fähigkeit zugesprochen werden, freigewordenes Eisen zur Bildung rother Blutkörperchen zu verwerthen, dem mütterlichen Organismus aber die Fähigkeit Eisen frei zu machen, d. h. aus complicirter fester Bindung Eisen in lockere Verbindung überzuführen. Die eisenhaltige Placentarmilch dürfte als Beweis gelten. Das Gesagte genauer ins Auge fassend, finden wir hierin eine gewisse Uebereinstimmung mit den Milchdrüsen während der Lactationsperiode, wo das Eisen ja auch nicht in cellulärer Form gefunden, sondern höchstens eine diffuse Reaction erzielt wurde.

Nach meinen Untersuchungen halte ich ein Durchkriechen der eisenhaltigen Leukocyten aus dem mütterlichen Organismus in den kindlichen, wie es S. Lipski annimmt, wohl für möglich, aber für überflüssig. Von 2 Katzen habe ich Foeten, deren Länge 1,5 resp. 3 cm betrug, gehärtet und in Längsschnitten unter dem Mikroskope auf Eisen untersucht, habe aber keine eisenhaltigen Leukocyten finden können.

Von einem fast ausgetragenen Katzenembryo wurden die Leber und Milz untersucht. Der Befund auf Eisen in der Leber war völlig negativ. In der Milz konnten Spuren nachgewiesen werden. Nach den letzteren Befunden zu urtheilen, ist in den Katzenembryonen in einem sehr frühen Stadium kein lockergebundenes Eisen nachweisbar, höchstens kann es sich nur in Spuren in der Milz von schon ausgetragenen Früchten finden.

II. Eisenablagerung bei Vergiftungen.

Behufs Studiums des Hämoglobinzerfalles und des Verbleibs der Zerfallsproducte im Organismus wurden Vergiftungen mit Phosphor, Toluylendiamin, Nitrobenzol, Phallin und Natrium ar-

senicicum ausgeführt. Gleichzeitig wurden auch Untersuchungen auf Blutzersetzung an Organen von Thieren, die von Prof. Kobert mit dem giftigen Eiweiss von Raupen der Kohlweisslinge vergiftet waren, und daran zugrunde gingen, angestellt.

Bevor ich zur Betrachtung der einzelnen Vergiftungen übergehe, muss hier folgende Frage Erledigung finden: Ist es gestattet statt der capillaren Blutgefässe der Säugethierleber, die pericapillaren Lymphgefässe als Strasse für die eisenhaltigen Leukocyten anzunehmen? Der nun folgenden Erörterung habe ich hauptsächlich die Befunde bei der Nitrobenzolvergiftung zu Grunde gelegt, weil dieselben mir am deutlichsten zu sein schienen. Doch finden sich ähnliche Verhältnisse natürlich auch bei anderen Vergiftungen.

Disse hat durch seine sorgfältigen Untersuchungen nachgewiesen, dass die Capillaren der Leber von Hüllen, pericapillaren Lymphscheiden umgeben sind, die sie von den Leberzellen trennen. Natürlich kann es nicht durch mikroskopische Betrachtungen allein sicher entschieden werden, ob die eisenhaltigen weissen Blutkörperchen in der engen Capillare oder in der diese umgebenden Lymphscheide sitzen. Hier muss mancherlei berücksichtigt werden. Zunächst würde für die Anwesenheit der eisenhaltigen Leukocyten in den pericapillaren Lymphscheiden der Umstand sprechen, dass die eisenhaltigen Zellen sehr häufig hart an den Capillaren, in denen die rothen Blutkörperchen deutlich zu sehen sind, zu liegen scheinen. An solchen Stellen sind die sonst überall stark erweiterten Capillaren sehr eng, wahrscheinlich zusammengepresst durch die in den Lymphscheiden vorhandenen, durchweg sehr grossen Leukocyten. Thatsächlich sieht man dann nur eine Reihe von rothen Blutkörpern in solchen Capillaren, oder stellenweise gar keine, wo doch gewöhnlich mehrere neben einander zu liegen pflegen. Es gelingt wohl auch Capillaren wahrzunehmen, wo über dem eisenhaltigen Leukocyt noch ein rothes Blutkörperchen zu lagern scheint. In dem sonst dünnen Schnitte scheinen einige lymphoide Zellen über oder dicht unter den Capillaren zu liegen, also wohl in der Lymphscheide, denn man sieht sie bald deutlicher, bald etwas undeutlicher, je nachdem sie eben über oder unter dem capillaren Blutgefäss liegen. Die rothen Blutkörperchen sieht man dagegen gleichmässig deutlich in der Capillare. Am meisten scheint mir aber die Anordnung der eisenhaltigen Leukocyten in der Peripherie der Acini für die Annahme zu sprechen, dass sie nicht in Capillaren, sondern in den diese wie ein Schlauch umgebenden Lymphscheiden sitzen. Das passt auch auf die Untersuchungen von Disse, nach welchen die Capillarscheiden sich da bilden, wo die Pfortaderäste sich in die Capillaren auflösen, also an der Peripherie der Leberläppchen und zwar aus den Bündeln des periportal Bindegewebes. Die eisenbeladenen Leukocyten sieht man auch zumeist an der Peripherie, nur wenige nach dem Centrum zu gelegen.

Weiter findet man in einem vorliegenden Präparat (Nitrobenzolvergiftung, Fall 3) neben nicht eisenhaltigen Leukocyten nie oder höchst selten ein eisenhaltiges in den Venen, wohin sie doch aus den Capillaren, wo sie in grosser Anzahl vorhanden sind, wohl gelangen müssten. Wohl findet man aber in der Wand der grösseren Gefässe, in deren Adventitia bekanntlich Lymphgefässe verlaufen, dann aber namentlich im periportal Bindegewebe, mit ebenfalls sehr vielen Lymphgefässen, um die Gefässe herum häufig sehr viele eisenhaltige Leukocyten. Das spricht auch wieder für die Untersuchungen von

Disse und für seine Annahme eines pericapillaren Lymphnetzes: „An der Peripherie der Leberläppchen sieht man die Capillarscheiden in grössere Lymphgefässstämme einmünden, die neben den Pfortaderästen verlaufen.“

Meine Beobachtungen passen zu den Angaben von Disse vorzüglich und ich muss daher die bis jetzt von anderen Autoren beschriebene Anwesenheit eisenhaltiger Leukocyten in den Blutcapillaren für die Säugethierleber nicht für alle Fälle zutreffend erklären. Ich will aber hier durchaus nicht verheimlichen, dass das mikroskopische Bild auf den ersten Blick derartig aussieht, dass man die Blutcapillaren für die Träger dieser eisenhaltigen Zellen halten muss. Doch bei genauerer Besichtigung und Berücksichtigung der mikroskopischen Verhältnisse solcher Präparate steigen Zweifel auf, die zusammen mit dem oben Dargelegten mich nöthigten, den pericapillaren Lymphscheiden die erwähnte Rolle zuzuschreiben.

1. Vergiftung mit Phosphor.

Bei der Phosphorvergiftung herrscht eine grosse Meinungsverschiedenheit in Betreff der rothen Blutkörperchen. Die Einen behaupten, dass eine Vermehrung, die Anderen, dass eine Verminderung (rother Blutkörperchen) stattfindet. Badt konnte bei einem lethal verlaufenden Falle eine beträchtliche Vermehrung der rothen Blutkörperchen beobachten. Im gleichen Sinne lauten die Beobachtungen von Taussig und v. Jaksch. Taussig machte darauf aufmerksam, dass bei acuter Phosphorvergiftung in den nächsten Tagen nach der Vergiftung eine starke Vermehrung stattfindet. Die Vermehrung konnte bis 100% betragen. Diese Zahlen sanken aber in den folgenden Tagen wieder zur Norm herab. Diese Angaben bestätigt v. Jaksch durch 2 Beobachtungen, wo er gleichzeitig auch Eiweissbestimmungen im Blute vornahm, die letzteren Werthe aber nicht erhöht fand. Damit will er die Genese einer Vermehrung rother Blutkörperchen durch eine etwaige Consistenzvermehrung des Blutes infolge von Erbrechen als mindestens zweifelhaft hinstellen. Auch v. Limbeck beobachtete bei zwei Fällen eine Polycythämie, glaubt aber selbst, dass diese, wenigstens zum Theil, eine Folge des häufigen Erbrechens war.

Den Schlussfolgerungen von Taussig, dass durch Phosphorvergiftung keine Zerstörung sondern eine Vermehrung der rothen Blutkörperchen stattfindet, kann Grawitz nicht beipflichten. Er führt eine derartige transitorische Steigerung der Zahl der rothen Blutkörperchen entweder auf lymphagoge Einflüsse oder vasomotorische Reizungen mit bald vorübergehender Consistenzvermehrung des Blutes zurück.

Für Vögel ist nach Fränkel und Röhm ann (1880) die Verminderung sicher erwiesen. Für einen Zerfall von Blutkörperchen infolge von Phosphorvergiftung tritt auch Prof. Kobert ein. Nach ihm gehen unter dem Einflusse der verminderten Alkalescenz des Blutes und des allgemeinen Eiweisszerfalles die rothen Blutkörperchen zuerst zu Grunde, da der Phosphor im Blute prävalirt. Er sieht daher im Phosphor auch ein Blutgift, welches eine enorme Verminderung der Zahl der rothen Blutkörperchen und eine enorme Vermehrung von Gallenfarbstoffen hervorruft. Diese Giftigkeit kommt dem Phosphor nicht nur als solchem zu, sondern nach Kobert auch Verbindungen des Phosphors mit noch un-

bekanntem basischen Stoffwechselproducten, die von Selmi Phosphorptomaine, von van den Corput Toxikomaine genannt werden. Eine Verminderung des Hämoglobingehalts und der Zahl der rothen Blutkörperchen infolge grösserer Phosphorgaben (4—40 mg) bestätigen auch D'Amore und Falcione.

Diese interessante Streitfrage um die rothen Blutkörperchen kann pharmakologisch zur Entscheidung gebracht werden. Falls Kobert, Fränkel und Röhm ann u. a. Recht haben, müssen sich in den Organen, wo bei blutzeretzenden Giften Eisen angetroffen wird, massenhaft Eisenansammlungen bilden, falls Taussig, v. Jaksch u. a. Recht haben, dürfen sich gar keine finden. Voraussetzung ist, dass man gesunde Thiere vergiftet.

I. Eine junge Katze von 1500 g Gewicht bekommt 22./II. 2,5 mg P in Form des *Ol. phosphorat. subcutan.* Da das Thier anscheinend ganz gesund bleibt, bekommt es 26./II. wieder 2,5 mg P. Am Nachmittag desselben Tages macht die Katze einen entschieden kranken Eindruck. 27. II. Das Thier sieht recht krank aus, sitzt still im Käfig und schreit von Zeit zu Zeit kläglich auf. Milch wird verschmäht. Allmählig macht sich ein somnolenter Zustand bemerkbar; das Thier schreit nicht mehr, liegt im Käfig ruhig auf einer Seite. Hin und wieder ein krampfhaftes Aufsperrn der Kiefer. Die Kraftlosigkeit nimmt zu, bis schliesslich am 28./II. Nachm., also nach 6 Tagen, gerechnet von der ersten Vergiftung, der Tod im comatösen Zustande erfolgt.

Section. Das Thier ist stark abgemagert, hat ein Gewicht von nur 1150 g. Kein Icterus. Magenschleimhaut zeigt keine Eechymosen. Am Pylorus zwei punktförmige Blutungen. Im Magen galliger Inhalt, die Schleimhaut gallig imbibirt. Die Schleimhaut des gesammten Dünndarmes ein wenig hyperämisch, sonst nichts Bemerkenswerthes. Nieren nicht sehr stark verfettet, Milz nicht vergrössert. Gallenblase sehr gross und prall gefüllt, auf Druck leicht entleerbar. Leber auffallend heil, zeigt die Centra der acini als dunkle Punkte, welche von hellgelber Zone umgeben sind. Die Lunge zeigt einzelne wenige subpleurale Eechymosen. Die Herzmusculatur schlaff, tribe. Harn nicht icterisch, auch nicht blutig. Frische Leberstückchen ins Schwefelammonium gethan, verfärben sich wenig. In Formalin und Alkohol gehärtete Leberstückchen und Lymphdrüsen färben sich grüngrau.

Mikroskopischer Befund.

Leber. Das Lebergewebe stark verfettet. Stellenweise ist von einer Anordnung des Lebergewebes in Balken nichts zu bemerken. An Stelle von Zellen sieht man grössere und kleinere Fetttröpfchen. An anderen Stellen ist die Degeneration nicht so weit fortgeschritten, man erkennt noch Leberzellen; die Grenzen sind aber verwischt und die geschwollenen Zellen selbst enthalten Fetttröpfchen. Stellenweise hat der Zellkern die Tinctionsfähigkeit völlig eingebüsst, so dass von einem Kern nichts wahrzunehmen ist. Hauptsächlich sind solche Stellen zu sehen, wo die Zelleonturen fehlen, die Tinctionsfähigkeit der Kerne aber erhalten ist. Keine interstitielle Wucherung noch Blutgewebszunahme. Hier und da kleine Hämorrhagien in das Parenchym der Leber. Die Eisenmenge ist im Grossen und Ganzen und ziemlich bedeutend. Das Eisen ist an Leukocyten gebunden und findet sich hauptsächlich in pericapillaren Lymphscheiden. Die Capillaren sind an einzelnen Stellen mit rothen Blutkörperchen gefüllt. An manchen Stellen ist es nicht ganz klar, wo die eisenhaltigen Leukocyten liegen. Man sieht sie nämlich in und zwischen den Leberzellen liegen, sieht aber im betreffenden Theil des Schnittes keine blutgefüllten Capillaren. In einigen grösseren und kleineren Gefässen sind bei schwacher Vergrösserung braune, hämatinartig aussehende, auf Eisenreagentien nicht reagierende rundliche Gebilde zu sehen, die sich bei starker Vergrösserung als mit feinen braunen Körnchen beladene, den Leukocyten in Form und Grösse sehr ähnlich aussehende Zellen erweisen. Neben solchen sieht

man auch Leukocyten, die keine braunen Massen enthalten. Ausser in den Gefässen sind derartige braune Massen auch unterhalb der Serosa (in dem oberflächlichen Lymphgefässsystem) zu finden. Nach 10–20 minutenlangem Liegen im Schwefelammonium verschwinden die braunen Massen.

Milz. Der Eisengehalt der Milz ist demjenigen der Leber ungefähr gleich. Das Eisen ist fast durchweg an lymphoide Zellen gebunden, die ausser in der Pulpa auch in einigen Malpighischen Körperchen in grösserer oder geringerer Anzahl angetroffen werden. Stellenweise bilden sie kleine Conglomerate. Die Trabekel sind eisenfrei. Viel grösser ist aber die Zahl der mit dunkelbraunen Massen imprägnirten lymphoiden Elemente, von denen einige beinahe schwarz aussehen. Fast sämtliche Gefässe und die im Pulpagewebe vorkommenden freien Bluträume enthalten grosse Mengen solcher braunen Massen. Ueberall sind aber diese letzteren an zellige Gebilde gebunden, die hier eine gleiche Gestalt, Form und Grösse haben, wie die in der Leber vorkommenden. Hier und da trifft man auf Zellen, die feine braune Körnchen enthalten und ausserdem Eisenreaction geben. Die Malpighischen Körperchen und Trabekel enthalten keine braunen Körnchen.

Niere. Kein Eisen. Die Epithelien der gewundenen Kanälchen sind theils fettig degenerirt, die Zellgrenzen verschwunden, theils aber auch gut erhalten. Die Tinctionsfähigkeit der Kerne ist erhalten.

Knochenmark. Spuren von an lymphoide Zellen gebundenem Eisen nachweisbar.

Lymphknoten. Kein Eisen.

Dünndarm. Kein Eisen nachweisbar.

2. Eine junge Katze von 1550 g bekommt 22./II. 2,5 mg P in Form des Phosphoröles unter die Haut gespritzt. Bei scheinbar anhaltendem Wohlsein erhält sie 26./II. nochmals 2,5 mg P subcutan. 27./II. Die Katze sieht recht kraftlos aus. Milch wird kaum angerührt. Von Zeit zu Zeit schreit sie kläglich auf. 28./II. Comatöser Zustand. Tod in der Nacht vom 28. zum 29./II., also nach 6½ Tagen nach der ersten Vergiftung.

Section. Starke Abmagerung. Gewicht 1300 g, kein Icterus. Harn in der Harnblase nicht blutig, nicht icterisch, enthält auch keine Fetttropfen. Es fällt ein reichlicher Bodensatz von gelber Farbe, der sich in Ammoniak nicht löst, unter dem Mikroskope sich als Detritus aus zerfallenen Epithelien ausweist. Harn reagirt sauer. Im Magen blutiger Inhalt, keine Perforationsstelle nachweisbar. Zum Pylorus hin auf der Höhe der Falten einige Eechymosen. Der Inhalt des Dünndarmes enthält Blutbeimischung; die Gefässe der Schleimhaut sind stärker injicirt. Der Dünndarm bis zum Ende stärker geröthet als normal. Oberer Dickdarm sieht normal aus, nach unten zu einzelne geröthete Stellen, nahe am Anus punktförmige Eechymosen. Milz makroskopisch nicht verändert. Die Nieren zeigen makroskopisch keine Verfettung. Gallenblase mässig gefüllt. Leber hochgradig gelbweiss aussehend, nur die Centra des Acini treten als dunkle Punkte hervor. Die Lunge zeigt einige punktförmige subpleurale Eechymosen. Herzfleisch welk. Die mit Schwefelammonium ausgeführte Reaction auf ein frisches Leberstückchen fällt negativ aus. Die in Alkohol gehärteten Leberstücke und Lymphdrüsen nehmen mit Schwefelammonium eine graugrüne Färbung an.

Mikroskopischer Befund.

Leber. Die Leber bietet das Bild einer bedeutenden Destruction des Gewebes. Der Schnitt sieht wie durchlöchert aus. Statt der Parenchymzellen sind man grössere und kleinere Fetttropfen, die die ganze Zelle einnehmen. Daneben sind Zellen mit getrübbtem Protoplasma und schwach tingirtem Kern. Zellgrenzen verwaschen. Stellen mit völlig zugrundegegangenen Lebergewebe wechseln mit solchen ab, wo das Lebergewebe noch erkennbar ist. Das Stützgewebe der Acini ist stärker entwickelt als normal; die Leberzellenbalken sehr stark verschmälert, theils bieten sie bindegewebige Stränge als Ueberreste dar. In das Lebergewebe sind Inseln von Granulationszellen (mit stark tingirtem Kern) hineingestrent. Nur in wenigen blutgefüllten Gefässen sieht man braune Körnchen, die in Leukocyten eingeschlossen sind. Eisen nicht nachweisbar.

Milz. In einigen Schnitten reichliche Mengen brauner Körnchen, die in Lymphocyten eingeschlossen sind. Dieselben verschwinden nach kurzem Stehen im Schwefelammonium. Vereinzelt kann bei Anwendung von Berlinerblau-Reaction in einer braunen Körnchen enthaltenden Zelle noch ein blauer Farbenton nachgewiesen werden. Sonst aber kein Eisen nachweisbar.

Niere. Kein Eisen. Theilweise Degeneration des Epithels der gewundenen Kanälchen.

Knochenmark. Kein Eisen, keine braunen Massen.

Lymphknoten. Kein Eisen. Keine braunen Körnchen.

Herzmuskel. Einige Gefässe mit braunen Massen, die theils an Leukocyten gebunden erscheinen, wie ausgefüllt, sodass nur wenige wohlerhaltene rothe Blutkörperchen wahrnehmbar sind.

3. Eine junge Katze von 2900 g Gewicht erhält 5 mg P (als Ol. phosphor.) subcutan eingespritzt; 26./II. erhält sie abermals 5 mg P. 27./II. Die Katze ist still, frisst wenig. 28./II. Erheblich krank, schreit. 29./II. Somnolenter Zustand. Wird am Morgen 1./III. tot gefunden, also 8 Tage nach der ersten Vergiftung.

Section. Starke Abmagerung. Gewicht 2350 g. Kein Icterus. Harnblase enthält stark blutigen Harn. Der Harn enthält ca. 18% Blut. Die Blutkörperchen sind aufgelöst. Spectroskopisch im Harn O²Hb und MetHb nachweisbar. Mikroskopisch sieht man Kügelchen, die wie Fetttropfen aussehen. Magenschleimhaut nicht geröthet. Der Dünndarm hyperämisch, enthält deutlich blutigen Inhalt. Der blutige Inhalt reicht durch den gesammten Dünndarm. An der Niere makroskopisch nichts Besonderes. Das Lebergewebe sieht trübe aus. Gallenblase stark gefüllt. Lungen und Herz zeigen keine Eechymosen.

Mikroskopischer Befund.

Die Menge des lockergebundenen Eisens ist recht bedeutend. Stellenweise sieht die Leber mit Eisen wie überschwenmt aus. Das Eisen sitzt in Leukocyten, welche in pericapillaren Lymphscheiden hauptsächlich die peripheren Partien der Acini einnehmen, jedoch einzeln auch in centralen Theilen angetroffen werden. Einige grössere blutgefüllte Gefässe zeichnen sich dadurch aus, dass in ihnen neben rothen Blutkörperchen eisenhaltige Leukocyten gefunden werden, welche grösser sind als die nicht eisenhaltigen normalen. Die meisten derselben scheinen mehrkernig zu sein. Viele blutgefüllte Gefässe enthalten braune Körnchen, die der Hauptmenge nach an zellige Gebilde (weisse Blutkörperchen) gebunden sind. Die Menge der freien äusserst feinen braunen Körnchen in den Gefässen ist im Verhältniss zu den an Zellen gebundenen sehr gering. Hier und da sieht man die Körnchen auch im Lebergewebe. Nicht selten findet man im Lebergewebe Blutextravasate. Die Leberzellen selbst sind verhältnissmässig gut erhalten, die Kerne zum grössten Theil gut färbbar, die Zellgrenzen ohne Mühe zu sehen. Fetttropfen werden in Zellen nicht häufig wahrgenommen. Die Capillaren sind stellenweise stark erweitert.

Milz. Der Eisengehalt der Milz ist vielleicht etwas geringer als der der Leber; immerhin sieht man in der Pulpa überall an lymphoide Zellen gebundenes Eisen. Statt dessen sind im Pulpagewebe in den wandungslosen Bluträumen massenhafte Ansammlungen von braunen Körnchen, welche in der Leber beschrieben wurden und auch hier meist an Leukocyten gebunden sind. Dieselben werden neben eisenhaltigen Leukocyten auch in den blutgefüllten Gefässen wahrgenommen, wo die Zahl der kein Eisen und braune Körnchen enthaltenden Zellen im Verhältniss gering ist. In Schwefelammonium lösen sich die braunen Massen auf.

Nebenniere. Spuren von Eisen in Leukocyten.

4. Ein Kater von 3700 g Gewicht bekommt innerhalb von 84 Tagen 15 mg P als Ol. phosphor. subcutan. Die Einzeldosis beträgt etwa 1 mg, welche alle 7–8 Tage unter die Haut applicirt wird. Erst in den letzten 6 Tagen macht das

Thier einen kranken Eindruck, liegt still im Käfig, frisst nichts, leckt nur sehr wenig Milch und geht schliesslich zu grunde.

Section. Kater stark abgemagert, das Körpergewicht von 3700 g auf 2550 g gesunken. Trotzdem findet sich an den Bauchdecken recht viel Fett, ebenso im Netz. Die besagten Stellen spielen ins Gelbliche über. Die Schleimhaut des harten und weichen Gaumens und der Zunge spielt ins Gelbliche. Das Blut sieht ungemein wässerig aus. Keine Gerinnsel. In der Harnblase stark gelber etwas trüber Harn. Im Magen und obern Dünndarm gallig gefärbter flüssiger Inhalt. Der Darm sieht äusserst blass aus wie sonst bei ausgespülten Thieren. Längs den im Mesenterium verlaufenden Blutgefässen findet man in den diese begleitenden Fettansätzen gelbe Klümpchen von Stecknadelkopf- bis Leinsamengrösse in grosser Menge eingelagert. Diese Klümpchen sehen wie anders gefärbtes Fett aus. Die mesenterialen Lymphdrüsen dunkel. Die Nieren weissgelb, gross, bieten hochgradige Verfettung dar. Die Kapsel lässt sich leicht abziehen. Milz gross, dunkel. Leber klein, sehr hell, wie bei einem entbluteten und durchspülten Thier. Herz schlaff, Muskeln gelblich. Keine Blutastritte am Herzen. Auch sonst nirgends Blutastritte bemerkbar. Lunge collabirt, keine subpleuralen Eechymosen.

Mikroskopischer Befund.

Leber. Aus den verschiedensten Theilen der Leber sind Stücke zur Untersuchung genommen. Alle angewandten Reactionen geben ein gleiches Verhalten. Der Eisengehalt ist recht bedeutend. Der ungefärbte mit Eisenreagentien behandelte Schnitt erlaubt schon makroskopisch den Schluss zu ziehen, dass immerhin bedeutende Eisenmengen vorhanden sein müssen. Die Verhältnisse der Eisenablagerung treten am deutlichsten bei der schwachen Vergrösserung vor die Augen, weil die Reaction an den meisten Stellen wohl auftretend, an manchen schwach ausgeprägt ist und dann am besten bei der schwachen Vergrösserung studirt werden kann. Das Bild ist folgendermassen: Die Zellen sind durchweg hochgradig albuminös und fettig degenerirt; die Fetttropfen, grössere und kleinere, nehmen an vielen Stellen die ganze Zelle ein und lassen nur einen ganz schmalen Protoplasmasaum noch erkennen. Häufig erkennt man von der Structur des Gewebes nichts weiter, als ein Netzwerk mit grösseren und kleineren, eingestreuten Fetttropfen. An Stellen, wo die Degeneration nicht so vorgeschritten ist, kann man noch Kerne erkennen, die sich mit Alauncarmin schwach tingirt haben, an anderen sieht man von Kernen auch nichts mehr. Dazwischen im Parenchym multiple Blutastritte. Das Stützgewebe der Läppchen ist verbreitert, ebenso auch das interlobuläre Bindegewebe. Eine Vermehrung von Gallengängen lässt sich nicht sicher nachweisen. Doch sieht man sehr viel längliche aus runden Zellen zusammengesetzte mit einem stark gefärbten Kern versehene Zellgruppen. Eine gewisse regelmässige Anordnung solcher Zellen ist hier und da nicht zu verkennen, so dass hier die Vermuthung aufsteigt, dass es sich höchst wahrscheinlich um beginnende Neubildung von Gallengängen und Regenerationszustände von Leberzellen handelt. Die Annahme einer Neubildung von Gallengängen wird noch sicherer, da es gelingt inmitten solcher Inseln zuweilen ein Lumen wahrzunehmen. Damit will ich aber keineswegs gesagt haben, dass diese Zellen sich nicht an der Neubildung des Bindegewebes beteiligen.

Das Eisen sitzt sowohl in Leberzellen wie in weissen Blutzellen, doch scheinen letztere an Zahl zu überwiegen. Die Leberzellen bieten insofern ein interessantes Aussehen, dass sie ausser einer diffusen Eisenreaction im Innern des Leibes häufig grosse Mengen brauner, ins Grünbraune schimmernder feiner Körnchen enthalten — ein Verhalten, welches sie mit der Vergiftung mit Toluylendiamin und Natron arsenicum theilen. Solche Körnchen finden sich auch in den keine Eisenreaction gebenden Leberzellen, meist aber dann in nächster Nachbarschaft der eisenhaltigen Leukocyten. Dabei ist es gleichgiltig, ob die betreffenden Präparate zunächst in Formalin gehärtet wurden oder sofort in Alkohol kamen. Bei Einwirkung von Schwefelammonium verschwinden die Körnchen. Solche körnchenhaltige Zellen finden sich in verschiedenen Leberstückchen. Was die eisenhaltigen Leukocyten anbelangt, so sitzen sie zwischen den

Leberzellen. Da die Capillaren leer und collabirt sind, so ist es mikroskopisch nicht zu entscheiden, ob in ihnen eisenhaltige Leukocyten vorkommen oder nicht. Stellenweis sitzen die eisenhaltigen Leukocyten zu mehreren zusammen in einem Haufen, hauptsächlich aber einzeln. Auch hier gelangtes in vielen derselben ohne Mühe die braunen Körnchen wahrzunehmen. Der Umstand, dass ganze Haufen solcher Zellen zusammentreten, spricht vielleicht für eine Emigration derselben zwischen die Leberzellen, um entweder die Körnchen den Leberzellen zur weiteren Verarbeitung zu übergeben, sofern sie es nicht selbst thun, oder aber beides, das Eisen wie die Körnchen zum weiteren Transport zu übernehmen. Leider ist aus den Gefässen das Blut überall ausgefallen, so dass man über die Anwesenheit resp. Abwesenheit dieser Körnchen darin nichts aussagen kann. An einer Stelle gelingt es der inneren Gefässwand fest anhaftende weisse Blutkörperchen wahrzunehmen, von denen viele Eisen enthalten.

Milz. Der Eisengehalt der Milz ist ungefähr ebenso gross, wie der der Leber. Die Menge wechselt in den von verschiedenen Stellen ausgeschnittenen Stückchen. Am meisten scheinen die Randpartien zu besitzen. Es findet sich hauptsächlich in lymphoiden Elementen die zu grösseren Haufen zusammentreten, vor. Theilweise ist die Reaction auch eine diffuse. Die in der Leber vorhandenen braunen Körnchen habe ich hier in keinem Präparate mit Deutlichkeit wahrnehmen können. Malpighische Körperchen und Trabekel geben keine Reaction.

Niere. Ausser einer stellenweis gering ausgeprägten Trübung und Verfettung des Epithels der Harnkanälchen nichts Besonderes wahrzunehmen.

Lymphknoten. Durch eine graue bis grauschwarze Farbe fallen die Lymphknoten schon makroskopisch auf. Nach vorgenommener Reaction sieht man im mikroskopischen Schnitt bei schwacher Vergrösserung*) durchweg ein schwarzblaues (Berlinerblau- oder Turnbullsblau-Reaction) oder schwarzgrünes bis schwarzes (Schwefelammonium) Netzwerk, in welches rothe Inseln eingestreut sind. Man erkennt ferner deutlich, dass das Netzwerk aus Lymphgefässen oder Lymphgängen besteht, welche mit eisenhaltigen lymphoiden Zellen vollgepfropft sind. Das Eisen findet sich in die letzteren (bei starker Vergrösserung) in Form von feinen Körnchen eingeschlossen. Daneben findet man auch einzelne lymphoide Zellen, welche ebensolche braune Körnchen, wie die Leber, enthalten. Die Zahl solcher Zellen ist jedoch gering. Die Körnchen sind im ungefärbten Schnitt am deutlichsten erkennbar. Die in diesem Organ enthaltene Eisenmenge ist sehr gross.

Knochenmark. Eisen in grosser Menge vorhanden. Es befindet sich in lymphoiden Zellen, von denen sich einige mit Eisenreagentien intensiv dunkelblau (Turnbullsblau- resp. Berlinerblau-Reaction) oder schwarz (Schwefelammonium) färben.

Pankreas. Schnitt quer durch das Organ. Kein Eisen.

Lunge. Kein Eisen.

Die Frage ob bei der Phosphorvergiftung eine Blutdissolution stattfindet, glaube ich auf Grundlage der mir vorliegenden experimentellen Untersuchungen wenigstens für Katzen lösen zu können.

Wenn wir zunächst von der Eisenablagerung in den Organen ganz absehen, so haben wir schon bei der Section makroskopisch sichtbare Belege gefunden, welche direct auf einen stattgefundenen erhöhten Blutkörperchenzerfall hinweisen. Bei der chronischen Vergiftung wird das Blut so wässerig (Fall 4), dass man ohne jegliche feineren Untersuchungsmethoden ohne Weiteres auf Anomalien der Blutbeschaffenheit schliessen kann. Ferner konnte ich in einem Fall (Fall 3) schwere Hämoglobinurie nachweisen. Im Harn waren Methämoglobin und Oxyhämoglobin nachweisbar. Icterus habe ich nicht beobachtet, obwohl in einem Falle (Fall 4)

*) Sämmtliche Untersuchungen wurden mit einem Mikroskope von C. Zeiss ausgeführt. Unter schwacher Vergrösserung verstehe ich Oc. 3, Obj. A; unter starker Oc. 3, Obj. D. resp. Obj. E.

die sichtbaren Schleimhäute ins Gelbliche spielten. Doch sehr deutlich war das nicht. Auch Stadelmann giebt an, dass es nicht leicht ist die Dosis so abzumessen, dass Icterus eintritt.

Recht beweisend für eine stattgefundene Hämoglobinzersetzung sind die Befunde aber in Leber, Milz, Knochenmark und Lymphknoten. Wir finden nämlich in den genannten Organen eine mehr oder minder grosse Menge von Hämosiderin, welches hauptsächlich in die Leukocyten resp. Lymphocyten eingelagert ist. Man kann mir einwenden, dass die Eisenmenge in den Organen bei Fall 2 nicht gerade für eine Blutzersetzung spricht. Wir haben aber hier andere Merkmale, welche die Annahme einer Blutzersetzung nicht ohne Weiteres von der Hand weisen lassen. Das sind die braunen hämatinähnlichen Massen, die zumeist in Gefässen sich befinden und in Leukocyten in Form feiner Körnchen eingeschlossen sind. Dieselben sind in Schwefelammonium löslich. Solche Körnchen finden wir bei dem erwähnten Fall in der Leber, Milz und in den Gefässen des Herzens. Die Milz von diesem Fall bietet noch insofern interessante Verhältnisse dar, als dass nach Auflösung der braunen Körnchen in den Lymphocyten sich Eisenkörnchen nachweisen lassen. Man muss hier, wie wir es auch bei der Toluylendiaminvergiftung kennen lernen werden, daran denken, dass Hb-Zersetzung auch in der Milz vor sich gehen kann. Ich komme übrigens auf die Frage nach dem Orte der Blutzersetzung bei Blutgiften bei Toluylendiamin zu sprechen. Was den Eisengehalt der drei übrigen Fälle (Fall 1, 3, 4) anbelangt, so ist derselbe in der Leber und Milz recht gross, in den Lymphknoten und im Knochenmark nur bei der chronischen Vergiftung sehr bedeutend.

Bezüglich der beschriebenen braunen Körnchen stimmen die Fälle 1, 3 und der schon besprochene Fall 2 mit einander überein. Von Fall 1 muss erwähnt werden, dass in der Milz Eisen auch in einigen Malpighischen Körperchen, in Lymphocyten eingeschlossen, nachgewiesen werden konnte. Braune Körnchen jedoch gelang es mir in denselben nicht nachzuweisen. Bei der Milz von Fall 3 ist bemerkenswerth, dass man in Blutgefässen neben Leukocyten, die braune Körnchen enthalten, auch solche mit Eiseneinschlüssen sieht. Ferner erinnert die Leber von Fall 4 an die Leber bei der Vergiftung mit Toluylendiamin und Natron arsenicum, wo in den Leberzellen auch feine aus Hb-Derivaten hervorgegangene Körnchen wahrgenommen werden können, wie wir weiter unten sehen werden. Die Lymphknoten enthielten nur bei Fall 4 wenige Lymphocyten, die in ihrem Innern braune Körnchen aufzuweisen schienen. Nach diesem kurzen Ueberblick kann sich der unbefangene Beobachter kaum dem Eindruck entziehen, dass wir es bei der Phosphorvergiftung, wenigstens bei Katzen, mit Blutkörperchenzerstörung zu thun haben. Das ist natürlich so zu verstehen, dass Dosen gegeben werden müssen, die eine Vergiftung hervorzurufen vermögen. Eine derartige Eisenablagerung und derartige Zersetzungsproducte, wie wir sie in vorliegenden Fällen fanden, kommen in normalen Organen von sonst gesund gewesenen Thieren nicht vor. Aus den mikroskopischen Befunden kann noch weiter ein wichtiger Schluss gezogen werden. Dieselben sprechen nämlich dafür, dass auch in der Milz das Hämoglobin in Gallenfarbstoff oder Gallenfarbstoffmuttersubstanz und Eisen umgesetzt werden kann. Die Befunde bei der Toluylendiaminvergiftung sprechen ebenfalls dafür.

Dem nicht voreingenommenen Leser dürfte es schwer fallen anzunehmen, dass beim Menschen keine Blutzersetzung durch Phosphor stattfindet, wie v. Jaksch und Taussig behaupten. Ich jedenfalls glaube, dass die Frage gegen v. Jaksch entschieden ist.

Ich erlaube mir an dieser Stelle auch einige Worte über die Genese des Icterus. Stadelmann glaubt, dass man den Icterus in der Weise erklären müsse, „dass wir annehmen, die Leberzellen seien noch im Stande, reichlich, wenn auch vielleicht weniger als normal, Gallenfarbstoff zu produciren, derselbe könne aber nicht nach aussen befördert werden, vielleicht wegen des Druckes, den die durch Fettinfiltration vergrösserten Leberzellen auf die ersten Gallenwege ausüben (?), vielleicht wegen der beginnenden interstitiellen Wucherung, welche die gleichen Folgen hat, vielleicht wegen eines Catarrhs der feineren Gallenwege. Die angestaute Galle kommt dann zur Resorption. Diejenige Galle, die in diesem Stadium (Stadelmann unterscheidet bei der Phosphor- und Toluylendiaminvergiftung 3 Stadien der Gallenfarbstoffbildung) nach aussen befördert wird, ist hauptsächlich ein schleimiges Product der gröberen Gallenwege mit kleinen Beimengungen von wirklicher Galle.“

Mir scheint es, wenn ich noch andere Vergiftungen, z. B. die mit Toluylendiamin hinzuziehe, dass die Gallenfarbstoffproduction durchaus nicht ausschliesslich an die Leber gebunden zu sein braucht, sondern sie kann unter Einwirkung einer Vergiftung auch von der Milz, vielleicht sogar von den im Blute kreisenden Leukocyten bewerkstelligt werden. Das angewandte Blutgift wirkt so energisch auf rothe Blutkörperchen ein, dass sie, in ungeheurer Menge zu Grunde gehend, soviel Gallenfarbstoff bilden, dass derselbe nicht schnell genug aus dem Organismus entfernt werden kann, sondern alle Gewebe gleichsam imprägnirt und den Icterus hervorruft. Wenn man dieses festhält, so kann man sich auch das zweite und dritte Stadium der Stadelmann'schen Gallenfarbstoffbildung bei der Phosphor- und Toluylendiaminvergiftung erklären, nämlich so, dass beim zweiten Stadium (wo die Galle schleimig ist und wenig Gallenfarbstoff enthält) die Giftwirkung erstens schon abgenommen hat und zweitens die rothen Blutkörperchen in solcher Menge zu Grunde gegangen sind, dass die jetzt von der Leber gebildete Galle nicht mehr soviel Material zur Gallenfarbstoffbildung aus dem Blute bekommt und daher gallenfarbstoffarm aussieht. Erst dann, wo sich die Menge der rothen Blutkörperchen wieder hergestellt hat, beginnt wieder die Secretion einer normalen Galle, während sie vordem nur schleimig (mucinartig) war.

Auch die acute gelbe Leberatrophie dürfte vielleicht zum Beweis herangezogen werden, dass die Gallenfarbstoffbildung nicht nur der Leber, sondern auch anderen Gewebetheilen zukommen kann. Denn es ist ja bekannt, dass hier das Lebergewebe hochgradig zu Grunde geht, dass wir aber trotzdem Icterus finden.

2. Vergiftung mit Toluylendiamin.

1. Ein Hund von 4500 g bekommt 22/V. 6 cem. einer wässrigen Toluylendiaminlösung subcutan. Das Präparat wurde als Toluylendiamin. puriss. bezogen und bildet dunkelbraune Krystalle, die sich unter Bildung eines reichhaltigen Bodensatzes lösen. Verwendet wurde eine Lösung von 1 : 20 aq. dest. Das Thier bleibt scheinbar ganz gesund und bekommt daher am 25/V. 10 cem

derselben Lösung subcutan. Nach einigen Stunden verliert es die gewohnte Lebhafteigkeit und sitzt von da ab traurig im Käfig, meist mit gesenktem Kopf. Dieser Zustand ist auch nach 2 Tagen constatirbar, wozu sich noch Icterus nicht nur der gesammten Schleimhäute, sondern auch der wahrnehmbaren, von Haaren entblösten Haut hinzugesellt. In den folgenden Tagen nimmt der Icterus und das kranke Aussehen des Thieres zu. 30./V. Bei sich gleichbleibendem Icterus wird der Allgemeinzustand etwas besser, das Thier sieht etwas munterer aus und nimmt auch etwas Nahrung zu sich. In diesem Zustande wird es den 1./VI. durch Entblutung getödet.

Section. Die Hautdecken gelb durchschimmernd. Die Blase enthält 10 cem sehr gelben Harnes; Blasenschleimhaut gelb gefärbt. Die Schleimhaut des oberen Dünndarmes sammetartig, wie geschwollen, ohne besonders stark ausgeprägte Röthung. Milz, gross, dunkel, geschwollen. Niere auf dem Durchschnitt durchweg gelb gefärbt; Kapsel ziemlich fest haftend, löst sich stellenweis unter Zerreiung des Nierengewebes. Klappen, Segel und grossen Gefässe des Herzens kanariengelb. Blut aus dem Herzen entsprechend verdünnt, zeigt O²Hb-Streifen. Keine Blutaustritte im Herzen. Das Blut zeigt unter dem Mikroskope keine deutlichen Gestaltveränderungen, die Blutscheiben sehen aber heller aus als normal. — Um den Ductus choledochus untersuchen zu können, wird das Duodenum mit dem obersten Theil des Dünndarmes, die beide sammetartig aussehen und etwas geröthet sind, unten unterbunden, von dem übrigen Theil des Dünndarmes abgetrennt und mit der Leber zusammen herausgeschnitten. Darauf wird der Duct. choled. sorgfältig herauspräparirt, die Einmündungsstelle in das Duodenum aufgesucht und von hier aus aufgeschnitten. Es zeigt sich, dass weder die Einmündungsstelle des Duct. choled. noch die übrige Schleimhaut des letzteren geröthet ist. Ferner erweist es sich auch, dass der Duct. choled. nicht verschlossen ist, da im Duodenum und oberem Theil des Dünndarmes galliger Inhalt sich vorfindet. Der Magen ist leer, Schleimhaut nicht verändert. Zur mikroskopischen Untersuchung werden Stücke von Organen in Formalinmischung und in Alkohol gethan. Der Alkohol färbt sich binnen einer halben Stunde intensiv gelb, was sich wiederholt, so oft er gewechselt wird. Mit Schwefelammonium färben sich die gehärteten Stückchen von Leber, Milz und Knochenmark intensiv dunkel.

Mikroskopische Untersuchung.

Leber. Der Eisengehalt der Leber ist recht bedeutend. Zumeist ist das Eisen in Form gröberer und feinerer Körnchen in Leukocyten enthalten, die von den nicht eisenhaltigen sich durch eine bedeutende Grösse auszeichnen. Die eisenhaltigen Körnchen in den Leukocyten sehen nach der Reaction mit Schwefelammonium intensiv schwarz, mit Turnbullsblau resp. Berlinerblau-Reaction blau aus; da, wo der Kern deutlich sichtbar ist, ist er gewöhnlich eisenhaltiger als das Protoplasma. Alle 3 Reactionen geben hierin ein übereinstimmendes Resultat. Die erwähnten eisenhaltigen Leukocyten selbst, von verschiedener Gestalt, sitzen hauptsächlich in pericapillaren Lymphscheiden, wenige zwischen oder in den Leberzellen. An einzelnen Stellen sind die Capillaren, beziehungsweise deren Lymphscheiden mit einer grünschwarzen (Schwefelammonium-Reaction) resp. blauen (Turnbullsblau resp. Berlinerblau-Reaction) Masse wurstförmig ausgefüllt. Letztere besteht aus äusserst feinen, in Leukocyten sitzenden Körnchen. Sitz des grössten Eisengehalts sind die peripheren Partien der Acini. Neben dem Eisenpigment unterscheidet man sowohl in den Leberzellen als auch in den Leukocyten noch ein grüngelbes, feinkörniges Pigment. In einigen Schnitten ist der Gehalt an grüngelben Körnchen sehr beträchtlich, was man schon makroskopisch an der grünlichen Färbung des ohne Reagentien und Färbungsmittel behandelten Schnittes erkennen kann. Die eisenreichsten Partien, also die Peripherieen der Acini zeigen auch am meisten eine grünliche Verfärbung. Wenn es gelingt ein grösseres mit Blut gefülltes Gefäss im Schnitte anzutreffen, so findet man im Blute braune hämatinähnliche Körnchen und feines Gebröckel, welche zum Theil frei zu sein scheinen, zum grössten Theil aber in weisse Blutkörperchen eingeschlossen sind und keine Eisenreaction geben. In den nur mit Alkohol gehärteten Präparaten sind solche braune Massen nicht nachweisbar. Ferner sieht man in Gefässen neben mononucleären Leukocyten, die kein Eisen enthalten, Leukocyten, welche Eisen enthalten. Diese scheinen aber sammt und sonders polynucleär zu

sein. Die Zahl der nicht eisenhaltigen Leukocyten in den Gefässen ist ungeheuer gross und übertrifft fast die Anzahl der rothen Blutkörperchen.

Milz. Der Eisengehalt des mit Ferrocyankalium und HCl behandelten Schnittes ist zum Mindesten ebenso gross, wenn nicht noch grösser, wie der der Leber. Das Eisen ist hier regellos über das ganze Pulpagewebe verbreitet, ausgenommen sind nur die Trabekel und meist auch die Malpighischen Körperchen. Nur selten sieht man in einem Malpighischen Körperchen vereinzelte eisenhaltige Zellen. Das Eisen befindet sich in lymphoiden Zellen, die stellenweise zu mehreren zusammengetreten sind und dann ebenso gross aussehen, wie die in der Leber vorhandenen, stellenweis aber auch die Grösse gewöhnlicher Pulpazellen aufweisen, sämmtlich aber eine starke Eisenreaction geben. Stellen, wo es nicht an zellige Elemente gebunden ist, findet man selten. Während man in der Leber nur wenige blutgefüllte Gefässe getroffen hatte, sind hier mehrere nachweisbar, von denen einige braune Körnchen sowohl frei als auch an Leukocyten gebunden in grosser Menge enthalten. In einzelnen Gefässen sind die weissen Blutkörperchen vollgepfropft mit solchen hämatinartig aussehenden Körnchen. Andererseits sind Gefässe vorhanden, die wenig oder garnichts von den erwähnten hämatinähnlichen Massen enthalten. In Präparaten, die von vornherein mit Alkohol gehärtet wurden, findet man überhaupt auch nicht eine Spur von den braunen Körnchen. Die Zahl der weissen Blutkörperchen ist in allen Gefässen fast ebenso gross, wie die der rothen Zellen. Besonders muss hervorgehoben werden, dass man in den blutgefüllten Gefässen auch eisenhaltige Leukocyten antrifft. Bezüglich der Menge und des Verhaltens der braunen Körnchen besteht zwischen der Berlinerblau- und Turnbullsblau-Reaction ein wesentlicher Unterschied, der hier erwähnt werden muss. Nach Anwendung der Turnbullsblau-Reaction fällt uns zweierlei auf: erstens ist die Zahl der eisenhaltigen lymphoiden Zellen und Körnchen bedeutend grösser als bei der Berlinerblau-Reaction. Der Unterschied fällt auch makroskopisch sofort ins Auge, indem ein solcher Schnitt viel intensiver blau aussieht als bei der Behandlung mit Ferrocyankalium und HCl. Mithin muss hier das Eisen auch in oxydulischer Form, welche bekanntlich mit Ferrocyankalium und HCl keine Reaction giebt, vorhanden sein. Zweitens verschwinden die in den Blutgefässen vorhandenen braunen Körnchen sämmtlich bei 20minutenlanger Einwirkung von unverdünntem Schwefelammonium. Betrachtet man zu gleicher Zeit zwei Schnitte, die beide gleiche quergetroffene blutgefüllte Gefässe enthalten, parallel mit einander unter zwei Mikroskopen bei gleicher Vergrösserung, so sieht man in dem mit Ferrocyankalium und Salzsäure behandelten Präparate in den Gefässen die mit hämatinähnlichen Körnchen bespickten Leukocyten und nebenbei noch hier und da einzelne eisenhaltige Leukocyten. Bei Behandlung mit Schwefelammonium und Ferridcyankalium verschwinden aber sowohl die freien braunen Körnchen im Blute wie die in den Leukocyten enthaltenen, und statt dessen tritt feinkörniges Eisen in Gestalt von blauen Körnchen auf. Natürlich sieht man auch hier dieselben eisenhaltigen Leukocyten, wie solche bei der Berlinerblau-Reaction gefunden wurden.

Niere. Die Niere bietet in einer Beziehung ein interessantes Aussehen. Im Bezirke der gestreckten Harnkanälchen lassen dieselben in ihrem Lumen, namentlich an den Wandungen grünliche bis grünbräunliche morphotische Körnchen resp. Kügelchen erkennen, welche die Kanälchen kürzere oder längere Strecken ausfüllen. Bei schwacher Vergrösserung gewahren sie das Aussehen von Cylindern. Die gewundenen Kanälchen und Glomeruli sind auffallenderweise scheinbar normal. Unter der Einwirkung von Schwefelammonium (20 Minuten lang) verändern sich die erwähnten Körnchen in zweierlei Weise, nämlich in der Farbe und Form resp. Grösse. Was die Farbe anbelangt, so verschwindet der grünliche Farbenton, — als Gallenfarbstoff wird er durch das Schwefelammonium entzogen — und die Körnchen (aus Zerfallsproducten des Hb hervorgegangen) weisen nun eine intensive Gelbfärbung auf. In der Form haben sie sich verändert, da sie gequollen und demgemäss grösser sind als vorher, was eine Folge der Ammoniakwirkung ist. Mit rothen Blutkörperchen und Boströmschen Tröpfchen haben sie grosse Aehnlichkeit, unterscheiden sich aber von den rothen Blutkörperchen erstens wesentlich durch ihre intensivegelbe Farbe, während diese daneben ganz blass aussehen, und zweitens durch ihre geringere Grösse. Das Letztere bezieht sich auf die Mehrzahl der Kügelchen.

Lymphknoten. Negativer Befund auf Eisen.

Pankreas. Eisen nicht vorhanden.

Lunge. Befund auf Eisen negativ. In den blutgefüllten Gefässen keine braunen Massen.

Knochenmark. Das in grosser Menge vorhandene Eisen ist an lymphoide Zellen gebunden, die mit unseren Eisenreagentien sich tiefdunkelgrün bis schwarz (Schwefelammonium) oder schwarzblau (Turnbullsblau- resp. Berlinerblau-Reaktion) färben und meist in Conglomeraten angetroffen werden. Bei schwacher Vergrösserung sieht das Knochenmark mit eisenhaltigen Zellen wie gespickt aus.

Nebenniere. Nur die äusserste Rindenschicht giebt eine diffuse Eisenreaction, wahrnehmbar schon makroskopisch durch den grüngrauen Ring, der durch Schwefelammonium hervorgerufen wird und, mit rothem Blutlaugensalz behandelt, einen blauen Farbenton annimmt.

Ductus choledochus. Das Epithel schön erhalten. Eisen nicht vorhanden.

Duodenum. Kein Eisen nachweisbar.

2. Katze von 2800 g Gewicht. 28./V. Subcutane Injection von 6 cem Toluylendiaminlösung (1 : 40 aq. dest.). 29./V. Die Katze ist sehr still. Durchfall. 30./V. Durchfall. Milch wird etwas geleckt. 31./V. Subcutane Injection von 8 Spritzen derselben Lösung. 1 1/2 Stunde nach der Injection Erbrechen und starker Durchfall. Allmähliche Verschlimmerung des Zustandes. 2./VI. Das Thier hat sich etwas erholt. 3./VI. Der aufgefangene Harn sieht dunkelbraun, blutig aus und enthält braune, krümelige, hämatinähnliche aussehende Massen. Unter dem Mikroskope sind rothe Blutkörperchen nicht zu sehen, weil wahrscheinlich aufgelöst. Sie bekommt noch 6 cem. Toluylendiamin subcutan. 4./VI. Exitus um 7 Unr morgens.

Section. Die sichtbaren Schleimhäute schwach gelblich. Cornea schwach icterisch. Darmkanal und Mesenterium blassgelb verfärbt. Der Harn aus der Blase dunkelroth, enthält schwarzes Gebröckel. Mageninhalt gallig. Im Duodenum und oberen Theil des Dünndarmes grosse Mengen Galle. Nach unten zu nimmt die Menge der Galle ab. Sonst der Darmkanal von Speisemassen leer. Die Schleimhaut des oberen Dickdarmes grau verfärbt. Niere sieht auf dem Durchschnitt gelblich aus. Milz dunkel, geschwollen, in 3 Stücken vorhanden. Leber gelbflechtig, Inselzeichnung sehr deutlich. Das aus dem Herzen entleerte Blut hat eine dem aus der Blase entleerten Harn ähnlich aussehende Farbe. Keine Blutaustritte. Lymphknoten nicht verfärbt. Präparate werden in Formalinmischung und Alkohol aufgehoben. Der Alkohol färbt sich nach kurzer Zeit intensiv gelb.

Spectroskopisch lässt sich im Harn Methämoglobin und Oxyhämoglobin nachweisen. Stücke von der gehärteten Leber und vom Knochenmark färben sich mit Schwefelammonium dunkelgrün.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Leber zeichnet sich durch einen mittelgrossen Eisengehalt aus. Die Menge ist bei allen 3 Reactionen gleich gross. Das Eisen ist derart feinkörnig in die Leukocyten eingeschlossen, so dass einige derselben scheinbar gar nicht Körnchen enthalten, sondern der ganze Zelleninhalt eine gleichmässige, nicht sehr starke, diffus aussehende Eisenreaction giebt. Zum grössten Theil sitzen die eisenhaltigen Leukocyten in pericapillaren Lymphscheiden, zum viel geringeren Theil scheinen sie sich zwischen den Leberzellen zu befinden. Auffallend ist ihre Grösse gegenüber den in den grösseren Gefässen befindlichen Leukocyten; sie übertreffen letztere mindestens 3—4 Mal. Die Leberzellen selbst sind eisenfrei. Aus der Menge der in den Gefässen sichtbaren Leukocyten zu schliessen, liegt Leukocytose des Blutes vor. Die Leber ist stellenweise stark parenchymatös degenerirt. Hier und da trifft man in den Leberzellen auf ein äusserst feinkörniges grünbraunes Pigment, welches keine Eisenreaction giebt. Braune hämatinähnliche Massen sind hier nicht zu finden.

Milz. Bezüglich der Eisenmenge herrscht hier zwischen der Berlinerblau- und Turnbullsblau-Reaction ein grosser Unterschied. Bei Anwendung der Turnbullsblau-Reaction erkennt man schon makroskopisch die grosse Menge des im Schnitt vorhandenen Eisens. Bei Berlinerblau Reaction ist die Menge sehr viel geringer. Mit Schwefelammonium färbt sich der Schnitt grün-schwarz. Ueberall sieht man das Eisen an zellige Elemente gebunden, die mit denen in der Leber vorhandenen an Grösse auffallend übereinstimmen. Sie sind bedeutend grösser als die gewöhnlichen Pulpazellen und treten meist zu

grösseren Haufen zusammen. Einige dieser Zellen nehmen im Reagens eine viel stärkere Reaction an und zeichnen sich daher vor den anderen durch einen grösseren Eisengehalt aus. In Form von freien Körnchen und diffus kommt das Eisen nicht vor.

Niere. Die Niere bietet hochgradige Veränderungen, die sich sowohl auf die Rinden- wie Marksubstanz erstrecken, dar. Die Lumina der gewundenen wie der geraden Harnkanälchen sind an vielen Stellen mit den beim ersten Vergiftungsfalle beschriebenen, den rothen Blutkörperchen ausserordentlich ähnlich aussehenden Kügelchen, die unter der Einwirkung des Schwefelammoniums (20 minutenlange Dauer) quellen und heller werden, gefüllt. Von rothen Blutkörperchen unterscheiden sie sich durch ihre viel intensivere Gelbfärbung. Ausserdem sieht man in grosser Anzahl gerade und gewundene Kanälchen, die, im Längsschnitt getroffen, mit einer gelben, ganz homogen aussehenden Masse auf grosse Strecken hin wie ausgegossen sind. Bei Anwendung der Berlinerblau-Reaction sieht diese Substanz bedeutend intensiver gelb gefärbt aus als bei Turnbullsblau-Reaction. Bei der letzteren Reaction wirkt das Schwefelammonium aufhellend ein. Sodann fallen die Rindkanälchen durch ihren grossen Eisengehalt auf. Manche Kanälchen sind nämlich mit einem schwarzgrünen bis schwarzen (Schwefelammonium) resp. blaugefärbten (Berlinerblau- oder Turnbullsblau-Reaction) Inhalt mehr oder minder gefüllt. Man erkennt aber in dem Inhalte keine Formelemente, sondern die Reaction ist überall diffus, in einigen Kanälchen aber stärker ausgefallen als in anderen. Das Epithel der Harnkanälchen bietet stellenweis starke Verfettung dar. Auch diese Kanälchen sind mit dem oben beschriebenen homogenen gelben Inhalt ausgefüllt. Auch sonst sieht man Trübung des Epithels; die Grenzen sind verwischt, die Kerne meistens erhalten aber blass tingirt (Alauncarmin). Braune Körnchen sind nicht sicher nachweisbar.

Lymphknoten. Kein Eisen nachweisbar.

Knochenmark. Die eisenhaltigen Zellen des Knochenmarkes zeichnen sich vor den nicht eisenhaltigen in keiner Weise durch eine besondere Grösse aus. Der Eisengehalt ist etwas geringer als der der Leber.

Duodenum, mittlerer und unterer Dünndarm. Eisenbefund negativ. Dickdarm. Spuren von Eisen in der Schleimhaut.

Fassen wir das Ergebniss dieser beiden Versuche zusammen, so finden wir beim Hunde einen stark ausgeprägten Icterus, keine Hämoglobinurie; bei der Katze ist der Icterus eben nur angedeutet, die Hämoglobinurie ist aber hochgradig entwickelt. Spectroskopisch lässt sich O²Hb und MetHb im Harn nachweisen. Was die verschiedene Intensität der Giftwirkung des Toluylendiamins beim Hunde und bei der Katze anbetrifft, so stimmen meine Versuche in Betreff des Icterus mit denen von Afanassiew, Stadelmann und Biondi vollständig überein. Eine auffallende Aehnlichkeit mit einander bieten bezüglich der Eisenablagerung bei meinen Versuchen die Leber, Milz und das Knochenmark der beiden Thiere dar. Bei beiden Thieren findet sich das Eisen in der Leber in grosse Leukocyten, die sich zum grösseren Theil in pericapillaren Lymphscheiden, zum verschwindend kleinen Theil in und zwischen den Leberzellen sich befinden, eingeschlossen. Ich möchte auf die Grösse dieser eisenhaltigen Leukocyten besonders hingewiesen haben, da die eisenhaltigen Leukocyten in der Leber nicht immer durch eine solche Grösse sich auszeichnen. Derartige grosse Leukocyten hat auch Stender bei Zufuhr von Eisensalzen in den Organismus beobachtet. (Siehe seine Abbildung der Leber bei starker Vergrösserung). Die Zahl solcher eisenhaltigen Leukocyten ist aber beim Hunde viel grösser als bei der Katze. Stadelmann fand eisenhaltiges Pigment bei Fleischfressern in der Leber und Milz nur bei der chronischen Vergiftung, ob auch bei der acuten, darüber fand ich bei ihm keinen sicheren Hinweis. Biondi konnte Hämosiderin in verschiedenen Organen nachweisen. Bemerkenswerth ist, dass ich im Blute der grösseren Gefässe der Hundeleber (Portalgefässe) polynucleäre eisenhaltige Leukocyten antraf, freilich in nicht

grosser Menge. Bei unseren Versuchen finden wir in den Leberzellen, meistens aber in den Leukocyten in den pericapillaren Lymphgefässen ein grüngelbes, feinkörniges Pigment, welches vielleicht als Gallenpigment gedeutet werden darf: Dieses Pigment findet sich in Leukocyten, welche auch Eisenreaction geben, so dass man ein blaugefärbtes weisses Blutkörperchen sieht, welches mit den erwähnten Körnchen mehr oder minder angefüllt ist. Die körnchenhaltigen Leberzellen enthalten aber kein Eisen.

Die Anwesenheit der grüngelben Körnchen und des Eisens in den Leukocyten legt den Gedanken nahe, dass eine Abspaltung des Hb in Eisen und Gallenfarbstoff auch in Leukocyten vor sich gehen kann. Was die in den Protocollen beschriebenen hämatinähnlichen Massen im Blute grösserer Gefässe der Leber anbelangt, so finden wir, dass dieselben auch wohl feine braune Körnchen vorstellen, die meistens in die Leukocyten eingelagert sind, sich aber ohne Weiteres durch ihre Farbe von den als Gallenfarbstoff beschriebenen grüngelben oder grünbräunlichen Körnchen unterscheiden, die wir in den grossen Leukocyten der pericapillaren Lymphscheiden antreffen. Auffallend ist es, dass nicht alle Gefässe die hämatinähnlichen Körnchen besitzen. In den von mir untersuchten Präparaten fand ich die erwähnten Körnchen auch frei im Blute. Viele Leukocyten in den Gefässen enthalten braune Körnchen und geben auch Eisenreaction. Sie sind aber nicht so gross, wie die Leukocyten in den pericapillaren Lymphscheiden. Dieses würde für die von mir schon ausgesprochene Vermuthung zeugen, dass eine Zersetzung des Hämoglobins schon in weissen Blutkörperchen vor sich gehen kann. Berücksichtigt man dazu noch die Blutgefässe der Milz mit ihren körnchengespickten Leukocyten, in welchen nach Anwendung der Turnbillsblau-Reaction die braunen hämatinähnlichen Massen verschwinden, und wo statt dessen feine Eisenkörnchen sichtbar werden, so können wir nur zweierlei annehmen: entweder haben die mit braunen Körnchen gespickten Leukocyten das Eisen aus denselben schon freigemacht, dieses wird aber durch die braunen Massen noch verdeckt. Dann müssten jene Körnchen eben schon aus Gallenfarbstoff bestehen. Oder aber, was mir wahrscheinlicher ist, die Leukocyten haben sich aus dem Blute mit dem aufgelösten Blutfarbstoff beladen und denselben in den Gefässen der Milz in eine hämatinartige Masse verwandelt, welche nun durch das Schwefelammonium so zersetzt wird, dass das Eisen frei wird. Die braunen Massen in den Gefässen der Leber und Milz des Hundes finden wir nur bei der vorausgegangenen Formalinhärtung. Bei der Alkoholhärtung fehlen sie. Bei der Katze habe ich dieselben weder bei dieser noch bei jener Härtungsmethode gefunden. Dass es keine durch Formalin hervorgerufenen Kunstproducte sind, glaube ich am besten durch den Hinweis, dass sie in weisse Blutkörperchen eingeschlossen sind, widerlegen zu können. Braune Körnchen hat auch Afanassiew im Blute bemerkt und aus den Versuchen von Stadelmann ersieht man ebenfalls deutlich, dass unter Einwirkung unseres Giftes ein bedeutender Zerfall der rothen Blutkörperchen stattfindet. Er spricht zwar Letzteres, soviel ich finden konnte, nicht offen aus, aber man ersieht aus seinen Versuchen und Schlussfolgerungen, dass er einen solchen im Auge gehabt hat. Biondi hat sich auch mit dieser Frage sehr eingehend beschäftigt und bestätigt auf Grundlage der reichlichen Hämosiderinmengen den Zerfall der rothen Blutzellen.

Aus meinen Versuchen muss ich ferner schliessen, dass das Eisen in der Milz beim Hunde wie bei der Katze nicht nur in oxydischer sondern auch in oxydulischer Form enthalten ist. Wenigstens wird dieses Ergebniss durch Vergleichung der Berlinerblau- und Turnbillsblau-Reaction geliefert. Dabei ist in den eisenhaltigen lymphoiden Zellen gewöhnlich der Kern am eisenreichsten.

Wir müssen uns an dieser Stelle darüber klar zu werden versuchen, wo denn der Zerfall der Blutkörperchen resp. des Hämoglobins bis zum Eisen stattfindet. Dass die Auflösung der Blutkörperchen überall im Gefässsystem sowie auch ausserhalb desselben stattfinden kann, ist selbstverständlich. Ebenso ist zur Genüge nachgewiesen, dass die Bildung von Methämoglobin, welche allen tiefergreifenden Zersetzungsprocessen vorherzugehen pflegt, sowohl in den intacten Blutkörperchen wie nach Auflösung derselben im lackfarbenen Blute vor sich gehen kann. Die Bildung von Hämatin aus Methämoglobin dürfte nur nach Zerstörung oder wenigstens nur unter Zerstörung der rothen Blutkörperchen vor sich gehen und zwar im Gefässsystem und ausserhalb desselben. Natürlich sucht das Gefässsystem sich der dabei entstehenden Fragmente (Bröckelchen) möglichst schnell zu befreien und diese Bröckelchen unterliegen daher jetzt denselben Gesetzen, wie ins Blut eingespritzte Tuscheartikelchen, Zinnoberkörnchen etc. Wir kommen jetzt zur Zerlegung des Hämatins resp. sogar seiner Vorstufen in einen gefärbten aber eisenfreien und einen ziemlich farblosen (nur schwach gelblich aussehenden) eisenhaltigen Complex. Es ist nicht gut denkbar, dass dieser Zerfall spontan vor sich gehen kann, immer müssen vielmehr entweder gelöste chemisch sehr stark wirkende Agentien oder ungelöste mit vitaler Spaltungskraft begabte Organismuszellen dabei mitwirken. Solche gelöste Gifte hat aber bis jetzt wenigstens für die uns interessirenden Intoxicationen noch niemand nachgewiesen. Es bleibt uns also nur die zweite Möglichkeit, dass es sich in unseren Fällen um die Thätigkeit lebender Organismuszellen dabei handelt. Welche Zellen sind diese? Der Mediciner ist geneigt, namentlich mit Rücksicht auf Stadelmann, den Leberzellen diese Function zuzuschreiben. Rein biologisch betrachtet, ist beim jetzigen Standpunkt unserer Lehre von den Leukocyten die andere Annahme wahrscheinlicher, dass diese im ganzen Blutgefässsystem und in den lymphatischen Apparaten (Milz, Knochenmark, Lymphknoten etc.) so reichlich vorhandenen, ungemein wirkungsfähigen Organismen überall, wo sie sich gerade befinden und des zerfallenden Blutfarbstoffes habhaft werden können, die Zerlegung in Eisen und einen eisenfreien Farbstoff vornehmen können. Das Eisen bleibt dabei, da es offenbar in ungelöster Form abgespalten wird, zunächst in ihnen, während sie den Farbstoff, der in Wasser leicht löslich ist, an das Blut- oder Lymphserum abgeben, aus welchem die Leber ihn begierig aufsaugt und als Galle wieder abgibt. Die interessante Streitfrage, ob es nur einen hepatogenen Icterus oder auch andere Formen desselben giebt, können wir von unserem Standpunkte aus jetzt dahin entscheiden, dass der Icterus unter allen Umständen ein leukocytogener ist und dass in einem von Leukocyten ganz befreiten Organismus nicht nur kein Icterus sondern überhaupt keine Spur von Gallenfarbstoff entstehen kann. Selbstverständlich kann man in bester Uebereinstimmung mit der eben entwickelten Theorie auch von einem lienogenen Zerfall des Blutfarbstoffes bis zur Eisenabspaltung und, was damit identisch ist, von einer lienogenen Entstehung von

Gallenfarbstoff reden, denn die Milz ist ja nichts anders als ein ungeheurer Haufen von Leukocyten.

Gegen unsere oben entwickelten Anschauungen kann man einwenden, dass von Minkowski und Naunyn nachgewiesen worden ist, dass an entlebten Gänsen bei Arsenwasserstoffvergiftung, d. h. bei Einführung eines blutkörperchenlösenden Giftes kein Gallenfarbstoff gebildet wird. Indessen sind diese Versuche nicht ganz einwandfrei. Ferner will ich ja gern zugeben, dass der von den weissen Blutkörperchen gelieferte gefärbte Stoff vielleicht noch kein ganz fertiger Gallenfarbstoff ist, sondern erst durch die active Thätigkeit der Leberzellen in solchen umgewandelt wird. Immerhin bleibt der wichtige Act der Bildung der Gallenfarbstoffmuttersubstanz*) den Leukocyten erhalten und es ist nicht unkritisch von einer leukocytogenen Gallenfarbstoffbildung zu reden.

Kehren wir nach dieser Auseinandersetzung zur Betrachtung unserer Vergiftung wieder zurück. Entgegen der Ansicht von Stadelmann, nach welcher eine Gallenfarbstoffbildung nur der Leber zukommt, muss ich aus der kolossalen Eisenmenge der Milz schliessen, dass zum mindesten auch letzterem Organ die blutzeretzende Wirkung zugesprochen werden muss. Ob sie auch dem Knochenmarke zukommt, wage ich nicht zu behaupten, da ich beim Hunde zwar grosse Mengen eisenhaltiger Zellen im Knochenmarke vorfand, aber keine braunen Massen. Auch sind mir bei anderen Vergiftungen im Knochenmark braune hämatinähnliche Körnchen nie aufgefallen. Im vorliegenden Fall war übrigens bei der Katze die Eisenmenge des Knochenmarkes gering.

Die Niere bietet dreierlei interessante Verhältnisse dar. Erstens einmal fällt der Eisengehalt (Fall 2) auf, zweitens die gelben homogenen Massen (Fall 2) und drittens die lichtbrechenden intensiv gelben Kügelchen (Fall 1 u. 2). Was den Eisengehalt der Niere anbetrifft, so ist ein solcher ausser von mir auch von Biondi in der Katzenniere beobachtet worden. In der Hundenniere hat Biondi nur bei einem Fall (Exp. V.) eine geringe Eisenreaction in den gewundenen Kanälen erhalten. Ich habe trotz sorgfältigen Suchens in der Hundenniere kein Eisen gefunden. Die gelben homogenen Massen und die lichtbrechenden intensiv gelben Kügelchen, welche letztere Afanassiew als „Hämoglobintropfen“, Stadelmann als „stark lichtbrechende Kugeln“, Biondi als „kleine, helle lichtbrechende, nicht gefärbte Scheiben“ beschreibt, müssen als aus zersetztem Blutfarbstoff hervorgegangene Producte angesehen werden. Die letzteren ganz gewiss. Dieselben hat auch mein Freund Erwin Jürgens bei der Phallinvergiftung beobachtet. Afanassiew glaubt zwei verschiedene Arten der Hämoglobinurie annehmen zu dürfen: erstens, wo man im Harn nur das gelöste Hämoglobin und im Blute veränderte oder verblasste Blutkörperchen wahrnehmen kann, und zweitens, wo man im Harn ausser dem gelösten Hämoglobin auch gelbliche Körnchen, Tropfen, Nierencylinder aus Körnchen oder Tropfen beobachten kann. Ich schliesse mich der Ansicht von Afanassiew in dem Sinne an, dass

*) Dass solche Vorstufen auch von anderen Forschern angenommen werden, dafür verweise ich z. B. auf Latschenberger und auf Hammarsten.

zunächst der gelöste Blutfarbstoff die Nierenepithelien als solcher passiert, in einem späteren Stadium aber durch irgendwie veränderte Verhältnisse in Form von Kügelchen an den Wandungen und im Lumen der Harnkanälchen niedergeschlagen wird und hier auch Cylinder bilden kann. Diese Kügelchen, Körnchen oder wie man sie nun nennen mag, entsprechen den von Boström beschriebenen Tröpfchen und sind wohl auch nichts anderes. Erwin Jürgens hat bei der Phallinvergiftung umfangreichere Studien darüber angestellt und wird seine Untersuchungen später veröffentlichen.

Die von mir in der Katzenniere gefundenen gelben homogenen Massen in den Harnkanälchen sind wohl auch als nichts anderes, als unter der Einwirkung des Giftes aus Hb-Derivaten hervorgegangene Producte zu betrachten. Afanassiew hat in den Harnkanälchen Krystalle beobachtet (siehe seine Abbildung in Virch. Arch. Bd. 98, 1884) und beschreibt sie als Hämoglobinkrystalle. Diese Krystalle entsprechen der Form nach den von Kuno v. Bunge zur Abbildung gebrachten und beschriebenen Parhämoglobinkrystallen. Genannte Krystalle können, wenn die rothen Blutkörperchen durch Gifte oder Krankheiten alterirt sind, unter Einwirkung von starkem Alkohol in allen Organen entstehen und sind in Alkohol und Wasser unlöslich.

Die anderen Organe haben bei der vorliegenden Untersuchung nichts besonders Erwähnenswerthes geboten.

Kurz zusammengefasst sind die Resultate folgende:

1. Bei der Toluylendiaminvergiftung findet eine ausgiebige Blutzeretzung statt.
2. Den Ausdruck der Blutzeretzung bildet die reichhaltige Siderose der Organe.
3. An der Blutzeretzung scheinen sich ausser der Leber auch die Leukocyten und die Milz zu betheiligen.
4. Bei Formalinhärtung kann man auch die Zwischenstadien zwischen den rothen Blutkörperchen und dem schon daraus in Freiheit gesetzten Hämosiderin wahrnehmen, so dass man im Ganzen folgende Stufen unterscheiden kann:
 - a) aufgelöste Blutkörperchen, b) Methämoglobin, c) Boström'sche Tröpfchen und Hämatin, d) Hämosiderin und Gallenfarbstoff.
5. Die acute Toluylendiaminvergiftung ruft eine hochgradige Leukocytose hervor.

3. Vergiftung mit Nitrobenzol.

Das Nitrobenzol oder Nitrobenzin, Mononitrobenzol, Mirbanöl oder auch unechtes Bittermandelöl genannt, stellt eine Flüssigkeit von gelber oder nach längerem Stehen braungelber Farbe und bittermandelölartigem Geruche vor. Die zahlreichen Vergiftungen damit sind weniger aus selbstmörderischen Absichten, als vielmehr ganz unabsichtlich nach Genuss von mit diesem Mittel parfümirtem Schnaps oder beim Arbeiten in Nitrobenzolfabriken vorgekommen. Es ist ein starkes Blutgift, welches die Blutkörperchen unter Methämoglobinbildung verändert und zum Zerfall bringt. Der Tod erfolgt gewöhnlich in tiefem Koma. Ich übergehe die Aufzählung der damit vorgekommenen Vergiftungen und verweise auf H. Koppel's literarische Zusammenstellung von Vergiftungen in dem Zeitraum von 1880—1890 und erwähne nur, dass man immer schwere

Blutveränderungen vorfand, und dass geringe Mengen genügen um eine Vergiftung hervorzurufen. Ein bis dahin nicht beschriebenes Symptom ist von Schild beobachtet worden. Nämlich in 3 Fällen trat am dritten bis vierten Tage nach der Vergiftung ein mit Fieber und Albuminurie verbundener Icterus ein. Schild glaubt denselben auf die in Folge des Blutkörperchenzerfalles überreichliche Gallenproduction zurückführen zu müssen. Der Harn sah in allen Fällen braunroth aus.

Um die blutzeretzende Wirkung dieses Blutgiftes zu studiren, vergiftete ich 3 Hunde damit und untersuchte nach erfolgtem Exitus die Organe auf den Gehalt des locker gebundenen Eisens.

1. Einem Hunde von 6900 g Gewicht wird 16./III. 0,25 cem Nitrobenzol unter die Haut gespritzt. 18./III. 2,5 cem. Da das Thier am andern Morgen noch ganz munter, bekommt es noch 2 cem. 3 Stunden darnach wird das Thier stiller, reagirt auf Zuruf nur wenig. Bald stellt sich Dyspnöe ein. Nach weiteren 2 Stunden Krämpfe. Das Thier wirft um sich und schreit kläglich. 12 Uhr Nachts: das Thier liegt auf der Seite, die Krämpfe dauern fort. 20./III. wird der Hund tot gefunden.

Section. Cornea nicht icterisch verfärbt. Die Harnblase enthält wenige Tropfen icterisch gefärbten Harnes. Ob intra vitam solcher Harn entleert wurde, habe ich nicht beobachtet. Im Magen und in den obersten Partien des Dünndarmes grosse Mengen galligen Inhalts; Entzündungserscheinungen nicht wahrnehmbar. Das aus der unteren Hohlader herausfliessende Blut sieht zwar braun aus, jedoch nicht so intensiv wie beim folgenden Fall. Die Blutkörperchen sind nicht aufgelöst, da sie sich in physiolog. NaCl-Lösung zu Boden senken, ohne dass die darüberstehende Flüssigkeitsschicht sich färbte. Methämoglobin nicht vorhanden. An den Organen makroskopisch nichts Auffallendes wahrzunehmen.

Mikroskopischer Befund.

Leber. Zur Untersuchung kommen Stücke von den verschiedensten Stellen der Leber. Im Allgemeinen ist wenig Eisen vorhanden, einige Schnitte sind fast gänzlich frei. Wo es vorhanden ist, da ist es in Form feiner Körnchen an Leukocyten gebunden in den stark erweiterten Capillaren resp. in pericapillaren Lymphscheiden nachweisbar. Im Lumen der grossen blutgefüllten Gefässe selbst sieht man keine eisenhaltigen Zellen, wohl aber in der Wandung eines grossen Gefässes. Braune Körnchen sind nirgends nachweisbar, obgleich einzelne rothe Blutkörperchen bei einer ganz dünnen Blutschicht sehr dunkel aussehen. Selten enthält eine Leberzelle etwas Fe. Die zwischen den stark erweiterten Capillaren befindlichen Leberzellenbalken sind stellenweise stark zusammengedrängt, das Protoplasma der Zellen ist gekörnt und etwas trübe; die Kerne haben sich mangelhaft gefärbt, sind aber meist überall noch zu sehen. Von pathologischen Veränderungen bietet sich hier das Bild einer acuten parenchymatösen Degeneration im Anfangsstadium.

Milz. Die Menge des an lymphoide Zellen gebundenen Eisens ist durchweg in allen Präparaten grösser als in der Leber, im Allgemeinen aber doch nicht sehr bedeutend. Neben helleren Zellen sieht man tiefdunkelblaue (Berlinerblau- resp. Turnbullsblau-Reaktion) oder mit Schwefelammonium grünschwarze, die hier und da zu 5--10 in der Pulpa zusammentreten, sonst aber eine besondere Anordnung nicht erkennen lassen. Viele dieser Zellen sind bedeutend grösser, als gewöhnliche Pulpazellen so dass der Eindruck hervorgerufen wird, als ob sie sich mit eisenhaltigem Materiale überladen hätten. Ganz frei davon sind die Malpighischen Körperchen und die Trabekel.

Knochenmark. Kaum Spuren von Eisen.

Niere. Kein Eisen. Neben normal gefärbten deutlich abgrenzbaren Epithelien sieht man solche mit schwach tingirtem Kern, stellenweise auch solche, wo überhaupt kein Kern und keine Grenzen wahrnehmbar sind. An solchen Stellen ist das Epithel losgelöst und körnig trübe. Die meisten Kanälchen aber enthalten wohl erhaltenes Epithel. Keine Cylinder nachweisbar.

Lymphknoten aus dem Mesenterium. Negativer Befund auf Fe.

Pankreas. Negativer Befund.

Dünndarm. Negativer Befund.

Lunge. Normal pigmentirtes Lungengewebe ohne Fe.

2. Einem Hunde von 7000 g Gewicht, wird 16./III. 0,5 cem Nitrobenzol subcutan gegeben. 18./III. vormittags 1 cem, nachmittags um 4 h 2 cem 19./III. Am Morgen früh Krämpfe. Starke Dyspnöe. Das Thier liegt mit ausgestreckten Extremitäten im Käfig. Der entleerte Harn sieht sehr braun aus. Der Tod erfolgt nachm. also 24 h nach der letzten Gabe unter Krämpfen.

Section. Cornea nicht icterisch verfärbt. Schon während der Eröffnung der Bauchhöhle fällt die chocoladenbraune Farbe des Blutes auf. Die Vena cava wird angeschnitten und das Blut zur Untersuchung genommen. Der Magen enthält galligen, flüssigen Inhalt. Die Schleimhaut gallig imbibirt. Der mit Galle und etwas Blut gemischte Inhalt reicht durch den ganzen Dünndarm. Die mikroskopische Untersuchung zeigt aber, dass die Schleimhaut völlig normal ist und die Epithelien wohl erhalten sind. An der Leber, Milz und Niere sieht man makroskopisch nichts Auffallendes. Der aus der Blase gewonnene Harn sieht braun aus, der Schaum ist gelb; Gallenfarbstoff nachweisbar.

Mikroskopische und spektroskopische Untersuchung des Blutes.

Das Präparat wurde bei der Section aus dem Blute der Vena cava entnommen und sofort mikroskopisch untersucht. Die Zahl der weissen Blutkörperchen scheint beträchtlich vermehrt zu sein; die rothen in der Gestalt verändert. Die Blutkörperchen sind nicht aufgelöst, sondern setzen sich in physiologischer Kochsalzlösung am Boden ab. Den Methb-Streifen im Blute sieht man auch bei intacten rothen Blutkörperchen; wenn dieselben aufgelöst werden, so tritt er noch deutlicher hervor. Den Methb-Streifen zeigen sogar noch mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschene rothe Blutkörperchen.

Mikroskopischer Befund der Organe.

Leber. In der Wand eines grossen Blutgefässes sieht man Fe-haltige Leukocyten, nicht aber im Gefäss selbst. Die Leberzellen sind gut erhalten. An einigen Stellen scheinen die eisenhaltigen lymphoiden Elemente in den Leberzellen, an anderen dicht daneben zu liegen. Vereinzelt sieht man sie auch in Capillaren resp. pericapillaren Lymphscheiden. In der Glisson'schen Kapsel sieht man eisenhaltige lymphoide Zellen, ebensolche findet man auch im periportalen Bindegewebe, wo ja die Lymphgefässe mit Endothel ausgekleidet sind. Braune Massen nirgends wahrnehmbar; wohl zeichnen sich aber einzelne rothe Blutkörperchen in grossen Gefässen durch ihre intensiv braune Farbe gegenüber anderen normal aussehenden aus. Man gewinnt bei Betrachtung vieler Präparate den Eindruck, dass die besprochenen Eisen enthaltenden Zellen in Wanderung begriffen sind. Ob sie nun kommen oder gehen, kann nicht erkannt werden.

Milz. Eisenmenge sehr gross. Das Eisen ist an lymphoide Elemente gebunden. Characteristisch ist, dass die Umgrenzung der Malpighischen Körperchen grosse Mengen solcher Zellen enthält; weniger conglomerirt kommen sie überall im ganzen Pulpagewebe vor. Frei sind die Malpighischen Körperchen und die Trabekel. Auch hier fällt die tief dunkelbraune Farbe vieler rother Blutkörper in den Gefässen auf.

Niere. Das Epithel der Kanälchen ist gut erhalten. Cylinder in keinem Präparate. Am Schnitte fällt bei makroskopischer Betrachtung auf, dass die Rindenschicht eine grünliche Strichelung aufweist, welche von gewundenen Harnkanälchen herrührt. Diese Stellen färben sich mit Schwefelammonium nicht dunkler, auch nehmen sie bei der darauffolgenden Ferridecyankalium-Behandlung keinen blauen Farbenton an. Alauncarmine färbt diese Stellen nicht dunkler als andere danebenliegende Gewebsselemente.

Lymphknoten. In der Rindenschicht, aber mehr nach der Markschicht zu, einige Eisen enthaltende lymphoide Zellen. Die Zahl derselben ist gering. In den mit Blut gefüllten Gefässen nichts von braunen Schollen.

Knochenmark. Negativer Befund auf Eisen. Die Präparate sind zum Theil missglückt.

Dünndarm und Dickdarm. Negativer Befund.

3. Ein Hund von 14 Kg bekommt 16./III. 1 cem Nitrobenzol subcutan. 18./III. 1,5 cem. Da er gesund bleibt, werden am Nachmittag wieder 2 cem, und 19./III. 3 cem injicirt. 2 Stunden nach der letzten Gabe deutlich bemerkbare

Cyanose der Zunge und Dyspnöe. Am Abend stellen sich klonische Krämpfe, grosse Mattigkeit und ein schwerkranker Zustand ein. 20./III. Die Krämpfe dauern fort, grosse Apathie, auf Zuruf reagirt das Thier nicht. 21./III. um 8 h morg. nimmt man noch Athembewegungen wahr; die Krämpfe haben aufgehört. Tod um 10 h.

Section. Cornea nicht icterisch. Die prall gefüllte Harnblase enthält stark blutigen, mit Galle vermischten Harn. Rothe Blutkörperchen nicht nachweisbar. Der spectroscopirte Harn zeigt ausser O^2Hb - auch $MetHb$ -Streifen. Im Magen und Dünndarm reichliche Mengen Galle. Die Leber und die Nieren sind sehr dunkel, sonst makroskopisch keine Veränderungen. Das Blut ist chocoladenbraun, Blutkörperchen nicht aufgelöst, in der Form aber verändert. Das Blut konnte erst nach geraumer Weile spectroscopirt werden; es zeigte sich kein $MetHb$ -Streifen.

Mikroskopischer Befund.

Leber. Die Menge des theils feinkörnig, theils diffus an grosse zellige Gebilde (Leukocyten) gebundenen Eisens ist sehr bedeutend und übertrifft die untersuchten Organe der beiden vorhergehenden Fälle, wo der Tod etwas früher eintrat. Eine Eisenreaction zeigen auch einige Leberzellen. Charakteristisch ist es, dass die Hauptmenge dieser Leukocyten in der Peripherie der Acini sich befindet, nach der Centralvene zu die Anzahl aber abnimmt. Sie sind durchweg sehr gross und häufig mehrkernig und füllen stellenweis die Capillaren auf eine kurze Strecke hin aus. Ob sie in den Capillaren oder in den diese umgebenden Lymphscheiden, wie Disse solche durch sorgfältige Untersuchungen nachgewiesen hat, sitzen, kann nicht durch mikroskopische Betrachtung allein entschieden werden, wie ich es schon oben an anderer Stelle besprochen habe.

Milz. Die Eisenmenge der Milz ist sehr gross. Die lymphoiden Elemente, die hier, häufig in Conglomeraten, hauptsächlich die Träger des Eisens sind, geben eine viel intensivere Reaction als die viel grösseren eisenhaltigen Leukocyten der Leber. Viele sehen tief schwarz aus, mit einem Schimmer ins Bläuliche (Turnbullsblau- oder Berlinerblau-Reaction). Auch freie Körnchen scheinen vorzukommen. In den Gefässen selbst sieht man keine eisenhaltigen Zellen. Das Hauptinteresse bietet die Milz aber wegen der braunen hämatinähnlichen Körnchen, die zum geringsten Theile als freie Körnchen in der Pulpa, zum grössten Theile aber in lymphoiden Zellen enthalten, sowohl in der Pulpa wie auch in grösseren und kleineren Blutgefässen vorkommen. Die Menge der braunen Körnchen ist zum mindesten ebenso gross, wie die des Eisens. Doch fällt es auf, dass nicht alle Blutgefässe gleichmässig diese Massen beherbergen. Einige sind vollständig frei davon. Ob es Arterien oder Venen sind, kann nicht sicher festgestellt werden. Man sieht ferner in den Blutgefässen neben den Leukocyten, die die erwähnten Körnchen enthalten, auch solche mit Einschlüssen von Eisen. In der Pulpa selbst aber gelingt es kaum eine Stelle wahrzunehmen, wo die braunen Körnchen nicht in grösserer oder geringerer Menge vorhanden wären und, in ähnlicher Weise in zelligen Gebilden enthalten, wie das Eisen, zu Conglomeraten zusammenströmen. Wenn man die Schmitte mit Schwefelammonium behandelt, so verschwinden die braunen Körnchen. Die Malpighischen Körperchen und die Trabekel sind von Eisen und von braunen Körnchen frei.

Lunge. Pigmentirtes Gewebe; in den blutgefüllten Gefässen keine braunen Körnchen. Kein Eisen.

Pankreas. Negativer Befund auf Fe.

Niere. Im Epithel der gewundenen Harnkanälchen spurenweis Eisen.

Darm. Negativer Befund.

Knochenmark. Negativer Befund.

Lymphknoten. Eisengehalt sehr gering. Das Eisen ist an Lymphocyten gebunden.

Das meiste Interesse bieten uns die Veränderungen des Blutes, der Harn, die Leber und die Milz.

Das Blut fällt sofort durch die chocoladenbraune Farbe auf. Mikroskopirt man dasselbe, so sieht man, namentlich in den Organen, dass die Blutkörperchen in der Farbe verändert sind; sie sehen gelber oder sogar schwach braun (Fall 2, Leber) aus, selbst an Stellen,

wo die Blutschicht ganz dünn ist. Die bei der dem Tode sofort angeschlossenen Section aus dem Blute der Vena cava entnommenen Blutkörperchen waren in der Gestalt verändert; ebenso schien mir die Zahl der weissen Blutkörperchen über die Norm erhöht zu sein. Auffallend war es nur, dass ich im Blute selbst keine Auflösung der rothen Blutkörperchen wahrnehmen konnte, obwohl man eine solche hätte erwarten können. Dagegen konnte man spektroskopisch $MetHämoglobin$ (Fall 2) sogar in intactem mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschenen rothen Blutkörperchen ohne Weiteres nachweisen. Dass eine Auflösung doch stattfinden muss, geht ganz abgesehen von dem Befunde in der Leber und Milz schon daraus hervor, dass der Harn (Fall 3) stark blutig und die rothen Blutkörperchen aufgelöst waren. Ebenso konnte auch $MetHämoglobin$ nachgewiesen werden. Icterus trat in keinem Falle auf, obwohl die Gallenproduction sichtlich erhöht war, denn sowohl der Magen wie der Dünndarm enthielten in allen Fällen grosse Mengen Galle. Auch fand sich in einem Falle (Fall 2) im Harn Gallenfarbstoff vor. Diese erhöhte Gallenmenge weist natürlich auch auf eine erhöhte Blutzeretzung hin. Viel interessanter sind für uns die Verhältnisse in der Leber und Milz, denn sie gestatten uns auch einen Einblick in die Blutzeretzung selbst. Beim ersten Falle ist die Eisenmenge der Leber nicht sehr bedeutend; diesem Befunde entspricht auch die Milz des ersten Falles, obwohl dieselbe schon mehr enthält als die Leber. Das betreffende Thier erhielt die geringste Giftmenge unter den drei Thieren.

Dagegen bietet die Leber von Fall 2 und namentlich von Fall 3 grosse Mengen Hämosiderin, welches in Leukocyten eingelagert ist. Das genauere mikroskopische Studium der Anordnung dieser eisenhaltigen Leukocyten brachte mich dazu anzunehmen, dass die eisenhaltigen Leukocyten nicht in Capillaren selbst, sondern in den diese umgebenden Lymphscheiden sitzen, wie ich mich schon oben an anderer Stelle dahin ausgesprochen habe. Beim zweiten Falle, wo man eisenhaltige Leukocyten der Leber in den Leberzellen, in pericapillaren Lymphscheiden, in der Glisson'schen Kapsel, im periportalen Bindegewebe und in der Gefässwand, aber nicht in Gefässen selbst sieht, erhält man den Eindruck, dass die hämosiderinführenden Leukocyten auf der Wanderung sind. Ueber die Richtung lässt sich aber nichts Sicheres aussagen. Bei der Toluyldiaminvergiftung hatte ich die Vermuthung ausgesprochen, dass der Milz auch die Rolle der Blutzeretzung zugesprochen werden muss. Der vorliegende Fall zeigt nun ebenfalls Befunde, die mich darin bestärken. Zunächst ist der Eisengehalt (Fall 2 u. 3) sehr gross. Sodann findet man aber (Fall 3) sowohl in der Pulpa wie in grösseren und kleineren Blutgefässen braune, hämatinähnlich aussehende Körnchen, die in Zellen (Leukocyten) eingeschlossen sind. Ferner geben auch einige Leukocyten in den Gefässen Eisenreaction. Freie Körnchen sieht man viel weniger. Wie bei der Toluyldiaminvergiftung, so sind auch hier einige Gefässe frei von den erwähnten Körnchen. Diejenigen Autoren, die bei ihren Arbeiten nur Schwefelammonium als Reagens anwenden, bekommen von diesen Zerfallsproducten des Hämoglobins nichts zu sehen, denn die letzteren können sich nach wenigen Minuten darin schon völlig aufgelöst haben. Ebensowenig, wie die Malpighischen Körperchen und Trabekel Eisen enthalten, enthalten sie die erwähnten braunen Massen. Die bei allen vorliegenden Fällen untersuchten Lymphknoten und das Kno-

chenmark enthielten, wenn überhaupt, so nur sehr geringe Mengen Eisen. Aus meinen Untersuchungen geht somit eine Bestätigung der von vielen Autoren beobachteten Blutveränderungen und Blutzeretzung hervor. Aber, dass der Blutzerfall ein so tiefgreifender ist, dass Eisen frei wird, hat bis jetzt niemand erwähnt.

4. Vergiftung mit Phallin.

Die folgenden drei Fälle sind von mir beliebig aus einer grösseren Reihe von Vergiftungen, die von Erwin Jürgens an verschiedenen Thiergattungen mit dem aus *Agaricus phalloides* dargestellten Pilzgift Phallin ausgeführt wurden, herausgegriffen und auf Blutzeretzung untersucht worden. Meine Untersuchungen werden zeigen, dass die von Bollinger in München bei einigen an *Amanita phalloides* gestorbenen Personen vermissten Wirkungen des Giftes dieses Pilzes auf das Blut bei unseren Versuchsthieren thatsächlich vorhanden sind.

1. Ein Hund von 4700 g Gewicht erhält 8,5 cem eines mit physiologischer Kochsalzlösung dargestellten 10%igen Auszuges aus dem vorher mit Alkohol extrahirten *Agaricus phalloides* intravenös; der rothbraune Pilz ist von Herrn Apotheker Kummer-München gesammelt. Tod in 2 Tagen.

Sectionsbefund. Harnblase mit schwarzbraunem über 10% Blut enthaltendem Harn gefüllt. Darin schwarze Körnchen. An der Blasenschleimhaut Eechymosen. Uterushörner mit blutiger Flüssigkeit gefüllt. Ein ebensolcher Inhalt im gesammten Darmkanal. Hämorrhagien an verschiedenen Stellen. Lymphknoten grau verfärbt. An der Milz makroskopisch keine Veränderung. Nieren dunkel, blutreich. Die prall mit grünlicher Galle gefüllte Gallenblase enthält unter dem Ueberzug Blutaustritte. Blutaustritte unter dem Pericardium viscerale und unter dem Endocard des linken Ventrikels des Herzens. An der Leber makroskopisch nichts Auffallendes.

Mikroskopischer Befund.

Leber. Die Leber ergiebt eine mässige Eisenreaction; das Eisen ist diffus an die Leberzellen gebunden; Körnchen sind selbst bei starker Vergrösserung selten wahrzunehmen. Ebenso selten sind eisenhaltige Leukocyten. In den blutgefüllten Gefässen und sogar in den Gefässwandungen bemerkt man braune, hämatinähnliche Massen, die theilweise feinkörnig, theilweise an Leukocyten gebunden sind. Die Capillaren enthalten keine braunen Massen, sind aber sonst stark mit Blut gefüllt.

Milz. Die Milz enthält etwas mehr Hämosiderin als die Leber. Dasselbe befindet sich zu einem sehr kleinen Theil diffus in den am Hilus gelegenen Lymphgefässen. Die Eisenträger sind hauptsächlich die lymphoiden Zellen in der Pulpa. Einige derselben sind so reich an Eisen, dass sie beinahe ganz schwarz aussehen. Das Organ weist eine starke Hyperämie auf.

Niere. Im ganzen Präparat sind in den Harnkanälchen hellgelbe Krystalle sichtbar. Einige davon sind recht gross. Stellenweis sieht man jedoch keine Krystallform sondern amorphe bräunliche Massen. Die Glomeruli enthalten Kapsel-exsudat, in welchem man eisenhaltige weisse Blutkörperchen findet. Einzelne Harnkanälchen sind mit einer homogenen, gelb aussehenden Masse ausgefüllt.

Lymphknoten. Die makroskopisch schwarz aussehenden Lymphknoten enthalten bedeutende Mengen Eisen, welches zum grösseren Theil in Leukocyten enthalten, zum kleineren Theil diffus oder in Form freier Körnchen vorhanden ist.

2. Ein Kaninchen von 1400 g Gewicht erhält 3,75 cem. eines mit physiologischer NaCl-Lösung dargestellten 10%igen Extractes von *Agaricus phalloides*. Der weiss aussehende Pilz ist gleichfalls von Herrn Apotheker Kummer-München gesammelt. Tod in 1 1/2 Tagen.

Sectionsbefund. Die Leber sieht wie atrophische Muscatnussleber aus. Consistenz eher vermehrt. Milz klein, sonst normal aussehend. Unter dem Pericardium viscerale des rechten Ventrikels Eechymosen.

Mikroskopischer Befund.

Leber. Spuren von Eisen. Stellenweis Leberzellen getrübt und die Kerne mangelhaft tingirt. Capillaren stark erweitert und mit Blutkörperchen gefüllt.

Milz. Der Eisengehalt der Milz ist überaus gross. Man erkennt es schon makroskopisch an dem ungefärbten, mit Eisenreagentien behandelten Schnitte, welcher in blau (Berlinerblau- oder Turnbullsblau-Reaction) oder (mit Schwefelammonium) grünschwarz eingefasste weisse Felder eingetheilt erscheint. Das Eisen findet sich überall in der Pulpa, theils diffus, theils in grösseren Schollen, theils deutlich an lymphoide Zellen gebunden. Die Malpighischen Körperchen und Trabekel sind frei davon. Ausserdem sind feine braune Körnchen über das Gewebe verbreitet, stellenweis dichter, stellenweis undichter gelagert:

Lymphknoten. Kein Eisen.
Nebenniere. Kein Eisen.

3. Hund, wiegt zu Beginn etwa 20 Kilo, beim Tode aber nur noch 17 Kilo. Versuch vom 21./IX. - 14./X. 1896. Phallin aus *Amanita phalloides* aus der Umgebung von München gesammelt 1895. 1 cem der Giftlösung entsprach 0,01 g Pilz und enthielt 2 mg Organisches und darunter 0,1 mg Eiweiss. Alkaloide vorher entfernt. 21./IX. Injection von 12 cem in die eine Fussvene. Erbrechen gleich nach dem Losbinden, Appetitlosigkeit, grosse Apathie 2 Tage lang und allgemeine Schwäche. 23./IX. Zustand etwas besser; daher Injection von 10 cem in die eine Jugularvene. Wieder Erbrechen, Apathie, grosse Schwäche und Appetitlosigkeit 3 Tage lang. 28./IX. Der Hund, welcher wieder einige Tage besser war, ist wieder von Neuem appetitlos, matt, schwach. 29./IX. Status idem. 30./IX. Erholung. 8./X. Injection von 4 cem in die andere Fussvene. Erbrechen; reichliche Harnentleerung; das Thier liegt eine Stunde lang matt, läuft aber dann herum und säuft viel Wasser. 9./X. Erholung. 11./X. Injection von 4 cem in die andere Jugularis. Kein Erbrechen, aber Durchfall und reichliche Harnentleerung. Früh am 12./X. frisst er wieder. Abmagerung trotzdem sehr hochgradig. Mattigkeit und Schwäche unverkennbar. Harn etwas eiweiss-haltig. 12.-13./X. Das Thier ist matt und schwach trotz Appetit. Nirgends Eiterungen. 14./X. Das Thier wird, da es offenbar chronisch krank ist und immer noch abmagert, trotz guten Appetits getödet.

Sectionsbefund. Makroskopisch erscheint alles normal, nur im Darmkanal sehr viel Galle und im Harn etwas Eiweiss. Die mesenterialen Lymphknoten sehen dunkelgrau aus. Im Schwefelammonium färbt sich Stücke von Leber, Milz, Knochenmark und Lymphknoten schwarz.

Mikroskopischer Befund.

Leber. Bei Anwendung der Berlinerblau-Reaction ist die Eisenmenge gering. Wird dagegen Schwefelammonium oder die Turnbullsblau-Reaction angewendet, so ergiebt sich eine eminent grosse Menge von Eisen, welches zumeist nur an Leukocyten gebunden zu sein scheint. Letztere sitzen in Capillaren resp. in pericapillaren Lymphscheiden im centralen Theil der Acini rund um die Centralvene herum. In der letzteren trifft man gelegentlich auch einige eisenhaltige Leukocyten, (Dieselben könnten vielleicht auch künstlich durch das Mikrotommesser dahingelangt sein.) Die eisenhaltigen Massen in den Capillaren resp. pericapillaren Lymphscheiden haben eine eigenthümliche Gestalt, indem sie meist langgestreckt und zackig aussehen und scheinbar nicht den ganzen Leukocyt ausfüllen. Sehr viele sind scheinbar an die Wand gepresst. Es kann hier natürlich nicht mit dem Mikroskop entschieden werden, ob sie in den Capillaren oder Capillarahäusen sich befinden.

Milz. Hämosideringehalt sehr gross. Bei Anwendung der Berlinerblau-Reaction ist die Menge etwas geringer als bei Turnbullsblau-Reaction. In Schwefelammonium färbt sich das Präparat grünschwarz. Das Eisen ist durchweg überall an lymphoide Zellen gebunden. Letztere tief blau gefärbt (Berlinerblau- oder Turnbullsblau-Reaction), sind in der Pulpa so dicht nebeneinander gelagert, dass sie die normal gefärbten

Pulpaellen an Menge bedeutend überwiegen und stellenweis dieselben fast verdecken, so dass nur wenige von ihnen zwischen den eisenhaltigen blauen Zellen noch sichtbar sind. Man sieht sie nicht nur einzeln, sondern auch zu Haufen zusammen. Auch in grösseren Blutgefässen, offenbar Venen, sind eisenhaltige Leukocyten wahrnehmbar.

Knochenmark. Die Menge des Hämosiderins ist fast ebenso gross wie in der Milz. Das Eisen ist überall an lymphoide Zellen gebunden. Diese letzteren sehen ohne Eisenreagentien gelblich aus.

Lymphknoten. Die Hämosiderinmenge ist eminent gross. Das Eisen ist an lymphoide Zellen gebunden und befindet sich in den Lymphgefässen.

Diese Untersuchungen bestätigen die von Prof. Kobert und meinem Collegen Jürgens beobachtete Blutkörperchenzerstörung durch das Phallin. Welche Vorstellungen dürfen wir uns aber über das Zustandekommen dieser Zerstörung selbst machen? Die Wirkung dieses Giftes hat vielfache Aehnlichkeit mit der des Toluylendiamins. Es ist offenbar so, dass durch Einwirkung dieses Toxalbumins die rothen Blutkörperchen in grösserer Menge aufgelöst werden. Ein Theil des Hämoglobins wird sofort durch den Darm und die Nieren ausgeschieden und wir können in dem Harn den gelösten Blutfarbstoff nachweisen. (Vielleicht bestehen sogar auch die in der Niere in den Harnkanälchen gefundenen Cylinder aus Hämoglobinderivaten.) Was aber von dem gelösten Blutfarbstoff nicht binnen kurzer Zeit ausgeschieden wird, wird theils in Form feiner, hämatinähnlicher, brauner Körnchen niedergeschlagen, welche zum Theil von den im Blute circulirenden weissen Blutkörperchen erfasst werden. Zum Theil werden die braunen Körnchen mit dem Blutstrom in die Leber, Milz, Niere u. s. w. gebracht, wo sie aufgefangen und weiter zersetzt werden. Unter dem Mikroskope können wir in den genannten Organen deutlich die braunen Körnchen, die sowohl frei, wie an Leukocyten gebunden vorkommen, sehen. In den Nierenkanälchen verwandelt sich nach Ablauf einer gewissen Zeit der gelöste Blutfarbstoff in eine amorphe oder krystallinische Form, oder unter Einwirkung von gewissen bis jetzt unbekanntem physikalischen oder chemischen Agentien in Tröpfchen, welche den rothen Blutkörperchen äusserst ähnlich aussehen. Auf diese Gebilde hat zuerst Bostroem aufmerksam gemacht und dieselben beschrieben. Dieselben Kügelchen oder Tröpfchen fanden wir auch bei der Toluylendiaminvergiftung. Ueber den Vorgang der Entstehung wissen wir Folgendes sicher: Zuerst wird ein stark bluthaltiger Harn entleert, darauf verschwindet das Blut und im Harn erscheinen braune hämatinähnliche Massen oder die erwähnten Tröpfchen, die sich, wie schon bei der Toluylendiaminvergiftung bemerkt, in Wasser und Alkohol unlöslich sind. — Die in der Leber und Milz gefundenen braunen Körnchen werden weiter zersetzt und als eins der Endproducte erhalten wir das Hämosiderin.

Ein wie heftig wirkendes Blutgift unser Toxalbumin ist, geht schon daraus hervor, dass das aus *Amanita phalloides* dargestellte Phallin, extra corpus im Reagensglase, auf Hunde-, Katzen-, Meerschweinchenblut noch bei enormer Verdünnung (1:1 Million auf Gifteis berechnete) zerstörend einwirkt. Daher kann es nicht Wunder nehmen, dass es bei Fall 3, trotzdem die Dosen nicht tödtlich waren, auf rothe Blutkörperchen auflösend eingewirkt hat. Die enormen Eisenmengen in der Leber, Milz, Knochenmark und Lymphknoten zeugen

von der auflösenden Wirkung dieses Giftes auf die rothen Blutkörperchen im Organismus.

In Betreff der Organe des dritten Falles muss zum Schluss noch erwähnt werden, dass das Eisen in denselben entweder noch nicht soweit gelockert war, dass es mit Ferrocyankalium und Salzsäure hätte nachgewiesen werden können, oder aber, es sind in der Leber und theilweise auch in der Milz oxydulische Verbindungen vorhanden, die nur nach Anwendung der Schwefelammonium- resp. Turnbullsblau- Reaction sichtbar werden. Somit decken sich meine Untersuchungen bezüglich der Menge des in den Organen bei Phallinvergiftung abgelagerten Eisens mit den von S. Lipski ausgeführten.

5. Vergiftung mit Natrium arsenicum.

1. Einer Katze von 2200 g Gewicht wird um 4 h 30 Min. Nachm. 50 mg Natr. arsenic. ins Blut gespritzt. Nach 30 Minuten Erbrechen, Nach 24 Stunden Entblutung bei ziemlichem Wohlbefinden. Blutdruck dabei ganz normal.

Die Section ergibt keine Veränderungen im Darm, Herz, Lunge und Nieren. Die Leber sieht etwas braun aus und zeigt Muskatcharakter. Das Thier ist gravid.

Mikroskopischer Befund.

Leber. Die untersuchten Leberstücke bieten folgendes Bild: Die Acini werden von einer bei schwacher Vergrösserung grünbraun ausscheidenden Zone, welche nicht ganz bis an die Peripherie derselben, aber auch nicht bis an die Centralvene heranreicht, also mehr auf die mittleren Partien beschränkt ist, eingenommen. Auch am ungefärbten Schnitt sieht diese Zone grünbraun aus. Sie wird im allgemeinen aus den radiär zur Centralvene hin gerichteten Leberzellenbalken gebildet. Bei starker Vergrösserung ersieht man, dass die Leberzellenbalken resp. die Leberzellen mit grünlichbraun, gelbbraun und theils ganz braun aussehenden Körnchen, die an Grösse etwa einem Drittel eines rothen Blutkörperchens entsprechen, dicht angefüllt sind. Diese braunen Massen geben keine Eisenreaction. Daneben gelingt es aber auch Leberzellen nachzuweisen, in welchen ausser diesen Massen in einer und derselben Zelle auch Eisen vorhanden ist. Ob man die Körnchen nun für Gallenpigment oder aber für Hb-Derivate, die noch nicht die Stufe des Gallenfarbstoffes erreicht haben, anzusehen hat, kann hier nicht sicher entschieden werden. Das hauptsächlich nur in Leberzellen vorhandene Eisen ist an Menge nicht gross. Von Leukocyten sind nur wenige eisenhaltig. In den Gefässen sind braune Körnchen oder Massen nicht nachweisbar.

Milz. Die Menge des vorhandenen Eisens ist geringer als in der Leber. Es findet sich in dreierlei Form vor: diffus, als freie Körnchen im Gewebe und an zellige Elemente gebunden.

2. Eine Katze von 2850 g Gewicht bekommt am 8./II. um 4 h Nachm. 50 mg Natr. arsenicum subcutan. Da sie ganz normal bleibt, erhält sie am 10./II. noch 100 mg Natr. arsenicum subcutan. Den 11./II. Abends wird sie totgefunden.

Section. Vom mittleren Dünndarm beginnend nach abwärts einige kleine Blutaustritte. Sonst noch am Pericard kleine punktförmige Ecchymosen. An Leber, Milz und Niere ist makroskopisch nichts Auffallendes wahrzunehmen.

Mikroskopischer Befund.

Leber. Die Leberzellen bieten bezüglich der Structur ein von dem Normalen nicht abweichendes Verhalten. Die Capillaren sind stellenweis erweitert und mit Blutkörperchen gefüllt. Durchweg in allen Schnitten gelingt es eine ziemlich beträchtliche Menge von in Leukocyten enthaltenem Eisen in den pericapillaren Lymphscheiden nachzuweisen. Auch die Leberzellen geben eine diffuse Reaction, die Anzahl solcher Zellen ist aber nicht gross. Dass es auch hier wirk-

lich Eisen ist, hat die Uebereinstimmung aller drei von mir angewandten Untersuchungsmethoden ergeben. In einigen Blutgefässen befinden sich braune, hämatin-ähnliche Massen, welche auch hier zum Theil an Leukocyten gebunden, zum Theil aber als braunes Gebrüchel nachweisbar sind. Einige Leberzellen bieten insoweit Besonderheiten dar, dass sie feine, braune Körnchen enthalten, die keine Eisenreaction geben, aber auch dem Gallenfarbstoff nicht ähnlich aussehen. Die Menge dieser Körnchen ist jedoch zu gering, um etwas Sicheres aussagen zu können. Vielfach grenzen an diese körnchenhaltigen Leberzellen die eisenhaltigen an.

Milz. Die ungefärbten, aber mit den Reagentien behandelten Schnitte weisen durch ihre Verfärbung schon makroskopisch auf den bedeutenden Eisenreichthum hin. Das Eisen ist an die Lymphzellen gebunden, von denen die meisten tief schwarzblau resp., mit Schwefelammonium behandelt, schwarz aussehen. Stellenweise treten sie in der Pulpa zu Haufen zusammen als noch wohlhaltene zellige Gebilde, theils scheinen sie dem Zerfall zu unterliegen, theils sind sie schon zerfallen. Die wohlhaltenen überwiegen an Zahl die zerfallenden. Die Malpighischen Körperchen und Trabekel enthalten kein Eisen. Braune Massen sind nicht wahrnehmbar.

Niere. Epithel grösstenteils stark verfettet. Kein Eisen.

Bei Berücksichtigung der mikroskopischen Befunde dieser beiden Fälle, die mir Prof. Kobert freundlichst zur Verfügung stellte, erhält man den Eindruck, dass bei der vorliegenden Vergiftung eine Blutzeretzung vor sich geht, dass dieselbe aber hauptsächlich an die Leber gebunden zu sein scheint. Denn in der Leber kann man namentlich beim ersten Fall die Zersetzung fast vor sich gehen sehen, da in einer und derselben Zelle sowohl Eisen als auch braune, grünbraune oder gelbbraune Körnchen, die theilweis Hämatin, theilweis schon Gallenfarbstoff sein können, vorkommen. Die Menge des Eisens ist geringer als bei Fall 2, weil die eingeführte Giftmenge 1) geringer war, und 2) weil der unfreiwillige Tod hier früher eintrat als bei Fall 2. Bei dem zweiten Fall ist die Eisenmenge der Leber und Milz bedeutend grösser. Die Zersetzung des Hb, wenn ich mich so ausdrücken darf, ist beim zweiten Falle weiter fortgeschritten, als beim ersten, denn die Menge der Leberzellen, die noch eisenhaltig sind, ist gering. Die Hauptmenge des Eisens ist schon an die Leukocyten abgegeben. Man findet aber hier nicht nur die fortschrittenere Stufe, sondern auch die einer weiteren Umsetzung entgegengehenden Spaltungsproducte.

Ob die Zersetzung bei dieser Vergiftung auch in der Milz vor sich geht, kann nicht sicher aus den vorliegenden Protokollen entnommen werden. Vergleichen wir die von mir bei Arsenvergiftung erhaltenen Resultate mit den bei der Phosphorvergiftung gewonnenen, so sehen wir, dass der von der theoretischen Pharmakologie geforderte enge Zusammenhang zwischen diesen beiden Giften sich in der That auch aus meinen Versuchen ableiten lässt; Phosphor und Arsen sind nach meinen Versuchen Gifte, welche das Blut schwer schädigen. Daher kommt es bei beiden zum Untergang rother Blutkörperchen und Freiwerden von Eisen. Bei beiden Giften ist eins der Organe, wo die Zersetzung vor sich geht, die Leber. Während nun bei der Arsenvergiftung die Betheiligung der anderen Organe sehr zurücktritt, ist bei der Phosphorvergiftung auch die Milz in hervorragendem Grade mitbetheiligt.

Die Erklärung dieses Unterschiedes liegt darin, dass der Phosphor eben ein viel stärkeres Blutkörperchengift ist als das Arsen.

Zwischen arsensauren und arsenigsuren Verbindungen besteht im Allgemeinen nur der Unterschied, dass die arsensauren etwas intensiver wirken.

6. Vergiftung mit dem giftigen Eiweiss von *Pieris Brassicae*.

Gelegentlich einer Reihe von Untersuchungen über die Giftwirkung des Toxalbumins der Raupen von Kohlweisslingen (*Pieris Brassicae*), die Prof. Kobert ausführte, wurden von mir die Organe (Leber, Milz, Lymphknoten, Niere und Darm) der an dieser Vergiftung zugrunde gegangenen Thiere untersucht. Es erwies sich, dass die Leber und Milz entweder garnicht oder nur sehr geringe Mengen Eisen, die ja auch normaliter gefunden werden können, enthielt. Auch braune Körnchen gelang es mir nicht zu finden. Zur Härtung der Organe wurde Formalin angewandt.

Mithin können diese Befunde als Beweis gelten, dass in den Fällen, wo das zur Untersuchung herangezogene Gift kein Blutgift ist, wir auch keine scheinbaren oder wirklichen pathologisch-anatomischen Merkmale von Hb-Zersetzung vorfinden.

III. Eisenablagerung bei Krankheiten.

1. Diphtherie.

Zur Untersuchung lagen mir die Organe von 6 an Diphtherie gestorbenen Kindern vor. Dieselben stammen aus dem Sectionsmaterial des rühmlichst bekannten Kinderhospitals des Prinzen von Oldenburg in St. Petersburg. Dem Director desselben, Herrn Geheimrath Dr. K. Rauchs und Herrn Dr. A. Sapetoff, Assistenten am genannten Krankenhaus, ohne deren liebenswürdiges Entgegenkommen mir vorliegende Untersuchungen unmöglich gewesen wären, danke ich herzlich. Ebenso gilt mein Dank dem Prosector dieses Krankenhauses, Herrn Priv.-Doc. Dr. A. Moissejeff.

1. Iija M. 2 $\frac{1}{2}$ a. n., eingetreten 19./XII., gest. 5./I. 1896. Klinische Diagnose und Epikrise: Diphtheritis faucium et laryngis. Infolge der Kehlkopfstenose wurden vier Intubationen gemacht. Pneumonia catarrh. Insufficiencia glottidis. Otitis media sinistra. Lymphadenitis colli. Krämpfe der Gesichtsmuskeln. Pupillenerweiterung. Bewusstlosigkeit. 3./I. Ungt. einer. 2,0 g.

Sectionsbefund (Sect. Prot. Nr. 4). Laryngo-tracheitis catarrhalis. Angina catarrhalis. Abscessus retropharyngealis. Pneumonia catarrh. lobi superioris pulmonis dextri. Degeneratio parenchymatosa cordis. Hyperplasia lichen glandularum Peyerii et mesenterii. Gastritis catarrhalis.

Mikroskopischer Befund.

Leber. Eisen ist nicht vorhanden. Die Leberzellen sind theilweise ganz scharf contourirt, der Kern gut gefärbt. In den Zellen stellenweise grosse Fetttropfen neben gut tingirtem Kern. Das intraacinese Stützgewebe scheint stärker entwickelt zu sein. Um die grossen Gefässe und innerhalb derselben sieht man im Blute zellige Gebilde mit gutgefärbtem, grossen Kern und hellem Protoplasma, welches bläschenartig um den Kern angeordnet ist. Diese Gebilde treten zu grösseren Haufen zusammen und müssen ihrer Form nach als weisse Blutkörperchen angesehen werden. Bevorzugt von diesen scheinen die Portal-

gefässe, das periportale Bindegewebe und eine Zone zwischen dem periportalen Bindegewebe und den Leberzellen zu sein.

Milz. Der Eisengehalt ist sehr gross. Der ungefärbte, aber mit dem Eisenreagens (Berlinerblau- resp. Turnbullsblau-Reaction) behandelte mikroskopische Schnitt bietet schon bei makroskopischer Betrachtung ein auffallendes Bild dar. Das Präparat ist in grössere und kleinere helle Felder eingetheilt, die von einander durch aus einzelnen feinen blauen Pünktchen und Strichen zusammengesetzte recht breite Stränge getrennt werden. Die blaue Einfassung nimmt mindestens ein ebenso grosses, wenn nicht ein noch grösseres Areal ein, als die von ihnen eingefassten hellen Felder. Es ist gleichgiltig, ob man in dem mikroskopischen Schnitt das Eisen durch die Reaction in Berlinerblau oder Turnbullsblau oder Schwefeleisen umwandelt, die Menge ist bei jeder Reaction sehr gross. Die beschriebenen Verhältnisse treten bei Lupenvergrösserung noch schöner hervor. Deutlich erkennt man hier, namentlich am gefärbten Schnitt, dass die nicht Eisenreaction gebenden Felder Malpighische Körperchen und Trabekel sind, die Eisenreaction gebenden Partien aber aus Pulpagewebe bestehen. Das Eisen — am ungefärbten Schnitt mit Turnbullsblau-Reaction am deutlichsten zu erkennen — ist an Leukocyten gebunden, doch vielleicht nicht durchweg. Es giebt auch Stellen, die eine diffuse Eisenreaction geben; letztere ist dann nur recht schwach ausgeprägt, so dass man optisch nicht sicher entscheiden kann, ob das Eisen auch hier nicht an Leukocyten gebunden ist.

Lunge. Ausser einer pneumonischen Anschoppung und den aus Leukocyten bestehenden Gorinneln in grossen Gefässen, wie sie auch in der Leber gefunden wurden, nichts Wesentliches. Eisen ist nicht vorhanden.

Die an den beschriebenen Organstücken ausgeführte makroskop. Reaction ergab nur für Milz eine tief dunkle Farbe.

2. Natalio T. 2 J. 2 Mon. a. n. Klinische Diagnose und Epikrise: Diphtheritis faucium et laryngis. Anaemia. 20./XII. Dyspepsia. 22./XII. Insufficiencia glottidis. Tracheotomia. 29./XII. Pneumonia catarrh. et morbilli. Tod durch Herzlähmung. 14./XII. ungt. ciner. 1,0 g.

Sectionsbefund (Sect.-Prot. Nr. 6.): Angina catarrhalis, Laryngo-tracheitis catarrhalis (Tracheotomia). Pleuritis sero-fibrinosa-purulenta sinistra. Pneumonia et atelectasis pulmonis sinistri. Hyperaemia venosa et Oedema pulmonis dextri. Degeneratio parenchymatosa cordis, hepatis et renum. Hyperplasia lienis.

Mikroskopischer Befund.

Leber. Neben gut erhaltenen Leberzellen mit scharf hervortretendem Kern sieht man Leberzellen mit Kernen von nur geringer Tinctionsfähigkeit und nur äusserst schwer wahrnehmbaren Zellgrenzen. Im Allgemeinen ist die parenchymatöse Degeneration nicht bedeutend. Die Capillaren überall weit und gefüllt mit Blutkörperchen. Wo das Blut aus dem Lumen der grossen Gefässe noch nicht herausgeschwemmt ist, nimmt man eine kolossale Menge weisser Blutkörperchen wahr. Eisen in keinem Präparate.

Milz. Die Eisenmenge ist bedeutend kleiner als bei Fall 1, die Anordnung aber genau dieselbe. In anderer Beziehung sind aber diese Präparate interessant. Man sieht nämlich in den grossen Gefässen der Milz braune, hämatinähnliche Bröckelchen, welche z. Th. in Leukocyten eingeschlossen sind, z. Th. sich frei im Blute neben noch wohl erhaltenen rothen Blutkörperchen befinden. Bei Anwendung des Schwefelammoniums verschwinden sie und an ihrer Stelle werden feine Eisenkörnerchen, sichtbar, die bei der Turnbullsblau-Reaction am deutlichsten hervortreten. Einige Leukocyten sind mit den braunen Massen so beladen, dass sie ein tiefdunkel braunes Aussehen gewahren und an das Bild der Melanocyten der acuten Argyrie erinnern. Die Menge des feinen braunen Gebröckels ist so gross, dass die mit Blut gefüllten Gefässe an einzelnen Stellen ein braunes Colorit zeigen. Ausser in Gefässen sind feine braune Körnerchen auch über das ganze Milzgewebe verbreitet. An einigen Stellen sind dieselben äusserst feinkörnig und durchsichtig; zum grössten Theil sind sie frei, zum kleineren Theil in Leukocyten in Form feiner Körnerchen.

Niere. Geringe parenchymatöse Degeneration. Hyaline Cylinder. Eisen nicht vorhanden.

3. Wassili A. 2 J. 11 Mon. a. n., eingetreten 3./I. 1896, gestorb. 5./I.

Klinische Diagnose und Epikrise: Diphtheritis faucium et laryngis et Pneumonia catarrhalis. Tracheotomia. Geringer Belag auf der linken Mandel. Auf den unteren Partien der Lungen dumpfer Schall und Bronchialathmen. Exitus letalis durch Herzparalyse.

Sectionsbefund (Sect.-Prot. Nr. 7.)

Angina diphtheritica tonsillaris. Laryngo-tracheitis membranacea. Pneumonia catarrh. bilateralis. Degeneratio parenchymatosa et adiposa cordis et hepatis. Nephritis catarrh. parvi gradus. Gastritis catarrh. acuta. Hyperplasia lienis, glandularum Peyeri et mesent. Tracheotomia.

Mikroskopischer Befund.

Leber. Kein Eisen. Geringe Degeneration der Leberzellen, Kern überall färbbar. Ueber einige Stellen des Schnittes sind tief schwarze Körnerchen, die keine Fe-Reaction geben und in Form und Grösse Leukocyten sehr ähnlich aussehen, ausgebroitet. In den Gefässen sieht man neben theilweise wohl erhaltenen und schön sichtbaren rothen Blutkörperchen weisse, deren Zahl vermehrt zu sein scheint. Einige grössere Gefässe beherbergen zellige Elemente, die mit dunkelbraunen feinen Körnerchen ausgefüllt sind und in Form und Grösse den Leukocyten ähneln. Die braunen Körnerchen sind auch frei im Blute sichtbar, theils einzeln, theils zu vielen zusammen. Hin und wieder sieht man einen Leukocyt, der erst wenige braune Körnerchen aufgenommen hat. Viele Leukocyten zeigen ein Verhalten, als würden sie im Begriff sein zu zerfallen, die Form ist unregelmässig, überall schieben sich die Körnerchen vor, vom Zelleibe ist nur wenig zu sehen. Doch konnte ich bei Berücksichtigung einer ganzen Reihe von Präparaten feststellen, dass hier kein Zerfall derselben im Blute vorliegt, sondern, dass diese Zellen, ob man sie nun Leukocyten oder lymphoiden Elemente oder Zellen nennt, auf die braunen Massen eine gewisse Anziehungskraft ausüben, so dass diese von allen Seiten gleichsam zusammenstürzen, theils in das weisse Blutkörperchen hineindringen, theils dasselbe umgeben und derart ihm eine unregelmässige Gestalt verleihen, wo dann häufig von dem eigentlichen Zelleibe nichts zu sehen übrig bleibt. Man hat hier die Leukocyten somit als Transporteure anzusehen, die das Blut von den fremden Beimengungen befreien. Ausserdem sieht man in einer Reihe von Präparaten in den Gefässen äusserst feine braune Krystalle die meist zu vielen über einander gelagert sind und nur bei starker Vergrösserung (Zeiss Oc. 3, Ob. D.) deutlich hervortreten.

Milz. Kein Eisen. In den Gefässen braune Körnerchen und hier und da braune Krystalle, wie solche in der Leber zu sehen waren. Auch zwischen den Pulpazellen sieht man sie in lymphoiden Zellen jedoch viel weniger.

Niere. In den grösseren Nierengefässen braune an Leukocyten gebundene und freie Körnerchen; ausserdem sieht man auch hier die äusserst feinen Krystalle.

Von den folgenden Fällen (Fall 4, 5, 6) sind Stücke aus der Leber und Milz in Formalin und Alkohol und zur Controlle in Alkohol allein gehärtet worden.

4. Maria S. 1 J. 1 Mon. a. n. Eingetreten 5./IX. gest. 6./IX. Klinische Diagnose und Epikrise: Diphtheritis faucium, laryngis et tracheae. Tracheotomia 5./IX. Pneumonia catarrhalis. Tracheobronchitis. Ungt. cin. 1,0.

Sectionsbefund (Sect.-Prot. Nr. 31). Pharyngitis, laryngitis et tracheitis diphtherica. Vulnus tracheae post tracheotomiam. Pneumonia hypostatica lobi infer. pulm. utriusque et lobi super. pulm. sinistri. Bronchitis purulenta. Degeneratio parenchym. muscul. cordis. Hyperplasia acuta lienis. Degeneratio parench. et infiltratio adiposa hepatis. Hyperaemia et degeneratio parench. renum. Gastritis catarrh. follicularis incipiens.

Mikroskopischer Befund.

Leber. Kein Eisen. Keine braunen Körnerchen. Sonst stellenweis starke Trübung des Lebergewebes. Capillaren stark erweitert.

Milz. Fast völlig eisenfrei. In einigen Schnitten vereinzelt ein schwarzes Körnerchen, welches sich in Schwefelammonium nicht löst.

5. Alexander Z. 2 $\frac{1}{2}$ J. a. n. Eingetr. 30./VIII., gest. 1./IX. Klinische Diagnose und Epikrise: Diphtheritis faucium et laryngis. Rachitis. 2 Intubationen. 31./IX. Tracheotomia. Tracheobronchitis. Myopathia diphtherica. Ung. einer. 20. Heilserum 2000 Einheiten.

Sectionsbefund (Sect.-Prot. Nr. 24). Angina ulcerosa post diphther. Laryngitis et tracheobronchitis catarrh. Degeneratio parench. musculi cordis medi gradus. Dilatatio ventriculi cordis. Hyperaemia venosa et oedema pulmonum. Hyperplasia acuta lienis. Degeneratio parench. renum. Hyperaemia venosa, degeneratio parenchym. et infiltratio adiposa hepatis. Enterocolitis catarrhalis.

Mikroskopischer Befund.

Leber. Leberzellen trübe, Grenzen verschwommen, Kerne zumeist noch gut tinctionsfähig. Capillaren stark erweitert, blutleer, so dass sie wie Spalten zwischen dem Lebergewebe aussehen. Kleine Hämorrhagien im Gewebe. Hier und da vereinzelte schwarze äusserst feine Körnchen (sowohl bei vorheriger Formalin- wie bei reiner Alkoholhärtung) die sich in Schwefelammonium nicht lösen. Die Menge derselben äusserst gering.

Milz. Mit Ferrocyankalium und Salzsäure lassen sich nur Spuren von Eisen nachweisen. Sehr gross dagegen ist die Menge bei Anwendung der Turnbullsblau-Reaction. Der ungefärbte Schnitt bietet ein blaues Netzwerk dar, welches schon makroskopisch deutlich sichtbar ist. Die Reaction ist mehr diffus, d. h. es sieht so aus, als ob das Eisen in den Lymphgängen zwischen den Pulpazellen in gelöster Form circulirte. Eisenhaltige Formelemente nur vereinzelt sichtbar. Trabekel und Malpighische Körperchen sind von Eisen frei. Präparate mit und ohne vorausgegangene Formalinhärtung verhalten sich in Bezug auf die Vertheilung des Eisens gleich.

6. Vera S., 8 J. a. n., eingetreten 5./IX., gest. 7./IX. Klin. Diagnose und Epikrise: Diphtheritis faucium phlegmonosa et gangraenosa. 4500 Einheiten Antitoxin. Phlegmone colli, buccarum et mediastini ant. et regionis pectoralis. Myopathia diphtherica. Tracheotomia 6./IX. Nephritis.

Sectionsbefund. Diphtheritis phlegmonosa, pharyngis, laryngis et tracheae. Phlegmone colli incipiens. Lymphadenitis colli acuta. Vulnus tracheae post tracheotomiam. Mediastinitis acuta incipiens. Paralysis cordis. Degeneratio parench. musculi cordis gradus. Hyperaemia venosa et Pneumonia catarrh. acuta disseminata lobi infer. pulm. utriusque. Degeneratio parenchym. et infiltratio adiposa et hyperaemia venosa hepatis. Hyperaemia venosa et degeneratio parench. renum. Hyperplasia acuta lienis. Enteritis cat. acuta. Colitis cat. chron. follic.

Mikroskopischer Befund.

Leber. Zellgrenzen verwischt, die Kerne aber gut tinctionsfähig. Capillaren erweitert. Eisen nicht vorhanden. Statt dessen im Parenchym braune amorphe Massen, die in Schwefelammonium verschwinden. Stellenweise zeigen dieselben Neigung zur Krystallisation. In Präparaten, die nur mit Alkohol gehärtet werden, fehlen die braunen Massen.

Milz. Die zunächst in Formalin gehärteten Präparate zeigen bei Berlinerblau-Reaction Folgendes. Ueber das ganze Präparat sind äusserst feine runde Körnchen und Kügelchen von dunkelbrauner bis schwarzer Farbe verbreitet. Die Malpighischen Körperchen und Trabekel sind frei davon. Ein grosser Theil der braunen Körnchen sind in lymphoide Zellen eingeschlossen, die ausserdem eine schwache Eisenreaction geben. Wo das Blut aus den Gefässen nicht herausgefallen ist, sieht man auch Leukocyten, die mit den braunen Körnchen vollgepfropft sind, aber keine Eisenreaction geben. Einige der sogen. Schweigger-Seidelschen Capillarröhren enthalten eisenhaltige lymphoide Zellen. Wendet man nun die Turnbullsblau-Reaction an, so verändert sich das Bild wesentlich. Unter Einwirkung des Schwefelammoniums verschwinden sämtliche braunen Körnchen. Diejenigen lymphoiden Zellen, die solche enthielten und dabei zugleich die erwähnte schwache Eisenreaction gaben, färben sich unter Einwirkung von Ferridcyankalium tief blau, zum Theil hellblau, aber jedenfalls ist überall die Eisenreaction sehr deutlich und die Menge des Eisens sehr gross. Die eisenhaltigen zelligen Elemente bilden hin und wieder auch kleinere oder grössere Conglomerate. Auch die eisenhaltigen lymphoiden Zellen in den Schweigger-Seidelschen Ca-

pillarröhren treten deutlicher hervor und zeichnen sich bei der letzteren Reaction durch eine grössere Menge aus. In den nur mit Alkohol gehärteten Präparaten sieht man die erwähnten braunen Körnchen nicht. Die Menge des Eisens der mit Berlinerblau-Reaction behandelten Schnitte ist auch bei der Alkoholhärtung sehr gering. Doch durch Turnbullsblau-Reaction werden Eisenmengen sichtbar gemacht, die den mit Formalin gehärteten Präparaten in keiner Weise an Menge nachstehen.

Die vorliegenden Fälle gehören sämmtlichst zu den schwersten Diphtherieerkrankungen, die ausserdem Complicationen von Seiten der Lunge und des Magendarmkanales oder auch, wie bei Fall 6, phlegmonöse Processe darbieten. Abgesehen von der vorzüglichen Pflege, die in dem Krankenhause allen Kindern zu Theil wird, wurde pharmakotherapeutisch Heilserum (Diphtherie-Antitoxin aus dem Kaiserl. Inst. für Experimentalmedizin) und graue Quecksilbersalbe angewandt.

Bezüglich der Eisenablagerung besteht zwischen der Leber und Milz ein sehr auffälliger Unterschied. Nämlich die Leber ist bei allen sechs Fällen völlig eisenfrei. Auch braune hämatinähnliche Körnchen findet man in der Leber nur bei Fall 3 und 6. Bei der ausschliesslichen Alkoholhärtung bekommt man aber von diesen Massen auch nicht eine Spur zu sehen, d. h. sofern sie reine Hb-Derivate sind und nicht mit Quecksilber eine Verbindung eingegangen sind. Im Schwefelammonium lösen sich die braunen Körnchen auf. Gegen die Annahme, dass es Kunstproducte sein könnten, spricht der Umstand, dass sie in Blutgefässen bei Fall 3 hauptsächlich an Leukocyten gebunden sind. Zum viel geringeren Theile sind sie frei im Blute. Die äusserst seltenen tief schwarzen Körnchen bei Fall 3 und 5 lösen sich im Schwefelammonium nicht und sind daher wohl kaum reine Zersetzungsproducte des Hämoglobins. Nach meinen Präparaten (Fall 1, 2) zu urtheilen kommt bei der Diphtherie auch eine freilich nicht hochgradige Leukocytose vor. Eine solche ist bei der Diphtherie auch schon von anderen Autoren (Pée, G. Pick u. a.) beobachtet worden.

Das einzige Organ, wo Eisen gefunden wurde, ist die Milz. Die Fälle 1, 5 und 6 sind ungemein reich an Eisen, weniger enthält die Milz bei Fall 2. Braune hämatinähnliche Massen sowohl in Gefässen als im Gewebe finden sich bei Fall 2, 3 und 6. Sie sind zum Theil als freie Körnchen sichtbar, z. Th. sind sie an zellige Elemente gebunden. Bei Fall 3 finden wir ausserdem feine braune Krystalle.

Es fällt auf, dass die Milz bei Fall 1 und 5 sehr grosse Mengen z. Th. oxydischen, z. Th. oxydulischen Eisens enthält, während dagegen die Eisenmenge bei Fall 2 verhältnissmässig gering, die Menge der braunen Körnchen aber gross ist. Man wird kaum fehl gehen, wenn man zwischen diesen beiden Zuständen einen engen Zusammenhang sucht. Wir müssen annehmen, dass durch die Diphtheritis ein Gift gebildet wird, durch welches sich sowohl die Intoxicationserscheinungen, wie auch die von Ceni an den Nerven, von Baldassari an den Kernbestandtheilen der Zelle beobachteten schweren Schädigungen und Veränderungen erklären lassen. Dieses Gift oder Toxin wirkt wie ein wahres Blutgift zersetzend auf das Blut ein, und als Resultat dieser zersetzenden Wirkung finden wir die beschriebenen Producte. Diese Zersetzung muss zum Mindesten der Hauptmenge nach, wenn nicht ganz, in der Milz vor sich gehen. Denn nur in der Milz findet sich Eisen, sowie auch die

Hauptmenge der zwischen dem Hämoglobin und dem freigewordenen Eisen stehenden Zersetzungsproducte. Die braunen Körnchen dürften etwa als Hämatin anzusehen sein, da sie keine Eisenreaction geben, aber auch keinen Hämoglobincharakter haben. Bei Fall 1 und 5, wo die Eisenmenge sehr gross ist, giebt es deswegen keine braunen Körnchen, weil die anfangs sicher vorhanden gewesenen zersetzten Hämoglobinderivate sich schon bis zu ihrer Endstufe, also bis zum Eisen umgesetzt haben; bei Fall 6 sehen wir diese Umsetzung noch vor sich gehen. Bei diesem äusserst schweren Falle sieht man nämlich in der Milz lymphoide Zellen, die braune Körnchen enthalten und zugleich eine schwache Eisenreaction in einer und derselben Zelle geben. Hier wie bei Fall 2 können wir also 2 Stufen des Blutkörperchenzerfalles beobachten:

1. die hämatinähnlichen Massen, dann vielleicht (Fall 2) eine noch weitere, nicht näher durch das Mikroskop festzustellende Stufe, welche sich durch die helleren mehr Reflex zeigenden feinen braunen Körnchen documentirt, und 2) das freigewordene Eisen.

Von den zwei untersuchten Nieren enthält die eine in den grösseren Gefässen auch die braunen Zersetzungsproducte des Hb. Aus meinen Versuchen dürfte somit wohl mit überzeugender Gewissheit geschlossen werden, dass die Diphtherie eine blutzeretzende Krankheit ist. Bis jetzt findet sich meines Wissens in klinischen und pathologisch-anatomischen Büchern darüber nichts Positives.

2. Acute gelbe Leberatrophie.

Diese im Ganzen seltene Erkrankungsform ist meines Wissens auf das lockergebundene Eisen in den Organen noch nicht untersucht worden. Allerdings ist mir, nachdem meine Arbeit schon zusammengestellt war, eine Abhandlung von Kretz, welche sich mit der „Hämosiderinpigmentierung der Leber und Lebereirrhose“ beschäftigt, in die Hände gekommen, aber es geht daraus nicht hervor, ob eine der von ihm unter der Rubrik „Icterus infectiosus und Leberatrophie“ angeführten drei Fälle zur acuten gelben Leberatrophie gehört. Kretz fand bei einem Falle „acuter Leberatrophie“ in den Leberzellen ein eisenhaltiges Pigment.

Mir standen die Lebern von zwei ganz sicheren Fällen von acuter gelber Leberatrophie, sowie von einem dieser Fälle auch die Milz, zur Verfügung. Ich verdanke die Präparate der Liebenswürdigkeit des Collegen Dr. Lenz, gewesenem Prosector am hiesigen pathologischen Institut. Seiner Zeit wurden diese Organe von Wilhelm Hirschberg untersucht und in seiner Dissertation beschrieben.

Die auf die Krankengeschichte und den Sectionsbefund bezüglichen Angaben habe ich dieser Arbeit entlehnt.

1. Anna Schubert (in d. Dissert. v. Hirschberg Fall I) 26 a. n. wurde am 24. August 1884 in die medicinische Klinik aufgenommen. Die Krankheit begann vor 4 Wochen, angeblich auf einen heftigen Schreck hin, mit Gliederschmerzen, Appetitmangel, Erbrechen und anhaltenden Durchfällen, welche schliesslich einer hartnäckigen Obstipation Platz machten. Verfall des Kräftezustandes. Vor 8 Tagen bemerkte Patientin eine Gelbfärbung der Haut; gleichzeitig entwickelte sich ein lästiges Hautjucken. — Status; Leberdämpfung beginnt in der Mamillarlinie im 5. Intercostalraum und reicht bis zum oberen Rand der 10. Rippe. Keine besondere Druckempfindlichkeit bei der Palpation. Milz etwas vergrössert. Urin dunkelbraun, enthält Gallenfarbstoff, kein Eiweiss. Temperatur nicht erhöht. Vom

25./VIII. Nachm. an liegt Patientin bis zum Tode meist im soporösen Zustande. 27./VIII. Die Leberdämpfung reicht nur bis zum oberen Rand der 9. Rippe, in der Mamillarlinie. Tod 28./VIII. Morgens. Sectionsbefund. Icterus, Hepatitis parenchymatosa acuta mit Verkleinerung des Organes. Trübung der Nieren, des Herzfleisches und der Körpermuskulatur. Multiple Hämorrhagien. Frischer Milztumor. Hyperämie und Oedem der Lungen.

Mikroskopischer Befund.

Bevor ich auf eigene Befunde zu sprechen komme, muss ich kurz noch Folgendes erwähnen. Hirschberg unterscheidet dreierlei Zustände des Lebergewebes: 1) albuminöse und fettige Degeneration der Leberzellen; 2) Zustände, wo von Leberzellen nichts mehr wahrzunehmen ist und 3) Regenerationsvorgänge.

Diese Veränderungen des Lebergewebes greifen selbstverständlich in einander über, aber diese Eintheilung ist auch für mich insofern wichtig, als die mich interessirenden Befunde hauptsächlich bei den sub 2 von Hirschberg geschilderten Zuständen gefunden werden.

Leber. Der Eisengehalt ist sehr bedeutend. Das Eisen befindet sich an Stellen, wo von Leberzellen wenig oder garnichts mehr wahrzunehmen ist, aber immer innerhalb eines Acinus. Die verbreiterten interlobulären Bindegewebszüge enthalten entweder gar kein Eisen oder dieses nur in geringer Menge in Form sehr feiner Körnchen in die lymphoiden Zellen eingeschlossen. Die von Hirschberg beschriebenen im interlobulären Bindegewebe angehäuften Zellen, theils rundlich, theils länglich, mit unregelmässiger Gestaltung des Zelleibes, participiren am Eisengehalt nicht, d. h. soweit sie sich im interlobulären Bindegewebe befinden. Die Acini sehen wie ein ziemlich regelmässig gestaltetes Netzwerk aus, welches von dem intraacinösen Bindegewebe gebildet wird. Von Leberzellen selbst ist nichts wahrzunehmen; die Balken des Netzes enthalten nur körnige, kernlose Reste von Leberzellen und stellenweise zahlreiche Leukocyten, deren Kerne gut färbbar sind. Einzelne dieser Leukocyten geben ausgiebige Eisenreaction. Die grösste Eisenmenge befindet sich in den Balken des beschriebenen Netzwerkes und zwar in den kernlosen Resten von Leberzellen in Form von rundlichen oder länglichen Einschlüssen, die äusserst feinen Eisenkörnchen zusammengesetzt erscheinen. An vielen Stellen gewinnt man den Eindruck, dass die Einschlüsse rein lymphoide Elemente von streng abgegrenzter runder oder ovaler Gestalt sind. Andererseits sind auch Einschlüsse nachweisbar, denen eine regelmässige Form nicht zukommt. Es sind das eben gröbere und feinere zwei oder mehr nebeneinander sitzende amorphe eisenhaltige Körnchen. Bei der ersten und dritten der von Hirschberg classificirten Formen der Veränderungen lässt sich Eisen nur an einzelnen Stellen in sehr geringer Menge nachweisen. Dabei ist das Eisen an Leberzellen gebunden; die Reaction ist aber eine sehr schwache. In der Vena centralis sah ich in einem Präparat zwei Leukocyten, die eine schwache Eisenreaction gaben. Auch die Gefässwandungen einiger Venen zeigen eine schwache Reaction auf Fe.

2. Sophie Gern (in d. Dissert. v. Hirschberg, Fall III) 18 a. n., Dienstmädchen, früher nie krank gewesen, leidet seit 2 Jahren an Fluor albus. Den 2./III. Abends klagt Patientin über leichtes Frösteln, Müdigkeit, Schläfrigkeit und über mässige Schmerzen im Unterleibe und im Epigastrium. 3./III. Schmerzen über den ganzen Körper verbreitet, Erbrechen grüner galliger Massen. Kein Fieber. Dieser Zustand, mit Erbrechen verbunden, auch am 6./III., wo vorübergehende Bewusstlosigkeit eintritt. 6./III. wird Pat. in die Klinik aufgenommen. 7./III. Benommenheit des Sensoriums. Erscheinen des Icterus. 8./III. Icterus an Intensität zugenommen. Allmählich stellt sich ein bewusstloser Zustand ein. Bei der Palpation ist der untere Leber- und Magengegend auf Druck schmerzhaft. Mässige Temperaturerhöhung. Pat. wird tief komatös. Um 10 Uhr Abends im tiefen Koma exitus letalis.

Sectionsbefund. Hepatitis acuta parenchymatosa. Nephritis und Myocarditis acuta parenchymatosa. Gastroadenitis acuta parenchymatosa. Frischer Milztumor. Multiple Hämorrhagien. Lungenoedem.

Mikroskopischer Befund.

Leber. Die degenerativen Veränderungen des Lebergewebes sind nicht so hochgradig ausgeprägt wie beim ersten Falle. Die Acini scheinen etwa normale Grösse zu haben; die Leberzellen lassen sich von einander schwer abgrenzen. Das Protoplasma ist stark getrübt, sehr hell aussehend infolge von zahlreichen kleineren und grösseren runden Lücken, die von den durch Alkohol extrahirten Fetttröpfchen herrühren. In der Peripherie der Acini sind die Fettlücken am grössten. Das interlobuläre Bindegewebe ist verbreitert und durchsetzt von lymphoiden Zellen. Der Eisengehalt ist nicht so gross wie beim ersten Falle; am meisten enthalten die peripheren Partien der Acini, wo es theils in feineren und gröberen Körnchen, theils in Leukocyten abgelagert ist. Näheres, ob es in Leberzellen oder Capillaren resp. pericapillaren Lymphscheiden sich befindet, kann wegen der gleichmässigen Schwellung des Parenchyms nicht erkannt werden.

Milz. Kein Eisen nachweisbar.

Aus den mikroskopischen Befunden dieser zwei Fälle geht nicht zweifellos hervor, dass die acute gelbe Leberatrophie zu den blutzeretzenden Krankheiten gehört. Ihren klinischen Symptomen nach ist diese Krankheit der Phosphorvergiftung allerdings sehr ähnlich. Meine Untersuchungen, die sich freilich nur auf zwei Fälle beschränken, bestätigen dieses nicht. Vor Allem fällt auf, dass die Eisenmenge der Leber nur in denjenigen Partien sehr gross ist, wo die Leberzellen völlig zugrunde gegangen sind, während sie da abzunehmen scheint, wo die Veränderungen noch nicht so hochgradig sind. Doch auf Grundlage der wenigen Untersuchungen möchte ich ein abschliessendes Urtheil noch nicht aussprechen. Es wäre erwünscht, dass die Untersuchungen auf Eisen bei dieser Krankheit an allen Organen vorgenommen werden möchten. Frischere Präparate, als sie mir zur Verfügung standen, zuvor in Formalin, dann in Alkohol nachgehärtet, dürften Aufschlüsse über diese Frage geben, ob die rothen Blutkörperchen zugrunde gehen oder nicht. Dass sie wirklich zugrunde gehen, möchte ich nicht bezweifeln.

Ich verzichte darauf die aus meinen einzelnen Untersuchungen sich ergebenden Schlüsse noch einmal hier zusammenzustellen, da ich ja jedes einzelne Capitel mit einer Epikrise versehen habe. Alle Epikrisen zusammengenommen scheinen mir zu ergeben, dass die mikrochemische Untersuchung der Organe auf Siderose sowohl bei normalen als bei pathologischen Verhältnissen unsere bisherigen Kenntnisse über den Eisenstoffwechsel wesentlich gefördert hat und noch weiter fördern wird. Der bekannte Blutforscher Limbeck hat soeben einen zusammenfassenden Vortrag über die Blutuntersuchungen und die sich für den Arzt daraus ergebenden Schlüsse veröffentlicht. Er berührt darin zwar alles nur Denkbare aber nicht die Siderose der Leukocyten. Ich wage die Behauptung aufzustellen, dass auch die regelmässige Untersuchung des zu diagnostischen Zwecken entnommenen Blutes und Eiters auf Siderose der Leukocyten zu sehr interessanten und klinisch wichtigen Schlüssen führen könnte.

Literatur.

1. Afanassiew. Ueber die pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Nieren und in der Leber bei einigen mit Hämoglobinurie und Icterus verbundenen Vergiftungen. Virch. Arch. Bd. **98**, 1884, pag. 460.
2. D'Amore et Falcone. Modifications du sang et de l'urine et lésions anatomiques consécutives à l'empoisonnement chronique par le phosphore. Arch. de Pharmacodynamie I, 4, p. 247, 1894. Ref. in Schmidt's Jahrbücher Bd. **249**, p. 27, 1896.
3. Anselm, B. Ueber den Eisengehalt in der Milch. Würzburger Verhandl. Neue Folge **28**, 1894, p. 123.
4. Anselm, Rud. Ueber die Eisenausscheidung durch die Galle. Arb. d. pharmakol. Inst. zu Dorpat. Bd. **8**, 1892, p. 51.
5. Auscher, E., et Lapique, L. Accumulation d'hydrate ferrique dans l'organisme animal. Archives de Physiologie normale et pathologique **28**, 2, 1896, p. 390. Ref. in Schmidt's Jahrbücher Bd. **251**, Nr. 8, 1896, p. 105.
6. Badt. Kritische und klinische Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel bei der Phosphorvergiftung. Inaug.-Diss. Berlin 1891.
7. Baldassari, L. Ueber die Wirkung der Diphtherietoxine auf den Zellkern. Centralbl. f. Pathol. u. patholog. Anatomie **7**, 1896, p. 625.
8. Bauer, V. Beiträge zur Kenntniss des Tannins und einiger verwandter Substanzen. Eine pharmakologische Studie. Inaug.-Diss. Jurjew (Dorpat) 1896.
9. von Bemmelen, J. M. Eisengehalt der Leber in einem Falle von Leukaemie. Zeitschr. f. physiolog. Chem. Bd. **7**, 1882—1883, p. 497.
10. Biondi, Cesare. Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung von eisenhaltigem Pigment in den Organen infolge von Hämolyse. Beitr. zur pathol. Anat. u. zur allg. Pathol. von Ziegler. Bd. **18**, 1895, p. 174.
11. Bistrow. Uebergang des Eisens in die Milch bei Thieren und dessen quantitative Bestimmung. Virch. Arch. Bd. **45**, 1869, p. 98.
12. Bostroem, Eug. Arch. f. klin. Med. Bd. **32**, 1886, p. 209.
13. Buchner, H. Verhandlungen des XI. Congr. f. inn. Med. Leipzig 1892.
14. Budge, A. Neue Mittheilungen über die Lymphgefässe der Leber. Berichte d. Königl. Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften, math.-physikal. Classe, Sitz. vom 21. Juli 1875.
15. Bunge, G. Lehrb. der physiolog. u. patholog. Chemie. II. Aufl. Leipzig 1889, p. 99.
16. von Bunge, K. Zur Kenntniss der Hydrastis canadensis und ihrer Alkaloide. Arb. des pharmakol. Inst. Bd. **11—12**, 1895, p. 119.
17. Castellino. Il Morgagni Anno **37** Mai-Juni 1895. Cit. nach v. Limbeck, Grundr. einer klin. Pathol. des Blutes. II. Aufl. 1896, p. 96.

18. Ceni. Gli effetti della toccina difterica sugli elementi istologici del sistema nervoso. *Riforma med.* 1896, Nr. 29—31. Ref. im *Centralbl. f. inn. Med.* Nr. 36, 1896, p. 926.
19. van den Corput. Berlin. internat. Congress, pharmakolog. Sect. (Berlin 1891) p. 18. Cit. nach Kobert, *Intoxicationen*, Stuttgart 1893, p. 415.
20. Danilewsky, B. Ueber die blutbildende Eigenschaft der Milz und des Knochenmarkes. (Nach Versuchen von M. Selensky. *Pflüger's Arch.* Bd. 61, p. 264.
21. Disse, J. Ueber die Lymphbahnen der Säugethierleber. *Arch. f. mikrosk. Anat.* Bd. 36, 1890, p. 203—223.
22. Dunin, Th. Ueber anämische Zustände. *Volkman's Sammlung klin. Vorträge.* Neue Folge. Serie V, Nr. 135.
23. Ehlich, C. u. Lindenthal, O. Eigenthümlicher Blutbefund bei einem Fall von protrahirter Nitrobenzolvergiftung. *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 30, 1896, p. 23.
24. Engel u. Kiener. *Comptes rendues de l'Académie des sciences.* Tome 105, 1887, p. 465.
25. Filippi, Filippo de. Experimentaluntersuchungen über das Ferratin von Marfori-Schmiedeberg. *Beitr. zur pathol. Anat. u. zur allg. Pathol.* von Ziegler. Bd. 16, 1894, p. 462.
26. Forchheimer, F. Ueber den intestinalen Ursprung der Chlorose und deren Behandlung. *The Amer. Journ. of the med. sciences.* 1893, Nr. 255 und *Ther. Gaz.* November 1893.
27. Formanek u. Haskovec. Beiträge zur Lehre über die Schilddrüse. *Klin. Zeit- u. Streitfragen.* Bd. 9, Heft 3 u. 4.
28. Fraenkel u. Röhmnn. Phosphorvergiftung bei Hühnern. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 4, 1880, p. 439.
29. Graanboom. Quantitatifscheikundige Onderzoekingen van menshelijke Organen in enkele pathologische toestanden. *Dissert.-inaug.* Amsterdam 1881. Cit. nach Vay, *Zeitschr. f. physiolog. Chem.* Bd. 20, 1895, p. 377.
30. Grawitz, Ernst. *Klinische Pathologie des Blutes.* Berlin 1896, p. 200.
31. Grigorjeff, A. Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der chronischen Mutterkornvergiftung bei Thieren. *Beitr. z. pathol. Anat. u. zur allg. Pathol.* von E. Ziegler. Bd. 18, 1895, p. 1.
32. Hammarsten. *Lehrb. der physiolog. Chem.* III. Aufl. 1895, p. 215.
33. von Hippel, E. Ueber Siderosis und die Beziehungen zwischen siderotischer und haematogener Pigmentirung. *Ber. über d. 23. Vers. der ophthalmolog. Gesellschaft zu Heidelberg* 1893. Stuttgart 1893, p. 30.
34. Hirschberg, W. Drei Fälle von acuter gelber Leberatrophy. *Inaug.-Diss.* Dorpat 1886.
35. Hunter, W. The action of Toluylendiamin: a contribution to the pathology of jaundice. *Journ. of pathol. and bacteriol.* 1895, p. 259. Ref. im *Centralbl. f. inn. Med.* 1896, Nr. 7, p. 189.
36. Jacob. *Histologische und experimentelle Untersuchungen über Siderosis.* (Aus dem patholog. Inst. von Prof. Ziegler in Freiburg.) *Inaug.-Diss.* 1896.
37. von Jaksch. Beitrag zur Kenntniss der acuten Phosphorvergiftung bei Menschen. *Deutsche med. Wochenschr.* 1893, p. 10.
38. Jores. *Centralbl. f. allg. Pathologie und pathol. Anatomie*, 1896, 4.
39. Kobert, Rud. *Lehrbuch der Intoxicationen.* Stuttgart 1893, p. 418.
40. Koppel, Heinr. *Litterarische Zusammenstellung der von 1880—1890 in der Weltlitteratur beschriebenen Fälle von Vergiftungen von Menschen durch Blutgifte.* *Inaug.-Diss.* Dorpat 1891.

41. Kretz, R. Hämösiderin-Pigmentirung der Leber und Lebercirrhose. *Beitr. zur klin. Med. u. Chirurgie herausg. vom Redactions-Comité der „Wiener klin. Wochenschr.“* Wien 1896, Heft 15.
42. Krüger, Fr. Ueber den Eisengehalt der Leber- und Milzzellen in verschiedenen Lebensaltern. *Zeitschr. f. Biolog.* Bd. 27, 1891.
43. Kunkel. Ueber das Vorkommen von Eisen nach Blutextravasation. *Zeitschr. f. physiolog. Chem.* Bd. 5, 1881, p. 40.
44. Laache. Die Anämie. *Christiania* 1883. Cit. nach *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* Bd. 54, 1895, p. 248.
45. Latschenberger, J. Die Bildung des Gallenfarbstoffes aus dem Blutfarbstoff. *Wien. Monatshefte f. Chemie.* Bd. 9, 1888, p. 52.
46. Derselbe. Das physiologische Schicksal der Blutkörperchen des Hämoglobinblutes. Aus den Sitzungsberichten der kaiserl. Academie der Wissenschaften in Wien. *Math.-naturw. Classe.* Bd. 105, Abth. III, Mai 1896.
47. von Limbeck, Rud. *Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes.* II. Aufl. 1896.
48. Derselbe. Die Ergebnisse der Blutuntersuchung am Krankenbette. *Wien. klin. Rundsch.* 1896, Nr. 48, p. 824.
49. Lipski, A. Ueber die Ablagerung und Ausscheidung des Eisens aus dem thierischen Organismus. *Arb. des pharmakolog. Inst. zu Dorpat.* Bd. 9, 1893, p. 62.
50. Lipski, S. Mikroskopische Untersuchungen über die physiologische und pathologische Eisenablagerung im menschlichen und thierischen Organismus. *Inaug.-Diss.* Jurjew, 1896.
51. Maffeucci, A. Ueber die Wirkung der reinen sterilen Culturen des Tuberkelbacillus. *Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anatomie.* 1890, Nr. 26.
52. Maragliano. *Verhandlungen des XI. Congr. f. inn. Medicin.* Leipzig 1892; *Berlin. klin. Wochenschr.* 1892, Nr. 31; vgl. auch Castellino, *Gaz. degli osp.* 1891, p. 22, u. Daremberg, *Compt. rend. de soc. de biol.* T. 43, p. 719. Cit. nach v. Limbeck, *Grundriss einer klin. Pathol. des Blutes.* II. Aufl. 1896, p. 96—97.
53. Meyer, C. Ueber den Eisengehalt der Leberzellen des Rinderfoetus, Kalbes und erwachsenen Rindes. *Inaug.-Diss.* Dorpat 1890.
54. Minkowski und Naunyn. Ueber den Icterus durch Polycholie und die Vorgänge in der Leber bei demselben. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 21, 1896, p. 1.
55. Mohrberg, C. Ueber Cephalanthin. *Arb. d. pharmakolog. Inst. zu Dorpat.* Bd. 8, 1892, p. 20.
56. Moroni, A. Siderosis hepatica. *Archivi per le scienze mediche.* Vol. 17, 1894, Nr. 16. Referirt von Colasanti in *Maly's Jahresber. über d. Fortschr. der Thierchem.* über das Jahr 1894. Bd. 24, p. 375.
57. Mott, Fr. W. Observations upon pathology of pernicious anaemia, based upon a study of the cases. *Practitioner T.* 45, 1890, p. 81; refer. in *Schmidt's Jahrb. d. ges. Med.* Bd. 229, 1891, p. 284.
58. Nasse, H. Die eisenreichen Ablagerungen im thierischen Körper. *Festschrift zur Erinnerung an Wilhelm Roser.* Marburg 1889.
59. Nenecki. a) Ueber das Parahämoglobin. *Arch. für experim. Path. u. Pharmakol.* Bd. 20, 1886, p. 332. b) Zur Kenntniss des Hämatoporphyrins und des Bilirubins. *Monatshefte f. Chemie.* Bd. 10, 1889, p. 568.
60. Nenecki u. Sieber. Die Darstellung und Zusammensetzung der Häminkrystalle und des Hämatins. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.* Bd. 18, 1884, p. 401; *Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch.* Bd. 17, 1884, p. 2267; *Ibid.* Bd. 18, 1885, p. 392.

61. Dieselben. Ueber das Hämatoporphyrin. Monatshefte f. Chem. Bd. **9**, 1888, p. 115; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **24**, 1888, p. 430.
92. Neumann, B. Die Grenzen der Empfindlichkeit verschiedener Reactionen auf Metalle. Chemiker Zeitung 1896, Nr. 79, p. 763.
63. Neumann, E. Beiträge zur Kenntniss der patholog. Pigmente. Virch. Arch. Bd. **111**, 1888, p. 25.
64. Oidtmann. Die anorganischen Bestandtheile der Leber und Milz etc. Gekrönte Preisschrift, Lünich 1858. Citirt nach Zeitschr. f. physiolog. Chem. Bd. **20**, 1892, p. 377.
65. Orth, J. Ueber die Verwendung des Formaldehyds im pathologischen Institute in Göttingen. Berlin. klin. Wochenschr. 1896, Nr. 13, p. 273.
66. Panski, A. Experim. Unters. über den Pigmentgehalt der Stauungsmilz. Inaug.-Diss. Dorpat 1890.
67. Péé. Inaug.-Diss. Berlin 1890. Cit. nach v. Limbeck, Grundr. einer klin. Pathol. des Blutes. II. Aufl. 1896, p. 259.
68. Peters, G. a) Ueber Siderosis. Inaug.-Diss. Kiel 1881. b) Beobachtungen über Eisenablagerung in den Organen bei verschiedenen Krankheiten. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. **32**, 1883, p. 182.
69. Pick, G. Prager med. Wochenschr. 1890. Cit. nach v. Limbeck. Grundr. einer klin. Pathol. des Blutes. II. Aufl. Jena 1896, p. 259.
70. Plenge, H. Münchener med. Wochenschr. 1896, Nr. 4.
71. Quincke, H. a) Ueber perniciöse Anämie. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge Nr. 100, 1876. b) Weitere Beobachtungen über perniciöse Anämie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. **20**, 1877, p. 1. c) Ueber Siderosis. Eisenablagerung in einzelnen Organen des Thierkörpers. Festschr. z. Andenken an Al. v. Haller, Bern 1877. d) Zur Pathologie des Blutes. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. **25**, 1880, p. 567 u. Bd. **27**, 1880, p. 194. e) Zur Physiologie u. Pathologie des Blutes. Ibid. Bd. **33**, 1883, p. 22. f) Ueber directe Fe-Reaction in thierischen Geweben. Mit 2 Taf. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **37**, 1896, p. 183.
72. Rosenstein. Ein Fall von perniciöser Anämie, Berl. klin. Wochenschr. 1877, p. 113.
73. Samojloff, A. Beiträge zur Kenntniss des Verhaltens des Eisens im thierischen Organismus. Arb. des pharmakolog. Inst. zu Dorpat, Bd. **9**, 1893, p. 1.
74. Schild, W. Sechs Fälle von Nitronbenzolvergiftung. Berl. klin. Wochenschr. **30**, 9, 1895. Ref. in Schmidt's Jahrbücher Bd. **249**, 1896, p. 134.
75. Schmelzer, W. Studie über den pathologisch-anatomischen Befund bei der Wismutvergiftung. Ein Beitrag zur Lehre von den Metallintoxicationen. Inaug.-Diss. Jurjew 1896.
76. Schneider, R. Die neuesten Beobachtungen über natürl. Eisenresorption in thierischen Zellkernen u. einige charakt. Fälle d. Eisenverwerthung im Körper von Gephyreen. Separatabdr. aus d. Mitth. aus d. zool. Stat. zu Neapel. Bd. **12**, Heft 1.
77. Selmi, Fr. Arch. d. Pharm. Bd. **217**, 1880, Heft 4. Cit. nach Kobert, Intoxicationen, Stuttgart. 1893, p. 415.
78. Stadelmann, E. a) Das Toluylendiamin und seine Wirkung auf den Thierkörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. **14**, 1882, p. 253. b) Zur Kenntniss der Gallenfarbstoffbildung. Ibid. Bd. **15**, 1882, p. 337. c) Die Arsenwasserstoffvergiftung. Ibid. Bd. **16**, 1883, pag. 118 u. 221. d) Ueber den Icterus bei den acuten Phosphorvergiftungen. Ibid. Bd. **24**, 1888, p. 270. e) Der Icterus und seine verschiedenen Formen. Stuttgart 1891.

79. Stahel, H. Der Eisengehalt in Leber und Milz nach verschiedenen Krankheiten. Virch. Arch. Bd. **85**, 1891, p. 26.
80. Stender, E. Mikroskopische Untersuchungen über die Vertheilung des in grossen Dosen eingespritzten Eisens im Organismus. Arb. d. pharmakolog. Inst. zu Dorpat. Bd. **7**, 1891, p. 100.
81. Stengel, A. Die Behandlung der perniciösen Anämie. Ther. Gaz., 15. Mai 1896. Ref. in Therap. Wochenschr. 1896, Nr. 26, p. 615.
82. Stühlen, A. Ueber den Eisengehalt verschiedener Organe bei anämischen Zuständen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. **54**, 1895, p. 248.
83. Tappeiner, A. Bericht über einige im August und September des Jahres 1894 in München vorgekommene Schwammvergiftungen. Münch. med. Wochenschr., 1895, Nr. 7, p. 133, und Nr. 8, p. 176.
84. Taussig, Ueber Blutbefunde bei acuter Phosphorvergiftung. Arch. f. experim. Patholog. u. Pharmakolog. Bd. **30**, p. 161.
85. Ueber den Ferratin- und Eisengehalt der Leber. Zeitschrift f. physiolog. Chem. Bd. **20**, 1895, p. 377.
86. Virchow. Die pathologischen Pigmente. Virch. Arch. Bd. **1**, 1847, p. 379.
87. Welcker, A. Ueber die phagoeytäre Rolle der Riesenzellen bei Tuberculose. Beiträge z. pathol. Anatomie und zur allg. Pathologie von E. Ziegler. Bd. **18**, 1895, p. 534.
88. Werhovskiy, B. Untersuchungen über die Wirkung erhöhter Eigenwärme auf den Organismus. Beiträge zur path. Anat. u. zur allg. Pathol. von E. Ziegler. Bd. **18**, 1895, p. 72.
89. Derselbe. Beiträge zur pathologischen Anatomie der Abrinvergiftung. Ibid. Bd. **18**, 1895, p. 115.
90. Wicklein, E. a) Experimenteller Beitrag zur Lehre vom Milzpigment, Inaug.-Diss. Dorpat. 1889. b) Untersuchungen über den Pigmentgehalt der Milz bei verschiedenen physiologischen und pathologischen Zuständen. Virch. Arch. Bd. **127**, 1891, p. 1.
91. Zaleski, St. a) Eisengehalt der Leber. Zeitsch. f. physiol. Chem. Bd. **10**, 1886, p. 494. b) Das Eisen der Organe bei Morbus maculosus Werlhoffi. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **23**, 1887, p. 77.

Thesen.

1. Die von G a u l e angenommene Resorption von anorganischen Eisensalzen, beziehungsweise des Eisenchlorids auf dem Wege einer Umsetzung derselben im Magen in eine Kohlenhydrat-eisenverbindung ist durch nichts bewiesen.
2. Der Phosphor ist aus dem Arzneischatz zu streichen.
3. Die mikrochemische Untersuchung der Brustdrüsen in verschiedenen Lebensaltern dürfte für die Erklärung der Chlorose Aufschlüsse geben können.
4. Einige der als Arzneimittel gewöhnlichsten Alkaloide erleiden im Organismus eigenartige chemische Umwandlungen, deren Studium viel genauer als bisher getrieben werden müsste, da sich dabei nicht nur für den gerichtlichen Chemiker, sondern auch für den praktischen Arzt wichtige Resultate ergeben werden.
5. Die Benutzung des S c o p o l a m i n s bei Erregungszuständen der Hirnrinde wird von den Praktikern noch viel zu wenig benutzt.
6. Bei geeignetem Härtungsmittel dürften sich diejenigen Zeretzungsproducte des Hämoglobins, welche über der Eisenstufe stehen, in den Organen stets nachweisen lassen.