

fibröse Bildungen sind. Aber mit einiger Uebung wird man sie leicht von den Miliartuberkeln trennen, die an denselben Stellen in ausgezeichneter Weise vorkommen, und die unzweifelhaft den eigentlichen Gegenstand der Sorgen der Granulisten bilden. Darüber kann gar kein Zweifel bestehen, dass Empis gerade die Miliartuberkel im Sinne hat und nicht etwa blosse knotige Indurationen fibröser Art. Seine Granulie ist ein Irrthum, ein begreiflicher freilich, aber ein beklagenswerther. Denn es hätte der ärztlichen Welt erspart bleiben können, einen Krankheitsnamen vor sich auftauchen zu sehen, der nichts weiter bedeutet, als dass er in der Geschichte der medicinischen Literatur als ein Zeichen blinder Consequenzmacherei genannt werden wird. Eine Richtung, welche fruchtbare Studien anregen will, mag die Frage von der Beziehung der Skrofulose und Tuberkulose, die durch Bayle so leichtsinnig in den Hintergrund gedrängt ist, in geordneter Weise wieder in Angriff nehmen. Sie möge die „Tuberkelkörperchen“ in Käsekörperchen verwandeln, sie mitsammt der Verkäsung, durch welche sie entstehen, in den Hintergrund schieben, und sich mit den Initialstadien des Prozesses in seiner aufsteigenden Entwicklung beschäftigen. Denn nur da ist für tief eindringende pathogenetische Untersuchungen Raum und Platz vorhanden.

---

### III.

## Ueber die Fettmetamorphose der Organe nach innerlichem Gebrauch von Arsenik, Antimon und Phosphor-Präparaten.

Von Dr. Saikowsky aus Moskau.

**E**s ist eine längst bekannte Erfahrung, dass viele Stoffe (besonders die sogenannten scharfen, ätzenden metallischen Gifte), dem Körper einverleibt, die Wände des Darmkanals sehr stark angreifen, indem sie eine mehr oder weniger bedeutende Entzündung der Gewebe hervorrufen. Es kommt sehr oft vor, dass man

die verschiedenen Stadien der Entwicklung und des Verschwindens des Prozesses an einem und demselben Individuum zu verfolgen im Stande ist. Erscheinungen, die man im Darmkanal findet, können wir mit einiger Aufmerksamkeit auch im Innern verschiedener Organe des vergifteten Individuums beobachten, so z. B. nach den acuten Phosphorvergiftungen und nach Vergiftungen mit anderen Substanzen, wovon wir später reden werden. Die Identität der in den Organen gefundenen Erscheinungen mit den oben erwähnten Prozessen in den Darmkanalwänden wird uns eine mehr oder weniger plausible Erklärung der gefundenen Erscheinungen und pathologischen Veränderungen liefern.

Herr Professor Virchow hat gefunden, dass bei Phosphorvergiftungen wohl ausnahmslos eine sehr erhebliche Veränderung der Magenschleimhaut stattfindet. Letztere ist ein wenig verdickt, von trüber, undurchsichtiger, bald mehr weisslicher, bald grau-gelber Beschaffenheit. Die trübe Schwellung beschränkt sich auf die Drüsen, deren Zellen zuerst mit einer feinkörnigen Masse erfüllt sind, dann Fetttropfchen enthalten und schliesslich zu einem Detritus zerfallen. Virchow bezeichnet diese Veränderung daher als Gastritis glandularis oder Gastradenitis. „Die von mir gemeinte Veränderung,“ sagt er (Archiv Bd. XXXI. S. 400), „hat die vollständigste Aehnlichkeit mit dem Zustande der Nieren, den ich als trübe Schwellung bezeichne und als Ausdruck der parenchymatösen Nephritis betrachte und der gerade bei Phosphorvergiftungen regelmässig coexistirt.“

Dieselben Erscheinungen der parenchymatösen Entzündung mit allen ihren Ausgängen werden auch in verschiedenen sehr wichtigen inneren Organen beobachtet und je empfindlicher ein Organ für einen gewissen Reiz ist (was von verschiedenen anatomischen und physiologischen Ursachen abhängt), desto stärker und ausgezeichneter wird der pathologische Befund: die Existenz eines gewissen Irritamentum im Körper, das in Berührung mit verschiedenen Organen desselben kommt, wird die oben besprochenen Erscheinungen hervorrufen. Wenn wir z. B. die ganze Folge der pathologischen Erscheinungen, die man bei acuter Phosphorvergiftung beobachtet, studiren, so finden wir eine gewisse Ueberein-

stimmung in den beobachteten Erscheinungen mit den Fällen von parenchymatösen Erkrankungen durch die Resorption verschiedener anderer Irritantia ins Blut. Bei Phosphorvergiftung, wie in einem sehr acut verlaufenden Prozess, wird hauptsächlich eine parenchymatöse Entzündung der Organe hervorgerufen, indem wir von Anfang an eine intensive Hyperämie der Bauchorgane, des Darms, der Leber und Nieren beobachten; die letzteren sind ihrem Volum und ihrem Gewicht nach viel grösser als normal. Die mikroskopische Untersuchung bestätigt allerseits den anatomischen Befund: unter dem Mikroskop sieht man sehr deutlich, dass jede einzelne Zelle grösser, trüber ist, mit einer feinkörnigen Masse erfüllt, die bei durchfallendem Lichte gelblichgrau, bei auffallendem weisslich aussieht. Später treten Fettkörnchen auf, die Zellen werden weich, manchmal zerfallen sie und es findet sich dann nur fettiger Detritus vor. Essigsäure klärt nicht das Bild, sondern lässt eher die Zellen in ihrer veränderten Beschaffenheit hervortreten.

Dieser Gang der Erkrankung wird am besten auf die Weise beobachtet, dass man vier möglichst gleiche Kaninchen in einen Kasten einsperrt, zu derselben Zeit und mit derselben Dosis des Mittels vergiftet und nach Verlauf einiger Stunden die Thiere tödtet. Wir haben zwei Reihen solcher Versuche angestellt und theilen sie hier mit.

Es wurden vier Kaninchen von beinahe gleichem Gewicht (2,155 — 2,210 Grm.) genommen. Drei von ihnen wurden mit gelbem Phosphor (0,04 Grm.), in Gelatinkapseln gegeben, gleichzeitig vergiftet. Das eine wurde nach 12 Stunden getödtet. Die Autopsie zeigte eine bedeutende Hyperämie der Bauchorgane, das Gewicht der Leber betrug 51 Grm., die Leberzellen enthielten sehr wenig sparsames Fett; Herz und Nieren normal. Das zweite wurde nach 18 Stunden geopfert: Gewicht der Leber 55 Grm., sehr blutreich, die Leberzellen angeschwollen, grösser, trüber, stellenweise stark körnig, enthielten aber kein Fett; die Nieren sind auch ziemlich bedeutend angeschwollen. Das dritte Kaninchen ist von selbst nach 26 Stunden gestorben. Die Autopsie wurde gleichzeitig ausgeführt. Es wurde eine starke Hyperämie der Bauchorgane constatirt. Die Leber wog 58 Grm., war stark angeschwollen, sehr

fettreich, das Epithel der Nierenkanälchen ist angeschwollen gefunden, enthielt auch Fett. Zu derselben Zeit wurde das vierte nicht vergiftete Kaninchen durch einen Stich in die Medulla oblongata getödtet. In der Bauchhöhle war keine Röthe zu bemerken, die Leber war verhältnissmässig klein, sie wog 39 Grm., Nieren und Herz boten nichts besonderes dar. Ein ganz ähnlicher Versuch wurde noch einmal mit 4 Kaninchen angestellt und lieferte dieselben Resultate.

Es handelt sich hier also um eine wichtige Erkrankung der Gewebe, und zwar, so weit sich bis jetzt ersehen lässt, um eine irritative oder entzündliche.

Die Erscheinungen, die man bei Phosphorvergiftung beobachtete, weckten selbstverständlich eine andere Frage: ob die anderen chemischen Verbindungen der verwandten Elemente, die zu derselben chemischen Gruppe gehören, des Arsens und des Antimons, dieselben pathologischen Veränderungen in den obengenannten Organen hervorzurufen im Stande seien. Unsere Vermuthung wurde allseitig bestätigt.

Dieselben pathologischen Veränderungen, die der Phosphor im Organismus hervorruft, werden auch durch Arsen und Stibium hervorgebracht. Bei innerlichem Gebrauche derselben sieht man ausgebreitete Affectionen in der Leber, den Nieren, in den Muskeln des Herzens und des Diaphragma. Wir haben 46 Versuche an Kaninchen angestellt und haben stets gleichlautende Resultate gefunden.

Das Arsen wurde in Form von arseniger und Arsensäure eingegeben. Die Wirkung dieser letzteren auf den Organismus ist nicht so heftig als die der ersteren. Kaninchen, die zu 0,02 Grm. pulverisirter arseniger Säure (in einem Stückchen Brod) 2 — 3 Tage lang erhielten, starben beim Gebrauche dieser Dosen am 3. oder 4. Tage; während Kaninchen, denen täglich 0,02 Arsensäure eingegeben wurde, erst am 6. oder 8. Tage starben, nachdem also in deren Organismus 0,06 bis 0,08 Grm. dieser Substanz eingeführt worden sind.

Die pathologischen Veränderungen, welche in Kaninchen nach Gebrauch besagter Substanzen gefunden wurden, waren folgender Art:

Nach Vergiftungen mit kleinen Dosen (0,002 — 0,006 arseniger Säure, und 0,005—0,01 Arsensäure), bei welchen die zu untersuchenden Thiere 3—6 Tage am Leben blieben, wurde stets eine in ihrem Volum sehr vergrösserte Leber gefunden. Letztere stellte sich als eine stark fettige dar, das Fett war jedoch nicht in diffuser Form abgelagert; in jedem Acinus war eine dreifache Schicht zu bemerken, nämlich: eine äussere blass röthliche, eine mittlere, matt gelbe, und eine innere, verhältnissmässig unbedeutende, als ein röthlicher Punkt sich darstellende. Die feinere Untersuchung ergab, dass die äussere Schicht peripherischen, fast normalen Zellen entsprach; in der Mitte eines jeden Acinus waren die Zellen von grösseren und kleineren Fetttröpfchen angefüllt und vergrössert. Die Nieren waren auch stark vergrössert, die Harnkanälchen mit Fetttröpfchen im vollen Sinne des Wortes vollgepfropft. Da, wo das die Harnkanälchen auskleidende Epithel noch vorhanden war, fand man es ebenfalls vergrössert und mit Fetttröpfchen angefüllt; an manchen Stellen wo das Epithel gänzlich herausgefallen war, konnte man nur Maschen bemerken, in denen jedoch die Masse des Bindegewebes nicht vergrössert war. Die Herzmuskeln enthielten ebenfalls häufig Fett, ebenso die Muskeln des Diaphragma. Das Epithel, welches die Drüsen der Magenschleimhaut auskleidet, war oftmals vergrössert, und enthielt nicht selten grössere Mengen Fett. Ueberhaupt ist zu bemerken, dass nach Gebrauch von Arsensäure besagte Erscheinungen viel deutlicher zu Tage kommen. Zum Zwecke der Controle wurde ein vergiftetes und ein gesundes Kaninchen in einen Kasten gesperrt; beide wurden zu gleicher Zeit secirt. Beispielsweise mögen hier einige Ziffern folgen:

Gesundes Kaninchen:		Vergiftetes Kaninchen (Arsensäure):	
1. Gew. d. Körpers =	3220 Grm.	1. Gew. d. Thieres =	3123 Grm.
- d. Leber =	45 -	- d. Leber =	67 -
2. - d. Körpers =	4273 -	2. - d. Körpers =	3255 -
- d. Leber =	49 -	- d. Leber =	76 -
3. - d. Körpers =	3350 -	3. - d. Thieres =	4250 -
- d. Leber =	41 -	- d. Leber =	91 -

In der normalen Leber belief sich die Quantität des Fettes unter genannten Bedingungen bei No. 1. auf 6 pCt., bei No. 2.

6 $\frac{3}{4}$  pCt., No. 3. 5 pCt., und in der vergifteten auf 8 pCt., 12 $\frac{1}{2}$  pCt., 11 pCt. Es ist noch hinzuzufügen, dass diese grossen Prozentgehaltziffern sich auf das Gewicht roher Lebern beziehen. Die Quantität des Fettes, die in derartigen Lebern vorhanden war, bestimmten wir auf folgende Weise: die fein zertheilte und über einem Wasserbade getrocknete Leber wird pulverisirt, mit Aether extrahirt, dann 24 Stunden lang stehen gelassen, filtrirt, der Rest mit Alkohol gekocht, wieder filtrirt, abgedampft und mit Aether extrahirt, wonach man das letzte Extract dem ersten hinzufügt.

Ich muss hier ebenfalls bemerken, dass die Fettquantität, die man aus den Lebern von mit Arsen vergifteten Kaninchen erhielt, viel bedeutender war, als in Fällen von Vergiftung mit Phosphor. So bekamen wir aus der Leber eines mit Phosphor vergifteten Kaninchens, welche 71 Grm. wog, — 7 $\frac{1}{2}$  pCt., in einem anderen Falle, aus einer 69 Grm. schweren Leber — 9 $\frac{1}{2}$  pCt. Fett. Bei Vergiftungen mit grossen Dosen (0,1—0,2 arseniger Säure) starben Kaninchen sehr bald, im Verlaufe von 20—28 Stunden. Die Leber enthielt in diesen Fällen ebenfalls Fett, jedoch stellte sich letzteres als diffus abgelagert dar, es war dabei das charakteristische Bild nicht zu finden, welches wir bei der mehr chronischen Vergiftung beschreiben.

Bei Fütterung der Thiere mit Acid. stibicum (zu  $\frac{1}{2}$  — 1 Grm. pro die) fanden wir nach Verlauf von 14—19 Tagen in der Leber charakteristische den oben beschriebenen ähnliche Fettablagerungen, wobei aber das Gewicht der Leber in einem schwächeren Maasse zugenommen hatte und Nieren nebst Herz selten afficirt wurden. Bei Anwendung aber leicht löslicher Präparate des Stibiums, z. B. des dreifachgechlorten Antimons (0,05 — 0,1 Grm. pro die, 4—5 Tage lang) ist die Intensität der Fettmetamorphose viel bedeutender: die vergrösserte Leber nimmt eine gelbliche Farbe an und zeigt vollkommen dasselbe Bild und in derselben Intensität, wie man es nach Gebrauch von arsenigen Präparaten sieht, mit dem Unterschiede, dass im ersten Falle die Affection mehr diffus und gleichmässiger verbreitet ist.

Dabei ist zu bemerken, dass das aus den Lebern vergifteter Thiere gewonnene Fett beinahe vollkommen pigmentlos war (haupt-

sächlich bei Vergiftung mit Arsensäure), während das normale Fett eine starke Färbung zeigt. Ausser diesen Veränderungen bemerkten wir, nach Gebrauch der Arsenik- und Stibiumpräparate, in der Leber beständig eine Verminderung des Glycogens, öfters eine totale Abwesenheit desselben, in derartigen Extracten war der Zucker ebenfalls nicht aufzufinden. Wir verfahren dabei folgendermaassen: das vergiftete Kaninchen wird durch einen Stich in's verlängerte Mark getödtet, darauf die Leber möglichst rasch herausgenommen, zerkleinert und in siedendes Wasser gebracht; nach 10 Minuten langem Kochen werden die Leberstücke herausgenommen, zu einem Brei zerrieben, darauf Essigsäure bis zur merklich sauern Reaction hinzugefügt und wieder während  $\frac{3}{4}$  Stunden gekocht; filtrirt, zum Filtrate  $\frac{3}{4}$  Theile (dem Volum nach) 90 pCt. Alkohol hinzugefügt, 24 Stunden lang stehen gelassen, darauf filtrirt und das Filtrat bis zur Syrupdicke im Wasserbade eingedampft, mit Sand verrieben, auf's Neue mit Alkohol extrahirt, und das Extract so lange in Ruhe gelassen, bis sich ein vollkommener Niederschlag bildet, der abgossen wird und nach Hinzufügen einer alkoholischen Kalilösung 24 Stunden stehen bleibt; das sich danach bildende Sediment wird in Wasser aufgelöst und der Zuckerprobe unterworfen. Der auf dem Filter gebliebene Niederschlag wird seinerseits in siedendem Wasser gelöst und auf Glycogen untersucht. — Es ist bemerkenswerth, dass der Ablagerung von Fett sehr oft ein Verschwinden des Glycogens vorausgeht; letzteres wird bei chronisch vergifteten Thieren selbst in den Fällen nicht gefunden, wo die Fettablagerung sistirt, wie wir das unten sehen werden.

Bei Phosphorvergiftungen stellten sich die Erscheinungen etwas anders dar: bei jungen mit Phosphor vergifteten Kaninchen (0,02 bis 0,03 Grm.) verschwand das Glycogen nach 1—1½ Tagen vollständig; bei älteren Kaninchen, die in Folge der Vergiftung starben, war solches nicht zu bemerken; das Glycogen war in diesen Fällen stets vorhanden, obwohl in einem viel geringeren Maasse als normal.

Der weitere Verlauf der pathologischen Veränderungen in den mit Arsenpräparaten vergifteten Thieren (chronische Vergiftung),

in welchem die Kaninchen die bedeutenden Dosen der ersten Tage oder die kleineren (0,05—0,08 Grm. Arsensäure), die ihnen mehrere Tage lang (0,01—0,03 Grm.) gereicht werden, vertrugen, bestätigte allerseits die oben ausgesprochene Meinung; so war die Leber solcher Thiere ihrem Volum und ihrem Gewicht nach viel geringer als es im Accestadium der Vergiftung gewöhnlich der Fall ist, so z. B. betrug das Gewicht der Leber eines grossen Kaninchens, die anfangs 4,275 Grm. wog nach 18tägiger Vergiftung (im Ganzen 0,15 Grm.  $\text{As}_2\text{O}_5$ ) 38 Grm.; eines anderen von 3,450 Grm. Gewicht nach 16 Tagen (im Ganzen 0,12 Grm.  $\text{As}_2\text{O}_5$ ) 40 Grm. u. s. w.

Das Mikroskop zeigte sehr deutlich die langen Reihen der schmalen atrophischen Leberzellen, die ihr früheres Volum bedeutend eingebüsst hatten; die Räume zwischen den Zellenreihen waren sehr deutlich; ob das eine Folge der verschwundenen Leberzellenreihen sei — das können wir nicht mit Bestimmtheit aussprechen; die Zellen waren äusserst zart, blass, atrophisch, vollkommen fettlos, nur bemerkte man hie und da an den Stellen, die der intensivsten Verfettung entsprachen, eine bedeutende gelblichbraune Pigmentablagerung, die ziemlich unregelmässig durch das ganze Parenchym der Leber zerstreut war. Auch in diesen Fällen findet sich kein Glycogen in der Leber, von Zucker jedoch trifft man geringe Spuren. Unter 6 chronisch verlaufenen Fällen nach Arsenvergiftung sind uns zwei solche vorgekommen, wo zahlreiche Narben auf der Oberfläche der Leber vorhanden waren: diesen Stellen entsprechend zeigte die mikroskopische Untersuchung lauter Bindegewebe: beide Fälle gehörten aber noch jungen Thieren an. Die Nieren zeigen in den Fällen von chronischer Vergiftung dieselben Erscheinungen wie die Leber selbst.

Es handelt sich also in allen besprochenen Fällen der Fettmetamorphose der Organbestandtheile, so weit sich bis jetzt übersehen lässt, um ein Stadium eines wichtigen entzündlichen parenchymatösen Prozesses, der durch das Dasein eines heftigen Irritamentum im Körper hervorgerufen wird.

Schliesslich halten wir es für unsere Pflicht, unseren innigsten Dank dem Herrn Prof. Virchow, dessen geneigter Aufmerksamkeit wir uns zu erfreuen hatten, abzustatten.