

Schamlippe herabgetretenem Hoden. Auf der zweiten Abbildung sind die grossen Labien auseinandergezogen, und man sieht die Glans penis mit ihrem Präputium, darunter die durch eine eingeführte Sonde markirte Urthralöffnung und den Scheideneingang.

Herrn Dr. Meinert spreche ich für die gütige Ueberlassung des Falles und freundliche Unterstützung meinen aufrichtigsten Dank aus.

VIII.

Zur Pathologie der Zuckerharnruhr (Diabetes mellitus) und zur Eisenfrage.

Von Dr. Stanislaus Zaleski,

Assistenten am pharmakologischen Institut der Universität zu Dorpat.

Mit der Untersuchung von Organen verschiedener Thiere auf Eisen beschäftigt und die darauf bezügliche Literatur durchstudirend, wurde ich auf einen von Quincke ¹⁾ angeführten Fall von Zuckerharnruhr aufmerksam, wo die Quantität des Eisens in der Leber — meines Wissens nach — die grösste von allen bisher in den Organen gefundenen ist (3,607 pCt. der Trockensubstanz, oder 26,96 g in der Gesamtleber!). Eine Ausnahme bildet vielleicht nur die Milz alter Pferde, in welcher die Eisenquantität noch grösser ist, wie es Nasse ²⁾ nachgewiesen und auch meine Untersuchungen von blutfreier Pferdemiiz ³⁾ bestätigt haben.

Wenn die von Quincke mitgetheilten und einzeln in ihrer Art in der Literatur dastehenden Daten als ein allgemeines Ge-

¹⁾ H. Quincke, Ueber Siderosis, Eisenablagerung in einzelnen Organen des Thierkörpers. Festschr. zum And. v. Al. v. Haller. Bern 1877.

²⁾ Nasse, Ueber den Eisengehalt der Milz. Sitzb. d. Ges. z. Bef. d. ges. Naturw. zu Marburg. No. 2. 1873.

³⁾ Die durchschnittliche Eisenquantität, die ich für eine Pferdemiiz mit ausgespülten Gefässen erhalten habe, beträgt 1,0374 pCt. Fe der Trockensubstanz. Ann. d. Verf.

setz bei Zuckerharnruhr gelten sollten, so müsste man daraufhin — zweifelsohne — ganz neue Ansichten über das Wesen dieser räthselhaften Krankheit gründen. Denn — fragen wir vor allem — von wo kommt in einem einzelnen Organ, wie die Leber, zumal bei der Zuckerharnruhr eine so eminente Eisenquantität vor, wenn sogar in einer Krankheit, wie Anaemia perniciosa, als Maximum des Eisens in der Leber 2,1¹⁾ resp. 1,89 pCt.²⁾ der Trockensubstanz von Quincke (Analyse von C. Aebly) angegeben wird. Und es ist doch aus einer ganzen Reihe von Arbeiten dieses Verfassers bekannt, dass der vergrößerte Eisengehalt der Organe eine besondere Eigenthümlichkeit dieser Krankheit bildet, gleichgültig, ob man die Kranken mit Eisen behandelte oder nicht. Es ist zu bedauern, dass in dem eben erwähnten Fall von Zuckerharnruhr die Protocolle der Analysen, zur näheren Orientirung des Lesers nicht angeführt sind und nichts weiter angegeben wird, als der quantitative Gehalt des Eisens in der Leber. Das Blut wurde gar nicht quantitativ auf Eisen untersucht, sowohl in dem von Quincke angeführten Fall, wie auch in mehreren anderen von ihm in einer ganzen Reihe von Arbeiten über Anaemia perniciosa veröffentlichten.

Aus den angegebenen Gründen verdient die Frage, wie gross die Quantität des Eisens in den Organen bei der Zuckerharnruhr ist, einer bei weitem eingehenderen Untersuchung, als es in dem von Quincke angegebenen, bisher noch immer einzeln dastehenden Falle, geschehen ist.

Durch die besondere Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Thoma wurden mir die Organe von einem typischen Diabetesfall zur Verfügung gestellt; ich habe dieselben sowohl zur mikrochemischen wie rein chemischen Untersuchung benutzt.

Das Sectionsprotocoll dieses Falles lautet:

Fr. L. T., 47 a. n., gestorben 3. Mai 1885. Privatsection 5. Mai 1885 (Prof. Thoma).

Blasse Hautdecken. Leichte Oedeme an den Malleolen, den Waden und den Händen beiderseits. Unterhautfett ziemlich reichlich. Musculatur gut entwickelt.

¹⁾ Quincke, Ueber perniciöse Anämie. Samml. klin. Vortr. v. Volkmann. 1876. No. 100.

²⁾ Quincke, Ueber Siderosis etc. S. 40.

Schädeldach von mittlerer Dicke, aber sehr compact. Dura mater fester mit demselben verwachsen.

Arachnoidea und Pia etwas getrübt, Pia sehr blutreich.

Hirnwindungen verschmälert, Sulci breiter. Die Oberfläche des Gehirns im Uebrigen unverändert. Die Hirnsubstanz zeigt zahlreiche Blutpunkte, und ist dabei mässig weich, aber etwas zähe. Im Linsenkern, im Nucleus caudatus und im Thalamus opticus, sowie in einigen Theilen der weissen Marklager der Hemisphären erscheinen die adventitiellen Räume der Blutgefässe ausserordentlich weit, so dass die Hirnsubstanz ein siebförmig durchbrochenes Aussehen gewinnt. Hirnventrikel und Ependym unverändert. Das verlängerte Mark von ausserordentlich zäher Consistenz.

Lage der Eingeweide unverändert.

Im Herzbeutel wenig röthliche Flüssigkeit. Epicardiales Fett mässig reichlich.

Das Herz im Allgemeinen etwas klein. Die Herzhöhlen von verminderter Weite, die Musculatur des Herzens etwas verschmälert, von intensiv brauner Farbe. Im Uebrigen keine wesentlichen Abweichungen im Herzen; beginnende Fäulniss.

Beide Pleurahöhlen enthalten geringe Mengen trüber, röthlicher Flüssigkeit.

Der Pleuraüberzug der linken Lunge zeigt einige Ecchymosen. Das Gewebe der linken Lunge erscheint im Allgemeinen blutreicher und feuchter, sonst normal.

Der Pleuraüberzug der rechten Lunge enthält zahlreiche Ecchymosen, sowie zarte, fibrinöse Auflagerungen, besonders reichlich an den oberen Abschnitten des Oberlappens. Auch das Gewebe der rechten Lunge im Allgemeinen blutreicher und stärker durchfeuchtet. Im Oberlappen eine faustgrosse, roth hepatisirte Stelle, die ohne scharfe Grenzen in das angrenzende, stark durchfeuchtete Lungengewebe übergeht. Auf dem Durchschnitt zeigt das roth hepatisirte Lungengewebe eine gleichmässig körnige Beschaffenheit.

In den Bronchien beiderseits missfarbiger, dünnflüssiger Schleim. Die Schleimhaut etwas geröthet.

In den Halsorganen nichts Abnormes.

In der Bauchhöhle reichliche Mengen sanguinolenter Flüssigkeit. Das grosse Netz ziemlich fettreich.

Die Milz etwas vergrössert. Die Kapsel gespannt, das Gewebe weich und zerfliesslich, sehr blutreich.

In der Gallenblase etwas goldgelbe Galle, sonst nichts Besonderes.

Die Leber von geringer Grösse. Der Peritonäalüberzug wenig durchscheinend. Das Lebergewebe stark getrübt, von undeutlich acinösem Bau. Durch Jodlösung werden braune, streifige Zeichnungen auf dem Durchschnitte deutlich wahrnehmbar.

Die linke Niere von mittlerer Grösse, die Kapsel leicht löslich, das Nierengewebe blutreich, von normaler Consistenz. Beginnende Fäulniss. Die rechte Niere kleiner als die linke, bietet im Ganzen den gleichen Befund.

Im Magen und Darm nichts Besonderes.

Die Aorta von geringer Weite, an der Innenfläche einige weissliche und gelbliche Flecken.

Anatomische Diagnose: Schlaife lobäre Pneumonie des oberen Lappens der rechten Lunge. Fibrinöse Pleuritis rechts. Frischer Milztumor. Glycogen in der Leber.

Mikroskopischer Befund: Fibrinöse Pneumonie, stellenweise mit mehr hämorrhagischen, stellenweise mehr desquamativem Exsudate. Fettige Trübung der Leberzellen. Glycogenkörner in den Leberzellen. In den Nieren mikrochemisch keine Glycogenreaction zu erhalten. —

Quantitativ wurde das Eisen in dem Blut, in der Leber, in der Milz, im Knochenmark des Oberschenkels, im Pancreas und im Gehirn bestimmt. Ausserdem wurden alle erwähnten Organe, mit Ausnahme des Blutes mikrochemisch auf ihren Eisengehalt untersucht. Dasselbe geschah auch mit der Niere und dem verlängerten Mark. Hervorheben will ich noch, dass der Kranken während des Lebens, wenigstens in den letzten Jahren, gar keine Eisenarzneimittel verabreicht worden sind.

Die Methoden der mikrochemischen Untersuchung der Organe auf Eisen.

Von der vorliegenden Arbeit unabhängige Untersuchungen haben mich überzeugt, dass der Alkohol an und für sich gar nicht das Eisen aus den Geweben extrahiert. Das war der Grund, weswegen ich die zur mikroskopischen Untersuchung bestimmten, zum directen Schneiden aber, sogar auf einem Gefriermikrotom, wenig geeigneten Stückchen in Alkohol einlegte und — nach gehöriger Erhärtung — Schnitte von denselben auf einem gewöhnlichen Mikrotom anfertigte. Von den mikrochemischen Reactionen wurden mit jedem Organ die schon früher von Nasse und Quincke beschriebenen Reactionen vermittelst des Schwefelammoniums und des Ferrocyankaliums mit Salzsäure ausgeführt; die Zahl derselben habe ich noch durch die Reactionen mit Rhodankalium und Salzsäure, mit Ferridecyankalium und Salzsäure, mit Tannin und schliesslich mit salicylsaurem Natron vermehrt¹⁾.

¹⁾ Die zwei letztbenannten Reactionen, d. h. vermittelst des Tannins und salicylsauren Natrons verdanke ich dem Herrn Prof. G. Bunge, welcher gefunden hat, dass beide erwähnten Reagentien eine Reaction mit

Da Ammoniak mehrere organische Eisenverbindungen auflöst, dieselbe Eigenschaft aber auch mehrere neutrale Salze, wie Ferrocyankalium (wovon mich besondere Versuche überzeugt haben) besitzen, so habe ich mich nicht auf ein blosses Eintauchen der Schnitte in die entsprechenden Reagentien beschränkt, sondern auch in einer besonderen Reihe von Beobachtungen die Reactive auf die zuvor auf einem Objectträger ausgebreiteten Schnitte angewandt. Schwefelammonium wurde wechselweise von verschiedener Concentration gebraucht, entweder direct, in natura, oder nach dem Zusammenmischen mit Glycerin. Die Lösungen (1 pCt.) von Ferrocyankalium, Ferridecyankalium und Rhodankalium habe ich immer frisch, unmittelbar vor der Untersuchung dargestellt. Die Nichterfüllung dieser Vorsichtsmaassregeln kann eine Quelle vieler Fehler werden, indem sich das Salz zersetzt. Zuweilen habe ich die erwähnten Salze direct, in ganz kleinen Stückchen, zum Präparat, auf den Objectträger gebracht. Die schwächste Lösung der angewandten Salzsäure war 1 pCt. Mit allen genannten Reagentien habe ich die Reaction auch direct auf dem Objectträger ausgeführt. Tannin wurde mit denselben Vorsichtsmaassregeln in einer ziemlich stark concentrirten Lösung (deutlich gelbbraune Farbe) angewandt. Dasselbe gilt vom salicylsauren Natron. Ich habe die Präparate direct und nach der Aufklärung mit Glycerin untersucht, sowohl ohne wie nach der Färbung mit Carmin. Es wurden immer Glasnadeln angewandt und überhaupt habe ich stets Sorge getragen, dass kein Eisen künstlich zum Präparat gelange.

Die Resultate der mikrochemischen Untersuchung.

In keinem der untersuchten Organe habe ich irgend welche Körner, noch andere Ablagerungen gefunden, die eine Reaction auf Eisen, wie es Nasse und Quincke beschrieben haben, lieferten. Braune, reichlich in den Schnitten der Leber, und noch mehr in den Schnitten der Milz eingeschlossene Körner,

anorganischen Eisenverbindungen liefern, hingegen gar keine mit organischen, wie z. B. Hämatogen. Diese Beobachtung, welche bisher noch nicht publicirt wurde, hat mir mein verehrter Lehrer mitgetheilt und mich zur Verwerthung desselben berechtigt, wofür ich ihm meinen wärmsten Dank ausspreche.

Anm. d. Verf.

gaben keine Eisenreaction. Auch die homogenen Stellen der Präparate blieben nach der ausgeführten Reaction immer unverändert. Jedes von den untersuchten Organen nahm jedoch, besonders wenn der Schnitt dicker war, auf dem Objectträger einen sehr schwach bläulichen (bei Ferrocyankalium), grünlichen (bei Schwefelammonium), oder röthlichen (bei Rhodankalium) Schimmer an, welcher ausschliesslich für das unbewaffnete Auge zu sehen war. Unter dem Mikroskop wurde diese leichte, diffuse Färbung ganz unsichtbar, so dass von einer wahrnehmbaren mikrochemischen Reaction sowohl bei schwacher als auch bei starker Vergrösserung gar keine Rede sein konnte. Einen leichten Schimmer einer der genannten Farben — je nach dem Reagens — war man nur dann im Stande zu bemerken, wenn der Schnitt auf dem Objectträger nicht ganz glatt ausgebreitet wurde: nur die dickeren Stellen, oder Falten, stellten diesen Schimmer sowohl mikro- wie makroskopisch dar.

Die oben genannten Thatssachen, die vermittelt des Mikroskopes constatirt wurden, stehen in einem unmittelbaren Zusammenhange mit den Thatssachen, welche man wahrzunehmen im Stande ist, wenn man die beschriebenen mikrochemischen Reactionen nicht auf dünnen Schnitten, sondern auf einzelnen Stückchen der zu untersuchenden Organe ausführt. Wenn man ein solches, vermittelt einer Pincette mit Knochen- oder Platinspitzen abgerissenes Stückchen auf eine Porcellanschale legt und mit Schwefelammonium übergiesst, so entsteht sofort eine grüne, dann eine schwarze, für manche Organe aber sofort eine schwarze diffuse Färbung des ganzen Stückchens. Je concentrirter das Schwefelammonium ist, desto schneller tritt die Reaction ein; bei einer schwachen Concentration entsteht die Reaction nur allmählich, fehlt jedoch in keinem Fall. — Bei Anwendung frisch bereiteter Lösung von Ferrocyankalium kommt überhaupt gar keine Farbenveränderung zu Stande, das heisst weder im ersten Momente der Operation, noch nach längerer Zeit, ja sogar nicht im Verlaufe mehrerer Stunden; fügt man jedoch einen Tropfen Salzsäure hinzu, sieht man sofort eine schöne, blaue, diffuse Färbung des Stückchens auf seiner ganzen Oberfläche. Eine ähnliche Reaction tritt auch bei ähnlicher Anwendung von Rhodankalium ein; auch dabei ist Salzsäure unentbehrlich,

möchte die ursprüngliche Reaction des Organs sauer oder neutral sein; die Färbung ist in diesem Fall schön purpurroth. — Die Reactionen werden noch deutlicher, wenn man das Blut von der Oberfläche des Organs durch andauernde Abspülung (mit der Spritzflasche) beseitigt. Zu schwach concentrirte Salzsäure, z. B. 1 ‰, ist ohne Einfluss auf die Entstehung der Reaction. Bei Anwendung von Ferridcyankalium und Salzsäure, sowohl wie beim Betropfen des Stückchens mit Tannin oder mit salicylsaurem Natron fand in keinem Fall, selbst nicht nach mehreren Stunden eine Reaction statt.

Auf Präparaten, die längere Zeit in 96procentigem Weingeist, und später in absolutem Alkohol behufs Erhärtung blieben, konnte man noch deutlicher und auffallender die oben angeführten Reactionen wahrnehmen, welche wir zum Unterschied von den mikrochemischen — makrochemische nennen wollen. Die Färbung, ob schwarz, resp. roth, oder blau, war stets diffus und homogen. Die stärkste Reaction gaben immer die Milz und die Leber, eine etwas schwächere — das Knochenmark und die Bauchspeicheldrüse, die geringste, immerhin noch ganz deutliche — die Niere, das Gehirn und das verlängerte Mark. Im Gehirn ist die schwarze, resp. blaue, resp. rosa Färbung sowohl für die Rinde, wie für die Marksubstanz gleich intensiv. Im verlängerten Mark wird der periphere Theil verhältnissmässig stärker gefärbt.

Wenn man die makroskopischen Erscheinungen mit den mikroskopischen in Einklang bringen will, so muss man annehmen, dass Eisen zwar in jedem der untersuchten Organe unbedingt vorhanden ist und die ganze Substanz desselben durchdringt, ohne jedoch irgend welche specielle Localisation, oder charakteristische Ablagerungen, wie das Quincke in seinem Fall von Diabetes und in den Fällen von *Anaemia perniciosa* gesehen hat, zu bilden. Vielleicht liegen ähnliche Verhältnisse auch in denjenigen von Quincke¹⁾ und seinen Schülern²⁾ so zahlreich

¹⁾ Quincke 1) l. l. c. c., ausserdem: 2) Weitere Beobachtungen über perniciöse Anämie. Deut. Arch. f. kl. Med. XX. 1877. 3) Zur Pathologie des Blutes. Deut. Arch. f. kl. Med. XXV. XXVII. 1880.

²⁾ 1) G. Peters, Ueber Siderosis. Inaug.-Diss. Kiel 1881. 2) L. Glaesvecke, Ueber die Ausscheidung und Vertheilung des Eisens etc. Inaug.-Diss. Kiel 1883.

angeführten Fällen vor, wo überhaupt gar keine mikrochemische Reaction vorhanden gewesen sein soll. Denn trotzdem die mikrochemische Reaction ausser jedem Zweifel gestellt ist, kann sie — wie aus meinem Fall ersichtlich — unsichtbar bleiben, einerseits — wegen der zu dünnen Schnitte, andererseits — weil sie auf der ganzen Fläche diffus und homogen ist.

Nach meinen bisherigen Thierversuchen kann ich schliessen, dass das Eisen einen integralen Bestandtheil vieler Organe bildet, dass die makro- (und mikro-) chemische Reaction im Allgemeinen niemals fehlt, dass man jedoch nur in einzelnen Fällen Ablagerungen beobachten kann, die eine ähnliche mikrochemische Eisenreaction liefern, wie sie Nasse und Quincke beschreiben. Man sollte also annehmen, dass das Eisen in den Organen sich in zwei Formen befindet — als eine Verbindung (oder Verbindungen), die das Gewebe homogen und in seiner ganzen Masse durchdringt, oder aber in Gestalt von besonderen Ablagerungen. Vielleicht ist diese letztere Form die Folge einer Krankheit, wie z. B. *Anaemia perniciosa*? Möglich wäre es auch, dass neben den Ablagerungen mit specieller Eisenreaction auf einem und demselben Präparate auch eine diffuse Eisenreaction des übrigen Gewebes vorkommt, die jedoch unter dem Mikroskop, wie in unserem Fall, nicht zu sehen ist?

Die Methoden der quantitativen Eisenbestimmung.

Um die Exactheit in der Eisenbestimmung durch die Gewichtsanalyse zu controliren, habe ich die von dieser Methode vollständig unabhängige Titration mit Chamäleon angewandt, und in beiden Fällen sehr nahe übereinstimmende Resultate erhalten. Wo es möglich war, habe ich zur Veräschung möglichst grosse Quantitäten der Organe verbraucht, damit der sog. Beobachtungsfehler *ad minimum* reducirt würde. Die Veräschung des in kleine Stückchen zerschnittenen Organs geschah in grossen Platinschalen, nach Hinzufügung einer entsprechenden Quantität von kohlensaurem Natron. Die verkohlte Masse wurde mit Wasser extrahirt; das Filtrat des Auszuges enthielt in keinem Fall Eisen. Der in Wasser unlösliche Rückstand wurde sammt dem aschenfreien Filter abermals veräschert. Auf diese Weise erhielt ich immer eine vollkommene Veräschung des

Organs ohne irgend welche nennenswerthen Verluste. Aus diesem Grunde halte ich diesen Weg der Veräscherung für den am sichersten und schnellsten zum Ziel führenden und vor Allem weniger weitläufigen als z. B. den von Stahel¹⁾ bei seiner Methode der Veräscherung eingeschlagenen. Die vollkommen in eisenfreier Salzsäure aufgelöste Asche habe ich mit Ammoniak bis zu schwach saurer Reaction abgestumpft und darauf essigsäures Ammon zugesetzt. Ueberschuss an Phosphorsäure im Verhältniss zum Eisen war nur in der Leber, im Knochenmark, im Gehirn und in der Bauchspeicheldrüse vorhanden. In diesen Organen habe ich also das Eisen auf dem gewöhnlichen Wege als phosphorsaures Eisen bestimmt, dann das gewogene Eisenphosphat wieder in Salzsäure aufgelöst, die Salzsäure fast vollkommen abgedampft, den Rückstand mit Schwefelsäure versetzt, auf bekannte Weise mit Zink reducirt und titirt, wobei das Titer auf metallisches Eisen bestimmt wurde. Da aus der Milzasche sich nach dem Hinzutropfeln von Ammoniumacetat ein reichlicher, braunröthlicher Niederschlag ausschied, der auf einen Ueberschuss an Eisen im Verhältniss zur Phosphorsäure schliessen liess, so habe ich die ganze Masse auf einer Porzellanschale erwärmt, den Ueberschuss von Essigsäure mit Ammoniak bis zur schwach sauren Reaction beseitigt, heiss filtrirt, mit heissem, essigsäures Ammon enthaltendem Wasser ausgewaschen und, nachdem ich mich überzeugete, dass das Filtrat kein Eisen enthielt, den Niederschlag getrocknet und nach Verbrennung des Filters geglüht und dann titirt. Aus dem eben Gesagten ist ersichtlich, dass in der Milz die Eisenbestimmung nur nach einer Methode vorgenommen worden ist. — Noch auf eine andere Weise habe ich das Eisen im Blut bestimmt, wo auch kein Ueberschuss an Phosphorsäure im Verhältniss zum Eisen vorhanden war. Nach der Auflösung der Asche in Salzsäure und Hinzusetzung von Weinsäure und darauf Ammoniak, wurde das Eisen als Schwefeleisen durch Schwefelammonium gefällt. Nachdem das Schwefeleisen auf die bekannte Weise in Eisenoxyd übergeführt worden ist, wog ich es und titirte darauf nach der schon erwähnten Methode. — Die Galle (10,2433) enthielt nur Spuren von Eisen, welche quantitativ zu bestimmen

¹⁾ H. Stahel, Der Eisengehalt in Leber und Milz nach verschiedenen Krankheiten. Dieses Archiv Bd. 85. 1881. S. 26.

unmöglich war. Als phosphorsaures Eisen wurde aus der Asche derselben gar kein Niederschlag ausgeschieden, wohl aber als sehr spärliche schwarze Flocken von Schwefeleisen, jedoch erst nach langdauerndem Erwärmen der durch Schwefelammonium schwach grünlich gewordenen Lösung. — Bei der Analyse habe ich ausschliesslich aschenfreie Filter angewandt; die Reagentien waren auf Abwesenheit von Eisen vorher geprüft. —

Die Trockensubstanzbestimmung in jedem der erwähnten Organe fand bei 110° C. statt, mit Ausnahme des Gehirns, welches aus bekannten Gründen im Luftbade bei 90° C. und darauf im luftleeren Raume, über Schwefelsäure getrocknet wurde. — Weder meine noch alle bisher veröffentlichten Eisenanalysen der Organe liefern im strengen Sinne des Wortes genaue Angaben über den wahren Gehalt des Eisens, weil auch das in jedem Organe enthaltene Blut mit veräschert wurde. Bei lebenden Thieren ist es möglich, das Blut ganz aus den Organen durch Ausspülung der Gefässe zu entfernen. Dasselbe lässt sich auch zuweilen bei noch ganz frischen Organen erreichen, wenn man dieselben sofort nach dem Tödteten des Thieres herausnimmt und ausspült. In einer Reihe von Versuchen, die noch nicht veröffentlicht sind ¹⁾, habe ich auf diese Weise die Quantität des Eisens in der Leber und der Milz mancher Thiere bestimmt. Anders verhält es sich mit den gewöhnlich nicht frischen Organen der Leichen, welche sich auf keine Weise genau ausspülen lassen. Der einzige Weg also die wirkliche Eisenquantität in den verschiedenen Organen von Leichen anzugeben, beruht auf einer Bestimmung des durchschnittlichen Blutquantums für ein jedes Organ und auf einer Subtraction der diesem Blut zukommenden Eisenquantität von der gesamten Eisenquantität.

Nach den Arbeiten von Ranke ²⁾, Gscheidlen ³⁾ und Flügge ⁴⁾ beträgt die Blutquantität der einzelnen Organe in

¹⁾ Eine Erwähnung derselben cf.: W. Podwysocki, O Farmakologii Zelaza. Przegląd lekarski. 1885. No. 19—23 (polnisch).

²⁾ Ranke, Die Blutvertheilung etc. Leipzig 1871. cf. Ber. üb. d. Fortschr. d. Anat. u. Physiol. v. Henle etc. f. 1871. S. 193.

³⁾ Gscheidlen, Würzb. physiol. Unters. III. S. 141, cf. Med. Centralbl. 1869. S. 277.

⁴⁾ Flügge, Ueber den Nachweis des Stoffwechsels in der Leber. Zeitschr. f. Biol. Bd. 13. 1877. S. 133.

runden Zahlen: für die Leber 28 pCt., für die Milz 12,5 pCt., für das Gehirn und das Rückenmark 5,5 pCt. Man soll jedoch diese Quantitäten auf das Blut beziehen, welches sich in einem bestimmten Momente im Kreislauf befindet und durch die Unterbindung der Gefässe in dem entsprechenden Organe localisirt werden kann. Für unseren Fall, wo eine enorme Blutmenge aus den grösseren und kleineren Gefässen des zerstückelten Organes ausgeflossen war, haben diese Angaben einen nur sehr relativen Werth, was bis zur Evidenz durch eine einfache Berechnung für die Leber bewiesen werden kann. Die durchschnittliche Eisenquantität derselben beträgt in unserem Fall — nach den unten angeführten Analysen — 0,0165 pCt. Für 28 pCt. Blut derselben Leber wird 0,0207 Fe berechnet, weil das Blut der Diabetischen 0,0742 pCt. Fe enthält; auf diese Weise gelangt man zu einem negativen Resultate, weil 0,0207 des Eisens im Blut der Leber um 0,0042 grösser ist, als die durch die Analyse ermittelte Gesamtquantität des Eisens der ganzen Leber. Die Uebereinstimmung der Eisenanalysen durch Wägung und Titrirung schliesst jeden Fehler von dieser Seite aus. Man muss also annehmen, dass die Zahl 28 pCt. für die zerschnittene Leber, ein Organ, welches so breite Gefässe, wie die V. cava und V. portae enthält, eine viel zu hohe ist. Andererseits ist in Anbetracht der oben angeführten makrochemischen Reactionen die Anwesenheit des Eisens in der Lebersubstanz selbst ausser jeden Zweifel gestellt worden. — Ganz andere Resultate erlangt man für die Milz und das Gehirn, wenn man von der Gesamteisenquantität jedes dieser beiden Organe die Eisenquantität für 12,5 pCt. resp. 5,5 pCt. Blut subtrahirt. In diesem Fall käme auf die Milzsubstanz 0,0428 pCt. Fe, auf die Gehirnssubstanz 0,0002 pCt. Fe. Diese beiden Werthe, obgleich nicht negative, sind doch — offenbar — viel zu niedrig. Da dieser Weg der Rechnung sehr trügerisch ist, wie uns das Beispiel der Leber belehrte, blieb nichts weiter übrig, als für die Norm der Eisenquantität des gegebenen Organes — in Uebereinstimmung mit den übrigen Autoren — die Werthe zu betrachten, welche man direct und ohne irgend welche Subtraction durch die Analyse erlangt.

Die Resultate der quantitativen Eisenbestimmung.

1. Blut.

Durch Gewichtsanalyse 0,0766 pCt. Fe im Blut.

- - 0,3826 - - in der Trockensubstanz des Blutes.

- Titrirung 0,0719 - - im Blut.

- - 0,3591 - - in der Trockensubstanz des Blutes.

Durchschnittszahl 0,0742 - - im Blut.

- 0,3708 - - in der Trockensubstanz des Blutes.

2. Leber.

Durch Wägung I. Analyse 0,0169 pCt. Fe in der Leber.

- - II. - 0,0162 - - - -

- Titrirung I. - 0,0170 - - - -

- - II. - 0,0159 - - - -

Durchschnittszahl 0,0165 - - - -

oder 0,0685 - - - - Trockensubstanz der Leber.

3. Milz.

Durch Titrirung 0,0521 pCt. Fe in der Milz

oder 0,2240 - - - - Trockensubstanz der Milz.

4. Knochenmark.

Durch Gewichtsanalyse 0,0131 pCt. Fe im Knochenmark.

- Titrirung 0,0163 - - - -

Durchschnittszahl 0,0147 - - - -

oder 0,0171 - - in der Trockensubst. des Knochenm.

5. Pancreas.

Durch Gewichtsanalyse 0,0118 pCt. Fe im Pancreas.

- Titrirung 0,0132 - - - -

Durchschnittszahl 0,0125 - - - -

oder 0,0440 - - in der Trockensubstanz des Pancreas.

6. Gehirn.

Durch Gewichtsanalyse 0,0046 pCt. Fe im Gehirn.

- Titrirung 0,0038 - - - -

Durchschnittszahl 0,0042 - - - -

oder 0,0166 - - in der Trockensubstanz des Gehirns.

7. Galle. Nur Spuren des Eisens.

Zahlenbelege.

1. Blut.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen 1,9059 Blut.

Verlust nach Austrocknung 1,5244

also 0,3815 Trockensubstanz im Blut

oder 20,02 pCt.

B. Eisenbestimmung.

Veräschert 46,9632 Blut.

Durch Wägung erhalten $0,0514 \text{ Fe}_2\text{O}_3 = 0,0359 \text{ Fe}$.

An Chamäleon verbraucht 66,00 ccm, was 0,0337 - entspricht.

Chamäleontiter 0,000512.

2. Leber.

A. Trockensubstanzbestimmung.

I. Analyse. Abgewogen 3,3058 Leber.

Verlust nach Austrocknung 2,5101

also 0,7957 Trockensubstanz in der Leber

oder 24,069 pCt. - - - -

II. Analyse. Abgewogen 2,9714 Leber.

Verlust nach Austrocknung 2,2552

also 0,7162 Trockensubstanz in der Leber

oder 24,103 pCt. - - - -

Durchschnittszahl aus

beiden Analysen 24,086 - - - -

B. Eisenbestimmung.

I. Analyse. Veräschert 135,15 Leber.

Durch Wägung erhalten $0,0617 \text{ Fe}_2(\text{PO}_4)_2 = 0,0228 \text{ Fe}$.

An Chamäleon verbraucht 44,95 ccm, was 0,0230 - entspricht

Chamäleontiter 0,000512.

II. Analyse. Veräschert 154,40 Leber.

Durch Wägung erhalten $0,0676 \text{ Fe}_2(\text{PO}_4)_2 = 0,0250 \text{ Fe}$.

An Chamäleon verbraucht 47,80 ccm, was 0,0244 - entspricht.

Chamäleontiter 0,000512.

3. Milz.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen 1,3963 Milz.

Verlust nach Austrocknung 1,0725

also 0,3238 Trockensubstanz in der Milz

oder 23,26 pCt. - - - -

B. Eisenbestimmung.

Veräschert 95,07 Milz.

An Chamäleon verbraucht 96,80 ccm, was 0,0495 Fe entspricht.

Chamäleontiter 0,000512.

4. Knochenmark.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen 0,8535 Knochenmark.

Verlust nach Austrocknung 0,1252also 0,7283 } Trockensubstanz (und Fett)
oder 85,33 pCt. } im Knochenmark.

B. Eisenbestimmung.

Veräschert 7,6793 Knochenmark.

Durch Wägung erhalten $0,0027 \text{ Fe}_2(\text{PO}_4)_2 = 0,0010 \text{ Fe}$.An Chamäleon verbraucht 2,45 ccm, was 0,0011 - entspricht.
Chamäleontiter 0,000512.

5. Pancreas.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen 1,1837 Pancreas.

Verlust nach Austrocknung 0,8502also 0,3335 } Trockensubst. (und Fett)
oder 28,17 pCt. } im Pancreas.

B. Eisenbestimmung.

Veräschert 68,30 Pancreas.

Durch Wägung erhalten $0,0217 \text{ Fe}_2(\text{PO}_4)_2 = 0,0080 \text{ Fe}$.An Chamäleon verbraucht 17,55 ccm, was 0,0089 - entspricht.
Chamäleontiter 0,000512.

6. Gehirn.

A. Trockensubstanzbestimmung.

Abgewogen 1,8604 Gehirn.

Verlust nach Austrocknung 1,3878also 0,4726 Trockensubstanz im Gehirn
oder 25,43 pCt. - - -

B. Eisenbestimmung.

Veräschert 168,10 Gehirn.

Durch Wägung erhalten $0,0210 \text{ Fe}_2(\text{PO}_4)_2 = 0,0077 \text{ Fe}$.An Chamäleon verbraucht 12,60 ccm, was 0,0064 - entspricht.
Chamäleontiter 0,000512.

Eigenschaften des Eisens der Organe.

Aus den makro- (resp. mikro-) chemischen Reactionen ist ersichtlich, dass das Eisen das ganze Gewebe des Organes, zu dessen Bestandtheilen es gehört, durchdringt. Daraus kann man schliessen, dass das Eisen wshrscheinlich einen integralen Bestandtheil einer jeden Zelle, und vor Allem das Protoplasma derselben ausmacht. Eine derartige Schlussfolgerung wird durch den nachfolgenden Versuch bestätigt. Wenn man nehmlich ein Leber- oder Milzstückchen durch einen Leinwandlappen in destillirtem Wasser, oder 0,75procentiger Kochsalzlösung ausknetet, so bekommt man eine trübe Flüssigkeit, in welcher sich unverletzte und, wie mich das Mikroskop überzeugt hat, in ihrer Beschaffenheit unveränderte, einzelne Zellen des entsprechenden Organes finden; das Bindegewebe, nebst den Gefässen bleibt in dem

Leinwandlappen zurück. Aus der trüben Flüssigkeit setzen sich nach einer gewissen Zeit die Zellen auf dem Boden ab. Wenn man von denselben die schmutzige und bluthaltige Flüssigkeit abdecantirt und sie mehrmals sorgfältig auswäscht, auf einer Porzellanschale oder in einem Uhrgläschen sammelt und die Eisenreaction wie oben ausführt, so bekommt man genau dieselben Erscheinungen, d. h. eine deutlichere Färbung, jedesmal, wenn die Zellen in grösserer, eine weniger deutliche, wenn sie in geringerer Masse aufgeschichtet sind. Nach den Untersuchungen von Bunge¹⁾ werden die anorganischen Eisenverbindungen unbedingt von einer Lösung aus 10 ccm 25procentiger Salzsäure in 90 ccm 96procentigen Alkohol extrahirt, wenn man die Körper, in welchen sie sich befinden, ganz vom Wasser befreit. Ich benutzte diese Beobachtung um mich zu überzeugen, von welchem Charakter das Eisen der Diabetesorgane sei; zu diesem Zweck wurden einzelne Stückchen sämmtlicher Organe, nach sorgfältiger Austrocknung bei 110° C. mit der erwähnten Mischung übergossen. Es hat sich erwiesen, dass die von Bunge angegebene Flüssigkeit schon ungefähr nach einer Stunde eine deutliche Eisenreaction liefert. — Um den Einwand zu beseitigen, dass die hohe Temperatur von 110° C. die organischen Eisenverbindungen zersetzen könnte, oder dass das durch salzsäurehaltigen Alkohol extrahirte Eisen aus dem Blutserum der Organe stammt, versuchte ich die in 96procentigem Alkohol liegenden Stückchen der Organe zu einer breiigen Masse zu zerreiben, welche mehrmals mit 96procentigem, darauf mit absolutem Alkohol ausgewaschen und erst dann mit der Bunge'schen Lösung übergossen wurde. Auch in diesem Fall gab das Filtrat schon nach 1—2 Stunden deutliche Eisenreactionen. Wenn man sich ausschliesslich auf diese Thatsache beschränkt, so müsste man annehmen, dass das Eisen in den Organen der Diabetischen — wenigstens theilweise — als eine anorganische Verbindung enthalten sei. Die makro- und mikrochemischen Reactionen widersprechen jedoch entschieden einer solchen Schlussfolgerung. Wir haben gesehen, dass die Färbung unter dem Einflusse des Ferro-

¹⁾ G. Bunge Ueber die Assimilation des Eisens. Zeitschr. f. phys. Chem. IX. Heft 1. 1885.

cyankaliums erst nach Hinzufügung der Salzsäure eintritt. Ausserdem gaben weder Tannin, noch salicylsaures Natron — nach mündlicher Versicherung von Bunge untrügerische Reagentien für anorganische Eisenverbindungen ohne freie Säure — in vorliegendem Fall entschieden gar keine Reaction.

Aus der Arbeit von Podwysocki (Vater)¹⁾ ist bekannt, dass sich die künstlichen Eisenalbuminate ähnlich verhalten; sie geben jedoch, wie es Bunge²⁾ constatirt hat, ihr Eisen an salzsäurehaltigen Alkohol ab. Es ist also nicht unwahrscheinlich, dass das Eisen in den Organen in der Form von Albuminaten enthalten ist. Weniger wahrscheinlich ist es, dass das Eisen der Organe eine Nucleo-Verbindung bildet, welche identisch oder analog dem Hämatogen von Bunge ist, für welche, wie bekannt, charakteristisch ist, dass sie ihr Eisen der Bunge'schen Lösung nicht abgibt. —

In den Leberzellen wurde von Plósz³⁾ eine ganze Reihe von Eiweissstoffen nachgewiesen und näher bestimmt; für dieses Organ speciell scheint also die Annahme des Eisens als eine Verbindung mit Eiweiss am meisten dem wahren Sachverhalt zu entsprechen. Diese Annahme wird auch durch meine eigenen Versuche mit blutfreien Thierlebern bestätigt. In jedem der von Plósz für die Leber angegebenen Eiweisskörper habe ich Eisen gefunden.

Die Thatsache, dass die Reactionen mit Rhodankalium und gelbem Blutlaugensalz niemals ausbleiben, was mit rothem Blutlaugensalz durchaus nicht immer der Fall ist [in unserem Fall trat diese Reaction niemals ein⁴⁾], lässt uns schliessen, dass das Eisen mit den Eiweisskörpern sog. Albuminate, und zwar Eisenoxydalbuminat bildet. Es ist unwahrscheinlich, dass die Hinzusetzung von 1—2 Tropfen verdünnter Salzsäure bei gewöhnlicher Temperatur eine vollständige Oxydation des Eisen-

¹⁾ V. Podwysocki, l. c.

²⁾ G. Bunge, l. c. S. 52.

³⁾ Plósz, Ueber die eiweissartigen Substanzen der Leberzelle. Pflüger's Arch. f. Physiol. 1873. VII. S. 371.

⁴⁾ Eine Ausnahme bildet jedenfalls die Galle. Es ist mir gelungen festzustellen, dass das Eisen in der Galle eine Ferroverbindung bildet. Näheres darüber werde ich nächstens bringen. Anm. d. Verf.

oxydulalbuminats zu einem Eisenoxydalalbuminat in einem Moment bewirkt.

* * *

Wenn man die Resultate des vorliegenden Falles mit denen von Quincke vergleicht, so sieht man folgende charakteristische Unterschiede: Weder das bräunlich-rosthafte Pigment der Organe, noch irgend welche einzelne Stellen in denselben lieferten in unserem Fall irgend welche Eisenreaction, sei es in der Form von isolirten, oder zusammengedrängten Körnern oder Schollen, wie es in dem Fall von Quincke stattgefunden hat. Ferner zeigt — nach meinen Untersuchungen — die Gehirnrinde unbedingt eine Eisenreaction, und zwar verhältnissmässig stärker, als die Medullarsubstanz; im Fall von Quincke ist das Gehirn das einzige Organ, wo die Schwefelammoniumeisenreaction gar nicht aufgetreten ist. Schliesslich sind die durch meine Bestimmungen angegebenen Eisenquantitäten der Diabetesleber an und für sich gering und als minimale zu betrachten, wenn man sie mit der colossalen Eisenquantität von 3,6007 pCt. Fe der Trockensubstanz bei Quincke vergleicht.

Wie gross die Eisendifferenzen zwischen den von mir untersuchten und ganz normalen Organen sind, ist heut zu Tage sehr schwer zu sagen, da keine Eisenanalysen von unbedingt gesunden Organen vorliegen.

Dank der ausserordentlichen Liebesswürdigkeit des Herrn Prof. der ger. Med. Körber, der mir nach stattgefundener Section alle Fälle mit plötzlichem lethalem Ausgange zur Verfügung gestellt hat, habe ich zwar Untersuchungen in dieser Richtung schon angestellt, jedoch ist die Zahl verwerthbarer Beobachtungen bis jetzt nur gering.

Die Resultate vorliegender Arbeit lassen sich auf folgende Weise zusammenfassen:

1. Das Eisen kommt in den Organen in zwei Formen vor: in der einen durchdringt es vollständig das ganze Gewebe des Organs, in der anderen bildet es ganz besondere Ablagerungen; es ist wohl möglich, dass diese beiden Formen in einem und demselben Organ combinirt vorkommen.

2. In der ersten Form bildet das Eisen einen integralen

Bestandtheil der Zellen des gegebenen Organs (wenigstens der Leber und der Milz — bei Diabetes).

3. Bei Anwendung der Eisenreagentien unmittelbar auf das gegebene Organ soll man vor Allem makrochemische Reactionen ausführen.

4. Das Mikroskop ist zur mikrochemischen Eisenuntersuchung nur dann ein sicheres Mittel, wenn sich das Eisen in den Organen in Form von besonderen Ablagerungen und in grösserer Quantität vorfindet.

5. Bräunlich-rostfarbene Pigmentablagerungen, die man unter dem Mikroskop in vielen Organen als eine sehr häufige anatomopathologische Erscheinung wahrnimmt, geben nicht in jedem Fall von Diabetes eine Eisenreaction.

6. Siderosis der Organe im Sinne von Quincke (das Eisen in der Form von Ablagerungen) ist keine stetige Erscheinung bei Diabetes.

7. Die übermässigen Eisenquantitäten der Leber und anderer Organe (soweit von übermässigen Quantitäten überhaupt die Rede sein kann, da keine Eisenanalysen der normalen Organe vorliegen) kommen nicht in jedem Fall von Diabetes vor.

8. In dem beschriebenen Fall findet sich das Eisen in den Organen als weniger stabile organische Verbindung, vielleicht mit den Eiweissstoffen — als Eisenoxydalbuminat.

9. Nicht in allen Fällen von Diabetes misslingt die Eisenreaction seitens des Gehirns.

10. Die Eisenquantität im Blut bei Diabetes kann verhältnissmässig sogar sehr bedeutend über die Norm gesteigert sein (0,074 pCt. : 0,055 pCt. — Stahel).
