

XII.

**Ueber Siderosis und siderofere Zellen,
zugleich ein Beitrag zur „Granulalehre“.**

Von

Prof. Dr. Julius Arnold, Heidelberg.

(Hierzu Tafel VII.)

Die Untersuchungen über Protoplasma-Structuren leiden vielfach an dem Gebrechen, dass sie ausschliesslich oder doch vorwiegend an todttem, durch Fällungsmittel fixirtem Material angestellt wurden. — Es liegt mir fern, die grosse Bedeutung dieser Untersuchungs-Methoden und der mit ihrer Hülfe erzielten Erfolge zu unterschätzen; andererseits hielt und halte ich es für geboten, vor der einseitigen Anwendung der ersteren und vor zu weit gehenden Schlussfolgerungen aus solchen Befunden zu warnen.

Auf einen anderen bedeutungsvollen Mangel unserer Protoplasma-Studien habe ich wiederholt hingewiesen. Manche histologischen Autoritäten scheinen geneigt, den Bau des Cytoplasma der Zellen als einen stabilen anzusehen; wenigstens hat die Lehre von der „functionellen Structur“, d. h. von dem durch die Function bedingten Wechsel im Aufbau bis jetzt nicht die ihr gebührende Berücksichtigung gefunden.

Dies sind die vollgültigen und doch vielfach missdeuteten Beweggründe, weshalb ich mich seit Jahren der Untersuchung der lebenden und überlebenden Zellen zugewandt habe, selbstverständlich, ohne die Schwierigkeiten und Fehlerquellen solcher Untersuchungs-Methoden zu verkennen und der Vortheile, welche die Bearbeitung fixirter Objecte bietet, mich zu begeben. Dass solche Gesichtspunkte für mich immer maassgebend waren, und welchen Werth ich jederzeit auf die Untersuchung des lebenden und überlebenden Objects legte, davon zeugen meine früheren Beobachtungen über feinere Structur der verschiedensten Zellformen, diejenigen über Abscheidung des Indigocarmins in

Fig. 1.

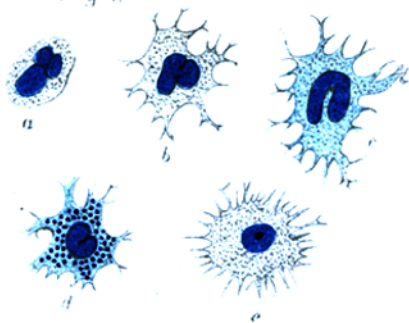


Fig. 2.

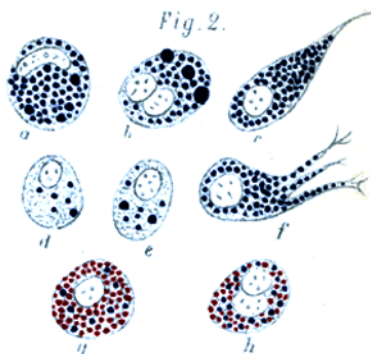


Fig. 3.

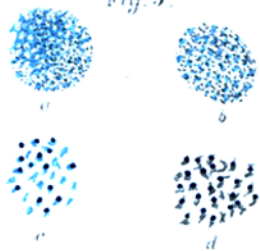


Fig. 4.

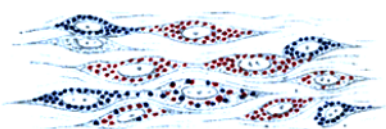


Fig. 5.

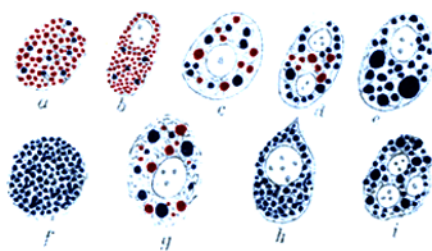


Fig. 6.

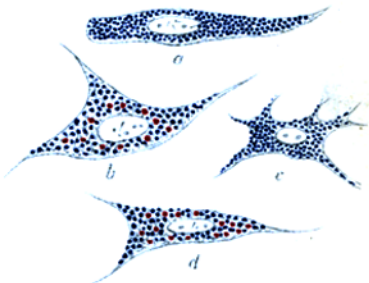


Fig. 7.

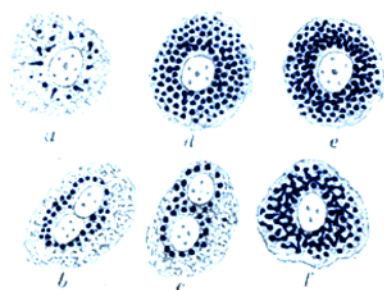
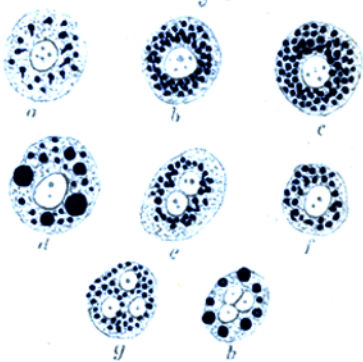


Fig. 8.



lebenden Geweben, über Kreislaufsstörungen, über Theilungsprocesse an Leukocyten, sowie die neueren über Abschnürungsvorgänge an Leukocyten und Erythrocyten, Gerinnung u. s. w.

Von besonderer Bedeutung dünken mir zur Zeit die Fragen, ob die Microsomen des Cytoplasma der Zellen, welche ich, im Gegensatz zu den Karyosomen, als Plasmosomen bezeichnete, präexistente Gebilde oder Producte der Fällung, bezw. Quellung der angewandten Conservierungsmittel sind, ob und welche morphologische und functionelle Bedeutung ihnen zukommt. Um in der ersteren Hinsicht Aufschlüsse zu erhalten, versuchte ich an frischen, d. h. nicht fixirten Zellen eine Isolirung der einzelnen Bestandtheile mittelst der Anwendung von Jodkali-Lösungen¹⁾. Ferner prüfte ich das Verhalten der Plasmosomen an lebenden und überlebenden Zellen bei der Einwirkung von Neutralroth und Methylenblau insbesondere, und kam zu dem Ergebniss, dass die Plasmosomen vieler Zellarten, — der Leukocyten²⁾, der verschiedenen Epithelien, der Drüsenzellen und Bindegewebskörper³⁾, selbst der Muskelfasern und Ganglienzellen⁴⁾ — in gefärbte Körner sich umwandeln können, von denen manche später quellen, confluiren und auf diese Weise in grössere „Secretkörner“ umgestaltet werden. Besonderes Gewicht lege ich darauf, dass an einigen dieser Objecte die einzelnen Phasen der Tinction und ein wiederholter Wechsel dieser Erscheinungen unmittelbar unter dem Mikroskop verfolgt, und dass an Zellen, welche gefärbte Körner enthielten, noch Functions-Aeusserungen, — Form- und Ortsveränderungen, Wimperbewegungen, Contractionen u. s. w. —, wahrgenommen werden konnten. Während aus diesen Befunden, wie ich ausführlich erörterte, nur mit Vorsicht auf die functionellen Zustände der Zellen geschlossen werden darf, beweisen sie die Präexistenz der Plasmosomen und die Möglichkeit der Umwandlung dieser in granula-artige Gebilde.

¹⁾ Ueber Structur und Architectur der Zellen, Arch. f. mikroskop. Anatomie, Bd. 52, 1898.

²⁾ Ueber Granula-Färbung lebender und überlebender Leukocyten. Dieses Archiv, Bd. 157.

³⁾ Ueber Granula-Färbung lebender und überlebender Gewebe. Dieses Archiv, Bd. 159.

⁴⁾ Ueber vitale Granula-Färbung an den Knorpelzellen, Muskelfasern und Ganglienzellen. Archiv f. mikroskop. Anatomie, Bd. 55. 1900.

Meine nächsten Bestrebungen waren darauf gerichtet, für die functionelle Bedeutung der Plasmosomen weitere Belege zu finden. Beobachtungen, welche ich früher über Siderosis angestellt habe, wiesen darauf hin, das Verhalten der Plasmosomen bei der Bildung sideroferer Zellen zu untersuchen. Ich¹⁾ habe schon damals hervorgehoben, dass man zwei Arten siderotischer Zustände unterscheiden müsse, die exogene Siderosis, bei der das Eisen von aussen in den Körper eingeführt wird, und diejenige Form, bei welcher die Gewebe, insbesondere das Blut, das Eisen liefern, die endogene oder hämatogene Siderosis. Die Aufgabe war somit die, bei beiden Arten von Siderosis zu prüfen, wie sich die Zellen, die Plasmosomen insbesondere, bei der Aufnahme und dem Umsatz von Eisen verhalten.

I. Exogene Siderosis.

Durch die Untersuchungen aus dem Kobert'schen Institut²⁾, sowie diejenigen von Gaule³⁾, Cloetta⁴⁾ Hall⁵⁾, Stockmann⁶⁾ u. A. ist nachgewiesen, dass es bei der Einfuhr von Eisen in das Blut und die Gewebe, bei der Fütterung mit eisenhaltiger Nahrung, bei der medicamentösen Verabreichung und unter ähnlichen Bedingungen zu einer Ablagerung von Eisen in verschiedenen Organen und Geweben kommen kann. Zu dieser Art der Siderosis gehört auch die Pneumonoconiosis siderotica und gewisse Formen der Siderosis bulbi, wie sie experimentell be-

¹⁾ Staubinhalation und Staubmetastase. Leipzig, 1885.

v. Hippel hat für die exogene Form die Bezeichnung der xenogenen vorgeschlagen, weil es bei der experimentellen Einspritzung von Blut zu einer exogenen und dennoch hämatogenen Siderosis komme.

²⁾ Vergl. insbesondere die Arbeiten von Stender, A. Lipski, Samojloff, Kobert's Dorpat. pharmakolog. Arbeiten. Bd. 7—9.

³⁾ Gaule, Ueber den Modus der Resorption von Eisen u. s. w. Deut. medicin. Wochenschr. 1896.

⁴⁾ Cloetta, Ueber die Resorption des Eisens. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 34.

⁵⁾ Hall, Ueb. d. Verhalten d. Eisens im thierisch. Körper. Archiv für Physiolog. 1896.

⁶⁾ Stockman, remarks on the analysis of iron u. s. w. Brit. med. journ. 1896.

sonders eingehend von Leber und E. von Hippel¹⁾ bearbeitet wurden.

Um mich über die unmittelbare Einwirkung des Eisens auf die Gewebe zu unterrichten, führte ich nicht nur lösliche, sondern auch unlösliche Eisen-Verbindungen, in Staub und Stäbchenform, in die Lymphsäcke der Frösche ein. Ausserdem wiederholte ich die schon früher angestellten Versuche, bei welchen ich Kaninchen feinen Eisendraht durch ein feines Bohrloch in das Knochenmark eingeschoben und verschieden lange liegen gelassen hatte. Die Conservirung der Objecte erfolgte in Formol und Alkohol oder ausschliesslich in Alkohol. Bei der Eisen-Reaction verfuhr ich nach der von Schneider angegebenen Methode, indem ich die Schnitte in eine einprocentige wässrige Salzsäure-Mischung, welcher ich einige Tropfen Ferrocyankali-Lösung hinzugefügt hatte, einlegte. Nach 5—15 Minuten²⁾ wurden dieselben in kalkhaltigem Wasser gründlich ausgewaschen und in eine Alauncarminlösung übertragen, in welcher sie 24 Stunden liegen blieben, um, wenn erforderlich, schliesslich noch in Eosin-glycerin gefärbt zu werden. Es ist zweckmässig, die Farbstofflösungen jedesmal zu erneuern, um Verunreinigungen durch Berlinerblau zu vermeiden. Bei diesem Verfahren findet, wie ich mich durch Control-Untersuchungen mit anderen Methoden überzeugt habe, eine nachträgliche Diffusion und Imbibition mit Berlinerblau nicht statt. Die Unterscheidung des Eisens von anderen gefärbten Substanzen ist bei der Anwendung dieser Methode leichter möglich, als bei der Behandlung z. B. mit Schwefelammonium; ich gab ihr deshalb den Vorzug.

1. Einführung von Ferrum tartaricum oxydatum in die Froschlymphsäcke.

Es erwies sich als zweckmässig, nicht Lösungen von Eisenverbindungen einzuspritzen, sondern solche in Substanz einzu-

¹⁾ E. v. Hippel, Ueber Siderosis bulbi in ihren Beziehungen zwischen siderotischer u. hämatogener Pigmentirung. Archiv f. Ophthalmol. Bd. 40 (das. die ophthalmol. Literatur.)

²⁾ Bei einer so kurzen Einwirkung reagiren allerdings nur die leichter löslichen Eisen-Verbindungen. Da es mir aber hauptsächlich darauf ankam, nachträgliche Imbibitionen zu vermeiden, so schien es mir zweckmässig, die Schnitte möglichst kurze Zeit in der Ferrocyankali-Salzsäuremischung verweilen zu lassen.

führen. Man erreicht bei diesem Verfahren eine mehr auf einzelne Stellen beschränkte Wirkung, namentlich wenn man Hollunderplättchen mit kleinen Partikelchen der festen Substanz beschickt, und sie dann in den Lymphsack einschiebt, in welchem diese beliebig lange Zeit liegen bleiben. Nach ihrer Entfernung aus dem Lymphsack können die Plättchen in einer feuchten Kammer in frischem Zustande beobachtet oder nach den angegebenen Methoden conservirt werden; auch Deckglas-Abklatschpräparate, die man trocknet, oder mit Reagentien behandelt, lassen sich herstellen.

Schon nach wenigen Stunden reagiren die in die Hollundermaschen eingewanderten Zellen auf Eisen. Es muss also eine Lösung dieses eingetreten sein. Nach einiger Zeit verschwinden die festen Partikelchen; aber auch wenn sie vollständig verschwunden sind, ist noch eine zunehmende Einwirkung des Eisens auf die Zellen wahrzunehmen, die somit auf die Wirkung des eingeführten Eisensalzes als solchen nicht mehr bezogen werden kann. Ich weiss mir diese Erfahrung nur so zu deuten, dass die sich lösenden Eisenbestandtheile mit den in den Lymphsäcken enthaltenen Eiweisssubstanzen feste Verbindungen eingehen, welche dann später wieder gelöst werden. In dieser Vermuthung sehe ich mich noch dadurch bestärkt, dass in der That auf Eisen reagirende Fällungen nachzuweisen sind; wahrscheinlich kommen aber ausserdem noch solche vor, welche eine Reaction nicht geben.

War die Wirkung des Eisens eine schwache, so fanden sich unveränderte rothe Blutkörper in ziemlicher Zahl neben solchen, welche einen verminderten Hämoglobingehalt, geringere oder stärkere Vacuolisirung und Granulirung darboten. Eine blaue Färbung der Kerne war nur an rothen Blutkörperchen wahrzunehmen, welche Zeichen einer Degeneration verriethen. Da auch bei neben einander liegenden rothen Blutkörpern ein verschiedenes Verhalten bezüglich der Kernfärbung beobachtet wurde, so muss eine ungleiche Resistenzfähigkeit derselben der gleichen Einwirkung gegenüber angenommen werden: eine Vorstellung, die mit meinen früheren Beobachtungen, namentlich bei Gerinnungsvorgängen im Einklang steht¹⁾.

¹⁾ Zur Morphologie und Biologie der rothen Blutkörper. Dieses Archiv Bd. 115; zur Morphologie der extravasculären Gerinnung, das. 150; zur Morphologie der intravasculären Gerinnung, daselbst 155.

Die Leukocyten boten gleichfalls verschiedenartige und verschiedengradige Veränderungen dar. Neben solchen, welche eine Einwirkung des Eisens überhaupt nicht erkennen liessen, traf man welche, deren Kernkörperchen oder ganzen Kerne gefärbt erschienen. Die Tinction war meistens ein diffuse, seltener eine distincte, an die morphologischen Bestandtheile gebundene. Auch das Cytoplasma zeigte ein verschiedenes Verhalten, indem es bald ungefärbt, bald gefärbt erschien, und in dem letzteren Falle nur eine Tinction der Granula oder auch der übrigen Substanz darbot (Fig. 1). Bei den granulirten Formen liessen die Kerne nur ausnahmsweise eine Eisen-Reaction erkennen; vielmehr hatten sie deutlich die Alauncarminfarbe angenommen. Die blauen Körner waren bald spärlicher, bald zahlreicher, von gleicher oder verschiedener Grösse, d. h. zwischen kleinen fanden sich grössere, mehr kuglige Gebilde, welche leicht mit Kernen verwechselt werden könnten und vielleicht durch Confluenz kleinerer Körner entstanden sind. Lagen die blauen Körner dichter, so machten sie den Eindruck einer ketten- oder netzartigen, durch Zwischenglieder vermittelten Aneinanderreihung; die Bilder stimmten dann vollkommen mit denjenigen überein, welche ich an lebenden und überlebenden Leukocyten bei der Färbung mit Methylenblau und Neutralroth erhalten hatte¹⁾).

Die eosinophilen Zellen, welche in den Plättchen sehr zahlreich vorhanden waren und bei der nachträglichen Färbung mit Eosin-Glycerin mehr oder weniger deutlich hervortraten, enthielten zuweilen, neben rothen, blaue Granula von derselben Form und Anordnung. In anderen traten die roth tingirten Körner den blauen gegenüber zurück. Waren nur rothe Granula in den Zellen enthalten, so boten auch sie in Bezug auf Zahl, Grösse und Intensität der Färbung einen grösseren Wechsel dar, als unter anderen Bedingungen. Ausserdem kommen Zellen vor, deren Granula kleiner und weniger durch Eosin tingirt waren und mit den sog. „hypeosinophilen“ übereinstimmten²⁾).

¹⁾ Ueber Granula-Färbung lebender und überlebender Leukocyten. Dieses Archiv Bd. 157 und Granula-Färbung lebender und überlebender Gewebe. Dieses Archiv Bd. 159.

²⁾ Vergl. L. Grünwald, Studien über die Zellen im Auswurf und in entzündlichen Ausscheidungen des Menschen. Dieses Archiv Bd. 158.

Ich muss noch der Zerfalls-Erscheinung gedenken, wie sie bei diesen Versuchen an durch Eisen gefärbten und nicht-gefärbten Leukocyten schon nach 24 Stunden zur Beobachtung gelangen. Es war mir dieser Befund um so auffallender, als bei Gerinnungsvorgängen, wie ich seiner Zeit mittheilte, derartige Bilder, in den ersten Phasen wenigstens, viel seltener getroffen werden.¹⁾

Besonders leicht sind solche Vorgänge des Zerfalls an durch Eisen gefärbten Gebilden nachzuweisen; sehr häufig gehen dem Zerfall des Cytoplasma karyorrhectische Spaltungen der Kerne voraus, indem diese in rundliche, intensiv gefärbte Körner sich fragmentiren, welche dann gleichsam die Centren für die zerfallende Cytoplasma-Masse der Zellen abgeben (Fig. 3). Auf diese Weise entstehen den Blutplättchen sehr ähnliche Gebilde, welche man den erythrocytären gegenüber als leukocytaire bezeichnen könnte.²⁾

Bei anderen Zellen scheint das Cytoplasma zu zerfallen, ohne dass eine Karyorrhexis voraus gegangen ist; vielmehr lassen die Kerne Zeichen einer Karyolyse erkennen. Zuweilen scheint auch eine Gruppierung der zerfallenden Zellsubstanz um die Granula zu erfolgen. Eine Verwechslung dieser Zerfalls-Producte der Leukocyten mit Niederschlägen ist dann leicht zu vermeiden, wenn sie Kern-Rudimente enthalten; in anderen Fällen wird durch die Lagerung der Gebilde deren Zugehörigkeit zur Zelle und deren Provenienz aus dieser dargethan.

H. und die kritischen Bemerkungen Bettmann's, über „hypeosinophile“ Granula, Centralbl. f. innere Medicin 1899. Ich begnüge mich absichtlich mit der Registrirung der oben erwähnten Thatsache, die vieldeutig ist und nicht ohne weiteres im Sinne der Existenz einer besonderen Granula-Art verworthen werden darf.

¹⁾ Zur Morphologie der extravasculären Gerinnung, dieses Archiv Bd. 150, zur Morphologie der intravasculären Gerinnung, daselbst Bd. 155; ferner Franz Müller, die morphologischen Veränderungen der Blutkörperchen etc. Ziegler's Beiträge Bd. 23.

²⁾ von Eisen, on the blood plates of the human blood etc., *journal of morpholog.* vol. XV, 1899 unterscheidet 3 Arten von Blutplättchen: ausser den leukocytairen und erythrocytären selbstständige, aus feinkörnigem Protoplasma und kernähnlichen Gebilden bestehende Gebilde; er will nur die letzteren als wirkliche Blutplättchen anerkennen. Ich habe bereits den Mittheilungen Deetjen's gegenüber hervorgehoben, dass auch den erythrocytären Blutplättchen eine solche Structur zu-

Erwähnen will ich noch, dass man schon nach 24 Stunden in den Hollunderplättchen spindelförmige und verästigte Zellen antrifft, deren bläschenförmigen Kerne manchmal durch Eisen hellblau tingirt sind.

2. Einführung von Eisenstaub und Eisenstäbchen in die Lymphsäcke.

Bei den Versuchen mit Eisenstaub — *Ferrum hydrogenio reductum* — wurden Hollunderplättchen mit solchem beschickt und in die Lymphsäcke eingeschoben, in welchen sie verschieden lange verweilten. Schon nach vier Tagen lässt sich die Einwirkung des Eisens auf die in die Hollundermaschen eingewanderten Zellen nachweisen; nach Wochen und Monaten ist ein mehr oder weniger grosser Theil des Eisenstaubes verschwunden. Ueber die Möglichkeit der erfolgenden Lösung und Resorption kann somit ein Zweifel nicht bestehen. Es fragt sich nur, in welcher Form dies geschieht. — Leber, Bunge und E. v. Hippel¹⁾ sind der Meinung, dass das Eisen durch Kohlensäure in doppeltkohlensaures Salz umgewandelt, aber bald wieder als Eisenoxydhydrat in Körnchenform abgeschieden werde, wobei es sich auch wohl mit den vorhandenen Eiweisskörpern verbinde. Samuelsohn nimmt an, dass feine, unlösliche Rostpartikelchen, die sich um den Fremdkörper bilden, durch den Flüssigkeitsstrom verschleppt werden. Aussen meint, das Eisen gehe theils leicht, theils schwer lösliche Verbindungen mit den Eiweisskörpern ein. Ueber die Form, in welcher das Eisen gelöst wird, ist somit eine Einigung bis jetzt nicht erreicht. Dagegen stimmen die meisten Autoren darin überein, dass eine Lösung von Eisen unter solchen Verhältnissen, d. h. speciell bei

kommen kann. Entscheidend in dieser Frage ist aber die von mir wiederholt betonte Thatsache, dass bei der Beobachtung des lebenden und überlebenden Objects intravasculär eine durch Zerfall der rothen Blutkörper vermittelte Abspaltung von Blutplättchen, z. B. bei Stase, wahrgenommen werden kann, somit unter Verhältnissen, durch welche für diesen Fall wenigstens eine andere Provenienz der Blutplättchen ausgeschlossen wird. Auch Sacerdotti (*Erythrocyten und Blutplättchen*, *Anatom. Anzeig.* Bd. XVII No. 12—14) lässt diesen wichtigen Sachverhalt unberücksichtigt.

¹⁾ E. v. Hippel, a. a. O., daselbst die Literatur.

der Siderosis bulbi, stattfindet. E. v. Hippel hebt hervor, dass das am Orte des Fremdkörpers gelöste Eisen in die Umgebung diffundire, von ganz bestimmten Zellgruppen, die eine spezifische Affinität für das Eisen besitzen, fixirt werde, und mit einer Substanz im Protoplasma der Zelle eine unlösliche Verbindung eingehe. Neben dieser Art der Verschleppung spiele die Verschleppung vom Orte des Fremdkörpers durch Leukocyten nur eine sehr untergeordnete Rolle.

Zu erwägen wäre noch, ob nicht vielleicht colloidale Zustände des Eisens bei der Aufnahme und dem Umsatz desselben in den Zellen eine Rolle spielen. Wie bekannt, färbt sich das Mycelium von Schimmelpilzen, welche sich auf colloidalen Goldlösungen entwickeln, roth (Zsigmundi¹⁾).

Schon wenige Tage nach der Einführung von Eisenstaub trifft man neben ungefärbten Leukocyten solche, deren Kernkörperchen und Kerne gefärbt sind; das Cytoplasma der Zellen zeigt eine diffuse Tinction oder lässt eine solche vermissen. Auch bei diesen Versuchen findet man Zellen, welche blaue Granula in wechselnder Zahl und Grösse führen; die Kerne derselben lassen gewöhnlich eine Eisen-Reaction nicht erkennen, doch kommen auch solche Zellen vor, welche gleichzeitig blaue Kerne und blaue Granula führen (Fig. 2). Ich will auch an dieser Stelle betonen, dass man sich vor einer Verwechslung der grösseren blauen Kugeln mit Kernen hüten muss; die ersteren werden sehr oft in solchen Zellen getroffen und sind möglicher Weise aus einer Quellung und Confluenz der kleineren Granula hervorgegangen.

Die eosinophilen Zellen zeigten dasselbe Verhalten, wie bei den zuerst geschilderten Versuchen (Fig. 2, q, u, h.). Dasselbe gilt von den Zerfalls-Erscheinungen, welche auch bei dieser Versuchsanordnung nicht fehlen, aber, wie mir schien, doch nicht in so grosser Verbreitung vorkommen.

Bei den Versuchen mit Eisenstäbchen — feinem Eisendraht, Nadeln u. s. w. —, welche vier bis zwölf Wochen und länger liegen blieben, traten die Degenerations-Erscheinungen der Leukocyten noch mehr in den Hintergrund. — Nicht nur

¹⁾ Zsigmundi, Ueber lösliches Gold. Zeitschr. f. Electrochemie, Bd. IV, citirt nach v. Kupffer, Archiv f. mikr. Anatomie, Bd. 54.

an den Stellen, an welchen die Eisenstäbchen mit den Geweben in Berührung gekommen waren, sondern auch in grösserer Entfernung von diesen zeigte sich die Innenfläche des Lymphsackes mit einer neugebildeten, bindegewebigen Membran belegt. Dieselbe war gewöhnlich an der Stelle der Berührung mit dem Eisenstäbchen am dicksten und verjüngte sich nach der Peripherie hin. Die Membran führte ausser Gefässen zahlreiche und zum Theil sehr dicht gelagerte spindelförmige und verästigte Zellen mit theils dunkleren, theils bläschenförmigen Kernen. Die Mehrzahl der Zellen enthielt vereinzelte oder zahlreiche eosinophile Granula und blaue Körner, bald nur die eine oder andere Art, bald beide gemischt und wechselnd in ihrer Uebersahl (Fig. 4). Ausserdem fanden sich grosse, mehr rundliche Zellformen, welche mit kleineren und grösseren blauen Körnern und Kugeln so dicht erfüllt waren, dass man weder von den Kernen, noch von dem Cytoplasma etwas zu entdecken vermochte. Manche waren offenbar im Zustande des Zerfalls. In den Spalträumen zwischen den Zellen lagen freie rothe und blaue Granula, auch ohne dass an diesen Stellen oder in der Nachbarschaft Granula-führende Gebilde sich nachweisen liessen.

In manchen Fällen enthielt nicht nur die neugebildete Membran Zellen mit blauen Granula, sondern es waren auch in den Spalten zwischen den Lamellen der Oberhaut spindelförmige, blau granulirte Zellen und freie blaue Granula zu treffen, und zwar nicht nur bei gleichzeitiger diffus blauer Färbung der Inter-cellular-Substanz, sondern auch ohne eine solche.

Das Perichondrium und das umgebende Zellgewebe der Scapula, des Episternum und Hyposternum enthielten, wenn der Staub oder der Draht in deren Nachbarschaft gelegen hatten, spindelförmige und verästigte Zellen mit grossen, bläschenförmigen, blauen Kernen und dunkler gefärbten Kernkörperchen. An den Knorpeln selbst waren einzelne Bezirke der Inter-cellular-Substanz intensiv blau gefärbt; wie mir schien, namentlich solche, welche sich im Zustande beginnender Petrification befanden. Einzelne Zellen zeigten gefärbte Kerne; ihre Tinction war bald eine diffuse, bald eine mehr distincte, an die morphologischen Bestandtheile des Kerns gebundene. Einzelne Granula lagen aber auch in der Zellsubstanz oder am Kapselrand. Da

es immer nur einzelne Zellen waren, welche Eisen-Reaction darboten, muss an die Möglichkeit, dass sie verändert waren, gedacht werden.

Hatten der Eisenstaub oder die Eisenstäbchen längere Zeit in den Lymphsäcken verweilt, so fanden sich meistens auch in der Leber auf Eisen reagirende Gebilde. Die Pigmentzellen zeigten gewöhnlich eine mehr diffuse Färbung der Substanz, oder sie führten blaue Schollen und Kugeln, seltener blaue Granula. Die Blutgefässe waren mit grösseren und kleineren Zellen gefüllt, welche blaue Körner verschiedener Grösse in einer ungefärbten oder diffus tingirten Masse einschlossen, und am ehesten veränderten Leukocyten glichen. Auch in den Leberzellen liessen sich, namentlich an der Peripherie, vereinzelte Körner nachweisen; ihre Kerne zeigten manchmal andeutungsweise blaue Färbung der Kernkörperchen oder diffuse Färbung der Kerne.

In den Nieren fanden sich einzelne Bezirke, an denen blaue Abscheidungen zwischen den Schlingen des Glomerulus zu Stande gekommen waren. An anderen Stellen war nicht nur der Inhalt der Harncanälchen blau gefärbt, vielmehr waren, bei gleichzeitiger Kernfärbung, auch blaue Körnchen an der Basis und Kuppe der Epithelien, und ohne eine solche namentlich an den gewundenen Harncanälchen wahrzunehmen.

Es ist nicht meine Aufgabe, an dieser Stelle auf die Frage der Aufnahme, der Aufspeicherung und Abgabe von experimentell eingeführtem Eisen einzugehen. Ich muss mich vielmehr darauf beschränken, hervorzuheben, dass bei der subcutanen und intravenösen Injection von Eisen, sowie bei der Fütterung mit eisenhaltiger Nahrung ein vermehrter Eisengehalt der Leber beobachtet ist. Man vergleiche in dieser Hinsicht die Mittheilungen Quincke's, Glävecke's, Stender's, Samojloff's¹⁾, Filippi's²⁾, Hall's³⁾ u. A.

Die meisten Autoren berichten von einer diffusen Färbung der Leberzellen, einige von einer körnigen Einlagerung, der in manchen Fällen die erstere vorausgehen soll. Doch Alle stimmen

¹⁾ Samojloff a. a. O., daselbst Literatnr.

²⁾ Filippi, Experimentelle Untersuchungen über das Ferratin. Ziegler's Beiträge, Bd. 16.

³⁾ Hall a. a. O.

darin überein, dass die Leukocyten sehr viel Eisen enthalten. Bezüglich der Verhaltens der Nieren gehen die Meinungen auseinander, indem z. B. das Vorkommen von Eisen in den Glomerulis von den einen behauptet, von den anderen bestritten wird. Ich verweise auf die Mittheilungen Kobert's, Glävecke's, Jacoby's, Stender's, Filippi's, Hall's u. A. Dagegen geben fast alle Autoren zu, dass die Nierenkanälchen bei der Ausscheidung von Eisen betheiligt sind. Bedenkt man, dass die oben geschilderten Bilder unter Verhältnissen, welche der Eisen-Resorption sehr ungünstig sind, zu Stande kamen, so leuchtet deren Interesse ohne Weiteres ein.

3. Einführung von Eisendraht in das Knochenmark des Kaninchens.

Wie bei meinen früheren Versuchen¹⁾ verfuhr ich auch diesmal in der Weise, dass ich die gemeinsame Strecksehne zur Seite schob und das Femur von seiner unteren Gelenkfläche her anbohrte. Durch das feine Bohrloch wurde dann ein dünner Eisendraht so eingeführt, dass sein unteres Ende nicht vorstand, und das erstere mit Wachs verschlossen. Nachdem die Manipulation beendet war, reponirte ich die Sehne und vernähte die Kapsel und Hautwunde. Nach Ablauf von 1—4 Monaten wurden die Thiere getödtet, der Draht vorsichtig herausgezogen, der Oberschenkel in kleine Stücke zersägt, und die mittelst Glasstab herausgehobenen Markeylinder in Formol und Alkohol gehärtet.

An solchen Objecten enthalten die Zellen mit eosinophilen und „pseudo-eosinophilen“ Granula vereinzelt oder zahlreiche blaue Körner; bald überwiegen die einen, bald die anderen Granula- und Körnerarten (Fig. 5). Sehr häufig kommen Zellen vor, welche nur blaue, aber in jeder Hinsicht mit den eosinophilen und „pseudo-eosinophilen“ Granula übereinstimmende Körner führen. Bei denjenigen Zellen, welche nur eosinophile oder „pseudo-eosinophile“ Granula enthalten, zeigen diese betreffs Zahl, Grösse und Lagerung sehr grosse Verschiedenheiten. Die gleiche Erscheinung wiederholt sich bei den blau granulirten Zellen, indem man bald nur kleinere, oder solche neben grösseren,

¹⁾ Zur Morphologie u. Biologie der Zellen des Knochenmarks. Dieses Archiv, Bd. 140, 1895.

oder letztere in der Ueberzahl trifft. Kommen gleichzeitig in einer Zelle blaue Körner und rothe Granula vor, so sind häufig auch die letzteren in ihrer Form und Grösse wechselnd. Zuweilen erhält man den Eindruck, als ob die eosinophilen Granula wie die blauen Körner eine Quellung erfahren hätten und unter einander confluirten. Da diese grösseren blauen Kugeln leicht zur Verwechselung mit Kernen Veranlassung geben, will ich betonen, dass ich an den meisten sideroferen Zellformen die Kerne als durch Alauncarmin roth gefärbte Gebilde, welche eine Eisen-Reaction gewöhnlich nicht erkennen lassen, nachweisen konnte.

Eine zweite Art von sideroferen Zellen hat eine spindelförmige, halbmondförmige oder verästigte Gestalt und besitzt theils dunkel gefärbte, theils bläschenartige Kerne (Fig. 6). Auch sie enthalten blaue Granula von verschiedener Grösse und in verschiedener Zahl. Zuweilen führen solche Zellen, welche, hinsichtlich ihres ganzen Verhaltens, insbesondere desjenigen der Kerne, den fixen Bindegewebszellen, gleichen, vereinzelte oder zahlreichere eosinophile oder pseudo-eosinophile Granula neben blauen Körnern und ohne solche¹⁾.

Ich muss noch hervorheben, dass alle diese sideroferen Zellarten nicht nur in der Umgebung des eingeführten Eisendrahts, sondern auch in grosser Entfernung von demselben vorkommen. Hat der Draht längere Zeit im Knochenmark gelegen, so bildet

¹⁾ Bekanntlich hat Marwedel (die morphologischen Veränderungen der Knochenmarkzellen u. s. w. Ziegler's Beiträge Bd. 22) auf das Vorkommen von Zellen im Knochenmark, welche ihrer ganzen Erscheinung nach als fixe Zellen sich darstellen, aber rothe Granula führen, aufmerksam gemacht. Wenn Enderlen (histol. Untersuch. b. experimentell erzeugter Osteomyelitis, deutsche Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 51) diese Angaben nicht zu bestätigen vermochte, so handelt es sich bei dieser Differenz wohl mehr um eine Verschiedenheit in der Auffassung, welche sich aus dem Mangel sicherer Kennzeichen für die einzelnen Zellformen des Knochenmarks sehr einfach erklärt. Um so bemerkenswerther ist der oben bei den Versuchen mit den Eisenstäbchen berichtete Befund von neugebildeten Membranen, welche fast vorwiegend aus spindelförmigen und verästigten eosinophilen Granula führenden Zellen bestehen (Fig. 4). Ob solche Granula als eosinophile oder pseudo-eosinophile anzusprechen sind, dünkt mir bei der Frage der Umwandlung solcher Zellen in fixe von untergeordneter Bedeutung.

sich um denselben eine bindegewebige Kapsel, in der ausser grossen rundlichen, mit blauen Kernen gefüllten Zellen spindelförmige und verästigte Formen, welche blaue Körnchen führen, eingebettet sind.

Auch an den Ufern manchmal ziemlich entfernter Gefässräume liegen zuweilen schmale Eisenkörner führende Zellen mit länglichen Kernen, welche Endothelien gleichen. Die Gefässe selbst enthalten verschiedene Formen sideroferer Zellen und blaue freie Granula, welche übrigens auch in den Gewebsspalten zu treffen sind¹⁾.

Die Saftlacunen des angrenzenden Knochens sind stellenweise gleichfalls mit sideroferen spindelförmigen Zellen, vielleicht auch mit freien Granula erfüllt.

II. Endogene (hämatogene) Siderosis.

Durch die Untersuchungen von Quincke, Peters, Rosenstein, Mott, Russel, White, Buss, Laache, Stiehlen²⁾, S. Lipski³⁾, Biondi⁴⁾, Stockmann⁵⁾, Fedeschi⁶⁾, Georgiewski⁷⁾ u. v. A. ist nachgewiesen, dass es bei Verände-

¹⁾ Zweifellos treten siderofere Zellen unter solchen Verhältnissen in die Blutbahn. Man vergleiche in dieser Hinsicht meine früheren biologischen Mittheilungen über Knochenmarkzellen. Ich will noch hervorheben, dass der Uebertritt nicht nur solcher Zellen leukocyitären Charakters, sondern auch anderer, insbesondere von Riesenzellen leicht verständlich wird, wenn man die Lagerung an den Ufern grösserer Gefässräume berücksichtigt. Ich habe auch im menschlichen Knochenmark wiederholt nicht nur an den Ufern, sondern auch in den Gefässräumen selbst liegende Riesenzellen wahrgenommen.

²⁾ Stiehlen. Ueber den Eisengehalt verschiedener Organe bei anaemischen Zuständen, Deutsch. Archiv für klin. Medicin. Bd. 54. 1895. (Literatur.)

³⁾ S. Lipski, mikroskop. Untersuchungen üb. die physiolog. u. pathol. Eisen-Ablagerung. Dorpat. 1896.

⁴⁾ Biondi, Experiment. Untersuch. üb. d. Ablagerung des eisenhalt. Pigments. Ziegl. Beitr. Bd. 18.

⁵⁾ Stockmann, remarks on the analysis of iron in the huics eten Brit. med. journ. 1896.

⁶⁾ Fedesche, Das Eisen in den Org. normal. u. entmilzter Kaninchen. Ziegl. Beitr. Bd. 24.

⁷⁾ Georgiewsky, Experiment. Untersuch. üb. d. Wirkung d. Extract. filicis maris. Daselbst.

rungen des Blutes, seien sie primär oder secundär, wenn ihnen Hämato-lyse folgt, zur Ablagerung von Eisen in verschiedenen Organen kommt. — Bei Versuchen über Staub-Inhalation (a. a. O.) machte ich die Wahrnehmung, dass in der Leber, der Milz, dem Knochenmark, den bronchialen Lymphdrüsen, den Lungen und Nieren eisenhaltiges Pigment in grösserer Menge, als normal vorkommt. Da ich mit der Vorstellung rechnete, dass diese Veränderungen eine Folge der ungünstigen Lebensbedingungen der Versuchsthiere, des langen Aufenthaltes in den meistens sehr warmen Staubkäfgen insbesondere sei, wurde diese Siderosis als eine hämatogene gedeutet. Dass ein Theil des in den genannten Organen gefundenen Eisens von dem inhalirten eisenhaltigen Staub oder Futter herrühren könnte, habe ich nicht in Betracht gezogen, weil die Möglichkeit einer Lösung des in dieser Form (Smirgel, Sandsteinstaub u. s. w.) eingeführten Eisens und sein Uebertritt in das Blut nach unseren damaligen Anschauungen ausgeschlossen erschien. Nachdem durch die oben mitgetheilten Erfahrungen ein solcher Vorgang erwiesen ist, muss zugegeben werden, dass die in den nachfolgenden Zeilen zu beschreibenden siderotischen Zustände der Leber und Nieren nicht ausschliesslich hämatogener Provenienz waren. So lange wir nicht im Stande sind, auf mikrochemischem Wege das hämatogene vom exogenen Eisen zu unterscheiden, wird man überhaupt betreffs derartiger Befunde und ihrer Verwerthung grössere Vorsicht obwalten lassen müssen¹⁾. In dieser Ansicht sehe ich mich noch dadurch bestärkt, dass bei Gold- und Silberarbeitern in den betreffenden Organen diese Metalle bei der Veraschung mittelst der Kapellenmethode nachgewiesen werden können²⁾. Auch in diesem Falle mag es sich

¹⁾ Macallum, (a new method of determining between organic and anorganic compounds of iron. Journ. of pathol. Vol. 22) giebt an, dass sich mit 0,5 pCt. wässriger Hämatoxylin-Lösung anorganisches Eisen schwarz färbt, organisches nicht. Wie mir scheint, wird die Verwerthung dieser Methode schon dadurch in Frage gestellt, dass das organische Eisen bei seiner innerhalb der Gewebe erfolgenden Lösung verschieden feste Verbindungen mit den Eiweisskörpern eingeht.

²⁾ Die Geschichte des inhalirten Metallstaubes. Ziegler's Beiträge. Bd. VIII.

weniger um eine Verschleppung derselben in corpusculärer Form, viel mehr um eine Lösung und Aufnahme vielleicht in colloidalem Zustande handeln, welche dann in Leber, Milz, Nieren u. s. w. in fester Form wieder zur Abscheidung kommen. Mit diesen Erwägungen soll keineswegs ein Zweifel an dem Vorkommen einer hämatogenen Siderosis, deren Existenz mir durch die oben erwähnten Untersuchungen gesichert dünkt, ausgesprochen sein,

1. Siderosis der Leber und der Nieren.

In den früheren Mittheilungen über Siderosis¹⁾ hatte ich bereits hervorgehoben, dass die Eisen-Abscheidung vorwiegend an der Peripherie der Acini erfolgt. Bei geringgradiger Deposition von Eisen trifft man nur einzelne, feine Körnchen im Cytoplasma der Leberzellen in einer Vertheilung, welche eine Gesetzmässigkeit nicht erkennen lässt (Fig. 7). Bei stärkerer Anhäufung von Eisen sind es namentlich die perinucleären Zonen, welche die Eisenkörner in grösserer Zahl enthalten. Zuweilen ist die Lagerung eine so dichte, dass das Cytoplasma ganz verdrängt und durch blaue Körner ersetzt erscheint. Nicht selten zeigt sich die ganze Zelle mit solchen erfüllt, am dichtesten fast immer in der Nachbarschaft des Kerns; ein anderes Mal ist ihre Vertheilung eine mehr gleichmässige. Die Grösse der Körner wechselt auch bei dieser Form der Siderosis; bald finden sich nur kleinere, bald hauptsächlich grössere Gebilde, oder aber es sind beide Arten in wechselnder Zahl vertreten. Einzelne Körner erreichen eine so beträchtliche Grösse und erfüllen die Zelle derart, dass die Kerne verdrängt und vollständig verdeckt werden. Bei genauerer Betrachtung und an feineren Schnitten kann man sich fast immer von deren Existenz überzeugen. Eine Reaction auf Eisen konnte ich weder an den Kernkörperchen, noch an den übrigen Kern-Bestandtheilen mit Sicherheit nachweisen, dagegen zuweilen Anzeichen einer Degeneration, welche aber auch bei sehr hohem Eisengehalt der Zelle fehlen können. Die Eisengranula erscheinen nicht immer als Vollkörner, sondern manchmal als Ringelkörner. Wie ich schon früher erwähnte, kommen in den Leberzellen, neben rundlichen, längliche und stäbchenförmige Gebilde mit reihenförmiger Aufstellung, gerüst- und

¹⁾ Staubinhalation C. c.

netzförmiger Anordnung vor. Bemerkenswerth ist die Uebereinstimmung dieser Figuren mit Granula-Bildern, wie man sie erhält, wenn Methylenblau- und Neutralroth-Kochsalzlösungen auf überlebende Leberzellen (Mensch, Kaninchen, Frosch) einwirken. Auch an solchen Objecten trifft man, neben runden Granula, fädige und netzförmige Figuren.

Die beschriebenen netzförmigen Zeichnungen ähneln ferner denjenigen, wie sie unter verschiedenen Verhältnissen, insbesondere bei ikterischen Zuständen von Popoff, Affanasiew, Meder und Marchand, neuerdings von Browicz,¹⁾ Nauwerck,²⁾ Ströbe³⁾ und Szubinski⁴⁾ beschrieben worden sind.

Eine zweite Form von sideroferen Zellen, welche sich in der Leber bei hämatogener Siderosis constant findet, hat den Charakter von Leukocyten. Sie besitzen einen oder mehrere Kerne, haben oft eine bedeutende Grösse und können das Eisen in diffus vertheilter Form oder aber in der Art kleinerer und grösserer Körner enthalten. Sie zeigen mit den früher beschriebenen Formen, deren leukocytärer Charakter in Anbetracht der Versuchsbedingungen feststeht, eine vollständige Uebereinstimmung. Dieselben liegen zum Theil extravasculär, zum Theil intravasculär, die oft beträchtlich dilatirten Gefässe vollständig ausfüllend.

Eine dritte Art von sideroferen Zellen hat eine längliche, halb eirundförmige oder sternförmige Gestalt, und entspricht offenbar den Kupffer'schen Sternzellen. Ihr Gehalt an blauen, verschieden grossen Körnern ist ein wechselnder. Nicht selten trifft man Stellen in solchen siderotischen Lebern, in welchen hauptsächlich diese Zellformen Eisengranula führen. Ich hatte bei meinen früheren und jetzigen Untersuchungen, welche vor Erscheinen der Kupffer'schen Mittheilung zum Abschluss ge-

¹⁾ Browicz, intracelluläre Gänge, ihr Verhältniss zu den Kupffer'schen Secretvacuolen ch. Krakauer Anzeiger 1899; ferner das mikroskop. Bild in Leberzellen nach intravenöser Hämoglobin-Injection, daselbst 1898.

²⁾ Nauwerck, Leberzellen und Gelbsucht. Münch. med. Wochenschr. No. 2 1899 (Literatur) und Anatom. Anzeiger Bd. XV.

³⁾ Ströbe, zur Kenntniss d. sog. acuten Leberatrophie ihrer Histiogenese und Aetiologie mit besonderer Berücksichtigung der Spätstadien. Ziegler's Beiträge Bd. 21.

⁴⁾ Szubinski, Beitr. z. feineren Structur der Leberzelle mit besonderer Berücksichtigung d. Pathogenese des Icterus; daselbst Bd. 26.

kommen waren, diese Zellen in Uebereinstimmung mit von Kupffer's früherer Anschauung als fixe extravasculäre Formen angesprochen. Bekanntlich nimmt von Kupffer¹⁾ jetzt an, dass sie der Gefässwand innen anliegen und phagocytaire Eigenschaften besitzen. Leider ist es mir jetzt nicht mehr möglich, meine Präparate auf diese bedeutungsvollen Fragen hin zu prüfen; die Objecte müssten zu diesem Zweck in anderer Weise vorbereitet sein. Ich begnüge mich deshalb damit, darauf hinzuweisen, dass bei der Erörterung dieser Verhältnisse die Schwierigkeit, der Gefässwand innen anliegende Leukocyten von phagocytairen Sternzellen zu unterscheiden, in Rechnung gezogen werden muss. Es soll damit kein Zweifel an den interessanten Beobachtungen von Kupffer's ausgesprochen, vielmehr nur diese Lücke in meinen Mittheilungen entschuldigt und auf eine Gefahr der Verwechslung hingewiesen werden, die um so näher liegt, als gerade unter solchen Verhältnissen, wie oben hervorgehoben wurde, zahlreiche siderofere Leukocyten in den Gefässen enthalten sein können.

Was die hämatogene Siderosis der Nieren anbelangt, so verweise ich auf meine früheren Mittheilungen, denen zufolge Körnchen zwischen den Epithelien und eine sehr intensive Färbung der Kernkörperchen dieser namentlich in den geraden Harnkanälchen, ausserdem Körnchen in den Gefässscheiden und den Saftbahnen um die Capillaren vorkommen.

2. Hämatogene Siderosis der Lunge.

Bekanntlich unterscheidet man neben einer exogenen Siderosis, — der Pneumonoconiosis siderotica —, eine hämatogene, die gewöhnlich als braune Induration bezeichnet wird und im Gefolge von Lungenstauungen, Herzfehlern insbesondere auftritt. Es kommt dabei zu der Anfüllung der Lungenalveolen mit kleineren und grösseren Zellen, welche in mehr oder weniger beträchtlicher Menge gelbliches oder gelbbraunes Pigment führen, den sogen.

¹⁾ von Kupffer, über die sogt. Sternzellen der Säugethierleber, Arch. f. mikroskop. Anat., Bd. 54, 1899, vergl. ferner Browicz, über intravasculäre Zellen der Blutgefässe der Leberacini, daselbst Bd. 55, und S. Mayer, Bemerkung über die sogt. Sternzellen der Leber. Anatom. Anzeig., Bd. XVI, No. 7.

Herzfehlerzellen. Wie ich ¹⁾ früher nachgewiesen habe, ist deren Entstehung eine verschiedene, und es sind die einen als in die Alveolen eingewanderte Leukocyten, die anderen als desquamirte Alveolar-Epithelien anzusehen. Ich schlug deshalb vor, leukocytaire und epitheliale Formen zu unterscheiden; allerdings ist eine Unterscheidung beider nicht in jedem Falle möglich. Bei beiden ist die Pigmentirung zweifellos unter solchen Verhältnissen wenigstens zum grösseren Theil eine hämatogene; allerdings darf man nicht unberücksichtigt lassen, dass in Folge der Inhalation eisenhaltigen Staubes auch Staubzellen vorkommen, welche exogenes Eisen enthalten. Es liegen in dieser Hinsicht die Verhältnisse ähnlich, wie sie oben betreffs der exogenen und endogenen Siderosis der Leber erörtert wurden. Bezüglich der Vorgänge der hämatogenen Pigmentirung bei den Herzfehlerzellen werden verschiedene Möglichkeiten angenommen, deren Aufzählung, weil sie allgemein bekannt sind, unterbleiben darf.

Behandelt man feine Schnitte solcher Lungen nach den oben angegebenen Methoden, so enthalten die Zellen feinere und gröbere blaue Granula in wechselnder Zahl und in einer ähnlichen Anordnung, wie bei den früher beschriebenen sideroferen Formen (Fig. 8).

Ich will deshalb nur hervorheben, dass auch hier die Granula öfters eine reihenförmige Aufstellung und eine netzartige Anordnung darbieten. Sind, wie das häufig vorkommt, die blauen Kugeln sehr gross, so können sie die Zellen vollständig ausfüllen und den Kern verdecken. Während die einen Kerne ganz gut erhalten sind, zeigen die anderen verschiedengradige Degenerations-Erscheinungen. Es wurde oben bereits bemerkt, dass es sehr oft später nicht mehr möglich ist, die leukocytären und epithelialen Formen von einander zu unterscheiden, weil, wie ich hier hinzufügen möchte, die ersteren so gequollen sind, dass sie die Epithelien an Umfang übertreffen.

¹⁾ Staub-Inhalation und Staub-Metastase a. a. O.; v. Loeb, Ueber Thomasphosphat-Pneumonokoniose und ihre Beziehung zur exogenen und endogenen Siderosis, dieses Archiv, 138. — Grünwald (Studien über den Auswurf an den entzündlichen Ausscheidungen des Menschen, dieses Archiv, Bd. 58) sind diese Arbeiten, in welchen die Provenienz der Staub- und Herzfehlerzellen in ausführlicher Weise erörtert wird, wie es scheint, entgangen.

In den interalveolären und interlobulären Bindegewebszügen liegen ausser sideroferen Leukocyten siderofere Zellen von spindelförmiger und verästigter Gestalt, welche mehr den Eindruck fixer Bindegewebszellen machen.

Noch einige Bemerkungen über die Verwerthung der oben geschilderten Befunde für die Lehre von der Structur und Function der betreffenden Zellformen.

Die Leukocyten zeigten, wie ich hinzufügen möchte, unerwarteter Weise bei der exogenen und endogenen Siderosis, mochte das Eisen als organisches oder anorganisches, gelöst oder in Substanz zugeführt worden sein, betreffs der Anordnung der Granula, d. h. ihres Wechsels, was Grösse, gegenseitige Lagerung und Beziehung anbelangt, vollkommene Uebereinstimmung. Daraus darf noch nicht geschlossen werden, dass die Eisenaufnahme in allen Fällen in der gleichen Weise sich vollzieht. Vielmehr kommen in dieser Hinsicht mehrere Möglichkeiten in Betracht. Das Eisen kann in Form von Körnern nach dem Typus der Phagocytose in die Zellen eintreten; oder aber, es wird in gelöster Form aufgenommen und innerhalb der Zellen körnig ausgefällt, oder es wird von den Plasmosomen der Zelle gebunden und in eisenführende Granula umgesetzt; in dem ersten Falle könnten die von aussen aufgenommenen Eisenkörner als solche erhalten bleiben oder innerhalb der Zelle zur Lösung gelangen und später wieder ausgefällt werden; es handelt sich dann, wie in dem zweiten Falle, um innerhalb der Zellen entstandene Niederschläge, in dem letzteren Falle dagegen um Zellbestandtheile, welche das Eisen an sich gebunden und nach Art der Synthese umgesetzt haben. — Gegen die Möglichkeit, dass ausserhalb der Zelle entstandene Eisenkörner in die Leukocyten aufgenommen werden, lässt sich in Anbetracht der hervorragenden phagocytären Eigenschaften derselben kaum etwas einwenden. Auf der anderen Seite muss ich hervorheben, dass aus solchen Vorgängen noch nicht der Schluss gezogen werden darf, die innerhalb der Zelle befindlichen Eisenkörner müssten mit den intracellulären identisch sein, weil, wie oben schon angedeutet wurde, nachträglich die phagocytär aufgenommenen Eisenkörner

intracellulär zur Lösung gelangen können. Sehr häufig werden ferner intracelluläre Eisengranula in Fällen, in denen extracelluläre Eisenkörner fehlen, gefunden, oder, wenn solche vorhanden sind, stimmen sie in ihrer Grösse und Form mit den intracellulären Eisengranula nicht überein. Die grösseren Körner und Kugeln kommen durch Quellung und Confluenz der kleineren zu Stande. Die regelmässige Gestalt der Eisengranula, insbesondere aber ihre reihenförmige Anordnung und ihre gegenseitige Beziehung, namentlich das gleiche Verhalten bei der exogenen und endogenen Siderosis sprechen gleichfalls nicht für eine derartige Provenienz. Ueberdies stimmen diese Bilder vollkommen mit denjenigen überein, wie man sie an lebenden und überlebenden Leukocyten bei der Färbung mit Neutralroth und Methylenblau erhält; auch bei ihnen wurden Quellungs- und Confluenz-Erscheinungen an den Granula beobachtet. Sehr bedeutungsvoll sind in dieser Beziehung ferner die Befunde, wie sie an Zellen mit eosinophilen und pseudo-eosinophilen Granula sich ergeben haben. Wie oben berichtet wurde, trifft man, insbesondere im Knochenmark, sehr häufig Zellen, welche rothe und blaue Granula gleichzeitig in wechselnder Zahl, aber in gleicher Anordnung enthalten.

Nachdem für die eosinophilen und pseudo-eosinophilen Granula der Nachweis geführt wurde, dass sie Zellbestandtheile, umgewandelte Plasmosomen sind, wird eine solche Annahme auch für die eisenführenden Granula als die am meisten wahrscheinliche anzuerkennen sein; vermuthlich darf aber auch den Plasmosomen anderer Leukocyten die Fähigkeit, in Eisengranula sich umzuwandeln, nicht abgesprochen werden.

Dies sind die meines Erachtens wichtigen Gründe, welche mich in der Vorstellung bestärken, dass die sideroferen Körner der Leukocyten nicht als phagocytär von aussen eingetretene Partikelchen oder beliebige intracellulär entstandene Niederschläge von Eisen, sondern als umgewandelte Plasmosomen der Zelle, welche die in die Zelle aufgenommenen Eisenbestandtheile an sich gebunden haben, anzusehen sind. Es soll damit nicht geleugnet werden, dass neben solchen synthetischen Vorgängen phagocytäre eine Rolle spielen mögen, z. B. in der oben ange-

deuteten Weise: phagocytär aufgenommene Eisentheilchen werden secundär in der Zelle gelöst und synthetisch umgesetzt. Ob der oben mehrfach erwähnte Befund von Zellen, in welchen das Eisen in diffuser Art im Zellkörper vertheilt ist, irgend welche Rückschlüsse auf die Form, in welcher die Zelle das Eisen aufgenommen hat, erlaubt, ist fraglich. Um postmortale Erscheinungen handelt es sich dabei schwerlich, weil derartige nachträgliche Imbibitionen sich bei den angegebenen Methoden vermeiden lassen.

Der oben geführte Nachweis, dass in ein und derselben Zelle eosinophile, bezw. pseudo-eosinophile¹⁾ und siderofere Granula vorkommen, ist noch in einer anderen Richtung bedeutungsvoll. An einer anderen Stelle habe ich erörtert, dass verschiedenen gefärbte Granula in der gleichen Zelle unter verschiedenen Verhältnissen getroffen werden. Sehen wir von den Fällen ab, in welchen in Folge der angewandten Technik (Methode der Conservirung, die bei der Herstellung von Trockenpräparaten angewandte Temperatur, die Zusammensetzung der Tinctionsflüssigkeit u. s. w.) solche Bilder zu Stande kommen, so sind drei Möglichkeiten in Betracht zu ziehen: es handelt sich um Entwicklungszustände (Reifung u. s. w.), Degenerations-Erscheinungen (z. B. am Eiter) oder Functions-Aeusserungen. Bei der Entstehung der sideroferen Granula spielen die letzteren wohl hauptsächlich eine Rolle, unbeschadet eventuell sich hinzugesellender Degenerationszustände. Jedenfalls sind diese Vorkommnisse ein weiterer Beleg dafür, dass die Granula nicht als einfache „Secretkörner“, sondern als Umwandlungs-Producte der Zellplasmosomen anzusehen sind. Ob eine Umwandlung eosinophiler Leukocyten in siderofere nur an solchen erfolgt, welche von anderer Stelle aus, dem Knochenmark insbesondere, zugewandert sind, oder ob eine Metamorphose anderer Leukocyten in eosinophile und dann in siderofere auch an Ort und Stelle sich vollziehen kann, lässt sich zur Zeit nicht entscheiden. Eine directe Umwandlung von Leukocyten in siderofere, ohne dass eine eosinophile Zwischenstufe durchlaufen wird, darf wohl mit Rücksicht auf den Befund

¹⁾ Der Farbenwechsel der Zellgranula, insbesondere der acidophilen. Centralbl. f. allg. Pathologie u. pathol. Anatomie. Bd. X.

sehr kleiner sideroferer Granula und auf die Vorgänge an anderen Zellen als wahrscheinlich angenommen werden.

Bisher habe ich absichtlich nur derjenigen Leukocyten gedacht, welche durch eine Eisen-Reaction der Granula gekennzeichnet sind, nicht derjenigen, bei welchen eine Reaction der Kernkörperchen oder der ganzen Kerne mit und ohne gleichzeitige Färbung der Granula und des ganzen Protoplasmas sich findet. Namentlich an den Stellen der unmittelbaren Einwirkung des Eisens trifft man solche Reactionen. Bald sind nur die Kernkörperchen, bald die ganzen Kerne diffus oder distinct, oder auch das Protoplasma nebst den Granula, häufiger jedoch ohne diese, gefärbt. Sind diese Bilder der Ausdruck einer durch das Eisen erfolgten Tödtung der Zellbestandtheile oder einer vitalen Function der Kernkörperchen und der Kerne? Die Meinungen sind auch in dieser Hinsicht getheilt; sehr viele Autoren sind der erst erwähnten Ansicht, und auch ich neigte von jeher der Vorstellung zu, dass eine Färbung der Kerne unter solchen Verhältnissen ihren eingetretenen Tod anzeige. Demgegenüber muss ich allerdings erwähnen, dass ich Zellen mit Eisenreaction der Kerne in grosser Entfernung von der Einwirkungsstelle des Eisens, also in Gewebsbezirken gefunden habe, nach denen sie nur mittelst Wanderung gelangt sein konnten.

Ueber die Aufgabe, welche den Leukocyten bei der Aufnahme, der Abgabe und Verbreitung des Eisens in den Geweben und in dem Gesamt-Organismus zukommt, gehen die Ansichten gleichfalls auseinander. Die Einen sind geneigt, namentlich bei der exogenen Siderosis, ihre Rolle als eine nebensächliche zu betrachten, während die Anderen ihnen, insbesondere auch bei der Verschleppung nach anderen Organen, eine grosse Bedeutung zuerkennen. Nach meinen Erfahrungen muss ich der Meinung dieser beitreten; konnten wir doch bei der exogenen, wie bei der endogenen Siderosis siderofere Leukocyten nicht nur an Ort und Stelle, sowie in der Umgebung, sondern auch im Blut und entfernteren Organen nachweisen.

Wie entstehen die fixen Bindegewebskörper, welche siderofere Granula enthalten? Berücksichtigt man die Uebereinstimmung der Bilder mit denjenigen, welche bei der Einwirkung von Neutralroth und Methylenblau auf lebende und überlebende

Bindegewebszellen entstehen, so wird man viel eher geneigt sein, an einen Vorgang des synthetischen Umsatzes des Eisens durch die Plasmosomen, als an einen solchen der Phagocytose zu denken. Auch für die sternförmigen Zellen der Leber wird eine solche Möglichkeit in Betracht zu ziehen sein. Ob die zahlreichen fixen Zellen, deren Kerne auf Eisen reagierten, als abgestorben anzusehen sind, kann ich nicht entscheiden. Die Befunde an Knorpelzellen und rothen Blutkörpern liessen sich vielleicht in diesem Sinne verwerthen.

Die Anordnung der sideroferen Granula in den Leberzellen und die Uebereinstimmung dieser Bilder mit denjenigen, wie sie bei der Einwirkung von Methylenblau und Neutralroth zu Stande kommen, sprechen gleichfalls für einen Umsatz des Eisens in diesen durch die Plasmosomen. — Es wurde oben auf die Aehnlichkeit dieser Figuren und den bei Icterus und Hämaglobin-Injection u. s. w. nachgewiesenen aufmerksam gemacht. Die Vermuthung liegt nahe, dass auch diese auf einen Umsatz dieser Stoffe durch die Plasmosomen zurückzuführen seien. Ihre Aehnlichkeit mit den Bildern, wie man sie bei der Injection von Gallengängen und Blutgefässen aus erhält (Hering, Asp, Pfeiffer, Krause, Fraser¹⁾ u. A.) haben die meisten Autoren bestimmt, sie als intracelluläre, den Secretcepillaren vergleichbare Canälchen aufzufassen. Da mir eigene Erfahrungen nicht zu Gebote stehen, begnüge ich mich, auf die Möglichkeit hinzuweisen, dass es sich nicht um eigentlich präexistente Canäle, sondern um zwischen den Granula und übrigen Zellbestandtheilen gelegene, mit zähweicher Masse gefüllte Räume handelt, welche sich mit den Substanzen imbibirt, bezw. durch die Injectionsmasse verdrängt wird. Künftige Untersuchungen belehren uns hoffentlich darüber, welche dieser Deutungen die sachentsprechende ist, und wie sich die Plasmosomen, bezw. die Granula in solchen Fällen verhalten.

Bei unseren Versuchen haben wir bezüglich der Einwirkung des Eisens auf die Gewebe ganz verschiedene Resultate erhalten, an den einen Stellen Färbung der Kernkörperchen oder der Kerne oder der ganzen Zelle, welche auf ein Abgestorbensein

¹⁾ Bezüglich der Literatur vergl. Nauwerck a. a. O.

dieser namentlich auch deshalb bezogen wurden, weil daselbst zweifellose Zerfalls-Erscheinungen namentlich der Leukocyten vorhanden waren. An anderen Stellen dagegen hatten die Zellen das Eisen offenbar aufgenommen und umgesetzt, und zwar nicht nur bei der hämatogenen, sondern auch bei der exogenen Siderosis. In dem letzteren Falle ist offenbar die Concentration der sich bildenden Eisenlösung von Einfluss. Ist diese eine concentrirtere und handelt es sich um Nahwirkung, so werden die Eiweisskörper der Zellen gefällt und diese getödtet, bei dünneren Lösungen und bei Fernwirkungen erfolgt ein Umsatz des Eisens durch die Zellen in der Art von sideroferen granulirten Zellen. Bei der hämatogenen Siderosis habe ich sichere Degenerations-Erscheinungen an den Zellen nicht wahrgenommen; immerhin wäre es denkbar, dass solche bei sehr starker Ueberladung der Zellen mit Eisen auch bei dieser Form der Siderosis sich einstellten.

Welche Einwirkung Eisenlösungen auf die Gewebe haben, wenn sie diese nicht tödten, dies ist ja eine Frage von grosser Tragweite, namentlich mit Rücksicht auf die Zustände des Blutes; wird doch im Allgemeinen angenommen, dass sie eine Reproduction der Erythrocyten begünstigen. Was die anderen Zellen anbelangt, so bezeichnet Leber das Eisen als ziemlich harmlos in Bezug auf seine Eigenschaften als Entzündungserreger, Pellacani, Faggioli¹⁾ und Marzgalli nehmen eine Beeinflussung des Zellenlebens durch Eisenverbindungen an; dieselben sollen eine ausserordentlich stimulirende Wirkung auf Entwicklung und Reproduction einzelliger Wesen ausüben. Schneider²⁾, der bei wasserbewohnenden Evertabraten eine Färbung namentlich der Nucleoli und Kerne beobachtet hat, betrachtet diese als Haupt-Ablagerungsort des natürlich resorbirten Eisens und nimmt an, dass dieses in oxydischer Form eine Hauptrolle in den respiratorischen Geweben spiele. Sacharow³⁾ betont, dass das Eisen bei der Aufnahme des Sauerstoffs und damit bei allen Bewegungs-Erscheinungen hervorragend bethätigt sei. Die eisenhaltigen Protein-Verbindungen sollen in den Nucleolen gebildet werden,

¹⁾ Virchow, Hirsch. Jahresbericht 1891—95.

²⁾ Schneider, die neust. Beobacht. üb. natürl. Eisenresorption. Mittheil. d. zoolog. Stat. in Neapel. Bd. XII, 1895.

³⁾ Sacharow, Schwalbe's Jahresbericht 1899. (Referat von Hoyer.)

von denen sie in das Protoplasma übertreten. Durch Verlust des Eisens werde das Nuclein in Paranuclein umgewandelt. Durch eine paranucleäre Degeneration erfolge die Necrobiose der Kerne¹⁾. — Bei den oben geschilderten Versuchen mit Eisenstäbchen war es nicht nur an der Stelle dieses, sondern auch in weiterer Entfernung von demselben zur Anbildung eines an eosinophilen Zellen sehr reichen Bindegewebes gekommen. In wie weit es sich dabei nur um einen Einfluss des Eisens als Fremdkörper oder um eine spezifische Wirkung desselben, namentlich was die eosinophilen Zellen anbelangt, handelt, wage ich nicht zu entscheiden. Dass ich bei Versuchen mit anderen Fremdkörpern solche an eosinophilen Zellen reiche Bindegewebs-Neubildungen nicht erhielt, will ich allerdings nicht unterlassen hervorzuheben.

Welches sind die weiteren Geschehnisse der sideropheren Zellen, kann das Eisen aus ihnen wieder austreten und in welcher Form geschieht das, bleiben die Plasmosomen und die Zellen bei diesen Vorgängen erhalten oder gehen sie zu Grunde? — Es wurde oben berichtet, dass freie siderophere Granula in den Geweben und innerhalb der Gefässe vorkommen, und dass Zerfalls-Erscheinungen an den Zellen zur Beobachtung gelangen. Daraus darf aber noch nicht geschlossen werden, dass dies der einzige Modus sei, nach welchem Eisen wieder frei wird. Manche Zellen, namentlich Leukocyten, könnten die Granula, ohne einen Zerfall einzugehen, ausstossen. Möglicher Weise kommt es in vielen Zellen zu einer intracellulären Auflösung der Granula oder zu einer Ausscheidung des Eisens seitens der Zellen ohne Zerstörung der Plasmosomen und der Zellsubstanz. Eine Beantwortung dieser Frage wollen wir von weiteren Untersuchungen erhoffen. Jedenfalls dürfen die oben berichteten Thatsachen als weitere Belege für die functionelle Bedeutung der Plasmosomen und den von ihrer Function abhängigen Wechsel im Aufbau der Zellen angesehen werden.

¹⁾ Der Befund von Macallum (on the distribution of assimilated iron; quarterly journ. of microscop. scienc. 1896), dem zufolge das Eisen ein constanter Bestandtheil des Nucleus sein soll, ist mit den oben erwähnten nicht vergleichbar, weil es sich um fest gebundenes, nach anderen Methoden nachweisbares Eisen handelt.

Figurenerklärung zu Tafel IV.

- Fig. 1. Leukocytaire Wanderzellen aus mit *Ferrum tartaricum oxydatum* beschickten Hollunderplättchen, 2—24 Stunden nach der Einführung in den Rückenlymphsack des Frosches. Bei der einen Zelle, (a, b, μ , ϵ) sind nur die Kerne, bei den anderen (c, u, d) ist auch die Substanz gefärbt; die eine Zelle (d) führt überdies blaue Granula.
- Fig. 2. Leukocyten aus einem Hollunderplättchen, das mit *Ferrum hydrogenio reductum* bestäubt war, vier Tage nach der Einführung in Lymphsack; die Zellen enthalten siderofere Granula in wechselnder Zahl und Grösse; g und h sind eosinophile und siderofere Granula enthalten.
- Fig. 3. Zerfallende Leukocyten (a u b) und Blutplättchen-ähnliche Gebilde (c u d), aus einem Hollunderplättchen, welches mit *Ferrum tartaricum oxydatum* bestäubt und 24 Stunden im Rückenlymphsack gelegen hatte.
- Fig. 4. Neugebildete bindegewebige Membran mit zahlreichen spindelförmigen Zellen, welche eosinophile und siderofere Granula führen; aus einem Lymphsack, in welchem ein feines Eisenstäbchen sechs Wochen lang gelegen hatte.
- Fig. 5. Aus dem Knochenmark des Kaninchens, in welchem ein Eisendraht sechs Wochen lang liegen geblieben war. Eosinophile und pseudo-eosinophile Zellen mit sideroferen Granula (a, b, c, d, g), sowie Zellen, welche nur die letzteren (e, f, h u i) enthalten.
- Fig. 6. Siderofere Zellen aus dem Knochenmark, von dem Aussehen fixer, Zellen bei denen die eine (a u. c.) nur siderofere, die anderen (b u. o) auch eosinophile Granula führen.
- Fig. 7. Leberzellen im Zustande verschiedengradiger Anfüllung mit sideroferen Granula bei hämatogener Siderosis. Im einzelnen erscheinen diese reihen- und netzförmig angeordnet.
- Fig. 8. Siderofere Zellen bei hämatogener Siderosis (braune Induration) der Lunge. Die einen Zellen (a—o) entsprechen wohl mehr epithelialen; die anderen (e—h) leukocyitären Herzfehlerzellen.