

XXII.

Ueber die Ursache des acuten Milztumors bei Vergiftungen und acuten Infectionskrankheiten.

Physiologische Function der Milz.

(Aus der physiologischen Abtheilung des Kaiserlichen Instituts für
experimentelle Medicin in St. Petersburg.)

Von

Georg Jawein,

Privatdocenten an der Kaiserlichen Militär-medizinischen Akademie
in St. Petersburg.

Der acute Milztumor bei acuten Infectionskrankheiten dient uns des öfteren als differential-diagnostisches Merkmal. Wir wissen, dass bei einigen Infectionskrankheiten man gewöhnlich einen grossen Milztumor findet, bei anderen einen kleinen, und bei manchen Infectionskrankheiten gar keinen acuten Milztumor.

Doch sind wir vollkommen im Dunkeln sowohl über die Ursache des acuten Milztumors, als auch über die Ursache der verschiedenen Grade der Milzschwellung bei den acuten Infectionskrankheiten.

Viele Gelehrte haben sich mit dieser Frage beschäftigt, viele Hypothesen sind gemacht worden zur Erklärung dieses Phänomens, doch bis jetzt hat keine Hypothese allgemeine Gültigkeit erlangt.

Prof. Stiller (1893) sagt: Die Wirkung der Infection auf die Milz besteht nach den meisten Autoren darin, dass die Infection die Gefässmuskeln der Milz lähmt und dadurch congestive Hyperämie und Schwellung des Organs bewirkt.

S. Botkin (1874), der grosse russische Kliniker, hat sich sehr eingehend mit dieser Frage beschäftigt. Er war der Erste, welcher darauf aufmerksam machte, dass der Inductionsstrom, auf die Milzgegend applicirt, eine bedeutende und deutliche Verkleinerung des Volumens der vergrösserten Milz bedingt; ferner, dass eine Verkleinerung des Milzvolumens hervorgerufen

werden kann durch Palpation der Organs und durch Percussion der Milzgegend, ja sogar durch psychische Einflüsse.

Er gelangte, auf Grund klinischer Beobachtungen, zu der Ueberzeugung, dass das ganze Gerüst der Milz, die fibröse Kapsel und die von derselben ausstrahlenden Trabekeln ebenfalls zum Gefässsystem gehören und denselben vasomotorischen Einflüssen unterworfen sind. Er sagt, dass bei vielen Thieren sowohl in der Kapsel, als in den Trabekeln, die aus derselben Substanz gebildet sind, reichlich glatte Muskelfasern, ohne welche ja contrahirende und lähmende Wirkungen gar nicht denkbar sind, gefunden worden, und er setzt das Vorhandensein derselben unbedingt auch in der menschlichen Milz voraus, trotzdem dieselben bis damals nur in sehr geringer Menge gefunden waren. Die Infectionsstoffe wirken nach S. Botkin auf die Milz ebenso, wie die Durchschneidung der Milznerven; sie lähmen nicht nur die Muskelfasern der Gefässe, sondern auch die des Gerüstes, und erzeugen auf diese Weise die allgemeine congestive Schwellung der Milz. Er meint ferner, dass in der Medulla oblongata oder vielleicht im Gehirn Nervencentren für die glatten Muskelfasern der Milz existiren müssen.

S. Botkin machte sogar den Versuch, das Fehlen des Milztumors bei der croupösen Pneumonie und im algiden Stadium der Cholera zu erklären. Er glaubte, dass bei der croupösen Pneumonie die Anhäufung der Kohlensäure im Blute einen Reiz auf die Centren der Muskelfasern der Milz ausüben müsse, und dass auf diese Weise der Tonus der Milzmusculatur erhöht werde. Er betont ferner, dass bei der Cholera die Zeichen einer Reizung der Gefässnerven im Vordergrunde stehen, wie der enge oder fehlende Puls bei noch kräftiger Herzaction, die Ungleichheit der Radialpulse, die Cyanose des Gesichts und der Extremitäten es beweisen. Da nun die Muskeln des Milzgerüstes derselben Innervation unterworfen sind, wie die der Gefässe, so kann es in Folge der tonischen Contraction derselben auf der Höhe der Krankheit zu keiner Milzschwellung kommen, oder die Milzschwellung, wenn sie ursprünglich vorhanden war, muss verschwinden, um nach dem algiden Stadium wieder aufzutreten. Die Ursache dieses Gefässtonus sieht er nicht im Wasserverluste, sondern giebt die Möglichkeit zu, dass dieselbe durch die Dyspnoe,

oder durch die mangelhafte Oxydation des Blutes, welche bekanntlich einen starken Reiz für das vasomotorische Centrum bildet, bedingt sein kann; doch meint Botkin, dass bei der Cholera das Blut nicht als der Erreger des Gefässkrampfes anzusehen sei, da er höchste Grade von Cyanose auch bei solchen Kranken beobachtet hat, die keine Zeichen von Dyspnoe hatten.

Er sucht deshalb die Ursache des Angiospasmus bei der Cholera durch die intensive Reizung des Magen-Darmcanals, wofür auch andere Krankheiten des Magen-Darmcanals Beispiele bieten, zu erklären. Er hält es für unzweifelhaft, dass durch die Reizung der peripherischen Enden der meisten Nerven der Bauchgegend bei den verschiedenen Krankheiten des Magens und Darms, bei acutem Gastro-intestinalcatarrh, bei Gallenkolik u. s. w. durch Vermittelung des vasomotorischen Centrums ein Gefässkrampf in verschiedenen Körpertheilen erzeugt werden kann (kalte Extremitäten, collabirtes Gesicht); dieses findet im höchsten Grade bei der Cholera statt, wo die Contraction des complicirten Gefässsystems der Milz nur eine Theilerscheinung des allgemeinen Angiospasmus ist. Schliesslich theilt Botkin mit, dass bei den verschiedenen Fällen der acuten Milz-Hyperplasien bei Infectionskrankheiten der Tonus der Milz-Musculatur sehr verschieden ist, und dass darin die grössere oder kleinere Milzschwellung seine Erklärung findet.

Ich hielt es für nothwendig, die Ansicht des berühmten russischen Klinikers so ausführlich wiederzugeben, weil, so viel mir bekannt ist, Botkin der einzige Autor ist, der versucht hat, uns für das eigenthümliche und so verschiedene Verhalten der Milz bei den acuten Infectionskrankheiten eine plausible Erklärung zu geben.

Doch bleiben auch bei dieser so talentvollen Erklärung zwei Umstände unaufgeklärt: erstens die Ursache des verschiedenen Tonus der Milz-Musculatur bei acuten Infectionskrankheiten, und zweitens die Ursache der Hyperplasie der Milz, die, wie auch Botkin bemerkt, immer die Hyperämie der Milz begleitet.

Prof. M. Litten (1898) sagt: „Der anatomische Charakter des acuten Milztumors ist zunächst durch eine Hyperämie gekennzeichnet, zu welcher im weiteren Verlauf eine mehr oder weniger bedeutende Hyperplasie der pulposen Elemente hinzu-

tritt. Die Milzpulpa hyperplasirt, wie man annehmen muss, in Folge des Reizes, den ein im Blut vorhandener infectiöser Stoff auf die Elemente derselben ausübt. Die Pulpa-Elemente reagiren ungemein leicht auf den Reiz des infectiösen Blutstoffes. Das röhrt einmal von der Blutfülle der Milz her, zugleich aber auch von den anatomischen Verhältnissen der Milz; das Blut windet sich träge und langsam durch die weiten intermediären Lacunen hindurch. In diesen und an den durchbrochenen Stellen der Gefässe tritt das Blut in unmittelbare Beziehung zu den leicht erregbaren lymphoiden Zellen und den zarten Fasernetzen der Pulpa. Dabei werden die im Blute kreisenden infectiösen Stoffe leichter, als anderswo, von dem specifischen Organgewebe abgefangen. Sie üben aber gleichzeitig, zumal bei Anhäufung, einen Reiz aus, der die Hyperplasie der Elemente auslöst.“

Bei dieser Erklärung bleibt unverständlich, warum die Grösse des Milztumors so verschieden ist, warum bei vielen Infektionskrankheiten ein Milztumor fehlt, und warum derselbe Infektionsstoff in den meisten Organen, wie Leber, Muskeln u. s. w., Degenerations-Erscheinungen hervorruft, in der Milz dagegen eine Hyperplasie.

Um das Verständniss für die Fähigkeit der Milz, im Blute suspendirte Stoffe in sich aufzunehmen, zu erleichtern, führt Litten die Versuche von Ponfick (1896) und Siebel an, die gezeigt haben, dass Zinnober und Indigo, in die Blutbahn gebracht, von den Milzpulpa-Zellen in grossen Mengen aufgenommen werden.

Doch wurde dabei, wohl bemerkt, weder Hyperämie noch Hyperplasie der Milz beobachtet.

Birch-Hirschfeld (1872) ging von Versuchen mit Farbstoffen zu Experimenten mit Mikroorganismen vor, in der Absicht, sich über die Bedeutung und das Wesen des acuten Milztumors Klarheit zu verschaffen. Er injicirte 2—10 gr einer Flüssigkeit, welche Fäulnissbakterien enthielt, Kaninchen in das Blut. Bei allen Thieren, die den Eingriff mehrere Tage überlebten, fand er in den Pulpazellen der Milz Mikrokokken, und bei reichlicher Menge derselben eine deutliche Schwellung der Milz. Irgend welche positive Schlüsse lassen sich aus seinen

Versuchen nicht ziehen, da sie in die Zeit vor der Ausbildung der jetzt üblichen Technik der Bakterienforschung fallen.

Noch viel früher hat Davaine (1866) gezeigt, dass die Bakterien des Milzbrandes sich hauptsächlich in der Milz finden.

Die Thatsache, dass der Eberth'sche *Typhus bacillus* sich in verschiedenen, oft sehr grossen Mengen in der Milz findet, ist allgemein bekannt.

Metschnikow (1887) fand bei seinen Versuchen an Affen, die er mit Recurrens-Spirillen infizierte, dass während des Anfalls die Spirillen sich nur im Blut finden, jedoch kurz vor dem Temperatur-Anfall und während der ersten Stunden nach dem Temperatur-Abfall, ganz wie es beim Menschen während des Rückfalltyphus beobachtet wird, aus dem Blute verschwinden und sich ausschliesslich in der Milz, und zwar in den Makrophagen derselben ansammeln.

Nach Laveran (1897) findet sich das *Plasmodium malariae* hauptsächlich in der Milz, wo es lange Zeit in einem Latenzzustande verharren kann.

Posner und A. Lewin (1895) haben gezeigt, dass bei Infektion der Kaninchen mit *B. coli commune* und *B. prodigiosus* diese Bakterien sich aus allen Organen, auch aus der Milz, züchten lassen.

Diese und ähnliche Beobachtungen zeigen uns, dass viele Mikroorganismen sehr oft von der Milz zurückgehalten werden, beweisen aber keineswegs, dass die Hyperämie und Hyperplasie der Milz durch ihre Anwesenheit bedingt wird.

Litten sagt: „Offen ist noch die Frage, in wie weit neben den Bacillen, die rein mechanisch auf das Milzgewebe wirken, die Stoffwechselprodukte dieser, die Toxine, auf das Milzgewebe eine Reaction ausüben. Friedreich nahm an, dass die Vermehrung der pulposen Elemente in der bei Infectionskrankheiten stärker intumescirten Milz die Folge eines Reizes sei, den ein im Blute kreisender infectiöser Stoff auf die Pulpa-Elemente ausgeübe. Nach Allem hätte man die Milz als ein Filter aufzufassen, welches die in die Blutbahn eingeführten und daselbst circulirenden Schizomyceten zurückhält.“

Doch, wie gesagt, alles das beweist nicht, dass der acute Milztumor durch die Schizomyceten bedingt wird, zumal es

viele Infectionskrankheiten giebt, wo ein acuter Milztumor beobachtet wird, ohne dass man Mikroparasiten in der Milz findet.

Wächter (1878), der einen acuten Milztumor bei Ver-giftungen mit Arsenwasserstoff beobachtete, erklärt das zu Gunsten einer blutbereitenden Function der Milz.

Dagegen wäre einzuwenden, dass ein blutbereitendes Organ in der Convalescenz-Zeit, wo die durch das Gift zerstörten Blutkörperchen regenerirt werden, sich vergrössern müsste, und dass genau das Gegentheil stattfindet: die Milz schwächt an in der Zeit, wo das Blut zerstört wird, und schwächt ab in der Convalescenz-Periode, in der Zeit also, wo eine Blutregeneration stattfindet. Ausserdem behauptet Ehrlich ganz positiv, dass die hämatopoetische Rolle der menschlichen Milz gleich Null zu setzen sei.

Aus dieser kurzen Literatur-Uebersicht über die Ursachen des acuten Milztumors ist wohl zu ersehen, dass die Ursache bis jetzt unaufgeklärt bleibt.

Bedenkt man aber, dass der grösste acute Milztumor bei der Malaria beobachtet wird, einer Krankheit, bei welcher, wie wir jetzt mit Bestimmtheit wissen, eine colossale Menge rother Blutkörperchen zu Grunde geht, so kann man sich des Gedankens nicht wehren, dass der Untergang der rothen Blutkörperchen einen directen Zusammenhang haben muss mit dem acuten Milztumor. Dieser Gedankengang wird noch durch die Thatsache bestärkt, dass ein grosser acuter Milztumor gerade bei solchen Infectionskrankheiten beobachtet wird, bei welcher rothe Blutkörperchen zu Grunde gehen, wie bei Ileo-Typhus, bei Milzbrand, bei Recurrens, bei septischen Erkrankungen u. s. w.

Seit langem begte ich daher den Wunsch, durch Experimente an Thieren mich von der Richtigkeit dieses Gedankenganges zu überzeugen, und benutzte vergangenen Sommer die Gelegenheit, (als ich mich von meinen klinischen Beschäftigungen befreien konnte), um in der physiologischen Abtheilung des kaiserlichen Instituts für experimentelle Medicin einige Experimente an Kaninchen und Hunden anzustellen.

Das Resultat dieser Experimente will ich hier mittheilen, fühle mich aber dabei veranlassst, Prof. J. Pawlow meinen wärmsten und verbindlichsten Dank auszusprechen sowohl für

seine Hülfe in Rath und That, als auch für die freundliche Erlaubnis in seinem Laboratorium zu arbeiten. Meinen besten Dank spreche ich auch dem Assistenten des Instituts, N. Sokolow aus für die freundliche Unterstützung bei der histologischen Untersuchung der Milz.

Experimenteller Theil.

Die meisten Experimente sind an Hunden, und nur einige an Kaninchen gemacht.

Diese Thiere vergiftete ich mit Blutgiften und suchte festzustellen, ob eine Parallelie existirt zwischen der Grösse des Milztumors und der Verminderung der rothen Blutkörperchen im Blute.

Zu meinen Versuchen habe ich das Chlorsaure Kalium oder Natriumsalz und das Toluylendiamin ausgewählt.

Eine wässrige Lösung dieser Substanzen führte ich täglich Kaninchen in den Magen und Hunden unter die Haut ein, zählte täglich mit dem Thoma-Zeiss'schen Blutkörperchen-Zählapparat die Menge der rothen Blutkörperchen im cmm, und untersuchte das Blut mikroskopisch jeden Tag. Zu diesem Zwecke wurde das Blut in einer dünnen Schicht auf Deckgläschen ausgebreitet, mit Alkohol-Aether fixirt, und mit Eosin-Methylenblau oder mit Eosin-Hämatoxylin gefärbt.

Wenn nach einigen Tagen die Zahl der rothen Blutkörperchen um eine bestimmte, mehr oder weniger bedeutende Menge abgenommen hatte, und mikroskopisch eine deutliche Blutdissolution vorhanden war, wurde die Bauchhöhle des Hundes momentan geöffnet, das Gefäßbündel der Milz unterbunden, und das Thier getötet. Diese Operation wurde vorgenommen, um eine Verkleinerung der Milz durch Contraction ihrer glatten Musculatur zu verhindern.

Ueber die Hälfte meiner Hunde (6 von 10) gingen jedoch in Folge der Vergiftung unerwarteter Weise zu Grunde, bevor jene Unterbindung der Gefäße vorgenommen werden konnte; ich fand sie todt vor, als ich am Morgen ins Laboratorium kam; die Autopsie derselben hat mir gezeigt, dass die Milz der getöteten Hunde ebenfalls sehr gross war, und dass die Agonie keinen grossen Einfluss auf das Volumen der Milz gehabt hat. Bei der

Section der getödteten oder spontan gestorbenen Thiere richtete ich mein Augenmerk hauptsächlich auf die Milz; alles Auffallende in den anderen Organen wurde jedoch notirt und event. wurden die Organe mikroskopisch untersucht.

Die Milz wurde jedesmal gewogen, und aus dem Verhältniss ihres Gewichts zum Körpergewicht des Thieres der Grad der Vergrösserung der Milz bestimmt. (Beim Hunde verhält sich das Gewicht der Milz zum Körpergewicht wie $\frac{1}{500} - \frac{1}{600}$.)

Die Milzpulpa, sowohl frisch angeschnitten, als auch nach Ausspressung des grössten Theiles des Blutes, wurde in dünner Schicht auf Deckgläschchen ausgebreitet, fixirt (mit Alkohol und Aether ana), und mit Eosin-Methylenblau oder mit Eosin-Hämatoxylin gefärbt.

Ausserdem wurden Stücke der Milz gehärtet, entweder direct in Alkohol, oder nachdem sie 10 Tage in Müller'scher Lösung gelegen hatten; nach Einbettung der gehärteten Stücke in Celloidin wurden dünne Schnitte gemacht und dieselben mit Eosin-Hämatoxylin gefärbt.

Versuche mit chlorsaurem Kalium und chlorsaurem Natrium.

Nach Kobert (S. 476, 1893) kann das chlorsaure Kali als das Prototyp derjenigen Substanzen gelten, welche oxydatives Methämoglobin bilden. Bei sehr grossen Dosen (30 gr) kommt noch die Wirkung der „Salze“ hinzu, d. h. das isotonische Gleichgewicht zwischen Blutkörperchen und Serum wird so gestört, dass die Blutkörperchen zerfallen und die Functionstätigkeit der wichtigen Ganglienzellen des Nervensystems eine schwere Einbusse erleidet. Bei kleineren Dosen wird erst in den Blutkörperchen Methämoglobin gebildet, und dann zerfallen diese theilweise.

Beim Hund verläuft der Process, wie beim Menschen; bei der Katze sind die Blutkörperchen noch elfmal empfindlicher gegen das Gift, als beim Hund: bei Kaninchen dagegen tritt der Tod durch Salzwirkung vor Bildung von Methaemoglobin ein.

Nach F. Marchand (1887) ist kein Unterschied in der Wirkung des Kalium und des Natriumsalzes der Chlorsäure; da

nun das Natriumsalz leichter löslich ist in Wasser, habe ich in meinen Versuchen fast ausschlieslich dieses Salz angewendet; nur in den ersten Versuchen gebrauchte ich das Kaliumsalz.

Ich führte Kaninchen mittelst einer Sonde eine Lösung von Kalium chloricum in den Magen ein. Doch überzeugte ich mich sehr bald, dass das Bertolletsalz die rothen Blutkörperchen der Kaninchen nicht zerstört; das mikroskopische Bild derselben blieb die ganze Zeit, ja selbst nach dem Tode des Kaninchens, vollkommen normal; das Resultat von drei Versuchen war folgendes:

Kaninchen 1 bekam 2 gr KClO_3 innerlich und wurde den nächsten Tag getötet; die Milz wog 0,88 gr; das Gewicht des Kaninchens betrug 1430 gr; das giebt ein Verhältniss von 1 : 1625.

Kaninchen 2 bekam im Laufe von 3 Tagen 9 gr KClO_3 innerlich, und wurde am 4. Tage getötet. Die Milz wog 0,65 gr; Gewicht des Kaninchens 1050 gr, das giebt ein Verhältnis wie 1 : 1610.

Kaninchen 3 bekam im Laufe von 2 Tagen 9 gr KClO_3 innerlich und ging am 3. Tage zu Grunde. Die Milz, welche sehr blutarm war, wog 0,3 gr; Gewicht des Kaninchens 1280 gr: Das giebt ein Verhältniss von 1 : 4260.

Milz in allen 3 Fällen hellroth.

Wir sehen hieraus, dass im Fall 1 und 2 die Milz normal war, im Falle 3 sogar bedeutend kleiner, als eine normale, und dass von einem Milztumor nicht die Rede sein kann.

Wie schon gesagt, gab ich diese Versuche auf, da sie mir nicht das gaben, was ich suchte, nemlich keine Blutdissolution. Ausserdem, bei Nachforschungen in der Literatur, fand ich, dass auch Kobert, Cohn und Marchand nach Vergiftungen der Kaninchen mit KClO_3 keine Zerstörung der rothen Blutkörperchen constatiren konnten, und dass Cohn und Marchand auch keine Vergrösserung der Milz beobachtet hatten.

Deshalb setzte ich meine Versuche an Hunden fort.

Dem ersten Hund gab ich 2 Mal täglich eine wässrige Lösung von KClO_3 per os, die er erbrach; die übrigen Male wurde ihm eine 10 procentige Lösung von KClO_3 unter die Haut gespritzt. In allen übrigen Versuchen bekamen die Hunde ausschliesslich eine 30 pCt. Lösung von KClO_3 unter die Haut; an der Stelle der Injection bildete sich ein kleines Oedem, so dass die folgenden Injectionen an neuen Stellen vorgenommen werden mussten.

Versuch I.
Hund; Gewicht 3795 gr.

Datum	Giftmenge in gr	Zahl der rothen Blutkörperchen in Tausenden	Mikroskopisches Bild des Blutes und besondere Bemerkungen.
27. Juni	2,0 KClO_3 subcutan	6000	normal
28. Juni	3,0 KClO_3 subcutan	6500	normal
29. Juni	7,0 KClO_3 per os.	5450	schwach ausgeprägte Poikilocytose.
30. Juni	8,0 NaClO_3 subcutan	5650	Kaum merkbare Poikilocytose. Sehr viele Blutplättchen.
31. Juni	{ 6,0 NaClO_3 per os. 10,0 NaClO_3 subcutan	4800	Blut wenig verändert.
1. Juli	—	3310	Im Blute sehr viele halb-zerstörte rothe Blutkörperchen, mit mehr oder weniger grösserem Hämoglobinverlust; viele Pigmentkörper; Poikilocytosis, viele Mikrocyten.

Nach Unterbindung der Milzgefässe wird das Thier getötet. (Durchschneidung der Medulla oblongata.)

Autopsie: Milz sehr gross, rothbraun; Gewicht 33 gr. Verhältniss zum Körpergewicht wie 1:112 (fünfmal grösser als eine normale Milz). In den Ausstrichpräparaten der Milzpulpa auf Deckgläschen sehr viele halbzerstörte rothe Blutkörperchen, und bedeutend mehr Pigmentkörper und Fragmente rother Blutkörperchen, als im Blute. Die Pulpazellen, welche oft bedeutend vergrössert sind, enthalten eine grosse Menge rother Blutkörperchen und Fragmente derselben. In den Maschen der Palpa finden sich auch Reste von weissen Blutkörperchen; ihre Kerne bilden oft sehr dünne und sehr lange Fäden.

Die Nieren sind blass, gelblich gefärbt; der Harn schmutzig-braun, enthält ziemlich viele rothe Blutkörperchen.

Die mikroskopische Untersuchung der Schnitte durch die Milz zeigt eine bedeutende Blutfülle und eine sehr stark ausgeprägte Hyperplasie; Milzzellen enthalten viel Pigment, wie bei Malaria; die Venen sind sehr blutreich; starke Infiltration der Trabekeln. Die rothen Blutkörperchen sind stellenweise blass, stellenweise rothbraun (Methämoglobin). Zuweilen trifft

man grosse Hämoglobinkristalle und oft Riesenzellen. Prof. Winogradow, dem ich meine Präparate gezeigt habe, hat den Befund bestätigt.

Wir sehen also, dass in diesem Versuche in fünf Tagen gegen drei Millionen rother Blutkörperchen zerstört worden sind, und wir finden einen Milztumor in Folge von Hyperämie und besonders von Hyperplasie, der fünf Mal grösser ist, als eine normale Milz.

Versuch 2.

Hund; Gewicht 6170 gr.

Zahl der rothen Blutkörperchen 5 840 000

1. Juni werden 15. gr NaClO₃ unter die Haut eingespritzt. Der Hund wird den nächsten Morgen tott gefunden. Autopsie: Blut flüssig, braun (Methämoglobin). Zahl der rothen Blutkörperchen 270 000.

Die mikroskopische Untersuchung des Blutes ergiebt sehr viele blasses rothe Blutkörperchen und viele Schatten.

Die Milz ist gross, braun; ihr Gewicht 27 gr.

Verhältniss zum Körpergewicht wie 1 : 231 (mehr als zwei Mal grösser). In der Milzpulpa viel mehr blasses rothe Blutkörperchen und Blutschatten, als im Blute.

Pulpazellen oft vergrössert; enthalten des öfteren rothe Blutkörperchen und Fragmente derselben. Die mikroskopische Untersuchung der Schnitte durch die Milz zeigt hauptsächlich eine beträchtliche Hyperämie.

Hier sehen wir, dass 12 Stunden nach der Vergiftung eine starke Hämolyse besteht, dass die Zahl der rothen Blutkörperchen sich um zwei Millionen verringert hat, und dass die Milz um das Doppelte vergrössert ist.

Versuch 3.

Hund; Gewicht 9 816 gr.

Datum	Giftmenge in gr.	Zahl der rothen Blutkörperchen in Tausenden	Mikroskopisches Bild des Blutes und Bemerkungen.
2. Juni	11,0	9020	normal.
3. Juni	—	7310	Viele sehr blasses rothe Blutkörperchen. Hämaturie. Hund sehr apathisch.
4. Juni	7,5	7500	Blutkörperchen oft blass; Mikrocyten. Hund munterer, keine Hämaturie.

Gehet in der Nacht vom 4. zum 5. zu Grunde.

Autopsie: Blut flüssig, braun. Im Blute viele blasses rothe Blutkörperchen, viele Mikrocyten und freie Pigmentkörner. Milz gross, rothbraun; Gewicht 40 gr; Verhältniss zum Körpergewicht wie 1:245 (um das Doppelte vergrössert). In der Milzpulpa sehr viele blasses rothe Blutkörperchen, viele Mikrocyten und Pigmentkörner; nach Auspressung des Saftes finden sich auf Deckglas-Ausstrichpräparaten fast ausschliesslich blasses rothe Blutkörperchen. Die Pulpazellen, welche oft sehr gross sind, enthalten sehr viele rothe Blutkörperchen und Fragmente derselben. In Schnitten bedeutende Hyperämie und Hyperplasie der Milz, ähnlich der Milz 1.

In diesem Versuche sind also in $2\frac{1}{2}$ Tagen gegen 2 Millionen rother Blutkörperchen zerstört worden, die Milz war um das Doppelte, in Folge von Hyperämie und Hyperplasie, vergrössert.

Uebrigens ist die Menge der im Blute zu Grunde gegangenen rothen Blutkörperchen nicht genau festzustellen, da erstens eine bedeutende Hämatomaturie bestand, und da zweitens der Tod 12 Stunden nach der letzten Einspritzung des Giftes stattfand, wobei das mikroskopische Bild des Blutes zeigte, dass in diesen letzten 12 Stunden viele rothe Blutkörperchen zu Grunde gegangen sein mussten.

Versuch 4. Hund; Gewicht 11 900 gr.

Datum	Giftmenge in gr	Zahl der rothen Blutkörperchen in Tausenden.	Mikroskopisches Bild des Blutes und Bemerkungen.
5. Juni	7,5	6910	normal.
6. Juni	3,5	6750	normal.
7. Juni	7,5	6900	Einige Mikrocyten, sonst normal.
8. Juni	7,5	6400	Viele blasses, rothe Blutkörperchen, schwache Poikilocytose, einige Mikrocyten.
9. Juni	7,5	6600	Sehr wenig blasses rothe Blutkörperchen.
10. Juni	12,0	6770	Blut wenig verändert
11. Juni	15,0	7260	Selten blasses rothe Blutkörperchen und Mikrocyten.

Datum	Giftmenge in gr	Zahl der rothen Blutkörperchen in Tausenden.	Mikroskopisches Bild des Blutes und Bemerkungen.
12. Juni	15,0	5840	Hund krank, apathisch. In Blut Poikilocytosis, viele blasses rothe Blutkörperch., zuweil. Schatten; recht viel Mikrocyten. Zuweilen sieht man rothe Blutkörperchen, welche eigentlich aus 2 Mikrocyten bestehen, die durch ein dünnes, farbloses Band, bestehend aus Stroma, verbunden sind; nicht selten sieht man Pigmentkörpern, die durch ein farbloses Stroma mit einem Mikrocyten verbunden sind. Im Blutplasma viele freie Pigmentkörpern. In einem Präparat fand ich ein rothes kernhaltiges Blutkörperchen. (Normoblast.)
13. Juni	15,0	6030	Blut wie gestern. In einem Präparat wieder ein Normoblast.
14. Juni	15,0	6060	Viele Mikrocyten, zuweilen blasses rothe Blutkörperchen.
15. Juni	—	5820	Viele Mikrocyten, zuweilen blasses rothe Blutkörperchen, sehr selten Blutschatten.

Nach Untersuchung der Milzgefässe wird der Hund getötet.

A u t o p s i e: Die Milz kirschrot, etwas derb. Verhältniss zum Körpergewicht wie 1 : 410 (sehr geringe Vergrösserung).

In der Milzpulpa viel mehr blasses rothe Blutkörperchen und Blutschatten, als im Blute. Die Pulpazellen enthalten sehr selten rothe Blutkörperchen und Fragmente derselben, dafür aber eine Menge kleiner Krystalle, die ihrer Form nach identisch mit Häminkristallen sind. Untersuchung der Schnitte zeigt sehr geringe Blutfülle, sehr geringe Hyperplasie.

Der Harn ist gelb, enthält sehr viel Fettkugeln und fettig degenerirtes Nierenepithel. Die Nieren makroskopisch gelblich verfärbt, mikroskopisch deutliche Verfettung der Epithelien. Leber gelb; die Leberzellen enthalten ebenfalls viele Fettkugeln, jedoch weniger, als die Nierenepithelien.

Wir sehen in diesem Falle eine ganz ausserordentliche Resistenz der rothen Blutkörperchen; trotz Einführung grosser Dosen von NaClO_3 leiden die rothen Blutkörperchen sehr wenig,

in 10 Tagen vermindert sich ihre Menge nur um 1 Million; mit Ausnahme von einem Tage ist der Hund ganz munter, und als schliesslich am 10. Tage der Hund getödtet wird, erweist sich die Milz kaum vergrössert; die Pulpazellen enthalten Hämatin-kristalle, woraus zu schliessen ist, dass eine gewisse Anzahl rother Blutkörperchen allerdings zu Grunde gegangen ist und Zeit gehabt haben, eine regressive Metamorphose durchzumachen.

Versuch 5.

Hund; Gewicht 5400 gr.

Datum	Giftmenge in gr	Zahl der rothen Blutkörperchen in Tausenden	Mikroskopisches Bild des Blutes und Bemerkungen.
11. Juni	3,5	6730	normal.
12. Juni	7,5	6450	Zuweilen Mikrocyten.
13. Juni	7,5	5560	Ziemlich viel Mikrocyten, schw. Poikilocytosis, selten blasser rothe Blutkörperchen und Blutschatten.
14. Juni	7,5	6710	Bild wie gestern.

Wird den 15. Morgens todts gefunden.

Autopsie: Blut flüssig, braun, enthält sehr viel blasses, rothe Blutkörperchen, sonst wie gestern.

Milz braunrot, enthält sehr viel recht blasses rothe Blutkörperchen.

In den Pulpazellen, die oft bedeutend vergrössert sind, viele rothe Blutkörperchen und deren Fragmente. Gewicht der Milz 15 gr; Verhältnis zum Körperfewicht wie 1:380 ($\frac{1}{2}$ Mal grösser als normal.)

In diesem Versuche sind in 4 Tagen nur 130000 rother Blutkörperchen zu Grunde gegangen, und dementsprechend findet sich eine geringe Schwellung der Milz.

Versuch 6.

Hund; Gewicht 6135 gr.

Datum	Giftmenge in gr	Zahl der rothen Blutkörperchen in Tausenden	Mikroskopisches Bild des Blutes und Bemerkungen
15. Juli	7,5	5870	normal.
16. Juli	7,5	6300	normal.
17. Juli	13,0	5880	Zuweilen blasses rothe Blutkörperchen, Schatten und Mikrocyten.

Tod den 16., um 5 Uhr Nachmittags.

A utopsie: Blut flüssig, braun, enthält viele blasse rothe Blutkörperchen und zuweilen Schatten.

Milz braun, weich; Gewicht 14 gr; Verhältniss zum Körpergewicht 1 : 439 (kaum vergrössert).

In der Pulpa ziemlich viele blasse rothe Blutkörperchen; in den Pulpa-zellen im Verhältniss zu den Versuchen 1 und 3 wenig rothe Blutkörperchen und deren Fragmente.

Wir sehen also, dass, entsprechend einem geringen Untergange rother Blutkörperchen, die Milz kaum vergrössert war.

Aus diesen Versuchen mit KClO_3 lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

1) In allen 6 Versuchen an Hunden entsprach die Vergrösserung der Milz der Menge der zu Grunde gegangenen rothen Blutkörperchen; eine Abnahme von 1—3 Millionen Erythrocyten rief eine zwei- bis fünffache Volumenzunahme der Milz hervor.

2) Bei Kaninchen, bei denen das KClO_3 keinen Zerfall rother Blutkörperchen bewirkte, war die Milz nicht vergrössert, ja sogar verkleinert.

3) Die Vergrösserung der Milz hängt nicht von der spezifischen Wirkung der KClO_3 auf die Milz und deren Nerven ab, da dasselbe Gift bei Kaninchen keine Vergrösserung der Milz hervorruft, und da die Vergrösserung der Milz bei dem Hunde keineswegs proportional der Menge des eingeführten Giftes war.

4) Beim Hunde ist die Resistenz der rothen Blutkörperchen verschieden, da bei derselben Giftdosis pro Kilo sowohl das mikroskopische Bild, als auch die Menge der zu Grunde gegangenen rothen Blutkörperchen sehr verschieden war; diese Verschiedenheit der Resistenz der rothen Blutkörperchen war augenscheinlich die Ursache der verschiedenen Grade der Milzschwellung.

5) Die mikroskopische Untersuchung des Blutes hat uns gezeigt, dass die rothen Blutkörperchen im Blute zu Grunde gingen; das rasche Verschwinden der untergegangenen rothen Blutkörperchen aus dem Blute, sobald eine Unterbrechung in der Einfuhr des Blutgiftes stattfand, oder sobald eine unzureichende Menge desselben eingeführt wurde (s. Tabellen), hat

uns gezeigt, dass irgend ein Organ das Blut von den untergegangenen Erythrocyten befreite.

Das mikroskopische Bild der Milz zeigt uns aber, dass gerade in diesem Organ, hauptsächlich in den Zellen der Milzpulpa, eine bedeutende Anhäufung der untergegangenen rothen Blutkörperchen stattfand, und dass Hyperämie und Hyperplasie der Milz parallel gingen mit der Hämatolyse.

Alles dieses giebt uns das Recht, anzunehmen, dass die beschriebenen Veränderungen in der Milz eine Folge sind ihrer erhöhten Function, die offenbar darin bestand, die untergegangenen rothen Blutkörperchen aus dem Blute activ herauszufangen; diese erhöhte Function musste natürlich eine bedeutende Hyperämie und Hyperplasie der Milz zur Folge haben, wodurch auch der acute Milztumor bedingt wurde.

Versuche mit Toluylendiamin.



Nach Kober (S. 116, 1893) löst das salzaure Toluylendiamin im Probirröhren weder die Blutkörperchen, noch verändert es dieselben physikalisch, aber es wandelt das Arterin derselben in Metarterin, bezw. Methämoglobin um.

Die Salze des Toluylendiamins wirken nach Stadelmann (s. Kober, S. 488) extra corpus auf Blutkörperchen weder zerstörend, noch Methämoglobin-bildend ein. Im Organismus der Pflanzen- und Fleischfresser veranlassen sie aber eine hochgradige Einschmelzung der Blutkörperchen in der Leber und eine dadurch bedingte Pleiochromie.

Afanassiew (1893) giebt jedoch an, dass das Toluylendiamin direct Blutkörperchen zerstört, dass man diese Wirkung sowohl intra corpus, als extra sehr leicht nachweisen kann, und dass sich durch diese Elementarwirkung alle Folgeerscheinungen erklären.

Daraus ist wohl zu ersehen, dass das Toluylendamin im Körper der Thiere die rothen Blutkörperchen sehr energisch zerstört, was auch mich veranlasste, dieses Mittel zu meinen Experimenten zu wählen.

In meinen Versuchen spritzte ich Hunden eine 0,75 pCt. wässerige Lösung von Toluylendiamin unter die Haut. Die

Resorption ging sehr rasch von statten, und niemals habe ich ein Infiltrat an der eingespritzten Stelle beobachtet.

Versuch 1.

Hund; Gewicht 9080 gr.

Datum	Giftmenge in gr	Zahl der rothen Blutkörperchen in Tausenden	Mikroskopisches Bild des Blutes und Bemerkungen
17. Juni	0,4	5630	normal.
18. Juni	0,6	7040	Viele rothe Blutkörperchen zeigen ein eigenthümliches Bild: man sieht ganz deutlich, dass an der Peripherie derselben das Hämoglobin ausgelaugt ist, und dass an diesen Stellen nur das farblose Stroma zurückgeblieben ist; der erhaltene Theil des rothen Blutkörperchens enthält normale Menge von Hämoglobin und färbt sich mit Eosin ebenso intensiv, wie ein normales rothes Blutkörperchen. Es finden sich aber auch blasser rothe Blutkörperchen und ziemlich viele Mikrocyten.

In der Nacht zum 19. stirbt der Hund.

Autopsie: Im Blute viele bässe und ziemlich viel an der Peripherie ausgelaugte rothe Blutkörperchen; geringe Poikilocytosis.

Die Milz kirschrot; Gewicht 17 gr; Verhältniss zum Körbergewicht 1 : 543 (normal). In der Milzpulpa viele bässe rothe Blutkörperchen und eine grosse Menge pigmenthaltiger Nadeln. In den Pulpazellen höchst selten Fragmente rother Blutkörperchen.

Im Knochenmark des Femur ebenfalls Pigmentnadeln, jedoch weniger, als in der Milz.

Der Harn dunkelgelb, enthält eine geringe Menge Nierenepithelien und granulirte Cylinder; alle Epithelien sind gelb gefärbt.

Wir sehen also, dass in diesem Versuche das Toluylendiamin das Hämoglobin aus den rothen Blutkörperchen ausgelaugt hat, dass ein wahrscheinlich eisenhaltiges Pigment sich in der Milz und theilweise im Knochenmark abgelagert hat, und dass die rothen Blutkörperchen, trotzdem sie einen Theil ihres Hämoglobins abgegeben haben, dennoch nicht zu Grunde gegangen sind; wenigstens hat die Menge derselben im cbmm Blut nicht nur nicht abgenommen, sondern bedeutend zugenommen, wahrscheinlich in Folge von Blutverdichtung; wir sehen ferner, dass die Pulpa-

zellen der Milz keine Fragmente rother Blutkörperchen enthalten, und dass die Milz, trotzdem in den Maschen der Pulpa sehr viele Pigmentcrystalle zurückbehalten worden sind, nicht an Volumen zugenommen hat.

Man muss also annehmen, dass die Ablagerung von eisenhaltigem Pigment in der Pulpa ohne Beteiligung des Stroma der rothen Blutkörperchen nicht genügt, um eine Milzvergrösserung hervorzurufen.

Versuch 2.
Hund; Gewicht 9100 gr.

Datum	Giftmenge in gr	Zahl der rothen Blutkörperchen in Tausenden	Mikroskopisches Bild des Blutes und besondere Bemerkungen
18. Juni	0,4	5010	Rothe Blutkörperchen normal. Viele mehrkernige Leukocyten (etwa 3—4 mehr, als normal).
19. Juni	0,3	5470	Viele an der Peripherie ausgelaugte rothe Blutkörperchen. Viele Leukocyten.
20. Juni	0,3	5290	Zuweilen blasser, zuweilen an der Peripherie ausgelaugte rothe Blutkörperchen; geringe Poikilocytose. Leukocytose, wie vorher.
21. Juni	0,25	4880	Hund krank; Blut dunkel. Sehr viele (etwa $\frac{1}{3}$) stark an der Peripherie ausgelaugte rothe Blutkörperchen, viele blasses, zuweilen Schatten.
22. Juni	0,4	4650	Die rothen Blutkörperchen in sehr verschiedenen Stadien der Zerstörung, sehr viele an der Peripherie ausgelaugte rothe Blutkörperchen, viele Mikrocyten, welche oft noch einen Theil des farblosen Stroma behalten haben und offenbar aus einem normalen Blutkörperchen durch Auslaugung des Hämoglobins aus der Peripherie desselben entstanden sind. Im Blutplasma viele freie Pigmentkörner. Leukozyten wie vorher.
23. Juni	—	4280	Mikroskopisch das Bild wie gestern.

Die Milzgefässe werden unterbunden und der Hund getötet.

Autopsie: Milz dunkelkirschoth; Gewicht 31 gr; Verhältniss zum Körpergewicht wie 1:260 (zweimal grösser, als eine normale). Im Plasma der Pulpa sehr viele Pigmentnadeln, gruppenweise sehr viele freie Pigmentkörper; dieselben Pigmentkörper in grosser Menge in den Pulpazellen, die öfters bedeutend vergrössert sind. Auf der Schnittfläche Hyperämie und Hyperplasie der Milz. Das Knochenmark des Femur roth, enthält im Verhältniss zur Milz wenig Pigmentnadeln und freie Pigmentkörper; Nieren und Leber etwas fettig degenerirt; im Harn wenig fettig degenerirte Nierenepithelien.

Wir sehen in diesem Versuche, dass vom zweiten Tage an rothe Blutkörperchen allmählich zu Grunde gehen, und dass am fünften Tage die Menge derselben im cmm um 1200000 sich verringert hat; die Milz ist dementsprechend zweimal grösser, als eine normale; die Pulpazellen enthalten viele Pigmentkörper, was im ersten Versuche nicht beobachtet wurde.

Versuch 3.

Hund; Gewicht 10225 gr.

Datum	Giftmenge in gr	Zahl der rothen Blutkörperchen in Tausenden	Mikroskopisches Bild des Blutes und besondere Bemerkungen
19. Juni	0,3	6680	normal.
20. Juni	0,45	7880	Sehr viele an der Peripherie ausgelaugte rothe Blutkörperchen; $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ der rothen Blutkörperchen besteht aus farblosem Stroma; viele freie Pigmentkörper, sehr oft sieht man auch Pigmentkörper in dem farblosen Theil der an der Peripherie ausgelaugten rothen Blutkörperchen.
21. Juni	0,25	6800	Hund traurig. Mikroskopisches Bild wie gestern, jedoch ausserdem viele Mikrocyten und zuweilen Schatten.
22. Juni	0,4	6780	Gewicht des Hundes 9816. Sehr viele (etwa $\frac{1}{2}$) an der Peripherie ausgelaugte rothe Blutkörperchen; des öfteren blasses und Schatten.

Datum	Giftmenge in gr	Zahl der rothen Blutkörperchen in Tausenden	Mikroskopisches Bild des Blutes und besondere Bemerkungen
23. Juni	0,6	5160	Hund munter; es finden sich im Blute an der Peripherie ausgelaugte rothe Blutkörperchen, jedoch weniger, als gestern; des öfteren blasser und Schatten.
24. Juni	0,4	4860	Hund apathisch. Das Blut enthält mehr als gestern an der Peripherie ausgelaugte rothe Blutkörperchen und Blutschatten mit Pigmentkörnern.
25. Juni	—	4380	Im Blute viele Schatten rother Blutkörperchen und freie Pigmentkörner; zuweilen Ringe; sehr viele blasses und noch mehr an der Peripherie ausgelaugte rothe Blutkörperchen; viele Mikrocyten.

Nach Unterbindung der Milzgefässe wird der Hund getötet.

Autopsie: Milz kirschrot; Gewicht 65 gr; Verhältniss zum Körpergewicht wie 1:151 (viermal grösser, als eine normale). In den Maschen der Pulpa sehr viele Pigmentnadeln; in den Pulpazellen, die oft bedeutend vergrössert sind, sehr viele kleine Pigmentkörner; bedeutende Hyperämie und Hyperplasie der Milz.

In den Nieren ziemlich bedeutende fettige Degeneration des Nierenepithels. Im Harn sehr viele Fettröpfchen und sehr selten hyaline Cylinder.

In der Leber unbedeutende fettige Degeneration der Leberzellen.

In diesem Versuche lebte der Hund 6 Tage. Die ersten zwei Tage sehen wir ein bedeutendes Anwachsen der Zahl der rothen Blutkörperchen im cmm Blut, offenbar in Folge einer Blutverdichtung, wie in den vorhergehenden Versuchen; vom dritten Tage fällt die Blutkörperchenzahl ziemlich rasch und beständig, so dass am siebenten Tage die Zahl derselben um 3500000 kleiner ist, als am dritten Tage. Der Hund wird getötet, und, entsprechend dem grossen Verlust an rothen Blutkörperchen, finden wir die Milz viermal vergrössert.

Versuch 4.
Hund; Gewicht 6185 gr.

Datum	Giftmenge in gr	Zahl der rothen Blutkörperchen in Tausenden	Mikroskopisches Bild des Blutes und besondere Bemerkungen
21. Juni	0,25	5640	normal.
22. Juni	0,4	6890	Blut wenig verändert; zuweilen sieht man rothe Blutkörperchen, die an der Peripherie ihr Hämoglobin verloren haben.
23. Juni	0,5	7140	Bei vielen rothen Blutkörperchen ist an der Peripherie das Hämoglobin ein wenig ausgelaugt; kleine Pigmentkörner sitzen des öfteren im farblosen Stroma des ausgelaugten Theiles der rothen Blutkörperchen; zuweilen sieht man einige blasse rothe Blutkörperchen und Blutschatten mit kleinen Pigmentkörnern. Im Plasma viele freie Pigmentkörner.
24. Juni	—	5350	Hund sehr apathisch. Im Blute sehr viele Schatten, oft mit Pigmentkörnern; viele halb zerstörte rothe Blutkörperchen, mit an der Peripherie ausgelaugtem Hämoglobin. Im Plasma sehr viele freie Pigmentkörner.

Tod um 12 Uhr Mittags.

Autopsie: Milz dunkelkirschoth; Gewicht 33 gr; Verhältniss zum Körpergewicht 1:190 (dreimal grösser, als eine normale Milz). In der Milzpulpa sehr viele Pigmentnadeln; die Pulpazellen enthalten sehr viele Pigmentkörner und oft sind sie bedeutend vergrössert; bedeutende Hyperämie und Hyperplasie der Milz. Harn enthält eine geringe Menge von Fetttröpfchen und fettig degenerierte Nierenepithelien.

In diesen Versuchen sehen wir, dass in den ersten Tagen die rothen Blutkörperchen vom Gifte angegriffen wurden, aber nicht zu Grunde gingen, ja dass ihre Zahl im cmm bedeutend anwuchs, und dass am vierten Tage plötzlich ihre Zahl um 1800000 fiel, und bald darauf der Hund ganz unerwartet zu Grunde ging. Die Milz erwies sich um dreimal vergrössert.

Aus diesen Versuchen mit Toluylendiamin lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1. Die Volumenzunahme der Milz in allen 4 Versuchen ging parallel mit der Abnahme der Zahl der rothen Blutkörperchen im cmm Blut, so dass eine Verminderung derselben um 1, 2, 3 Millionen eine Volumenzunahme der Milz um das 2-, 3- und 4-fache hervorrief.

2. Das Auslaugen des Hämoglobins aus den rothen Blutkörperchen und die Ablagerung eines crystallinischen Products des Hämoglobins im Milzsaft schien keine Vergrösserung der Grösse der Milz hervorzurufen; die Milz nahm nur dann an Volumen zu, wenn die rothen Blutkörperchen samt ihrem Stroma aus dem Blute verschwanden.

3. Das Toluylendiamin, unter die Haut des Hundes eingespritzt, laugt Anfangs nur das Hämoglobin aus der Peripherie der rothen Blutkörperchen aus, und erst vom zweiten oder dritten Tage gehen die rothen Blutkörperchen zu Grunde.

4. Die im Blute zu Grunde gegangenen rothen Blutkörperchen werden offenbar hauptsächlich von den Pulpazellen der Milz aufgenommen, die in Folge dessen hypertrophiren. —

Aus meinen Versuchen mit chlorsaurem Natrium und Toluylendiamin ist also zu ersehen, dass die acute, bedeutende Zunahme der Milz parallel geht mit der Verminderung der Zahl der rothen Blutkörperchen im Blut, und dass die im Blute zu Grunde gehenden rothen Blutkörperchen von den Pulpazellen der Milz aufgefangen werden; es wäre also die Schlussfolgerung berechtigt, dass die im Blut zu Grunde gehenden rothen Blutkörperchen einen specifischen Reiz für die Milzzellen bilden, und in Folge dessen eine active Hyperämie und Hyperplasie der Milz und Hypertrophie der Pulpazellen bedingen.

Literatur-Uebersicht über den acuten Milztumor bei Vergiftungen.

Nachdem ich experimentell das Vorhandensein eines Parallelismus zwischen der Menge der im Blute zu Grunde gehenden rothen Blutkörperchen und der Grösse des acuten Milztumors

festgestellt hatte, schien es mir von Bedeutung, eine kurze Literatur-Uebersicht über diese Frage zu machen.

Ich habe deshalb, wo möglich in Originalwerken, viele Tausende von Krankengeschichten mit Autopsien, wo Vergiftungen von Menschen und Thieren mit den verschiedensten Giften beschrieben sind, durchgesehen, habe alle Fälle ausgesucht, wo eine Milzvergrösserung constatirt worden ist, oder wo Blutveränderungen beobachtet worden sind.

In diesen Literaturforschungen dienten mir als Leitsäden zwei grosse Compilationswerke, nämlich R. Kobert's „Lehrbuch der Intoxicationen“, 1893, und R. v. Jaksch's „Vergiftungen“ in Nothnagel's Handbuch der sp. Pathologie und Therapie.

R. v. Jaksch beschreibt in seiner Monographie sehr ausführlich das Krankheitsbild und den anatomischen Befund bei Vergiftungen des Menschen mit 438 Giften; bei R. Kobert finden wir das Krankheitsbild und den anatomischen Befund bei Vergiftungen von Thieren mit einer noch grösseren Anzahl von Giften.

Wenn in diesen zwei Werken von einem Gifte gesagt ist, dass bei Vergiftungen mit demselben die Milz niemals vergrössert gefunden wurde und das Blut keine Veränderungen erlitt, dann begnügte ich mich mit diesen Angaben. Wenn dagegen bei einem Gifte gesagt war, dass dasselbe eine Vergrösserung der Milz bedingt und das Blut angreift, suchte ich die Originalarbeiten durchzusehen. Auf Grund nun dieses, auf solche Weise gesammelten Materials bin ich zu folgenden Schlussfolgerungen gelangt:

1. Bei Vergiftungen mit den verschiedensten Giften ist ein acuter Milztumor nur in den Fällen beobachtet worden, wo das Gift eine Zerstörung der rothen Blutkörperchen bedingte, also ausschliesslich nur bei Blutgiften.

2. Bei Vergiftungen mit Blutgiften, die die Fähigkeit der rothen Blutkörperchen Sauerstoff aufzunehmen und abzugeben vernichten, z. B. durch Bildung von Methämoglobin, die aber die rothen Blutkörperchen nicht vernichten und nicht zerstören, findet man keinen acuten Milztumor verzeichnet.

3. Bei Vergiftung mit Blutgiften findet sich der acute Milztumor zugleich mit dem Bilde der Hämatolyse, die schon 6 bis 12 Stunden nach der Vergiftung beobachtet wird. Erfolgt aber

der Tod so rasch, dass keine Hämatolyse sich entwickeln konnte, dann findet man auch keinen Milztumor verzeichnet; in diesen Fällen erfolgt der Tod durch Erstickung oder durch Wirkung des Blutgiftes auf das Nervensystem oder auf das Herz.

4. Der Milztumor verschwindet, sobald rothe Blutkörperchen nicht mehr zu Grunde gehen und der Organismus sich von der Vergiftung mit dem Blutgifte erholt.

5. Bei allen Vergiftungen mit Giften, die keinen Zerfall der rothen Blutkörperchen hervorrufen, z. B. bei allen Vergiftungen mit Nervengiften, oder mit solchen, die einen acuten Magendarmkatarrh bewirken u. s. w., ist niemals ein Milztumor verzeichnet.

6. Bei chronischen Vergiftungen findet sich nur dann ein Milztumor verzeichnet, wenn die chronische Vergiftung mit einer sich rasch entwickelnden Anämie einherging.

Zur Bekräftigung dieser Schlussfolgerungen möchte ich so kurz als möglich einige interessante Literaturangaben machen.

Die Literatur über Vergiftungen mit chlorsaurem Kalium und chlorsaurem Natrium ist sehr gross, und fast in allen Fällen von Vergiftungen, wenn der Tod nach 6—12 Stunden, oder nach 1, 2, 5, 8 Tagen eintritt, ist eine sehr grosse und oft eine colossal vergrösserte Milz gefunden worden (siehe: Haselberg-Hoffmeier, 1880; Neuss, 1884; Otto; Hofmeier und Brandstäter, 1880; Langer, 1881; Satlow, 1882; Bohm; Brenner, 1880; Broesicke und Schadewald, 1882; Marchand, 1879; P. Jacob, 1897 u. 1898; u. v. A.).

Marchand (1887) kommt auf Grund seiner zahlreichen Experimente zur Schlussfolgerung, dass bei Vergiftungen mit chlorsauen Salzen die zerstörten rothen Blutkörperchen theilweise in der Milz angehäuft, theilweise durch die Nieren ausgeschieden werden. In Folge dessen findet man, nach Marchand, in diesem Stadium eine sehr starke Schwellung der Milz durch enorme Anhäufung der Zerfalls-Producte der rothen Blutkörperchen.

Im Blute beobachteten v. Riess (1883) und Marchand (1887) dieselben Veränderungen, wie sie von mir beschrieben worden sind.

Sehr interessant ist die Thatsache, dass bei Kaninchen und Meerschweinchen die chlorsauren Salze die rothen Blut-

körperchen nicht zerstören, und dass bei diesen Thieren die Milz normal gefunden worden ist (s. J. Cohn, 1888; Marchand, 1887; R. v. Limbeck, 1890).

Marchand fand bei seinen Hunden, wenn sie in 1 bis 2 Stunden zu Grunde gingen, bevor Hämatolyse beobachtet wurde, die Milz nicht vergrössert.

Trat der Tod erst nach 10—15 Tagen ein, in Folge einer acuten parenchymatösen Nephritis, unter dem Bilde der Urämie (Analogie mit meinem 4. Versuche), dann wurde die Milz wenig vergrössert gefunden (s. P. Jacob, 1897; W. Demitch, 1895).

R. v. Limbeck (1890) überzeugte sich, dass die ungleiche Widerstandsfähigkeit des Blutes von Kaninchen, Hunden und Menschen gegen chlorsaures Natrium auf einer ungleichen Resistenz ihrer Blutkörperchen beruht. Kaninchenblut ist am resistentersten.

Also überall volle Analogie mit meinen Versuchen.

Bei Vergiftungen von Hunden und Katzen mit Toluylendiamin finden wir ebenfalls eine grosse und sehr grosse Milz vermerkt (Stadelmann, 1881—1883; M. Afanassiew, 1883; Lapicque und Vast, 1899; Engel und Kiener, 1887; R. Kobert, 1893).

Afanassiew beschreibt sehr ausführlich die Veränderungen der rothen Blutkörperchen bei Vergiftungen mit Toluylendiamin, die mit meinen Beobachtungen identisch sind. Die Blutveränderungen konnte Afanassiew in der Milz früher und im stärkeren Grade als in den Blutgefäßen nachweisen. Die von ihm beobachtete starke Anschwellung der Milz und ihre dunkle, fast schwarze Färbung wird nur dadurch erklärt, dass in derselben am meisten die gefärbten Zerfalls-Producte des Blutes sich ansammeln. Um die Zeit, wo im Blute aus der Haut oder aus der Vena jugularis noch keine Zerfalls-Producte desselben beobachtet wurden, waren dieselben in der Milz schon aufzufinden. Augenscheinlich besitzt die Milz, wie die Leber, die Fähigkeit, die im Blute schwimmenden Zerfalls-Producte der rothen Blutkörperchen festzuhalten.

Das Gift der Lorchel (*helvella esculenta* Pers.) ist eines der fürchterlichsten Blutgifte. B. Boehm und E. Külz haben dieses Gift isolirt und Helvellassäure genannt. Die Lorchel

ähnelt sehr der Morchel (*Morchella esculenta*), und diese zwei Pilze sind des öfteren verwechselt worden (v. Wettstein, 1890). So haben Boström (1880) und Ponfik (1882) schwere Vergiftungsfälle mit der Morchel beschrieben, während sie aller Wahrscheinlichkeit nach die Lorchel in Händen gehabt haben. Genug, alle Vergiftungsfälle mit diesem Gifte, sowohl der Menschen, als auch der Thiere, hatten immer eine sehr bedeutende Milzvergrösserung zur Folge (s. Maurer, 1881; Homberg, 1882; R. Kobert, 1893; Ponfik, 1882; Boström, 1880).

Ponfik beschreibt den Obductionsbefund der Hunde, die er mit einem Morcheldecocyt vergiftete, folgendermaassen:

Schwere Blut-Desorganisation, beträchtliche Anschwellung der Milz in Folge der Anhäufung eines Theiles der, sei es zerbröckelten, sei es halb oder ganz ausgelangten rothen Zellen innerhalb ihrer Pulpa; analoge Beteiligung des Knochenmarkes; schwere Nephritis diffusa, bedingt durch hämaglobinhaltige Exsudation in das Lumen der Harnkanälchen; Icterus.

Umfang der Milz hat bedeutend zugenommen, am stärksten im Dicken-durchmesser, die Kapsel ist prall gespannt und glänzend, die Consistenz des Parenchyms in Folge dieser Spannung anscheinend vermehrt, seine Färbung dunkelblauroth. Beim Einschneiden quillt die Pulpa als eine weiche dunkle Masse hervor, in welcher die rings umdrängten Follikel kaum zu unterscheiden, vollends aber die Trabekel durchaus verschwunden sind. Die mikroskopische Untersuchung bestätigt die Annahme, dass die Pulpa der wesentlich ergriffene Theil sei; zunächst erscheinen zahllose, halb entfärbte und getüpfelte Formen farbiger Blutkörperchen in den intercellulären Spalten des cavernösen Gewebes, alsbald aber auch in dem contractilen Leibe der mächtigen, dasselbe aufbauenden Elemente. Nicht selten ist deren Inneres aufs dichteste vollgepropft mit gelbrothen Körnern, Kugeln und Scheiben, die alle Zwischenstufen von ganzen Zellen bis zu den kleinsten Bröckeln und Tröpfchen repräsentiren. Daneben bemerkt man auch eigen-thümliche, blasse, matt glänzende Kugeln in dem feinkörnigen Protoplasma; sie sind nichts anderes, als die uns wohlbekannten Stromata, welche in gleicher Weise von der contractilen Substanz festgehalten und so dem Zell-körper einverlebt worden sind.

Alle diese intracellulär gewordenen Blutschlacken erleiden in den nächsten Wochen eine bunte Reihe regressiver Metamorphosen, indem sie sich Schritt für Schritt in immer gedrunghenere und zugleich dunkler gefärbte Körnchen umwandeln. Die so überaus reichliche Anhäufung derselben verleiht der Schnittfläche nach einem oder mehreren Monaten ganz das bräunliche Aussehen einen Intermittens-Milz, und auch mikroskopisch liefert das Parenchym ganz das nehmliche Bild einer Anfüllung der Pulpazellen mit zahllosen, intensiv rothbraunen Pigmentkörnern mannigfachsten Calibers.

Wir sehen also, dass bei colossaler Zerstörung der rothen Blutkörperchen mit dem Lorchelgifte auch eine sehr bedeutende Hyperämie und Hyperplasie der Milz beobachtet worden ist. Es ist nur zu verwundern, dass Marchand, Afanassiew und Ponfik nicht die Schlussfolgerungen gezogen haben, die ich hier verfechte.

Arsenwasserstoff (AsH_3) löst nach Kobert (1893) ausserordentlich stark die rothen Blutkörperchen auf. Bei Vergiftungen mit AsH_3 wurde gewöhnlich eine grosse Milz beobachtet (Wächter, 1878; Sury-Bienz, 1888; Trost, 1873; Schickhard, 1891, u. A.).

Pyrogallol, Acidum pyrogallicum, zerstört nach Afanassiew (1885), W. Danilewsky (1885), Wedl (1871) u. A. die rothen Blutkörperchen. Bei Vergiftungen der Hunde, Kaninchen und Meerschweinchen (Afanassiew, 1885; Barodulin, 1889) und der Menschen (A. Neisser, 1880; R. v. Jaksch, 1897) mit Pyrogallol wurde immer eine sehr grosse Milz gefunden.

Der gelbe Phosphor ist nach Kobert (1893) ein Blutgift und bedingt enorme Verminderung der Zahl der rothen Blutkörperchen und enorme Vermehrung der Gallenfarbstoffe; die Milz ist vergrössert bei acuter Phosphorvergiftung. O. Silbermann (1889), Krönig (1884), Fraenkel und Röhmann u. A. haben ebenfalls Zerstörung der rothen Blutkörperchen bei acuter Phosphorvergiftung beobachtet. In der Toxikologie von Boehm, Naunyn und H. v. Boeck ist gesagt, dass bei Phosphorvergiftung immer ein acuter Milztumor beobachtet wird.

In grellem Gegensatze zu diesen Beobachtungen stehen die Beobachtungen von R. v. Jaksch (1894). R. v. Jaksch führt 40 ausführliche Krankengeschichten von Phosphorvergiftungen beim Menschen an, und kommt zur Schlussfolgerung, dass die Milz nicht vergrössert ist. Er hebt dies im Gegensatze zu den Angaben anderer Autoren besonders hervor.

Diese Angaben machten mich stutzig. Als ich aber über das Verhalten des Blutes in diesen Fällen nachsah, überzeugte ich mich sofort, dass diese Beobachtungen am schlagendsten die Richtigkeit meiner Behauptung beweisen, dass der acute Milztumor durch den Untergang der rothen Blutkörperchen bedingt wird.

R. v. Jaksch sagt nehmlich über das Verhalten des Blutes:

„Die Mehrzahl der Angaben, welche in der Literatur über das Verhalten des Blutes bei der Phosphorvergiftung enthalten sind, stimmen mit dem thatsächlichen Verhalten, welches wir am Krankenbette finden, nicht überein. Die Ursache dieser Differenz ist darin zu suchen, dass vielfach ohne Kritik Resultate des Thierexperimentes in die Pathologie dieser Krankheit beim Menschen übertragen wurden. Das Verhalten des Blutes des Menschen bei der Phosphorvergiftung ist nach meinen Erfahrungen nun Folgendes: Die Alkalescenz desselben ist beträchtlich herabgesetzt. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Blutes im gefärbten und ungefärbten Präparate findet man ganz normale Befunde, keine Zerfallsproducte der rothen, keine Zerfalls-Producte der weissen Blutzellen. Ein weiteres, und, wie ich glaube, für die ganze Lehre von der Phosphorvergiftung wichtiges Symptom ist die von Taussig in meiner Klinik gefundene, von mir wiederholt bestätigte, passagere Vermehrung der rothen Blutzellen (Polycythaemia rubra transitoria). Dieses, nach meinem Gedanken sehr wichtige Symptom stellt sich meist mit dem Beginne des Icterus ein, um vor Eintritt des tödtlichen Ausganges oder vor Eintritt der Convalescenz normalen oder subnormalen Zahlen Platz zu machen.“

Wir sehen also, dass ein und dasselbe Gift, der Phosphor, bei Thieren die rothen Blutkörperchen zerstört und einen acuten Milztumor hervorruft, beim Menschen dagegen die rothen Blutzellen nicht ergreift, und dass beim Menschen die Milz nicht vergrössert ist.

Saponin-Substanzen, wie Saponin I, II, und III, Quillajasapotoxin, Agrostema-sapotoxin, Senegin, Cyclomin, Quillajasäure u. v. a., ferner die Sphacelinsäure, Hauptbestandtheil des Mutterkorns, und die Solvine lösen nach Kobert die rothen Blutkörperchen auf. In Folge dessen habe ich die Arbeiten von Kobert, D. Pachorukow, N. Kruskel, S. Atlas, Tufanow, E. Kiwull, W. v. Schulz, Scherschenewitch, welche mit diesen Substanzen experimentirt haben, durchgesehen und mich überzeugt, dass diese Substanzen nicht nur Blutgifte, sondern auch Gifte für das Herz, für das Nervensystem und für den Magen-Darmcanal sind, und dass in den Experimenten die Thiere

grösstentheils in wenigen Stunden in Folge von Lähmung der Hirnganglien oder des Herzens, in Folge von Asphyxie oder eines höchst acuten Magen-Darmkatarrhs zu Grunde gingen, bevor irgend welche Veränderungen in den rothen Blutkörperchen eingetreten waren. Und in allen diesen Fällen ist keine Milzvergrösserung vermerkt. In einigen Fällen jedoch, wo die Thiere längere Zeit, 20—40 Stunden am Leben blieben, und wo das Gift Zeit hatte, auf die rothen Blutkörperchen einzuwirken, wo das Bild der Blutt-Dissolution beobachtet worden ist, z. B. bei Vergiftungen mit Senegin, da ist auch in den Protokollen eine Milzvergrösserung angegeben.

Nitrobenzol oder Nitrobenzin ist ein Blutgift und kann die rothen Blutkörperchen zerstören. Doch stimmen alle Autoren darin überein (W. Filehne, 1878; Buchow, 1887; W. Schild, 1895; L. Lewin, 1879; Schröder und Strassmann, 1891; Starkow, 1869; J. Grechow, 1893; Jüdell, 1876; Boehm, Naunyn und v. Boek, 1876 u. a.). dass die Erscheinungen bei Nitrobenzol-Vergiftungen ausschliesslich oder fast ausschliesslich nervöse sind. Das mikroskopische Bild des Blutes zeigt in der Regel keine bemerkenswerthen Veränderungen (Boas, 1897 u. a.).

Die Milz ist gewöhnlich normal.

In einigen Fällen aber, wo der Tod nicht sofort erfolgte, wo hämatogener Icterus eintrat, (Fall von Schild), und wo Veränderungen in den rothen Blutkörperchen beobachtet wurden, ist auch eine grosse Milz gefunden worden. Eine Ausnahme bildet der Fall von Etlich und Lindenthal (1896), wo trotz starker Erythrolyse die Milz nicht vergrössert, die Kapsel derselben aber schlaff war. In diesem Falle sind die Verhältnisse zu complicirt, da dieselbe Person schon vor einem Jahre sich mit Nitrobenzol vergiftet hatte, und nach der zweiten Vergiftung das Bild einer progressiven perniciösen Anämie darbot. Dass die Milz in diesem Falle nicht vergrössert war, muss uns nicht wundern, wie es aus dem Abschnitt über progressive perniciöse Anämie deutlich hervorgehen wird. —

Bei Ricinvergiftungen tritt der Tod sehr bald in Folge von Blutgerinnung ein, und in 74 Versuchen fand Stillmark keinen Milztumor; nur einmal war die Milz vergrössert in Folge

von reichlichen Blutergüssen unter die Kapsel und im Milzgewebe.

Krönig (1895) beschreibt einen tödtlich verlaufenen Fall von Phenacitin-Vergiftung, mit dem charakteristischen Bilde der in den verschiedenen Stadien befindlichen Lösung der rothen Blutkörperchen, also einer echten Erythrolyse, und während des Lebens war die Milz bedeutend vergrössert, was durch die Autopsie bestätigt wurde.

Die Carbolsäure wirkt nach Kobert aufs Gehirn und Rückenmark und reizt die Nerven. Nach P. zur Rieden (1881) bleiben die rothen Blutkörperchen unverändert; bei Vergiftungen mit Carbolsäure findet sich kein Milztumor.

Bei Vergiftungen mit Kohlenoxyd (CO) gehen nach Kobert die rothen Blutkörperchen nicht zu Grunde; die Milz bleibt normal.

Glycerin extrahirt, nach Afanassiew (1883) und nach Marchand das Hämoglobin aus den rothen Blutkörperchen, zerstört jedoch dieselben nicht; Milz bleibt normal.

Ganz ebenso wirkt nach Marchand destillirtes Wasser. Milz bleibt ebenfalls normal.

Bei ausgedehnten schweren Verbrennungen gehen nach Ponfik (1877), Klebs (1877), Trojanow (1882) u. a. rothe Blutkörperchen zu Grunde; die Milz ist oft bedeutend vergrössert gefunden worden. Uebrigens sind die Verhältnisse bei Verbrennungen sehr complicirt und bis jetzt noch nicht genügend aufgeklärt, so dass diese Versuche schwerlich als beweisend herangezogen werden können. So behaupten E. Welti (1889) und J. Salvioli (1891), dass bei Kaninchen bei Verbrennungen der Tod in Folge von Thromben-Bildung aus Blutplättchen erfolgt. Bemerkenswerth ist es dabei, dass bei diesen Versuchen, hauptsächlich wenn der Tod nach 1—2 Stunden erfolgte und keine Blut-Dissolution stattfand, die Milz nicht vergrössert war.

Interessant sind die Beobachtungen von Afanassiew (1885) und von Trojanow (1882), die Hunden nach einem Aderlass überhitztes defibrinirtes Blut in die Venen einspritzten. Die Milz wurde gewöhnlich bedeutend vergrössert gefunden. In zwei Versuchen spritzte Afanassiew defibrinirtes, aber nicht überhitztes Blut den Hunden in die Venen; die Milz blieb normal.

Mit dieser kurzen Literatur-Uebersicht will ich mich begnügen; möchte aber noch einmal wiederholen, dass bei Vergiftungen mit allen den Giften, welche die rothen Blutkörperchen nicht zerstören, wie z. B. bei Vergiftungen mit Chloralhydrat, Cloroform, Arsen, Sublimat und anderen metallischen Salzen, mit Kerosin, Amylnitrit, Sulfonal, Trional, Anilin, Antipyrin, mit allen Alkaloiden, Schlangengiften u. s. w. kein acuter Milztumor beobachtet wird.

Wir sehen also, dass das Resultat meiner Experimente durch die in der Literatur vorhandenen Beobachtungen vollkommen bestätigt wird, so dass man mit Bestimmtheit sagen kann, dass der acute Milztumor bei Vergiftungen hauptsächlich durch den Untergang der rothen Blutkörperchen bedingt wird, deren Zerfalls-Producte sich in der Milz ansammeln. Es wird ferner sehr wahrscheinlich, dass die Zerfalls-Producte der rothen Blutkörperchen aktiv von den Milzzellen zurückgehalten werden, dass dieselben ein specifischer Reiz für die Pulpazellen der Milz sind, eine erhöhte Function derselben bedingen, und dass diese erhöhte Function nothwendiger Weise mit Hyperämie der Milz, Hypertrophie und Hyperplasie der Pulpazellen einhergehen muss.

Acuter Milztumor bei acuten Infectionskrankheiten und einigen anderen Erkrankungen.

Es ist unfraglich, dass die Veränderungen der Organe, welche bei Infectionskrankheiten beobachtet werden, hauptsächlich durch die Gifte bedingt sind, welche von den Mikroorganismen gebildet werden. Es liegt also sehr nahe anzunehmen, dass der acute Milztumor bei Infectionskrankheiten dieselbe Entstehungsursache hat, wie bei einfachen Vergiftungen, dass der Milztumor bei Infectionskrankheiten ebenfalls durch die Zerstörung und den Untergang der rothen Blutkörperchen bedingt wird.

Um die Richtigkeit dieser Annahme zu beweisen, wollen wir nachsehen, ob bei Infectionskrankheiten diese zwei Erscheinungen, Hämalysis und Milztumor, parallel gehen.

Die Malaria kann als Prototyp derjenigen Infectionskrankheiten angesehen werden, wo colossale Mengen rother Blutkörperchen zu Grunde gehen.

Wenn nun der acute Milztumor durch den Untergang rother Blutkörperchen bedingt wird, so müsste man a priori bei Malaria den grössten acuten Milztumor anzutreffen erwarten, was bekanntlich in Wirklichkeit stattfindet.

So fand Laveran unter seinen 12 Autopsien von acuten perniciösen Fällen von Malaria die Milz um 2—5 mal vergrössert, Kelsch und Kiener (1889) 2—6 mal. Der acute Milztumor bei Malaria ist also ungefähr ebenso gross, wie in meinen Versuchen mit chlorsaurem Natrium und Toluilendiamin.

Mikroskopisch findet man nach Mannaberg (1899) Dilatation der venösen Sinus, die zuweilen extreme Grade erreicht und zu Hämorrhagien Anlass giebt.

Die Polpa ist überschwemmt von rothen Blutkörperchen, die grossentheils inficirt sind, ferner sieht man in derselben zum Theil freies, grossentheils aber in den Makrophagen eingeschlossenes Pigment. In dem Plasma dieser Zellen sind neben den Melaninkörnchen und Parasiten oft Reste von rothen Blutkörperchen, zuweilen in enormer Zahl, und ockerfarbiges Pigment zu sehen. Im Gegensatze zur stark pigmentirten Pulpa fallen die pigmentfreien Malpighi'schen Körper auf.

Capillare Thrombosen, zerstreute nekrotische Heerde kommen vor. — Wir sehen also, dass das anatomische Bild des acuten Malaria-Milztumors sich wenig von der Milz unterscheidet, die bei Vergiftungen mit Blutgiften beobachtet wird; der Unterschied besteht nur in der Anwesenheit von Malaria-Plasmodien und des von ihnen gebildeten Pigmentes.

Es wäre also viel natürlicher anzunehmen, dass auch bei Malaria die untergegangenen rothen Blutkörperchen die Milzschwellung bedingen, und nicht die Parasiten an und für sich, deren enorme Anhäufung in der Milz verständlich wird, wenn man bedenkt, dass dieselben gerade in den zu Grunde gehenden rothen Blutkörperchen sitzen; auch wissen wir, dass die Zahl der rothen Zellen sich während des Anfalls bedeutend vermindert (Kelsch 1875; Bockmann, 1881; Mannaberg 1899 u. v. a.).

Für eine solche Annahme spricht auch das Vorhandensein eines vollständigen Parallelismus zwischen dem Untergange der rothen Blutkörperchen und dem acuten Milztumor. So sah Griesinger nach erst dreiwöchentlichem Bestehen eines ersten

Fiebers Milztumoren, welche oben fast in die Achselhöhle reichten und nach unten den Rippenbogen um fast drei Querfinger überragten, in solchen Fällen war immer ein hoher Grad von Anämie vorhanden, welche im Verhältniss zur Grösse des Tumors und zur Raschheit seiner Entstehung zunahm.

Mit der Heilung der Intermittens geht bekanntlich der acute Milztumor zurück, die Zahl der rothen Blutkörperchen wächst allmählich (Kelsch, Mannaberg u. a.).

Endlich lassen sich von diesem Standpunkte viele Erscheinungen erklären, die bis jetzt unaufgeklärt geblieben sind, wie z. B. das Vorhandensein chronischer Malaria-Kachexie mit starkem Milztumor und niemals recht ausgebildeten Anfällen (Litten); das Fehlen eines Parallelismus zwischen der Schwere des Anfalls und der Grösse des Milztumors. Zur Erklärung dieser letzten Thatsache brauchen wir uns nur zu erinnern, dass die Schwere des Anfalls nicht nur von der Anzahl, sondern hauptsächlich von der Virulenz der Malaria-Plasmodien abhängt. Bei sehr grosser Virulenz kann eine geringe Anzahl derselben einen sehr schweren Anfall hervorrufen; da aber dabei wenige rothe Blutkörperchen zu Grunde gehen, wird der Milztumor nicht besonders gross sein; bei foudroyanten Fällen der tropischen Malaria kann der Tod eintreten, bevor rothe Blutkörperchen zu Grunde gegangen sind; in diesem Falle wird kein Milztumor vorhanden sein, wie es in Wirklichkeit auch beobachtet worden ist.

Auf diese interessanten Thatsachen möchte ich hingewiesen haben, ohne mich in weitere Erklärungen über das Zustandekommen des chronischen Milztumors einzulassen.

Beim Unterleibstyphus ist nach H. Curschmann (1898) der Milztumor am grössten auf der Höhe des Fieberstadiums. Auf der Höhe der Schwellung pflegt er das Doppelte bis Dreifache des gewöhnlichen Umfanges aufzuweisen. Mit der Entfieberung verkleinert sich das Milzvolumen ziemlich rasch. Die Blut-Untersuchungen von Zöslein (1884), Tumas (1887), Halla (1883), Leichtenstern (1871), Curschmann (1898) u. a. haben aber gezeigt, dass die Zahl der rothen Blutkörperchen in der Mehrzahl der Fälle während der Fieberperiode, allmählich, aber beständig sinkt. Nach Curschmann steigert sich die Verminderung noch bis gegen Ende der Fieberperiode, ja

bis in die fieberfreie Zeit hinein. Während der Reconvalescenz pflegt die Zahl sich wieder zu heben. Dieser Parallelismus zwischen dem acuten Milztumor und dem Sinken der Zahl der rothen Blutkörperchen beim Ileotyphus spricht wiederum für das Vorhandensein eines Zusammenhangs zwischen diesen zwei Erscheinungen. Dafür spricht auch die Thatsache, dass die histologischen Veränderungen von denjenigen des acuten Milztumors überhaupt kaum verschieden sind: Im Anfangs-Stadium findet man nach Curschmann vorwiegend Hyperämie, besonders mit Ueberfüllung der cavernösen Pulpavenen, bei weiterem Fortschreiten des Prozesses lebhafte Hyperplasie der zelligen Milz-Elemente und des Stroma mit Auftreten grosser rother blutkörperchen-haltiger Zellen (Phagocytose). Nach Litten ist das Vorkommen reichlicher, blutkörper- und pigmenthaltiger Milzpulpa-Zellen charakteristisch, neben welchen Zellen von ungewöhnlicher Grösse gefunden werden, welche dicht mit Fettkörnchen gefüllt sind.

Diese mit Fettkörnchen gefüllten Zellen, sowie feinere Veränderungen der Typhusmilz, wie das Auftreten von Infarcten, Abscessen, Nekrosen, wie sie von Billroth studirt worden sind, mögen allerdings durch den Typhusbacillus, der immer in grosser Menge in der Milz zu finden ist, und seine Toxime bedingt sein. Die Hyperämie und Hyperplasie müssen wir aber dem Untergange der rothen Blutkörperchen zuschreiben. Jedenfalls ist das Letztere viel wahrscheinlicher.

Bei der Febris recurrens liegen die Verhältnisse ähnlich, wie beim Typhus abdominalis. Während des Anfalls schwollt die Milz, fällt die Zahl der rothen Blutkörperchen, im Remission-Stadium verkleinert sich die Milz, die Zahl der rothen Blutkörperchen steigt, und dieses Spiel wiederholt sich bei jeder neuen Anfall. (Boekmann, 1881; Kudrin, 1898.) Die histologischen Veränderungen der Milz sind diejenigen eines acuten Milztumors überhaupt, und es liegt absolut kein Grund vor, andere Ursachen für den acuten Milztumor zu suchen, als den Untergang der rothen Blutkörperchen. Nur die für die Recurrens-Milz so überaus charakteristischen Infarcte, die in 40 pCt. aller zur Obduction gelangten Recurrensfälle beobachtet werden,

mögen durch die Anwesenheit der Spirillen und ihrer Toxine bedingt sein.

Beim *Typhus exanthematicus* ist die Milz vergrössert, jedoch im Durchschnitt weniger, als beim *Typhus abdominalis*. Die Zahl der rothen Blutkörperchen nimmt ab, jedoch weniger, als beim *Typhus abdominalis* (Tumos, 1887), die histologischen Veränderungen der Milz sind ähnliche, so dass hier das bei *Typhus abdominalis* Gesagte wiederholt werden kann.

Bei *Influenza* ist die Milz in einigen Fällen vergrössert, in anderen wieder nicht. Ebenso wechselnd ist auch der Blutbefund (v. Jaksch, 1890; Renzi; Chiari und Bäumler). Systematische parallele Untersuchungen würden desshalb sehr bald Klärung in diese Frage bringen und zeigen, ob auch hier ein Zusammenhang besteht zwischen Blut-Dissolution und acutem Milztumor.

Ebenso wissen wir, dass bei septischen Erkrankungen und beim *Erysipel* die Milz oft vergrössert ist, und dass die Zahl der rothen Blutkörperchen fällt (Hayem); auch hier wären systematische Untersuchungen erwünscht.

Beim *Milzbrand* ist ein sehr grosser acuter Milztumor vorhanden (v. Korany, 1887; u. a.); zugleich sehr starke Blutdissolution (Friedberger und Fröhler, 1886). Dieser Zusammenhang ist wiederum sehr auffallend.

Bemerkenswerth ist auch die Thatsache, dass bei denjenigen Infectionskrankheiten, bei welchen kein acuter Milztumor beobachtet wird, in der Literatur auch keine Angaben über Blutdissolution oder Verminderung der Zahl der rothen Blutkörperchen vorhanden sind. So wissen wir, (A. Baginsky, 1898), dass bei der Diphtherie die Zahl der rothen Blutkörperchen nicht abnimmt, ihre Form und Färbbarkeit unverändert bleiben, dass die Milz gewöhnlich normale Grösse hat, und dass histologisch ganz andere Veränderungen in der Milz beobachtet werden, als beim acuten Milztumor.

Aehnlich liegen die Verhältnisse bei *Variola* (H. Immermann, 1896), Scharlach, Masern, Rötheln, Varicellen (F. v. Jürgensen, 1896), bei der Dysenterie (Kartulis, 1896), Rotz, Actinomykose, Maul- und Klaubenseuche (F. v. Koranyi, 1897) der *Dengue* (O. Leichtenstern, 1896);

gewöhnlich keine Verminderung der Zahl der rothen Blutkörperchen, keine Blut-Dissolution, kein acuter Milztumor. Nur bei sehr schweren Fällen von Variola (Curschmann (1898) und von Scharlach (Reinert, 1891; Widowitz) wurde eine Vergrösserung der Milz und Verminderung der Zahl der rothen Blutkörperchen beobachtet.

Beim acuten Gelenkrheumatismus ist die Milz gewöhnlich normal, nur bei sehr schweren Fällen fand Pibram (1899) eine Volumen-Zunahme der Milz. Bei Blut-Untersuchungen wurde hauptsächlich Verminderung der Hämoglobinmenge gefunden (Reinert, 1891; Sadler; Pribram u. a.). Nur einige Autoren (A. Garrod, 1892; W. Türk, 1898) fanden auch eine geringe Abnahme der Zahl der rothen Blutkörperchen.

Bei der croupösen Lungenentzündung ist die Milz nicht vergrössert (E. Aufrech, 1897), Zahl der rothen Blutkörperchen sehr wenig verringert, (Tumas, 1887;) vielleicht in Folge des blutigen Exsudates.

Interessant ist die Thatsache, dass nach Matthes (1890), Eichhorst (1893) u. a. einige Zeit nach der Krisis, also während der Resorption des blutigen Exsudates, die Milz an Volumen zunimmt.

Auf diese Weise wäre vielleicht auch die Volumenzunahme der Milz zu erklären, die zuweilen bei schweren Fällen von Scorbust, der von grossen Blutergüssen begleitet wird, beobachtet wird. In der Regel aber ist, wie bekannt, sowohl bei Scorbust, als auch bei der Hämophilie und beim Morbus maculosus Werlhofii die Milz nicht vergrössert (Litten, 1898), wie es auch *a priori* von meinem Standpunkte aus zu erwarten war, da bei diesen Krankheiten die rothen Blutkörperchen unverändert an Zahl und Form bleiben.

Dagegen müsste man bei der idiopathischen Hämoglobinurie, die ja aller Wahrscheinlichkeit nach oft eine Folge von Blut-Dissolution ist (Vergiftung mit Blutgiften!) einen Milztumor zu finden erwarten. Und in der That, sowohl beim Menschen (Jürgensen, 1889) als auch bei Thieren (Friedberger und Fröhler) wird oft ein acuter Milztumor beobachtet.

Bei der Cholera asiatica, während des eigentlichen Cholera-Anfalls und im Stadium algidum ist die Zahl der rothen

Blutkörperchen bedeutend vermehrt, mikroskopisches Bild der selben normal (Biernacki, 1895; Okladnjich, 1893), die Milz ist nicht vergrössert (Liebermeister, 1898). In der Reconvalescenz, im Choleratypoid ist die Milz oft vergrössert, zuweilen recht bedeutend (S. Botkin, 1894; Liebermeister 1898). Und gerade in dieser Periode fand Okladnjich (er hat bei 41 Cholerakranken das Blut sehr systematisch untersucht) eine sehr bedeutende Verminderung der Zahl der rothen Blutkörperchen um 1—2 Millionen unter der Norm und um 3— $4\frac{1}{2}$ Millionen niedriger, als im Stadium algidum.

Endlich habe ich alle Infectionskrankheiten der Thiere durchgesehen (nach Friedberger und Fröhler, 1886; nach Gallier, 1897; Nocar et Ledenech, 1897;) und mich überzeugt, dass auch dort dasselbe Verhältniss zwischen der Zahl der rothen Blutkörperchen und Blutdissolution einerseits und acutem Milztumor andererseits obwaltet.

Alle diese Thatsachen geben mir wohl das Recht zu behaupten, dass auch bei den acuten Infectionskrankheiten der acute Milztumor aller Wahrscheinlichkeit nach durch den Untergang rother Blutkörperchen bedingt wird.

Dieser eigenthümliche Zusammenhang zwischen rothen Blutkörperchen und Milztumor könnte vielleicht auch einiges Licht werfen auf das Verhalten der Milz bei den verschiedenen Anämien, bei der Chlorose und bei der Leukämie.

Es wäre denkbar, dass das Vorhandensein oder das Fehlen eines Milztumors bei den verschiedenen Anämien uns ein Fingerzeig sein könnte, wo wir die Ursache derselben zu suchen haben; das Vorhandensein eines Milztumors würde für Blut-Dissolution, also für eine directe Giftwirkung auf die rothen Blutkörperchen, das Fehlen eines Milztumors für mangelnde Blut-Bildung sprechen.

So wissen wir z. B., dass bei der Syphilis zuweilen ein acuter Milztumor beobachtet wird (M. Walter, 1871; Weil, 1874; Wener, 1876; Gold, 1880, Schneller, 1887; Avanzini, 1884, u. A.). Neumann (1696) behauptet nun, dass er mehrfach bei Syphilis acute Schwellung der Milz, namentlich bei chloranämischen Individuen, beobachtet hat. Schneller

(1887) sagt, dass bei drei sehr anämischen Kranken die Anämie und die Milzschwellung durch die antisyphilitische Behandlung beseitigt wurde. Diese und ähnliche Beobachtungen würden also dafür sprechen, dass das syphilitische Gift zuweilen rothe Blutkörperchen zerstören kann, und dass darin der Grund der Anämie und der Milzschwellung bei Syphilis liege.

Bei der Bleichsucht wird gewöhnlich keine Milzschwellung beobachtet, was für eine functionelle Schwäche der blutbildenden Organe sprechen würde. Und in der That sehen wir, dass sowohl Immermann (1879), als auch von Noorden (1897), die die besten Monographien über Chlorose geschrieben haben, auf anderem Wege zu derselben Anschaugung über die Ursache der Chlorose gelangt sind. Von klinischer Seite ist dagegen in den letzten Jahren öfters auf das Vorkommen von Milztumoren bei hochgradiger Chlorose hingewiesen (Jacobi, 1878; Chvostek, 1893; Clément, 1894, u. A.). K. v. Noorden (1897) sagt, dass „eigener Erfahrung nach der Milztumor nur der schweren chlorotischen Anämie zuzukommen scheine, und bei der Heilung sich schnell zurückbilde. Vielleicht, sagt er weiter, geben diese Zeilen die Anregung, dem Verhalten der Milz bei Chlorose mehr Beachtung zu widmen; es verlohnt sich bei der Spärlichkeit der Nachrichten einstweilen nicht, in Betrachtungen über die Bedeutung der Milzanschwellung bei Chlorose einzutreten.“

Gerade aber der Umstand, dass die Milzschwellung nur bei schweren Fällen von Chlorose beobachtet wird, welche mit einer beträchtlichen Verminderung der Zahl der rothen Blutkörperchen einhergehen (Limbeck, 1892; Eichhorst, 1896; Stockmann, 1895; Reinert, 1891; Schmalz, 1896, u. A.), dass im Blute viele Mikrocyten beobachtet werden (Laache, 1893), scheint mir dafür zu sprechen, dass in allen diesen schweren Fällen von Chlorose wir es mit einer Complication dieser Krankheit zu thun gehabt haben, dass vielleicht aus dem Darme Gifte resorbiert worden sind, die eine Zerstörung der rothen Blutkörperchen bedingten, und dass darin die Ursache des Milztumors lag.

Bei der progressiven perniciösen Anämie wird die Milz nach P. Ehrlich und A. Lazarus (1900) normal gross oder kleiner als normal gefunden; in selteneren Fällen wird eine geringe, derbe Vergrösserung constatirt; die mikroskopische

Untersuchung einer vergrösserten Milz weist eine einfache Hyperplasie auf. Von meinem Standpunkte aus muss man also die Ursache der progressiven perniciösen Anämie in einer Erkrankung der blutbildenden Organe suchen, und weiter muss man annehmen, dass in den Fällen, wo ein Milztumor beobachtet wird, zugleich ein rapider Zerfall rother Blutkörperchen stattfindet. Ehrlich (1900) definirt nun die progressive perniciöse Anämie als eine Krankheit mit abnormer, dem embryonalen Typus entsprechenden Blutbildung. An einer anderen Stelle sagt er: „Wir haben Grund genug, anzunehmen, dass durchaus nicht in allen Fällen ein erhöhter Untergang von Blutzellen stattfindet.“ So erklärt es sich, warum bei progressiver perniciöser Anämie die Milz oft normal gross oder kleiner als normal gefunden wird.

Die Berichte über Fälle von progressiver perniciöser Anämie und sehr grossen Milztumoren möchte Ehrlich nicht zu dieser Krankheit rechnen, da er selbst vielfach Gelegenheit gehabt hat, Patienten mit schwerer Anämie und sehr erheblichen Milz-Vergrösserungen zu untersuchen und einen genauen Blutbefund zu erheben, und er in keinem Falle das für die progressive perniciöse Anämie charakteristische Bild erhalten hat.

Man muss also annehmen, dass solche Fälle (s. z. B. die Fälle von Askanazy, 1893; Jawein, 1897; Dieballa, 1897; Epstein, 1896; Hagen, 1898; Gilbert und Fournier, 1898; Ehrlich, 1878, u. A.) zu den Anämien zu rechnen sind, die durch den Untergang rother Blutkörperchen (also eine directe Giftwirkung auf dieselben) bedingt sind.

Das Fehlen eines Milztumors bei Anämien in Folge von Tuberculose und malignen Tumoren würde für geringe Blutbildung sprechen. Und in der That sehen wir, dass Bierfreund, der sich speciell mit dieser Frage beschäftigt hat, zur Ueberzeugung gelangt ist, dass einige Krankheiten, insbesondere Tuberculose und maligne Tumoren, die Regeneration des Blutes sehr stark hemmen.

Wir sehen also, dass das Vorhandensein oder das Fehlen eines Milztumors bei vielen Krankheiten sich ganz ungezwungen erklären lässt, und dass sich für uns sehr weitgehende neue Gesichtspunkte eröffnen.

Ob die Zerfalls-Producte der weissen Blutkörperchen bei der Bildung des acuten Milztumors, wie es Ehrlich (1884) annimmt, irgend eine wesentliche Rolle spielen, möchte ich dahingestellt sein lassen und nur auf die Thatsache aufmerksam machen, dass das Gewicht aller weissen Blutkörperchen im circulirenden Blute kaum 3 gr beträgt, während die Milz des Menschen in einem Tage um 200 gr, in 3—4 Tagen um 600 gr an Gewicht zunehmen kann. Auch ist es unmöglich, beim besten Willen, irgend einen Zusammenhang zu finden zwischen Leukocytose und acutem Milztumor.

Physiologische Function der Milz.

Pathologische Erscheinungen dienen bekanntlich oft zur Klärung physiologischer Vorgänge, und ich glaube, dass auch in diesem Fall die Entstehung des acuten Milztumors uns zur Klärung der bis jetzt noch so dunklen und strittigen Frage über die physiologische Function der Milz dienen könnte.

Es scheint mir sehr wahrscheinlich, dass, wenn der Milz die Aufgabe zukommt, das Blut von pathologisch zu Grunde gegangenen rothen Blutkörperchen zu reinigen, wie ich es erwiesen zu haben glaube, wir das volle Recht haben, anzunehmen, dass auch physiologisch der Milz die Aufgabe zukommt, das Blut von physiologisch zu Grunde gegangenen rothen Blutkörperchen zu reinigen, dass die Milz ein actives Filter für das Blut, und speciell für die rothen Blutkörperchen darstellt.

Diese Ansicht über die physiologische Function der Milz ist allerdings nicht neu. Schon Kölliker und Ecker hielten hielten die Milz für ein Einschmelzung-Organ für rothe Blutkörperchen. Sehr viele hervorragende Forscher (Landois, 1883; Ehrlich, 1884; Pilliet, 1894; Gabbi, 1896, Lopieque, 1897, u. A.) sind derselben Ansicht. Dennoch lesen wir bis jetzt in physiologischen Lehrbüchern, dass die Function der Milz noch unaufgeklärt ist, dass diese Frage sehr strittig ist. Ich glaube nun, dass das hier Mitgetheilte diesen ewigen Streit zu lösen bedeutend erleichtern wird, und dass in Zukunft wohl Niemand mehr zweifeln wird, dass eine der Hauptfunctionen der Milz des Menschen und der Säugethiere darin besteht, das Blut von zu Grunde gehenden rothen Blutkörperchen zu reinigen. Die Ueber-

zeugung von der Richtigkeit dieser Ansicht über die Function der Milz wird noch bestärkt durch die Thatsache, dass viele Erscheinungen und Beobachtungen sich von diesem Standpunkte aus leicht und ungezwungen erklären, so:

1. Das Erscheinen von vielen Mikrocyten (die meiner Ansicht nach zu Grunde gehende rothe Blutkörperchen sind) im circulirenden Blute nach Exstirpation der Milz (Winogradow, Kurlow u. v. A.).

2. Die verschiedene Resistenz der Thiere gegen Infectionen und Intoxications der Milz. Es scheint, so viel ich mich in der vorhandenen Literatur orientiren konnte, die Resistenz der Thiere nach Exstirpation der Milz bei denjenigen Infectionen und Intoxications sich zu vermindern, bei welchen rothe Blutkörperchen zerstört werden, also beim Milzbrand (Bardach, 1891; Martinotti und Borbacci, 1890, u. A.), bei der Recurrens (Metschnikow, 1837; Sudakewitsch, 1890; Tictin, 1893, u. A.). Beim Fehlen der Milz wird der Organismus überschwemmt von den Schlacken rother Blutkörperchen, das Knochenmark und die Leber, denen aller Wahrscheinlichkeit nach auch die Function zukommt, das Blut von untergehenden rothen Blutkörperchen zu reinigen, sind ohne Milz nicht im Stande, dieses in genügendem Maasse zu thun, und das Thier unterliegt leichter der Infection.

- Diphtherietoxin (L. Blumreich u. M. Jacoby, 1897) ist kein Zerstörer rother Blutkörperchen, und wir sehen, dass entmiltzte Thiere diesem Gifte ebenso gut widerstehen, wie normale Thiere.

3. Die Ansammlung vieler Mikroorganismen in der Milz. Es ist sehr verständlich, dass zugleich mit den rothen Blutkörperchen die im Blute circulirenden Infectionskerne von der Milz zurückgehalten werden, dass aber die Milz, da sie nicht speciell für den Kampf mit Mikroorganismen eingerichtet ist, oft nicht im Stande ist, mit der grossen Menge derselben fertig zu werden, und in Folge dessen des öfteren den Heerd bildet, wo die Mikroorganismen hausen, sich vermehren, und dann neue Anfälle hervorrufen.

4. Der anatomische Bau der Milz, nehmlich der unmittelbare Uebergang der Milzarterien in die Maschen der Milzpulpa. In Folge dessen kommen die rothen Blutkörperchen in unmittel-

bare Berührung mit den Zellen der Milzpulpa, welche auf diese Weise die volle Möglichkeit haben, unnormale und zu Grunde gehende rothe Blutkörperchen zurückzuhalten.

Literatur.

1. Afanassiew, M. Ueber die pathologisch-anatomische Veränderung in den Nieren und in der Leber bei einigen mit Hämoglobinurie oder Icterus verbundenen Vergiftungen. Dieses Archiv, 460, 98, 1884.
2. Afanassiew, M. Ueber Icterus und Hämoglobinurie, hervorgerufen durch Toluylendiamin und andere Blutkörperchen zerstörende Agentien. Zeitschr. f. klin. Med., 281, 6, 1883.
3. Askanazy. Ueber einen interessanten Blutbefund bei rapid lethal verlaufender Anämie. Zeitschr. f. klin. Med., 23, 1893.
4. Atlas, J. Ueber Senegin. Arbeit d. pharm. Inst. zu Dorpat, Bd. I.
5. Aufrech, E. Nothnagel's sp. P. u. Th. Die Lungenentzündungen. 1897.
6. Avanzini. Ueber das Verhalten der Milz bei beginnender Verallgemeinerung der Syphilis. Vierteljahrsschr. f. Derm. u. Syph., 379, 1884.
7. Baginsky, A. Nothnagel's sp. P. u. Th. Diphtherie und diphtheritischer Croup, 1898.
8. Bardach, J. Recherches sur la function de la rate dans les maladies infectieuses. Annales de l'Inst. Pasteur, 40, 5, 1891.
9. Bierfreund. Ueber den Hämaglobingehalt bei chirurgischen Erkrankungen, mit besonderer Berücksichtigung auf den Wiedersatz von Blutverlusten. Arch. f. klin. Chirurgie, 41, 1891.
10. Biernacki, E. Blutbefunde bei der asiatischen Cholera. D. med. Wochenschr., 795, 48, 1895.
11. L. Blumreich u. M. Jacoby. Experimentelle Untersuchungen über Infektionskrankheiten nach Milz-Exstirpation. Berl. klin. Wochenschr. 444, 1897.
12. Boas, A. Ein Fall von Nitrobenzolvergiftung. D. med. Wochenschr. 51, 1897.
13. Boeckmann, A. Ueber die quantitativen Veränderungen der Blutkörperchen im Fieber. D. Arch. f. klin. Med., 481, 29, 1881.
14. Boehm, Naunyn u. H. v. Boek. Handbuch der Intoxicationen, 1876.
15. R. Boehm u. E. Külz. Ueber den giftigen Bestandtheil der essbaren Morchel (*Helvella esculenta*). Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 409, 19, 1885.
16. Boström. Morchel-Intoxicationen. Sitzungsber. der phys.-med. Societät zu Erlangen, Juni, 108, 1880.
17. Boudier, E. Die Pilze. Uebers. v. Th. Husemann, 1867.

18. Botkin, S. Cursus der Klinik innerer Krankheiten (russisch). 1899.
19. Brenner. Vergiftung mit Kalichloricum. Wiener med. Wochenschr., 46—48, 1880.
20. Broesicke und Schadewald. Vergiftung mit Kali chloricum. Berl. klin. Wochenschr., 42, 1882.
21. Brücke. Physiologie.
22. Buchow. Ueber Vergiftung mit Nitrobenzol. Berlin, 1887.
23. Cohn, J. Beiträge zur Kenntniss der Wirkung der chlorsauren Salze. Arch. f. exp. Path. u. Qharm., 180, 24, 1888.
24. Chvostek. Zur Symptomatologie der Chlorose. Wiener kl. Wochenschr., 486, 749, 814, 1893.
26. Clément. Hypertrophie de la rate dans la chlorose. Acad. de med., 27. April 1894.
26. Curschmann. Nothnagel's sp. P. u. Th. Der Unterleibstyphus. 1898.
27. Cutter, E. Te morphology of rheumatic blood. Philadelphia, Times, 1889.
28. Danilewsky. Der physiologische Einfluss des Pyrogallols auf den Organismus der Thiere. Die russische Medicin, 251, 13, 1885.
29. Dermitsch. Zur Casuistik der Vergiftungen mit Kali chloricum (russ.), Wratch, 500, 1895.
30. Dieballa. Beitrag zur Therapie der progressiven perniciösen Anämie. Zeitschr. f. kl. Med., 47, 31, 1897.
31. K. Ehrlich u. O. Lindenthal. Eigenthümlicher Blutbefund bei einem Fall von protrahirter Nitrobenzolvergiftung. Zeitschr. f. kl. Med., 427, 30, 1890.
32. Eichhorst. Sp. Pathologie u. Therapie. 1883.
33. Ehrlich, P. Zur Kenntniss des acuten Milztumors. Charité-Annalen, 107, 9, 1884.
34. Ehrlich, P. De- und Regeneration rother Blutscheiben. Berl. klin. Wochenschr., 405, 1880.
35. P. Ehrlich und A. Lazarus. Nothnagel's sp. P. u. Th. Die Anämie, 1898.
36. Eitner. Mehrere Fälle von Hämoglobinurie, hervorgerufen durch Einathmen von Arsenik-Wasserstoffgas. Berl. kl. Wochenschr., 256, 18, 1880.
37. Engel et Kiener. Formation et élimination du pigment ferrugineux dans l'empoisonnement par la toluylendiamine. Compt. rendus, 465, 105, 1887.
38. Epstein, J. Blutbefund bei metastatischer Carcinose des Knochenmarkes. Zeitschr. f. klin. Med., 121, 30, 1896.
39. Falk, A. Beitrag zur Kenntniss der Chloralwirkung. Arch. f. Physiol., 304, 45, 1889.

40. Fr. Friedberger u. E. Fröhler. Lehrbuch der sp. Path. u. Therapie der Haustiere, 1886.
41. Gabbi. Die Blutveränderungen nach Exstirpation der Milz in Beziehung zur hämatolytischen Function der Milz. Ziegler's Beiträge zur path. Anat., 3, 19, 1895, und 3, 20, 1896.
42. Galtier. Traité des maladies contagieuses et de la police sanitaire des animaux domestiques, 1897.
43. Garrod. The changes in the blood in the course of rheumatik-attacks. Med.-chirurg. Transactions, 1892, Citat nach Pribram.
44. Gilbert et Fournier. Sur la forme splénomégalique de la cirrhose biliaire hypertrophique. Sem. med., 141, 1898.
45. Gold. Zur Kenntniss der Milzsyphilis. Vierteljahrsschr. f. Dermat. u. Syphilis, 463, 7, 1880.
46. Grawitz. Klinische Pathologie des Blutes.
47. Greekow. Zwei Fälle von Nitrobenzin-Intoxication (russisch). Wratch, 13, 1893.
48. Haselberg-Hofmeier. Vergiftung mit Kalichloricum. Berl. kl. Wochenschr., 49, 1880.
49. Hofmeier u. Brandstäter. Vergiftung mit Kalichloricum. D. med. Wochenschr., 38—40, 1880.
50. Högyes, A. Nothnagel's sp. P. u. Th., Lyssa, 1897.
51. Homberg. 3 Todesfälle nach Genuss von Morcheln. Citat nach Koppel
52. Immermann, H. Nothnagel's sp. P. u. Th. Variola, 1895.
53. Immermann, H. Nothnagel's sp. P. u. Th. Der Schweissfriesel, 1898.
54. Immermann in v. Ziemssen's Handb. d. sp. P. u. Th., Bd. 13, 2. Hälfte.
55. Jacob, P. Ueber einen tödtlich verlaufenen Fall von Kalichloricum-Vergiftung. Berl. klin. Wochenschr., 580, 1897, und 519, 1898.
56. Jacoby, C. Ueber sechs Fälle von schwerer Chlorose. Diss. Berlin, 1887.
57. R. v. Jaksch. Nothnagel's sp. P. u. Th. Die Vergiftungen, 1898
58. R. v. Jakob. Influenzafeber u. s. w. Prager med. Wochenschr., 10, 1890.
59. Jawein, G. Ein eigenthümlicher Fall von Anaemia splenica pseudo-leukaemica. Berl. klin. Wochenschr., 33, 1897.
60. Th. v. Jürgensen. Nothnagel's sp. P. u. Th. Acute Exantheme, Scharlach, Rötheln, Varicellen, Masern. 1896.
61. Th. v. Jürgensen. Lehrb. der sp. Path. u. Thier. 1889.
62. Kartulis. Nothnagel's sp. P. u. Th. Dysenterie. (Ruhr). 1896.
63. Kelsch. Contribution à l'anatomie pathologique des maladies palustres endémiques. Arch. de Phys., 690, 1875.
64. Kelsch et Kiener. Maladies des pays chauds. Paris, 1889.
65. Kiwull, E. Ueber die Wirkung einiger Solvinpräparate u. s. w. Arb. d. pharm. Inst. zu Dorpat. Bd. III.

66. Kober, R. Ueber Quillajasäure. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 233, 23, 1887.
67. Kober, R. Ueber den therapeutischen Werth des Solvins. Therap. Monatshefte, 505, 1, 1887.
68. Kober, R. Lehrbuch der Intoxicationen, 1893.
69. Koppel, H. Litter. Zusammenstellung der von 1880—1890 in der Weltliteratur beschriebenen Fälle von Vergiftungen von Menschen durch Blutgifte. Diss. Dorpat, 1891.
70. F. v. Korányi. Nothnagel's sp. P. u. Th. Zoonosen: Milzbrand, Rotz, Actinomykosis, Maul- und Klauenseuche, 1898.
71. Kudrin, J. Ueber die Veränderung und der morphologischen Zusammensetzung des Blutes bei der Febris recurrens (russisch). Diss. St. Petersburg, 1898.
72. Kurlow, M. Ueber Veränderungen des Blutes bei Meerschweinchen ohne Milz (russisch). Wratch, 469, 1892.
73. Krönig, G. Phenacetin-Vergiftung mit tödtlichem Ausgang. Berl. kl Wochenschr., 998, 1895.
74. Kruskal, N. Ueber Agrostemma Githago L. Arb. d. pharm. Inst. zu Dorpat, Bd. VI.
75. Kruskal, N. Ueber einige Saponin-Substanzen. Arb. d. pharm. Inst. zu Dorpat, Bd. VI.
76. Laache. Die Anämie. Christiania, 1883.
77. Landois. Physiologie, 1895.
78. Langer. Vergiftung mit Kalichloricum. W. med. Wochenschr., 473, 1881.
79. Lapiegue. Ueber die Milzfuction. V. J. I, 144, 1897.
80. Lapiegue et Vast. Intoxication par la Toluylénediamine. Sem. med. 179, 1899.
81. Laveran. Comment prend on le paludisme. Rev. d'hyp. XVIII.
82. Leichtenstern, O. Notbnagel's sp. P. u. Th. Influenza und Dengue, 1898.
83. Lewin, L. Ueber die Elementarwirkung des Nitrobenzols auf Blut. Dies. Arch. 443, 76, 1879.
84. K. v. Liebermeister. Nothnagel's sp. P. u. Th. Cholera asiatica et nostras, 1896.
85. R. v. Limbeck. Ueber die Art der Giftwirkung der chlorsauren Salze. Arch. f. exp. Path. und Pharm., 9, 26, 1890.
86. R. v. Limbeck. Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes, 1892.
87. Litten, M. Nothnagel' sp. P. u. Th. Die Krankheiten der Milz, 1898.
88. Mannaberg, J. Nothnagel's sp. P. u. T. Die Malariaerkrankheiten, 1899.
89. Marchand, F. Ueber die Intoxication durch chlorsaure Salze. Dies. Arch., 455, 77, 1879.

90. Marchand, F. Ueber die giftige Wirkung der chlorsauren Salze. Archiv f. exper. Pathologie und Pharm., 201, 22, 1887 und 273, 23, 1887.
91. Matthes, P. Ueber das Verhalten der Milz bei Pneumonie. Berlin, 1890.
92. Maurer. Todesfälle nach Genuss von Morchein. Bayr. ärztl. Intelbl. I, 13, 1881. Citat nach Koppel.
93. Metchnikow. Ueber den Phagocytenkampf beim Rückfalltyphus. Dies. Arch. 109, 1887.
94. Neisser, Alb. Klinisches und Experimentelles zur Wirkung der Pyrogallussäure. Zeitschr. f. klin. Med., 88, I, 1880.
95. Neumann. Nothnagel's sp. P. u. Th. Syphilis, 1895.
96. Neuss. Vergiftung mit Kali chloricum. D. med. Wochenschr., 57, 1884.
97. P. zur Nieden. Hämoglobinurie bei einer acuten Carbovergiftung. Berl. kl. Wochenschr., 705, 46, 1881.
98. Nocar et Seelench. Les maladies microbiennes des animaux, 1897.
99. K. v. Noorden. Nothnagel's sp. P. u. Th. Die Bleichsucht, 1897.
100. Otto. Vergiftung mit Kali chloricum. Cit. nach Marchand.
101. Pachorukow, D. Ueber Sapotoxin. Arb. des pharm. Instituts zu Dorpat. Bd. I.
102. Pilliet. Action de quelques poisons du sang sur la rate. Arch. de méd. exper. 6, 6, 1894.
103. Ponfik, E. Ueber den Tod nach ausgedehnten schweren Verbrennungen. Berl. klin. Wochenschr., 227, 17, 1876 und 872, 46, 1877.
104. Ponfik, E. Ueber die Gemeingefährlichkeit der essbaren Morchel. Dies. Arch., 445, 88, 1882.
105. Pribram, A. Nothnagel's sp. P. u. Th. Der acute Gelenkrheumatismus, 1889.
106. Reiss. Vergiftung mit chlorsauren Salzen. Arch. f. exp. Path. und Pharm., 269, 19, 1883.
107. Salvioli, J. Ueber die Todesursachen nach Verbrennungen. Dieses Arch. 365, 125, 1891.
108. Satlow. Vergiftung mit Kali chloricum. Jahrb. f. Kinderheilkunde, 311, 17, N. F., 1882.
109. Schickhardt. Ein Fall von Arsen-Wasserstoffvergiftung, Münch. med. Wochenschr., 26, 38, 1891,
110. Schild, W. Sechs Fälle von Nitrobenzolvergiftung. Berl. klinische Wochenschr., 187, 1895.
111. Schneller. Zur Krankheit der Milzsypilis. Wiener med. Blätter, 41 u. 42, 1887.
112. Schröder und Strassmann. Ueber Vergiftungen mit Binitrobenzol. Vrtjetr. f. ger. Med. Bd. I, Suppl.-H. 1891.

113. Stadelmann, E. Der Icterus. Stuttgart 1891.
114. Stadelmann, E. Die chronische Vergiftung mit Toluylendiamin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 427, 23, 1887.
115. Stadelmann, E. Das Toluylendiamin und seine Wirkung auf den Thierkörper. Arch. für exp. Path. und Pharm., 231, 14, 1881; 118, 16, 1883 u. 427, 23, 1887.
116. Stadelmann, E. Die Arsenwasserstoffvergiftung. Archiv f. exp. Path. u. Pharm., 221, 16, 1883.
117. Starkow, W. Zur Toxikologie der Körper der Benzingruppe, des Nitroglycerins, der Salpeter- und Schwefelsäure. Dies. Arch. 464, 52, 1871.
118. Stillmark, H. Ueber Ricin. Arb. d. pharm. Instituts zu Dorpat. Bd. III.
119. Stiller. Das Verhältniss der Milz zur Cholera. Berl. kl. Wochenschr., 8, 1893.
120. Stokvis. Die Ursache der giftigen Wirkung der chlorsauren Salze. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 169, 21, 1886.
121. Sudakewitsch. Recurrensfieber bei entmilzten Affen (russisch). Wratch, 1131, 1890.
122. Sury-Bienz. Arsenwasserstoffvergiftungen. Vjhrschr. f. ger. Med. N. F. 49, 1, 345. 1888.
123. Tehertchenewitsch. Ueber den Einfluss des Chlorals, Chloroforms und Saponins auf die rothen Blutkörperchen. (Russisch.) Diss. St. Petersburg, 1881.
124. Tiktin. Zur Frage über die Rolle der Milz beim Recurrensfieber. (Russisch.) Medicinskoje Obozrenije, 533, 40, 1893.
125. Tumas, L. Ueber die Schwankungen der Blutkörperzahl und des Hämoglobingehalts des Blutes in Verlauf einiger Infectionskrankheiten. D. Arch. f. kl. Med., 323, 41, 1887.
126. Trojanow. Ueber den Einfluss ausgebreiteter Verbrennungen der Haut auf den Organismus der Thiere. (Russisch.) Dissertation. St. Petersburg, 1882.
127. Trost. Vergiftungen durch Arsenwasserstoff. Vjrschr. f. ger. Med., 269, 18, 1873.
128. Tufanow, N. Ueber Cyclamin. Arb. des pharm. Instituts zu Dorpat. Bd. I.
129. Vast. Action de toluylenediamine sur les globules rouges. Thèse de Paris 1899.
130. Wolter, M. Citat nach Neumann.
131. Wächter. Zur Casuistik der Arsenwasserstoff-Intoxicationen. Vjschr. f. ger. Med., 251, 28, 1878.
132. Wedl. Ueber die Einwirkung der Pyrogallussäure auf die rothen Blutkörperchen. Sitzungber. d. k. k. Acad. zu Wien. Mathem.-naturw. Abth., 405, 64, 1871.

133. Weil, Ueber das Vorkommen des Milztumors bei frischer Syphilis.
D. Arch. f. klin. Med., 317, 13, 1874.
134. Welti, E. Ueber die Todesursachen nach Hautverbrennungen.
Ziegler's Beitr., 519, 4, 1889.
135. v. Wettstein. Helvella esculenta (Lorchel) und Morchella esculenta
(Morchel). W. kl. Wochenschr., 15, 1890.
136. Winogradow. Zur Frage über die Rolle der Milz im Organismus.
(Russisch.) Wratch, 86, 1883.
137. Zaèslein. Zahl der Blutkörperchen bei Typhus abdominalis. Inaug.-
Diss., Zürich, 1884.

XXIII.

Das Myelom in anatomischer und klinischer Beziehung.

(Aus dem Kgl. Pathologischen Institut zu Breslau.)
Von

Dr. med. Karl Winkler,
Assistenten am Kgl. Pathologischen Institut.

II. Klinischer Theil.

Wie aus den vorstehenden Krankengeschichten ersichtlich, sind die klinischen Symptome sehr verschieden. Besonders im Anfang der Krankheit werden die Klagen des Patienten in den meisten Fällen nicht auf eine Affection des Skelets hinweisen, es sind zumeist Beschwerden allgemeiner Natur. Schmerzen in den Extremitäten, Gliederschmerzen, sowie ziehende Schmerzen in der Brust- und Rücken-Musculatur, Symptome, welche zunächst auf eine „rheumatische“ Erkrankung hinweisen. In jener Zeit sind auch meist noch keine localen Druckschmerzen an den verschiedenen Knochenpunkten vorhanden. Anhaltende Ermüdung, Schwäche und in einzelnen Fällen zunehmende Mattigkeit veranlassen die Kranken, ärztliche Hülfe nachzusuchen. Leichte nervöse Störungen, Kopfschmerzen, leichte Parästhesien, oder vorübergehende Gefühllosigkeit einzelner Extremitäten-Abschnitte können die oben genannten Symptome