

Fig. 10. Dasselbe, wie bei Fig. 9, nach 32 Tagen: a) Stichcanal mit einer schmalen Zone nekrotischen Gewebes; b) ganz ausgebildete Narbe; c) locker-faseriges Bindegewebe; d) Muskelgewebe mit Bindegewebe durchsetzt (B., Oc. 2).

Fig. 11. Dasselbe, wie bei Fig. 9 und 10, nach 50 Tagen: b) ganz ausgebildete Narbe mit kleinsten Resten der nekrotischen Zone; b) Muskelgewebe mit Bindegewebe durchzogen (B., Oc. 2).

## XXII.

### Beiträge zur Frage nach der Wirkung des Eisens bei experimentell erzeugter Anämie.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg und dem Thierphysiologischen Institut der landwirthschaftl. Hochschule zu Berlin.)

Von

Dr. rer. nat. et med. Franz Müller.

Bei Beginn dieser Arbeit im Januar 1899 harften verschiedene Fragen nach der Wirkungsweise des anorganischen Eisens bei Anämie ihrer Deutung. Sie sind inzwischen auch von anderer Seite in Angriff genommen und bis zu einem gewissen Grade gefördert worden. Wenn wir auf Grund des jetzt vorliegenden Materials den Stand der Eisenfrage ganz kurz skizziren, so ist zunächst durch die Arbeiten von Gottlieb<sup>1</sup>, Jacobi<sup>2</sup> und Kunkel<sup>3</sup> sicher gestellt, dass nach Einverleibung von anorganischen Eisensalzen<sup>1)</sup> (bei Hunden nach Fütterung, subcutaner oder intravenöser Injection und bei Mäusen nach Fütterung) der Eisengehalt der Leber insbesondere gesteigert wird, eine Thatsache, die später von Woltering<sup>4</sup> und Cloëtta<sup>5</sup> bestätigt wurde. Einige Jahre darauf konnten Macallum<sup>6</sup>,

<sup>1)</sup> Darunter versteht man nach dem einmal üblichen Sprachgebrauch nicht nur die im chemischen Sinne „anorganischen“ Salze, sondern auch die Salze der organischen Säuren, überhaupt alle Präparate, deren Fe als Fe S durch Schwefelammonium direct fällbar ist.

Hall<sup>7</sup>, Hochhaus und Quincke<sup>8</sup> auf mikro-chemischem Wege die Resorption des anorganischen Eisens im Dünndarm, sowie dessen Ausscheidung im Dickdarm demonstrieren, und ganz kürzlich hat Cloëtta<sup>9</sup> diese Versuche dahin ergänzt, dass die Resorption nicht allein im Duodenum, sondern im ganzen oberen Drittel des Dünndarms vor sich geht. A. Hofmann<sup>10</sup> bestätigte mit der gleichen Methode die Resorption medicamentöser Eisengaben am Menschen, im Einklang mit dem Befund von Honigmann<sup>11</sup>, der 80 Proc. des anorganischen Eisens bei einer Patientin mit Dünndarmfistel der Resorption verfallen sah. In eingehendster und sorgfältigster Weise ist diese Frage nach der Resorptionsbarkeit des anorganischen Eisens vor Kurzem von Abderhalden in Bunge's Laboratorium bearbeitet worden<sup>12, 12a u. b.</sup> Er kommt zu dem Ergebniss, dass die complicirten Eisenverbindungen der Nahrung, sowie Hämoglobin und Hämatin an derselben Stelle, wie per os gegebenes, anorganisches Eisen resorbiert werden. Nehmen wir noch die Versuche von Eger<sup>13</sup> hinzu, der einen durch Gaben von anorganischen Eisensalzen beschleunigten Blutersatz constatiren konnte, so wird wohl an der Resorptionsbarkeit des anorganischen Eisens nicht mehr gezweifelt werden können.

Demgegenüber ist bisher noch keine Einigung in der Frage nach dem Resorptionswege des Eisens erzielt worden. Während Hochhaus und Quincke<sup>8</sup> auf Grund ihrer Färbungsmethoden eine Ueberführung desselben aus dem Duodenum in die Mesenterialdrüsen vermittelst der Lymphbahnen annehmen, aber auch eine theilweise Resorption auf dem Blutwege nicht ausschliessen wollen, entscheidet sich Hall<sup>7</sup> ausschliesslich für diesen Weg. Swirska<sup>14</sup> hingegen vermutet, auf Grund von Untersuchungen nach der gleichen Methode, dass normaler Weise das Eisen in das centrale Chylusgefäß der Zotte und von da auf dem Wege der Lymphbahn in den Ductus thoracicus übergehe. Die Frage schien im Sinne der Fortführung auf dem Lymphwege durch Versuche von Gaule<sup>15 u. 15a</sup> definitiv erledigt zu sein, indem er bei Kaninchen nach Freilegung des Ductus thoracicus per os gegebenes Eisenchlorid in der Lymphen nachwies. Wie später ausführlich zu erörtern sein wird, sind seine Versuche aber aus verschiedenen Gründen nicht einwandfrei, und es verlohrte sich der Mühe, dieselben in abgeänderter Form zu wiederholen.

Nach der Resorption finden wir das Eisen in der Leber in verschieden fester Bindung vor (Woltering<sup>4</sup>) und können auch in der Milz und besonders im Knochenmark eine Deponirung desselben mit Hülfe der Schwefelammon-Färbung nachweisen (A. Hofmann<sup>6</sup>).

Für die Frage, ob aus den Eisenverbindungen, die vom Darm aus nach Fütterung mit anorganischem Eisen resorbirt werden, wirklich Hämoglobin entsteht, sind, ausser den schon erwähnten Arbeiten von A. Hofmann und Gaule<sup>15</sup>, die Untersuchungen von v. Hösslin<sup>17</sup>, Eger<sup>18</sup> und Kunkel<sup>18</sup> von besonderer Bedeutung. Kunkel fütterte zwei Hunde mit einer Nahrung, die qualitativ und quantitativ richtig gemischt war, der es nur an Eisen fehlte. Jede Woche wurde ein Aderlass von etwa einem Drittel der geschätzten Gesammt-Blutmenge gemacht und der Eisengehalt des Aderlassblutes bestimmt. Auf diese Weise wurde dem Körper der Thiere mehr Eisen entzogen, als ihm zugeführt wurde, und das Blut an Farbstoff ärmer. Kunkel sagte sich nun: „Füttere ich jetzt das Thier mit einer gewöhnlichen Eisenverbindung und wird das Blut bei immer gleich bleibender Versuchs-Anordnung wieder von normalem Eisengehalt“, so ist die Blutbildung aus anorganischem Eisen bewiesen. Sein Versuch entschied in diesem Sinne. Es scheint mir aber, dass in der Fragestellung ein Punkt unberücksichtigt geblieben ist, der für die Frage nach der Bedeutung des Eisens bei der Blutbildung nicht vernachlässigt werden darf, ob nehmlich durch Eisengabe nicht nur eine Vermehrung des Gesammt-Eisengehalts, sondern auch eine Vermehrung des Gesammt-Hämoglobingehaltes des Thieres stattfindet. Eger<sup>18</sup> sagt sehr richtig, dass bei dieser Anhäufung des verfütterten anorganischen Eisens der Einwand erhoben werden kann, dass es in einer Form abgelagert werde, die dem Körper nicht zu Gute käme, etwa analog dem aus alten Blut-Extravasaten oder bei Eisenarbeitern in der Lunge aufgestapelten Eisen, dessen Verwendung im Körper doch von keiner Seite vermuthet wird. Er studierte daher den Einfluss von anorganischem Eisen auf die Schnelligkeit der Blut-Regeneration nach Aderlässen und konnte in einem Fall (D) besonders eclatant demonstrieren, wie die Erythrocytenzahl und der Hämaglobingehalt des peripherischen Gefässblutes nach Eisengabe in der

Hälften der Zeit zur Norm zurückkehrte, die vorher bei dem gleichen Hund bei eisenfreier, genügend eiweissreicher und an Calorien gleicher Kost nach einem gleich grossen Aderlass erforderlich gewesen war (14 zu 31 Tagen). Wenn Eger auch den Einwand, der gegen alle Bestimmungen im peripherischen Gefäßblut erhoben werden kann, dass nehmlich die Schwankungen des Zellgehalts und des Blutfarbstoffs durch Änderungen der Blutvertheilung oder der Blutmenge vorgetäuscht sein können, dadurch entkräftet hat, dass er an demselben Thier arbeitend mehrmals genau gleiche Resultate erhielt, so ist doch dieser eine Versuch für die endgültige Beantwortung der Frage nach dem Einfluss des Eisens auf die Blutbildung, wie mir scheint, nicht ausreichend. Man wird ferner heute nicht mehr anerkennen können, dass die Bestimmung relativer Hämoglobin-Werthe einen bindenden Schluss auf die Bedeutung des Eisens für die Blutbildung zulässt, wie man ja auch in der Frage nach dem Einfluss des Höhenklimas auf die Blutbildung zur Zeit darüber einig ist, dass nur die Vermehrung des Gesammt-Hämoglobins, nicht die Zunahme der relativen Hämoglobin-Werthe eine sichere Antwort geben kann. Die Eisenfrage musste daher nach der gleichen Richtung hin bearbeitet werden.

Nehmen wir aber einmal den günstigen Einfluss des Eisens auf die Blutbildung als bewiesen an, so wird man sich weiter fragen müssen, wie wir uns diesen Einfluss wohl vorzustellen haben, ob die v. Noorden'sche Annahme<sup>18a</sup> einer Reizwirkung des Eisens auf die blutbereitenden Organe herangezogen werden muss, oder ob die Eisenwirkung sich aus der Unentbehrlichkeit des Metalls für den Aufbau des Hämoglobins genügend erklärt. Es wird dazu nötig sein, die Haupt-Bildungsstätte der rothen Blutkörperchen, das Knochenmark, einer eingehenden histologischen Untersuchung zu unterwerfen, wie es mit Rücksicht auf diese Fragen bisher von keiner Seite geschehen ist.

Die zu beantwortenden Fragen lauten dementsprechend:

I. Lässt sich bei anämisch gemachten Thieren eine Zunahme des Gesammt-Hämoglobins als Folge der Eisen-Darreichung nachweisen?

II. Auf welchem Wege wird das verfütterte anorganische Eisen resorbirt?

III. Werden durch Gaben von anorganischem Eisen zu eisenarmer Nahrung in den blutbereitenden Organen, vor allem in dem Knochenmark, histologisch nachweisbare Veränderungen hervorgerufen?

I. Lässt sich bei anämisch gemachten Thieren eine Zunahme des Gesammt-Hämoglobins als Folge der Eisen-Darreichung nachweisen?

a) Versuchsanordnung.

Es war mein Bestreben, die Versuche so zu gestalten, dass sie so weit als möglich mit dem klinischen Bilde der secundären essentiellen Anämie übereinstimmten, und Untersuchungs-Methoden des Blutes zu benutzen und auf ihre Zuverlässigkeit hin zu prüfen, die in der Klinik bei der Beobachtung der Eisenwirkung auf anämische Patienten schon jetzt Verwendung finden, resp. finden könnten. Der Wunsch, ein der Chlorose ähnliches Krankheitsbild zu erzeugen, musste von vorn herein als aussichtslos gelten, da das spontane Auftreten dieser Krankheit zu ihren Haupt-Merkmalen gehört, während es sehr wohl möglich sein konnte, ihr Haupt-Symptom, die Anämie, in gleicher Form zu erzeugen. Zu dem Ende habe ich anämisch gemachte Hunde benutzt, da es natürlich nicht angeht, die Wirkung des Eisens an normalen Thieren zu studieren, wie es mehrfach geschehen ist.

Die Untersuchung der Blut-Veränderungen im peripherischen Gefäßgebiet konnte in Folge der später genauer zu erörternden Störungen auch nicht genügen, sondern es musste das Gesammt-Hämoglobin der Thiere bestimmt werden.

Wie Suter und Jaquet<sup>19</sup> in ihrer Arbeit über die Veränderung der Hämoglobinmenge durch das Höhenklima hervorheben, würde es natürlich auch hier für die Eisenwirkung der ideale Versuchsplan sein, an demselben Thiere eine Gesammt-Hämoglobin-Bestimmung vor und nach der Eisengabe zu machen. Da diese Forderung unmöglich ist, so müssen individuelle Schwankungen durch den Gebrauch von Thieren des gleichen Wurfes möglichst ausgeglichen werden. Es wurden zu den Versuchen meist Hunde, und zwar stets junge Thiere desselben Wurfes, benutzt. Sie wurden theils kurz nach der Geburt, theils einige Wochen alt, in Behandlung genommen, und darauf geachtet, dass sie vorher nur Muttermilch ohne Beikost erhalten hatten.

Die während des Versuchs gereichte Nahrung bestand ausschliesslich aus in eisenfreien Gefässen abgekochter Kuhmilch, die in Porzellangefässen gereicht und deren Menge je nach der Gewichtszunahme bemessen wurde. Während das eine Thier als Controlthier dauernd nur diese Kost bekam, wurde bei dem anderen Eisen in Form des Ferrum oxytartaricum in Lamellis in alkalischer Lösung der Milch zugesetzt. Die eisenfreien Käfige bestanden in den ersten zwei Monaten aus Holzkisten, aus denen sorgfältig alle Nägel entfernt waren. Später kamen die Hunde in Töpfe aus gebranntem Thon von etwa 1 m Höhe und  $\frac{1}{2}$  m Durchmesser, die unten mit einer Ausflussöffnung versehen waren. Als Unterlage diente ausschliesslich reine Holzwolle, die je nach Bedarf gewechselt wurde. Die Reinigung der Käfige geschah vermittelst einer ohne Draht hergestellten Bürste und destillirten Wassers. Koth und Harn wurden zum Zweck der Eisenbestimmung in Glasgefässen aufgesammelt und während der Zeit der Untersuchung die Holzwollunterlage fortgelassen. Im Verlauf der Versuche stellte sich heraus, dass durch die eisenfreie Kost allein kein genügend hoher Grad von Anämie erzeugt werden konnte. Der Grund dafür liegt wohl weniger in dem geringen Eisengehalt der Milch, als vielmehr darin, dass sich sehr bald die von v. Hösslin<sup>17</sup> beschriebenen Symptome des Eisenhunders bemerkbar machten und die Thiere ihren Koth mit Begierde auffrasssen, woran sie aus äusseren Gründen nicht dauernd gehindert werden konnten. Der Koth enthält aber bei heranwachsenden Individuen und bei eisenarmer Nahrung mehr Eisen, als diese. Um den Grad der Anämie zu erhöhen, wurden daher in verschiedenen grossen Zwischenräumen, je nach dem Befinden der Thiere, unter streng aseptischen Vorsichtsmaassregeln Blutentziehungen gemacht, die zwischen  $\frac{1}{4}$  und  $\frac{1}{3}$  der geschätzten Blutmenge betrugen. Während der Zeit der Beobachtung wurden je nach Bedarf Zählungen der rothen Blutkörper und Bestimmungen des Hämoglobins vorgenommen sowie Trockenpräparate angefertigt. Das Blut wurde dem vorher gereinigten Ohrläppchen entnommen, wobei Druck und Stauung nach Möglichkeit vermieden wurden. Zur Bestimmung des Hämoglobins benutzte ich die v. Fleischl'sche Methode in der verbesserten Form, die ihr Miescher gegeben hat. Da gegen die Zuverlässigkeit derselben

zur Bestimmung absoluter Hämoglobinmengen von verschiedener Seite Einwände erhoben worden sind, so war es nothwendig, die Methode auf ihre Genauigkeit hin zu prüfen. Die ermittelten Werthe sind in einer besonderen Arbeit zusammengestellt<sup>1)</sup>; sie ergeben, dass der Apparat unter den von mir angewandten Versuchsbedingungen befriedigende Resultate liefert. Ausserdem habe ich für die Mehrzahl der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Hb-Bestimmungen den wahrscheinlichen und mittleren Fehler berechnet und diese in Tabelle XII (am Schlusse der Arbeit) zusammengestellt.

b) Methode der Bestimmung des Gesamthämoglobins.

1. Durchspülung.

Der Hund wurde auf einem vorher auf das Sorgfältigste gereinigten Operationsbrett aufgebunden, das, um Verluste zu vermeiden, auf einer Blechwanne stand. Nach der üblichen Vorbereitung wurde möglichst schnell die Carotis, bezw. wenn diese durch die vorhergegangenen Aderlässe obliterirt war, eine Art. femoralis und eine V. jugularis präparirt und Glascanülen in beide nach dem Herz hin eingeführt. Nachdem aus der Carotis eine Probe zur Hämoglobin-Bestimmung genommen war, liess ich das Blut aus ihr in eine Lösung von oxalsaurem Ammon ausfliessen und gleichzeitig in die Vene 0,9 prozentige Kochsalzlösung einfließen, und zwar wurden Ein- und Auslauf so regulirt, dass das Herz möglichst lange arbeitete. Später erwies es sich als zweckmässiger, sofort central- und peripheriewärts Canülen in die Gefässe einzubinden und, so lange das Herz noch arbeitete, das zum Herzen führende Stück zu benutzen. Es muss besonders darauf geachtet werden, dass, sobald das Thier sich beruhigt, die Stricke von Kopf und Extremitäten gelöst und häufig passive Bewegungen ausgeführt werden. Die dadurch bewirkte bessere Durchspülung der peripherischen Gefässgebiete bemerkte man deutlich an der sofort zunehmenden Röthung der Spülflüssigkeit. Sobald kein Herzschlag mehr fühlbar war, wurde noch kurze Zeit unter kräftiger Herzmassage weiter verblutet. Dann wurde der Einlauf in der Weise gewechselt, dass die Kochsalzlösung unter etwa 1 m Wasserdruck in die Arterie einlief, während die

<sup>1)</sup> Archiv f. Anat. u. Phys., Physiol. Abthlg. 1901.

Flüssigkeit aus der Vene ausströmte. Die Gewebe werden nach einiger Zeit hochgradig ödematös und wenn das Oedem die Durchführung der Durchspülung auch nicht vollkommen verhindert, wie Suter und Jaquet<sup>19</sup> befürchten, so erschien es doch zweckmäßig, dasselbe durch fortdauernde Massage aller Körperteile möglichst einzuschränken. Bei den späteren Versuchen wurde zunächst 0,9 procentige Kochsalzlösung, die 1 Proc. oxalsaures Ammon enthielt, unter etwa 1 m Wasserdruck gleichzeitig in beide Carotis-Enden einlaufen gelassen. Nachdem etwa 2 l durchgelaufen waren, wurde Kochsalz ohne weiteren Zusatz benutzt. Der Auslauf geschah aus dem peripherischen Theile der V. jugularis und aus dem rechten Vorhof, in den ein 40 cm langer Katheter von der Jugularis aus eingeführt war. Die Durchspülung wurde so lange fortgesetzt, bis die Flüssigkeit ungefärbt auslief; dann wurde die gesammte Spülflüssigkeit mit dem Blut in einem tarirten Gefäß abgewogen. Waren trotz des Salzzusatzes Gerinnsel entstanden, so musste durch Gaze filtrirt und dieselben in Sodalösung bis zur vollkommenen Entfärbung extrahirt werden (Portion I).

Um weiter den in den Muskeln und Organen enthaltenen Blutfarbstoff zu gewinnen, wurde zunächst die Haut des ganzen Thieres, unter Zurücklassung des Unterhaut-Bindegewebes und der in ihm verlaufenden Hautgefässe, sorgfältig abpräparirt. Die Haut wurde in Wasser gelegt und dieses so oft gewechselt, bis es sich nicht mehr blutig färkte. Dann wurden die Muskeln mit Messer und Scheere losgetrennt, und, zusammen mit den Organen in kleine Stücke zerschnitten, mit Wasser über Nacht in der Kälte, im Sommer auf Eis und unter Zusatz von viel Aether, zur Extraction angestellt. Die Gallenblase wurde entfernt und der Darm, der abgebunden war, von seinem Inhalt befreit; wenn er überhaupt irgend welche röthliche Färbung zeigte, was nur ausnahmsweise der Fall war, so wurde er schnell abgespült und zerschnitten den Organen zugefügt. Am folgenden Tage wurde colirt, die Flüssigkeit mit der Hand möglichst abgedrückt, die Masse in einer Fleischmaschine oder mittelst Wiegemessers zerkleinert, noch 2—3 mal, je nach der Färbung der Extractions-Flüssigkeit mit Wasser angesetzt, wieder colirt, abgedrückt und schliesslich, mit Quarzsand verrieben, unter einem Druck bis zu 300 Atmosphären in der Buchner'schen Presse

ausgepresst.<sup>1)</sup> Eine nochmalige Extraction erwies sich dann stets als unnöthig, indem sich die Flüssigkeit nur noch schwach gelb färbte, keinen Sauerstoff-Hämoglobinstreifen mehr zeigte und die Muskeln, im Zeiss'schen Mikro-Spektralapparat untersucht, auch in dicker Schicht keine dem Sauerstoff-Hämoglobin entsprechende Auslöschung gaben. Die genannten Extractions-Flüssigkeiten, die keinen Methämoglobin-Streifen zeigten, wurden in einem tarirten Gefäß abgewogen (Portion II).

Das von Muskeln, Gehirn, Rückenmark und Augen befreite Knochenskelet wurde mit einer Knochenscheere zerkleinert, in einem grossen Mörser möglichst klein zerstampft und über Nacht mit Wasser extrahirt, weiter wie Portion II behandelt und schliesslich in der Presse, aber ohne Zusatz von Sand, ausgepresst. (Portion III).

## II. Hämoglobin-Bestimmung in den Extracten.

Während in Portion I die Bestimmung mit dem Hämometer nach ein- oder mehrmaliger Filtration und zweckmässiger Verdünnung ohne Schwierigkeiten gelang, mussten II und III einer Klärung unterworfen werden, da, wie alle früheren Untersuchungen gezeigt haben, und ich mich auch selbst überzeugte, jede Trübung eine exakte Hämoglobin-Bestimmung unmöglich macht. Nachdem verschiedene Klärmittel, wie z. B. Zusatz einer ätherischen Lösung von Paraffin, nicht zum Ziele führten und andere Methoden, wie die Erzeugung eines Niederschlags von phosphorsaurem Kalk, den gesammten Farbstoff der Lösung mit niederrissen, gelang es mit Hülfe eines Zusatzes von Bariumchlorid und Natrium-Oxalat und nachfolgender Centrifugirung stets, klare Filtrate zu erzeugen. Der gebildete Niederschlag blieb vollkommen farblos, und ich muss daher, im Gegensatz zu den Einwänden, die Abderhalden<sup>12b</sup> gegen diese, von Hans Meyer empfohlene Klärungsmethode gemacht hat, dieselbe als durchaus brauchbar bezeichnen, zumal ja, wie Wolff<sup>20</sup> angiebt, in dem in Soda gelösten Niederschlag kein Sauerstoff-Hämoglobin nachgewiesen werden kann. Der Einwand, der gegen die von mir

<sup>1)</sup> Ich will es an dieser Stelle nicht versäumen, Herrn Professor E. Buchner meinen aufrichtigen Dank zu sagen für die Liebenswürdigkeit, mit der er mir die mehrmalige Benutzung seines Apparates gestattete.

angewendete Extraction mit folgender Auspressung vielleicht erhoben werden könnte, dass Zellfarbstoffe die Färbung des Gewebeauszugs beeinflusst hätten, ist bis zu einem gewissen Grade durch die Thatsache zu widerlegen, dass die zur Untersuchung gelangten Flüssigkeiten stets das ganz reine Sauerstoff-Hämoglobin-Spektrum zeigten. Es soll dagegen nicht geleugnet werden, dass eine durchaus exacte Bestimmung vielleicht nur mit Hülfe des Spectro-Photometers ausgeführt werden kann, aber ein solcher stand mir leider zur Zeit der Untersuchung noch nicht zur Verfügung; überdies erfordert derselbe zur Erzielung genauer Resultate eine sehr grosse Uebung. Es darf wohl als sicher angenommen werden, dass bei den grossen Differenzen des Gesammt-Hämoglobins bei den Parallel-Thieren das Gesammt-Resultat meiner Arbeit durch diese Unterlassung nicht beeinträchtigt worden ist.

### c) Versuchs-Ergebnisse.

Zusammenstellung der Tabellen I—III (am Ende der Arbeit).

Bezeichnung des Hundes	Futter	Datum der Durch- spülung	Gesamt-Hb. in gr.	Körper- gewicht in gr	Gesamt-Hb. pro 1000 gr Körper- gewicht	Vom Gesammt- Hb. finden sich pCt. in Blut	Or- ganen	Kno- chen
Schwarz	nur Milch	9. I. 1900	13,958	2450	5,7	75,5	16,3	8,2
Schwarz- weiss	Milch und Eisen	22. I. 1900	15,917	2346	6,8	78,5	8,7	12,8
Gelb	gewöhnliches Futter	5. I. 1900	31,186	3850	8,1	81,9	12,4	5,7

Aus der Betrachtung dieser drei Versuche folgt, dass durch Darreichung von anorganischem Eisen das Gesammt-Hämoglobin des einen Hundes (Schwarzweiss) deutlich zugenommen hat, dass die Zunahme aber noch nicht den Werth erreicht hat, der bei dauernder Fütterung mit gemischter, eisenreicher Nahrung erzielt wird. Bemerkenswerth erscheint weiter, dass trotz sehr genauer Durchspülung noch erhebliche Hämoglobin-Mengen im Körper zurückbleiben, eine Thatsache, auf die an anderem Orte mit Rücksicht auf eine Bestimmung der Gesammt-Blutmenge noch genauer eingegangen werden soll<sup>1)</sup>), und besonders beachtenswerth, dass sich

<sup>1)</sup> Arch. f. Anat. u. Phys., Physiol. Abth., 1901.

aus dem Knochensystem namhafte Mengen von Blut-Farbstoff extrahiren lassen. Während das Knochenmark des einen Hundes (Gelb) in den grossen Röhrenknochen ziemlich stark fetthaltig war, erwies es sich bei dem eisenarm ernährten Hunde (Schwarz) als theilweise, bei dem mit anorganischem Eisen ernährten Hunde (Schwarzweiss) als fast vollkommen lymphoid und schon makroskopisch stark bluthaltig.

Betrachten wir die Körpergewichts-Zunahme der Thiere, so zeigt der mit gewöhnlichem Futter ernährte Hund die grösste Gewichtszunahme (auf 335 pCt. des Anfangsgewichtes), während das anorganische Eisen nach 12 Tagen keinen bemerkbaren Einfluss auf das Gewicht ausgeübt hat (Zunahme: 162 und 181 pCt.); im Verhalten der Thiere war dagegen ein deutlicher Unterschied nach mehrtägiger Eisengabe zu constatiren, indem der mit Eisen ernährte Hund bedeutend lebhafter wurde, viel schneller auf Anruf reagirte und sich überhaupt sichtlich wohler befand.

Der Hämoglobingehalt (am Venenblut gemessen) stieg unter dem Einfluss des anorganischen Eisens von 6,93 auf 10,39 pCt., die Zahl der rothen Blutkörperchen von 2632000 auf 3848000, beide also um etwa 50 pCt. und zwar in ziemlich gleichem Tempo; der mit gemischtem Futter ernährte Hund zeigte im Ohrvenenblut 8,6 pCt., also etwas weniger, als der Eisenhund. Vergleichen wir diese Zahl mit der des Gesammt-Hämoglobins, so zeigt sich, wie wenig in diesem Falle aus den relativen Hämoglobin-Werthen zu schliessen ist, obwohl das Gesammt-Hämoglobin statt 16 gr 31 gr beträgt. Auf die Gründe dieser Abweichung soll später genauer eingegangen werden.

Zusammenstellung aus Tabelle V und VI.

Bezeichnung des Hundes	Futter	Datum der Durch- spülung	Gesammt-Hb in gr	Körper- gewicht in gr	Gesammt-Hb pro 1000 gr Körpergew. in gr	Vom Gesammt-Hb finden sich pCt. in		
						Blut	Or- ganen	Kno- chen
Weiss	nur Milch	11. Juli 1900	27,860	5447,0	5,1	80,1	8,9	11,0
Schwarz- weiss	Milch und Eisen	26. Juli 1900	41,488	6182,5	6,7	83,25	7,6	9,0

Aus den Tabellen V und VI ergiebt sich, dass die beiden Hunde erst in etwas höherem Lebensalter, als die zuerst erwähnten, auf eisenfreie Kost gesetzt werden konnten, und dass es mehrerer Aderlässe bedurfte, um bei ihnen eine hochgradige Anämie zu erzeugen; sie hatten, wie es scheint, trotz Ableugnung des Händlers, doch in den ersten Wochen Gelegenheit gehabt zur Aufnahme eisenhaltiger Nahrung neben der Muttermilch.

So ist vielleicht die Zunahme des Hämoglobins um 23 pCt. und der Erythrocyten-Zahl um 78 pCt zu erklären, die im Laufe von 14 Tagen bei dem nur mit eisenarmer Nahrung ernährten und mit derselben Rücksicht, wie die anderen Thiere, im eisenfreien Käfig gehaltenen Hunde stattfand, wenn man nicht eine durch flüssige Kot-Entleerung u. A. bedingte Veränderung des Wassergehaltes des Blutes annehmen will, was ich nicht völlig ausschliessen möchte. Die durch das anorganische Eisen hervorgerufene Zunahme des Hämoglobins betrug 75 pCt. und die der Erythrocyten-Zahl 66 pCt. Bei diesen Thieren trat eine wirkliche Heilwirkung des Eisens deutlich hervor: während nehmlich der eisenarm ernährte Hund trotz ausreichender Nahrungszufuhr dauernd an Gewicht abnahm und sein Befinden sich schliesslich so verschlechterte, dass er nur mit grosser Anstrengung herumlaufen konnte und bei jeder Bewegung sehr schnell ermüdete, — Symptome, wie sie von Hösslin<sup>17</sup> und Kunkel<sup>18</sup> beim Eisenhunger eingehend beschrieben haben —, ferner die Milch nicht mehr freiwillig nehmen wollte und mit der Schlundsonde in der letzten Woche ernährt werden musste, wurde das andere Thier, das sich in noch schlechterer Verfassung befand, nur durch die Eisen-Medication gesund erhalten<sup>1)</sup>. Sein Körpergewicht stieg ent-

<sup>1)</sup> Am 23. Juni befand sich der Hund in einer so traurigen Verfassung, dass er wenig auf Anruf reagirte, die Nahrung vollkommen verweigerte und kaum auf den Beinen stehen konnte; Anzeichen einer besonderen Krankheit fehlten. Das Körpergewicht hatte etwa um  $\frac{1}{3}$  abgenommen. Es wurde deshalb am 24. Juni der Milch anorganisches Eisen zugesetzt. Schon nach drei Tagen war eine merkliche Besserung des Befindens zu bemerken. Das Thier konnte sich besser auf den Beinen halten und reagirte bedeutend lebhafter auf Anrufe. Am vierten Tage nahm es freiwillig Nahrung zu sich. Gleichzeitig aber machten sich an diesem Tage die deutlichen Symptome einer beginnenden Pneumonie bemerkbar (sehr beschleunigte, dyspnoische Atmung, Unruhe des Thieres und an-

sprechend dieser günstigen Wirkung von 5000 gr bis auf 6182 gr, und die Bestimmung des Gesammt-Hämoglobins ergab sehr deutliche Unterschiede bei beiden Thieren, deren relativer Hämoglobin-Gehalt und Erythrocyten-Zahl, im Carotisblut gemessen, gleichfalls einen merklichen Unterschied aufwies (Hämoglobin-Zunahme 42 pCt., Erythrocyten-Zunahme 88 pCt.). Das Knochenmark des Eisenthieres sah mikroskopisch viel röther aus, als das des Controlhundes.

Somit steht also das Ergebniss dieses zweiten Versuches in vollkommener Uebereinstimmung mit dem des zuerst beschriebenen. Wir finden bei beiden eine durch anorganisches Eisen erzeugte merkliche Zunahme der absoluten Hämoglobinwerthe. Trotz gut durchgeführter Durchspülung waren in den Muskeln und Organen, sowie im Knochenmark immer noch ansehnliche Mengen von Blutfarbstoff zurückgeblieben.

Das Resultat der Bestimmungen des Gesammt-Hämoglobins ist also dahin zu formuliren, dass anorganisches Eisen zu eisenarmer Nahrung hinzugesetzt bei anämisch gemachten Hunden eine Steigerung des Gesammt-Hämoglobin-Vorraths bewirkt.

d) Ueber den Einfluss von Aderlässen auf die Zusammensetzung des Gesammt-Blutes und über die Veränderung der Zusammensetzung des peripherischen Gefässblutes anämischer Hunde durch Eisengabe.

Da über die Exactheit und Zuverlässigkeit der chemischen und physikalischen Untersuchungs-Methoden des Gesammt-Blutes,

den hinteren Rückenpartien einseitig scharfes Bronchialathmen). Da ich mehrfach im Verlaufe dieser Versuche junge Hunde an Pneumonie verloren hatte und über deren Symptome und Prognose daher unterrichtet war, schien mir, sowie mehreren Beobachtern, der Hund unbedingt verloren zu sein. Am Abend des folgenden Tages machte sich aber unerwarteter Weise eine deutliche Besserung bemerkbar, und am darauf folgenden Morgen war die Gefahr völlig beseitigt. Von nun ab besserte sich das Befinden ohne irgend welche Störungen. Der Hund konnte nur mit Mühe in seinem Thonkäfig gehalten werden, verschlang seine Nahrung mit grösstem Wohlbehagen und machte, kurz gesagt, den Eindruck eines vollkommen normalen Thieres. Ich glaube nicht zu weit zu gehen, wenn ich dem Eisen ein grosses Verdienst an der Erhaltung des Thieres zuerkenne.

A. Ueber den Einfluss von Aderlässen auf die Zusammensetzung des Gesamtblutes.

Tabelle aus Versuch No. 4 (vergl. Tabelle I—VI).

Bezeichnung des Hundes	Art der Nahrung	Datum des Aderlass	Hb-Gehalt in pCt.	Prozentuale Ab- nahme des Hb in 100 gr Blut	Prozentuale Ab- nahme des Fe in 100 gr Blut	Trocken- substanz in pCt.	Abn. der Trockensubstanz des spec. Gew.	Spec. Gew.	Proc. Abnahme des spec. Gew.
Gelb	Milch	1. Dec. 1899	14,88	0,0094	1.	15,05	14,96		
Braun (Tab. IV)	Milch	1. Dec. 1899	16,54	0,0375		16,34		1,0502	
"	"	11. "	9,53	42,4		13,71		1,0378	24,7
"	"	20. "	7,87	52,4	0,0214	43,0	11,75	28,1	1,0313
Schwarz (Tab. I)	Milch	2. Dec. 1899	13,12	4,9	0,034	1.	15,91	15,91	1,0471
"	"	11. "	12,48	34,0		15,22		4,3	1,0404
"	"	19. "	8,66 <sup>2)</sup>			14,25		10,5	1,0355
Schwarz, weisse Brust (Tab. II)	Milch	4. Dec. 1899	13,88	0,0433	1.	17,48	17,50	14,7	1,0442
"	"	1899	11,77	15,2	0,0354	14,91		26,9	1,0351
"	"	1899	6,03	56,6	0,0259	40,2	12,77		26,7
Gelb (Tab. III)	Gemischtes Futter	4. Dec. 1899	13,24	0,0511	1.	17,41	17,41	12,9	1,0465
"	"	1899	13,98	0,0302	50,9	15,17		9,3	1,0398
"	"	1899	6,5		bezw. 53,5	15,79			1,0405

<sup>1)</sup> Die pCt.-Abnahme bezieht sich auf den Ueberschuss des spec. Gewichts gegenüber destillirtem Wasser, z. B. (502—378) 100

<sup>2)</sup> Bestimmung vom 6. Januar 1900

Versuch Nr. 1.

Bezeichnung des Hundes	Datum des Aderlass	Hb-Gehalt in pCt.	Prozentuale Abnahme des Hb	In 100 gr Blut Fe i. gr.	Prozentuale Abnahme des Fe
Weiss	14. Juni 1899 20.	10,87 10,09	7,2	0,0439 0,0323	26,5

sowie über ihre klinische Bedeutung in der Literatur sehr verschiedene lautende Ansichten vertreten sind, schienen mir die soeben besprochenen Versuche geeignet, einen Beitrag zu einigen der strittigen Fragen zu liefern. Es sollte untersucht werden, welchen Einfluss einerseits Aderlässe von  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{3}$  der geschätzten Gesammt-Blutmenge auf die Zusammensetzung des Blutes haben, andererseits, in wie weit ein Einfluss der Eisengabe bei der Untersuchung des peripherischen Gefässblutes der anämischen Thiere hervortritt.

### 1. Eisengehalt.

Derselbe wurde im Aderlassblut auf folgende Weise ermittelt: Die organische Substanz wird nach A. Neumann<sup>21</sup> mit concentrirter Schwefelsäure und rauchender Salpetersäure zerstört und das Eisen, wie Röhmann<sup>22</sup> angiebt, als Schwefel-eisen gefällt, wieder gelöst und mit Chamäleonlösung nach vorheriger Reduction durch eisenfreies Zink titriert. Vergleichen wir die in der vorstehenden Tabelle (Colonne 6) enthaltenen Werthe mit den von Kunkel<sup>18</sup> berichteten Zahlen, die er bei der gleichen Versuchs-Anordnung im allwöchentlich entnommenem Aderlassblut erhielt, so ergiebt sich eine weitgehende Ueber-einstimmung:

Kunkel.

Ader- lass in ecm	Gewicht in gr	Hund A		Hund B			
		Täglich Milch + 0,4 mgr Fe	In 100 Blut	Ader- lass in ecm	Gewicht in gr	In 100 Blut	Reine Milchnahrung
		Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> in gr	Fe in gr <sup>1)</sup>			Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> in gr	Fe in gr <sup>1)</sup>
44,2	2050	0,0486	0,03402	50,6	2350	0,0448	0,03136
45,9	2303	0,0388	0,02716	54,2	2704	0,0503	0,03521
54,3	2360	0,0286	0,02002	56,0	2735	0,0259	0,01813
58,1	2550	0,0334	0,02338	63,3	2870	0,0303	0,02121
53,3	3015	0,0364	0,02541	54,3	3185	0,0234	0,01638
59,6	2765	0,0384	0,02688	48,8	3085	0,0227	0,01589
39,6	2930	0,0348	0,02436	21,5	3323	0,0195	0,01365

Es nimmt also bei eisenarmer Kost der Eisengehalt des Blutes immer mehr ab, und zwar schneller, als wenn die Nahrung eisenhaltige Stoffe enthält oder ihr anorganisches Eisen hinzugefügt wird. Das entspricht den Befunden von Woltering und

<sup>1)</sup> Dieser Werth wurde aus den Eisenoxydzahlen berechnet und hinzugefügt.

Eger, und man kann sich mit Bezug auf das Hämoglobin so ausdrücken, dass bei im Körper vorhandenem Eisenvorrath der gleiche Blutverlust Hämoglobin- und Erythrocyten-Zahl nicht so tief herabzudrücken vermag, wie bei Eisenmangel. Wie Becquerel und Rodier<sup>23</sup> schon vor längerer Zeit gefunden haben, geht die Eisen-Abnahme der des Hämoglobins ziemlich genau parallel. Diese Thatsache steht in einem gewissen Gegensatz zu Bier-natzki's<sup>24</sup> Angaben, der zwar öfters bei starker Anämie Eisen-Abnahme im Blut constatirte, mehrfach aber auch bei ausgesprochener Anämie und niedrigem Hämoglobin-Gehalt nahezu normale Eisenwerthe feststellte, und zu der kürzlich mehrfach vertretenen Anschaung, dass bei Anämien im Blut, bezw. im Serum, ausser Hämoglobin noch andere Eisenverbindungen enthalten sind. Bei der Betrachtung der sowohl von Kunkel, wie von mir gefundenen Eisenwerthe und bei einem Vergleich mit den Eisenzahlen, die sich aus der Berechnung aus dem zugehörigen Hb-Gehalt ergeben (im Hb : 0,4 pCt. Fe gerechnet), muss es auffallen, dass die durch Titrirung gefundenen Zahlen fast durchweg kleiner sind, als die so berechneten. Eine Erklärung für diese merkwürdige Incongruenz fehlt mir vorerst (ein Rechenfehler ist jedenfalls nicht im Spiele), und das Resultat bedarf wohl zu seiner Aufklärung weiterer Untersuchungen.

Mit Rücksicht auf die Vermuthung, dass ausser Hämoglobin noch andere Eisen-Verbindungen im Blute in pathologischen Fällen vorkommen, hat A. Jolles<sup>25</sup> kürzlich einen für die Klinik bestimmten Apparat zur Eisen-Bestimmung im Blut, das sogenannte Ferrometer, construirt, das schon mehrfach von klinischer Seite erprobt und empfohlen wurde. Es schien mir daher von allgemeinem Interesse zu sein, den Apparat einer Prüfung zu unterziehen. Das mir bereitwilligst von der Firma C. Reichert, Wien, zur Verfügung gestellte Instrument ergab aber durchgehend viel höhere Werthe, als bei der Titrirung gefunden wurden. Herr Dr. A. Jolles hatte später selbst die Freundlichkeit, mich auf die zahlreichen bei der Handhabung des Apparates zu beobachtenden Vorsichtsmaassregeln aufmerksam zu machen, die ich zum Theil vernachlässigt hatte, da in der Vorschrift nicht auf sie hingewiesen ist, und mir zu zeigen, dass mit dem Instrument bei sehr grosser Sorgfalt und Einhaltung gewisser Be-

dingungen constante Werthe erhalten werden können. Zur Zeit werden an dem Apparat einige Verbesserungen vorgenommen, so z. B. die aus eisenhaltigem Material bestehenden Theile durch eisenfreie ersetzt, und ich zweifle nicht, dass es mit dem veränderten, für klinische Zwecke leichter handlichen Apparat gelingen wird, interessante Beziehungen zwischen dem Hämoglobin- und Eisengehalt bei verschiedenen Blutkrankheiten aufzudecken und vielleicht auch Licht zu verbreiten über die Zwischenstufen zwischen resorbirtem anorganischem Eisen und daraus neu gebildetem Hämoglobin.<sup>1)</sup>

#### 2. Trockensubstanz (Tabelle: Colonne 8).

Bei Beginn des Aderlasses wurde eine kleine Menge von Blut direct aus der Arterie in ein im Wägegläschen abgewogenes, sog. Stintzing'sches Kölbchen einflissen gelassen, darauf 48 Stunden bei 95—100° getrocknet, gewogen, nochmals 24 Stunden in den Trockenschrank gestellt und wieder gewogen; auf diese Weise erhielt ich stets constante Werthe.

#### 3. Specifisches Gewicht (Tabelle: Colonne 10).

Die Bestimmung geschah nach der Schmaltz'schen<sup>27</sup> Methode, die sich mir als sehr praktisch und genau erwies. Während bei eisenarmer Nahrung Trockensubstanz und specifisches Gewicht mit jedem neuen Aderlass ziemlich gleichmässig absinken, findet dieses bei eisenhaltiger in viel geringerem Maasse statt. Im Allgemeinen aber sind alle diese Werthe viel niedriger, als bei den mit gemischem Futter ernährten Hunden. Mir scheint die dafür von Eger gegebene Erklärung<sup>13</sup> ganz richtig zu sein, dass die dem Hunde nicht zusagende reine Milchnahrung zur Unterernährung und damit zur allmählichen Consumption des Körperbestands führt, an der das Blut in allen seinen Bestandtheilen betheiligt ist.

#### 4. Hämoglobin-Gehalt und Erythrocyten-Zahl.

Die Lectüre der Tabellen I—VIII (am Schlusse der Arbeit) zeigt, dass der Hämoglobin-Gehalt nach dem ersten Aderlass die frühere Höhe fast oder ganz wieder erreicht, vom zweiten Ader-

<sup>1)</sup> Nachdem die Eisenbestimmung auch für sehr geringe Mengen kürzlich durch A. Neumann eine, wie es scheint, bedeutende Vereinfachung erfahren hat, wäre diese neue, sehr exacte Methode in erster Linie für die in Rede stehenden Fragen heranzuziehen.

lass ab aber nur noch bis zu einem Mittelwerth ansteigt, der zwischen den vor und direct nach der Blutentziehung erhaltenen Werthen liegt, bis endlich nach dem dritten, bezw. vierten die Hämoglobinwerthe nicht mehr steigen.

Für die Erythrocyten-Zahl gilt ziemlich genau das Gleiche.

Wollen wir uns diesen staffelförmigen Abfall erklären, so können wir uns den Vorgang etwa so denken, dass die blutbereitenden Organe nach dem Aderlass zunächst aus ihrem Vor- rath frisches, Hämoglobin-haltiges Material in die Blutbahn schicken, wobei sie durch Eisenzufuhr aus der Leber und anderen Eisendepots unterstützt werden (Quincke's Vorrathseisen). Dass dieses Reserveeisen der Organe bei der Neubildung des Hämoglobin eine wichtige Rolle spielt, ist erst kürzlich wieder durch die eingehenden Untersuchungen von Tallqvist<sup>26</sup> bewiesen worden. Sobald diese Depots erschöpft sind, hört die Hämoglobin-Bildung auf, und der Hämoglobin-Gehalt, sowie die Zahl der rothen Blutkörperchen bleibt stationär; falls mit der Nahrung kein Eisen zugeführt wird. Es hat sich dann also ein Zustand der Oligocytämie und Oligochromämie ausgebildet, wie er sich in der menschlichen Blutpathologie bei chronischen Anämien und bei vielen Chlorosen findet.

Beleuchten wir nun im Zusammenhang den Werth der benutzten Blutuntersuchungs-Methoden für die klinische Blut-Untersuchung, so soll zunächst auf die Störungen aufmerksam gemacht werden, welche bei der Blut-Entnahme aus einem peripherischen Gefässgebiet eine wesentliche Rolle spielen, und die trotz der Warnungen von Stintzing und Gumprecht<sup>28</sup>, sowie von Eger<sup>13</sup>, wie mir scheint, immer noch nicht genügend berücksichtigt werden. Da ist zunächst ein Vergleich der Hämoglobinwerthe von Interesse, die kurz nach einander am Blute der Ohrvene und der Carotis erhalten wurden.

Tabelle a.

Aus Tabelle (am Schluss der Arbeit)	Bezeichnung des Hundes	Hb in Ohrvene	pCt. in Carotis
I	Schwarz	8,66	6,87
II	Schwarz, weisse Brust	10,29	8,96 (A. femoralis)
V	Weiss	8,13	7,14
VI	Schwarz-weiss	11,47	10,12

Ferner erscheinen mir Schwankungen im Hämoglobingehalt des Ohrvenenblutes beachtenswerth, die bei Thieren constatirt wurden, deren Allgemeinbefinden und Ernährung in den betreffenden Tagen durchaus nicht gestört war.

Tabelle b.

Bezeichnung des Hundes	Aus Tabelle	Datum	Hb-Gehalt in pCt. im Ohrvenenblut
Weiss	VII	10. Juli 1899	9,51
		14. " "	13,5
		15. " "	10,63
Braun, weisser Kragen	VIII	17. " 1900	5,52
		20. " "	5,44
		26. " "	7,04
		30. " "	5,78

Eine andere Bedeutung hat, wie mir scheint, der Unterschied in den Werthen des folgenden Falles, wo das Thier eine leichte Pneumonie durchmachte.

Tabelle c.

Tabelle Aus	Bezeichnung des Hundes	Datum	Hb in pCt.	Erythrocyten- zahl in emm	Bemerkungen
VI	Schwarz-weiss	27. Juni 1900	6,85	3 752 000	Thier durch Eisen- gabe kräftiger ge- worden
		28. " "	5,885	2 932 000	Pneumonie-Beginn
		29. " "			Abends Besserung
		30. " "	6,71	4 632 000	

Aus den angeführten Beispielen folgt, dass sowohl Störungen im Befinden der Thiere, vermehrte oder verminderde Wasser-Aufnahme und -Abgabe die Zusammensetzung des Blutes erheblich beeinflussen (Tabelle c), als auch, dass mit der Blut-Entnahme zusammenhängende vasomotorische Störungen von ausschlaggebender Bedeutung sind für die Zahl der Erythrocyten und des Hämoglobin-Gehaltes im peripherischen Gefässblut (Tab.a). Weniger klar ist der Grund für die in Tabelle b angeführten Abweichungen; hier könnte entweder ebenfalls an vasomotorische Störungen gedacht werden, oder es waren doch einmal Druck und dadurch bedingte Stauung bei der Blut-Entnahme nicht vermieden worden; und dass jede Behinderung des Venenstroms sofort sehr erhebliche Veränderungen hervorbringt, geht unter

Anderem aus der Arbeit von J. Cohnstein und Zuntz<sup>29</sup> auf das Deutlichste hervor. Ich will aus dieser Arbeit eine Zusammenstellung geben, die zeigt, wie erheblich der Erregungszustand der Vasomotoren der Haut die Zahl der rothen Blutkörper des peripherischen Gefäßblutes beeinflusst, wie stark schon der Einfluss der blossen Fesselung bei sonst normalen Thieren ist, und die mir für die Richtigkeit der Deutung zu sprechen scheint, welche so eben für einige der von mir beobachteten abnormalen Hämoglobinwerthe gegeben wurde.

J. Cohnstein und Zuntz.

No. des Versuchs (Hunde)	Zeit	Thier; normal, frei sitzend. — Zahl der rothen Blutkörperchen in Ohrvene	Zeit	Thier, aufgebunden. Zahl der rothen Blutkörperchen	Zweite Blutentnahme aus folgendem Gefäß	Bemerkungen
X	8,20	5 150 000	8,33	5 100 000	Ohrvene	
XI	9,15	5 287 000	9,26	5 095 000	"	
XVI	10,40	5 490 000	11,10	5 340 000	Vena jugularis	
XIX	11,20	5 310 000	12,20	5 192 000	Vena facialis post.	
XXI	9,50	5 880 000	12,33	5 700 000	Ohrvene	
XXII	9,30	5 426 000	11,30	5 320 000	"	Thier 1½ Stunde aufgebunden
XXXXI	10,25	5 385 000	11,20	4 700 000	"	Thier kam aus der Kälte. Ohrgefässe maximal contrahirt Seit 10 Uhr 30 Min. aufgebunden
Dasselbe Thier am folgenden Tage am gleichen Tage	10,35	5 267 000	10,58	4 542 000	"	Entfernung d. Nähte aus einer zu anderem Zweck Tags zuvor gemachten Wunde
	12,8	5 232 000				

Wir können uns somit in allen Punkten dem von Stintzing und Gumprecht geäusserten Skepticismus gegen die sogenannte Exactheit der klinischen Blutuntersuchungs-Methoden nur anschliessen. Ein Vergleich der im Aderlassblut gefundenen Werthe zeigt weiterhin, dass bei durch Blutentziehungen bedingter Anämie wenigstens aus dem specifischen Gewicht und der Trockensubstanz allein kein Schluss auf den Grad der

Anämie gezogen werden kann. Wie Stintzing und Gumprecht in klinischen Fällen fanden, sinken die Werthe zwar alle bei den eisenarm ernährten Thieren allmählich ab, aber es besteht weder ein absoluter Parallelismus zwischen Hämoglobin-Gehalt und specifischem Gewicht des Gesammtblutes, was im Gegensatz zu Schmaltz<sup>27</sup>, Hammerschlag<sup>30</sup> und Dieballa<sup>31</sup> betont werden muss, noch zwischen Hämoglobin und Trockensubstanz. Mein Resultat war auch nach den Ausführungen Pflüger's zu erwarten<sup>41</sup>, in denen betont ist, dass das specifische Gewicht des Plasmas bei verschiedenem Hb-Gehalt annähernd dasselbe bleibt. Diese Grösse hat aber einen um so grösseren Anteil am specifischen Gewicht des Gesammtblutes, je Hb-ärmer das Blut ist.

#### B. Einfluss der Eisengabe auf die Zusammensetzung des Ohrvenenblutes anämischer Hunde.

Die im Vorstehenden mitgetheilten Erfahrungen weisen darauf hin, dass den Veränderungen des Hämoglobin-Gehalts und der Erythrocyten-Zahl im peripherischen Gefässblut nur unter der Bedingung irgend welche Beweiskraft für die Wirkung des Eisens zugesprochen werden kann, dass alle oben genannten Fehlerquellen bei der Blut-Entnahme, sowie Veränderungen in der Blutvertheilung gebührend berücksichtigt werden. Eine eingehende Lectüre der Versuchstabellen zeigt nun, dass sich die Blutzusammensetzung unter dem Einfluss des Eisens in allen Fällen änderte, und dass die Zunahme von Hämoglobin und Erythrocyten-

Versuch No.	Tabelle No.	Niedrigster Werth vor d. Tode oder vor Beginn der Eisen-Darreichung von		Unter Einfluss der Eisen-gabe Steigerung auf			Im Vergleich zum Werth vor der Eisen-Darreichung pCt. Zunahme des Hb der Ery-throcyten	
		Hb in pCt.	Erythro- cyten	in Tagen	Hb in pCt.	Erythro- cyten		
1	VII	10,13	3 568 000	6	13,17		30	
4	I	8,66						
	II	6,93	2 632 000	13	10,39	3 848 000	50	46
9	V	5,8	2 872 000		(7,20)	(4 304 000)	(24)	(50)
	VII	5,79	2 876 000	28	9,98	7 680 000	72	67
8	VIII	5,78	4 748 000					
	IX	5,63						
3	X	4,69	2 984 000	16	9,47	6 056 000	68	
	XI	4,47	2 896 000	7	8,81	4 128 000	97,5	43

Zahl bei dem Eisenthier eine so erhebliche ist, dass sie nicht durch Nebenumstände erklärt werden kann. Ich gebe in der folgenden Tabelle eine Zusammenstellung der betreffenden Zahlen; zu Tabelle V will ich nochmals bemerken, dass bei diesem Hunde auch ohne Eisen-Darreichung eine Zunahme des Hämoglobins um 24 pCt. und der Erythrocyten-Zahl um 50 pCt. stattfand, dass aber die Wirkung der Eisengabe bei dem Parallelthier (VI) trotzdem noch deutlich hervortritt.

Die Tabelle zeigt weiter, dass in einem Fall Hämoglobin und Erythrocyten-Zahl gleichmässig, in zwei Fällen verschieden stark anstiegen; wegen der Unsicherheit der Bestimmungen möchte ich aber zur Zeit aus dieser Verschiedenheit keine Schlüsse auf eine etwaige verschiedenartige Wirkungsweise des Eisens in den einzelnen Fällen wagen.

## II. Auf welchem Wege wird das verfütterte anorganische Eisen resorbirt?

Wie in der Einleitung kurz angedeutet, hat man sich auf Grund der Färbung mit Schwefelammon, bezw. der Berliner Blau-Reaction über den Resorptionsweg des Eisens eine Vorstellung zu machen versucht, ist aber dabei nicht zu übereinstimmenden Resultaten gelangt.

Eine sichere Beantwortung der Frage suchte Gaule<sup>15 a</sup> in der Weise zu erreichen, dass er Kaninchen nach Freilegung des Ductus thoracicus eine 0,06 procent. Eisenchloridlösung und zwar 200 ccm (!) = 40 mgr Fe mittelst Schlundsonde einverleibte. Er giebt an, schon nach 30—40 Minuten, am Deutlichsten nach 40—50 Minuten in der aufgefangenen Lymphe nach Zusatz von Schwefelammonium eine sichere positive Eisen-Reaction gesehen zu haben. Mir schien gegen diese Versuche der Einwand zulässig, dass es sich bei ihnen nicht um einen normalen Resorptions-Vorgang handelt, da einerseits die Schleimhaut des Magen-Darmcanals bei Kaninchen an sich sehr leicht verletzlich ist, andererseits aber, wie die folgenden Untersuchungen zeigen werden, Eisenchlorid selbst in sehr verdünnter Lösung auch eine resistenter Schleimhaut anätzt. Will man aber etwas über den normalen Resorptions - Vorgang erfahren, so muss doch ohne Zweifel eine Eisenverbindung gewählt werden, von der wir sicher

sind, dass sie die Schleimhaut nicht schädigt. Ausserdem ist aber die Schwefelammon-Reaction, in der Lymphe direct ange stellt, sehr undeutlich, und kleine Schwärzungen sind garnicht genau zu beurtheilen. Sie wird etwas deutlicher, wenn man die Lymphe zuvor mit einer Schweineborste defibrinirt. Schliesslich giebt sie ja aber doch nur, — wenn die organische Substanz nicht zuvor zerstört wurde, — über die Gegenwart anorganischer, bzw. in salzartiger organischer Bindung befindlicher Eisenverbindungen Auskunft. Abderhalden hat daher vollkommen recht, wenn er sagt, dass man aus Gaule's Versuchen keinen Schluss auf die Grösse der Rolle ziehen kann, die der Lymphstrom beim Eisentransport spielt.

Ich benutzte zu meinen Versuchen meist Katzen, deren Magen-Schleimbau relativ widerstandsfähig ist. Die Thiere erhielten während 2—3 Tagen vor der Operation Milch und Speck, und zwar die letzte Nahrung etwa 2 Stunden vor Beginn des Versuches.

#### Beschreibung der Operation.

Die Thiere wurden meist narkotisirt (1 gr Paraldehyd pro kg Thier per os). Der bisweilen kurz nach der Eingabe eintretende primäre Respirations-Stillstand kann durch manuelle künstliche Athmung leicht überwunden werden. Später liegen die Thiere stundenlang in tiefer Narkose. Sie wurden so auf dem Operationsbrett aufgespannt, dass die linke Clavicula von dem nach unten gebundenen Arm abwärts gezogen und dadurch das untere Halsdreieck möglichst zugänglich wurde. Nach Anlegung des Hautschnitts in der Median-Linie vom Kehlkopf bis über das Manubrium sterni wurde die Haut von der Mitte aus nach der linken Seite hin unter Vermeidung jeder Blutung bis über die Clavicula herunter abpräparirt und mittelst eines scharfen Hakens weggezogen. Darauf wurden, von der Mitte angefangen, die linksseitigen, am Sternum und der Clavicula ansetzenden Halsmuskeln stumpf freigelegt und unter Vermeidung jeder Blutung durchgerissen, weiter die im unteren Halsdreieck verlaufenden Venen isolirt, die kleineren sofort abgebunden und die grösseren angeschlungen. Bisweilen waren mehr als 20 Ligaturen erforderlich. Auf diese Weise gelingt es, einen Venenkreuzungspunkt freizulegen, welcher gebildet wird: medial vom Truncus anonymus, lateral und oben von der Jugularis externa und bisweilen interna, lateral und unten von der Subclavia, in welche meist kurz nach der Theilung eine grosse Armvene einmündet, die unterbunden werden muss. In die genannte Kreuzungsstelle münden ferner von medial und oben und direct von oben, sowie von innen aus der Tiefe kleine Venen ein. Durch zeitweises Unterbrechen der Blutzufuhr in den genannten

drei oder vier grösseren Stämmen wird man auf das Einströmen milchig gefärbter Flüssigkeit aufmerksam und kann nach weiterer vorsichtiger, stumpfer Isolirung die jetzt stark gefüllten Lymphstämme deutlich erkennen. Nun werden alle Venen bis auf eine besonders passende abgebunden und in diese eine gekrümmte Glascanüle möglichst peripherisch eingebunden. Ist die Einführung richtig gelungen, so wird das angestaute Blut sofort von der Lymphe verdrängt, die nach einigen Minuten ohne Unterbrechung rein milchig ausfliest. Wenn noch Blut beigemengt ist, verstopft sich die Canüle oft, und es muss die noch offene Vene aufgesucht und abgebunden werden. Um von den häufigen Variationen in der Lage des Ductus thoracicus eine zu nennen, so zieht dieser öfters, medial unter dem Sternum hervorkommend, unter der stark entwickelten V. mediana collis und einer oberflächlichen Vene nach oben und lateral und mündet von oben und aus der Tiefe, (d. h. in die hintere Wand) in die V. subclavia ein. In 12 Versuchen gelang die Operation 10 mal. In einem Fall war kein eigentlicher Ductus thoracicus vorhanden, sondern es mündeten mehrere kleine Lymphgänge nahe nebeneinander in die V. jugularis ein (vergl. Heidenhain<sup>32</sup>).

#### Versuchs-Protocolle.

I. Katze: 2000 gr. Operationsdauer 10 Uhr 15—10 Uhr 45 Minuten.  
Canüle 10 Uhr 50 Minuten eingeführt.

Zeit	Lymphmenge in Gramm	Reaction direct mit Schwefelammon	Bemerkungen.
11—11,5			Lymphe etwas blutig
11,5—11,15	0,84	keine Färbung	Organ. Subst. durch $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{HNO}_3$ zerstört. Darauf $\text{NH}_3 + (\text{NH}_4)_2\text{S}$ : negativ
11,15—11,25	0,9		
11,25—11,35	0,5 (blutfrei)		
11,35—11,40			mit Schlundsonde 46mgr Fe als Ferrum oxytartaricum in schwach alkalischer Lösung, etwa 50 ccm.
11,40—11,50	0,31	zweifelhaft	{ wie oben behandelt
11,50—12	0,42	"	negativ
12—12,10	0,6	"	dito. negativ
12,10—2,15		Einzelproben zweifel-	" zusammen
2—2,15	Tod	[haft]	negativ

Section (zu Tabelle IV S. 460): 1. Reaction der Organe mit Schwefelammon sofort: Deutlich positiv: Duodenum, Magen. Schwach positiv: Leber, Milz, Dickdarm. Negativ: Niere.

2. Eingelegt in 70 pCt. Alkohol (+ 5 pCt. Schwefelammon): Gefrierschnitte mit der üblichen Weiterbehandlung. Magen und Duodenum: nur an der Oberfläche der Schleimhaut grünliche Massen, nicht im Gewebe. Leber diffus grünlich, an einigen Stellen grüne und mehr braune Körner intra- und intercellulär.

## II. Katze: 1200 gr.

Zeit	Beschaffenheit der Lymphe	Organische Substanz zerstört: Reaction mit Schwefelammon.	Bemerkungen
5,50—6 5,58	rein milchig weiss	Schwache Braunkärbung	
6—6,30 6,30—6,55	" "	Sehr wenig Lymphe Schwache Braunkärbung, keine grüne Farbe o. Fe-Niederschlag	mit Schlundsonde 46 mgr Fe als Ferrum oxytartricum in schwach alkalischer Lösung: etwa 30 ccm
6,55—7,5 7—7,5 Tod	"	Ebenso, also negativ	

III. Katze: 2950 gr: 10 Uhr 25 Minuten, mit Schlundsonde 96 mgr. Fe als weinsaures Salz, wie vorher, in schwach alkalischer Lösung.

Zeit	Lymphmenge in Gramm	Beschaffenheit	Organische Substanz verascht, Fe-Reaction mit $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ .
11,10—11,20	1,7	Rein milchig	{ negativ
11,20—11,30	1,1	"	
11,30—11,40	2,5	"	Hellgrün schwach, kein Fe-Niederschlag
11,40—11,50 <sup>1)</sup>	1,3	"	
11,50—12	1,6	"	negativ
12—12,10	1,4	Heller, opalescirend	
12,10	Secretion dauert fort <sup>1)</sup>		"

IV. Katze: 3000 gr: 10 Uhr 30 Minuten: per Schleimsonde 3 gr Paraldehyd.

Zeit	Beschaffenheit der Lymphe	Defibriniert mit $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ direct versetzt auf weisser Unterlage	Bemerkungen
11 2,15—2,30 2,30	Blutfrei, rein milchig	Keine Färbung	Blutprobe I entnommen <sup>2)</sup>
2,30—2,35 2,35—3,40	Rein milchig "	Keine Färbung Negativ	Mit Schlundsonde 0,19 gr weinsaures Fe-Oxydin alkalisch. Lösung (= 0,06 gr Fe Cl <sub>3</sub> )
3,40	Verblutet		Alle 5 Min. gewechselt und untersucht Blutprobe II entnommen <sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Künstl. Athmung, da Athmung dyspnoisch, Thier unruhig. (Section S. 459 unten.)

<sup>2)</sup> Serum von I: klar. Mit Schwefelammon negativ.

<sup>3)</sup> Serum von II: klar. Mit Schwefelammon negativ.

V. Hund<sup>1)</sup> 3800 gr. Milchfütterung 2 Tage. Morphium-Narkose, künstliche Atmung.

Zeit	Beschaffenheit der Lymphe	Defibrinirt, direct mit $(\text{NH}_4)_2 \text{S}$ auf weisser Unterlage	Bemerkungen
12,20—12,35	Leicht opalescirend, klar	Keine Färbung	3 Tropfen Lymphe in 1 Min. regelmäss.
12,35—12,45	"	"	Mit Schlundsonde 0,9 gr weinsaures Fe-Oxyd in schwach alkalischer Lösung:
12,45	"	Negativ	50 ccm Alle 10—15 Minut. gewechselt u. untersucht: entweder negativ oder ganz schwache Braunfärb.
12,45—1 1—3,20 3,20	" Verblutet	"	an der Berührungsstelle

Section: Im Magen viel Fe-haltige, milchige Flüssigkeit.

1. Reaction der Organe frisch mit Schwefelammon: Positiv: Magen, Duodenum. Negativ: Leber, Milz, Lymphdrüsen, Dickdarm, Niere.

2. Eingelegt in 70 pCt. Alkohol + 5 pCt. Schwefelammon. Gefrierschnitte. In Magen und Duodenum deutliche Fe-Färbung am Epithel, Leber völlig negativ.

3. Magen in Müller-Sublimat, dann Celloidin-Einbettung u. s. w. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Die Kerne der Schleimhaut sind gut gefärbt mit Hämatoxylin: das Protoplasma und die Intercellular-Substanz zeigen normale Eosinfärbung.

VI. Katze 5000 gr. Milchfütterung. 10 Uhr 30 Min.: 5 gr Paraldehyd mit Schlundsonde; 11 Uhr: 2,0 weins. Fe-Oxyd in schwach alkalischer Lösung (= 80 mgr Fe pro kg); 2 Uhr 40 Minuten: getötet durch Chloroform-Einspritzung ins Herz.

Section: 1. Reaction der Organe frisch mit Schwefelammon. Stark positiv: Magen, Dünndarm, Dickdarm, Leber, Milz, Lymphdrüsen. Negativ: Niere.

2. Eingelegt in 70 pCt. Alkohol + 5 pCt. Schwefelammon. Starke Reaction in Milz (nur Pulpa, Follikel ganz frei), Leber (im portalen Bindegewebe und intracellulär), Dünndarm (in der Spitze der Zotten, nicht näher localisirbar, ob in Blut- oder Lymphgefäß, nicht im Epithel). Dickdarm nur an der Oberfläche (Darm-Inhalt).

<sup>1)</sup> Operation etwa ebenso schwer, eher schwerer als bei Katzen. Secretion gleich gut.

Serum vor Versuch: klar, blutfrei } mit Schwefelammon kein Unterschied.  
, 3 Uhr 30 Min.: " " }

VII. Katze 2700 gr. 9 Uhr 15 Minuten: 2,7 ccm Paraldehyd per Schlundsonde.

Zeit	Beschaffenheit der Lymphe	Reaction mit Schwefelammon direct nach Defibrinirung	Bemerkungen
11,30—12 12	Rein milchig	Keine Färbung	
12—12,30 12,30—4	" "	Völlig negativ Halbstündlich gewechselt und untersucht; starke Secretion	1 gr weins. Fe-Oxyd in schwach alkalischer Lösung per Schlundsonde(50cm)
4	Durch Chloroform- Injection ins Herz getötet		

Section: Reaction der Organe frisch mit Schwefelammon.  
Positiv: Magen, Duodenum, Leber, Milz, Lymphdrüsen. Negativ: Dickdarm, Niere.

VIII. Katze 2000 gr. 11 Uhr 30 Minuten: mit Schlundsonde 100 ccm:  
0,06 pCt. Eisenchloridlösung.

Zeit	Menge der Lymphe	Beschaffenheit der Lymphe	Nach Zerstörung der organischen Substanz mit Schwefelammon
11,35—11,55	2,0 gr	Blutfrei, milchig	Bei Eintropfen braune Färbung
11,55—12,15 <sup>1)</sup>	2,2	"	" " deutl. Braunfärb., Niederschl.
12,15—12,35	3,1	"	" " Trübung, bräunlich "
12,35—12,55	2,5	Blutfrei, klarer	" " "

IX. Katze 2730 gr.

Zeit	Beschaffenheit der Lymphe	Färbung mit Schwefelammon direct	Bemerkungen
12—12,5 12	Blutfrei, milchig	Keine Färbung	100 ccm 0,06 pCt. Eisenchlorid-Lösung mit Schlundsonde gegeben
12—12,20	Heller	Negativ	
12,20—12,27	"	"	
12,27—12,33	Klarer	"	
12,33—1,35	"	"	Alle 20 Minuten gewechselt u. untersucht, 2 Proben Spur - Braun- oder Grünfärbung

<sup>1)</sup> Athmung dyspnoisch, künstliche Athmung.

Reaction der Organe frisch mit Schwefelammon. Leber und Milz stark positiv. In Lymphdrüse schwarz gefärbte Punkte (Follikel?); dagegen keine Färbung der Lymphstränge am Darm und Mesenterium sichtbar.

X. Katze 3440 gr: 11 Uhr: 3 gr Paraldehyd per Schlundsonde.

Zeit	Beschaffenheit der Lymphe	Färbung mit Schwefelammon direct und nach Desfibriniren	Bemerkungen
12,45 12,55	Rein milchig	Keine Färbung	100 ccm 0,06 pCt. $\text{Fe}_2\text{Cl}_6$ -Lösung per Schlundsonde
12,58 1,2 1,5	Milchig " "	Negativ Deutliche Schwärzung Schwache Dunkelfärbung Bräunung	
1,5—1,20 1,20—1,25	Klarer "	Deutl. Reaction, Bräunung bei Zutropfen	
1,25—1,35	"	Sehr deutl. Reaction Dunkelfärbung	
1,35—2 2—2,30	"	"	

Getödtet durch Chloroform-Injection ins Herz.

Section: 1. Reaction der Organe frisch mit Schwefelammon.  
Stark positiv: Magen und Duodenum. Negativ: Dickdarm, Leber, Milz, Niere.

2. Eingelegt in 70 pCt. Alkohol + 5 pCt. Schwefelammon:  
Gefrierschnitte. Leber: ganz negativ.

Dündarm: nur Färbung am Epithel, nicht innen.

Magen: " " " " "

XI. Hund 4250 gr: Fettnahrung einen Tag zuvor, Morphium-Narkose.  
Von 12 Uhr 30 Minuten ab: künstliche Atmung.

Zeit	Beschaffenheit der Lymphe	Färbung mit Schwefelammon direct nach Desfibriniren	Bemerkungen
Bis 1 Uhr 1—1,15 1,15—1,40 1,40	Rein milchig Leicht röthlich, arteriell	Negativ Spur-Braunfärbung	
1,40—2,25 2,25	Leicht röthlich Tod		200 ccm 0,15 pCt. $\text{Fe}_2\text{Cl}_6$ -Lösung per Schlundsonde

Section: Im Magen zahlreiche grössere und kleinere Hämorrhagien in der Fundusgegend, Pylorus geröthet.

1. Reaction in Organen frisch mit Schwefelammon: Nur Magen deutlich positiv, Leber negativ.

2. Gefrierschnitte: Im Magen Grünfärbung des Epithels; Leber, Duodenum negativ.

3. Magen: in Müller-Sublimat, Celloidin-Einbettung. Färbung: Hämatoxyl-Eosin.

Einige Stellen der Schleimhaut normal; doch der grösste Bezirk der Oberfläche verändert. Die Epithelkerne sind vom Hämatoxyl kaum berührt, das Zottenplasma hat das Eosin viel stärker oben angenommen, als in den tieferen Abschnitten der Falten. Genau das Gleiche gilt für die Stromazellen der oberflächlichen Schleimhautlage (fast fehlende Kern-, starke Protoplasmafärbung), sowie für die Endothelkerne der entsprechenden Blutgefässer. Im Ganzen also fand sich eine deutliche Nekrose der oberflächlichen Schleimhautlage.

#### Ergebniss der Versuche.

Aus den Versuchen geht hervor, dass anorganisches Eisen, in nicht ätzender Form in den Magen von Katzen eingeführt, im Laufe der nächsten 2—3 Stunden in der Lymphe weder nach Zerstörung der organischen Substanz, noch direct mit Sicherheit nachgewiesen werden kann (Versuch I—IV und VII). In den Organen der Thiere, besonders in der Leber war eine positive Eisenreaction mit Schwefelammon in einem Theil der Fälle zu constatiren, wenn die Eisengabe etwas grösser war, und zwar in derselben Intensität, wie wenn keine Lymphfistel zuvor angelegt wurde (Versuch VI), während normale Thiere ohne Eisengabe nur ausnahmsweise einen geringen Eisengehalt der Leber aufweisen, meist aber mit Schwefelammon keine Färbung zeigen. Bei dem Hunde blieb die Lymphe zwar auch eisenfrei, aber die Reaction in den Organen fiel negativ aus (Versuch V). Ganz anders gestaltete sich der Resorptions-Verlauf, wenn Eisenchlorid gegeben war. In 2 Fällen konnte das Eisen, theils direct ohne vorherige Zerstörung der organischen Substanz, theils nach Entfernung derselben in der Lymphe nachgewiesen werden (Versuch VIII und X); in einem Falle war die Reaction unscharf. In den Organen war resorbirtes Eisen nicht mit Sicherheit nachzuweisen (Versuch IX). Während die Schleimhaut durch Fe. Oxytartaricum selbst in etwa 2 procent. Lösung nicht nachweisbar geschädigt wurde, bewirkte eine 0,15 procent. Eisenchloridlösung schon

zahlreiche Blutungen und Nekrose der oberflächlichen Schleimhaut-Schicht (Versuch XI).

Wir werden daher anzunehmen haben, dass, bei Katzen wenigstens, die überwiegende Menge des anorganischen Eisens auf dem Wege der Blutbahn, und zwar im Verlauf von mehreren Stunden, resorbirt wird; denn es giebt wohl keine auf dem Lymphwege resorbibare Verbindung, die nicht im Verlaufe von 3 Stunden in der Lymphe zu finden wäre. Dass das Eisen im Serum nicht nachgewiesen werden konnte, steht damit nicht im Widerspruch; es ist in ihm natürlich in viel verdünnterer Lösung enthalten, als in der Lymphe des Ductus thoracicus.

III. Werden durch Gaben von anorganischem Eisen zu eisenarmer Nahrung im Blut oder in den blutbereitenden Organen, vor allem im Knochenmark, histologisch nachweisbare Veränderungen hervorgerufen?

Bevor ich auf die Versuche selbst eingehen, wird es nothwendig sein, eine kurze Uebersicht zu geben über die Frage nach dem Ort und der Art der Blutbildung. Ich werde mich dabei ganz kurz fassen können, da die betr. Literatur erst kürzlich von A. Hofmann in eingehendster Weise berücksichtigt worden ist.

Auf Grund der Arbeiten von Neumann<sup>33</sup> insbesondere ist sichergestellt, dass die kernlosen rothen Blutkörper (Erythrocyten) aus kernhaltigen Vorstufen (Erythroblasten) entstehen. Unter Berücksichtigung der neuesten Arbeiten von Pappenheim<sup>34</sup>, Bettmann<sup>35</sup> u. A. darf man sich wohl, — für die Normoblasten wenigsten —, diesen Vorgang im Sinne eines intracellulären Kernschwundes, eines nekrobiotischen Kernzerfalls, vorstellen. Diese Umbildung geht extra-uterin zum grössten Theil, wenn nicht ausschliesslich im Knochenmark vor sich, und wir finden normaler Weise keine Normoblasten in der Circulation vor. Ist der Kern einmal verschwunden, so ist es mit Hülfe von Färbe-methoden schwer möglich, das Alter eines rothen Blutkörperchens festzustellen, da wir durch diese uns wohl eine Vorstellung über ihren Hämoglobin-Gehalt, sowie über Degenerations-Vorgänge an ihnen bilden können, für ihre Reife aber, so lange eben keine Degeneration vorliegt, kein Kriterium besitzen. Höchstens wäre

in diesem Sinne ihr Widerstandsfähigkeit gegen schädigende Einflüsse zu verwerthen.

Weniger sicher gestellt sind die Ansichten über die Vorstufen der kernhaltigen rothen Blutkörper. So glaubt Bizzozero<sup>36</sup>, dass post-embryonal alle neu entstehenden Erythroblasten sich durch Kernteilung der vorhandenen bilden, während Löwit<sup>37</sup> für neu gebildete Leukocyten und Erythrocyten getrennte Vorstufen annimmt, also Leukoblasten von Erythroblasten trennt. Wohl die Mehrzahl der Forscher vermutet zur Zeit im Anschluss an Neumann, dass die gleichen Stammformen die Mutterzellen für junge leukocytäre Gebilde sowohl, wie für Erythroblasten sind, wobei es dann weiter fraglich ist, ob sie aus dem Knochenmark zugeführten Blutbestandtheilen oder aus Gewebelementen des Marks, d. h. aus sogenannten Markzellen oder Endothelzellen, hervorgehen. Auf welche Weise aber eine vorher Hämoglobin-freie Zelle Hämoglobin-haltig wird, ist noch völlig unbekannt, trotz vieler dahin gerichteter Beobachtungen (vergl. besonders Denys' ausgezeichnete Arbeit über das Knochenmark und die Vorstufen der rothen Blutkörperchen bei Vögeln<sup>38</sup>). Wir wissen zwar, dass Eisen im Knochenmark deponirt wird, wissen aber nicht, wie es in die Zelle hineinkommt und umgebildet wird.

An der Blut-Regeneration nach Blutverlusten ist neben dem Knochenmark auch die Milz, wenigstens bei Hunden und Meerschweinchen, betheiligt. Die gesteigerte Inanspruchnahme des Knochenmarks nach Blutverlusten, sowie bei pathologischen Prozessen, macht sich dadurch geltend, dass dasselbe „lymphoid“ wird und in ihm grosse Mengen kernhaltiger rother Blutkörper constatirt werden, die bisweilen in die Circulation übergehen.

Aus dem Gesagten geht hervor, dass zur Deutung der Frage nach der Beeinflussung der Blutbildung durch Eisen zunächst das Blut selbst zur Untersuchung herangezogen werden musste, um zu prüfen, ob unter dem Einfluss des Eisens kernhaltige rothe Blutkörper in die Circulation gelangen. Zu dem Ende erhielt ein Hund von der Geburt ab nur Milch, wurde in einem eisenfreien Käfig gehalten und durch wiederholte Aderlässe anämisch gemacht. Nach 6 Monaten, etwa 3 Wochen nach dem letzten Aderlass, nachdem die Wunde geheilt war, und im

Ohrvenenblut 10,13 Proc. Hb neben 3568000 Erythrocyten enthalten waren, bei dauerndem Fehlen von kernhaltigen rothen Blutkörperchen, bekam er 0,06 gr Fe als ein weinsaures Salz täglich der Milch hinzugefügt. Fünf Tage darauf war der Hämoglobin-Gehalt auf 13,17 pCt. gestiegen. Es wurden in den ersten Monaten öfters Blut-Deckglaspräparate angefertigt und solche dann kurz vor Beginn und während der Zeit der Eisen-Medication täglich mehrmals gemacht. Entweder wurde auf der Kupferplatte bei 120° oder im Aether-Alkoholgemisch zwei Stunden lang fixirt, darauf mit Hämatoxylin-Eosin (getrennt oder in der Ehrlich'schen Mischung) oder mit Triacid oder Eosin-Methylenblau gefärbt. Unter der Einwirkung des Eisens zeigte sich, dass das Blut weniger Poikilocyten und Mikrocyten enthielt als vorher, dass die Zellen also wahrscheinlich resistenter geworden waren. Ferner färbten sich die Erythrocyten von Tag zu Tag zusehends deutlicher mit Eosin, dagegen konnten, obwohl eine grosse Anzahl von Präparaten durchmustert wurde, keine kernhaltigen rothen Blutkörper nachgewiesen werden (Hämatoxylin-Eosin). Ein gleichfalls negatives Resultat erhielt ich in einem zweiten, ganz gleichen Falle (Tabelle XI).

Nachdem so eine Einwirkung des Eisens in der Beschaffenheit des peripherischen Gefässblutes nicht zu Tage getreten war, schien es möglich, dass sie sich in dem direct aus dem Knochenmark austretenden Blut der Knochenmarkvene nach Eisengabe zeigen würde. Nun hat allerdings Ascoli, ein Schüler Bizzozero's, kürzlich mitgetheilt,<sup>39</sup> dass im Blut der Knochenmarkvene bei Hunden schon normaler Weise constant kernhaltige rothe Blutkörper zu finden sind, dass also die Entkernung der rothen Blutkörper nicht allein im Knochenmark vor sich geht. In mehreren Versuchen wurden seine Angaben nachgeprüft, es fanden sich aber niemals Erythroblasten, wenn bei der Operation keine Störungen vorgekommen waren. Bei einem weniger geübten Forscher könnte man den Einwand erheben, dass die zahlreich vorhandenen mononukleären Leukocyten, und zwar besonders die kleinere Form der Lymphocyten, mit den gesuchten Erythroblasten verwechselt worden sind. — Es ist dies, wie von allen Forschern hervorgehoben wird, die über kernhaltige rothe Blutkörper gearbeitet haben (Pappenheim<sup>34</sup>, Tallqvist<sup>26</sup> u. a.),

bei nicht geeigneter Färbemethode oder nicht ganz fehlerfreien Deckglaspräparaten in Folge der Schrumpfung der Zellen sehr leicht möglich.—Wie mir aber eingehendere Versuche gezeigt haben, die in der Sitzung des Balneologischen Congresses vom 9. März 1901 vorgetragen wurden<sup>1)</sup> und später ausführlicher veröffentlicht werden sollen, bewirken schon verhältnissmässig kleine Blutverluste und kurz dauernde Dyspnoë einen Austritt von Erythroblasten aus dem Knochenmark in die Vena nutritia. Diese Dyspnoë kann allgemeiner Art sein, indem das Thier ein Sauerstoffärmeres oder Kohlensäure-reicheres Gasgemisch athmet, oder localer Natur, indem die Arteria nutritia abgeklemmt wird. Da schon  $\frac{1}{2}$  Stunde etwa nach der Abklemmung Erythroblasten im Blut der zugehörigen Vene zu finden sind, andererseits eine etwas tiefere Narkose die Athmung erheblich beeinflusst, so ist es leicht denkbar, dass diese Störungen der Grund für Ascoli's Befunde gewesen sind. Ich selbst fand, wie gesagt, wenn die Circulation im Knochenmark nicht gestört war, niemals Erythroblasten in dem Knochenvenenblut. Ebensowenig konnte eine Einwirkung der Eisengabe auf die Zusammensetzung des aus dem Mark austretenden Blutes constatirt werden; bei den Eisenhunden, wie bei den eisenfrei ernährten Thieren war das Blut der V. nutritia frei von kernhaltigen Blutkörperchen.

Wenn nun eine durch Eisengabe bedingte histologische Veränderung überhaupt noch zu erwarten war, so konnte sie nur noch in den blutbereitenden Organen, vor Allem im Knochenmark selbst gesucht werden. Zu diesem Zweck wurden zwei Doppelversuche (siehe Tabellen VIII—XI) angestellt, in denen die Hunde genau so behandelt wurden, wie es im Anfang der Arbeit bei der Bestimmung des Gesammt-Hämoglobins geschildert wurde. Nachdem die Aderlasswunde vollkommen geheilt war, erhielt der eine der Hunde des Wurfs Eisen in Form des weinsauren Salzes. So wurde bald eine deutliche Steigerung des Hämoglobin-Gehalts erzielt.

Die Parallelthiere wurden dann durch Einspritzung von Chloroform direct ins Herz auf die schnellst mögliche Art getötet, um etwaige dyspnoische Erscheinungen und daraus resultirende

<sup>1)</sup> Deutsche Medicinal-Zeitung, 1901, No. 30.

Beeinflussungen des Knochenmarks zu verhindern. Von dem Mark wurden theils Deckglaspräparate angefertigt, die dem Mark der Femora oder der Rippen entnommen waren, theils Stücke vom Femurmark in 4 procentiges Formol oder concentrirte Sublimatlösung eingebettet und in Paraffin eingebettet.

Da wir es ausschliesslich mit noch im Wachsthum begriffenen Thieren zu thun hatten, denen einige Wochen zuvor Blutentziehungen gemacht waren, so konnte man von vornherein vermuthen, dass sich das Mark der Extremitätenknochen noch nicht vollkommen in Fettmark verwandelt haben würde, dass die makroskopische Betrachtung daher keine Schlüsse gestatten würde. Aus dem Fettgehalt des Marks ein sicheres Urtheil über eine etwaige Eisenwirkung zu gewinnen, ist aber auch schon aus dem Grunde unmöglich, weil der Fettgehalt des Marks normaler sowie anämischer Hunde erhebliche Schwankungen und individuelle Verschiedenheiten aufweist.

Wenn also der Grund für die Zunahme der Erythrocytenzahl und des Hämoglobins überhaupt in einer Beeinflussung des Marks lag, so musste sich diese im Sinne einer gesteigerten Neubildung von Vorstufen der Erythrocyten, d. h. von Erythroblasten ausdrücken. Nun darf man aber nicht glauben, dass derartige Zellen jemals vollkommen aus dem Knochenmark verschwinden; sie sind immer vorhanden, und nur ein deutlicher Unterschied in ihrer Zahl in einer gleichen Anzahl von gleich grossen Gesichtsfeldern gleich dicker Schnitte bei völlig gleicher Behandlung der Parallelthiere und der ihnen nach der Tötung entnommenen Marktheile konnte einen Schluss auf den Einfluss gestatten, den das Eisen ausgeübt hat.

Es war daher nothwendig, gleich dicke Schnitte anzufertigen, die nur eine Zelllage enthielten, und in einer gleichen Anzahl von Gesichtsfeldern der genau gleich behandelten Präparate der Parallelthiere die Zahl der Erythroblasten durch Auszählung mit Hülfe des centrirten Objectisches festzustellen. Dabei ist vorausgesetzt, dass diese Zellformen gut farberisch charakterisiert werden können, eine Forderung, welcher für Schnittpräparate sehr erhebliche Schwierigkeiten entgegenstehen. Denn während man in Deckglaspräparaten mit Hülfe der von Pappenheim angegebenen

Carmalaun-Rosin- oder Methylgrün-Pyroninfärbung Erythroblasten und Lymphocyten meist gut unterscheiden kann, ist dies bei den meisten der für Schnitte sonst anwendbaren Färbemethoden leider nicht der Fall. Andererseits können die für Deckglaspräparate anwendbaren Methoden aber trotz vieler von mir versuchter Variationen nicht auf Schnitte Anwendung finden. Man könnte zwar glauben, dass der Hämoglobin gehalt der Zellen eine Unterscheidung leicht ermöglicht. Leider ist diese Erwartung auch trügerisch; denn, wie Pappenheim sehr richtig hervorhebt, enthalten die jungen Erythroblasten einerseits noch nicht viel Hämoglobin, und andererseits färbt sich ihr Protoplasma auch mit basischen Farbstoffen, und erst wenn die Zellen älter und die Kerne kleiner und pyknotisch werden, nimmt der Hämoglobin gehalt zu. — In unserem Falle, bei anämischen Thieren, musste ja ausserdem von vornherein auf einen noch geringeren Hämoglobin Gehalt, als in der Norm, gerechnet werden.

So blieb nach vielen vergeblichen Bemühungen für in Formol fixirte Schnitte allein die Färbung in der Methylenblau Eosinmischung übrig<sup>45</sup>. Die Schnitte wurden 10 Minuten gefärbt, darauf in absolutem Alkohol solange differenzirt, bis sie einen schwach violetten Ton bekamen; dann sind die Leukocyten Kerne nur noch schwach blau angedeutet, während ein Theil der Erythroblasten Kerne, und zwar meist die sogenannten Radkerne, scharf gefärbt hervortreten.

Die Auszählung der Präparate ergab folgendes Resultat:

In 230 Gesichtsfeldern des anämischen Marks fanden sich 3205, in 230 Gesichtsfeldern des Eisenmarks 11516 Erythroblasten.

Für in Sublimat gehärtete Stücke versuchte ich gleichfalls die Methylenblau-Eosin-Färbung. Ich zählte in je 180 Gesichtsfeldern im anämischen Mark: 609, im Eisen-Mark: 2177 Erythroblasten; am besten aber gelingt die Unterscheidung von Leukocyten und Erythroblasten bei der Färbung mit einer guten Biondi-Mischung und schneller Alkohol-Differenzirung: während die Erythroblasten einen tiefdunkel grünblau gefärbten Kern und gelb bis roth gefärbtes Protoplasma enthalten, färben sich die Leukocyten-Kerne nur schwach grünlich, und ihrem Protoplasma

fehlt die für das Vorhandensein von Hämoglobin charakteristische gelbe bis rothe Färbung.

Man erkennt schon bei schwacher Vergrösserung den grossen Unterschied der gleichzeitig gefärbten und differenzirten Parallelpräparate; die Auszählung von je 90 Gesichtsfeldern ergab im anämischen Mark 199, im Eisenmark 1849 Erythroblasten.

In den Schnitten wurde ausserdem noch nach Mitosen gesucht, die sich fast ausschliesslich in den Vorstufen der rothen Blutkörper finden mussten, weil von einer Leukocytose, die ja von vielen Seiten als Zeichen einer vermehrten Neubildung von Leukocyten-Formen des Knochenmarks aufgefasst wird, nicht die Rede war. Auch hier wurden Parallelpräparate angefertigt und eine gleiche Anzahl Gesichtsfelder ausgezählt (Färbung mit Eisenhämatoxylin-Heidenhain, Saffranin, Biondi-Mischung).

In 110 Gesichtsfeldern des anämischen Marks waren 129, in 110 Gesichtsfeldern des Eisen-Marks 440 Mitosen enthalten. Wegen der principiellen Wichtigkeit des Befundes soll nicht unerwähnt bleiben, dass in den mit Sublimat gehärteten Stücken des Eisenmarks mit Sicherheit, wenn auch ziemlich selten, Bilder constatirt wurden, die auf eine directe Theilung der Erythroblasten hinwiesen: Die zwei Zellen waren durch eine Scheidewand getrennt und ihre Kerne noch mit einander in Verbindung.

Das Resultat der vergleichenden histologischen Untersuchung des Knochenmarks der Eisentiere und der ohne Eisen ernährten Hunde desselben Wurfs ist also dahin zusammen zu fassen, dass unter dem Einfluss anorganischen Eisens die Zahl der kernhaltigen rothen Blutkörper im Knochenmark zunimmt, dass sich ferner in den kleineren Leukocyten-Formen des Eisenmarks eine grössere Zahl von Mitosen finden, und dass endlich auch einige amitotische Theilungen der Erythroblasten beobachtet wurden.

Man hat eine Beeinflussung der Knochenmark-Function durch Eisen schon mehrfach vermutet: v. Noorden<sup>18a</sup> spricht von einer Reizwirkung des anorganischen Eisens auf die blutbildenden Organe, und Hofmann<sup>16</sup> glaubt, dass dem Eisen eine die physiologische Thätigkeit des Knochenmarks stimulirende, die Heranreifung der in diesem producirten Jugendformen zu kernlosen, in die Circulation eintretenden Erythrocyten beschleunigende

Wirkung zukomme. Er konute bei seinen Versuchen zwar auch eine Zunahme von Erythroblasten im Eisenmark constatiren, allerdings mit einer leicht zu Verwechslungen führenden Färbung (Hämatoxylin-Eosin), legt diesem Befunde aber weniger Bedeutung bei, als der Thatsache, dass im Eisenmark mehr „reife“ Erythrocyten vorkommen, als im normalen Knochenmark. Wie schon früher betont, glaube ich nun aber, dass es nicht möglich ist, etwas Sichereres über die „Reife“ eines kernlosen rothen Blutkörperchens auszusagen; ferner benutzte Hofmann erwachsene Kaninchen verschiedenen Alters, bei denen mir eine Vergleichung des Knochenmarks doch nicht so ohne Weiteres erlaubt erscheint, und tödtete die Thiere schon 10 Tage nach dem letzten der zahlreichen kleinen Aderlässe. Hofmann's Versuche sind daher meiner Ansicht nach nicht als einwandsfrei zu bezeichnen, und seine Schlüsse verlieren dadurch natürlich erheblich an Beweiskraft.

Aus den interessanten Untersuchungen von Bettmann<sup>35</sup> geht nun mit Sicherheit hervor, dass das Arsen die Knochenmarks-Function in der Art beeinflusst, dass in Folge einer directen Reizwirkung eine Vermehrung der Zahl der Erythroblasten im Mark zu Stande kommt, und es fragt sich, ob wir dem Eisen die gleiche Wirkungsart zuerkennen dürfen. Dabei ist zunächst zu berücksichtigen, dass das Arsen ein dem Körper fremdes Gift ist, das Kreislaufs-Störungen und Hyperämie, sowie Blutungen an verschiedenen Stellen des Körpers bewirkt und im Blut eine Destructions-Anämie hervorbringt, dass es auch im Knochenmark eine beträchtliche Hyperämie zuerst der Rinde, dann des Innenmarks erzeugt, der die Zunahme der kernhaltigen rothen Blutkörperchen erst folgt. Im Eisen haben wir demgegenüber einen Stoff vor uns, der im Organismus im physiologischer Hinsicht eine grosse Rolle spielt und bei Gaben per os, vorausgesetzt, dass keine Aetzung der Schleimhaut durch das Präparat stattfindet, erst in sehr hohen Dosen giftig wirkt und im Knochenmark niemals Anzeichen einer entzündlichen Reizung erkennen lässt. Es scheint daher, dass die Wirkung dieses Metalles trotz des gleichen Endeffectes eine principiell andere ist, als die des Arsens, und dass in diesem Falle von entzündlicher Reizung nicht gesprochen werden kann. Nehmen wir mit Weigert an<sup>40</sup>, dass

bei ungenügender oder fehlender Nahrung die Lebens-Erscheinungen der Zelle nicht oder nur mangelhaft vor sich gehen, dass der Antrieb oder die Richtung der Zell-Vermehrung aber nicht von der Nahrung selbst ausgeht, sondern von den immanenten, aus dem Keimplasma herrührenden Kräften, so kann man sich den Vorgang bei der Anämie etwa in der Art vorstellen, dass in Folge der Erschöpfung des Organismus an Eisen und mangelnder Eisenzufuhr in der Nahrung Hämoglobin nicht mehr gebildet werden kann, dass neue Erythrocyten nicht mehr entstehen können. Werden diese Hindernisse durch Gabe von anorganischem Eisen weggeschafft, d. h. wird den Zellen die Möglichkeit gegeben, wieder Hämoglobin zu bilden, so dass junge Erythrocyten in die Blutbahn übertreten, so muss als selbstverständliche Folge dieser Neubildung auch eine Neubildung der Vorstufen stattfinden. Als Ausdruck dieser Thätigkeit sehen wir eine gesteigerte Zahl von kernhaltigen rothen Blutkörperchen und von Kerntheilungs-Figuren im Eisenmark.

Während sich nun bei der posthämorrhagischen Anämie und der secundären Anämie anderer Provenienz die Förderung der Blutbildung durch Eisen nach dem Gesagten leicht erklärt aus der Unentbehrlichkeit dieses Metalls, die eine Neubildung von Hämoglobin bei Eisenmangel unmöglich macht, versagt diese Erklärung bei der Chlorose, bei der ja im Körper kein Eisenmangel herrscht. Ob wir bei dieser, ihrem Wesen nach uns ja noch völlig unbekannten Krankheit anzunehmen haben, dass zwar genügend Eisen im Körper vorhanden, aber in irgend welcher Form der Art festgelegt ist, dass es den Bildungsstätten der Erythrocyten nicht zu Gute kommt —, etwa ebenso, wie dem rachitischen Knorpel Kalksalze wohl zur Verfügung stehen, aber nicht verwertet werden —, und dass das medicamentöse Eisen hier genau so wirkt, wie bei absoluter Eisenarmuth, also als Material zur Hämoglobin-Bildung, oder ob wir annehmen wollen, dass es dem Knochenmark der Chlorotischen nicht an Eisen fehlt, dass dieses Eisen aber nicht befähigt ist, die Reizwirkung der medicamentös gegebenen anorganischen Eisensalze auf das Knochenmark auszuüben, — darüber kann ich zur Zeit keine Entscheidung treffen. Mir scheint allerdings, dass Abderhalden<sup>12a</sup> aus seinen schönen Versuchen, in denen er u. A. bei Zugabe von

anorganischem Eisen zu eisenhaltiger, gemischter Nahrung eine Zunahme des Gesammt-Hämoglobins der Thiere constatirte, mit Unrecht den Schluss zieht, das anorganische Eisen komme nicht als Material zur Hämoglobin-Bildung in Betracht, sondern trete nur als Schutzmittel für das in der Nahrung enthaltene Eisen ein, damit dieses den blutbildenden Organen zur Verfügung stehe. Sein Resultat lässt sich viel ungezwungener, wie ich glaube, in dem Sinne deuten, dass das der Nahrung zugefügte Eisen das Material für das neugebildete Hämoglobin lieferte.

#### Zusammenfassung.

Fassen wir zum Schluss das Resultat aller Versuche zusammen, so zeigte sich, dass das anorganische Eisen, bei Katzen wenigstens, zum weitaus grössten Theil, wenn nicht ausschliesslich, normaler Weise auf dem Wego der Blutbahn resorbirt wird, und bei durch Aderlässe anämisch gemachten Hunden eine Steigerung des Gesammt-Hämoglobins bewirkt. Dieselbe ist bedingt durch eine Beeinflussung des Knochenmarks, indem das anorganische Eisen zunächst das Material zur Bildung von neuem Hämoglobin abgibt und dadurch den vorübergehend aufgehobenen Bildungsprocess von Vorstufen der rothen Blutkörper wieder ermöglicht. Das Eisen wirkt daher als formativer Reiz im Virchow'schen Sinne. Die von Kunkel erhärtete Thatsache der Zunahme des Eisengehalts des Organismus durch Gaben von anorganischem Eisen an anämisch gemachte Hunde konnte bestätigt und eine entsprechende Zunahme des Gesammt-Hämoglobins nachgewiesen werden.

#### Zusammenstellung der wichtigsten Versuchsdaten.

Tabelle I. Laufende No. des Versuchs: 4.

Bezeichnung des Hundes	Datum	Gewicht in gr.	Futter	Bemerkungen	Ilb-pCt.	Zahl d. rothen Blutkörper
Schwarz	15. Aug. 1899		Milch	Tag d. Geburt		
	26. Sept. 1899	1350	250		11,02	
	13. Oct. 1899	1520	300			3 992 000
	20. Oct. 1899	1640				
	3. Nov. 1899	2350				
	10. Nov. 1899	1810			17,81	

Fortsetzung von Tabelle I.

Bezeichnung des Hundes	Datum	Gewicht in gr	Futter	Bemerkungen	Hb-pCt.	Zahl d. rothen Blutkörper
Schwarz	20. Nov. 1899	2110	Milch 500	40 ccm Blut entnommen, Heilung glatt,	13,66	3 736 000
	2. Dec. 1899			57 ccm Blut entnommen	13,12	3 960 000
	11. Dec. 1899			53 ccm Blut entnommen	12,48	3 744 000
	14. Dec. 1899	2140				
	19. Dec. 1899	1945				
	6. Jan. 1899	2180			8,66	
	9. Jan. 1899	2450		Sehr blasses Schleimhäute. Ziemlich matt und leicht ermüdbar	(Ohrvene) 6,88 (Carotis)	

## Beschreibung der Durchspülung.

Da die eine Carotis vollkommen oblitterirt, die andere stark verengt ist und wenig Blut aus ihr ausläuft, wird in eine Art. femoralis eine Canüle eingebunden. Die Durchspülung muss ziemlich früh abgebrochen werden. Das Thier ist stark ödematos und hat reichlichen, röthlich gefärbten Ascites. Die Organe sind in Folge dessen nicht ganz blutfrei, zeigen aber deutliche Eigenfarbe; besonders viel Blut findet sich in den Hautgefassen und den Muskeln der Extremitäten.

## Ergebniss der Durchspülung.

## Carotisblut vor der Durchspülung.

Verdünnung	Theilstrich	Hb pCt.
1 : 200	41,215	6,87

I. Durchspülungs-Flüssigkeit: 2362 gr.

Davon werden 10 ccm auf 100 ccm verdünnt:

Hb-Bestimmung: Theilstrich 53,56 = 446,26 mgr im Ltr.

Also in der ursprünglichen Lösung:

446,26 mgr in 100 ccm und

10,541 gr in 2362 gr.

II. Organ-Extract: = 7142 gr.

Davon werden 20 ccm mit 5 ccm Bariumchlorid-Lösung und 5 ccm Natrium-Oxallösung versetzt, centrifugirt u. s. w.

Hb-Bestimmung: Theilstrich 25,5 = 212 mgr Hb im Ltr.

Also in 666,67 ccm der ursprünglichen Lösung:

= 212 mgr Hb

in 7142 gr = 2,271 gr. Hb.

III. Knochen-Extract = 4952 gr. Davon wurden 20 ccm verdünnt auf 30 ccm, wie II. Hb-Bestimmung: Theilstrich 21,0 = 174,5 mgr Hb im Ltr. Also in 666,67 ccm der ursprünglichen Lösung = 174,5 mgr Hb, in 4954 gr = 1,146 gr Hb.

#### Zusammenstellung:

Es fanden sich im Blut 10,541 gr Hb  
in Organen 2,271 gr Hb  
in Knochen 1,146 gr Hb  
in Summa 13,958 gr Hb

Tabelle II. Laufende No. des Versuchs: 4.

Bezeichnung des Hundes	Datum	Gewicht in gr	Futter	Bemerkungen	Hb-pCt.	Zahl d. rothen Blutkörperchen	pCt.-Zunahme des Hb	pCt. Zunahme d. Zahl d. Erythro- cyten
Schwarz- weisse Brust	15. Aug. 1899		Milch	Tag der Geburt				
	26. Sept. 1899	1450	250 ccm		11,82	3 504 000		
	13. Oct. 1899	1500	300 ccm		14,96			
	10. Nov. 1899	1690	300 "		13,595	4 096 000		
	20. Nov. 1899	1870	500 "		13,88	4 136 000		
	2. Dec. 1899		500 "	Am 4. Dec. 45 ccm Blut ent- nommen,				
	11. " 1899		500 "	Heilung per pri- mam, 44 ccm Blut entnommen	11,77	3 840 000		
	14. " 1899	1940						
	16. " 1899		500 "		7,56			
	19. " 1899	2166	500 "	50 ccm Blut ent- nommen	6,93			
	6. Jan. 1900				6,05			
	9. " 1900	1880	500 "	dazu 5 ccm Fe-Oxy- tartari- cum				
				Blässe der Scheimhäute deutlich				
	11. " 1900				6,56			
	12. " 1900	2175			6,93	2 632 000		
	13. " 1900							
	14. " 1900				7,02	2 976 000	1,5	13
	15. " 1900							
	16. " 1900	2228			8,03	3 096 000	16	18
	17. " 1900				8,76		26	
	18. " 1900				9,05	3 088 000	31	18
	19. " 1900				9,27	3 440 000	34	31
	20. " 1900				10,13	3 800 000	46	44
	21. " 1900				10,39	3 848 000	50	46
	22. " 1900	2346		Schleimhäute viel weniger blass, als am 9. Jan.	8,96 (Fem.) Zunahme gegen- über Con- trolthier (Tabelle I) 20 mCt.			

Beschreibung der Durchspülung.

Verblutung aus der A. femoralis, später auch aus der Carotis. Durchspülung gut gelungen, nur in den Venen der Extremitäten stellenweise blutige Flüssigkeit. Starkes Oedem und Ascites.

Ergebniss der Durchspülung.

Carotisblut vor der Durchspülung:

Verdünnung	Theilstrich	Hb pCt.
1 : 200	53,75	8,96

I. Durchspülungs-Flüssigkeit 5910 gr.

Davon werden 10 ccm auf 50 ccm verdünnt:

Hb-Bestimmung: Theilstrich  $61,15 = 509,2$  mgr Hb im Liter.

Also in der ursprünglichen Lösung:

im Liter: 2546,0 mgr Hb

in 4910 gr: 12,501 gr Hb.

II. Organ-Extract: 7349 gr.

Hb-Bestimmung: Theilstrich  $22,6 = 188,1$  mgr Hb im Liter

= 1,382 gr Hb in 7349 gr.

III. Knochen-Extract: 4939 gr.

Davon werden 20 ccm mit 5 ccm Bariumchlorid-Lösung und 5 ccm Natriumoxalat-Lösung verdünnt etc.

Hb-Bestimmung: Theilstrich  $33,0 = 274,61$  mgr Hb im Liter.

Also in 666,67 ccm der ursprünglichen Lösung = 274,61 mgr Hb

in 4939 gr = 2,034 gr Hb

Zusammenstellung:

Es fanden sich im Blut 12,501 gr Hb

in Organen 1,382 gr Hb

in Knochen 2,034 gr Hb

Summa: 15,917 gr Hb

Tabelle III. Laufende No. des Versuchs: 4.

Bezeichnung des Hundes	Datum	Gewicht in gr	Futter	Bemerkungen	Hb-pCt.	Zahl d. rothen Blut- körperchen
Gelb	25. Aug. 1890					
	16. Sept. 1899	1150	Ge- mischt- tes	Tag d. Geburt		
	3. Oct. 1899	1300				
	6. " 1899	1400				
	9. " 1899	1450				
	11. " 1899	1500				
	18. " 1899	1960			13,37	
	31. " 1899	1850				
	3. Nov. 1899	2580				
	10. " 1899	2180			16,54	

Fortsetzung von Tabelle III.

Bezeichnung des Hundes	Datum	Gewicht in gr	Futter	Bemerkungen	Hb-pCt.	Zahl d. rothen Blut- körperchen
	20. Nov. 1899	2600			15,12	4 520 000
	4. Dec. 1899			55 ccm Blut entnommen	13,24	4 400 000
	9. , 1899			Heilung per primam	13,98	3 592 000
	14. , 1899	2520		11. Dec. 85 ccm Blut ent- nommen		
	20. , 1899	2910		64 ccm Blut entnommen	6,5	3 584 000
	31. , 1899	3350		Mässig anäm. aussehend	8,6	
	5. Jan. 1900	3850		(Ohrvene)	8,6	
					(Carotis)	

## Beschreibung der Durchspülung.

Verblutung aus der sehr verengten Carotis und einer Arteria femoralis,  
Oedem und Ascites. Durchspülung tadellos gelungen.

## Ergebniss der Durchspülung.

Carotisblut vor der Durchspülung.

Verdünnung	Theilstrich	Hb pCt.
1 : 200	33,92	8,6

I. Durchspülungs-Flüssigkeit = 8341 gr.

Davon wurden 50 ccm auf 200 ccm verdünnt.

Hb-Bestimmung: Theilstrich 91,95 = 765,6 mgr Hb im Liter.

Also in 250 ccm der ursprünglichen Lösung = 765,6 mgr Hb  
in 8341 gr = 25,543 gr Hb.

II. Organ-Extract = 8736 gr.

Davon werden 20 ccm mit 5 ccm Bariumchlorid-Lösung und 5 ccm  
Natriumoxalat-Lösung verdünnt.

Hb-Bestimmung: Theilstrich 35,25 = 293,475 mgr Hb im Liter.

Also in 666,67 ccm der ursprünglichen Lösung = 294,475 mgr Hb  
in 8736 gr = 3,859 gr Hb.

III. Knochen-Extract = 4652 gr.

Verdünnung wie II.

Hb-Bestimmung: Theilstrich 30,7 = 255,6 mgr Hb im Liter.

Also in 666,67 ccm der ursprünglichen Lösung = 255,6 mgr Hb  
in 4652 gr = 1,784 gr Hb.

## Zusammenstellung.

Es fanden sich

im Blut	25,543 gr Hb
in Organen	3,859 gr Hb
in Knochen	1,784 gr Hb
in Summa	31,186 gr Hb

Der Vollständigkeit halber soll hier das Protocoll eines Thieres des gleichen Wurfes angeführt werden, das an Pneumonie erkrankte und daher nicht zur Hämoglobin-Bestimmung benutzt werden konnte.

Tabelle IV. Laufende No. des Versuchs: 4.

Bezeichnung des Hundes	Datum	Gewicht in gr	Futter	Bemerkungen	Hb-pCt.	Zahl d. rothen Blut- körperchen
Braun	15. Aug. 1899		Milch ccm	Tag d. Geburt		
	26. Sept. 1899	1600	300		12,6	3 936 000
	12. Oct. 1899	1700	300		16,36	
	10. Nov. 1899	1770	300		13,86	3 296 000
	20. „ 1899	2050	500		16,54	4 192 000
	1. Dec. 1899			42 ccm Blut entnommen		
	7. „ 1899	1970		Wunde heilt glatt, frisst schlecht		
	11. „ 1899			60 ccm Blut entnommen	9,53	3 184 000
	14. „ 1889	1760		frisst schlecht		
	16. „ 1889				7,66	
	17. „ 1889	1742				
	20. „ 1889	1570		39 ccm Blut entnommen, darnach sehr matt, † an Pneumonie	7,87 (Ohrvene)	2 432 000

## Beschreibung der Durchspülung (zu Tabelle V S. 480).

Einlauf in das centrale Jugularis-Ende, Auslauf aus dem centralen Carotis-Ende. Nach einer Stunde hört das Herz auf, zu schlagen. Herzmassage, manuelle, künstliche Atmung. Dann gleichzeitiger Einlauf vermittelst Rohrs in die Carotis central und peripherisch unter 1 m Wasserdruck (2 l 0,9 proc. Kochsalzlösung und 1 pCt. oxalsaures Ammon). Ausfluss aus dem rechten Vorhof und dem peripherischen Jugularis-Ende. Gleichzeitig passive Bewegung, Massage der Extremitäten, des Nackens und der Ohren. Fortsetzung der Durchspülung einige Stunden lang mit 0,9 procent. Kochsalzlösung. Geringes Oedem des Pankreas, wenig röthlich gefärbter Ascites,

Tabelle V. Laufende No. des Versuchs: 9.

Bezeichnung des Hundes	Datum	Gewicht in gr	Futter	Bemerkungen	Hb-pCt.	Zahl d. rothen Blutkörperchen	pU1-Zunahme des Hb	pU1-Zunahme d. Zahl d. Erythro- cyten
Weiss	30. Mai 1900	7320	Milch	Soll 7 Wochen alt sein, wohl älter				
	1. Juni 1900	7140		1. Blutentnahme (Femoralis) 140 ccm (dauernd in Thontopf)	10,17			
	2. „ 1900	750 ccm						
	3. „ 1900	750 „						
	5. „ 1900	750 „		Wunde heilt per primam	10,99			
	7. „ 1900	750 „			11,62			
	8. „ 1900	7000	750 „	2. Blutentnahme (Femoralis) 120 ccm	11,93			
	9. „ 1900	750 „						
				Wunde heilt per primam	8,54			
	12. „ 1900	750 „						
	14. „ 1900	6950	750 „	3. Blutentnahme (Femoralis) 145 ccm	9,85			
	16. „ 1900	750 „			9,5			
	16. „ 1900	750 „		Wunde heilt per primam	7,76			
	21. „ 1900	7070	750 „	4. Blutentnahme (Femoralis) 135 ccm	8,21			
	22. „ 1900	750 „						
	23. „ 1900	750 „			6,64			
	24. „ 1900	7190	750 „	Wunde heilt per primam	6,46			
	25. „ 1900	750 „						
	26. „ 1900	750 „			5,8 <sup>1)</sup>	2872000 <sup>1)</sup>		
	27. „ 1900	750 „			5,9	3 308 000	1	15
	28. „ 1900	750 „			6,1	3 236 000	5	13
	29. „ 1900	750 „			5,49			
	2. Juli 1900			frisst schlecht	5,65	3 900 000		
	3. „ 1900							
	5. „ 1900	6050	750 ccm	Schlundsonden- Fütterung	6,25	4 036 000	8	41
	6. „ 1900	5950	750 „		7,20	4 304 000	24	50
	7. „ 1900	5720	750 „					
	11. „ 1900	5447	750 „	Sehr anämisch, Schleimhäute fast weiss	7,14	5 100 000	23	78
				(Carotis)				

<sup>1)</sup> An diesem Tage erhielt das andere Thier (Tabelle VI) zum ersten Male Eisen zur Milch.

nur an den Beinen einige wenige, mit röthlicher Flüssigkeit gefärbte Venen bemerkbar. Sonst ist der Körper völlig blutfrei. Die Spülflüssigkeiten werden, mit Aether versetzt, auf Eis im Keller über Nacht aufbewahrt. Der Darm enthält eine geringe Menge gallig gefärbter Flüssigkeit. Während des Versuchs werden 50 gr Harn und Koth entleert.

#### Ergebniss der Durchspülung.

Carotisblut vor der Durchspülung.

Verdünnung	Theilstrich	Hb pCt.
1 : 200	46,5	7,14

I. Durchspülungs-Flüssigkeit = 20596 gr.

Davon 30 ccm auf 100 ccm verdünnt.

Hb-Bestimmung: Theilstrich 48,8 = 336,5 mgr Hb im Liter.

Also in 300 ccm der ursprünglichen Lösung = 336,5 mgr Hb  
in 20596 gr = 22,324 gr Hb.

II. Organ-Extract = 9871 gr.

Davon 50 ccm mit 1 ccm Bariumchlorid-Lösung und 1 ccm Natriumoxalat-Lösung verdünnt.

Hb-Bestimmung: Theilstrich 31,3 = 240,4 mgr Hb im Liter.

Also in 1000 ccm der ursprünglichen Lösung = 250,02 mgr Hb  
in 9871 gr = 2,468 gr Hb.

III. Knochenextract = 10743 gr.

Davon 10 ccm mit 1 ccm Bariumchlorid-Lösung und 1 ccm Natriumoxalat-Lösung verdünnt.

Hb-Bestimmung: Theilstrich 31,0 = 238 mgr Hb im Liter.

Also in 1000 ccm der ursprünglichen Lösung = 285,6 mgr Hb  
in 10743 gr = 3,068 gr Hb.

#### Zusammenstellung:

Es fanden sich im Blut 22,324 gr Hb

in Organen 2,468 gr Hb

in Knochen 3,068 gr Hb

Summa 27,860 gr Hb.

Tabelle VI. (Laufende No. des Versuchs: 9.

Berechnung des Hundes	Datum	Gewicht in gr	Futter	Bemerkungen	Hb-pCt.	Zahl d. rothen Blutkörperchen	pCt.-Zunahme des Hb	pCt.-Zunahme d. Zahl d. Erythro- cyten
Schwarz- weiss	30. Mai 1900	5900	Milch	Soll 7 Wochen alt sein, wohl älter				
	1. Juni 1900	5690	750 ccm	1. Blutentnahme (Femoralis) 110 ccm				
	2. „ 1900		750 „		9,71			

Fortsetzung von Tabelle IV.

Beschriftung des Hundes	Datum	Gewicht in gr	Futter	Bemerkungen	Hb pCt.	Zahl d. rothen Blutkörperchen	pCt.-Zunahme des Hb	pCt.-Zunahme d. Zahl d. Erythro- cyten
Schwarz- weiss	3. Juni 1900	750	"		9,93			
	5. " 1900	750	"	Wunde heilt per primam	11,9			
	7. " 1900	5740	750		11,36			
	8. " 1900	6000	750	"	2. Blutentnahme (Femoralis) 110 ccm			
	9. " 1900		750	"	Wunde heilt glatt	9,62		
	12. " 1900		750	"	3. Blutentnahme (Femoralis) 134 ccm	8,74		
	14. " 1900	5720	750	"	4. Blutentnahme (Femoralis) 105 ccm	9,35		
	16. " 1900		weniger	Etwas matt vor- übergehend	6,96			
	21. " 1900	5500	"		5,92			
	22. " 1900			Schlundsonden- Fütterung, sehr matt	5,945			
	23. " 1900		750 ccm	dazu 5ccm alkal. Fe oxytar- tar. = 0,09 gr = 0,02 Fe	reagirt wenig, kann kaum auf- stehen	5,79	2 876 000	
	24. " 1900	5090						
	25. " 1900	5050	"		6,095	3 052 000	5	6
	26. " 1900	5000	"		6,77	3 808 000	17	32
	27. " 1900		"	Erholt sich zu- sgehends	6,85	3 752 000	18	30
	28. " 1900		10ccm = 0,04 Fe pro die	Frisst wieder selbst, am 28. Juni früh flieg. Athmung, Dyspnoe, Temp. in ano 37,03, hinten scharfes Bronchialathm., kein Rassel, Diag.: sicher beg. Pneumonie: Athemgeräusch scharf, Athmung freier, frisst selbst	5,9	2 932 000		
	29. " 1900		"					
	30. " 1900		"	Sehr munter, läuft herum	6,71	4 632 000		
	2. Juli 1900		"		6,88	4 096 000	19	42
	5. " 1900	5250	"		7,25	4 932 000	25	71

Fortsetzung von Tabelle IV.

Bezeichnung des Hundes	Datum	Gewicht in gr	Futter	Bemerkungen	Hb pCt.	Zahl d. rothen Blutkörperchen	pCt.-Zunahme des Hb	pCt.-Zunahme d. Zahl d. Erythro- cyten
Schwarz- weiss	7. Juli 1900	5490	"		7,68	33		
	9. "	1900	"		8,36	44		
	17. "	1900	6100	"	10,24	4 132 000	77	43
	20. "	1900		"	9,98	7 680 000	72	67
	23. "	1900			11,475			
	26. "	1900	6183	Normales Aus- sehen, ohne Kotb	10,12	7 636 000	75	66
				Schleimhäute röhlich gefärbt	(Carotis)	(Carotis)		

Operation und Durchspülung genau wie bei dem Hunde des gleichen Wurfs (Tabelle V).

#### Ergebniss der Durchspülung.

##### Im Carotisblut vor der Durchspülung

Verdünnung	Theilstrich	Hb pCt.
1 : 300	43,9	10,12

I. Durchspülungs-Flüssigkeit = 17 232 gr.

Davon a) 10 ccm auf 100 ccm verdünnt, b) 15 ccm auf 100 ccm verdünnt. Hb-Bestimmung: Theilstrich a) 25,6, b) 40,0. In 1000 ccm a) sind 196,8 mgr Hb, in 1000 ccm b) sind 307 mgr Hb.

Also in 1000 ccm der ursprünglichen Lösung

nach a) 1968,0 mgr Hb }  
" b) 2046,67 " " } im Mittel 2007,3

in 17 232 gr = 34,590 gr Hb.

II. Organ-Extract = 8920 gr.

Davon 10 ccm mit 1 ccm Bariumchlorid-Lösung und 1 ccm Natriumoxalat-Lösung verdünnt.

Hb-Bestimmung: Theilstrich 38,4 = 295 mgr Hb im Liter.

In 1000 ccm der ursprünglichen Lösung also = 354 mgr Hb

in 8920 gr = 3,159 gr Hb.

III. Knochen-Extract = 6680 gr.

Davon 5 ccm mit 5 ccm Bariumchlorid-Lösung und 5 ccm Natriumoxalat-Lösung verdünnt.

Hb-Bestimmung: Theilstrich 24,3 = 186,4 mgr im Liter.

In 1000 ccm der ursprünglichen Lösung also = 559,2 mgr Hb,

in 6680 gr = 3,739 gr Hb.

#### Zusammenstellung:

Es fanden sich im Blut 34,590 gr Hb

in Organen 3,159 gr Hb

in Knochen 3,739 gr Hb

in Summa 41,488 gr Hb.

Tabelle VII. Laufende No. des Versuchs: 1

Bedeckung des Hundes	Datum	Gewicht	Tägliche Nahrung	Hb-pCt.	Zahl der rothen Blutkörperchen	Bemerkungen	Eisenbestimm. im Aderlassblut auf 100 gr Blut Eisen in gr	Blutdeckglas- Präparate
Weiss	1. Jan. 1899							
	24. „ 1899	2000	½ Ltr. Milch			Tag d. Geburt In Holzkiste auf Stroh		
	28. Febr. 1899	2600						
	25. März 1899	3000						
	4. April 1899	3400	½ Ltr. Milch					
	24. „ 1899	4000				In Thontopf		
	1. Mai 1899	3700	1 Ltr. Milch		3 632 000			Leukocytose keine Ery- throblasten
	15. „ 1899	4000			2 320 000			keine Ery- throblasten
	27. „ 1899	3900	900 ccm Milch	9,575	3 248 000			
	5. Juni 1899	4300						
	11. „ 1899	4500	„	12,8	4 048 000			Leicht anämischer Blutbefund
	14. „ 1899	4500	„	10,87 nach Ader- lass		1. Aderlass: 82 ccm	0,0439	
	19. „ 1899	4900	„	12,203		Heilung per primam		
	20. „ 1899	5000	„	10,09 nach Ader- lass	2 764 000	2. Aderlass: 85 ccm	0,0323	Hochgrad. Anämie, Poikilocy- ten u. s. w.
	21. „ 1899		„	12,24	3 560 000	Heilung per secundam		keine Ery- throblasten
	28. „ 1899		„	10,37	3 416 000			Blutbefund unverändert
	4. Juli 1899	4800	„	10,605		Wunde geh.		
	8. „ 1899	5000	„	10,13	3 568 000			
	13. „ 1899		10 ccm Fe oxytart. = 0,0513 gr Fe					
	14. „ 1899		„	(13,5)		Hund lebhaft.		nur Leuko- cytose, reichlich Lymphocyt. keine Ery- throblasten
	15. „ 1899		„	10,634		„		„
	16. „ 1899		„	12,24		„		„
	17. „ 1899		„	12,7		„		„
	18. „ 1899		„	13,17		Hund normal		„

Tabelle VIII. Laufende No. des Versuchs: 8.

Bezeichnung des Hundes	Datum	Gewicht	Nahrung	Zahl d. rothen Blutkörperchen	Hb p.Ct.	Bemerkungen
Braun- weisser Kragen	30. Mai 1900	3960	Milch			5 Wochen bei der Mutter ohne Beifutter in Glaskäfig Fe-frei
	3. Juni 1900	4550	500 ccm			I. Blut-Entnahme (Femoralis) 100 ccm
	6. " 1900	4400	500 "	10,25		
	7. " 1900	4350	500 "	10,1		Wunde heilt per primam
	8. " 1900		500 "	9,62		II. Blut-Entnahme (Femoralis) 90 ccm
	9. " 1900	4050	500 "	9,57		
	12. " 1900		500 "	6,38		
	16. " 1900		500 "	8,63		
	23. " 1900	4570	500 "			
	1. Juli 1900	5000	500 "		8,055	
	3. " 1900		500 "			III. Blut-Entnahme (Femoralis) 120 ccm
	5. " 1900		500 "			Alle Wunden per primam geheilt
	7. " 1900		500 "	5,90		
	17. " 1900	5450	500 "	5,52		
	20. " 1900		500 "	5,44		
	26. " 1900		500 "	7,04		
	30. " 1900	4700	500 "	4 748 000	5,78	Präparation der V. nutritia tibiae. Später durch Chloroform-Injection ins Herz getötet u. d. Knochenmark von Femur und Tibia zur Untersuchung entnommen.

Tabelle IX. Laufende No. des Versuchs: 8.

Bezeichnung des Hundes	Datum	Gewicht	Nahrung	Zahl d. rothen Blutkörperchen	Hb p.Ct.	Bemerkungen
Braun	30. Mai 1900	3790	Milch			5 Wochen bei der Mutter ohne Beifutter in Glaskäfig, Fe-frei
	3. Juni 1900	4270	500 ccm			I. Blut-Entnahme 100 ccm (Femoralis)
	6. " 1900	4300	500 "	10,22		
	7. Juni 1900	4400	500 "	9,22		

## Fortsetzung von Tabelle IX.

Bezeichnung des Hundes	Datum	Gewicht	Nahrung	Zahl d. rothen Blutkörperchen	Hb. pCt.	Bemerkungen
Braun	8. Juni 1900	500	"		8,33	Wunde heilt per primam
	9. " 1900	4150	500 "		10,94	H. Blut-Entnahme (Femoralis) 90 ccm
	12. " 1900		500 "		6,28	
	16. " 1900		500 "		7,58	
	23. " 1900	4600	500 "			
	1. Juli 1900	4700	500 "		6,675	
	7. " 1900		500 "		6,91	
	10. " 1900		500 "			
	17. " 1900	3600	500 "		5,63	
	17. " 1900		0,02 gr Fe als Fe oxytar- tar. = 5 ccm pro die			
	20. " 1900		0,04 gr Fe pro die		5,78	
	26. " 1900		"		6,52	
	31. " 1900	4820	"			
	1. Aug. 1900		"		8,66	
	3. " 1900	5650	"	6 056 000	9,47	
						Wunde völlig geheilt Blut-Entnahme aus d. Knochenmarkvene; später durch Chloroform-Injection ins Herz getötet u. d. Knochenmark von Femur u. Tibia conservirt

Tabelle X. Laufende No. des Versuchs: 3.

Bezeichnung des Hundes	Datum	Gewicht in gr	Nahrung	Bemerkungen	Hb pCt.	Zahl d. Erythro- cyten
Schwarz	10. März 1899		Milch			
	10. Mai 1899	1850	400 ccm			
	15. " 1899	1950				
	17. " 1899		700 ccm			
	20. " 1899	2000	700 "			
	27. " 1899	2200	800 "			
				Tag der Geburt		3 192 000

Fortsetzung von Tabelle X.

Bezeichnung des Hundes	Datum	Gewicht in gr	Nahrung	Bemerkungen	Hb-pCt.	Zahl d. Erythro- cyten
Schwarz	4. Juni 1869	2600	800	"		
	11. " 1899	2900	800	"		
	19. " 1899	3100	800	"		
	26. " 1899	3400	800	"		
	8. Juli 1899	3600	800	"		
	17. " 1899	3600	800	"		
	18. " 1899		800	"		
	20. " 1899			92 ccm Blut aus Carotis dextra	10,875	
	22. " 1899		800	45 ccm Blut aus Carotis sinistra	9,68	
	24. " 1899		800	Thier hustet, Wunde eitrig, geöffnet. Jodo- form-Verband	5,71	
	25. " 1899	3300	800	Starker Husten, sonst wohler. 45 ccm Blut aus Carotis sin.	5,93	
	26. " 1899		800		6,36	
	29. " 1899	3200	800	Husten seltener, Wunde heilt per secun- dam	3,45	
	5. Aug. 1899	3300	750	"	4,31	
	12. " 1899	3400	750	"		
	19. " 1899	3500	750	"		
	26. " 1899	3600	750	"		
	2. Sept. 1899	3600	750	Husten hat aufgehört. Befinden normal		
				Wunde fast ohne Narbe geheilt		
	8. " 1899		750		4,59	2 936 000
			1000	"		
	9. " 1899	3600	1000	Vor Fütterung Blut- präpar.	4,46	3 032 000
	12. " 1899					
	13. " 1899		1000			
	14. " 1899		1000			
	15. " 1899		800			
	16. " 1899	3100	800	Thier ist matt		
				Sehr matt, säuft schlecht. Letzte Fütte- lung 10 Uhr 30 Min., Section: 4 Uhr 30 Min. Chloroform ins Herz, Noch 3 Athemzüge	4,69	2 984 000

Tabelle XI. Laufende No. des Versuchs: 3.

Bemerkung des Hundes	Datum	Gewicht in gr	Nahrung	Bemerkungen	Hb-pCt.	Zahl der Erythrocyten	pCt.-Zunahme des Hb	pCt.-Zunahme d. Zahl d. Erythrocyt.
Gelb	10. März 1899		Milch	Tag der Geburt				
	10. Mai 1899	1950	400 ccm			3 864 000		
	15. " 1899	2100	400 "					
	17. " 1899		700 "					
	20. " 1899	2100	700 "					
	27. " 1899	2400	800 "					
	4. Juni 1899	2800	800 "					
	11. " 1899	2800	800 "		11,86			
	19. " 1899	2900	800 "					
	26. " 1899	3200	800 "					
	8. Juli 1899	3500	800 "					
	17. " 1899	3500	800 "					
	18. " 1899		800 "	92 ccm Blut aus Carotis dextra		8,65		
	29. " 1899		800 "					
	20. " 1899		800 "	45 ccm Blut aus Carotis sinistra		7,22		
	22. " 1899		800 "	Thier hustet anfalls- weise, Wunde eitrig, ge- öffnet, Jodoform		5,73		
	24. " 1899		800 "			5,99		
	25. " 1899	3300	800 "	Starker Husten, Thier matt				
				50 ccm Blut aus Carotis sinistra				
	26. " 1899		800 "			3,3		
	29. " 1899	3400	800 "	Befinden besser Wunde heilt per secun- dam		4,08		
	5. Aug. 1899	3200	750 "					
	12. " 1899	3200	750 "					
	19. " 1899	3250	750 "					
	26. " 1899	3300	750 "	Befinden normal, Wunde glatt geheilt				
	2. Sept. 1899	3300	750 "					
	8. " 1899	3400	750 "					
	9. " 1899	3400	pro die 5 ccm alkal. Fe oxy- tart. 1000 ccm Milch		4,47	2 896 000		
	12. " 1899	3400	"	Vor Fütterung Blutpräp.	6,74	4 056 000	51	40
	13. " 1899	3400	"		7,76	4 184 000	74	44
	14. " 1899	3400	"					

Fortsetzung von Tabelle XI.

Bedeckung des Hundes	Datum	Gewicht in gr	Nahrung	Bemerkungen	Hb.-pCt.	Zahl der Erythrocyten	pCt.-Zunahme des Hb	pCt.-Zunahme d. Zahl d. Erythroc.
Gelb	15. Sept. 1899	3400	ccm Milch	Vor Fütterung Blutpräp. (Letzte 15. Sept. 6 Uhr	8,81	4 128 000	97,5	43
	16. " 1899	3500	= 0,0167 gr Fe pro kg	30 Min.) Letzte Nah- rung: 10 Uhr 30 Min. die = 0,05 gr pro kg	8,67	4 032 000	94	39

Tabelle XII.

Aus Tabelle	Bezeichnung des Keils	Mittelwerth aus je 10 Ablesungen	Summe der Quadrat der Ab- weichungen	Mittlerer Fehler	Wahrschein- licher Fehler
I Schwarzer Hund	Heidelberger Keil	54,5	36,00	0,20	0,135
		42,1	65,30	0,27	0,18
III Gelber Hund		25,5	92,00	1,01	0,68
		21,0	22,00	0,16	0,105
		90,9	47,70	0,23	0,155
		74,4	62,40	0,26	0,18
V Weisser Hund	Keil von Herrn Geb.-Rath H. Munk	36,7	52,10	0,24	0,16
		27,2	37,60	0,20	0,13
VI Schwarz-weisser Hund		30,7	67,70	0,27	0,185
		43,8	35,60	0,20	0,13
		31,3	26,60	0,17	0,11
		31,0	39,50	0,19	0,125
		25,6	19,90	0,15	0,10
		40,0	29,50	0,18	0,12
		38,4	72,00	0,28	0,19
		23,8	45,60	0,225	0,15

## Literatur.

1. Gottlieb: Ueber die Ausscheidungs-Verhältnisse des Eisens. Zeitschr. f. physiol. Chemie XV. 1891.
2. Jacoby: Ueber die Eisen-Ausscheidung aus dem Thierkörper. Archiv f. experim. Pathol. XXVIII.
3. Kunkel: Zur Frage der Eisen-Resorption. Pflüger's Archiv L. 1891.
4. Woltering: Ueber die Resorbirbarkeit der Eisensalze. Zeitschr. f. physiol. Chemie XXI. 1895/96.

5. Cloëtta: Ueber die Resorption des Eisens im Darm. Archiv f. experim. Pathol. XXXVIII. 1897.
6. Macallum: On the absorption of iron in the animal body. Journ. of Physiol. XVI. 1894.
7. Hall: Ueber die Resorption des Carniferrins. Arch. f. Anat. und Physiol. Abtheil. 1894. — Derselbe: Ueber das Verhalten des Eisens im thierischen Organismus. Arch. f. Anat. und Physiol., Physiolog. Abtheil. 1896.
8. Hochhaus und Quinke: Ueber Eisen-Resorption und Ausscheidung im Darmcanal. Archiv f. experim. Pathol. XXXVII. 1896.
9. Cloëtta: Kann das medicamentöse Eisen nur im Duodenum resorbirt werden? Archiv f. experim. Pathol. XXXXIV. 1900.
10. A. Hofmann: Ueber Eisen-Resorption und Ausscheidung im menschlichen und thierischen Organismus. Dies. Arch. Bd. 151.
11. Honigmann: Beiträge zur Kenntniss der Aufsaugungs- und Ausscheidungs-Vorgänge im Darme. Arch. f. Verdauungskrankh. II.
12. Abderhalden: Die Resorption des Eisens, sein Verhalten im Organismus und seine Ausscheidung. Zeitschr. f. Biol. XXXIX, 1900. S. 113.
- 12a. Derselbe: Assimilation des Eisens. Ebenda S. 193.
- 12b. Derselbe: Die Beziehungen des Eisens z. Blutbildung. Ebenda S. 483.
13. Eger: Ueber die Regeneration des Blutes und seiner Componenten nach Blutverlusten und die Einwirkung des Eisens auf diese Processe. Zeitschr. f. klin. Med. XXXII. 1897.
14. Swirski: Ueber die Resorption und Ausscheidung des Eisens im Darmcanal des Meerschweinchens. Pflüger's Arch. LXXIV. 1899.
15. Gaule: Ueber den Modus der Resorption des Eisens und das Schicksal einiger Eisenverbindungen im Darmcanal. Deutsche med. Wochenschrift 1896. S. 289.
- 15a. Derselbe: Der Nachweis des resorbirten Eisens in der Lymphe des Ductus thoracicus. Deutsche med. Wochenschrift 1896. S. 373.
16. A. Hofmann: Die Rolle des Eisens bei der Blutbildung. Dieses Arch. 1900.
17. v. Hösslin: Ueber Ernährungs-Störungen in Folge Eisenmangels in der Nahrung. Zeitschr. f. Biol. XVIII. 1882. — Derselbe: Ueber den Einfluss ungenügender Ernährung auf die Beschaffenheit des Blutes. Münch. med. Wochenschrift 1890.
18. Kunkel: Blutbildung aus anorganischem Eisen. Pflüger's Archiv LXI. 1895.
- 18a. v. Noorden: „Die Bleichsucht“ in Nothnagel's spec. Path. und Ther. Wien 1897. S. 151 ff.
19. Suter und Jaquet: „Höhenklima und Blutbildung“ in Miescher's Arbeiten (C. F. W. Vogel, Leipzig, 1897).
20. Wolf: Ueber den Einfluss von Kupfer- und Zink-Salzen auf die Hämoglobin-Bildung. Dissert. Marburg 1898 und Zeitschrift f. physiol. Chemie XXVI.

21. A. Neumann: Methode der Zerstörung der organischen Substanz. Archiv f. Anat. und Physiol., Physiol. Abtheil. 1897. S. 552.
22. Röhmann: Methode der Eisenbestimmung. Zeitschrift f. analytische Chemie XXXVIII. S. 433.
23. Becquerel und Rodier: Untersuchungen über die Zusammensetzung des Blutes im gesunden und kranken Zustande. Erlangen 1845.
24. Biernatzki: Untersuchungen über die chem. Blutbeschaffenheit bei pathologischen, insbesondere anämischen Zuständen. Zeitschr. f. klin. Med. XXIV. 1894.
25. A. Jolles: Ueber die Bedeutung der Eisen-Bestimmung im Blute. Wien. klin. Rundschau 1899.
26. Talqvist: Ueber experimentelle Blutgift-Anämien. Berlin 1900 (Hirschwald).
- 26a. Quincke: Ueber Eisen-Therapie. Volkmann's klin. Vorträge 1895.
27. Schmaltz: Bestimmung des specifischen Gewichts des Blutes. Arch. f. klin. Med. XXXXVII. 1890.
28. Stintzing und Gumprecht: Wassergehalt und Trockensubstanz des Blutes. Archiv f. klin. Med. LIII. 1894.
29. J. Cohnstein u. Zuntz: Untersuchungen über den Flüssigkeits-Austausch zwischen Blut und Geweben unter verschiedenen physiologischen und patholog. Bedingungen. Pflüger's Archiv LXII, S. 303. 1888.
30. Hammerschlag: Ueber das Verhalten des specifischen Gewichts des Blutes in Krankheiten. Centralbl. f. innere Med. 1891.
31. Dieballa: Ueber den Einfluss des Hämoglobin-Gehalts und der Zahl der rothen Blutkörperchen auf das specifische Gewicht des Blutes bei Anämischen. Archiv f. klin. Med. LVII. 1896.
32. Heidenhain: Ueber Lymphbildung. Pflüger's Archiv XXXIX S. 209.
33. E. Neumann: Ueber die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung. Centralbl. f. med. Wissenschaft. 1868 und Archiv für Heilkunde 1869. — Derselbe: Ueber pathologische Veränderungen des Knochenmarks. Centralblatt f. med. Wissenschaft 1869. — Derselbe: Blut-Regeneration und Blutbildung. Zeitschr. f. klin. Med. 1881. — Derselbe: Die Entwicklung rother Blutkörperchen im neugebildeten Knochenmark. Dieses Archiv CXIX. 1890.
34. A. Pappenheim: Die Bildung der rothen Blutscheiben. Dissert. Berlin. 1895. — Derselbe und O. Israel: Ueber die Erkrankung der Säugethier-Erythroblasten. Dieses Archiv CXXXXV. 1896. — Derselbe: Abstammung und Entstehung der rothen Blutzelle. Dieses Archiv Bd. CLI. 1898. — Derselbe: Vergleichende Untersuchungen über die elementare Zusammensetzung des rothen Knochenmarks einiger Säugethiere. Dies. Arch. Bd. CLVII. 1899.
35. S. Bettmann: Ueber den Einfluss des Arseniks auf das Blut und das Knochenmark des Kaninchens, I. Hab. Schrift. Heidelberg 1897. — Derselbe: Ueber den Einfluss des Arseniks auf das Blut und das Knochenmark des Kaninchens. II. Ziegler's Beiträge XXIII.

36. Bizzozero und Salvioli: Die Milz als Bildungsstätte rother Blutkörperchen. Centralbl. f. med. Wissensch. 1879. — Dieselben: Experimentelle Untersuchungen über lienale Hämatopoiesis. Centralblatt f. med. Wissensch. 1881. — Derselbe und Torre: Ueber die Bildung der rothen Blutkörperchen. Dies. Arch. Bd. XCV. 1884.
37. Loewit: Ueber die Bildung weisser und rother Blutkörperchen. Wiener Sitzungsber. LXXXVIII. 1883. — Derselbe: Neubildung und Zerfall weisser Blutkörperchen. Wiener Sitzungsber. XCII. 1885.
38. Denys: La structure de la moelle et la genèse du sang chez les oiseaux. La Cellule IV.
39. Ascoli: Ueber das Vorkommen kernhaltiger Erythrocyten im normalen Blut. Archiv für mikroskop. Anat. LV.
40. C. Weigert: Neue Fragestellungen in der pathologischen Anatomie. Verhandl. deutscher Naturforscher und Aerzte 1896.
41. E. Pflüger: Ueber das specifische Gewicht und den Hämoglobingehalt des Blutes. Pflüger's Archiv Bd. I, S. 69 und 75.

## XXIII.

### **Ueber die gonorrhöischen Allgemein-Infectionen.**

(Aus der Medicinischen Klinik der Universität Zürich. Director: Prof. Dr. H. Eichhorst.)

Von

Dr. A. Prochaska, Secundar-Arzt.

Nachdem schon lange vorher das Auftreten von Endocarditis im Verlaufe einer Gonorrhoe bekannt war und von den verschiedensten Autoren trotz vielfachen Widerspruches in directen Zusammenhang mit dieser Affection gebracht worden, gelang es erst 1893 v. Leyden<sup>1</sup>, in den Schnitten der endocarditischen Auflagerungen Mikroorganismen zu finden, die in ihrem morphologischen und tinctoriellen Verhalten vollständig dem Gonokoccus glichen. Die Versuche, diesen Mikroorganismus aus dem Blute oder den Auflagerungen der Herzklappen zu züchten, misslangen aber.