

4. Voit: Zeitschrift für Biologie 1869, Bd. 5.
5. Subbotin: Ebenda 1870, Bd. 6.
6. a) Bauer: Zeitschrift für Biologie 1871, Bd. 7.
b) Derselbe: Ebenda Bd. 14.
7. Leo: Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. 9.
8. Polimanti: Pflüger's Archiv, Bd. 70.
9. Lebedeff: Ebenda, Bd. 31.
10. Athanasiu: Ebenda, Bd. 74.
11. Taylor: Citirt nach Centralblatt für Physiologie, Bd. 13.
12. Rosenfeld: Verhandlungen des Congresses für innere Medicin.
1897.
13. Derselbe: Ebenda, 1901.
14. Perls: Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften, 1873.
15. Hösslin: Archiv für klinische Medicin, Bd. 33.
16. Stark: Ebenda, Bd. 35.
17. Böttcher: Dieses Archiv, Bd. 13.
18. Weber: Ebenda, Bd. 12.
19. Böttcher: a. a. O.
20. Hösslin: a. a. O.
21. Weyl und Apt: Dieses Archiv, Bd. 95.
22. Krehl: Archiv für klinische Medicin, Bd. 51.
23. Rosenfeld: Centralblatt für innere Medicin, 1901, No. 6.
24. Lindemann: Zeitschrift für Biologie, Bd. 38.
25. Kaiserling und Orgler: Dieses Archiv, dieses Heft.
26. Krehl: a. a. O.
27. Fr. Müller: a. a. O.
28. Jacobi: Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. 30.
29. Virchow: Dieses Archiv, Bd. 1.

XVII.

Ueber den Eisengehalt verkalkter Gewebe unter normalen und pathologischen Bedingungen.

Von

Dr. med. Edgar Gierke,

Assistenten am pathologisch-anatomischen Institute zu Heidelberg.

(Hierzu Taf. IX.)

Die wichtige Rolle, die das Eisen im thierischen Organismus spielt, hat ihm stets das Interesse aller wissenschaftlichen Zweige

Fig. 1

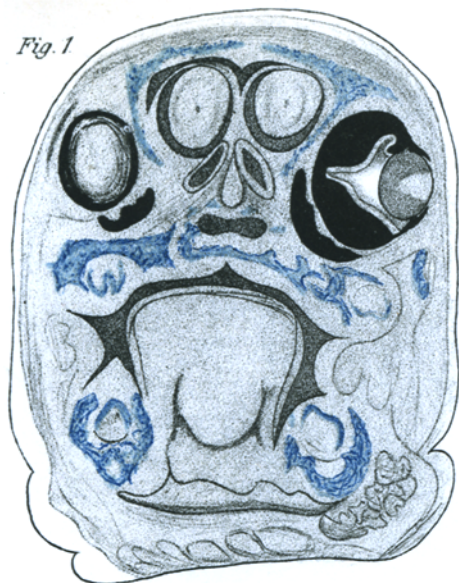


Fig. 2

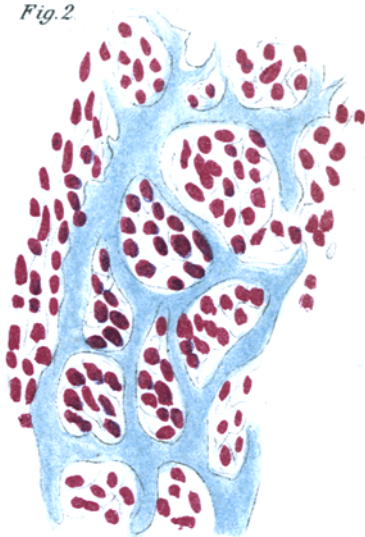


Fig. 3.

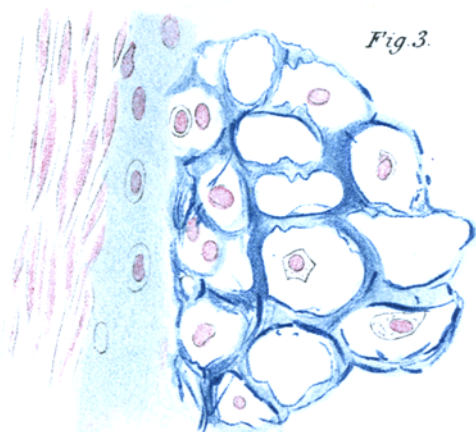


Fig. 4

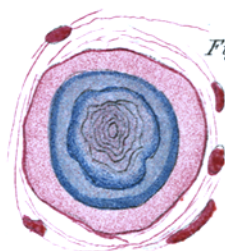


Fig. 5.



Fig. 7

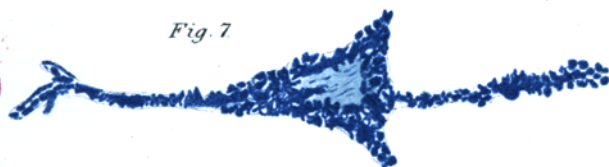


Fig. 8.

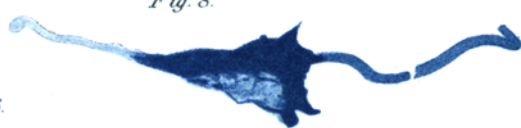
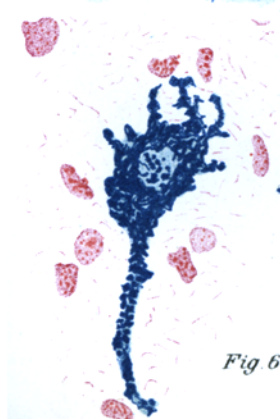


Fig. 6.



der Medicin gesichert. Physiologen, Anatomen und Kliniker suchten mit allen zu Gebote stehenden Methoden das Eisen auf seinem Werdegange zu dem lebenswichtigen Hämoglobin im thierischen und menschlichen Körper zu verfolgen. Dem Bluteisen gegenüber spielte der Eisengehalt anderer Organe und Gewebe eine so geringe Rolle, dass man sich berechtigt glaubte, in jedem Eisenbefund einen Zusammenhang mit dem Blute zu erblicken; sei es, dass es sich um Eisenverbindungen handelt, die der Körper aufgenommen und zwecks späterer Verwerthung zur Hämoglobin-Bildung vorläufig in gewissen Geweben deponirt hat, sei es, dass wir es mit Umwandlungs-Producten verbrauchten Blutes und zur Abscheidung bestimmten Eisen-Verbindungen zu thun haben. Eine sichere Trennung beider Arten ist mit den bisherigen chemischen Methoden und bei der mangelhaften Kenntniss organischer Eisen-Verbindungen meist nicht möglich. Manchmal mag aus den begleitenden Umständen eine Entscheidung möglich sein. Sehen wir z. B. bei histologischer Untersuchung an der Stelle früherer Blutungen oder in der Umgebung von Blutheerden eisenhaltige Pigmente abgelagert, so liegt der Schluss nahe, dass es sich um zerstörten Blutfarbstoff handelt. Schwieriger gestaltet sich die Entscheidung, wenn keine Reste oder Anzeichen einer Blutung vorhanden sind. Nur in den Fällen, wo wir dann wie z. B. bei der Eisen-Ablagerung in der Milz nach experimenteller Eisenfütterung Schritt für Schritt das resorbierte Eisen verfolgen können, lässt sich mit einiger Sicherheit auf Fütterungseisen schliessen. Denn das morphologische und mikrochemische Verhalten ist das gleiche, ob wir es nun zu thun haben mit eisenbeladenen Leukocyten in der Umgebung von Hämorrhagien oder in der Nähe von eisernen Fremdkörpern oder schliesslich mit Zellen, die das vom Darmtraktus aus resorbierte Eisen transportiren. Bei der weiteren Verarbeitung, die der Körper den normaler Weise aufgenommenen Eisenverbindungen angedeihen lässt, entstehen noch dadurch für die mikroskopische Untersuchung erschwerende Umstände, dass sich das Eisen dem Nachweis mit unseren gebräuchlichen mikrochemischen Methoden entzieht. Im Hämoglobin lässt es sich weder mit der Berlinerblau-Reaction, noch mit Schwefelammonium zur sichtbaren Darstellung bringen und kein Hinderniss steht

im Wege, zwischen der zuletzt histologisch nachweisbaren Form und dem complicirten Endproducte, dem Hämoglobin, noch mehrere nicht reagirende Uebergangsstufen anzunehmen. Auch das reagirende Eisen im Körper stellt nicht stets dieselbe chemische Einheit dar, sondern umfasst unter gleichem Aussehen verschiedene Verbindungen, deren Trennung bisher nur unvollkommen gelungen ist. So gross demnach die Mangelhaftigkeit unserer mikroskopischen Methoden betreffs der Schicksale des Eisens im menschlichen und thierischen Körper ist, so sei doch, um ihrer Unterschätzung vorzubeugen, der Hinweis gestattet, dass mit ihrer Hülfe eine Frage gelöst worden ist, die lange Zeit wegen ihrer grossen theoretischen und praktischen Wichtigkeit Gegenstand eifriger Discussion und zahlreicher Meinungsverschiedenheiten gewesen ist, nemlich die nach der Resorptionsmöglichkeit anorganischen Eisens vom Darne aus. Durch zahlreiche physiologisch-chemische Untersuchungen hatte sich darüber keine Klarheit verbreiten lassen und erst die Untersuchungen von Quincke und Hochhaus²⁰, Hall⁹, Macallum¹⁶, Gaule⁷ u. A. wiesen durch histologisch-mikrochemische Mittel zweifelloose Resorption von Eisenchlorid oder anderen anorganischen Eisen-Verbindungen im Duodenum nach, und Gaule⁷ konnte sodann das Eisen auch in der Lymphe des Ductus thoracicus zeigen. Die viel wichtigere Frage, ob dieses aus seinen anorganischen Verbindungen resorbierte Eisen auch vom Körper zum Aufbau des Blutfarbstoffes verwerthet werden kann, ist aber auch heute in zwingender Weise noch nicht gelöst; doch machen neuere Arbeiten¹⁸ auf experimenteller Basis die Beziehung sehr wahrscheinlich. Jedenfalls sehen wir hier einen Weg, auf dem mit unseren Reactionen nachweisbares Eisen in die Circulation des Organismus gelangt und in alle Gewebe und Organe abgelagert werden kann, ohne seine Herkunft gegenüber anderem aus zerstörtem Blutfarbstoff stammenden zu verrathen.

Bei diesem noch recht fragmentarischen Wissen von dem Schicksale des Eisens im Körper ist es wohl gerechtfertigt, die durch die chemischen Reactionen nachweisbaren Formen in den verschiedensten Geweben des menschlichen und thierischen Körpers genau zu verfolgen, und so sind besonders die für die Blut-Bildung, -Zerstörung und Ausscheidung wichtigen Organe,

Knochenmark, Milz und Leber bei den verschiedensten physiologischen und pathologischen Zuständen, speciell bei den Blutkrankheiten, in letzter Zeit vielfach und eingehend untersucht worden.

Im Gegensatz zu diesen Untersuchungen, die von vorn herein auf das Blut als die Quelle des deponirten Eisens hinweisen, hat Robert Schneider²¹ in mehreren Abhandlungen die Resultate sehr eingehender Untersuchungen niedergelegt, durch die er für niedere Thiere die Resorption unorganischen Eisens aus den umgebenden Medien und seine Ablagerung in verschiedenen Geweben prüft. Auf Grund derselben schreibt er dem Eisen im thierischen Organismus eine bisher unbekannte Verbreitung zu und sieht seine Bedeutung nicht mehr einzig und allein als Material für die Blutbildung. Aber auch in diesen vom Blute unabhängigen Eisenablagerungen lässt sich vielfach eine ähnliche physiologische Rolle als Sauerstoff-Vermittler vermuthen, wenn auch vorläufig noch nicht beweisen; eine Stütze für diese Anschauung scheint ihm in dem fast regelmässigen Eisengehalt, durch den sich die Respirations-Organen der Evertebraten auszeichnen, zu liegen. In gewissen Fällen schreibt R. Schneider der Eisen-Aufspeicherung eine andere Bedeutung zu, nemlich eine histomechanische; er sieht dort das Eisen, ähnlich wie den Kalk, Schutz und Stütze für Bindegewebe Skelettheile, Zähne und Schalen bilden; in diesem Zusammenhang weist er auf das manchmal beobachtete Zusammentreffen von Kalk und Eisen hin, sowie auf einen gewissen Ersatz des Kalkes durch Eisen, wenn es sich für die Natur darum handelt, manchen Stützorganen die nöthige Festigkeit bei erhaltener Elasticität zu verleihen. Da sich in seinen Arbeiten manche Berührungspunkte mit den nachstehenden Ergebnissen finden, will ich in Kürze einige der speciellen Hauptbefunde Schneider's erwähnen: Während es bei den Protozoen fraglich ist, ob die in ihnen öfters bemerkten Eisen-Pigmentkörnchen wirklich assimilirtes, organisch gebundenes Eisen darstellen, hat der an das kalkige Achsenskelet von *Corallium rubrum* gebundene Eisengehalt, der bis zu 1 pCt. beträgt, in Hinsicht auf nachfolgende Untersuchungen grösseres Interesse. In der Klasse der Vermes und Arthropoden sind Sitz der Eisen-Ablagerung hauptsächlich die Zellen der

Darmwand und der Darmdrüsen, nur die Insecten sind fast durchwegs siderophob. Bei den Molluscen enthalten die Schalen, sowie gewisse Kalkkörnchen in dem Bindegewebe unter der Haut stets Eisen. Bei Fischen gelingt Schneider der Eisennachweis in den Zahnbildungen, der knöchernen Grundlage der Kiemenstacheln und in den Schlundzähnen stets; bei andauerndem Aufenthalt in eisenreichem Wasser speichern auch die Achsentheile des Skelets Eisen in sich auf; geringe Eisenmengen finden sich auch hier in Darm und Leber. Bei Amphibien enthalten die Zahnspitzen Eisen, das schon in der papillaren Zahnanlage nachweisbar ist, bei *Proteus anguineus* auch alle Skelettheile, aber nur an den wirklich ossificirten Stellen. Höhere Wirbelthiere scheint Schneider kaum in das Bereich seiner Untersuchungen gezogen zu haben; er erwähnt noch den Eisengehalt der Zähne wasserbewohnender Reptilien (Krokodil und Alligator) und citirt die Angabe von Biebra's, dass der röthliche Ueberzug der Nagezähne von Rodentien von Eisenoxyd herrührt, das den Kalksalzen beigemischt ist. Sehr bemerkenswerth, — wenn ich mir auch versagen muss, in diesem Zusammenhange näher darauf einzugehen —, sind Schneider's Ueberzeugungen, dass die Kerne des lebendigen Gewebes eine besondere Neigung besitzen, das vom Organismus natürlich resorbirte Eisen in sich aufzuspeichern; der Plasma-Resorption lässt sich also eine ebenfalls weit verbreitete Kern-Resorption an die Seite stellen.

Aus der pathologischen Literatur vermag ich über Eisengehalt verkalkter Gewebe nur Befunde von Kockel¹¹ (Ueber die Kalkinkrustation des Lungengewebes, Deutsches Archiv für klinische Medicin, Bd. 64, 1899) anzuführen. Während die sogenannten „Kalkmetastasen“ in Lungen, d. h. Kalkinkrustationen des Lungengewebes bei ausgedehnter Einschmelzung von Knochen-Substanz sich eisenfrei erwiesen, entdeckte Kockel zuerst in der Lunge eines an pernicioser Anämie gestorbenen Mannes eigenthümliche Kalk-Inkrustationen, die sich grösstentheils an die Gefässwände hielten, nur bisweilen sich auch in den elastischen Fasern der Alveolarsepten vorfanden. „Die sämmtlichen verkalkten Gewebstheile geben mit Schwefelammonium und Ferrocyankalium-Salzsäure intensive Eisen-Reaction“; diese unterschied sich durch leuchtende Kornblumenfarbe von dem mehr

grünblauen Töne der ebenfalls anwesenden eisenhaltigen Pigmente. Aehnliche Verkalkungen fand Kockel noch an drei Herzfehlerlungen, und auch hier zeigte sich das verkalkte Gewebe eisenhaltig. Er weist darauf hin, dass auch in anderen Organen kalkige Niederschläge grosse Neigung zu Eisen-Imbibition besitzen, z. B. alle Infarkte und gummöse Heerde der Milz, jedoch nicht etwa alle verkalkten syphilitischen und ischämischen Nekrosen. Diese Inconstanz bewegt Kockel dazu, diesem Eisenbefund nur secundäre Bedeutung zuzuschreiben, „schon deshalb, weil er der Ausdruck postmortaler Imbibition mit Eisen-Verbindungen sein kann“. Diese Möglichkeit wird von Askanazy³ (Beiträge zur Knochen-Pathologie, Aus der Festschrift zur Feier des sechzigsten Geburtstages von Max Jaffé) zurückgewiesen und nachstehende Untersuchungen widerlegen sie ebenfalls. Denn erstens konnte z. Th. direct nach dem Tode fixirtes Material benutzt werden, zweitens finden sich eisenhaltige Kalk-Ablagerungen auch in Fällen, wo keine die Eisen-Reaction gebenden Verbindungen in der Umgebung vorhanden sind, und eine Bildung von reagirenden Eisen-Verbindungen aus unverändertem Blute in todtm Gewebe ist noch niemals beobachtet worden.

Befunde, wie ich sie gelegentlich bei Untersuchungen von Psammomen und anderen sandkörperhaltigen Geschwülsten erheben konnte, liessen mich die Frage nach der Gefässbetheiligung bei der Sandkörper-Bildung, die schon oft und zuletzt mit grösster Entschiedenheit von Engert⁵ bejaht wurde, genauer prüfen. Von der öfters beschriebenen Beobachtung ausgehend, dass das Centrum der Sandkörper häufig ein körniges Pigment enthält, gedachte ich durch den eventuellen Nachweis eines eisenhaltigen Blutpigments das schon auf Serienschnitten eines Psammosarcoms bewiesene Hervorgehen geschichteter Kugeln aus Gefässen weiter zu stützen. In diesem Tumor sind nur wenige verkalkte Sandkörper, die meisten erst im Stadium der hyalinen Degeneration, wodurch auch ohne Entkalkung feine Schnitte hergestellt werden konnten. Sämmtliche verkalkten Sandkörper reagirten nun prompt sowohl mit Ferrocyankalium-Salzsäure als auch mit Schwefelammonium auf Eisengehalt (Taf. IX Fig. 5). Zum Vergleich untersuchte ich nun die verschiedensten Psammome und Adergeflechte, weiterhin überhaupt

alle möglichen physiologischen und pathologischen verkalkten Organe und Gewebe auf ihren mikroskopisch nachweisbaren Eisengehalt. Wenn ich nun in Folgendem die Resultate dieser Untersuchungen systematisch zusammenzustellen versuche, so bin ich mir wohl bewusst, dass dieselben noch manche Lücke lassen, viele Fragen an grösserem und reichhaltigerem Material geprüft werden müssten, und dass gerade die verkalkten Gewebe der Technik oft unübersteigbare Hindernisse in den Weg legen, die ich hier sogleich in Kürze streifen möchte.

Methodisches. Die grösste Schwierigkeit bei den vorliegenden Untersuchungen bereitet der Zwang, die verkalkten Gewebe ohne vorherige Entkalkung schneiden zu müssen. Denn alle Säuren, durch die wir die Entkalkung bewirken können, gleichviel ob organische oder anorganische, lösen die abgelagerten Eisenverbindungen auf, nachdem sie sie von den organischen Substanzen, an die jene gebunden sind, abgespalten haben. Dies scheint auch der Hauptzweck des nothwendigen Salzsäurezusatzes bei der mikroskopischen Berlinerblau-Reaction zu sein, damit das Ferrocyanalkali an das nun frei gewordene Eisenoxyd wirksam herantreten kann. Auch das Haemosiderin, unter welchem Namen ich nur diejenigen Eisenverbindungen verstehen will, deren Abstammung aus dem Blutfarbstoff mit Sicherheit nachgewiesen ist, ergeben nach längerer Säurebehandlung keine Eisenreaction mehr. An entkalkten Geweben werden wir daher niemals erwarten können, dass der Eisennachweis gelingt.

Dieser Uebelstand bringt nun zwei Gefahren mit sich; erstens ist es bei vielen stark verkalkten Geweben überhaupt unmöglich, genügend dünne Schnitte zur mikroskopischen Untersuchung herzustellen. Zweitens liegt der Einwand nahe, der Widerstand, den das Stahlmesser beim Schneiden an kalkhaltigen Stellen findet, genüge, um kleine Eisenpartikelchen vom Messer dort abzulagern. Obwohl man jedoch bald diese Fehlerquelle, die unzweifelhaft vorkommen kann, durch die Unregelmässigkeit von der typischen, präformirten Eisenablagerung unterscheiden lernt, glaubte ich doch, mich nach zwingenderen Beweisen zur Entkräftung dieses Einwandes umthun zu sollen. Dazu dienten mit Glasnadeln hergestellte Zupfpräparate von Geweben, die vor Berührung mit eisernen Instrumenten sorgfältig geschützt worden waren. So gelang es aus Psammomen und aus Adergeflechtem Sandkörper zu isoliren, die trotzdem unter dem Mikroskope deutlichste Eisenreaction verriethen. Ferner wurden mit den Fingern oder Glasinstrumenten Knochen von Kaninchen- und Menschen-Embryonen ausgeschält; sie ergaben an denselben Stellen Eisengehalt, wo ihn auch die Schnittpräparate mikroskopisch erkennen liessen.

Auch die Berlinerblau-Reaction ist nicht frei von Fehlerquellen. Aus Ferrocyanalkali und Salzsäure kann schon ohne weiteres Hinzutreten von

Eisenoxyd-Salzen Berliner Blau entstehen, wie auch Robert Schneider²¹⁾ in seinen technischen und methodischen Bemerkungen hervorhebt; es liesse sich denken, dass dieses sich gerade dort, wo die Säure ihre kalkauflösende Wirkung entfaltet, niederschlägt. Sorgfältige Controle mit der Schwefelammonium-Reaction, bei der eine Entkalkung nicht stattfindet, schützt vor diesem Irrthum.

Die letzterwähnte Eigenschaft des Ferrocyankali-Salzsäure-Gemisches verhindert auch den von vorn herein als sehr gangbar erscheinenden Weg; die Berlinerblau-Reaction am ganzen Stücke vorzunehmen und dabei gleichzeitig durch die Salzsäurewirkung die Entkalkung zu bewerkstelligen; ehe die Reaction auch nur einigermassen in die Tiefe gedrungen ist, ist die ganze Oberfläche schon grünlich-blau geworden; hierbei mag auch die Diffusion des durch die Säure gelösten Eisensalzes eine geringe Rolle spielen; im Wesentlichen sehen wir jedoch diese Erscheinung auch an eisenfreien Stücken ebenso eintreten. Auch mit Schwefelammonium gelingt es nicht, entkalkte Objecte mit Eisenreaction zu erhalten; denn nimmt man zuerst die Entkalkung vor, so wird aus den oben erwähnten Gründen auch der Eisengehalt ausgezogen; lässt man umgekehrt zuerst sich durch Schwefelammonium an den eisenreichen Partien Schwefeleisen bilden, so wird durch nachherige Säurebehandlung zwecks Entkalkung auch dieses gelöst und ausgezogen.

Wir sind also im Wesentlichen darauf angewiesen, unsere Objecte ohne vorherige Entkalkung zu schneiden; in einzelnen Fällen können wir auch schon makroskopisch oder mit Lupenbetrachtung die Reaction verfolgen; z. B. an Knochen älterer Embryonen oder Neugeborener, die sich zerbrechen lassen, um die Einwirkung eiserner Messer oder Sägen zu vermeiden.

Natürlich müssen auch die angewandten Fixirungsmittel, von denen hauptsächlich Formaldehyd und Alkohol benutzt wurden, auf Eisenfreiheit untersucht werden; ebenso die benutzten Reagentien und Farbstoffe.

Einen besonderen Vortheil, die zu untersuchenden Organe sofort in Hall'scher Mischung (5 Theile Schwefelammonium, 70 Theile Alkohol, 25 Theile Wasser) zu fixiren, konnte ich nicht bemerken. Die Reaction trat zwar makroskopisch sehr deutlich ein, wurde jedoch durch die nachfolgende Celloidineinbettung derart vermindert, dass noch eine gesonderte Behandlung der einzelnen Schnitte mit Schwefelammonium nöthig war; das Endresultat fiel dann in genau derselben Weise aus, wie bei alleiniger Formalin- oder Alkohohlärtung.

Der Ersatz des Ferrocyankaliums durch Rhodankalium, wodurch das Eisen roth gefärbt wird, bietet keinerlei Vortheile.

Ausser den Eisen-Reactionen wurden die Schnitte auch mit andern Methoden behandelt. Mit Haematoxylin ergab sich regelmässig die bekannte Färbbarkeit der Grundsubstanz verkalkter Gewebe. Mit den beiden neuerdings von von Kossa¹²⁾ angegebenen Methoden, deren eine sich einer

5 pCt.-Silbernitratlösung, die andere einer mit Natriumhydroxyd versetzten wässrigen Pyrogallussäure bedient, wurden in Controlpräparaten mikrochemische Kalkreaktionen angestellt, und so konnte auf das Genaueste die Lagerung der Kalksalze mit der Eisenablagerung nach Sitz und Intensität verglichen werden.

In der folgenden systematischen Zusammenstellung meiner Untersuchungsergebnisse sollen zuerst die physiologischen, dann die pathologischen Verkalkungsvorgänge gesondert mit Bezug auf ihren Eisengehalt geprüft werden.

I. Untersuchungen an physiologisch verkalkten Geweben.

1. Knochensystem. Gerade hierbei bin ich mir der mangelhaften Vollständigkeit vorliegender Untersuchungen deutlich bewusst. Die Festigkeit einigermaßen verkalkter Knochen ist eine derartige, dass an mikroskopische Schnittpreparate meist nicht gedacht werden kann. Ich musste mich deshalb auf entwicklungsgeschichtliches Material beschränken. Möglich, dass verbesserte Methoden, eventuell mit Heranziehung von Knochenschliffen oder chemischer Untersuchung auch für Knochen aus dem extrauterinen Leben sichere Resultate finden lassen werden.

Untersucht wurden Embryonen und Neugeborene von Mensch, Katze, Kaninchen, Meerschweinchen und weissen Mäusen.

Bei allen fand sich völlig übereinstimmend Eisengehalt des ganzen Skeletsystems, soweit Verkalkung eingetreten war, am ausgesprochensten an den Ossificationsstellen. So zeigte ein längsgeschnittenes Femur eines menschlichen Embryons von etwa 7 cm Nacken-Steisslänge ausser beiden Epiphysenlinien je eine Zone deutlicher Eisenreaction längs des Periosts, die schon makroskopisch oder mit Lupenbetrachtung sichtbar sind. Diese perichondrale Eisen-Ablagerung erklärt, dass ein aus den Weichtheilen ausgeschälter Röhrenknochen in seiner ganzen Oberfläche Reaction annimmt; nur die knorpligen Epiphysenden bleiben frei. Auch durch die Haut hindurch lässt sich an kleinen Stücken die Reaction anstellen, und es gewährt einen überraschenden Anblick, wenn wir z. B. die Metacarpal-Knochen einer winzigen embryonalen Kaninchenpfote in schwacher Ferrocyankalium-Salzsäurelösung nach kurzer Zeit im

schönsten Blau hindurchschimmern sehen. Sehr instructiv lässt sich auf diese Weise das Skeletsystem zur Anschauung bringen. Lege ich z. B. einen Querschnitt durch einen embryonalen Kopf oder Rumpf in die Reactionsflüssigkeiten, so erhalte ich sehr bald prachtvolle Zeichnung jedes einzelnen Knochens und man erkennt mit Deutlichkeit die knöcherne Schädelkapsel, Ober- und Unterkiefer mit ihren Zahnalveolen, dort die Wirbel und Rippenquerschnitte. Auch auf der Oberfläche der Celloidinblöcke lässt sich die Reaction sehr schön auslösen (Tafel IX Fig. 1.) Sie stellt sich ebensowohl mit der Berliner Blau-Reaction als intensives Dunkelblau, wie mit Schwefelammonium als tiefes Schwarz dar. Ein Unterschied zwischen Stamm und Extremitäten ist nicht festzustellen. Knorpelig und bindegewebig praeformirte Knochen geben die Reaction in gleichem Masse. Auch mikroskopisch lässt sich erkennen, dass im Allgemeinen die intensivste Eisenablagerung dort herrscht, wo die Knochenneubildung stattfindet. So sehen wir an den Röhrenknochen deutlich die Stätten der enchondralen Ossification in den Epiphysenlinien, die der perichondralen in den seitlichen Grenzlinien gebläut. Bei seiner mikroskopischen Untersuchung erkennt man, dass das Eisen genau an den Stellen, in denen laut Nachweis mit Haematoxylin und den specifischen Kalkfärbe-Methoden körnige Verkalkung der Knorpel-Grundsubstanz beginnt, nachweisbar ist. Im Ganzen kann man von einer diffusen Durchtränkung der Grundsubstanz mit Eisensalzen sprechen, wenn auch gerade hier öfters kleine rundliche eisenhaltige Körner auftreten. In der Zone, wo die Knorpelzellen gross und blasig werden, ergiebt sich sodann ein durch die schmalen Brücken der stehengebliebenen verkalkten Knorpel-Grundsubstanz gebildetes blaues Netzwerk, in dem die mit Alauncarmin in normaler Weise sich färbenden Zellkerne mit erkennbarem Protoplasmahof eingebettet liegen (Tafel IX Fig. 2 und 3). Auch die neugebildeten Knochenbalken nehmen, besonders an den Rändern, Blaufärbung an; diese wird nach dem Centrum des Knochens geringer; wir sehen hier also nicht völlige Congruenz mit dem steigenden Kalkgehalt gewahrt und das Eisen besonders an den Stätten der Knochenbildung, aufgespeichert. Sehr schön liess sich inmitten des Hyalinknorpels des Wirbels von einem menschlichen Embryo der beginnende Knochenkern

mit der Eisenreaction nachweisen. Bei der perichondralen — und ebenso verhält es sich bei der bindegewebigen — Verknöcherung finden wir ebenfalls diffuse Durchtränkung des Bindegewebes, und zwar auch hier der Intercellularsubstanz mit Eisensalzen; hieran reihen sich sodann die blauen Knochenbalken. Was die Intensität der Eisenreaction betrifft, so lassen sich hier alle Schattirungen von den schwächsten Tönen, die sich bei Gegenfärbung mit Alauncarmin eben durch eine Spur Violetfärbung verrathen, bis zum tiefen Dunkelblau antreffen.

Wie die Eisenverhältnisse der Knochen im extrauterinen Leben liegen, konnte auf diesem Wege in befriedigender Weise nicht beantwortet werden, da der starke Kalkgehalt das Schneiden verhindert; die makroskopische Reaction ist zu unsicher, um darauf Schlüsse zu bauen. Im Allgemeinen habe ich den Eindruck gewonnen, dass der Eisengehalt bedeutend vermindert, wenn nicht gar aufgehoben ist. In der Rippenepiphyse eines zweijährigen Kindes, die sich wegen hochgradiger Rhachitis bequem schneiden liess, konnte ich keinen Eisengehalt finden, obwohl Verkalkung an mehreren Stellen nachweisbar war. Ob dieser Eisenmangel auf die krankhaften Veränderungen zurückzuführen ist, oder ob im extrauterinen Leben der Eisengehalt überhaupt verschwindet, konnte ich nicht entscheiden, da die nöthigen Beobachtungen fehlen.

Auch andere pathologische Processe am Knochensystem, um dies gleich hier zu erledigen, konnten nicht in die Betrachtung hineingezogen werden, da einerseits meist dieselbe Unmöglichkeit, genügend dünne Schnitte herzustellen, vorliegt, andererseits der Vergleich mit den normalen Verhältnissen fehlt.

Bei diesen Beobachtungen wird man sofort der oben kurz referirten Ergebnisse von Robert Schneider²¹ gedenken, besonders der Angaben über den Eisengehalt zweier Exemplare von *Proteus anguineus*, die aus eisenreichem Wasser stammen. Dort beschreibt er neben dem Eisenbefund im ganzen Verdauungstractus, in der Leber und in den Zahnsitzen als eisenhaltig „alle Skelettheile bis in die feinsten Ausläufer der Extremitäten und Kiemenbögen hinein, und zwar im ganzen faserigen Knochengewebe, aber eben nur den wirklich ossificirten Partien, da die Gelenkstellen völlig frei — und in den Kernen des Hyalin-

knorpelgewebes, in welchem die Zellen hier ziemlich dicht bei einander liegen. Dabei kann man verfolgen, wie diese Kerne nach dem Rande (d. h. der eigentlichen Knochenröhre) zu dichter zusammenrücken und sich dabei ihr Eisengehalt concentrirt, um schliesslich ganz in der Masse des Knochengewebes aufzugehen.“ Da ich in diesen Beobachtungen die einzige mir in der Literatur zugängliche Analogie zu meinen Befunden bei Säugethier-Embryonen auffinden konnte, glaubte ich diese Stelle wörtlich anführen zu sollen. Auch R. Schneiders Abbildung, die er von dem Humerus-Querschnitte dieses Proteus mit der Berliner Blau-Reaction giebt, erinnert in Vielem an unsere Befunde, nur dass ich den von ihm beobachteten Eisengehalt der Knorpelzellkerne nie nachweisen konnte. In einer späteren Arbeit über die Eisen-Aufnahme in den Körper des Proteus vermisst Schneider diesen Eisengehalt der Knorpel-Zellen und sieht ihn hier ausschliesslich auf die wirklich ossificirten Partien beschränkt.

Handelt es sich hier um freiwillige Eisenaufnahme unter physiologischen Bedingungen, so sind die Befunde von Arnold¹ bei experimenteller Einfuhr von Eisenstaub und Eisenstäbchen in Froschlympfsäcke nicht minder interessant. Geschah dies namentlich in der Nähe der Scapula, des Epi- oder Hyposternums, so liessen sich neben anderweitiger Siderosis mittels der Salzsäure-Ferrocyanalium-Reaction im Perichondrium Zellen mit blaugefärbten Kernen, im Knorpel selbst einzelne intensiv blau gefärbte Bezirke der Interellular-Substanz nachweisen; letztere namentlich dort, wo sich beginnende Petrification vorfand. Auch einzelne Knorpelzellen zeigten blaue Kerne und Granula.

Fragen wir uns nach der Bedeutung des Eisengehalts embryonaler Skelettheile, so müssen wir eine Antwort vorläufig schuldig bleiben. Dient das Eisen zum Aufbauen des Haemoglobins in dem gleichzeitig mit der Knochenbildung in Funktion tretenden Knochenmarke und ist es nur für's Erste als Vorstufe in dem verkalkten Gewebe aufgespeichert? Oder steht der Befund im Zusammenhang mit dem von Bunge⁴ nachgewiesenen relativen Eisenreichthum von Säugethier-Embryonen gegenüber ausgewachsenen Individuen derselben Art? Bunge sieht in diesem Verhalten eine die Eisenarmuth der Muttermilch, die während

der ersten Lebenswochen in der Regel die einzige Nahrung der Neugeborenen bildet, compensirende Einrichtung. Möglich, dass wir einen Theil dieses Eisens in den embryonalen Knochen verlegen dürfen. Dann müsste mit dem Aufhören der Lactation auch der Eisengehalt der Knochen verschwunden oder mindestens verringert sein. Darüber fehlen noch beweisende Untersuchungen.

2. Zähne. In allen Präparaten von Kaninchen-Embryonen liessen sich die Zähne mittels der Eisen-Reaction deutlich sichtbar machen. Auf den Celloidinblöcken, deren Oberfläche mit Ferrocyancalium und Salzsäure behandelt wurden, sieht man deutlich die Umrisse der späteren Zahnkronen in den knöchernen Alveolen von Ober- und Unterkiefer durch eine feine blaue Linie ausgezeichnet (Tafel IX Fig. 1). Im mikroskopischen Bilde scheint nun sowohl die Schmelzanlage wie das Zahnbein diffus blau durchtränkt zu sein. Wie oben erwähnt, hat Robert Schneider nachgewiesen, dass ausser dem schon früher aufgefundenen Eisengehalt im Ueberzug der Nagezähne, alle Fisch- und Amphibienzähne und wahrscheinlich auch die der wasserbewohnenden Reptilien um ihre Spitze eine eisenreiche Hülle ablagern; diese stammt nicht etwa direct aus dem umgebenden Medium, sondern ist schon in der papillaren Anlage vor dem Durchbrechen des Epithels nachweisbar. Aus unseren Untersuchungen ergibt sich, dass wenigstens bei Kaninchen der Eisengehalt der Zähne auch schon während des embryonalen Lebens nachweisbar ist. Für andere Säugethiere und menschliche Embryonen stand mir für diese Untersuchungen kein ausreichendes und geeignetes Material zur Verfügung. Geringer Eisengehalt scheint nach chemischen Untersuchungen in den fertigen menschlichen Zähnen regelmässig vorhanden zu sein, und zwar nach Landois¹³ im Zahnbein, während der Schmelz eisenfrei ist.

3. Sandkörper der Adergeflechte und der Zirbeldrüse. Obwohl die Sandkörper in den menschlichen Adergeflechten, wenigstens bei Erwachsenen, zu den regelmässigen Befunden zählen und somit wohl als normale Bildungen anzusprechen sind, nehmen sie doch gemeinsam mit den Zirbelkörperchen eine besondere Stellung gegenüber den anderen unter physiologischen Verhältnissen auftretenden Verkalkungen ein. Sie stehen nämlich in gewisser Hinsicht der pathologischen Verkalkung viel näher.

Obwohl über ihre Entstehung, ihren Bau und ihre Zusammensetzung noch nicht in allen Punkten genügende Klarheit herrscht, sind doch alle Autoren, die sich mit ihnen eingehender befasst haben, darüber einig, dass es sich bei ihnen um abgestorbenes, dem activen Stoffwechsel entzogenes Material handelt. Auch die Beobachter, die für alle Fälle eine Entstehung aus sich concentrisch schichtenden Zellen annehmen, lassen der Verkalkung eine den Zellentod begleitende chemische Umänderung des Protoplasmas sowie der Intercellularsubstanz vorausgehen. Es entstehen also zuerst hyaline concentrische Kugeln, die sich mit der van Gieson-Ernstschen Färbung durch prächtige Hyalinreaction auszeichnen; diese beladen sich dann früher oder später mit Kalksalzen. Gelingt es überhaupt nach der Entkalkung noch Reste früherer Zellen nachzuweisen, so bestehen diese nur aus kaum noch färbbaren Kernschatten oder noch undeutlicheren Zelltrümmern. Kein Zweifel also, dass hier der Verkalkung ein Absterben vorhergeht, wie wir dies unter pathologischen Verhältnissen mit Regelmässigkeit bemerken werden.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei den echten physiologischen Verkalkungsvorgängen, wie wir sie an gesunden Knochen oder Zähnen studiren können. Wenn wohl auch hier die lebende Zelle in sich selbst keine Kalksalze niederschlägt und aller Kalk in der Intercellular-Substanz enthalten ist, so müssen wir doch den Knochen als lebendes Gewebe betrachten, der am Stoffwechsel Antheil nimmt, wächst, neugebildet oder resorbirt werden kann.

Trotzdem können wir die Sandkörper nicht zu den pathologischen Bildungen rechnen, wenn sie nicht entweder an Orten auftreten, wo dies normaler Weise nicht der Fall ist, oder falls sie sich nicht in abnorm grosser Anzahl vorfinden. Am ehesten können wir in ihnen Rückbildungsproducte sehen, durch die der Körper Zellen und Zellderivate, die ihre Function für den Organismus verrichtet haben und deshalb überflüssig sind, an Ort und Stelle aufstapelt und einkapselt. Damit stimmt auch überein, dass im Allgemeinen mit längerer Lebensdauer auch die Zahl der Sandkörper constant zunimmt. Die Sandkörper sind oft und genau beschrieben worden, so dass ich mir eine Wiederholung ersparen kann; ich verweise auf die Arbeiten von Luschka¹⁵⁾,

Haeckel⁶⁾, Ernst⁶⁾ und Semi Meyer¹⁷⁾; letzterer hat die Zirkelkörperchen, als ihrem Bau und ihrer Genese nach verschieden, von den Adergeflechts-Körperchen getrennt und so will ich auch beide Gruppen gesondert betrachten.

Wenden wir auf die Adergeflechts-Körperchen die Eisenreactionen an, so finden wir in jedem plexus, der einigermaassen zahlreiche Sandkörper enthält, die verschiedenartigsten Bilder; ein Theil von ihnen zeigt keinerlei Farbenreactionen; durch die Entkalkung bei der Salzsäureeinwirkung tritt ihr Structurbild sehr schön hervor. Bei einem anderen Theil der Sandkörper, deren Zahl in den einzelnen Fällen sehr verschieden ist und keinerlei Gesetzmässigkeit oder Abhängigkeit von localen oder allgemeinen Zuständen erkennen lässt, sehen wir einen oder mehrere ihrer concentrischen Ringe blau gefärbt (Taf. IX, Fig. 4). Das Bild ist äusserst wechselnd; entweder ist das Centrum blau oder nur die Peripherie, oder es wechseln reagirende und nicht reagirende Schichten ab. Auf jeden Fall ist die Begrenzung der blauen Zonen stets ziemlich scharf durch die concentrischen Linien gegeben. Meist handelt es sich um diffuse Imbibition einer oder mehrerer Schichten, in einzelnen finden wir auch im Centrum körnige Eisenablagerung. Gerade die Plexus chorioidei sind sehr brauchbare Objecte zu Zupfpräparaten; es gelingt leicht die kugligen Sandkörper mit Glasnadeln aus ihrer Umgebung frei zu machen und sie so bei völligem Ausschluss von Eisenberührung zwischen Objectträger und Deckglas zu untersuchen und mit Chemicalien zu behandeln. Durch Flüssigkeitsströmungen kugeln sie dann oft im Gesichtsfeld vorbei und lassen sich so von allen Seiten betrachten. Wir erhalten hierbei nach angestellter Eisenreaction im Wesentlichen dieselben Bilder wie an den Schnittpräparaten; das eine Mal leuchtet das Centrum, ein ander Mal eine mehr periphere Kugelschale in mehr oder weniger intensivem Blau auf.

Da im Plexus chorioideus die Grenze gegen pathologische Processe schwer zu ziehen ist, mögen einige Beobachtungen, die eigentlich zweifellos durch pathologische Störungen bedingt sind, hier schon ihren Platz finden. So lassen sich an mehreren Adergeflechten besonders alter Leute ausser der Sandkörperbildung eine hyaline Umwandlung und Verkalkung des Zotten-

stromas dicht unter dem Epithel feststellen. Man sieht dann neben den Blutgefässen, die die Zotte schlingenförmig durchziehen, meist an der Zottenspitze eine Kalkablagerung, die sich durch unregelmässige Begrenzung und Fehlen von typischen concentrischen Linien von den Sandkörpern unterscheidet. Einen Uebergang von ihnen zu Sandkörpern habe ich nicht beobachten können, halte es aber für wahrscheinlich, dass sie zu Ernst's Behauptung betreffs der Sandkörperbildung aus Zottenverkalkung, die von Semi Meyer zurückgewiesen wird, in Beziehung stehen. Diese kalkhaltigen Gebilde zeigen nun in den untersuchten Fällen fast mit Regelmässigkeit schwachen Eisengehalt, meist an der Peripherie.

Eine andere Beobachtung konnte an dem Plexus chorioides eines 3jährigen Kindes, dessen Gehirn keine krankhaften Veränderungen aufwies, angestellt werden. Die Plexus in beiden Seitenventrikeln waren deutlich verdickt, von gallertiger Consistenz, mit kleinen Cysten übersät. Mikroskopisch erwies sich die Grundsubstanz als schleimig degenerirtes grossmaschiges Gewebe, in dem sehr eigenartige bläschenförmige Zellen verteilt waren. Suchte man die kleinsten von ihnen auf, so sah man einen etwas plattgedrückten wandständigen Kern und einen grossen, mit hyaliner Substanz angefüllten, kugelrunden Zelleib. Die grösseren verriethen schon bald mit Haematoxylin eine Kalkaufnahme und nach Entkalkung eine feine concentrische Schichtung. Voll ausgebildete Sandkörper waren nicht nachweisbar; die Bilder lassen aber sehr daran denken, dass wir es hier mit Entwicklungsstufen zu Sandkörpern zu thun haben. Aehnliche Zellen beschreiben Haeckel und Semi Meyer. Dieser verkalkende Zellinhalt gab nun deutlich eine feine diffuse Eisenreaction.

Zweifellos kommt es in den so gefässreichen Adergeflechten leicht zu kleinen oder auch ausgedehnteren Blutextravasaten und mehrfach sind Blutkörperchen-Reste als Centrum der Sandkörper beschrieben worden; oft findet man daselbst auch feinkörniges Pigment abgelagert, das sich eisenhaltig erweist. Doch sind derartige Bilder zu selten, um die Annahme zu rechtfertigen, als könne nur auf diese Weise, also durch kleine Blutreste, Eisengehalt in die Sandkörner gelangen.

Die maulbeerförmigen Zirbelkörperchen, die Semi Meyer

von den Adergeflechts-Körperchen getrennt hat, sind wohl ebenfalls als physiologische Bildungen anzusehen. Sie weisen nur sehr selten und dann nur ganz schwach an den peripherischsten Schichten Eisenreaction auf; diese fehlt auch oft da, wo die Adergeflechts-Körperchen deutlichen Eisengehalt aufweisen, ebenso wie die Sandkörper der Zirbelscheide, die nach Semi Meyer den Adergeflechts-Körperchen gleichwerthig sind.

II. Untersuchungen an pathologisch verkalkten Geweben.

1. Gefäßssystem. Das Gefäßssystem hat trotz seiner ausgesprochenen Neigung zu Verkalkungs-Vorgängen für unsere Zwecke nur sehr geringfügiges Material geliefert. Die Verkalkung der Arterienwände untersuchte ich vornehmlich an zwei Objecten. Die Hirn-Arterien, unter ihnen am ausgeprägtesten meist der intracranielle Abschnitt der Carotis interna, boten das Beispiel für intracelluläre Kalk-Ablagerung, indem man hier sehr häufig die circulären Muskelfasern von feinen Kalkstäubchen erfüllt sieht; doch liess weder diese Art der Arterien-Verkalkung noch eine zweite, als deren Vertreter ich Aorten in den verschiedensten Stadien der Arteriosklerose untersuchte, Eisengehalt erkennen. Bei letzteren findet man Kalk-Ablagerung am häufigsten in nekrobiotisch zerfallenen Heerden, in atheromatösen Cysten und Geschwürswänden. Den einzig positiven Befund boten die allerdings völlig unwegsam gewordenen und nur durch ihre Anordnung noch als solche zu erkennenden Gefäßreste an der Peripherie des anämischen Milz-Infarcts, dessen bei der Milz Erwähnung geschehen wird. Auch die verkalkten Thromben, die ich untersuchte, reagierten nicht auf Eisen und zwar weder soeben beginnende Verkalkungs-Heerde, wie ich sie in Thromben der Vena cava inferior zu untersuchen Gelegenheit hatte, noch weit vorgeschrittene, zu richtigen Phlebolithen petrificirte, die dem Plexus prostaticus, dem Ligamentum latum und der Milzpulpa entstammten. Dieses Fehlen von Eisen in dem Kalk der Arterienwände und Thromben muss um so auffallender erscheinen, als man hier am ersten mit dem Vorhandensein direct aus der Nachbarschaft stammenden umgewandelten Blutfarbstoffs zu rechnen hat. Auch liessen sich, besonders in den Thromben

und der Aortenwand, oft dicht bei den verkalkten Partien siderofere Zellen, freies Hämosiderin und Hämatoidin auffinden.

2. In der Milz fand ich ausser den erwähnten Phlebolithen Verkalkung in einem Falle von sehr ausgedehnter anämischer Infarctbildung. Die durch eingezogene Oberfläche und völlige Nekrotisirung ein gewisses Alter verrathenden Infarcte zeigten sich schon makroskopisch von einer schmalen weissen Zone, die gegen den gelblichen Grundton absticht, eingefasst. Mikroskopisch zeigte sich hier an der Grenzzone Verkalkung als feine Stäubchen. Obwohl die vorgeschrittene Nekrose auch hier noch keine genaue Bestimmung der histologischen Bestandtheile gestattet, muss man nach dem stellenweise fast korkzieherartig gewundenen Verlauf der sich durchflechtenden verkalkten Stränge, die manchmal auch noch ein Lumen mit feinkörnigem kalkigen Inhalte erkennen lassen, annehmen, dass wir es mit der Degeneration und Verkalkung anheimgefallenen Gefässen, wahrscheinlich Arterien zu thun haben. Bei Anstellung der Eisenreactionen zeigen sich diese Stellen nun in intensiv blauer beziehungsweise schwarzer Farbe, und mit Leichtigkeit überzeugt man sich bei mikroskopischem Vergleiche, dass es sich genau um dieselben Gebilde handelt, die vorhin mit Hämatoxylin und den Kossaschen Methoden eine so intensive Kalkreaction verriethen. Aber nur die Grenzen dieses keilförmigen Infarcts haben sich mit Kalk und Eisen beladen, das ganze Centrum ist von diesen Bestandtheilen frei und besteht aus hyalinen, von Bindegewebs-Balken durchzogenen Massen; im Bindegewebe lässt sich reichlich intra- und extracellulär gelagertes goldbraunes nicht reagirendes Pigment, offenbar Hämatoidin, nachweisen. Diese ausschliesslich peripherische Verkalkung betont auch Litten¹⁴⁾, wenigstens für nicht allzu kleine Infarcte und erklärt sie aus den Circulations-Verhältnissen, die in den peripherischen Schichten noch schwache Durchströmung mit Gewebsflüssigkeiten bedingt; diese ist seiner Ansicht nach zur Kalk-Ablagerung nöthig, indem durch sie die gelösten im Körper kreisenden Kalksalze herangeführt und durch Bindung mit der in Folge Coagulations-Nekrose abgestorbenen Gewebssubstanz unlöslich niedergeschlagen werden. Die Quelle der Eisen-Ablagerung ist auch hier nicht sicher anzugeben; es lässt sich ebensowohl an eine dem Kalk

analoge Herkunft aus den umspülenden Flüssigkeiten denken, wie andererseits die Vorstellung nicht von der Hand weisen, dass das Eisen aus Blutresten in der infarcierten Partie unter örtlicher Zurücklassung des eisenfreien Hämatoidin-Pigmentes stammt und von der gleichzeitig verkalkenden peripherischen Substanz gebunden und festgehalten wird. Die ganze Anordnung hat grosse Aehnlichkeit mit den von Neumann¹⁾ erwähnten Befunden in alten Hirnhämorrhagien; im Centrum findet sich dort nemlich nicht reagirendes Hämatoidin-Pigment, in der Peripherie Hämosiderin und in der Umgebung diffus eisenhaltige Gefässe; ob diese etwa gleichzeitig Verkalkungs-Vorgänge zeigten, erwähnt Neumann nicht.

3. In Lymphdrüsen habe ich nur kreidige und kalkige Nekrose-Heerde untersucht, die entweder noch nebenbei deutliche tuberculöse Veränderungen aufwiesen oder mit grosser Wahrscheinlichkeit auf alte tuberculöse Processe zu beziehen waren. Diese erwiesen sich ebenso wie ähnlich beschaffene Lungen-Heerde in den von mir untersuchten Fällen als eisenfrei. Die von Virchow u. A. erwähnten sandkörperähnlichen Bildungen in hyperplastisch vergrösserten Lymphdrüsen standen mir zur Untersuchung nicht zur Verfügung.

4. In der Schilddrüse begegneten mir zwei Modi der Verkalkung. Der eine recht häufige betrifft verkalkendes Bindegewebe oder nekrotische Partien in Strumen, die durch Operation oder auf dem Secirtische gewonnen wurden, besonders bei stärkerer fibröser oder hyaliner Entartung. Wir finden hier den Kalk von der Form kleinster und mikroskopisch nachweisbarer Stäubchen, bis zu grossen Kalkknoten, die manchmal nur mit der Säge zu bewältigen sind; häufig ist die bindegewebige Kapsel um grössere colloide Knoten bevorzugt, so dass wir es schliesslich mit völligen Kalkschalen zu thun haben. Mehrere derartige von mir auf Eisen untersuchte Fälle hatten negatives Resultat. Richtige Verknöcherung ist mir nicht begegnet.

Die zweite Form von Verkalkungs-Vorgängen in der Struma hatte ich nur einmal zu sehen Gelegenheit; sie betrifft verkalkendes Secret. Als Nebebefund bei einer Section fand sich

¹⁾ Neumann, Beiträge zur Kenntniss der pathologischen Pigmente. Dieses Archiv Bd. 111.

in einer mässig vergrösserten grösstentheils colloidnen Struma ein etwa wallnussgrosser Knoten, der in Folge seiner weissgelben Farbe und der Consistenz makroskopisch an zellreichere maligne Beschaffenheit denken liess. Die mikroskopische Untersuchung bestätigte dies nicht, sondern wies im Wesentlichen eine ausgedehnte hyaline Bindegewebs-Degeneration auf. Nur am Rande waren noch die epithelialen Bestandtheile als secretgefüllte, nicht vergrösserte Follikel nachweisbar. Auf den ersten Blick überraschte nun sehr eine Durchsetzung des theils nekrotischen, theils hyalin degenerirten centralen Gewebes mit rundlichen oder ovalen Kalkkörperchen, die nach der Entkalkung mehrfache concentrische Schichtung erkennen liessen und so unzweifelhaft den Sandkörpern in Adergeflechten und Psammomen ausserordentlich ähnlich wurden; sie scheinen in der Mitte des Knotens lose und ohne Zusammenhang mit ihrer Umgebung im Gewebe zu liegen. Verfolgte man sie nach den Randpartien zu, so konnte man bald hier und da einen einschichtigen epithelialen Belag nachweisen und ganz in der Peripherie war es keinem Zweifel unterworfen, dass wir es mit colloidem Follikelinhalt zu thun haben, der in concentrischer Schichtung Kalksalze aufnimmt. Offenbar waren nach dem Centrum zu die Epithelien durch Degeneration zu Grunde gegangen und dadurch die Lage dieser eigenartigen Gebilde frei in hyalinem und nekrotischem Gewebe zu Stande gekommen. Die Berliner Blau-Reaction liess nun jedes dieser Körnchen als lichtblaue Masse deutlich hervortreten; die einzelnen concentrischen Ringe waren häufig verschieden intensiv blau, wie wir dies von Plexuskörperchen auch gesehen haben, wenn auch die Differenzen nicht den dort beobachteten Intensitätsgrad erreichten. Hier war also in colloidem secretorischem Drüseninhalt gleichzeitig mit der Kalkaufnahme eine Deposition von Eisensalzen erfolgt. Da in der Umgebung, wie überhaupt so häufig in Strumen, sich reichlich hämosiderinhaltige Zellen in den Lymphbahnen und den Gewebsspalten vorfinden und als Residuen von Blutungen, die auch mit Vorliebe in den Follikelinhalt hinein erfolgen, aufzufassen sind, so ist hier die Möglichkeit gegeben, dass wir es mit Imbibition durch Blutfarbstoff zu thun haben, der sich in loco aus Hämorrhagien bildete.

5. Nieren. Eine Eintheilung und Uebersicht über die

verschiedenen in der Niere vorkommenden Verkalkungsvorgänge giebt Litten. Für unsere Zwecke genügt es, wenn wir, wie in der Struma, eine Bindegewebs- und eine Secrets-Verkalkung unterscheiden; letztere Bezeichnung stimmt streng genommen nur für die Kalkmetastasen und den sogenannten Kalkinfarkt, die nicht in das Bereich der Untersuchungen gezogen wurden; meist handelt es sich bei den Kalk-Cylindern nicht um verkalktes Sekretionsproduct in intacten Harnkanälchen, sondern den Hauptantheil tragen abgestorbene und abgestossene Epithelien; wir sprechen daher hier besser von Verkalkung des Harnkanälchen-Inhalts. Diese untersuchte ich aus der menschlichen Pathologie nur bei Sublimatvergiftung; experimentell lassen sich in der Kaninchen-niere durch anämische Nekrose in Folge temporärer Unterbindung der Nierenarterie Cylinder von demselben Bau erzeugen, wie Litten gezeigt hat.

Der eine Fall von Sublimat-Vergiftung, der mir zur Verfügung stand, hatte am 10. Tage tödtlich geendet. Die Nieren waren stark vergrössert, sehr blutreich, die Rinde verbreitert und trübe. Mikroskopisch fand sich ausgedehnte Nekrose der Harnkanälchen-epithelien und unregelmässig zerstreut in den gewundenen und geraden Harnkanälchen Cylindermassen, die aus einzelnen Schollen zusammengebacken erschienen; obwohl von Kernen oder anderen Zellbestandtheilen nichts mehr deutlich nachweisbar war, handelte es sich doch offenbar um nekrotisirte und zusammengebackene Epithelreste. Diese färben sich mit Hämatoxylin so intensiv dunkelblau, dass man sie in einem derart behandelten Präparate ohne Weiteres für verkalkte Gebilde ansehen würde; sie unterscheiden sich in nichts von den häufig bei Sublimat-Vergiftung abgebildeten Kalkcylindern, z. B. in Ziegler's Lehrbuch. Jedoch sprach weder das optische Verhalten im ungefärbten Präparat noch der Ausfall der Kalkreactionen mit Säuren oder den Kossa'schen Methoden für wirkliche Kalkablagerung. Bei Kaufmann¹⁰ findet sich die Angabe, dass gleichzeitig stark verfettete Epithelcylinder auch bei Sublimat-Vergiftung keinen Kalkgehalt erkennen lassen; in unserem Falle ist jedoch dieser Zusammenhang nicht vorhanden; denn weder die Epithelien noch die aus ihnen gebildeten Cylinder lassen mit Sudanfärbung stärkeren Fettgehalt erkennen. Auch eigentliche Entzündungs-

zeichen oder hämorrhagische Erscheinungen fehlen, und die Giftwirkung scheint sich allein auf die epithelialen Bestandtheile im Sinne einer Nekrose zu beschränken.

Litten¹⁴ beschreibt, dass die durch arteficielle Nierenarterien-Unterbindung erzeugten Cylinder sich zuerst als im Sinne der Coagulationsnekrose chemisch verändertes Protoplasma erweisen lassen und sich dann erst mit Kalksalzen imprägniren. So stellt er auf Grund eingehender Untersuchungen die Behauptung auf, durch die Farbreaction mit Inigearmin mit Sicherheit die Cylinder vorausbestimmen zu können, die später der Verkalkung anheimfallen würden. Aehnliche Vorstellungen kann man sich nun für die Sublimacylinder bilden, nemlich, dass zuerst die Grundsubstanz eine Beschaffenheit erhält, die sie befähigt, das Hämatoxylin begierig in sich aufzunehmen. Mit dieser Beschaffenheit sei dann hier, ebenso wie beim wachsenden Knorpel — eine Parallele, auf die ich später noch eingehen muss —, die Neigung verknüpft Kalksalze an sich zu ziehen und zu deponiren. Aus welchen Ursachen dann in diesem Falle die Imprägnation mit Kalksalzen unterblieben ist, vermag ich nicht anzugeben; vielleicht wäre es aber bei noch längerer Dauer der Erkrankung zur Verkalkung dieser durch intensive Hämatoxylin- Reaction charakterisirten Cylinder gekommen. Jedenfalls ist es auffallend, dass neben dieser Hämatoxylin-Färbung eine starke Eisenreaction der Cylinder auftritt und zwar in völlig übereinstimmender Weise. Man sieht dann in dem mit Alauncarmin gegengefärbten Präparate nach Anstellen der Berlinerblau-Reaction scharf begrenzte licht- bis dunkelblaue schollige Cylinder in den des Epithels beraubten Harncanälchen; das Bild übertrifft an Deutlichkeit weit jede andere Färbung. Natürlich genügt dieser eine Fall nicht und weitere Untersuchungen müssen über die Richtigkeit der aufgestellten Vermuthungen entscheiden. Hier genügt es festzustellen, dass dieselbe Substanz, die sich mit Hämatoxylin intensiv färbt und dadurch in den meisten Fällen einen Kalkgehalt anzeigt, diffusen Eisengehalt erkennen lässt.

Experimentelle Verkalkungen habe ich nur in so geringer Menge ausgeführt, dass sich keine Schlüsse daraus ziehen lassen. Ich konnte weder in einer durch temporäre Arterienligatur noch

in einer anderen durch Sublimat-Intoxication erzeugten Verkalkung von Kaninchen-Nieren Eisengehalt nachweisen.

Bindegewebs-Verkalkung konnte ich besonders in einem Falle beobachten, wo neben starken chronisch interstitiellen Processen das Bindegewebe zwischen den Harncanälchen heerdweise verkalkt war, so dass dort ein zierliches Netzwerk von Kalkbalken entstand; diese zeigten überall schwache Eisenreaction.

Verkalkte Glomeruli, die ich hier und da antraf, schienen kein Eisen zu enthalten.

6. Die Leber hat so geringe Neigung zu Verkalkungsprocessen, dass ich nur einmal in einem grossen fibrösen und nekrotischen Heerde bei biliöser Lebercirrhose, der ziemlich ausgedehnt verkalkt war, Material zur Untersuchung fand. Der Kalk war ohne erkennbare Gesetzmässigkeit stellenweise stark eisenhaltig, stellenweise eisenfrei. Durch Vergleichung liess sich constatiren, dass da, wo Eisenreaction eintrat, diese an dieselben runden Körner die auch den Kalk enthielten, gebunden war.

7. Placenta. Durch Zufall konnte ich zwei völlig analoge hochgradig verkalkte Placenten untersuchen, die eine vom Menschen, die andere vom Kaninchen stammend.

Das eine Mal handelte es sich um eine Placenta, die eine 36jährige Frau 50 Tage nach dem Abortus eines 20 cm langen Foetus in ihrem Uterus beherbergte. Trotz Ausflusses und anfänglicher Fiebersteigerung verweigerte die Frau ständig jeden ärztlichen Eingriff. Ohne jeden bleibenden Schaden erfolgte dann am 50. Tage die Ausstossung einer etwas kleinen, sonst in ihrer Gestalt völlig erkennbaren Placenta, die auf dem Durchschnitt ein etwas compacteres Gewebe darstellt, das von feinen weissen Streifen durchsetzt erscheint. Das Gewebe ist hart, doch ganz gut schneidbar. Im Gegensatz zu dem lockeren schwammigen Bau normaler Placenten gelangen selbst Schnitte mit dem Gefriermikrotom. Der mikroskopische Befund war in möglichster Kürze folgender: An der Basis herrschte ziemlich ausgesprochene hyaline Degeneration, die materalen Bluträume stark verengt, die Zotten dadurch nahe aneinandergerückt. Die Kerne fast überall gut färbbar, besonders die stark ausgebildeten, syncytialen Elemente; vom Chorionepithel lässt sich nicht viel nachweisen. Dicht unter dem Syncytium fand sich nun in vielen

Stellen ein schmaler Kalkstreifen, sowie im Zottenstroma zerstreut reichlich kleine und grosse Kalkkugeln, die theils den Gefässen und ihrer Umgebung, theils Zellanhäufungen zu entsprechen scheinen. Sämmtlicher Kalk ist stark eisenhaltig, so dass sich schon makroskopisch nach Anstellung der Ferrocyankalium-Salzsäure-Reaction eine blaue Aderung erkennen lässt. Mikroskopisch erhält man so die bei Weiten am schönsten und instructivsten Bilder. Die Nabelschnur war ohne Verkalkung und Eisenreaction, in ihrem Volumen stark reducirt.

In den Besitz der verkalkten Kaninchenplacenta gelangte ich durch den Tod eines Kaninchens, das beim Beginn der Geburt unter den Zeichen heftigster Schmerzen und drängender Unruhe starb. Die Section ergab 8fache Gravidität. Während in den paarigen Uterusabschnitten links 4, rechts 3 völlig normal ausgebildete und geburtsreife Kaninchen mit Eihüllen und Placenten ohne jede Veränderung sich vorfanden, versperrte den unpaaren Uterustheil ein in seiner Entwicklung zurückgebliebener und durch gelbere Färbung, sowie derbere Consistenz auffallender Kaninchenfoetus. Die zugehörige Placenta inserirte an der Hinterwand und unterschied sich durch kleinere, aber dickere Form und weissere Farbe, von den anderen normalen Placenten. Da sich in der Lunge leichte Tuberculose, links eitrig Pleuritis fand, glaubte ich zuerst tuberculöse Placental-Infektion annehmen zu sollen. Die mikroskopische Untersuchung widerlegte dies; es handelt sich um eine offenbar schon länger abgestorbene Frucht und Placenta, letztere mit secundärer Verkalkung. Eine Ursache für das Absterben liess sich nicht auffinden. Die mikroskopischen Veränderungen an dieser Placenta sind sehr ähnlich den oben beschriebenen an dem menschlichen Mutterkuchen; nur ist die Verkalkung hochgradiger. Auch hier stellenweise hyaline Degeneration, im Grossen und Ganzen gut erhaltene Kernfärbbarkeit, Verkalkung in den Chorionzotten in Gestalt langer die Gefässe umhüllender Stränge; an diesen entstand durch die Eisenreaction ein sehr zierliches blaues Flechtwerk. Nabelschnur und Foetus liessen keinerlei abnorme Verkalkung nachweisen. Die foetalen Knochen und Zähne reagirten genau wie bei seinen gesunden Geschwistern auf Kalk und Eisen; eine anderweitige Deposition war nicht vorhanden.

Die interessante Frage über den Eisengehalt in verkalkenden abgestorbenen Früchten, in Lithopädien, konnte ich leider nicht untersuchen, da mir kein Material zur Verfügung stand.

8. Nervensystem. Rechnet man die Hüllen des Central-Nervensystems mit ihren kalkhaltigen Concretionen, sowie den von ihnen ausgehenden Geschwülsten mitsamt den Adergeflechts- und den Zirbel-Concretionen ab, da ihrer theils Erwähnung geschehen ist, theils später noch geschehen soll, so bleibt mir nur ein untersuchter Fall übrig. In diesem handelt es sich um die von Virchow²³ zuerst als Kalkmetastasen gedeuteten, später auf Trauma zurückgeführten verkalkten Ganglienzellen des Gehirns; da ich das fertig eingebettete Material ohne genauere Bezeichnung vorfand, ist es mir nicht möglich, anzugeben, ob auch hier eine traumatische Erschütterung als erste zur Verkalkung führende Schädlichkeit vorgelegen hat, oder ob die Verkalkung mit dem benachbarten gelben Erweichungsheerde in Beziehung steht. Auch über die Ausdehnung der Affection kann ich keine Aussagen machen. In dem vorliegenden Stücke handelt es sich offenbar nur um ein Stück Grosshirn, in dem sich dicht unter der Rinde mehrere mikroskopisch erkennbare Erweichungsheerde befinden. Die Meningen, die der Oberfläche und den Furchen anhaften, lassen stellenweise eine massenhafte Durchsetzung von Zellen mit Pigmentgranulis, die jedoch keine Eisen-Reaction geben, erkennen. Die Gehirnrinde bietet nun im Hämatoxylin-Eosin-Präparat ein eigenartiges Bild; es sind nemlich oft gruppenweise, oft vereinzelte Zellen von den Umrissen normaler Ganglienzellen und theilweise mit langen Ausläufern versehen, als dicke Farbkumpen dem übrigen, zum Theil noch gut erhaltenen Glia- und Nerven-Gewebe eingelagert. Ferner finden sich in der grauen und weissen Substanz runde, manchmal angedeutet maulbeerförmige, ebenfalls verkalkte Gebilde, die lose in ihrer Umgebung zu liegen scheinen. Genauere Untersuchung macht es zweifellos, dass wir es hier mit verkalkten Ganglienzellen zu thun haben, während die grösseren runden Kalkgebilde Concretionen, sogenannte Gehirnsteine, darstellen. Viel schöner stellen sich nun diese Kalk-Ablagerungen nach Vornahme der Berlinerblau-Reaction dar. Während etwas dickere Schnitte schon dem unbewaffnetem Auge durch Blaugrün-Färbung

der Rinde Reaction verrathen, gewähren dünne Schnitte bei mikroskopischer Betrachtung ein überraschendes und interessantes Bild (Taf. IX Fig. 6—8). Längs der Hirnwindungen finden wir schon mit schwachen Vergrösserungen Gruppen von tiefblauen Zellen, die bei stärkeren typisch die Form und Anordnung von Ganglienzellen zeigen; während die einen deutlich die bekannte Pyramidenform aufweisen, entsprechen die anderen multipolaren sternförmigen Ganglienzellen. Die Gestalt ist genau dieselbe, wie wir sie in den Hämatoxylin-Präparaten bemerkt haben, nur vermögen wir jetzt einige interessante Einzelheiten zu unterscheiden. In der Zelle finden wir sehr häufig eine rundliche hellere Stelle, die manchmal nur bei bestimmter Einstellung der Mikrometerschraube sichtbar ist. Aus der Lage und der Form kann man hier jedenfalls die Stelle des Kerns vermuthen, der sich mehr als das Protoplasma von Eisen-Aufnahme frei gehalten hat. Nur bei schwach eingetretener Beladung mit Kalk und Eisen sieht man den Kern noch mit Alaunkarmin gefärbt. Ob bei den Zellen mit vorgeschrittener Verkalkung der Kern seine Färbbarkeit eingebüsst hat oder nur durch die intensive Eisen-Reaction verdeckt ist, ist nicht zu entscheiden. Das Protoplasma oder richtiger die Partien, die wir in gesunden Ganglienzellen von dem Protoplasma eingenommen sehen, ist von einer Unmasse feiner blauer Körnchen von meist rundlicher, manchmal leicht eckiger Begrenzung und ziemlich gleichmässiger Grösse erfüllt. Dieselbe Granulirung lässt sich oft weit in die Protoplasma-Fortsätze und in den Nerven-Fortsatz hinein verfolgen. Diese Thatsache erklärt auch Bilder, wie wir sie an anderen Stellen finden, nemlich ein Gewirr von blauen Fasern; offenbar sind dies verkalkte Nervenfasern, deren Ganglienzellen nicht mitgetroffen sind. Ausser diesen verkalkten Ganglienzellen finden wir noch durch die Eisen-Reaction blau gefärbt die runden Kalk-Concretionen, die wir schon vom Hämatoxylin-Präparat her kennen. Hier sind es besonders die peripherischen Partien, die den intensivsten Eisengehalt bekunden; irgend eine Structur ist auch mit dieser Methode an ihnen nicht erkennbar.

Mit Schwefelammonium erhalten wir völlig die entsprechenden Bilder, nur nicht so klar und prägnant.¹⁾

¹⁾ Als Siderose der Ganglienzellen beschreibt L. W. Weber (Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 35. Band, 1. Heft) ähnliche

9. Thierische Parasiten. Bei der relativen Seltenheit des Materials konnte ich von Kalkhüllen thierischer Parasiten nichts untersuchen. Trichinen-Erkrankung in Kaninchen-Muskeln unterwarf ich der Eisen-Reaction mit negativem Resultate; allerdings liess sich auch mit den Kalkfärbungen kein sicherer Kalkgehalt nachweisen. Vielleicht handelt es sich um eine frischere Invasion, bei der es zu der reactiven Kalk-Abscheidung von Seiten des Organismus noch nicht gekommen ist. Jedenfalls ist dieses Material für vorliegende Fragen ungeeignet.

16. Geschwülste. Auch hier können wir streng die Verkalkungs-Vorgänge im neugebildeten Knochen, also im lebenden und wachsenden Gewebe von der Petrification, der Verkalkung abgestorbener oder geschädigter Gewebsbestandtheile trennen. Knochen-Neubildung in Geschwülsten untersuchte ich in einem Falle von verästeltem Osteom der Lunge, in einem ossificirenden Fibrom der Haut und einem Osteosarcom des Nasenrachenraumes. Soweit die unvollkommenen Schnitte der unentkalkten Präparate ein Urtheil zulassen, schien in keinem dieser Fälle eine stärkere Eisen-Ablagerung stattgefunden zu haben. Während die Knochen-Neubildung nur in Geschwülsten bindegewebiger Provenienz sich vorfindet, können wir einfache Petrifications-Vorgänge auch an epithelialen Tumoren beobachten; davon untersuchte ich zwei Fälle, erstens eine Drüsen-Metastase bei Magen-Carcinom, die, während der primäre Tumor keinerlei Verkalkungs-Vorgänge erkennen liess, völlig durchsetzt erschien mit maulbeerförmigen Kalkdrüsen, deren Entstehung nach dem histologischen Bilde sicher auf regressive Vorgänge in den Epithelzapfen zu beziehen ist. Die zweifellos an Zirbelkörperchen erinnernden Kalkkörner zeigten ganz schwache Eisen-Reaction. Dagegen liess sich in einem Mamma-Carcinom, das in einer nekrotischen Partie einen fast erbsengrossen Kalkheerd eingelagert enthielt, kein Eisen nachweisen.

Ebenfalls als Kalk-Ablagerungen in nekrotischen oder in der Ernährung herabgesetzten Geweben sind die Verkalkungen

Befunde, bei denen jedoch der Kalknachweis misslang; er weist Obersteiner's Vermuthung, dass es sich doch um verkalkte Ganglienzellen handle, ausdrücklich zurück. Vielleicht sind die Erwägungen, die oben bei den Befunden in der Sublimatniere angestellt wurden, auch hier am Platze.

aufzufassen, die sich öfters in Fibromen, Myomen und Chondromen finden. In einem Chondrosarcom des Femur, dessen Knorpel degenerativ durch Chondromalacie zu Grunde geht und in diesen absterbenden Partien reichliche Kalkkörnchen enthält, war keinerlei Eisen-Reaction zu erzielen.

Eine Ausnahmestellung behaupten diesen Geschwülsten mit Petrifications-Vorgängen gegenüber die ächten Psammome und Psammosarcome, da in ihnen die Verkalkung gewisser Gebilde nicht als zufälliger Befund, sondern als zu ihrem Wesen gehörig zu betrachten ist. Die Verwandtschaft ihrer Kalkkugeln mit den Adergeflechts-Körperchen macht es schon von vornherein wahrscheinlich, dass wir an ihnen ähnliche Befunde werden erheben können. Dies trifft auch zu und wir sehen in dem einen Psammom alle Sandkörper eisenfrei, in einem anderen fast alle eisenhaltig, während in einem dritten Falle ein Theil Eisen enthält, der andere nicht. Den Befund bei einem durch Metastasen als Psammosarcom charakterisirten Falle, in dem die Eisen-Ablagerung mit der Verkalkung streng parallel ging, habe ich früher schon erwähnt (Taf. IX Fig. 5).

Bindung und Sitz des Eisens.

Schon die Methoden, deren wir uns zum Zwecke des histologischen Eisen-Nachweises bedienten, weisen auf einige chemische Eigenschaften hin. Zunächst beweist die Bildung von Berliner Blau mit Ferrocyankali das Vorhandensein von Eisenverbindungen in oxydischer Form. Ferner können wir aus dem Umstande, dass nicht schon die einfache Durchtränkung der Präparate mit Ferrocyankalium-Lösung zur Bildung und Ausscheidung des unlöslichen Berliner Blaus führt, schliessen, dass wir es nicht mit gewöhnlichen anorganischen Eisensalzen zu thun haben. Auch der langsame Eintritt der Schwefelammonium-Reaction, der sich auch bei unseren Eisen-Ablagerungen vorfindet, wird meist in demselben Sinne verwertet. Die später zu erwähnenden Befunde von Ascoli² lassen jedoch auch diese Schlüsse nicht als ganz einwandfrei erscheinen. Jedenfalls müssen wir das Eisen erst aus irgend einer Bindung frei machen, ehe es unseren mikrochemischen Reagentien zugänglich ist. Welches die andere Componente dieser Verbindung ist, lässt sich mit Sicherheit

nicht entscheiden. Die meisten Autoren sehen in ihr einen Eiweisskörper und auch Gaule⁷ vermuthet in seinen Versuchen das soeben vom Darm resorbirte anorganische Eisen schon im Ductus thoracicus an Eiweiss gebunden. Gesezt, es gelänge der Nachweis, dass es sich in einem gegebenen Falle um eine Verbindung des Eisens mit Eiweiss handelt, so böte die Entscheidung, ob wir eine salzartige Eiweiss-Verbindung, ein Eisen-Albuminat, vor uns haben oder eine feste organische Eisen-Verbindung, bei der das Eisen direct an den Kohlenstoff gebunden ist, immer noch für unsere heutigen chemischen Hilfsmittel nicht zu beseitigende Schwierigkeiten. Nach Neumeister¹⁹ und Bunge⁴ geben die organischen Eisen-Verbindungen, deren Eisen in directer Bindung mit Kohlenstoff ist, z. B. das Hämoglobin und die Nucleoproteide ihr Eisen an salzsäurehaltigen Alkohol selbst bei tagelanger Einwirkung nicht ab, während dies bei den Eisen-Albuminaten sehr schnell und vollständig der Fall ist. Letzteres trifft auch für das Eisen, das ich in den verkalkten Geweben nachweisen konnte, zu. Die Eisen-Reactionen sind nach Behandlung der Präparate mit salzsäurehaltigem Alkohol ebenso wenig mehr auslösbar, wie nach Einwirkung von wässriger Salzsäure.

Macallum¹⁶⁾ glaubt nachweisen zu können, dass diese Reactionen keine sichere Differenzierung der Eisenverbindungen gestatten, und behauptet durch Behandlung mit 0,5 pCt. Haematoxylinlösung eine sichere Methode der Unterscheidung zwischen organisch und unorganisch gebundenem Eisen, zu welcher letzterem er auch die Eisen-Albuminate und Eisen-Peptonate rechnet, gefunden zu haben; mit dieser Methode soll sich unorganisches Eisen blauschwarz oder bläulichschwarz färben, das organische Eisen dagegen keine Reactionen erkennen lassen. Die Bestätigung bleibt abzuwarten. Ascoli²⁾ hat mit dieser Macallum'schen Methode sowie mit einer Modification derselben von Marfori so widersprechende Resultate erzielt, dass er von einer weiteren Anwendung vorläufig Abstand genommen hat.

Grössere Beachtung verdient die von Ascoli nachgewiesene Thatsache, dass auch anorganisch gebundenes Eisen sich chemisch so verhalten kann, wie wir es bisher als Kriterium für organische Bindung ansahen. So hat er in der eiweissfreien Plasminsäure

sogenanntes „maskirtes“, mit dem Phosphor in Beziehung stehendes Eisen nachgewiesen, das sich ebenso verhält wie eine von ihm künstlich dargestellte Verbindung von Eisen mit Metaphosphorsäure, also ein sicher anorganischer Körper. Dieses maskirte Eisen ist durch wenig Schwefelammonium überhaupt nicht, durch mehr Schwefelammonium mehr oder weniger schnell nachweisbar, je nach der Concentration, und ist mit salzsaurem Alkohol selbst bei tagelangem Stehen nur in Spuren extrahirbar. Wir sehen hier also anorganisches Eisen genau dieselben Reactionen geben, wie sie von Bunge, Neumeister u. A. als charakteristisch für die feste organische Bindung angegeben werden.

Demnach ist ein einigermaßen gesicherter Schluss auf die Natur einer fraglichen Eisenverbindung bis jetzt aus dem mikrochemischen Verhalten nicht zu ziehen.

Wenn wir die Form, in der das Eisen abgelagert ist, in morphologischer Hinsicht betrachten, so begegnen wir dabei denselben Typen, die wir bei der Kalkdeposition unterscheiden können; wir finden dieselbe entweder mehr in diffuser, homogener Art oder in Gestalt feiner Körnchen, und zwar im einzelnen Falle in übereinstimmender Weise. Auch die Zellbestandtheile, die uns Eisengehalt erkennen lassen, können sehr verschieden sein. Bei vorliegenden Untersuchungen handelt es sich entweder um eigenartig modificirte Intercellular-Substanz wie in den verkalkten Knorpelzonen oder den neugebildeten Knochen-Balken, oder um abgestorbene, zum mindesten schwer geschädigte Gewebe. Dagegen können auch völlig lebenskräftige Zellen ähnlich gebundenes Eisen enthalten, hier ist es nur in seltenen Fällen der Kern, dies sah R. Schneider²¹ an niederen Thieren, J. Arnold an den Leukocyten-Kernen in der Nähe exogen eingebrachten anorganischen Eisens. Häufiger ist das Protoplasma der Sitz des Eisens und zwar, wie Arnold¹ gezeigt hat, in doppelter Form, erstens als phagocytär aufgenommene Eisenpartikelchen, zweitens als granulär gebundenes Eisen-Albuminat; hierbei ist durch die Lebensthätigkeit der Plasmosomen das Eisen schon verarbeitet und an functionelle und morphologische Bestandtheile geknüpft.

In dem einzigen Falle, in dem bei vorstehenden Eisen-

befunden in verkalkten Geweben das Eisen sich an intracelluläre Körnchen gebunden erwies, nämlich den verkalkten Ganglienzellen, war Entscheidung darüber nicht möglich, ob Kalk und Eisen noch während des Zellebens durch vitale Function der Plasmosomen aufgenommen sind, was von vornherein als unmöglich nicht von der Hand gewiesen werden darf, oder ob erst durch den Zelltod die Umwandlung des Protoplasmas hervorgerufen ist, die eine Affinität zu Kalk und Eisen bedingt. In letzterem Falle könnte es sich immer noch um Einlagerung in abgestorbene Granula handeln oder die Körnchenstructur beruht auf denselben Vorgängen, durch die wir auch anderwärts extracellulären Kalk in Körnchenform auftreten sahen.

In den frei circulirenden Körperflüssigkeiten ist das Eisen als Albuminat-Verbindung bisher nur von Gaule, wie erwähnt, in der Lymphe des Ductus thoracicus während intensiver intestinaler Eisenresorption nachgewiesen worden. Trotzdem muss es wenigstens zu gewissen Zeiten auch im Blute kreisen und sich an Stellen, an denen sich durch chemische Eigenart des Gewebes eine Affinität findet, ablagern können. So scheint es mit den Geweben zu gehen, die auch zu Kalkablagerung disponirt sind; ich sage absichtlich nicht mit verkalkten Geweben, um hierdurch nicht einen causalen Zusammenhang zu construiren, der zum mindesten erst bewiesen werden müsste. Aber er scheint nach vorliegenden Untersuchungen auch recht zweifelhaft; denn da es sowohl verkalkte Gewebe ohne Eisengehalt, wie Eisenablagerung auch in nekrotischen Geweben ohne Kalkgehalt giebt, lässt sich höchstens aussagen, dass dieselben Gewebe vermöge bestimmter Eigenschaften — seien diese chemischer oder andersartiger Natur — gleichzeitig Affinität zu Kalk- und Eisenverbindungen haben. Auch der Kalk ist im Körper als Eiweissverbindung abgelagert und die Substanz, die ihn aufzunehmen pflegt, verräth durch ihre Reaction gegen gewisse Farbstoffe ihre spezifische Natur. Strelzoff²² der zuerst darauf aufmerksam gemacht hat, dass die Knorpel-Grund-Substanz von der Zelle ab, in der sie Kalksalze in sich aufspeichert, eine intensive Blaufärbung mit Haematoxylin annimmt, sieht darin den Beweis, dass die chemische Beschaffenheit der organischen Grundsubstanz des verkalkten Knorpels völlig

verändert wird und dadurch die Affinität zu den Kalksalzen gewinnt. Litten¹⁴ fand bei seinen später der Verkalkung anheimfallenden Cylindern, dass sich ihr Verhalten gegenüber gewissen Farbstoffen (Purpurin, Indigocarmin in neutralen und schwach alkalischen Lösungen) verändert und schloss ebenfalls daraus, dass erst eine chemische Umwandlung des Zelleneiweisses erfolge, die neben der veränderten Farbreaction auf eine Neigung zur Aufnahme und Abscheidung von Kalksalzen in unlöslicher Form bedingt analog den erwähnten von Strelzoff nachgewiesenen Veränderungen der Knorpel-Grundsubstanz. Eine wesentliche Vertiefung erfährt diese interessante Parallele, wenn wir sehen, wie auch in vielen Fällen die betreffende verkalkende Grundsubstanz eine Neigung zu Aufspeicherung von Eisensalzen besitzt und zwar unter derart verschiedenen Umständen, wie sie die normale embryonale Verknöcherung und die Kalkablagerung in abgestorbenem Gewebe darstellen. Den Färbemethoden gegenüber, die verschiedene neuere Arbeiten nur mit grösster Vorsicht für chemische Schlüsse zu verwerthen lehren, hat der Eisennachweis den Vorthail voraus, dass wir es hier mit zweifellos chemischen Reactionen zu thun haben und so können unsere Befunde der Ansicht zur Stütze dienen, dass ein Gewebe dann Kalksalze in sich aufnimmt und ablagert, wenn seine organische Grundlage in bestimmter Weise chemisch verändert ist.

Zum Schlusse sei mir gestattet, meinem hochverehrten Chef und Lehrer, Herrn Geheimrath Arnold, für das anregende und fördernde Interesse, das er meiner Arbeit entgegenbrachte, meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Arnold: Ueber Siderosis und siderofere Zellen, zugleich ein Beitrag zur Granulalehre. Dieses Archiv, Bd. 161.
2. Ascoli: Ueber die Plasminsäure. Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. 28, 1899.
3. Askanazy: Beiträge zur Knochenpathologie. Aus der Festschrift zur Feier des sechzigsten Geburtstages von Max Jaffé.
4. Bunge: Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie. 4. Auflage, 1898.
5. Engert: Ueber Geschwülste der Dura mater. Dieses Archiv, Bd. 160.

6. Ernst: Ueber Psammome. Ziegler's Beiträge, Band XI.
7. Gaule: Ueber den Modus der Resorption des Eisens und das Schicksal einiger Eisenverbindungen im Verdauungskanal. Deutsche medic. Wochenschr. 1896, No. 19.
 — Der Nachweis des resorbierten Eisens in der Lymphe des Ductus thoracicus. Ebendasselbst 1896, No. 24.
8. Haeckel: Beitrag zur normalen und pathologischen Anatomie des Plexus chorioid. Dieses Archiv, Bd. 16.
9. Hall: Ueber das Vorkommen des Eisens im thierischen Organismus. Archiv f. Anatomie u. Physiologie 1894.
10. Kaufmann: Neuer Beitrag zur Sublimatintoxication nebst Bemerkungen über die Sublimatniere. Dieses Archiv, Bd. 117.
11. Kockel: Ueber die Kalkincrustationen des Lungengewebes. Deutsches Archiv für klinische Medicin, Bd. 64, 1899.
12. v. Kossa: Ueber die im Organismus künstlich erzeugbaren Verkalkungen. Ziegler's Beiträge, Bd. 29.
13. Landois: Lehrbuch der Physiologie.
14. Litten: Untersuchungen über den haemorrhagischen Infarct. Zeitschrift für klin. Medicin, Bd. I.
 — Ueber pathologische Verkalkungen und Kalkmetastasen in den Nieren. Dieses Archiv, Bd. 88.
15. Luschka: Die Adergeflechte des menschlichen Gehirns. Eine Monographie. Berlin 1855.
16. Macallum: A new method of distinguishing between organic and inorganic compounds of iron Journal of Physiology. Vol. 22, 1897—98.
17. Meyer, Semi: Ueber die Structur, das Vorkommen und die Entstehung der Sandkörper. Dieses Archiv, Bd. 143.
18. Müller, F.: Beiträge zur Frage nach der Wirkung des Eisens bei experimentell erzeugter Anämie. Dieses Archiv, Bd. 164.
19. Neumeister: Lehrbuch der physiologischen Chemie.
20. Quincke u. Hochhaus: Ueber Eisenresorption und Ausscheidung im Darmcanal. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie, 1896.
21. Schneider, Robert: Der unterirdische Gammarus von Clausthal. Sitzungsberichte der Kgl. preussischen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, 1885, 3. December.
 — Ueber Eisenresorption in thierischen Organen und Geweben. Aus den Abhandlungen der Kgl. preussischen Akademie der Wissenschaften zu Berlin vom Jahre 1888.
 — Verbreitung und Bedeutung des Eisens im animalischen Organismus. Humboldt, Band VIII, Heft 9.
 — Neue histologische Untersuchungen über die Eisenaufnahme in den Körper des Proteus. Sitzungsberichte d. Kgl. preuss. Akademie d. Wissensch. zu Berlin, 1890, 17. Juli.

- Verbreitung und Bedeutung des Eisens im animalischen Körper.
Verhandlungen d. Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte,
1891, Abtheilung für Zoologie.
- Die neuesten Beobachtungen über natürliche Eisenresorption.
Mittheilungen d. Zoologischen Station in Neapel. Bd. XII, 1895.
- 22. Strelzoff, Ueber die Histogenese des Knochens. Untersuchungen
aus dem pathologischen Institut zu Zürich. 1. Heft, 1873.
- 23. Virchow, Verkalkung abgestorbener Ganglienzellen. Dieses Archiv,
Band 50.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel IX.

- Fig. 1. Schnitt durch den Kopf eines Kaninchenembryos. Celloidinblock.
Ferrocyankalium-Salzsäure. Lupenvergrößerung.
- Fig. 2. Belegknochen des Meckel'schen Knorpels bei ausgetragenen
Kaninchenembryo. Berlinerblau-Reaction. Alauncarmin. Zeiss D.D.
Oc. 3.
- Fig. 3. Perichondrium und angrenzender Knorpel einer Rippe vom 10 cm
langen menschlichen Embryo. Zeiss D.D. Oc. 3.
- Fig. 4. Sandkorn aus normalem Adergeflechte. Zeiss D.D. Oc. 3.
Ferrocyankalium-Salzsäure. Alauncarmin.
- Fig. 5. Sandkorn aus einem Psammosarcom.
- Fig. 6-8. Verkalkte Ganglienzellen der Grosshirnrinde. Ferrocyankalium-
Salzsäure. Alauncarmin.

XVIII.

Ueber die Einwirkung subcutaner Gelatine- Einspritzungen auf experimentell erzeugte Nierenerkrankungen.

Ein Beitrag zur Kenntniss der Gelatine.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Universitätsklinik zu Bonn.)

Von

Dr. H. Stursberg.

Die zahlreichen Mittheilungen der letzten Jahre über die Anwendung der Gelatine machen es wahrscheinlich, dass wir in ihr ein werthvolles Mittel gegen chirurgisch nicht angreifbare