

Abschwächungstag des Markes	Resultate
2 M. Nr. 1 (von 24 Stunden)	Tot nach 7 Tagen an der Wut
2 " " 2 " 48 "	" " 7 " " " "
2 " " 3 " 72 "	Bleiben am Leben " "
2 " " 4 " 96 "	" " " "
2 " " 5 " 120 "	" " " "
2 " " 6 " 144 "	" " " "

Versuch 7: 15. März 1906. Zwei schwarze, sub cute mit Straßenvirus geimpfte Ratten werden 15 Tage lang mit 2 cem Emulsion von frischem Virus vom dritten Tage, im ganzen mit 30 cem, immunisiert.

Resultat: Die Tiere bleiben am Leben.

Versuch 8: 16. März 1906. Zwei schwarze, mit Straßenvirus, sub cute, inokulierte Ratten werden 15 Tage hindurch mit 2 cem täglich, also im ganzen mit 30 cem Emulsion von fixem Virus, vom vierten Tage immunisiert.

Resultat: Die Tiere bleiben am Leben.

Schlußfolgerung:

Aus den zahlreichen, an 71 Nagetieren (42 weißen Ratten, 9 schwarzen Ratten und 20 weißen Mäusen) vorgenommenen Versuchen ergibt sich, daß das fixe Virus aus dem Pasteurschen Institute zu Sassari, vom dritten Tage, selbst den empfindlichsten Tieren (wie dies die Nagetiere sind) subkutan eingespritzt, sich stets dem auf subkutanem Wege eingespritzten fixen Virus gegenüber als jeglicher Virulenz entbehrend zeigte. Sämtliche Tiere überlebten.

XIX.

Untersuchungen über hämatogene Siderosis der Leber, ein Beitrag zur Arnoldschen Granulalehre.

(Aus dem pathologisch-anatomischen Institut zu Heidelberg.)

Von

Gabriel Gambaroff.

(Hierzu Taf. IX.)

Seit der Arbeit von Breschet sind über die Pigmentfrage und die damit eng verbundene Theorie der Hämolyse zahlreiche und bedeutungsvolle Untersuchungen erschienen. Es

wurden durch diese unsere Kenntnisse über diese Vorgänge wesentlich gefördert; andererseits bleiben noch viele Einzelheiten übrig, welche einer Aufklärung bedürfen, so insbesondere die Natur des Hämatoidins und Hämosiderins, sowie ihre Abstammung und gegenseitige Beziehung. Desgleichen hat die Rolle, welche die Granula bei der Pigmentbildung spielen, die ihr gebührende Beachtung bisher nicht gefunden. Dieser Gegenstand soll in der nachfolgenden Arbeit hauptsächlich erörtert werden.

Es ist nicht meine Aufgabe und nicht meine Absicht, auf die Lehre von der Struktur des Protoplasmas einzugehen, vielmehr muß ich mich darauf beschränken, einige die Granulalehre betreffenden Punkte hervorzuheben. — Wie bekannt, faßt Altmann¹⁾ die Zellgranula als Elementarorganismen auf und bezeichnet sie als Bioblasten. Sie sollen die morphologische Einheit aller organischen Materie darstellen, von welcher alle biologischen Erwägungen in letzter Instanz auszugehen haben. — Arnold betrachtet dagegen die Granula als Strukturbestandteile der Zellen (Mikrosomen, Plasmosomen), in welchen bedeutungsvolle Vorgänge des Stoffwechsels — Assimilation, Synthese und Sekretion — sich abspielen.

Bevor ich zur Darstellung meiner eigenen Befunde übergehe, will ich von den bis jetzt vorliegenden Tatsachen, welche der Arnoldschen Plasmosomen-Granulalehre zugrunde liegen, insbesondere diejenigen hervorheben, welche auf die in den nachfolgenden Zeilen zu behandelnden Fragen in Beziehung stehen.

Die Methoden, welche von Arnold beim Studium der Granulabilder angewendet wurden, sind außerordentlich mannigfaltig, die Zahl der Untersuchungen und das Tatsachenmaterial sehr groß. Alle aufzuzählen — das würde zu weit führen. Eine kurze Übersicht genügt schon, um sich davon zu überzeugen.

Die hauptsächlichsten Methoden sind folgende:

1. Vitale Injektionen gesättigter Lösungen von Neutralrot, Methyleneblau, Indigokarmin, Lithionkarmin etc. in das Unterhautzellengewebe von Tieren.

¹⁾ Altmann, Die Elementarorganismen und ihre Beziehung zu der Zelle. Leipzig 1890. (Nach Hertwigs Allgem. Biologie 1906.)

2. Supravitale Färbung (Behandlung der Schnitte von frisch getöteten Tieren mit Neutralrot, Methylenblau).

3. Versuche mit Holunder-Plättchen und Anwendung von Farbstoffen auf die in diese eingewanderten Zellen innerhalb der Lymphsäcke und in der feuchten Kammer (Säurefuchsin, Rubin, Bordeaux, Phloxinrot, Eosin, Nigrosin, Jodgrün, Methylgrün, Safranin, Bismarckbraun, Cyanin, Neutralrot, Methylenblau, Biondis Dreifarbengemisch etc.).

4. Darstellung der Granula mittels Isolierung der einzelnen Zellenbestandteile (Jodkalilösungen etc.).

5. Einführung von Eisen in gelöster und ungelöster Form in Froschlymphsäcke und das Knochenmark der Kaninchen (exogene Siderosis).

6. Studium der Granula bei endogener Siderosis (im Gefolge von Blutungen, Hämatolyse etc.).

Untersucht wurden die verschiedensten Zellformen: Leukocyten, verschiedene Epithelien der Drüsen, Bindegewebskörper, Muskelfasern, Ganglienzellen etc. Ebenso mannigfach waren die Konservierungsmethoden. Durch all diese Methoden und in allen genannten Zellarten gelang es Arnold, Granula zur Darstellung zu bringen. Dabei hat sich die Tatsache herausgestellt, daß in vielen Fällen die Granula durch Zwischenfäden miteinander verbundene, gerüst- und netzförmige Figuren bilden. Ferner konnten Übergangsformen der gefärbten in nicht gefärbte, und von größeren zu kleineren Granula beobachtet werden. Höchst interessant war die Tatsache, daß all diese Granulabilder bei der Anwendung der verschiedensten Methoden und bei den verschiedensten Zellarten, was Anordnung, Größe, gegenseitige Lagerung und Beziehung der Granula anbelangt, eine vollständige Übereinstimmung zeigten. An einigen dieser Objekte war es möglich, die einzelnen Phasen der Tinktion und einen wiederholten Wechsel dieser Erscheinungen unmittelbar unter dem Mikroskop zu verfolgen und nachzuweisen, daß an Zellen, welche gefärbte Körner enthielten, noch Funktionsäußerungen — Form- und Ortsveränderungen, Wimperbewegungen, Kontraktionen usw. — wahrzunehmen sind.¹⁾ Dies alles hat Arnold zur Überzeugung geführt, daß die Granula umgewandelte Plasmosomen seien und als wichtige Strukturbestandteile des Zellprotoplasmas angesehen werden müssen. Weitere Untersuchungen haben ergeben, daß viele Granula bei Anwendung gleicher Farbstofflösungen und auch unter sonst gleichen Bedingungen verschieden gefärbt werden. Daraus wurde der Schluß gezogen, daß dieser Farbenwechsel auf „Verschiedenheiten der physikalischen oder chemischen Eigenschaften, beziehungsweise beider beruht.“²⁾ Auf die Frage, ob „vitale Färbung“ der Granula wirklich ein vitaler Vorgang sei, oder ob der Färbung der Granula ein Absterben derselben vorausgehe, antwortet Arnold folgendes: „daß es sich bei der Färbung derselben um vitale Vorgänge handelt, kann in Anbetracht der Befunde

¹⁾ J. Arnold, Über Siderosis und siderofere Zellen, zugleich ein Beitrag zur „Granulalehre“, dieses Archiv Bd. 161, 1900, S. 285.

²⁾ J. Arnold, Anatomischer Anzeiger, Bd. X.

im Blute und an den Leukocyten in den Holunderplättchen, der amöboiden und phagozytären Eigenschaften derselben insbesondere nicht bezweifelt werden.“¹⁾ Dieselbe Frage war zu entscheiden in bezug auf die durch Eisen erfolgte Färbung der Kernkörperchen und der übrigen Kernbestandteile. Zwar bemerkt Arnold, er könne mit Sicherheit keine Eisenreaktion in diesen unter normalen Verhältnissen nachweisen, aber weiter steht ausdrücklich, „daß an Stellen der unmittelbaren Einwirkung des Eisens“ die Färbung der Kernkörperchen oder der ganzen Kerne mit und ohne gleichzeitige Färbung der Granula vorkommt.²⁾ Arnold war geneigt, diese Bilder als Ausdruck der Degeneration zu erklären, aber mit Rücksicht auf die Tatsache, „daß die Zellen mit Eisenreaktion der Kerne in großer Entfernung von der Einwirkungsstelle des Eisens, also in Gewebsbezirken gefunden werden,“ nach denen sie „nur mittels Wanderung gelangt sein können“,³⁾ dürfte auch eine andere Vorstellung nicht von der Hand gewiesen werden. Hinsichtlich der Eisenaufnahme in Leukocyten zieht Arnold drei Möglichkeiten in Erwägung. „Das Eisen kann in Form von Körnern nach dem Typus der Phagozytose in die Zellen eintreten; oder aber, es wird in gelöster Form aufgenommen und innerhalb der Zellen körnig ausgefüllt, oder es wird von den Plasmosomen der Zelle gebunden und in eisenführende Granula umgesetzt.“⁴⁾ Letzteren Modus der Eisenaufnahme hält Arnold für den wahrscheinlichsten. „Gegen die Möglichkeit, daß außerhalb der Zelle entstandene Eisenkörner in die Leukocyten aufgenommen werden, läßt sich in Anbetracht der hervorragenden phagozytären Eigenschaften derselben kaum etwas einwenden. Auf der anderen Seite jedoch muß ich hervorheben, daß aus solchen Vorgängen noch nicht der Schluß gezogen werden darf, die innerhalb der Zelle befindlichen Eisenkörner müßten mit den intrazellulären identisch sein, weil — wie oben bereits angedeutet — nachträglich die phagozytär aufgenommenen Eisenkörner intrazellulär zur Lösung gelangen können. Sehr häufig werden ferner intrazelluläre Eisengranula in Fällen, in denen extrazelluläre Eisenkörner fehlen, gefunden, oder wenn solche vorhanden sind, stimmen sie in ihrer Größe und Form mit den intrazellulären Eisengranula nicht überein. Die größeren Körner und Kugeln kommen durch Quellung und Konfluenz der kleineren zustande. Die regelmäßige Gestalt der Eisengranula, insbesondere aber ihre reihenförmige Anordnung und ihre gegenseitige Beziehung, namentlich das gleiche Verhalten bei der exogenen und endogenen Siderosis, sprechen gleichfalls nicht für eine derartige Provenienz.“⁵⁾ Wenn man ferner die Übereinstimmung dieser Bilder mit denjenigen, welche man an lebenden und überlebenden Leukocyten bei

1) J. Arnold, Über Granulafärbung lebender und überlebender Leukocyten, dieses Archiv Bd. 157, 1899.

2) J. Arnold, dieses Archiv Bd. 161, 1900, S. 306.

3) J. Arnold, ebenda S. 307.

4) J. Arnold, dieses Archiv Bd. 161, 1900, S. 308.

5) J. Arnold, dieses Archiv Bd. 161, 1900, S. 303—304.

der Färbung mit Neutralrot und Methylenblau erhält, und den sehr häufigen Befund (besonders im Knochenmark) der „Zellen, welche rote und blaue Granula gleichzeitig in wechselnder Zahl, aber in gleicher Anordnung enthalten,“¹⁾ berücksichtigt, so wird man zum Schluß kommen, „daß die sideroferen Körner der Leukocyten nicht als phagozytär von außen eingetretene Partikelchen oder beliebige intrazellulär entstandene Niederschläge von Eisen, sondern als umgewandelte Plasmosomen der Zelle, welche die in die Zelle aufgenommenen Eisenbestandteile an sich gebunden haben, anzusehen sind.“²⁾ Damit soll aber nicht gesagt werden, daß die Phagozytose bei diesen Vorgängen keine Bedeutung habe. Der Autor leugnet nicht die große Rolle der Leukocyten bei der Aufnahme, der Abgabe und Verbreitung des Eisens, aber die einfache Aufnahme des Eisens genügt nicht für die Erklärung der Granulabilder, sondern es wird angenommen, daß die „phagozytär aufgenommenen Eisenteilchen in der Zelle gelöst und synthetisch umgesetzt werden.“³⁾ Schließlich muß noch hervorgehoben werden, daß in Zellarten, welche phagozytäre Eigenschaften nicht besitzen, die Anordnung der Eisengranula die gleiche ist. Was die weiteren Schicksale des Eisens und der sideroferen Zellen anbelangt, so werden von Arnold folgende Möglichkeiten in Betracht gezogen: Granula können teils von Leukocyten ausgestoßen, teils intrazellulär aufgelöst, oder das Eisen kann in vielen Fällen von Zellen ausgeschieden werden, ohne daß dabei eine Zerstörung von Zellensubstanzen erfolgen muß.

Die wichtigsten Ergebnisse der Arnoldschen Untersuchungen, welche sich nicht nur auf die Umsetzung von Eisen, sondern auch auf diejenige von Blutpigment, Gallenfarbstoff, Fett, Eiweißsubstanzen etc. erstrecken, kann man somit in folgendem Satze ausdrücken: die Plasmosomen und die aus ihnen durch Umwandlung hervorgehenden Granula sind präexistente bei Stoffwechselvorgängen funktionell tätige, wichtige Strukturbestandteile des Zellprotoplasmas. Aus diesem kurzen Überblick, auf welchen ich mich beschränken muß, ersieht man schon, daß die Arnoldsche Plasmosomen-Granulalehre gut begründet ist.

Bevor ich zu meinen eigenen Untersuchungen übergehe, werde ich ganz kurz über das Untersuchungsmaterial und die Methoden berichten.

1) J. Arnold, dieses Archiv Bd. 161, 1900, S. 304.

2) J. Arnold, dieses Archiv Bd. 161, 1900, S. 304.

3) J. Arnold, dieses Archiv Bd. 161, 1900, S. 305.

Material und Methoden.

Mein Untersuchungsmaterial stammt zum Teil von Versuchstieren (Hunde), welche mit Toluylendiamin vergiftet wurden, zum Teil von menschlichen Leichen, die an verschiedenen Krankheiten (Anämie, Stauungserscheinungen u. dgl.) zugrunde gegangen und im hiesigen pathologischen Institut obduziert worden waren. Die Präparate von Hunden, welche ich alsbald nach dem Tode sezierete, sowie auch die menschlichen Präparate wurden in verschiedenen Konservierungsflüssigkeiten aufgehoben (Formol, Alkohol, Sublimat). Die Schnitte fertigte ich teils auf dem Gefriermikrotom, teils auf dem Paraffinmikrotom (von 2—10 μ) an. Von Farbstofflösungen kamen folgende zur Anwendung: 1. eine Kombination von Alaunkarmin mit Ferrocyankalium-Salzsäure, 2. Schwefelammoniumlösung, 3. Sudan in Kombination mit Eisenreaktion (Ferrocyankalium-Salzsäure), 4. Hämatoxylin-Eosinlösung und 5. van Giesonsche Färbung.

Wirkung des Toluylendiamins.

Durch die Untersuchungen von Stadelmann, Afanassiew, Minkowski und Naunyn, Pick, Biondi, Schwalbe, Solley und andere ist nachgewiesen worden, daß Toluylendiamin ein starkes Blutgift ist. Die Wirkung des Toluylendiamins ist die Zerstörung der roten Blutkörperchen und infolge davon Hämoglobinurie (Katze) und Ikterus. Je nach der Dauer und Intensität der Vergiftung entwickelt sich mit der Zeit eine mehr oder minder hochgradige Anämie mit allen ihren Folgeerscheinungen. Die Frage, ob diese Veränderungen charakteristisch für Toluylendiamin seien, wird von Schwalbe¹⁾ in dem Sinne beantwortet, daß eine spezifische Wirkung dieses Giftes nicht zu konstatieren sei. Die Veränderungen der Erythrocyten bei dieser Form der Vergiftung, wie bei Anämie, haben nach Ansicht Schwalbes ihr Vorbild in dem normalen Zerfall der roten Blutkörperchen. „Es besteht also ein Parallelismus der physiologischen und anämischen, beziehungsweise experimentell

¹⁾ Schwalbe, E. Die Wirkung des Toluylendiamins auf die Blutkörperchen der Säugetiere. Zentralbl. für allg. Path. und path. Anat. XIII. Bd. No. 11. 1902.

toxischen Degeneration.“ Indem ich mich diesen Ansichten anschlieÙe, möchte ich nur die von einigen Autoren vertretene Annahme hervorheben, wonach die Hunde bedeutend empfindlicher seien als Kaninchen; diese Annahme kann jedoch in meinen Versuchen keine Unterstützung finden. Aus meinen Versuchsprotokollen wird ersichtlich sein, daß Hunde eine bedeutend längere Zeit eine große Giftdosis vertragen können, ohne daran zugrunde zu gehen. Eine annähernd gleich große Dosis ist bis jetzt noch von keinem Forscher bei Vergiftungsexperimenten an Kaninchen versucht worden.

Tierexperimente.

Über Versuchsprotokolle bei diesen Experimenten werde ich nacheinander — und zwar jedes für sich einzeln betrachtet — berichten; was aber die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung betrifft, so halte ich es für zweckmäßig, sie alle in einer einheitlichen Zusammenfassung zur Darstellung zu bringen. Dadurch werde ich häufigen Wiederholungen aus dem Wege gehen, die infolge großer Ähnlichkeit und häufig vollständiger Übereinstimmung der mikroskopischen Bilder unvermeidlich sein würden.

Experiment 1.

Junger Hund, 3500 g schwer. Am 23. Juni erhält er subkutan 1,2 g Toluylendiaminlösung. Am darauf folgenden Tage tritt deutlich Ikterus auf, welcher bis zum Exitus bestehen bleibt. Am 27. Juni nachts erfolgt der Tod. Am 28. Juni wurde von mir die Sektion ausgeführt, welche folgendes ergab:

Starker Ikterus aller Organe, besonders der Leber, welche intensiv gelb verfärbt ist. Die Milz ist dunkel gefärbt und scheint beträchtlich vergrößert zu sein. Im Darm mäßig viel Galle, Schleimhaut normal. Das Knochenmark ist dunkelrot. An Nieren sowie Herz, Lunge, Schilddrüse außer der ikterischen Verfärbung kein pathologischer Befund.

Experiment 2.

Schnauzer, 4100 g schwer. Am 29. Juni subkutane Einspritzung von 0,3 g Toluylendiaminlösung. Am anderen Morgen fand ich den Hund stark erkrankt; er lag unbeweglich und war so schwach, daß er nur mit Mühe einige Schritte machen konnte. Ikterus war nicht vorhanden. Am darauf folgenden Tage schien das Tier wieder gesund zu sein; es war munter, sehr lebhaft, von der gestrigen Schwäche keine Spur nachweisbar. An demselben Tage erhielt er 0,3 g Toluylendiamin subkutan, was ziem-

lich starken Ikterus zur Folge hatte, der jedoch nach zwei Tagen wieder verschwunden war. Am 3. Juli subkutane Einspritzung von 0,6 g Toluylendiamin. Trotz einer großen Dosis nur sehr schwacher Ikterus. Am 5. Juli wieder 0,5 g Toluylendiamin subkutan. Am 6. Juli wurde das Tier durch Chloroformnarkose getötet. Die sofort nach dem Tode von mir ausgeführte Sektion ergab: sehr mäßigen Ikterus der Leber und des Darmes; alle anderen Organe zeigten kein ikterisches Aussehen; auch sonst nichts Bemerkenswertes.

Experiment 3.

Hündin, 3900 g schwer. Dem Tiere wurden hypodermatisch 1,5 g Toluylendiamin in vier immer steigenden Dosen eingeführt. Die Vergiftung dauerte sieben Tage (6.—12. Juli). Nach der ersten Einspritzung (0,2) trat eine sehr schwache Reaktion auf, nach der zweiten ziemlich intensiver Ikterus, welcher bis zum Tode des Tieres fortbestehen blieb und nach der letzten Einführung des Giftes sehr stark wurde. Am siebenten Tage der Vergiftung wurde das Tier durch Chloroform-Inhalation getötet. Die gleich daran angeschlossene Sektion ergab: Starker Ikterus aller Gewebe; Leber gelb und von harter Konsistenz; Milz deutlich vergrößert, von dunkelroter, fast schwarzer Färbung und teigiger Konsistenz im Darm ziemlich viel Galle, an der Darmschleimhaut keine Veränderungen; ebenso an anderen Organen keine pathologischen Befunde.

Experiment 4.

Weiblicher Pinscher, 4700 g schwer. Dem Tiere wurde 1,4 g Toluylendiamin in drei Dosen subkutan eingeführt. Die Vergiftung dauerte fünf Tage (13.—18. Juli). Zum ersten Male (13. Juli) wurde 0,4 g des Giftes injiziert, worauf die Hündin sehr schwach reagierte, d. h. von Ikterus oder einer Krankheit überhaupt war nichts zu merken. Zum letzten Male (17. Juli) bekam sie noch hypodermatisch 0,1 g. Am darauf folgenden Tage wurde sie tot aufgefunden. Die sofort ausgeführte Sektion ergab trotz intensiv ikterisch verfärbten Konjunktiven auffallend wenig: außer schwach gelblicher Verfärbung der Leber war von Ikterus an den inneren Organen nichts zu sehen. Milz von dunkelroter Farbe und anscheinend nicht vergrößert.

Experiment 5 und 6.

Um individuelle Verschiedenheiten der Reaktion auf Vergiftung mit Toluylendiamin zu studieren, habe ich Versuche mit zwei Hunden angestellt, die von gleicher Rasse waren (Spitzhunde) und ungefähr von gleichem Gewicht. Beide Tiere bekamen eine absolut gleiche Menge des Giftes und zur gleichen Zeit. Jedem Hunde wurden 3,4 g Toluylendiamin in acht Dosen eingespritzt. Vergiftungsdauer bei beiden Tieren 14 Tage. Die ganze Versuchszeit währte bei dem einen Hunde (Versuch 5) 17 Tage, bei dem anderen 15 Tage, dieser Hund verwendete zwei Tage früher als jener. Zum ersten Male bekamen die Tiere das Gift am 20. Juli, zum

letzten Male am 2. August. Am 3. August wurde der eine, am 5. August der andere tot aufgefunden. Während das eine Tier (Versuch 5) auf die Vergiftung mit sehr starkem Ikterus reagierte, war bei dem anderen Tiere von Gelbsucht nichts zu sehen. Nichtsdestoweniger machte gerade dieser Hund einen weit elenderen Eindruck als jener.

Die Sektion ergab: Versuch 5. Auffallend stark ikterische Verfärbung aller Gewebe. An der Oberfläche der Leber, welche ziemlich groß, von weicher Konsistenz und dunkelgelber Farbe war, sah man einige drei- bis fünfmarkstückgroße Flecken von dunkelschwarzer Farbe. Die Milz sehr groß und von dunkelroter Farbe. Knochenmark ebenfalls dunkelrot. Lungen ödematös. Sonst nichts Bemerkenswertes.

Versuch 6. Von Ikterus äußerst wenig zu sehen. Was auf den ersten Blick überrascht, das ist die auffallende Blässe der Herz- und anderen Muskeln. Leber außerordentlich groß und von rötlich-brauner Farbe. Milz auffallend klein.

Experiment 7.

Weiblicher Schnauzer, 3900 g schwer. Dem Tiere wurde 0,9 g Toluylendiaminlösung auf einmal subkutan eingespritzt. Nach zwei Tagen wurde die Hündin tot aufgefunden. Die Obduktion ergab ziemlich ausgedehnten Ikterus der inneren Organe. Die Leber von anscheinend normaler Größe, ziemlich harter Konsistenz und gelber Farbe. Die Milz vergrößert, von weicher Konsistenz und dunkelroter Farbe.

Experiment 8.

Weiblicher Pudel. Das Tier hat in fünf Dosen 1,8 g Toluylendiamin mittels subkutaner Einspritzung bekommen, worauf es mit mäßig starkem Ikterus reagierte. Vergiftungsdauer neun Tage. Nach dieser Zeit wurde das Tier mittels Chloroform-Inhalation getötet. Die Obduktion ergab: mäßig stark ikterische Verfärbung der inneren Organe. Leber von hellgelber Farbe. Milz nicht vergrößert.

Mikroskopische Untersuchung der Leberpräparate von Versuchstieren (Experiment 1—8).

Aus der mikroskopischen Untersuchung der zahlreichen Leberpräparate und aus deren Vergleich unter sich, ergibt sich folgendes: Die Eisenreaktion (sowohl mit Ferrocyankalium-Salzsäure als auch mit Schwefelammonium) ist in den meisten Fällen positiv ausgefallen. Man findet schön blau-beziehungsweise schwarzgefärbte Pigmentfiguren von ganz bestimmter Lokalisation und Anordnung vor; bloß in ganz vereinzelt Präparaten und nur hie und da sieht man diffuse Färbung, welche die Gefäßscheiden und in einem Falle die Leukocyten

betrifft. In allen Fällen, mit Ausnahme eines einzigen, ist die Beschaffenheit des Lebergewebes normal: die Kerne sind gut gefärbt, die Konturen der Zellen scharf ausgeprägt, keine Vakuolenbildung, keine Infiltration. Nur in Präparaten des Experiments 4 zeigen die Leberzellen schon auf den ersten Blick tiefgreifende Alteration (unvollständige oder absolut negative Reaktion auf Farbstoffe, Vakuolenbildung, die das ganze Lebergewebe durchsetzen). In der Gefäßbeschaffenheit sind ebenfalls keine Abnormitäten vorhanden, wenn wir von der Gefäßdilatation absehen, die gelegentlich vorkommt. Was den Grad der Siderosis anbelangt, so bieten die mikroskopischen Bilder ziemlich große Verschiedenheiten; in einigen Fällen findet man sehr wenig Hämosiderin (Exp. 1, Exp. 4), in anderen bedeutend mehr (Exp. 2, 3, 6), und endlich gibt es Fälle, bei denen der Hämosideringehalt ziemlich beträchtlich ist (Exp. 5, 7, 8). Eisenhaltiges Pigment zeigt ausschließlich granulären Bau und ist zum Teil in Kupfferschen Zellen, Endothelzellen und Leukocyten (sowohl innerhalb der Kapillaren als auch extravaskulär) und zum anderen Teil in den Leberzellen selbst enthalten. Die Leukocyten bestehen ihrer Hauptmasse nach aus einkernigen Zellarten, aber es sind darunter auch zwei- und dreikernige. Die Größe der Granula ist beträchtlichen Schwankungen unterworfen. Neben ziemlich großen sieht man kleinere und ganz kleine Granula. Diesen Wechsel in der Größe der Körnchen zeigen die Präparate in jedem einzelnen Falle; andererseits bieten alle Fälle in dieser Beziehung große Übereinstimmung dar. Betreffs der Lokalisation des Pigments in den Leberzellen selbst ist zu bemerken, daß, wenn die Siderosis nur geringen Grades ist, die Granula ganz unregelmäßige Lokalisation aufweisen, dagegen bei größerem Hämosideringehalt der Leberzellen sind es die perinukleären Zonen, die Eisenpigment enthalten. Die Zahl der Granula in einzelnen Zellen eines und desselben Präparats ist ziemlich variabel: in einigen Zellen sieht man nur zwei bis drei davon, in anderen bedeutend mehr, und schließlich findet man Leberzellen, welche ganz von feinen Granula durchsetzt sind. Die Granula, welche in Leberzellen selbst enthalten sind, bieten sehr interessante und in mancher Hinsicht sehr bedeutungsvolle Bilder; man

sieht nämlich ganz feine Granula, die durch fadenförmige Zwischenglieder miteinander verbunden sind. Oft trifft man Gruppen von 3, 4, 5 und mehr Granula, die fadenförmig aneinander gereiht sind und netzförmige Gebilde darstellen. Und zwar — was sehr bemerkenswert ist — sind die Fäden, welche die Granula miteinander verbinden, teils gut gefärbt, teils weniger gut und teils ganz ungefärbt. Dieser Zusammenhang zwischen gefärbten und ungefärbten Plasmosomen und Granula-Elementen ist ein ziemlich häufiger Befund. Ferner findet man in dem Kern der Leberzellen nicht selten analoge Bilder von faden- und netzförmiger Struktur der Körnchen. Sehr bedeutungsvoll scheint uns die Tatsache zu sein, daß man in denjenigen Leberzellen, welche im Protoplasma Eisengranula enthalten, auch bei der aufmerksamsten Untersuchung meistens keine in den Kernen findet und umgekehrt, wenn die letzteren Granula führen, so findet man keine im Protoplasma.

Die den menschlichen Leichen entnommenen Leberpräparate.

Fall A.

Schwind, 37 Jahre. Klinische Diagnose: Morbus Addisonii, starke Anämie, zahlreiche Blutungen in die Haut.

Anatomische Diagnose: Tuberkulose beider Nebennieren und der Nieren. Hämatogene Siderosis der Leber, Lymphdrüsen, besonders am Pankreas, Leberhilus, Milz, in Pleuraschwarte, daselbst keine Tuberkulose.

Mikroskopische Untersuchung der Leber: Siderosis höchsten Grades. Beträchtliche Anhäufung von Eisen sowohl in der Art von größeren und kleineren Schollen, als auch in Körnchenform (Taf. IX.) Intraazinöses Bindegewebe enthält so viel Hämosiderin, daß es dadurch unmöglich erscheint, die übrigen Zellelemente zu Gesicht zu bekommen; bloß hie und da sieht man Gefäße, deren Lumina vollständig frei von Eisen sind. Im Zentrum der Acini, um die Zentralvene herum, findet man ebenfalls große Anhäufungen von eisenhaltigem Pigment in Form von kleinen Schollen und Körnchen. Merkwürdig ist, daß diese Eisenmassen die Zentralvenen nicht von allen Seiten umschließen, sondern gewöhnlich eine Seite frei lassen, so daß eine hufeisenförmige Figur gebildet wird. In den Leberzellen selbst ist Eisen nur in granulärer Form vorhanden. Was die Verteilung des Eisens im Acinus betrifft, so findet sich solches sowohl in der Peripherie als auch im Zentrum. Nicht selten trifft man Kerne, die Granula enthalten, und zwar meistens nur in denjenigen Leberzellen, die im übrigen Zellprotoplasma keine Körnchen führen, und umgekehrt. Die Kerne

sind in allen Fällen gut gefärbt. Sonst sieht man auch keine Degenerationserscheinungen, und wenn intraazinöses Bindegewebe und einige andere Zellelemente durch Eisenpigment verdeckt sind, so liegen trotzdem keine Gründe vor, daraus auf Degeneration der Leberzellen zu schließen.

Fall B.

Heinrich J., 41 Jahre alt. Klinische Diagnose: Pericarditis adhaesiva (?), Myokarditis, Dilatatio et Hypertrophia cordis; Bronchopneumonie des linken Oberlappens, Lungenödem; Bronchitis, pleuritische Schwarten links, Kyphoskoliose, Stauungszirrrose der Leber, Ascites, Ödem, Nephritis (Stauung?)

Anatomische Diagnose: Starke Schrumpfung und anthrakotische Induration der linken Lunge, besonders des linken Oberlappens, zylindrische Bronchiektasien, völlige Obliteration der linken Pleurahöhle, Kyphoskoliose der Brustwirbelsäule, Emphysem und Ödem der rechten Lunge, Pleuraadhäsionen rechts, geringgradige Hypertrophie und Lipomatose des rechten Ventrikels, bandförmige Perikardialverwachsung; hochgradige Stauung in Milz, Leber, Nieren, Magen und Darm. Geringes Ödem und Ascites. Starke Zyanose des Kopfes und des Halses.

Mikroskopische Untersuchung der Leber: Sehr viel siderofere Zellen, welche hauptsächlich in der Peripherie der Leberacini lokalisiert sind. Neben großen sieht man kleinere und ganz kleine Granula, die fadenförmig miteinander verbunden netzförmige Figuren bilden. Nicht selten findet man Leberzellenkerne, die Granula führen, und zwar nur dann, wenn das übrige Protoplasma keine Körnchen enthält; wenn das letztere der Fall ist, so sieht man in den Kernen keine Reaktion auf Eisen. Von Degenerationserscheinungen im Lebergewebe ist nichts zu bemerken.

Fall C.

Franz B., 45 Jahre alt. Klinische Diagnose: Hypertrophie und Dilatatio cordis. Myodegeneratio cordis. Transsudat in der Pleura (etwa 44 Liter). Pericarditis exsudativa, etwas Aszites, Anasarka, Kompression der rechten Lunge, Stauung in der linken, Hepatitis interstitialis und Stauung, Stauungsniere.

Anatomische Diagnose: Plethora, allgemeine Adipositas, Hypertrophia und Dilatatio cordis, Hydrothorax dexter, Stauungslunge, Kompression des rechten Mittel- und Unterlappens, Stauungsinduration der Leber, Niere, Milz. Ascites, Anasarka.

Milz viermal so groß wie normal, Kapsel prall gespannt, Pulpa dunkelrot, derb; Follikel und Trabekel deutlich.

Leber mäßig vergrößert, Rand abgerundet, Oberfläche glatt, auf dem Schnitt deutliche Zeichnung: zentral dunkelrote Punkte mit gelbbrauner Peripherie. — Mikroskopische Untersuchung der Leber: Dieselben Bilder der Siderosis wie in Fall B. nur mit dem Unterschied, daß das Lebergewebe in diesem Falle weniger eisenhaltiges Pigment enthält als in den früheren.

Fall D.

August M., 5 Monate alt. Klinische Diagnose: Leukämie. Bronchitis capillaris.

Anatomische Diagnose: Leukämie, Milztumor, peripyelitischer lymphadenitischer Wucherung. Ikterus, insbesondere der Leber. Lungenatelektase und Bronchopneumonie. Bronchitis capillaris. Geringer Ascites. Dilatatio cordis. Pachymeningitis haemorrhagica interna.

Milz bedeutend vergrößert, Kapsel gespannt, Pulpa dunkelrot, derb.

Beide Nieren von normaler Größe und glatter Oberfläche, subikterischer Färbung. Auf dem Schnitt deutliche Zeichnung, normale Breite der Rinde; das ganze Nierenbecken und die Kelche sind von einer etwa 3 mm großen Hülle von mäßig rötlichem Gewebe umkleidet.

Leber etwas vergrößert, Oberfläche glatt; schon auf dieser eine deutliche acinöse Zeichnung, noch deutlicher aber auf dem Schnitt: intensiv gelbe, große Punkte, umsäumt von einem braunen, schmalen Rand.

Mikroskopische Untersuchung:

Nieren: Schöne Bilder der hochgradigen Siderosis: Große Massen des Hämosiderin-Pigments durchsetzen das ganze Protoplasma der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen, so daß die letzteren ganz blau erscheinen. Trotz großer Anhäufung des Pigments ist die Körnchenform desselben deutlich zu erkennen; besonders in der Peripherie, nicht selten auch in den zentralen Teilen der gewundenen Kanälchen sieht man ganz feine Granula, die aneinander gereiht den Eindruck eines Ganzen machen. Degenerationserscheinungen in dem Nierengewebe sieht man nirgends.

Leber: Hämosiderin in schönster, granulärer Form, seiner Hauptmasse nach auf die schmalen Zonen der Peripherie der Acini beschränkt. Im Zentrum der Acini sieht man vereinzelte oder gar keine Körnchen. Bedeutend mehr von Eisengranula findet man in perinukleären Zonen. Das Lebergewebe ist mäßig stark alteriert.

Fall E.

Das Leberpräparat in diesem Falle stammt von einem Kinde, welches infolge von Enteritis und Anämie starb.

Mikroskopische Untersuchung der Leber: Hochgradige, fettige Infiltration des Lebergewebes. Man sieht neben ganz großen, kleinere, kleinste und ganz feine Fettgranula, welche das ganze Lebergewebe durchziehen. Die Hämosiderin-Ablagerung ist mäßig stark. Die Verteilung der Eisengranula läßt keine Regelmäßigkeit erkennen. Bedeutungsvoll ist, daß man ziemlich häufig in ein und derselben Leberzelle neben Fettkörnchen Eisengranula trifft. (Taf. IX.)

Wenn wir jetzt unsere mikroskopischen Befunde — sowohl an menschlichen als auch an tierischen Leberpräparaten — ganz kurz zusammenfassen, so sind als die wichtigsten Ergebnisse folgende Tatsachen zu verzeichnen:

1. Bei hämatogener Siderosis der Leber, hervorgerufen durch Toluylendiamin-Vergiftung und durch verschiedene Krankheiten, sind wir in der Lage, durch geeignete Behandlung der Präparate in den Leberzellen Granula darzustellen, welche durch fadenförmige Aneinanderreihung gerüst- und netzförmige Figuren bilden.

2. Die Granulabilder zeigen in bezug auf Größe, Form, Anordnung und gegenseitige Beziehung eine vollständige Übereinstimmung; nicht nur in allen von mir beschriebenen Fällen, sondern auch mit den Granulabildern sowohl bei exogener Siderosis als auch bei Behandlung mit den verschiedensten Methoden verschiedenster Zellarten (Lebende und überlebende Zellen etc. Arnold).

3. In vielen Fällen treten in Kernen der Leukocyten Körnchen auf, die mit Granulabildern im Zellprotoplasma Übereinstimmung zeigen.

4. In einer und derselben Zelle kommen Granula in Kernen und im übrigen Protoplasma gewöhnlich nicht gleichzeitig vor.

5. Meistens treten die Granula nur dann auf, wenn die sie einschließenden und umgebenden Gewebe im normalen Zustande sich befinden. Jedenfalls ist die Körnchenbildung in keiner Weise von der Alteration der Zellen abhängig.

Wenn wir die obenerwähnten Befunde (die Anordnung der eisenhaltigen Körnchen in Leukocyten, Endothelien, insbesondere aber in den Leberzellen, ihre netz- und fadenförmige Anordnung, die verschiedenen Phasen der Färbung von Körnchenfäden usw.) berücksichtigen, so ist meines Erachtens die Annahme gerechtfertigt, daß die Granula, welche die Umsetzung des Eisens vermitteln, umgewandelte Strukturbestandteile der Zellen (Plasmosomen) sind (Arnold). — Aber noch mehr. Wenn wir besonders die unter 3 und 4 erwähnten Tatsachen in Betracht ziehen, so ist es vielleicht erlaubt, daraus den Schluß zu ziehen, daß die Granula in den Kernen umgewandelte Karyosomen sind. Für die Annahme, daß die Färbung der Kerne durch Degenerationserscheinungen verursacht werden oder daß es sich um Fällung beziehungsweise Stoffwechselprodukte handelt, haben sich keine Anhaltspunkte, wenigstens was meine Fälle betrifft, ergeben.

Fig. 1.

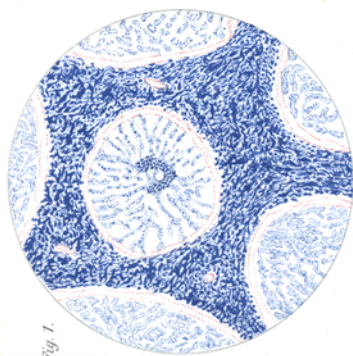


Fig. 3.

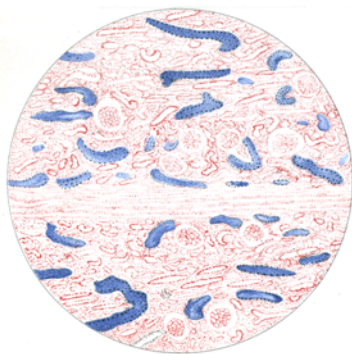


Fig. 4.

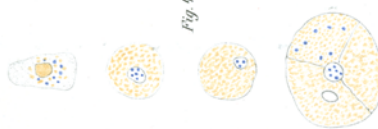


Fig. 2.

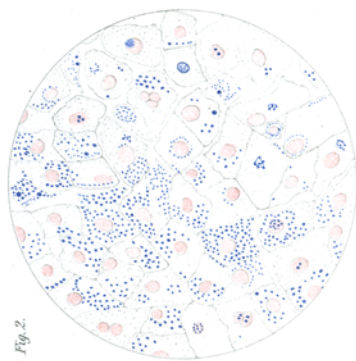
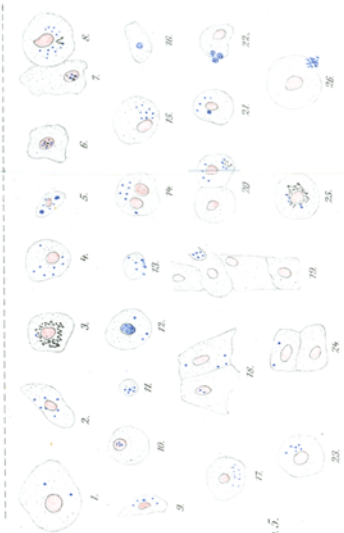


Fig. 5.



Erklärung der Abbildungen auf Taf. IX.

Fig. I.

Leberpräparat von Fall A. (Färbung mit Ferrocyankali-Salzsäure-Alaunkarmin.) Beträchtliche Anhäufungen von Eisen in Form von größeren und kleineren Schollen sowie in Körnchenform. Man sieht wie das ganze Lebergewebe mit Hämosiderinpigment durchsetzt ist. Besonders enthält das intraacinöse Bindegewebe so viel eisenhaltiges Pigment, daß dadurch die übrigen Zellelemente verdeckt werden. Um die Zentralvene herum befindet sich eine oben (im Text) beschriebene hufeisenförmige Figur von Hämosiderinpigment. Man kann schon bei dieser Vergrößerung den granulären Bau des Eisenpigments in den Leberzellen selbst deutlich sehen, sowohl mit der Lokalisation in der Peripherie als auch im Zentrum der Leberbalken.

Fig. II.

Leberpräparat von Fall A. (Starke Vergrößerung.) Leberzellen, die ein vollständig normales Aussehen haben, enthalten das Eisen nur in Körnchenform. In einigen Leberzellen sieht man deutlich die netz- und fadenförmige Anordnung der Granula. Man nimmt ebenfalls deutlich die oben beschriebene Tatsache wahr, daß, wenn die Kerne der Leberzellen Granula enthalten, sich keine Körnchen im übrigen Zellprotoplasma befinden, und umgekehrt.

Fig. III.

Nierenpräparat von Fall D. (Färbung Ferrocyankali - Salzsäure-Alaunkarmin.) Trotz sehr großer Anhäufungen des Hämosiderins in gewundenen Harnkanälchen kann man deutlich den granulären Bau des Pigments erkennen.

Fig. IV.

Leberpräparat von Fall E. (Eine Kombination von Eisen- und Fettfärbung. Salzsäure-Ferrocyankali-Sudan.) Leberzellen. In ein und derselben Zelle sieht man Hämosiderin- und Fettgranula.

Fig. V.

Leberzellen (mit Ausnahme von 5, 11, 13, 16, welche Leukocyten sind). Verschiedene Grade der Siderosis in Leberzellen. In einigen Zellen sieht man die faden- und netzförmige Struktur der Granula im Protoplasma und in den Kernen (3, 6, 7, 20, 25, 26). Die Granula in den Kernen und im Protoplasma sind voneinander unabhängig. Beim Vorhandensein von Körnchen in den Kernen sieht man keine Granula im Protoplasma und umgekehrt.
