

del fegato e della milza. Ricerche fatte nel laboratorio di Anatomia umana normale della R. Università di Roma. Vol. VII fasc. I 1899. — 9. G l i n s k i, Zur Kenntnis des Nebenpankreas und verwandter Zustände. Virchows Arch. Bd. 164, 1901, S. 132. — 10. G ö p p e r t, Die Entwicklung u. das spätere Verhalten des Pankreas der Amphibien. Morphol. Jahrb. Bd. XVII 1891 p. 100. — 11. K l o b, Pankreasanomalien. Ztschr. d. Wiener Ärzte 1859, Nr. 46. — 12. K y r l e, Über die Degenerationsvorgänge im tierischen Pankreas. Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entwicklungsgeschichte, Bd. 72, 1908, S. 141. — 13. L a g e u s s e, Le Pancréas. Revue générale d'histologie. Lion 1906, p. 218. — 14. L e t u i l l e, Pancréas surnuméraires. C. R. de la Soc. de Biolog. S. du 10. mars 1900. — 15. N a u w e r k, Ein Nebenpankreas. Zieglers Beitr. Bd. 12, 1893, S. 29. — 16. N e u m a n n, Nebenpankreas und Darmdivertikel. Arch. d. Heilk. Bd. 11, 1870, S. 300. — 17. R e i t m a n n, Zwei Fälle von akzessorischem Pankreas. Anat. Anz., Bd. 23, 1903, S. 155. — 18. R i b b e r t, Allg. Path. 1901, S. 402. — 19. S t o e r k, Über Pankreasveränderungen bei Lues congenita. Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat., Bd. XVI, 1905, S. 721. — 20. S c h w a l b e, Beiträge zur Kenntnis der Drüsen in den Darmwandungen, insbesondere der Brunnerschen Drüsen. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. VIII. 1872, p. 92. — 21. T h o r e l, Histologisches über Nebenpankreas. Virch. Arch., Bd. 173, 1903, S. 281. — 22. T r a p p e, Über geschwulstartige Fehlbildungen von Niere, Milz, Haut und Darm. Frankf. Ztschr. f. Path., Bd. 1, 1907, S. 109. — 23. W e i c h s e l b a u m, Nebenpankreas in der Wand des Magens und Duodenums. Bericht der Rudoliftstiftung 1884. — 24. Z e n k e r, Nebenpankreas in der Darmwand. Virch. Arch., Bd. 21, 1861, S. 369.

## XVIII.

### Über die örtlichen, durch Bleisalze im Gewebe hervorgerufenen Veränderungen.

#### Ein Beitrag zur Lehre von der Verkalkung.

(Aus dem Königl. Pathologischen Institut in Breslau.)

Von

Dr. K u m i t a aus Japan.

(Hierzu Taf. IX.)

Die schwerwiegenden Folgen, welche durch die Einwirkung von Bleisalzen in dem menschlichen Organismus hervorgerufen werden, sind zwar seit langem bekannt und in den mannigfachsten Richtungen untersucht worden. Zumal über diejenigen Erscheinungen, die der Einverleibung tödlicher Dosen zu folgen pflegen, ist eine umfangreiche Literatur vorhanden. Von allem, was mit dieser **a k u t e n V e r g i f t u n g** zusammenhängt, soll deshalb an dieser Stelle gar keine Rede sein.

Aber auch der Einfluß, den die **c h r o n i s c h e** Intoxikation ausübt, hat eine nicht geringe Zahl von Autoren beschäftigt. Ins-

besondere sind ja die merkwürdigen Veränderungen, welche sich nach lange dauernder Zufuhr von Bleistaub an dem Nerven- und Muskelgewebe einstellen, von zahlreichen Forschern zum Gegenstande eingehenden Studiums gemacht worden. Dagegen gibt es nur wenige Untersuchungen, die von dem mikroskopischen Verhalten anderer innerer Organe ein genaues Bild entwerfen. Wenn unter diesen aus naheliegenden Gründen die Nieren ein hervorragendes Interesse beanspruchen, so kann doch unser Wissen über die Vorstadien des weitschichtigen Prozesses, der schließlich zur saturninen Schrumpfniere führt, noch keineswegs als hinreichend vollständig bezeichnet werden. Vollends seit Ponfick generell über die Natur und den inneren Zusammenhang der teils entzündlichen, teils degenerativen Prozesse der Niere eine Reihe neuer Anschauungen ausgesprochen hat, wollte es mir als sehr zeitgemäß erscheinen, auch die „Nephritis saturnina“ einer erneuten Prüfung zu unterziehen.

Vor allem galt es aber, eine brauchbare, d. h. quantitativ zuverlässige Methode der Applikation zu finden. Um so dann deren Wirkung auf den Gesamtorganismus richtig abschätzen zu können, erwies es sich als notwendig, zuvörderst den Einfluß zu studieren, den das Mittel an Ort und Stelle ausübt.

Wie bekannt, rührt die erste Abhandlung, die über die Ergebnisse chronischer Vergiftung berichtet, von Rudolf Maier<sup>1</sup> her. Weiterhin sind die Arbeiten von Oliver<sup>2</sup>, Prévost und Binet<sup>3</sup>, Oppenheimer<sup>4</sup>, Fasoli<sup>5</sup> und Annino<sup>6</sup> zu erwähnen. Zuerst bediente man sich dabei vorwiegend der Fütterungsmethode. So verabreichte der erstgenannte Autor Kaninchen und Meerschweinchen täglich 0.2 g essigsäuren Bleies per os, letzterer einem Hunde sogar 2.0 g. In ähnlicher Weise gaben Combemale et François<sup>7</sup> Chlorblei innerlich und zwar 0.1 bis 0.5 g täglich. Andererseits haben Lehmann<sup>8</sup>, Oppenheimer, späterhin Prévost und Binet den Weg subkutaner Beibringung des Mittels eingeschlagen. Ersterer z. B. gab Bleinitrat in wechselnden Einzeldosen von 0.0016 bis 0.005 g und bis zu einer Gesamt-Tagesmenge von 0.01 g. Bis zum Tode des Tieres gebrachte er im ganzen 0.21 g. Oppenheimer verwendete das Bleiazetat in steigenden Dosen von 0.003 bis 0.01 g.

In bewußtem Gegensatze zu jenen zahlreichen Experimenten, wo irgend welches Bleisalz sei es durch Mund, sei es durch Nase einverleibt worden sind, wo also entweder Verdauungs- oder Respirationstraktus das Ziel der Applikation bildete, habe ich es ausschließlich mittels subkutaner Einspritzung

zugeführt. Denn es scheint mir klar, daß nur dieser Weg alle Vorteile einer ebenso bequemen, d. h. technisch leicht ausführbaren, als in bezug auf den Erfolg zuverlässigen Methode zu bieten vermag. Vor allem leistet er uns Gewähr für eine genaue Bestimmung der Dosis. Erst hierdurch erhalten wir aber das Recht, die nach der Einverleibung etwa entstandenen Störungen in gesicherte Proportion zu setzen zu denjenigen Mengen des Mittels, die wir zuvor unter genauer Berücksichtigung des Körpergewichts des Versuchstieres sorgfältig erwogen und je nach Umständen aufs mannigfachste abgestuft haben.

Als Versuchstiere benutzte ich in erster Linie Kaninchen, als Agens eine einprozentige Lösung von Plumbum aceticum.

Im Verlaufe dieser Experimente gelangte ich unwillkürlich dazu, zugleich denjenigen, sonst kaum beachteten Reaktiverscheinungen einige Aufmerksamkeit zu widmen, die durch die Anwendung der Noxe an Ort und Stelle bedingt werden. Zu meiner nicht geringen Überraschung stellte sich nun aber schon nach kurzer Zeit heraus, daß das Bleisalz bereits in so starker Verdünnung, wie ich sie nur in Gebrauch zog, innerhalb des ganzen Injektionsbereiches nicht bloß sehr umfangreiche, sondern auch höchst eigenartige Wandlungen herbeiführte. Angesichts der bemerkenswerten Befunde, die ich beim Verfolgen dieser Seite seiner Wirkung zu erheben Gelegenheit fand, konnte ich also nicht umhin, mich zunächst damit zu beschäftigen.

Während demgemäß die auf die Nieren bezügliche Seite der vielgestaltigen Frage an anderer Stelle behandelt werden soll, gedenke ich, mich heute auf die Schilderung derjenigen Gewebsschädigungen zu beschränken, die unmittelbar an der Applikationsstelle des Giftes zur Entwicklung gelangen. In der Tat enthalten weder die Abhandlungen der beiden erstgenannten Forscher, noch die der späteren auch nur die geringste Nachricht darüber, daß es an der Injektionsstelle irgendwelche pathologischen Prozesse wachgerufen habe. Denn für das Auftreten der großen Abszesse, die Prévost und Binet nach subkutaner Einführung von Bleilösung (Chlorblei, Bleiazetat, Bleipeptonazetat) beobachtet haben, darf offenbar nicht das Mittel als solches verantwortlich gemacht werden. Freilich hat schon Annino, als er die gleiche Erfahrung machte, sie in eben jenem Sinne gedeutet.

Er sagt nämlich: „Subkutane Anwendung von Alaunblei läßt sich nicht zu Versuchen über chronischen Saturnismus bei Tieren verwenden, weil es zu Abszeßbildung führt.“ Allein zu derjenigen Zeit, wo er seine Experimente angestellt hat, war es schließlich zu begreifen, wenn er die damals noch so schwer zu vermeidende Gefahr einer Verumeinigung der Injektionswunde nicht so wie es sich gebührt hätte, in Anschlag brachte.

Folgeerscheinungen ähnlicher Art waren zwar auch mir keineswegs unbekannt. Trotzdem mußte ich, weil ich immer streng aseptisch verfahren war, sehr erstaunt sein, wahrzunehmen, daß sich im Bereiche der Injektion regelmäßig eine bald mehr diffuse, bald mehr knotige Induration entwickelte. Vollends überrascht war ich indessen, als eine späterhin vorgenommene Sektion lehrte, daß im Bereiche dieser umfangreichen Anschwellung das Gewebe steinhart war. Allen Anzeichen nach beruhte demnach ein Teil jener Verhärtung auf Verkalkung, einer an Ort und Stelle entwickelten Reaktionsweise also, wie sie, soweit ich zu sehen vermochte, noch nirgends beschrieben worden ist.

Mit Rücksicht auf die Bedeutsamkeit so umwälzender Vorgänge innerhalb des von dem Bleisalze getroffenen Substrates sei es mir gestattet, über die in Rede stehenden Tierexperimente etwas ausführlicher zu berichten.

Versuch A. 2670 g schweres Kaninchen. An einer bestimmten Stelle des Rückens, gewöhnlich dicht neben dessen Mitte wird dem sehr kräftigen Tiere 1 ccm einer einprozentigen Lösung von Plumbum aceticum eingespritzt, jedesmal also 0.01 g des Mittels.

Schon am nächsten Tage, in zunehmendem Grade an den folgenden, fand ich nun unterhalb des zum Einspritzen gewählten Bezirkes eine auffallend derbe Beschaffenheit der Kutis selber, noch mehr aber des Unterhautgewebes. Da das Gewebe, wie hieraus ersichtlich schien, schon in lebhafte Entzündung geraten war, hielt ich es für geboten, es einstweilen unbehelligt zu lassen. Für weitere Injektionen suchte ich vielmehr sei es irgendwelche andere Stellen des Rückens aus, sei es die verschiedensten Punkte der übrigen Körperoberfläche. Auch hier entwickelte sich unterhalb der Einstichsstellen, fast immer schon nach 2 bis 3 Tagen, eine Verhärtung.

Nachdem auf solche Weise 25 Einspritzungen ausgeführt, dem Tiere demnach insgesamt 0.25 g des Giftes einverleibt worden waren, ging es unter zunehmender Appetitlosigkeit und Abmagerung, zuletzt auch offenkundiger Schwäche am 26. Versuchstage zugrunde.

Bei der alsbald vorgenommenen

## Sektion

zeigt sich, daß an allen Applikationsstellen die bedeckende Haut von dem Unterhautgewebe durch Dazwischenschiebung einer weißlichen, derben und wie sandig anzufühlenden Schicht getrennt ist. Im Stratum subcutaneum selber nimmt man gleichfalls einige bald mehr diffuse, bald mehr knotige Verhärtungen wahr, die dem Messer solchen Widerstand entgegensetzen, daß es nur mit Mühe gelingt, sie überhaupt durchzuschneiden. Im Einklange hiermit bemerkt man auf der Schnittfläche eine diffuse Infiltration mit einer ähnlichen grauweißlichen Masse.

An anderen Stellen des Unterhautgewebes finden sich zwar ziemlich große, eine mehr oder weniger deutliche Fluktuation darbietende Herde. Allein weit entfernt, Eiter anzutreffen, stößt man hier nur auf ganz klare, serös aussehende Flüssigkeit innerhalb eines unregelmäßigen Hohlraums.

Mikroskopischer Befund. Im Hinblick auf die Fremdartigkeit der soeben geschilderten Bestandteile ist es gewiß am Platze, wenn wir uns vor allem dem Verhalten jener durch blendendweißes Aussehen und knochenähnliche Härte auffallenden Gewebebezirke zuwenden.

Zunächst freilich begegnete deren Bearbeitung nicht geringen Hindernissen. Angesichts des großen Unterschiedes in der Konsistenz der äußeren Haut und des unverhältnismäßig verbreiterten Stratum subcutaneum darf es in der Tat nicht wundernehmen, wenn sich Schnitte, die sämtliche Schichten umfassen sollten, nur schwer in hinreichender Dünnhcit herstellen ließen.

Beim Betrachten eines solchen Präparates sieht man schon in den tieferen Lagen der Kutis das streifig-maschige Fasergewebe mit feinen, stark lichtbrechenden Einlagerungen von ziemlich gleichmäßigem Korne erfüllt, die sich unschwer als Niederschläge von Kalksalzen nachweisen lassen.

Je mehr man sich dem unteren Rande des Korium nähert und damit ins Unterhautgewebe selber gelangt, um so dichter wird die Ablagerung, dergestalt, daß sich jetzt von dem ursprünglichen Substrate nur noch einzelne Bahnen und Inseln unterscheiden lassen. Vieles, zuweilen das meiste, ist vielmehr in eine eisartig starre Masse von ungemein gleichmäßigem Gefüge umgewandelt, die lebhaft an das Aussehen gewisser, aus Mineralien hergestellter Schliffe erinnert. Während die so imprägnierten Gebiete im großen und ganzen eine amorphe Beschaffenheit darbieten, sieht man sie gegen die Ränder hin in balken- oder spießförmige, seltener knollige Inkrustationen auslaufen. Längs der oberen Grenze gelingt es überdies nicht nur neben, sondern auch innerhalb jener starren und glänzenden, die ursprüngliche Struktur durchaus verdeckenden Grundlage noch einzelne schwärzliche Körnchen und Klumpen zu unterscheiden.

Muß uns schon im Hinblick auf die Gesamtheit der soeben geschilderten Eigenschaften die Annahme als sehr wahrscheinlich dünken, daß das so von Grund aus veränderte Gewebe mit Kalksalzen durchsetzt sei, so wird sie vermöge zweier charakteristischer Reaktionen zur Gewißheit.

Denn einmal färbt es sich, soweit es jenes ungewöhnliche Verhalten aufweist, bei Behandlung mit Hämatoxylin in typischer Weise blau. Sodann aber verschwinden sowohl die in Rede stehenden schwärzlichen Körnchen und

Bröckel, als auch die Starrheit und der Glanz der diffus glasigen Balken und Spieße, sobald man Salzsäure zusetzt, unter Entweichen massenhafter Gasblasen vollständig.

Nicht minder wird durch Präparate, die nach van Gieson gefärbt sind, die Auffassung bekräftigt, daß das Substrat jener dunkelen, nadelförmig auslaufenden Einlagerungen die ursprünglich welligen, jetzt straff faserig gewordenen Bindegewebsbündel des *Stratum subcutaneum* bildeten.

Wenn man nun auch in deren Nachbarschaft etwas Umschau hält, so gewahrt man, wie sich sowohl von den normalen, als auch den mehr oder weniger diffus verkalkten Bündeln einzelne dadurch deutlich abheben, daß in ihrem Bereiche eine Färbung der Kerne nur schwach ausgeprägt ist oder ganz ausbleibt. Da sie zugleich ein eigentümlich homogenes Aussehen angenommen haben, dürfen wir nicht daran zweifeln, daß ihre vitale Fähigkeit schon so weit gesunken sei, um sie baldiger Nekrose anheimfallen zu lassen, wie bekannt so oft der Vorstufe späterer Verkalkung.

Fassen wir sodann die tumorähnlich derbe Masse etwas näher ins Auge, die im *Stratum subcutaneum* an Stelle des hier sonst so lockeren Gewebes getreten ist, so bemerken wir, daß sie sich aus zwei wesentlich verschiedenen Bestandteilen zusammensetzt.

Einmal besteht sie nämlich — und zwar in ihren derbsten Partien — aus einem im Vergleiche zur Norm strafferen *Fasergerewebe*, das daneben durch verringerte Färbbarkeit seiner spindelförmigen Bindegewebskörperchen ausgezeichnet ist. Dessen einzelne Fibrillen sind zu Bündeln von wechselndem Kaliber vereinigt, die sich in den mannigfachsten Richtungen miteinander durchflechten. Sowohl zwischen die Fibrillen dieser Bündel, als auch in deren Substanz selber hinein ist eine Menge von Kalkkörnchen eingestreut, die bald rundliche, bald unregelmäßige Gestalt besitzen, mitunter aber auch Nadel- und Balkenform.

Was die Anordnung der letzteren betrifft, so liegen sie, wie ein beständiger Vergleich mit noch nicht entkalkten Objekten lehrt, beinahe immer zu größeren Einzelgruppen vereinigt. Das zwischen diesen vorhandene Gewebe ist gelockert entweder infolge seröser Durchtränkung oder einer kleinzelligen Infiltration, die übrigens in der Regel nur leicht ist. Demgemäß heben sich von diesen nur hellrosa gefärbten Gebieten die jungen, inselartig eingestreuten Bezirke frischer Wucherung sehr deutlich ab. Denn hier liegt nicht nur eine ungleich dichtere Ansammlung der aufs mannigfaltigste gestalteten Neuelemente vor, sondern zugleich verrät eine Menge durch Hämatoxylin dunkelviolettt gefärbter Spießfiguren schon dem bloßen Auge, daß wir mitten in den Bereich der verkalkten Gewebzüge gelangt sind.

Nach geeigneter Isolation verschiedener so inkrustierter Körper, besonders jener nadel- und balkenförmigen kann man sich gleichfalls mit Bestimmtheit überzeugen, daß sie aus Bindegewebsbündeln hervorgegangen sind, mindestens deren inneren Lagen angehören. An den runden oder knolligen Einlagerungen hingegen, die am meisten an wirkliche Konkreme erinnern, läßt sich ein solches Verhalten nicht sofort mit der nämlichen Sicherheit behaupten. Zu-

vörderst machen diese vielmehr den Eindruck, als ob sie frei dazwischen gelegen seien. Zieht man aber einerseits Schrägschnitte zu Rate, andererseits serienweise gewonnene Präparate, so kann man nicht daran zweifeln, daß diese auf den ersten Blick außer Zusammenhang mit den Faserbündeln stehenden Körper nicht minder eng damit verknüpft sind. Geeignete Führung des Messers macht es vollends unbestreitbar, daß sie nichts anderes sind als die *Querschnitte* der gleichen völlig verkalkten Bindegewebsbündel.

Den anderen Bestandteil, welcher den festweichen, hier und da sogar ins Gallertige übergehenden Partien entspricht, bildet ein an Zellen sehr reiches, an Interzellularsubstanz armes Junggewebe. Dessen Elemente zeigen in bezug auf Größe wie Gestalt die mannigfachsten Abstufungen: rundlich-elliptische, stern- und spindelförmige in buntem Wechsel der Gestalt, wie des Kalibers. Dazwischen begegnet man auch Riesenzellen in nicht geringer Zahl, besonders da, wo sich die zellige Wucherung immer dichter zusammenhäuft. Der Eindruck, das rasch emporgewucherte Produkt einer frisch entzündlichen Neoplasie vor sich zu haben, wird dadurch noch verstärkt, daß dieses ungemein zell- und saftreiche Substrat von einer Menge weiter, stark mit Blut gefüllter Gefäße durchzogen wird. Und da diese gemeiniglich das Zentrum des ganzen so plötzlich entstandenen Bezirkes einnehmen, gewinnt die Meinung immer mehr Wahrscheinlichkeit, daß ihnen ein sehr wesentlicher Anteil zukomme an der ganzen in so schneller Folge sich entwickelnden Erscheinungsreihe.

Alles in allem haben wir es also mit einer Proliferation jüngsten Ursprunges zu tun, die alle Charaktere frischen Granulationsgewebes aufweist. Auch im Bereiche dieser dichten „großzelligen Infiltration“ sieht man bald da, bald dort Anläufe und Kernpunkte einer, sei es erst beginnenden, sei es bereits ausgesprochenen Einlagerung von Kalksalzen. Behandelt man diese bald körnigklumpigen und stark lichtbrechenden, seltener schon glasig durchscheinenden, ganz diffus amorphen Depots mit Salzsäure, so verschwindet der Kalk unter stürmischer Entwicklung zahlreicher Luftblasen. Das, was hiernach zurückbleibt, ist die organische Grundlage in Gestalt eines Substrates, das seine ursprüngliche streifige Faserung entweder nur noch undeutlich erkennen läßt oder bereits so völlig eingebüßt hat, daß es ganz homogen aussieht.

Wenden wir uns nunmehr der durch mannigfache Ausbuchtungen unregelmäßig gestalteten Höhle zu, die annähernd das Zentrum des Herdes einnimmt, und dem Inhalte, der sie erfüllt.

Der Hauptsache nach besteht dieser aus einer klaren, schwach gelblichen Flüssigkeit von ansehnlichem Eiweißgehalte: einer Eigenschaft, die schon ihrerseits auf deren entzündlichen Charakter hinweist. Mitten durch dieses Fluidum spannt sich eine Menge lockerer weißlicher Stränge in Gestalt unregelmäßiger Fäden und Netze aus. Schon schwache Vergrößerung reicht hin, um sie als wesentlich aus Fibrin bestehende Züge darzutun, deren Anordnung vielfach an durcheinander gewirrtes Haar erinnert. Stärkere Linsen können diese Deutung nur bestätigen. Außerdem trifft man aber auch einzelne, die sich als faserige Bestandteile des lockeren, durch das seröse Exsudat auseinander gedängten Bindegewebes erweisen.

Im ganzen Bereiche des Herdes fehlt dagegen jede Spur eines Überganges des Prozesses in Eiterung: also jener unglücklichen Wendung, die den früheren, in gleichem Sinne arbeitenden Experimentatoren nicht erspart geblieben war. Auch in seiner ganzen Peripherie handelt es sich vielmehr lediglich um wechselnde Grade teils einfacher seröser Durchtränkung, teils einer zelligen Infiltration einfach entzündlichen Charakters. Obwohl die letztere da und dort schon mit beginnendem Untergange des Substrates verbunden ist, bewahrt sie nichtsdestoweniger auch hier ihren streng aseptischen Charakter.

Angesichts eines so auffälligen Befundes, wie des soeben mitgeteilten, war es offenbar geboten, auch frühere Stadien heranzuziehen. Um also die am 26. Tage gewonnenen Bilder mit denen der ersten Entwicklungsstufen vergleichen zu können, habe ich eine weitere Reihe von Experimenten ausgeführt, bei denen ich bereits am 1., 2., 4. und 6. Tage nach Einspritzung der gleichen einprozentigen Lösung das Gewebe innerhalb des Applikationsbereiches untersuchte.

Zu diesem Zwecke wurde der bezügliche Hautbezirk samt dem Stratum subcutaneum und der anstoßenden Muskelschicht in einem Gemische von Formalin und Müller'scher Flüssigkeit fixiert und dann in Paraffin oder Zelloidin eingebettet. Die Schnitte färbte ich gewöhnlich teils mit Hämatoxylin-Eosin, teils nach van Gieson oder mit Sudan.

Versuch 1<sup>1)</sup>. Ein Kaninchen, das unter die Haut des Rückens 0,5 cm der Lösung erhalten hatte, wurde nach 24 Stunden getötet. Hierauf exzidierte ich sofort das der Einspritzungsstelle entsprechende Gewebsgebiet bis in angemessene Tiefe und fertigte in der vorhin angegebenen Weise hiervon Schnitte an.

Mikroskopische Untersuchung. Im Korium und Stratum subcutaneum zeigen sich sämtliche kleineren Gefäße, auch die Kapillaren lebhaft injiziert und das sie tragende Fasergewebe aufgelockert, offenbar infolge reichlicherer Durchtränkung mit seröser Flüssigkeit. Daneben enthält das grobmaschige Unterhautgewebe eine gewisse, allerdings noch nicht erhebliche Zahl von Leukozyten, während im Bereiche der Injektionsstelle zugleich Anhäufungen roter Blutkörperchen darin sichtbar werden. Von Kalkablagerung läßt sich noch keine Spur wahrnehmen.

Versuch 2. Ein Kaninchen, dem ich gleichfalls 0,5 cm der einprozentigen Lösung unter die Haut des Rückens eingespritzt hatte, wurde nach 2 Tagen getötet.

Bei der Sektion bemerkt man an der Injektionsstelle eine deutliche, tumorähnlich derbe Anschwellung von geringem Umfange und länglicher Gestalt. In deren Bereiche zeigt sich das Bindegewebe des Stratum subcutaneum, und zwar bis an die Faszie hinan, ausgesprochen ödematös.

<sup>1)</sup> Um die folgenden 4 Experimente, die eine in sich zusammengehörende Gruppe bilden, als ein Ganzes noch deutlicher herauszuheben, werde ich sie mittels arabischer Ziffern gesondert kenntlich machen.



Die unter dem Mikroskope zu beobachtenden Veränderungen stimmen im wesentlichen mit den in Versuch 1 beschriebenen überein. Zwischen Haut und Faszie zeigt sich, daß das Gewebe an der Injektionsstelle in beginnendem Zerfalle begriffen ist. Der Rand dieses ersichtlich zur Bildung einer Höhle tendierenden Bezirkes ist ringsum von einer Zone kleinzelliger Infiltration umsäumt. Von der Faszie her sieht man, wie in dieses sich mehr und mehr lockernde Gebiet ein Bindegewebszug, einer Landzunge ähnlich, vorspringt, dessen faserige Grundlage unter der Fülle junger Rundzellen beinahe ganz verschwindet.

Innerhalb des Bereiches der jenen Vorsprung erfüllenden Wucherung kann man bereits deutlich eine Ablagerung schwärzlicher Körnchen unterscheiden, und zwar teils amorph als feinste Granula, teils schon als gröbere Klümpchen, die bald vereinzelt liegen, bald zu kleinen Gruppen vereinigt sind.

Versuch 3. Ein Kaninchen, dem ich die gleiche Dosis unter die Haut des Rückens eingespritzt hatte, wurde 4 Tage danach getötet.

Bei der Sektion findet sich eine umschriebene kleine Verhärtung von längsovaler Gestalt und tumorähnlicher Konsistenz. Sowohl gegen die äußere Haut, als gegen die Faszie hin ist sie von zwar ödematösem, jedoch ziemlich lockerem Bindegewebe umgeben und deshalb gut verschiebbar.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigt sich das Stratum subcutaneum in nur mäßigem Umfange serös durchtränkt. Zugleich ist es hier, am ausgesprochensten an der oberen und unteren Grenze, d. h. nächst Korium und Faszie, der Sitz kleinzelliger Infiltration, da und dort sogar von Blutungen.

Die Tatsache, daß die körnigen Einlagerungen in das Gewebe, die auch hier, dieses Mal in noch sehr viel größerer Ausdehnung, vorhanden sind, auf Zusatz von Hämatoxylin ein intensiv blaues Kolorit annehmen, liefert eine wertvolle Bestätigung des aus deren optischem Verhalten gezogenen Schlusses, daß in der Tat Kalkpartikeln vorlägen. Im Zentrum des Herdes hat sich schon jetzt eine bereits bestimmtere Umrisse aufweisende „Lücke“, ein durch mannigfache schmale Ausbuchtungen unregelmäßig gestalteter Spaltraum entwickelt, in den sich, ähnlich wie in dem volle 26 Tage umfassenden Versuche 1, einzelne der Stütze verlustig gegangene Gewebszüge halbinselartig hinein erstrecken. Letztere sind von zahllosen jungen Elementen durchsetzt, unter denen man neben rundlichen und elliptischen viele stern- und spindelförmige antrifft. Außerdem umschließen sie da und dort bereits wiederum Körnchen, Klumpen und Zapfen von kalkartigem Habitus.

Versuch 4. 6 Tage, nachdem ich in der nämlichen Weise wie in den vorausgegangenen 3 Versuchen verfahren, wurde das Tier getötet.

Bei der Sektion findet sich abermals die uns schon bekannte tumorartige Verhärtung.

Auch die mikroskopische Untersuchung ergibt ungefähr dieselben Veränderungen, wie im 3. Versuche, nur etwas stärker ausgeprägt.

Die soeben geschilderten vier Experimente sind wohl geeignet, diejenigen Erscheinungen zu veranschaulichen, die sich innerhalb des von der toxischen Lösung getroffenen Substrates nach ein-

maliger Anwendung einer mäßigen Dosis einstellen. Vermöge der methodischen Abstufung, wie sie das willkürliche Unterbrechen der Versuchsdauer hat erreichen lassen, führen sie uns zugleich recht verschiedene Grade der Umwandlung vor Augen.

Bei sämtlichen vier Kaninchen hat sich, zunächst beim Betrachten mit bloßem Auge, folgendes herausgestellt:

Die eigentliche Ursache der unterhalb der Injektionsstelle beobachteten Verhärtung ist darin zu suchen, daß das von der Bleilösung durchtränkte Gewebe erst der Nekrose, bald auch der Verkalkung anheimgefallen ist. Offenbar vollzieht sich diese Wechselwirkung zwischen Bleisalz und Gewebe sogar erstaunlich schnell. Denn mochte nun das Mittel, wie in dieser jeweils eine so kurze Frist umfassenden Reihe von vier Versuchen, auch erst wenige Tage zuvor in das Stratum subcutaneum eingespritzt worden sein: immer erreichte die derbe Anschwellung in der Mitte des reaktiv veränderten Gebietes eine verblüffende Höhe, einen Grad, der dem nach Wochen erreichten kaum nachstand.

Zwischen bedeckender Haut und benachbarter Muskellage stieß man nämlich auf ein im ganzen grauweißes, da und dort aber sogar blendendweiß aussehendes Substrat von zunehmender Starrheit. Zugleich hatte der Dickendurchmesser des ganzen Unterhautgewebes so sehr zugenommen, daß sich die gewohnten Grenzen der einzelnen Schichten verwischt hatten und zugleich die Verschiebbarkeit der äußeren Haut über ihrer Unterlage mehr und mehr aufgehoben ward. Indes nicht bloß für die *I n s p e k t i o n* gab sich diese so überraschende Umwandlung kund, sondern fast noch mehr für die *P a l p a t i o n*. Denn beim Berühren mit dem Finger empfing man deutlich den Eindruck, daß sich zwischen die dadurch holperig empor gehobene Hautdecke und die unterliegende Muskelschicht eine harte Masse von wechselnder Mächtigkeit eingeschoben habe.

Diesen Erscheinungen entsprach durchaus das Bild, welches ein senkrecht durch die Haut geführter Schnitt darbot. Denn sobald man jetzt über den derben weißen Bezirk, der die Mitte dieser vertikalen Fläche einnahm, mit der Fingerspitze hinfuhr, konnte man sich unschwer überzeugen, daß er sich zwar durchweg hart anfühlte, aber doch bis zu einem gewissen Grade ungleichmäßig, weil durch eine Menge feiner, sandähnlicher Körnungen

unterbrochen. An geeigneten Stellen sah man schon mit bloßem Auge deutlich, wie rings um die Stichverletzung herum die ursprünglichen Gewebsbestandteile teils durch weißliche Einlagerungen von fast tumorartigem Aussehen und erstaunlicher Härte auseinander gedrängt, teils selber in solche übergegangen waren.

Bei bloßer Besichtigung und Betastung v o n a u ß e n hätte man zuerst glauben mögen, daß sich ähnlich, wie das P r é v o s t und B i n e t, sowie A n n i n o beschrieben haben, auch bei den von mir injizierten Kaninchen große, als Abszesse zu deutende Herde im Unterhautgewebe entwickelt hätten. In Wirklichkeit jedoch handelte es sich durchaus nicht um Ansammlungen von Eiter, wie sie jene, noch in der voraseptischen Periode arbeitenden Autoren erzielt haben. Bei der von mir innegehaltenen Versuchsanordnung ging das unverkennbar schon daraus hervor, daß den Inhalt des aufs anschaulichste abgegrenzten Spalt- oder Hohlraumes, der das Zentrum des Herdes einnahm, immer eine ganz klare, seröse Flüssigkeit von durchaus indifferentem Geruche bildete.

In vollem Einklange hiermit stand das Ergebnis der m i k r o - s k o p i s c h e n U n t e r s u c h u n g. Einmal ließ nämlich das in Rede stehende Fluidum außer ganz vereinzeltten Blutkörperchen irgendwelche geformten Bestandteile nicht entdecken. Insbesondere erwies es sich frei von irgendwelchen bakteriellen Beimengungen. Das einzige einigermaßen Solide innerhalb des bald engeren, bald weiten, mit jener Flüssigkeit gefüllten Hohlraumes bildeten feine grauweiße Stränge, die sich da und dort gleich spinnewebenartigen Fäden von der einen Wand zu der anderen hinüberspannten. Aber schon bei schwacher Vergrößerung, wo sie lockere, an unregelmäßig durcheinander gewirrtes Haar erinnernde Netze darstellten, ließ sich dartun, daß sie teils feine Fibrinfäden, offenbar entzündlichen Ursprunges seien, teils Derivate des ursprünglich hier vorhandenen Gewebes. Stärkere Linsen beseitigten vollends jeden Zweifel daran, daß es sich hauptsächlich um Faserbestandteile des durch seröse Ausschwitzung auseinander gedrängten Substrates handele.

In klarer Übereinstimmung hiermit fehlte sowohl innerhalb der umschließenden Wandung des Hohlraumes, als vor allem in den an diesen grenzenden Gewebsschichten jede Spur eitriges

Infiltration. Hier fand sich vielmehr teils nur ödematöse Durchtränkung, teils eine entzündliche, d. h. auf serös-zelliger Exsudation beruhende Anschwellung. Wenn gleich da und dort beginnende Nekrose der bindegewebigen Grundlage hiermit verbunden war, so bewahrte diese nichtsdestoweniger überall ihren aseptischen Charakter.

Was schließlich die fremdartigsten Bestandteile des Herdes anlangt, nämlich einerseits jene durch blendendweißes Aussehen und knochenähnliche Härte auffallenden Bezirke, andererseits die tumorähnlich derbe Masse, die im Stratum subcutaneum an Stelle des hier sonst so lockeren Gewebes getreten ist, so zeigten sie beide ungefähr schon dasselbe Verhalten, wie es oben in dem als Musterbeispiel verwendbaren Versuche 1 aus einem so viel späteren Stadium geschildert worden ist.

Fassen wir dies alles zusammen, so sind bereits durch die bisherigen 4, beziehungsweise 5 Versuche zwei Punkte überzeugend dargetan:

1. Die entzündliche Reaktion, die im subkutanen Gewebe durch das Einführen schon geringer Mengen von Bleiessiglösung hervorgerufen wird, verbindet sich mit ausgedehnter Verkalkung.

2. Letzteres Ereignis, eine Infiltration, die wir ja im allgemeinen gewohnt sind, sich nur ganz allmählich entwickeln, ja als posthumes Akzedit auftreten zu sehen, ist imstande, dem gesetzten Eingriffe überraschend schnell zu folgen.

Erst einmal zu dieser Einsicht gelangt, durfte ich offenbar nicht unterlassen, auch in bezug auf andere Substrate, als das zunächst berücksichtigte bindegewebige des Stratum subcutaneum, den Einfluß des Mittels zu prüfen. Am natürlichsten schien sich hierzu das Muskelgewebe darzubieten. Denn einerseits läßt es sich nicht bloß leicht erreichen, sondern auch, ohne sonderlichen Schaden zu stiften, verletzen. Andererseits besitzt es eine von jenem so grundverschiedene anatomische Beschaffenheit und so eigenartige Stoffwechselerhältnisse, daß es für besonders geeignet gelten darf, als Prüfstein und Vergleichsobjekt zu dienen.

Versuch I<sup>1)</sup>. Ein Kaninchen, dem ich 0,5 ccm der einprozentigen Lösung in die Muskulatur des rechten Oberschenkels eingespritzt hatte, wurde nach 24 Stunden getötet.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigt sich in den dem Injektionsgebiete benachbarten Schichten der Muskelsubstanz eine stärkere Füllung der Blutgefäße. Angesichts der auf Querschnitten unverkennbaren Verbreiterung der Primitivbündel läßt sich auch an einem weniggleich geringen Grade von Ödem nicht zweifeln. Dagegen ist hier von leukozytärer Infiltration erst wenig wahrzunehmen und auch das verliert sich rasch gegen die anstoßenden gesunden Gebiete hin.

Versuch II. Einem Kaninchen, dem ich gleichfalls 0,5 ccm der einprozentigen Lösung in die Oberschenkel-Muskulatur eingespritzt hatte, wurde 2 Tage hiernach getötet.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigen sich ungefähr dieselben Veränderungen wie im vorigen Versuche. Außerdem beobachtet man aber zwischen ziemlich vielen Primitivbündeln bald kleinere, bald größere Haufen roter Blutkörperchen und innerhalb der kontraktilen Substanz selber, besonders deutlich von querdurchschnittenen Fasern, kolloide Tropfen von wechselndem Umfange. Ferner sieht man im Bereiche des Perimysium internum schon jetzt einzelne Faserzüge des lockeren Bindegewebes verkalkt. An anderen Stellen sieht man sogar gewisse Segmente der quergestreiften Muskelfasern selber der nämlichen Umwandlung anheimgefallen.

Versuch III. Ein Kaninchen wurde 4 Tage, nachdem ich ihm die gleiche Dosis in die Oberschenkel-Muskulatur eingespritzt hatte, durch Verbluten getötet.

Bei der mikroskopischen Untersuchung erweist sich das intermuskuläre Gewebe als deutlich entzündet. Man nimmt nämlich eine Anhäufung von Rundzellen wahr: teils in räumlicher Verbindung mit den auch hier wieder zahlreichen Extravasaten, teils indes auch unabhängig von solchen. Im Bereiche der Injektionsstelle lassen die Primitivbündel eine auffällige Veränderung erkennen: sei diese nun eine Folge der mechanischen Beeinträchtigung, wie sie die von der Injektion unzertrennliche Zunahme des im Binnengewebe herrschenden Druckes mit sich bringt, sei es der chemischen Alteration ihrer Substanz, sei es endlich des Zusammenwirkens beider Faktoren. Man trifft nämlich ihre Querstreifung verwischt und die kontraktile Substanz auf weite Strecken in eine homogene, offenbar durch Gerinnung erstarrte Masse verwandelt, anderwärts überdies in unförmliche Klumpen und Schollen zerklüftet.

An diesen meist recht plumpen Bruchstücken schon degenerierter Muskelfasern lassen sich bereits die Anfangsstadien des Vorganges der Petrifikation erkennen. Diese beginnt jeweils an der äußeren Umrandung der kontraktilen

<sup>1)</sup> Aus dem gleichen Grunde wie bei der Versuch 1 bis 4 umfassenden Gruppe will ich die folgenden 4, welche den Einfluß des Bleisalzes auf das Muskelgewebe veranschaulichen sollen, dadurch als zusammengehörig kennzeichnen, daß sie von den übrigen mittelst römischer Ziffern gesondert werden.

Substanz, um sich, während sie an Dichtigkeit stets zunimmt, allmählich immer weiter zentralwärts auszubreiten. Daneben stößt man auch im Perimysium internum hier und da auf unverkennbare Kalkablagerung. Der Hauptsache nach ist letzteres indes der Sitz einer kleinzelligen Wucherung, die sich, je nachdem der Schnitt quer oder längs geführt ist, bald in Gestalt zirkulärer, bald länglicher Züge darstellt von schon recht ansehnlicher Breite.

Versuch IV. 6 Tage, nachdem ich in der nämlichen Weise, wie in den vorausgegangenen 3 Versuchen verfahren, wurde das Tier getötet.

Die mikroskopische Untersuchung liefert ungefähr dasselbe Ergebnis, wie ich es im vorigen, nach 4 Tagen abgeschlossenen Experimente III beschrieben habe.

Betrachten wir nun die Veränderungen im Zusammenhange, die das Muskelgewebe erfahren hat. Sie unterscheiden sich von denen des subkutanen nur insofern, als sich sowohl die Höhlenbildung, als demgemäß auch die Ansammlung entzündlicher Flüssigkeit noch rascher zu entwickeln scheint als dort. Zwar kann man hier wohl auch eine Reihe an und für sich kleiner und unregelmäßig gestalteter Lücken und Spalträume antreffen, wie wir ihnen dort begegnet sind. Allein besonders in den späteren, alsbald zu schildernden Stadien „saturniner Myositis“ sind die umfänglicheren doch überwiegend.

Was nun die Umgebung des Verhärtungsgebietes anlangt, so treten uns da zweierlei Veränderungen entgegen, die, meines Erachtens, als sich gegenseitig ergänzend aufzufassen sind.

In einem Falle wenigstens, dem nach sechs Tagen abgeschlossenen Versuche IV bot das vom Injektionsstrome getroffene Substrat trotz der Kürze der erst verflossenen Frist schon das Bild eines in narbiger Umwandlung begriffenen Muskelgewebes dar. Normale Primitivbündel fehlten darin vollkommen. Die ursprünglichen, die als solche untergegangen oder zerfallen waren, hatten eigentümlich plumpen Trümmern Platz gemacht, während jede Regeneration ausgeblieben war. In diesem Bereiche zeigte schon die Faszie und das Perimysium externum eine Ablagerung beträchtlicher Mengen von Kalksalzen. Am anschaulichsten aber vermöchte man den Vorgang der Petrifikation innerhalb jenes narbig umgewandelten Muskelgebietes selber zu verfolgen. Hier bildeten nämlich die länglichen, bald spieß-, bald keulenförmigen Schollen verkalkter kontraktile Substanz eine Art Netzwerk von immer wiederkehrendem, höchst seltsamem Habitus. In der

Tat war dieser so charakteristisch, daß ihn gewiß jeder, der ihn erst einmal erschaut, fest genug in der Erinnerung bewahren wird, um ihn sofort wieder zu erkennen. Ein solches Gebiet, das meist inselartig eingestreut ist und deshalb in einer Reihe gesonderter Gruppen aufzutreten liebt, verrät sich schon dem bloßen Auge durch sein fein weißlich gesprenkeltes Aussehen. Bei schwacher Vergrößerung und durchfallendem Lichte erscheinen die hellen Einlagerungen, die solch fleckigstreifige Zeichnung bedingen, als ebenso viele schwärzliche Nadeln, Zapfen und Spieße. So wenig es hienach an einer gewissen Mannigfaltigkeit der Formen mangelt, so überwiegen doch die balkenähnlichen Schollen bei weitem.

Wie immer diese eigentümlich glänzenden Gebilde indes auch gestaltet sein mögen, so heben sie sich doch sämtlich mit ungemein scharfen Umrissen von der hellen, streifigfaserigen Grundlage ab, von der sie ringsum getragen werden, einem bald mehr dem Granulations-, bald schon einigermaßen dem Narbenstadium entsprechenden Neugewebe. Während aber letzteres von Verkalkung ganz frei ist, bestehen sie selber aus einer starren strukturlosen Masse, die sich auf Zusatz von Salzsäure sofort auflöst unter Entweichen von Gasblasen und Hinterlassen eines nach wie vor amorphen Substrates.

Bei ausgiebigem Gebrauche der Schraube kann man sich nun an Schnitten, die absichtlich etwas dicker gewählt sind und noch vor dem Entkalken bei mittlerer Vergrößerung betrachtet werden, unschwer davon überzeugen, daß diese stark lichtbrechenden Muskeltrümmer in den verschiedenen Ebenen auf das Wechselvollste orientiert sind. Auf den ersten Blick empfängt man hierdurch vielfach den Eindruck, als ob sie in der Tiefe durch mancherlei quer und schräg verlaufende Zapfen und Spieße miteinander verbunden seien. So entsteht ein merkwürdiges Bild, das sich aus dichter Verzweigung und Durchflechtung jener Balken zusammensetzen scheint.

Zumal mit Rücksicht hierauf hätte man zunächst wohl versucht sein können, das Ganze als ein aus verkalkten Blutkapillaren zusammengesetztes Netzwerk aufzufassen. Wie sich bei näherem Prüfen herausstellte, kann hiervon indes keine Rede sein. Denn einmal läßt sich ohne sonderliche Mühe nachweisen, daß die Petri-

fikation auf die Blutgefäße nirgends übergreift. Deren Wand ist vielmehr durchweg dünn und zart geblieben, die Lichtung wohl gerundet und bis zum Rande mit roten Blutkörperchen gefüllt. Im übrigen stellen sie, vielfach nicht nur stark erweitert, sondern auch vermehrt, ein verhältnismäßig dichtes und zugleich weiträumiges Röhrensystem dar.

Sodann aber und vor allem gelingt es, sowohl durch Vergleichen von Querschnittsbildern mit jenen Zapfen und Spießen als auch durch Behandeln der längs getroffenen mittels Salzsäure, auf das bestimmteste darzutun, daß lediglich solide Balken vorliegen.

Somit handelt es sich, ähnlich wie im Unterhautgewebe, um durchweg kompakte Körper. Nur besitzen die in letzterem ange-  
troffenen, entsprechend der größeren Schmalheit der faserigen Bindegewebsbündel, aus welchen sie hervorgegangen sind, einen erheblich geringeren Breiten- und Dickendurchmesser als diejenigen, welchen man in der einstigen Muskelsubstanz begegnet.

Noch gewaltiger ist aber der quantitative Unterschied, der zwischen beiden Örtlichkeiten herrscht: d. h. der Abstand in bezug auf die Ausdehnung des Kalzifikationsprozesses. Denn während innerhalb des Unterhautgewebes die verkalkten Bestandteile immerhin spärlich sind, erstreckt sich die analoge Umwandlung innerhalb der Muskulatur nicht bloß über ein unvergleichlich größeres Gebiet, sondern auch die einzelnen der Petrifikation verfallenen Bestandteile erreichen hier einen bedeutend größeren Umfang. Ein solcher Unterschied ist gewiß nur begreiflich, sobald man erwägt, daß eben die Zerklüftung der kontraktilen Substanz der soviel voluminöseren Primitivbündel es ist, der die hier entstandene Art verkalkter Schollen ihren Ursprung verdankt.

Die am Muskelgewebe gewonnenen Befunde stimmen somit nicht nur in den wesentlichsten Punkten mit denjenigen überein, die ich im subkutanen erhalten habe, sondern erweitern und bekräftigen sie noch in höchst beachtenswerter Weise. Deshalb wird es wohl gestattet sein, die Gruppen 1 bis 4 und I bis IV als im großen und ganzen gleichwertig zu betrachten und demgemäß zusammen abzuhandeln. Aber auch der den Ausgangspunkt dieser zwei Experimentalreihen bildende Versuch 1 darf getrost mitbenutzt werden.



Bei sämtlichen neun Versuchstieren also hat sich folgendes herausgestellt:

Die eigentliche Ursache der unterhalb der Injektionsstelle beobachteten Verhärtung ist darin zu suchen, daß das von der Bleilösung getroffene Gewebe der Verkalkung anheimgefallen ist. Mochte nun die Einspritzung in das Stratum subcutaneum oder in die Muskelsubstanz erfolgt sein, immer erreichte jene derbe Anschwellung in der Mitte des reaktiv veränderten Gebietes einen erstaunlich hohen Grad.

Vor diesem Ereignisse aber, einer innerhalb weniger Tage sich vollziehenden Metamorphose, und neben ihm her geht eine entzündliche Reaktion von ansehnlicher Ausdehnung. Unter deren Einflusse entwickelt sich im subkutanen, noch reichlicher im intermuskulären Bindegewebe sehr bald eine lebhaftige Zell- und Gewebsneubildung, die auf dem Wege narbiger Umwandlung erstaunlich rasch zum Abschlusse gelangt.

Im Gegensatze hierzu verfallen die ungleich empfindlicheren Bestandteile des Substrates, die kontraktile Elemente, schon frühzeitig scholliger Zerklüftung und demnächst weitreichender Nekrose der entstandenen Trümmer. Indem sich die letzteren in ungemein schneller Folge mit Kalksalzen imprägnieren, kommt es zur Bildung jener zahllosen balken- und spießförmigen Rudera, die, in die granulationsgewebsartige Grundlage massenhaft eingestreut, dem ganzen Bilde ein ebenso charakteristisches, wie ungewohntes Aussehen verleihen.

---

Im Anschlusse an die im vorstehenden geschilderten Befunde wird es gewiß von nicht minderem Interesse sein, das Ergebnis einer weiteren Experimentalreihe zu erfahren mit wesentlich veränderter Versuchsanordnung. Hier war nämlich die Dauer der Einverleibungszeit, obwohl sie die Frist eines Monats immer noch nicht überschritt, doch bedeutend länger als in den meisten der obigen Experimente.

Es handelt sich da um Tiere, bei denen ich in der Absicht, den Einfluß des Mittels auf etwaige Veränderungen innerer Organe zu studieren, darauf ausging, ihnen die Bleilösung geraume Zeit hindurch immer von neuem einzuverleiben. Hatte uns Versuch A doch gelehrt, daß diese auch für den Fall einer an der nämlichen

Stelle mehrmals wiederholten Applikation örtlich keine anderen Reaktiverscheinungen hervorruft, wie die uns bekannt gewordenen.

Im Verfolg dieses Unternehmens sollte ich freilich erfahren, daß gegenüber solcher sich häufenden Zufuhr, sei es jeweils auch nur kleiner Dosen, der Gesamtorganismus keineswegs so geringe Empfindlichkeit bekundet wie die äußeren Weichteile. Das geht deutlich daraus hervor, daß die überwiegende Mehrzahl dieser acht Kaninchen, durchweg kräftiger Tiere, bereits nach Injektion von höchstens 40 ccm der Lösung verendet ist, einzelne sogar von noch nicht mehr als 12 ccm. Bloß ein einziges hat mit überraschender Widerstandskraft die Fortsetzung des Experimentes so lange ertragen, bis ihm 80 ccm einverleibt waren.

Unter dem Einflusse solch vielfacher Wiederholung eines Eingriffes, von denen jeder einzelne, quantitativ betrachtet, allerdings kaum erheblich scheinen mag, entwickelten sich nämlich schwere Schädigungen nicht nur des Stoffwechsels, sondern auch der Tätigkeit so wichtiger Organe, wie der Nieren: Über diese allgemeinen Folgewirkungen des Mittels, die sich schon durch zunehmende Schwäche verrieten und zuletzt unter stetig gesteigerter Abmagerung — spätestens am 47. Tage — zum Tode führten, möchte ich indessen nicht an dieser Stelle, sondern erst anderwärts Mitteilung machen.

Was hingegen die örtlichen Reaktiverscheinungen betrifft, so stehen sie in jenen acht Versuchen der Hauptsache nach im Einklange miteinander, so ungleich einerseits die verwendete absolute Menge des Mittels gewesen war, andererseits die Lebensdauer der einzelnen Kaninchen sich gestaltet hatte. Im Hinblick auf jene Übereinstimmung wird es, denke ich, trotzdem gebilligt werden, wenn ich die in den einzelnen Versuchen erhobenen Befunde zu einem Gesamtbilde zusammenfasse. Um sich unbeschadet dessen über die individuelle Verlaufsweise zu unterrichten, dürfte eine kurze Übersicht genügen, aus der sich sowohl die Zahl der einverlebten Dosen und deren jeweilige Höhe, als auch die Lebensdauer entnehmen läßt.

Die Reihenfolge der acht so behandelten Kaninchen habe ich zunächst zwar geglaubt, nach der Länge der Zeit ordnen zu sollen, bis zu welcher jedes von ihnen imstande gewesen ist, den bezeichneten Eingriffen Widerstand zu leisten. Dank einem glücklichen

Zusammentreffen, das zwar sicherlich kein Zufall ist, deckt sich jedoch dieses Moment bis zu ziemlich weitem Maße mit demjenigen, welches auf die Zahl der angewendeten Dosen und deren Gesamtmenge Bezug hat. Indessen ist es wohl unvermeidlich, daß diese anderen, für den Ausgang des Experimentes kaum minder maßgebenden Momente erst in zweiter Linie haben Berücksichtigung finden können.

Versuch a. Ein 1890 g schweres Kaninchen erhält innerhalb 7 Tagen je 1 ccm einer einprozentigen Lösung an verschiedene Punkte des Rückens eingespritzt, zusammen also 7,0 ccm.

Versuch b. Einem Kaninchen von 2100 g Körpergewicht werden innerhalb 18 Tagen sechzehnmal je 1,5 g einer einprozentigen Lösung und einmal einer 0,5prozentigen Lösung eingespritzt, zusammen 24,75 ccm.

Versuch c. Ein 1700 g schweres Tier empfängt innerhalb 26 Tagen 25 Injektionen von je 0,5 ccm einer einprozentigen Lösung in den Rücken, zusammen 12,5 ccm.

Versuch d. Ein 2300 g schweres Kaninchen erhält innerhalb 47 Tagen 23 Einspritzungen zu je 2,0 ccm einer 0,5 prozentigen Lösung da und dort in den Rücken, zusammen 23 ccm.

Versuch e. Einem Kaninchen von 1700 g Körpergewicht werden innerhalb 26 Tagen 25 Injektionen von je 1,0 ccm einer einprozentigen Lösung eben dahin gemacht, zusammen 25,0 ccm.

Versuch f. Ein 2500 g schweres Kaninchen erhält innerhalb 27 Tagen 16 Einspritzungen von je 2,0 ccm einer einprozentigen und 5 von je 2,0 g einer 0,5prozentigen Lösung in den Rücken, zusammen 37,0 g.

Versuch g. Ein 1800 g schweres Kaninchen empfängt innerhalb 31 Tagen an verschiedenen Stellen des Rückens 27 Einspritzungen von je 1,5 ccm einer einprozentigen Lösung, zusammen 40,5 ccm.

Versuch h. Einem 2540 g schweren Kaninchen werden innerhalb 44 Tagen 40 Injektionen von je 2,0 ccm der gleichen Lösung in den Rücken gemacht, zusammen 80,0 ccm.

Wie nach den früheren Erfahrungen nicht anders zu erwarten, fand ich nun bei allen acht Kaninchen dieser Gruppe schon nach einigen Einspritzungen, d. h. im Verlaufe von 3 bis 4 Tagen, eine unverkennbare, oft recht erhebliche Rückwirkung im Bereiche der Injektionsstellen. Sowohl Unterhaut-, als auch Muskelgewebe zeigte hier nämlich eine derbe Beschaffenheit und bei der mikroskopischen Untersuchung die ganze Reihe derjenigen Veränderungen, die ich oben näher beschrieben habe und auf deren nochmalige Schilderung ich deshalb hier wohl verzichten darf.

Neben dieser örtlichen Reaktiverscheinung, die sich mit der Dauer des Versuchs allmählich steigerte, machten sich nur zu bald

auch solche allgemeiner Art geltend, angesichts deren man an einer generellen Intoxikation nicht zweifeln konnte. Sämtliche Tiere magerten nämlich mehr und mehr ab und gingen ausnahmslos — spätestens während der 7. Woche — an zunehmender Erschöpfung zugrunde.

Zum Schlusse darf ich nicht unterlassen, noch eines über- raschenden Befundes zu gedenken. Er ist erhoben bei einem Kaninchen, das 31 Tage nach Einspritzung von 30 Dosen zu je 1,5 g einer einprozentigen Lösung getötet worden war. Bei ihm stieß ich nämlich unerwarteterweise auf eigentümliche, mit weißlicher Verfärbung verbundene Verdickungen der Magenwand.

An der Außenfläche von dessen Fundusteil und zwar an der Übergangsstelle von vorderer und hinterer Wand saßen dicht nebeneinander zwei zirkumskripte, etwas vorspringende Stellen von harter Konsistenz, deren Länge etwa 1,5 cm, deren Breite kaum 1 cm betrug. An der Innenseite hingegen, d. h. der Schleimhaut, ließ sich keinerlei Abweichung entdecken.

Wie man bei genauerem Betrachten von außen feststellen kann, ist die Serosa glatt und unverändert. Wohl aber sieht man durch diese transparente Gewebsschicht statt der sonst gleichmäßig grauen Färbung der Muscularis eine feine längsgerichtete Strichelung von grauweißlichem Aussehen. Auch gegen das Licht gehalten kennzeichnen sich die beschriebenen beiden Stellen sofort durch ihre völlige Undurchsichtigkeit als Sitz einer tiefgreifenden Umwandlung. In der Tat gewahrt man auf der Schnittfläche, nachdem man bei dem Versuche, die Wand zu durchschneiden, einer beträchtlich erhöhten Resistenz begegnet ist, eine diffuse Infiltration eines großen Teils des Substrates mit einer grauweißlichen derben Masse.

Wenden wir uns nun dem mikroskopischen Verhalten der in so auffälliger Weise von der gewohnten Beschaffenheit abweichenden Gebiete zu. Da empfiehlt es sich, zunächst diejenigen Partien ins Auge zu fassen, die scheinbar normal oder höchstens in geringem Maße beteiligt, am Rande der verhärteten Bezirke gelegen sind, während wir uns mit letzteren selber erst danach beschäftigen wollen.

Unterwerfen wir zunächst die Schleimhaut einer mikroskopischen Prüfung, so bestätigt sie durchaus den beim Betrachten mit bloßem Auge empfangenen Eindruck, daß sie von Verkalkung frei geblieben sei. Auch im übrigen erweist sie sich im großen und ganzen als normal. Nur sieht man da und dort zwischen der Tunica propria der Schlauchdrüsen und der Muscularis mucosae kleinzellige Infiltration.

Schreiten wir sodann zur Submukosa vor, so zeigt uns das Präparat bald feinere, bald gröbere Körnchen von starrem Aussehen, die in die lockeren Bindegewebsbündel dicht nebeneinander eingelagert sind. Bei durchfallendem Lichte erscheinen sie schwarz, bei auffallendem leuchtend weiß,

nach der Färbung mit Hämatoxylin intensiv blau. Benetzt man nun das Präparat mit einem an den Rand des leicht gehobenen Deckgläschens gebrachten Tropfen Salzsäure, so kann man unter dem Mikroskope Schritt vor Schritt beobachten, wie sich jene sämtlichen Granula alsbald unter Gasentwicklung auflösen. Also auch hier sind die fraglichen Körnchen als aus kohlensaurem Kalk bestehend aufzufassen, genau übereinstimmend mit denjenigen, die wir im lockeren subkutanen Gewebe der Injektionsstellen so oft angetroffen haben.

Bei dem unversehrten, d. h. noch nicht entkalkten Präparate sieht man, im ganzen Bereiche der Submukosa, eine sehr dichte, durch Hämatoxylin sich intensiv blau färbende Infiltration mit Kalksalzen. Die der auffallend verdickten Stelle entnommenen Präparate sind eben im Gebiete dieser Schicht völlig davon durchsetzt, so daß von deren eigentlicher Substanz kaum noch Reste zu unterscheiden sind. Im Einklange hiermit zeigt die Submukosa in dem entkalkten Präparate eine beträchtliche Verbreiterung: dabei hängen die Bindegewebsfasern und elastischen Fasern nur noch so locker zusammen, daß sie den Eindruck zurückgebliebener Reste machen. Hier und da erstreckt sich diese Kalkinfiltration sogar durch die Submukosa und Muskularis hindurch bis zur Serosa. Dabei zeigen sich aber die Muskelfasern selber von jeder Kalkablagerung verschont. Im Gegensatze zu dem, was wir von den querstreiften erfahren haben, zeigen sich hier also die glatten als durchaus unbeteiligt.

Was nun die Entstehungsweise der Verkalkung in der Magenwand betrifft, so erscheint eine Erklärung auf den ersten Blick etwas fernliegend, wonach die Spitze der Kanüle beim Einstechen in die Rückenhaut, ungeachtet der Mächtigkeit der hier nach noch zu durchmessenden Muskelschicht, weit genug in die Tiefe gedrungen sei, um die Bauchhöhle zu erreichen. Nimmt man diesen Deutungsversuch jedoch an, so wäre auch der auf ein Hineingelangen der Lösung in die Wand des Magens hinweisende Befund wohl verständlich, sobald man nur erwägt, wie sehr dessen Fundusteil in der Nähe der zum Einstiche gewählten Gegend des Rückens gelegen ist.

### Literatur.

1. Maier, Experimentelle Studien über Bleivergiftung. Arch. f. path. Anat. u. Phys. Bd. 90, Heft 3, S. 455. — 2. Oliver, Gaulstoni an Lectures on lead poisoning in its acute and chronic manifestations. Delivered at the R. coll. of Physicians of London. 1891. — 3. Prevost und Binet, Recherches expérimentales sur l'intoxication saturnine. Rév. Suisse. oct. Nov. P. 606, 669. — 4. Oppenheimer, Zur Kenntnis der experimentellen Bleivergiftung. 8. 30 SS. Diss. Berlin, 1898. — 5. Fasoli, Sulle alierazioni anatomiche nell'avvelenamento sperimentale da Piombo. Rif. med. No. 17. 18. — 6. Annino, Avvelenamento cronico da piombo. Lavoro sperimentale. Estr. dell' Arch.

Ital. di clin. med. XXXII. 4. P. 72. — 7. Combemale et François. Recherches expérimentales sur les troubles nerveux du Saturnisme chronique et sur les causes déterminantes de leur apparition. Compt. rend. T. CXI, No. 6. P. 276. — 8. Lehmann, Über den Nachweis des Bleies im Organismus, sowie über seine Verteilung und Ausscheidung. Diss. 8. 29 SS. Berlin.

### Erklärung der Abbildungen auf Taf. IX.

- Fig. 1. Haut mit subkutanem Gewebe. Vergr. 30fach. (Siehe Text S. 405.)  
 a) Papillarkörper der Haut. b) Die dem Bereiche der Injektion entsprechende Lichtung im Unterhautgewebe. c) Die intensiv gefärbten Stellen entsprechen sämtlich einer örtlichen Verkalkung faserigen Bindegewebes.
- Fig. 2. Höhlenbildung. Vergr. 120fach. (Siehe Text S. 407.) a) Hohlraum, von einem Netzwerke feiner Stränge und Fäden durchzogen. b) Randschicht des Hohlraumes mit weitgehender Verkalkung. c) Verkalkungsmassen in mannigfachster Gestaltung.

## XIX.

### Über einen Fall von Synzytium-Endotheliom der Lymphdrüsen mit Studien und Betrachtungen über die Endothelien und Endotheliome der Lymphorgane.

(Aus dem Institut für operative Medizin der kgl. Universität Palermo.)

Von

Dr. Carmelo Ciaccio,

Assistenten und Dozenten der pathologischen Histologie.

(Hierzu Taf. X.)

Es findet sich in der Literatur eine ziemlich beschränkte Anzahl von Fällen primärer Geschwülste der Lymphdrüsen, die einige Autoren als Karzinome, andere hingegen als Endotheliome klassifizieren.

Von primärem Karzinom der Lymphdrüsen sprechen zuerst Lebert und Weber; ersterer stellte bereits 12 Fälle zusammen und der zweite zählte auf 369 primäre Karzinome 14 mit Ursprung aus den Lymphdrüsen. Diese gegen die Mitte des verflossenen Jahrhunderts beschriebenen Fälle bieten jedoch nur geringe Sicherheit, da zu jener Zeit die Histologi noch in den Kinderschuhen steckte.

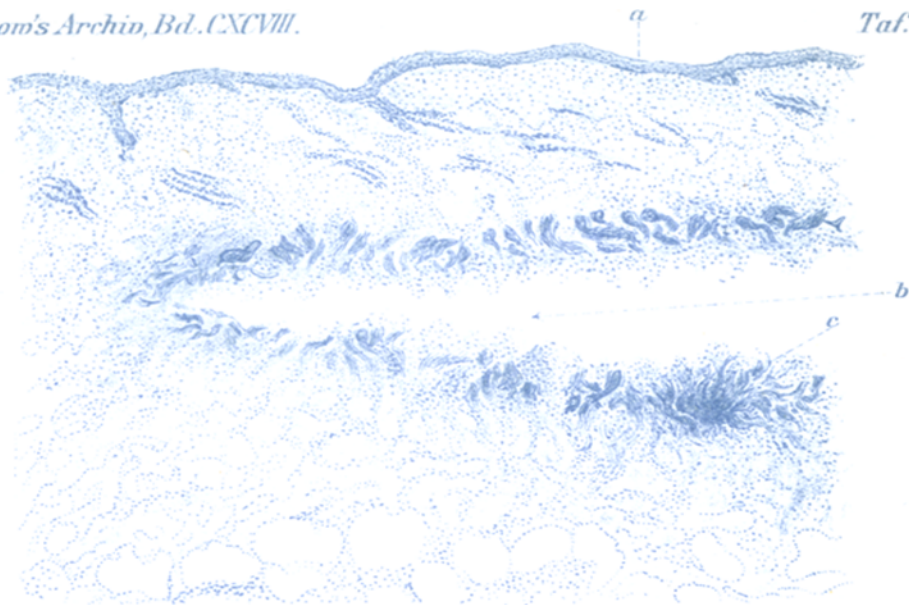


Fig.1.

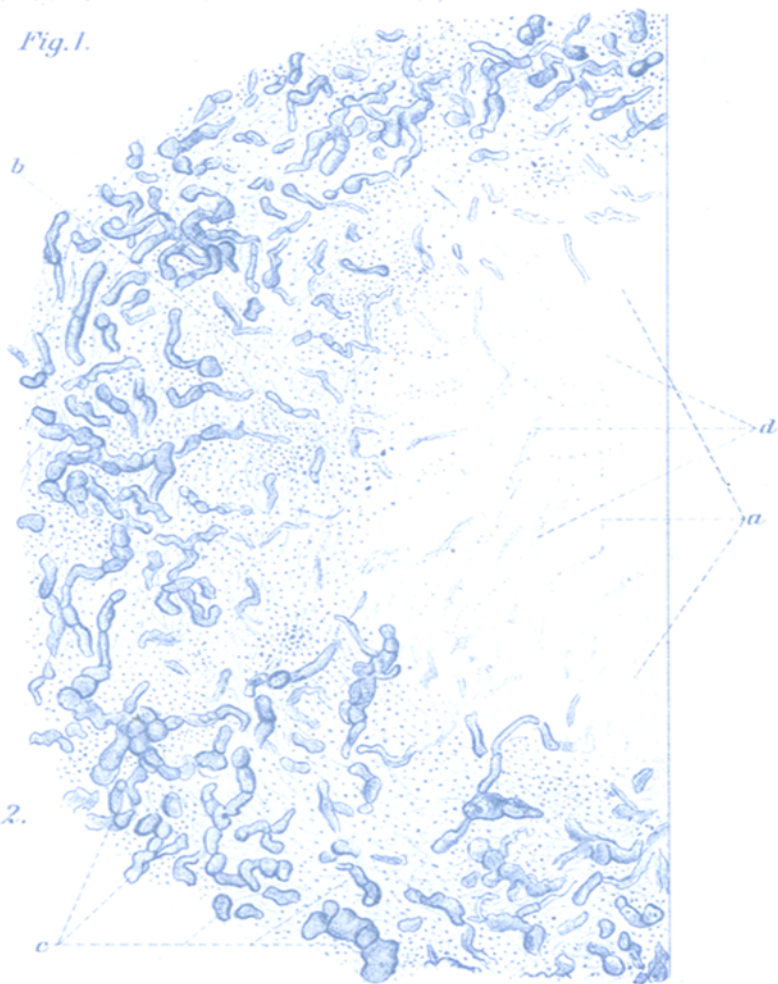


Fig.2.