

(Aus der Medizinischen Klinik der Universität Greifswald [Direktor: Prof. Dr. Morawitz].)

## Zur Klinik und Pathogenese der Kollargolintoxikation beim Menschen.

Von

Dr. F. Herzog und Dr. A. Roscher,  
Assistenten der Klinik.

(Eingegangen am 30. August 1921).

Die Anwendung von Silberpräparaten, insbesondere von Kollargol, wird bei septischen Prozessen schon seit längerer Zeit ausgeübt. Man hat neuerdings auch für Gonorrhöe die intravenösen Gaben von Kollargol und anderen Silberpräparaten sehr empfohlen und ist auch in der Dosierung des Mittels beträchtlich höher gegangen. So empfiehlt z. B. Zieler Einzelgaben bis 50 cem tgl., und zwar an 5—7 Tagen hintereinander. Daß unter Umständen die intravenöse Verabfolgung von Kollargol nicht ungefährlich ist, zeigen 2 Fälle<sup>1)</sup> von tödlich verlaufener Intoxikation, die im folgenden mitgeteilt werden sollen.

Fall 1. Frieda L., 21 Jahre alt.

Vorgeschichte: Familienanamnese o. B. Juni 1920 Masern. Seit Mai 1920 Kondylome am After, seit September 1920 Ausfluß, August 1920 Schwellung des linken Kniegelenks von dreitägiger Dauer. Letzte Periode Anfang September. Am 30. IX. erfolgte die Aufnahme in die Dermatologische Klinik Greifswald. Am Stamm und den Streckseiten der Extremitäten follikulär angeordnete kleine Herde. (Reste einer abgelaufenen Urticaria?) In der Umgebung des Anus spitze Kondylome, an der rechten Gesäßseite eine zehnpfennigstückgroße Papel mit nässendem Zentrum. Im Reizserum der Papel Spirochäten, im Cervixabstrich Gonokokken nachweisbar. Wassermannsche Reaktion im Blut stark positiv. Inguinal- und Cubitaldrüsen vergrößert, indolent. Die Untersuchung der inneren Organe ergab keinen pathologischen Befund. Urin: Eiweiß, Zucker, Urobilin negativ. Am 2. X. setzten die Menses ein, die bis 7. X. dauerten. Medikationen: Am 6. X. 1. Silbersalvarsan 0,15 + Novasurol 1,0. Am 8. X. I. 12 proz. Kollargol, 6 cem intravenös, darnach Schüttelfrost. Am 9. X. II. Silbersalvarsan 0,2 + Novasurol 2,0; 2. Kollargol, 12 proz., 8 cem. Am 10. X. 3. 10 cem, am 11. X. 4. 12 cem derselben Lösung. Seit 8. X. Lokalbehandlung mit Protargol. Die Temperatur war am 8. und 9. X. abends leicht erhöht. Am 10. X. trat unter Erbrechen Übelkeit ein, Fieberanstieg auf 38,4 abends. Am 11. X. stieg die Temperatur abends auf 39,5. Die Medikamente wurden ausgesetzt. Starker Kopfschmerz, mehrfaches Erbrechen. Urin: E. +, Sed.: granuliert Zylinder, rote, weiße Blutkörperchen.

<sup>1)</sup> Für die Überlassung der Fälle sind wir Herrn Prof. Schönfeld zu großem Dank verpflichtet.

Am 12. X. betrug die Morgentemperatur 38,6, die Abendtemperatur 39,0. Es traten starke Zahnfleischblutungen ein, dazu Erbrechen von frischem und geronnenem Blut. An beiden Armen, in der Umgebung der Injektionsstellen, große bläuliche Sugillationen, auch am Rumpf sind Purpuraflecken erschienen. Schmerzen in den Beinen. Blutbefund s. u. Urin: E. +, Sed. wie am 11. X. Sehr geringe Urinmenge. 13. X. Temperaturabfall auf 37,6. Die Zahnfleischblutungen halten an, auch die Nasenschleimhaut zeigt fleckige Blutungen; ferner werden Blutungen aus Vagina und Rectum bemerkt. Starkes Nachbluten aus den Stichkanälen nach der Blutentnahme; an den Armen neuauftretene kleine Hautblutungen.

Die Leber ist vergrößert (zwei Querfinger unter dem Rippenbogen), schmerzhaft; Milz nicht palpabel. Puls: klein, weich. Zunehmende Somnolenz. Um 4 Uhr 15 Minuten nachmittags Exitus letalis trotz Digitalis, Campher, Kochsalzinfusion.

Blutbefunde: 6. X. Hämoglobin 80%, rote Blutkörperchen 3 800 000, weiße 9300, eosinophile 4,5, basophile 2, polynucleare 61, lymph. 22,5, gr. mono. 10%.

12. X. Leukocyten 76 000. Eosinophile L. 4,5%, basophile L. 0,25%, segmentk. L. 27,5%, stabk. L. 23,5%, Metamyelocyten 8,75%, Myelocyten 9% (darunter 1% eosinophile), Myeloblasten 3,0%, Lymphocyten, große, 1,0%, kleine 21,0%, Riederformen 0,25%, mononucleare 1,25%. Viele Leukocyten zeigen Vakuolenbildung. Anisocytose, geringe Poikilocytose, Polychromasie. Auf 100 Leukocyten 4,25 Normoblasten und 0,25 Erythroblasten (Plättchen kaum feststellbar).

Sektionsbefund [Auszug aus dem Protokoll des Pathologischen Instituts]<sup>1)</sup>. Haut: An vielen Stellen in der Ellenbeuge und Oberschenkeln Einstiche und flache Blutungen.

Brustorgane: In der rechten Pleurahöhle 850, in der linken 50 ccm braunrote, klare Flüssigkeit. Lungenödem beiderseits. Im Herzbeutel 30 ccm rötliche klare Flüssigkeit; in den Herzkammern reichlich flüssiges Blut und nur wenige rote Gerinnsel. Herz im übrigen o. B. Trachea, Oesophagus o. B. Schilddrüsen nicht vergrößert. Rachenschleimhaut fleckig gerötet. Tonsillen enthalten weißliche Pfropfe.

Bauchhöhle: In der freien Bauchhöhle 430 ccm braunrote, klare Flüssigkeit. Peritoneum glatt, spiegelnd. Milz: 16 : 9 : 4 cm. Pulpa abstreifbar, graurot. Leber: 26 : 20 : 9 cm. Schnittfläche bräunlich, Acinuszeichnung erkennbar. In der Gallenblase 15 ccm grüngelbe Galle. Nebennieren o. B. Nierenzeichnung etwas verwaschen, sonst keine erkennbaren Veränderungen.

Gehirnsektion zeigt makroskopisch keine wesentlichen Veränderungen.

Mikroskopische Untersuchung. Leber: In den zentralen Abschnitten der Acini ausgedehnte Nekrosen mit Blutungen; die noch erkennbaren Leberzellen zeigen hier eine feintropfige Verfettung im Gegensatz zu der bisweilen erkennbaren großtropfigen Verfettung an der Peripherie der Acini. Besser sind die Capillarendothelien erhalten, doch auch diese vielfach verfettet. Kollargol findet sich in zahlreichen Endothelien in Form feiner Körnchen, aber auch in größeren Klumpen vor, wobei die Endothelien sich vielfach von ihrer Unterlage ablösen. Ferner trifft man auf freiliegendes Kollargol besonders in den zentralen Nekroseherden, aber auch in den Spalträumen zwischen den Leberzellen und den Endothelien. Bisweilen liegt auch Kollargol in den Leberzellen, die häufig eine auffallend schaumige Protoplasmastruktur besitzen. In den Capillaren finden sich außer Lymphocyten nicht selten eosinophile und neutrophile Leukocyten und Myelocyten und

<sup>1)</sup> Für die Überlassung der Protokolle und des Materials zur histologischen Untersuchung sprechen wir Herrn Geh. Rat Grawitz unseren verbindlichsten Dank aus.

basophile Elemente (Myeloblasten ähnelnd), Normoblasten vereinzelt. Als Blutplättchen anzusprechende Gebilde in Form von thrombusartigen Anhäufungen, oft mit Kollargoleinschlüssen, bemerkt man bisweilen in den Zentralvenen. Das interstitielle Gewebe zeigt einen vermehrten Zellreichtum. Eine Regeneration von Leberzellen ist nirgends erkennbar. In einzelnen Capillaren finden sich Kokkenhaufen.

Milz: Follikel. Keimzentren nicht deutlich erhalten; an ihrer Stelle sieht man große phagocytäre Zellen, mit Kernresten beladen. Die Lymphocyten der Follikel weisen vielfach Karyorhexis auf. Die Pulpa ist vollgestopft mit rötlichen Massen, die kernlos sind oder nur Kernreste aufweisen und deshalb ein nekrotisches Aussehen darbieten; rote Blutzellen erkennt man noch gut; die Reticulumzellen der Pulpa und die bindegewebigen Elemente sind ebenfalls gut erhalten. Die Sinus heben sich zwischen der Pulpa sehr gut ab. Ihre Endothelien sind meist gut erhalten z. T. in Ablösung begriffen. In diesen Zellen findet sich reichlich meist feinkörniges Kollargol; ferner findet sich Kollargol in den Reticulumzellen der Pulpa; in den Follikeln war kein Kollargol zu sehen. Kollargol ist auch zwischen den Zellen frei nachweisbar. An Stellen, wo Kollargol besonders reichlich angehäuft ist, verlieren auch die Reticulumzellen ihre Kernfärbung. (Blutplättchen sind nicht mit Sicherheit erkennbar.) In den Sinus Leukocyten, auch Myelocyten in spärlicher Zahl, ferner einzelne Kokkenhaufen. Außer dem Kollargol findet sich in den Pulpazellen bräunliches Pigment, das keine sichere Eisenreaktion gibt. Abstriche bestätigen den Zellbefund, der in den Schnitten nachweisbar war.

Knochenmark (Femur): Das Mark besteht zum größeren Teil noch aus Fettgewebe. An zahlreichen Stellen trifft man auf Blutungen mit Nekrosen. An anderen Stellen finden sich bereits Anhäufungen von spezifischen Knochenmarkszellen. Man erkennt Myelocyten, ferner basophile große Elemente (Myeloblasten, mehrere Kernkörperchen). Kernhaltige rote Blutzellen vom Normoblastentyp, bisweilen auch noch basophil, sind sehr zahlreich. Knochenmarksriesenzellen sind nicht sehr selten z. T. gut erhalten, z. T. ist der Kern eigentümlich verklumpt (Degenerationsformen) und frei von Protoplasma. Abschnürungsvorgänge nach Art der Plättchen sind nicht sicher zu sehen. Überall weisen die Zellen auch außerhalb der erwähnten Blutungen vielfach Zeichen des Zerfalls (Karyorhexis und Karyolysis) auf. Kollargol findet sich innerhalb der Nekrosen teils freiliegend, teils in Zellen phagocytiert, im übrigen Mark meist nur phagocytiert.

Die Gefäße zeigen innerhalb der Blutungen keine Kernfärbung der Wandelemente. Vielfach sind sie an anderen Stellen vollgestopft (thrombusartig) von den verschiedenen Markzellen (Leukocyten Myelocyten u. a.) die bisweilen auch in Zerfall begriffen sind. In einem Gefäß liegen Kettenkokken.

Lungen: In den Capillaren, die strotzend gefüllt sind, findet sich Kollargol, ferner Leukocyten in kleinen Gruppen, auch Kokken und Bacillen sind nachweisbar. Bisweilen ist in der Umgebung der Kollargolansammlungen die Kernfärbung mangelhaft. In den Alveolen feinkörnige Eiweißmassen und abgestoßene Alveolarepithelien.

Niere: Die Tubuli 1. und 2. Ordnung, Ausführungskanäle zeigen eine beträchtliche Verfettung. In den Tubuli 1. Ordnung sind die Epithelien vielfach nekrotisch und haben sich abgestoßen. Die erhaltenen Epithelien zeigen nach ihrer basalen Seite vielfach Kollargolkörnchen. In geringerem Grade trifft man Kollargol in den Epithelien der Ausführungsgänge. Die Glomeruli sind sehr kernreich. In den Schlingen liegen häufig größere Kollargolkumpen, die das Lumen fast ganz ausfüllen. An den Tubuli 1. Ordnung sind vielfach Reparationsvorgänge zu sehen,

schmale lange Zellen, die auch Teilungsfiguren der Kerne aufweisen, liegen unter den desquamierten Epithelien. Mehrfach sind zwischen den Tubuli auch im Mark kleine Blutungen anzutreffen.

Gehirn: Häufig finden sich Verfettungen der Endothelien der Capillaren und kleinen Venen im Mark und Rinde (Großhirn). Außerdem lassen sich vielfach in den Endothelien feinste bräunliche Körnchen (Kollargol) nachweisen.

Fall 2. Ida E. 21 Jahre alt.

Vorgeschichte: Familienanamnese o. B. Als Kind hat Patientin an Skrofulose gelitten und war wegen Keratoconjunctivitis in augenärztlicher Behandlung. Seit dem 18. IX. 1920 ist Pat. wegen Lues und Gonorrhöe in der Behandlung der Dermatologischen Klinik. Die Infektion erfolgte Mitte Juli 1920. Bei der Aufnahme fand sich eine Angina specifica, breite Condyloma am Anus, ein papulopustulöses Exanthem, dabei allgemeine Lymphdrüenschwellungen. Am Hals bestand ein Leukoderm. Wassermannsche Reaktion im Blut stark positiv. Wegen Stomatitis mercurialis wurde nach drei Kalomelgaben (0,03 und 0,04) mit Quecksilber vorerst ausgesetzt und neben lokaler Behandlung Neosalvarsan 0,45 neumal verabreicht (vom 22. IX. bis 18. X.); am 12., 15., 18. X. wurde wieder Novasurol gegeben. Der Verlauf der Behandlung war durch eine Fleischvergiftung gestört, infolge deren sich am 26., 27. 28. 29. IX. Durchfälle, Erbrechen und Fieber einstellten, das aber wieder verschwand. Vom 30. IX. bis 4. X. traten die Menses in gewöhnlicher Weise auf. Am 21. X. bis 24. X. wurde von einer 5proz. Collargollösung steigend, am 1. Tag  $2 \times 2$  ccm, am 2. Tag  $2 \times 4$  —  $1 \times 8$  ccm gegeben (im ganzen sieben Injektionen). Bereits nach der ersten Injektion trat Fieber bis 38,2 auf, sank aber am 22. X. wieder ab, um am 23. X. auf 38,6 abends wieder anzusteigen. Dabei bemerkte Pat. leichte Schmerzen in den Beinen. Am 24. X. stieg die Temperatur abends auf 39,4, leichte Blutung beim Zähneputzen. Abends Atemnot und Schmerzen im Leib. Kollargolmedikation wurde darauf ausgesetzt. Am 25. X. Besserung, doch hielt die Atemnot noch an, Temperatur etwas abgesunken, aber noch fieberhaft. Blutbefund s. u. 26. X. Temperatur abends 38,2. Neuerdings starkes Nasenbluten. Atemnot. Campher, Digitalis, Kochsalzinfusion. 27. X. Das Nasenbluten hält an, an der Injektionsstelle sind große Hämatome entstanden. Wieder Schmerzen in den Beinen. Druckempfindlichkeit der Schienbeine. Temperatur morgens 39,3. Urin: E. + Sed.: granuliert Zylinder. 28. X. Pat. wird auf die innere Klinik verlegt. Ausgesprochene Druckempfindlichkeit der Knochen. Leber vergrößert, druckempfindlich; Milzgegend ebenfalls druckempfindlich. Herzaktion beschleunigt. Innere Organe sonst o. B. Rumpel-Leede: positiv. Gerinnungszeit (Milian): 8 Minuten. Blutungszeit:  $14\frac{1}{2}$  Minuten. Urin: Alb. + Sed.: granuliert Zylinder. Am 28., 29., 30. X. sinkt die Temperatur fast zur Norm ab. Am 30. X. treten Genitalblutungen auf. Nasenbluten immer weiter vorhanden. Blutbefund s. u. 31. X. hochgradige Körperschwäche, Benommenheit, Dyspnöe. Abends neuerdings Temperaturanstieg. Am 1. XI. und 2. XI. zunehmende Benommenheit, die Blutungen halten an. Am 3. XI. Exitus letalis.

Blutbefunde: 25. X. vormittags: Erythrocyten 4 400 000, Leukocyten 66 000, Hämoglobin 68%, Färbeindex 0,77%. Nachmittags: Erythrocyten 3 920 000, Leukocyten 42 250, Thrombocyten 70 000. Blutbild: Eosinophile Leukocyten 4,0%, basophile Leukocyten —, segmentkernige Leukocyten 34,0%, stabkernige Leukocyten 16,25%, Metamyelocyten 9,75%, Myeloblasten 7,0%, Myelocyten 12,25%, Lymphocyten, große 0,25%, kleine 15,25%, Riederformen 0,25%, Mononucleare 1,0%. Anisocytose, geringe Polychromasie. Auf 100 Leukocyten 5 Normoblasten, 0,5 basophile Erythroblasten.

26. X. Erythrocyten 3 760 000, Leukocyten 36 500, Hämoglobin 65%, Färbindex 0,87%, Thrombocyten **69 000**. Blutbild: Eosinophile Leukocyten 3,0%, basophile Leukocyten —, segmentkernige Leukocyten 40,0%, stabkernige Leukocyten 19,5%, Metamyelocyten 10,75%, Myelocyten 11,25%, Myeloblasten 3,50%, Lymphocyten, kleine 11,0%, Riederformen 0,5%, Mononuel 0,5%. Anisocytose, geringe Polychromasie. Auf 100 Leukocyten 5,25 Normoblasten, 1,0 basophile Erythrocyten, 0,75 Megaloblasten.

27. X. Leukocyten 29 000, Hämoglobin 60%.

1. XI. Leukocyten 7200. Blutbild: Eosinophile Leukocyten 3,5%, basophile Leukocyten —, segmentkernige Leukocyten 41,0%, stabkernige Leukocyten 13,25%, Metamyelocyten 3,5%, Myelocyten 6,75%, Myeloblasten 4,25%, Lymphocyten, große 0,5%, kleine 21,0%, Lymphoblasten 0,75%, Riederformen 0,5%, Mononuel. 5,0%. Anisocytose, Polychromasie, vereinzelt Riesenblutplättchen. Auf 100 Leukocyten 5,75% Normoblasten, 0,75% basophile Erythroblasten, 0,75% Megaloblasten.

2. XI. Erythrocyten 2 200 000, Leukocyten 4000, Hämoglobin 45%, Färbindex 1,02, Thrombocyten **21 500**.

3. XI. Erythrocyten 2 440 000, Leukocyten 4000, Thrombocyten **37 000**. Blutbild: Eosinophile Leukocyten 0,25%, basophile Leukocyten 0,75%, segmentkernige Leukocyten 38,75%, stabkernige Leukocyten 16,25%, Metamyelocyten 4,0%, Myelocyten 6,75%, Myeloblasten 2,5%, Lymphocyten, große 1,75%, kleine 23,25%, Lymphoblasten 0,25%, Riederformen 0,25%, Mononuel. 5,25%. Anisocytose, Poikilocytose, Polychromasie, Riesenblutplättchen. Auf 100 Leukocyten 18,75 Normoblasten, 6,0 basophile Erythroblasten, 4,0 Megaloblasten.

Sektionsbefund (Auszug aus dem Sektionsprotokoll des Pathologischen Instituts). Brustorgane: In der Pleurahöhle etwas gelbliche Flüssigkeit beiderseits. Lungen: Im Oberlappen links ein Verdichtungsherd, sonst o. B. Im Herzbeutel 20 ccm klare, gelbliche Flüssigkeit. Im rechten Ventrikel reichlich flüssiges Blut. Herz im übrigen o. B. Rachenorgane, Trachea, Oesophagus o. B. Bauchhöhle: Peritoneum glatt, spiegelnd. Leber: 24 : 19 : 7. Auf dem Schnitt graubraune, undeutliche Acinuszeichnung. Gallenblase enthält gelbliche Galle. Milz: 13 : 9 : 4. Zeichnung der Milz erkennbar. Konsistenz: ziemlich fest. Farbe: rötlich. Nieren: Kapsel schlecht ablösbar, Zeichnung der Rinde etwas verwaschen. Blase o. B. Genitalien: Portio gequollen, livide verfärbt. Die Tuben zeigen verdickte Enden. Verdauungstraktus o. B. Femur: Mark im oberen Teil fleckig gerötet. Gehirnsektion zeigt makroskopisch keine wesentlichen Veränderungen, nur fallen auf den Schnitten, besonders im Pons, kleine umschriebene Blutungen auf.

Mikroskopische Untersuchung. Leber: Im Leberparenchym finden sich zahlreiche Herde verschiedener Größe, die gewöhnlich gegen die Mitte der Acini, bisweilen aber auch mehr in den seitlichen Teilen liegen und in letzterem Fall an die Glissonschen Kapseln anstoßen. Diese Herde bestehen aus Bindegewebe mit zahlreichen Gefäßen, vermehrten Rundzellen; sie schließen ferner Inseln von Leberzellbalken ein, die vielfach mit braunem Pigment dicht beladen sind, oft auch keine Kernstruktur mehr aufweisen. Ferner trifft man in diesen Herden auf zahlreiche phagocytäre Riesenzellen, die häufig rote Blutzellen und besonders auch Kollargol enthalten, und auf Blutungen. Bisweilen findet man auch hier wie auch an anderen Stellen Myelocyten (neutrophile, eosinophile) und an Myeloblasten erinnernde Zellen. Kollargol befindet sich hauptsächlich in einzelnen Endothelien der Capillaren, die sich ablösen können, z. T. auch frei. Plättchen sind vielfach in Capillaren erkennbar, doch ist keine sichere Phagocytose von erhaltenen Plättchen zu sehen. In der Peripherie der Acini mäßige Verfettung. Die Leber-

kapsel ist verdickt, Rundzelleninfiltrate stellenweise vorhanden, ebenso auch Züge von pigmentierten Leberzellen. In den Gefäßen (Zentralvenen und auch V. portae) liegen oft Haufen von pigmentierten Leberzellen. In den Gefäßwänden der Pfortaderäste findet sich reichlich staubförmiges Kollargol.

Milz: Follikel: In den Follikeln, und zwar meist im Zentrum, finden sich Herde, die aus Bindegewebe und großen Phagocyten bestehen und stellenweise mit ähnlichen Zellanhäufungen in der Pulpa zusammenhängen. Das Bindegewebe erscheint vielfach hier hyalin verdickt. In den phagocytären Zellen findet sich reichlich Kollargol, ferner Reste von Kernen und roten Blutzellen. Viele Lymphocyten zeigen Karyorhexis; manche enthalten auch Kollargol. Pulpa: Auch hier stellenweise Anhäufungen von großen Phagocyten, wie oben beschrieben wurde. Das Bindegewebe der Pulpa erscheint vermehrt. In der Pulpa finden sich ferner reichlich Normoblasten, auch Megaloblasten, eosinophile und neutrophile Myelocyten, ferner basophile, große Elemente (Myeloblasten). Diese Zellen sind vielfach in Teilung begriffen. Außerdem trifft man auch auf kleine Lymphocyten in mäßiger Zahl. Die Sinus heben sich sehr deutlich heraus. Die Endothelien sind vielfach phagocytär, Kollargol, Zellreste enthaltend. Im übrigen sind die Sinus ziemlich frei von zelligen Bestandteilen. Vielfach enthalten die Freßzellen in der Pulpa braunes Pigment, das die Berlinerblaureaktion gibt.

Knochenmark: Femur: Das Knochenmark ist von zahlreichen Blutungen durchsetzt, zeigt zumeist noch Fettgewebe. Im Bereich der Blutungen ist das Gewebe nekrotisch, Kernfärbung fehlt. Auch die Gefäßwandzellen der Gefäße, in deren Umgebung sich die Blutungen finden, sind nekrotisch. Jedoch auch außerhalb der Blutungen lassen sich an mehreren kleinen Arterien Wandveränderungen, Untergang und Zerfall der Kerne der glatten Muskelfasern, Ablagerung von thrombotischen Massen an der Innenseite, an anderen Gefäßen auch Verdickung (Quellung) der Wand, z. T. auch kleine Blutaustritte innerhalb der Wand feststellen. Auch das Knochenmark außerhalb der Blutungen zeigt schwere Veränderung. An einzelnen Stellen hatten sich Herde von eigentlichen Markzellen gebildet, vielfach finden sich hier fibrinartige Netze zwischen diesen. Die Zellen zeigen zum größten Teil keine oder nur eine sehr schlechte Kernfärbung. Karyorhektische Figuren sind häufig. Die einzelnen Markzellen sind deshalb schwer zu identifizieren. Die Knochenmarksriesenzellen, im ganzen spärlich, sind in vereinzelter Exemplaren noch gut erkennbar, meist zeigen sie eine mangelhafte Kernfärbung, vielfach auch Kernverklumpung. Freies Kollargol findet sich im ganzen nicht sehr reichlich; innerhalb der Nekrosen liegen öfters größere Mengen. In großen Zellen aufgenommenes Kollargol fand sich im Knochenmark verstreut, besonders an Stellen, wo das Fettmark durch spezifisches Knochenmark ersetzt war.

Rippe: Zum Teil sieht man besser erhaltene Partien mit ziemlich reichlichem Bindegewebe, Capillaren und Herden von spezifischen Markzellen (Blutbildungsherde). An anderen Stellen finden sich auch hier ausgedehnte Blutungen mit Nekrosen.

Niere: Die Tubuli sind weit und zeigen ein sehr niedriges Epithel. In den Zellen trifft man häufig auf Kollargolgraniula, besonders in den höheren Zellen der Tubuli 1. Ordnung, die sich an die Glomeruli anschließen. Doch bemerkt man auch Kollargol in einzelnen Zellen der Bowmannschen Kapsel der Nieren, die dann meist verdickt sind. Die Tubuliepithelien zeigen geringe Verfettung. Vielfach liegen hyaline Zylinder in ihrem Lumen. Ebenso desquamierte Epithelien mit Kollargolkümpchen. Die Glomeruli sind sehr kernreich, z. T. in Schrumpfung begriffen. Mehrfach trifft man auf bindegewebige Herde mit Rundzelleninfiltration.

Lunge: An manchen Stellen finden sich Anhäufungen von roten Blutzellen in den Alveolen, ferner Fibrin und abgestoßene Epithelien. Die Septen sind ge-

legendlich nekrotisch oder zerstört. Die Capillaren sind stark gefüllt. An einer Stelle sind eingefloßte Leberzellen aufzufinden, ferner auch kollargolhaltige, größere Zellelemente. In einer Capillare waren Kokken und Bacillenhaufen zu beobachten. Mäßige Anthrakosis der Lungen.

Lymphdrüse (Hämolymphdrüse): Follikel gut entwickelt, kein Kernzerfall. In den Sinus liegen überall rote Blutzellen. Die Endothelien sind vielfach in Ablösung begriffen, zeigen Kernteilungsfiguren und phagocytieren (Kernreste, rote Blutzellen, kleine Partikelchen). Mehrfach trifft man auf kleine Gebilde, die als Blutplättchen anzusprechen sind. In den Sinus trifft man ferner auf eosinophile, neutrophile, basophile Leukocyten und Myelocyten. Auch große basophile Riesenzellen mit mehreren runden Kernen (starke Kernwandfärbung) sind vorhanden. Kollargol in der Lymphdrüse findet sich in den Reticulumzellen der Follikel, ferner in den Endothelien der Capillaren der Follikel. Außerdem läßt es sich auch in Zellen phagocytiert in den Sinus nachweisen. Vereinzelt finden sich auch in den Follikeln mit Kollargol beladene Lymphocyten.

Gehirn: Im Pons mehrere Blutungen. Die Gefäße innerhalb der Blutungen zeigen nekrotische Wände, man trifft hier auf reichliches Silberpigment. Bei der Durchsicht der Schnitte sieht man dichte Kollargolkumpen auch in der Wand von anderen Gefäßen außerhalb der größeren Blutungen liegen, meist sind hier schon Blutungen in die Adventitialscheide erfolgt, bisweilen finden sich thrombotische Zellanhäufungen im Innern derselben. Das Kollargol liegt bei einem Gefäß (kleine Arterie) in den Gewebsspalten zwischen den glatten Muskelfasern in Reihen angeordnet. Die Kerne sind oft unregelmäßig. Nicht selten trifft man an den Gefäßen, die frei von Kollargol sind, auf Verfettung einzelner Endothelzellen. Im Bereich der Blutungen trifft man stellenweise auch mit Kollargolkörnchen beladene Ganglienzellen an.

Die beiden soeben geschilderten Krankheitsfälle zeigen einen derartig übereinstimmenden Verlauf, daß wohl eine gemeinsame Besprechung berechtigt ist.

In beiden Fällen war eine Infektion mit Lues und Gonorrhöe vorhergegangen. Ein genauerer Zeitpunkt der Ansteckung war nicht zu ermitteln, vermutlich lag er bei Fall 2 drei Monate, bei Fall 1 zwei Monate zurück. Die Behandlung mit Salvarsan, Quecksilber erfolgte (abgesehen von einer Stomatitis mercurialis in Fall 2) ohne Störungen. Dagegen traten nach intravenösen Kollargolgaben (in Fall 1 nach der 3., in Fall 2 nach der 1. Injektion) schwere Allgemeinreaktionen auf. Unter Schüttelfrost trat Fieber ein, besonders in Fall 2, das während der Tage der Kollargolgaben sich noch erhöhte, aber auch nach Aussetzen des Medikaments nicht mehr verschwand. Gleichzeitig damit stellte sich besonders in Fall 1 schwere Dyspnöe ein, ferner weitere Symptome von bedrohlicher Herzschwäche, die Digitalis und Kampfer indiziert erscheinen ließen. Sofort wurden auch im Urin Eiweiß und Zylinder im Sediment nachweisbar. Urobilin dagegen konnte nicht festgestellt werden. Während in Fall 2 kein Ikterus hinzutrat, war in Fall 1 eine ikterische Verfärbung der Skleren angedeutet. Bei beiden Fällen bemerkte man sehr bald eine beträchtliche Leberschwellung mit Druckschmerzhaftigkeit und Schmerzen im Leib, die nicht bestimmt lokalisiert

wurden. Außerdem bestand in Fall 2 eine ausgesprochene Druckempfindlichkeit der Knochen. Erbrechen erfolgte mehrfach in beiden Fällen. Von seiten des Nervensystems waren keine lokalisierten Schädigungen aufgetreten. Dagegen stellte sich in beiden Fällen in den letzten Tagen eine Somnolenz ein, die gegen das Ende an Tiefe zunahm.

Bezüglich der Dauer der Erkrankung (von dem Beginn nach den Kollargolgaben gerechnet) war zwischen Fall 1 und 2 ein Unterschied feststellbar. Während bei Fall 1 die Erkrankung bereits 5 Tage nach der 1. Injektion begann und 3 Tage nach Beginn der schweren Erscheinungen ganz akut tödlich verlief, dehnte sich bei Fall 2 die Erkrankung über 14 Tage aus, verlief also bereits mehr chronisch. Aus diesem Unterschied in der Krankheitsdauer erklären sich wohl die Verschiedenheiten in den Befunden bei beiden Fällen, auf die noch zurückzukommen sein wird.

Neben diesen mehr allgemeinen Merkmalen zeichneten sich die beiden Fälle aber durch ein besonderes Charakteristikum aus, das war die schwere Purpura. Die Blutungen traten in Fall 1—2 Tage nach Beginn der stürmischen Erscheinungen (4 Tage nach Beginn der Kollargolinjektionen) auf. In Fall 2 erfolgten die Blutungen 4 Tage nach der 1. Injektion, am gleichen Tage, an dem die Temperatur höher stieg und Allgemeinbeschwerden auftraten. Was die Art der Blutungen anbelangt, so handelte es sich in beiden Fällen hauptsächlich um Schleimhautblutungen, während eigentliche spontane Hautblutungen nur bei Fall 1 in bemerkenswerter Zahl auftraten. Die Nasenschleimhaut, das Zahnfleisch, ferner die Uterusschleimhaut, dann bei Fall 1 auch die Magendarmschleimhaut, waren der Ausgangspunkt der Hämorrhagien. Besonders stark waren die Blutungen aus Nase und Mundhöhle. Auffallend waren ferner bei beiden Fällen die Hämatome, die an den Injektionsstellen auftraten. Das Rumpel-Leedesche Phänomen, das leider nur bei Fall 2 geprüft wurde, war stark positiv, dabei bestand eine verlängerte Blutungszeit und normale Gerinnungszeit.

Von besonderem Interesse war für uns die Frage, wie in diesen Fällen die Purpura aufzufassen sei. Die Entstehung und Einteilung der Purpuraformen war ja gerade in den letzten Jahren der Gegenstand zahlreicher Arbeiten, namentlich wurde die Untersuchung des Blutes, besonders der Blutplättchen, zur Einteilung der Purpuraformen herangezogen (Thrombopenie, Aleukia haemorrhagica. Frank, Kaznelson, anaphylaktoide Purpura und Morbus Werlhoff. Glanzmann, Finkelstein). Wir konnten in Fall 2 mehrere genügende Blutuntersuchungen ausführen, während wir uns in Fall 1 auf eine während der akuten Erkrankung vorgenommene Blutuntersuchung beschränken mußten. Wie aus den oben mitgeteilten Untersuchungsbefunden ersichtlich ist, bestand bei Fall 2 am Tage nach dem Einsetzen der schwereren Allge-



meinstörungen (25. X.) eine mäßige Verminderung der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes, dazu eine mächtige Leukocytose. Das Differentialleukocytenbild ergab, daß zahlreiche Jugendformen von neutrophilen und eosinophilen Leukocyten sich im peripheren Blut befanden. Besonders fiel aber auf, daß zahlreiche Normoblasten sich feststellen ließen. Mit einem Reiz, der durch den Blutverlust allein ausgelöst wurde, konnte dies Verhalten der roten Blutzellen nicht erklärt werden, da zu dieser Zeit überhaupt noch keine nennenswerten Blutungen vorhanden waren und, wie sich aus den Zahlen der roten Blutzellen ergibt, auch noch kaum von Anämie die Rede sein konnte. Es konnte sich also nur um einen Reiz aufs Knochenmark handeln, der direkt durch die Kollargolinjektion ausgelöst wurde und dort zu einer enormen Ausschwemmung von Jugendformen ins Blut führte. Die Zählung am 26. X. ergab ähnliche Resultate, eine mächtige Leukocytose (36 500), die aber gegenüber der ersten Untersuchung etwas zurückgegangen war, mit Aussaat zahlreicher Jugendformen. Auffallenderweise zeigten die Blutplättchen schon jetzt eine bedeutende Verminderung (70 000). Fall 1 verhielt sich analog, auch hier war eine Leukocytose von 76 000, gegen 9300 6 Tage vorher, aufgetreten, und in den Präparaten waren kaum Plättchen zu entdecken, dagegen ebenso wie bei Fall 2 eine mächtige Ausschwemmung von Jugendformen, Myelocyten, Myeloblasten und Erythroblasten. Sehr auffallend verhielten sich nun bei Fall 2 die Blutbefunde im weiteren Verlauf. Es trat ein rapider Sturz der Leukocytenzahlen ein, und die Leukocytose machte einer Leukopenie Platz. Am 27. X. betrug die Leukocytose 29 000. Am 1. XI. konnten nur 7 200, am 2. XI. und 3. XI. 4 000 L. festgestellt werden. Dabei verschob sich das Differentialleukocytenbild zugunsten einer relativen Lymphocytose. Allerdings waren dabei bis zuletzt im Blut reichlich jugendliche Leukocyten in beträchtlicher Prozentzahl vorhanden. Die Plättchenzahl sank noch weiter, war aber bei der letzten Zählung (1 Tag vor dem Tode) wieder leicht gestiegen.

Die roten Blutzellen und Hämoglobinwerte sanken ebenfalls rapid, die Erklärung hierfür boten die hartnäckigen Blutungen, wohingegen ein ausgedehnter Blutzerfall nicht sicher anzunehmen war, da sich in den Organen keine stärkere Siderose fand. Der rapide Leukocytensturz legte die Annahme nahe, daß nach einer anfänglichen mächtigen Reizung des Knochenmarks ein Nachlassen der Knochenmarksfunktion eingetreten sei. Insbesondere müßte die Plättchenbildung schon sehr bald, noch während eine Überproduktion der sonstigen Markbestandteile stattfand, völlig unzureichend geworden sein; allerdings bestand auch die Möglichkeit eines abnormen, raschen Plättchenschwundes mit ungenügendem Ersatz. Die Thrombopenie und das reichliche Vorkommen von Riesenblutplättchen zeigte jedenfalls, daß die Bildung der Plätt-

chen ungenügend und anormal verlief, und im Zusammenhang mit der feststellbaren, schweren Knochenmarksalteration ist es wahrscheinlicher, die Störung auch am Entstehungsort der Plättchen (nach der Wrightschen Ansicht) den Megakaryocyten zu suchen.

Nach der Frankschen Ansicht hätten wir es hier also mit einer Purpura zu tun, die durch Thrombopenie bedingt ist. Die Ursache hierfür wäre in einer Knochenmarkschädigung zu suchen. Mit der Thrombopenie würde sich die verlängerte Blutungszeit ohne weiteres erklären. Ob auch das positive Rumpel-Leedesche Phänomen auf diese allein zurückzuführen ist, wie Frank angibt, ist unsicher, da dieses Phänomen auch bei Pupuraformen ohne Thrombopenie auftreten kann.

Von besonderem Interesse ist nun, ob in der Tat durch die histologischen Untersuchungen diese Annahme sich begründen läßt.

Die Untersuchung des Knochenmarks ergab in Fall 1 das Bestehen von lokalen Blutungen und Nekrosen, die alle Zellelemente betrafen. Auch an den besser erhaltenen Stellen war ein Zelluntergang nachweisbar. Noch beträchtlich schwerer war die Schädigung, die das Knochenmark in Fall 2 erlitten hatte. Hier war der Zerfall der Zellen auch außerhalb der zahlreichen Blutungsherde ein so hochgradiger, daß man nur verhältnismäßig selten auf gut erhaltene, spezifische Markzellen traf. In beiden Fällen war das Knochenmark im Femur z. T. in rotes Mark umgewandelt, ein Zeichen, daß eine Reizung mit Neubildung von rotem Mark vorhanden gewesen sein muß. Das in den histologischen Schnitten vorliegende Endstadium läßt erkennen, daß diese neugebildeten Elemente zum großen Teil rasch wieder zugrunde gingen. Die Schädigung betraf die spezifischen Markzellen in gleicher Weise, ohne daß man eine Beschränkung auf einzelne Zellarten erkennen konnte. In Fall 2 hat sich nun außerdem eine extramedulläre Entwicklung von Knochenmarkzellen in recht beträchtlichem Umfang bereits geltend gemacht. Am reichlichsten fand diese statt in der Pulpa der Milz, wo auch Jugendformen der roten Blutkörperchen reichlich zu finden waren. Außerdem fand sie sich auch in der Leber — in den Kapillaren und den bindegewebigen Herdchen — und auch in recht hohem Grade in den Lymphdrüsen, die überhaupt in ihrem Bau vom Typ der normalen Lymphdrüse dadurch abwichen, daß die Sinus mit roten Blutzellen erfüllt waren. In Fall 1 war von einer ausgesprochenen metaplastischen Knochenmarksentwicklung noch nichts zu bemerken. Diese ist also erst in weiterem Verlauf der Erkrankung eingetreten. Es liegt nahe, darin eine kompensatorische Vorrichtung gegenüber dem Versagen des eigentlichen Marks zu sehen, insbesondere weil in Fall 1 trotz der allenthalben schon manifestierten Wirkungen des Kollargols von einer Metaplasie noch nichts zu sehen ist, also der

schwere Reiz des Kollargols allein anscheinend noch nicht zu einer metaplastischen Markzellenbildung führt.

Das Ergebnis der histologischen Untersuchung erklärt die intravital angenommene schwere Knochenmarksläsion in schönster Weise, besonders wird der bei Fall 2 so auffallende Sturz der Leukocyten mit zunehmender Lymphocytose durch die ausgedehnte Zerstörung des Knochenmarks ohne weiteres verständlich, ebenso wie sich hieraus auch die Thrombopenie am besten erklären läßt. Es ist ja nicht von der Hand zu weisen, daß ein vermehrter Untergang der Plättchen in der Milz, die ja in den Anfangsstadien (Fall 1) eine Vollpfropfung der Pulpa mit rötlichen, nekrotischen Massen zeigte, tatsächlich stattfand. Es war aber unmöglich, den histologischen Nachweis zu erbringen, in welchem Grade dies eingetreten war. Erwähnt seien noch die Plättchen, die in den zentralen Teilen der Leberacini in Form von Thromben des öfteren festgestellt werden konnten, deren Bildung auch eine Verminderung der Plättchen zur Folge hatte. Wenn man auch diese Möglichkeit mit einrechnet, so erscheint doch die nachweisbare Schädigung der eigentlichen Stammzellen im Knochenmark die wesentliche Rolle für das Zustandekommen der Thrombopenie zu spielen, möglich ist es, daß ein vermehrter Untergang der Plättchen, wie erwähnt wurde, sich noch hinzuaddiert.

In beiden Fällen besteht also eine schwere Knochenmarksschädigung, die sich in Fall 2 fast zu einer völligen Myelophthise entwickelt hatte, und die sich in dem Leukocytensturz und der Zunahme der relativen Lymphocytose manifestiert, also einen Übergang zu dem Bilde einer Aleukie (Frank) zeigt.

Nach der Ansicht Franks, Kaznelsons u. a. würden die Befunde zur Erklärung der Purpura ausreichend sein. Man würde dann die Fälle in Parallele setzen mit den bei Benzolvergiftung, Radium, Röntgenstrahlen erhobenen Befunden, in denen es ebenfalls zu einem Untergang der Knochenmarkselemente und besonders der Thrombocyten kommt.

Bei der histologischen Untersuchung unserer Fälle ergaben sich aber verschiedene Befunde, die für die Entstehung der Purpura von besonderer Wichtigkeit sind. In Fall 2 konnten wir im Knochenmark und Gehirn Gefäßveränderungen an kleinen arteriellen Gefäßbahnen nachweisen. Im Knochenmark waren innerhalb der Blutungen die Gefäßwände ohne Kernfärbung, also nekrotisch, aber auch außerhalb derselben war an verschiedenen kleinen arteriellen Gefäßen ein Untergang von Gefäßwandzellen (glatte Muskelzellen) zu erkennen. Auch thrombotische Massen und Zellanhäufungen, bisweilen auch mit Zeichen der Karyorhexis, in dem Gefäßlumen wurden bei Fall 1 und 2 beobachtet. Gefäßschädigungen zeigten sich ferner im Gehirn sehr deutlich. Hier war besonders bei Fall 2 die Einlagerung von Kollargol

in die Gefäßwand, z. T. in die Spalten zwischen den glatten Muskelfasern gut erkennbar, und zwar auch an den Gefäßen, die noch keine größeren Blutungen aufwiesen, sondern nur kleine Extravasate in den Adventitialräumen erkennen ließen. Nicht selten sowohl bei Fall 1 wie 2 fand man auch in anscheinend intakten Gefäßen des Gehirns Fetttropfen in Endothelzellen. Diese Befunde im Gehirn zeigen, daß Kollargolanhäufungen zweifellos zu schweren Gefäßschädigungen (bes. der kleinsten Arterien) mit anschließenden Blutungen führen können. Es ist diese Feststellung für die Auffassung der Purpura in unseren Fällen von einiger Wichtigkeit, denn sie beweist, daß für die Blutungen wohl in erster Linie Gefäßwandschädigungen in Betracht kommen. Daß für die Intensität der Blutung eine ungenügende Plättchenthrombusbildung infolge der Thrombopenie große Bedeutung hat, ist natürlich zu beachten. Jedenfalls bilden die Befunde an den Gefäßen in den beiden Fällen eine Bestätigung der Ansicht von Morawitz; welcher als eine Hauptursache für das Zustandekommen der Blutungen bei allen Formen der Purpura Gefäßwandläsionen annimmt.

Wie verhielt sich in unseren beiden Fällen das Kollargol in histologischer Beziehung? Aus dem Institut von Aschoff sind eine Reihe Arbeiten (Kiyono, Lepehne) erschienen, die sich experimentell mit dieser Frage befassen, und aus denen hervorgeht, daß das Kollargol ähnlich wie gewisse Farbstoffe (Toluidinblau, Karmin) von einer bestimmten Zellgruppe in Leber, Milz, Knochenmark, meseraischen Lymphdrüsen gespeichert wird, die nach Aschoff unter dem Namen reticulo-endothelialer Apparat zusammengefaßt wurden, und die von den Sinusendothelien der Milz und Lymphdrüsen, den Endothelien der Lebercapillaren und den Reticulumzellen des Knochenmarks, Milzpulpa, Lymphdrüsen gebildet werden. In unseren Fällen war ein gleiches Verhalten ebenfalls nachweisbar. Die Speicherung von Kollargol war in den erwähnten Zellgruppen sehr auffallend, doch zeigte sich besonders in der Leber, daß die Speicherung nicht gleichmäßig erfolgt war, sondern daß zahlreiche Zellen, soweit erkennbar, frei davon blieben, während andere sich um so stärker beladen hatten; am deutlichsten war dies in Fall 2, der ja einen subakuten Verlauf nahm, zu beobachten.

Außerdem fand sich in diesen Organen aber auch viel Kollargol frei in den Gewebsspalten, z. B. zwischen den Leberzellen und auch in den spezifischen Leberzellen selbst nicht selten, besonders lag auch in den nekrotischen Partien z. B. der zentralen Abschnitte der Acini Kollargol in beträchtlichen Mengen frei. Außer in diesen Organen wurde dann auch Kollargol in den übrigen untersuchten Organen nachgewiesen. Reichlich fand sich dieses in den Nieren, und zwar in den Epithelien der Tubuli I. Ordnung, an der basalen Zellseite angehäuft. Aber auch in

den übrigen Kanälchenepithelien war Kollargol nachweisbar, sogar in den Zellen der Bowman'schen Kapsel. In den Glomeruli fand sich ebenfalls Kollargol oft in solchen Klumpen, daß man an eine Embolie denken mußte. Wir fanden weiterhin Kollargol in den Lungen phagozytiert und frei, ferner im Gehirn. Bei letzterem ist zu erwähnen, daß wir in der Umgebung von Blutungen auch in den Ganglienzellen Kollargolkörner fanden. Die Speicherung war also keineswegs auf die blut- und lymphbereitenden Organe beschränkt, wie denn auch Lubarsch unlängst hervorgehoben hat, daß die Fähigkeit zur Speicherung im Organismus weit verbreitet ist. Neben dieser Speicherung von Kollargol fanden sich aber auch in unseren Präparaten die Zeichen von ausgedehnten, schweren Gewebsschädigungen. Wir haben die Befunde im Knochenmark bereits erwähnt, auch in der Leber konnten wir besonders in dem akut verlaufenen Fall 1 schwere zentrale Nekrosen der Leberacini feststellen, ferner zeigte die Milzpulpa einen Untergang fast aller Zellelemente mit Ausnahme der Reticulum- und Endothelzellen, die meist noch Kernfärbung aufwiesen. Der Zerfall erstreckte sich auch auf die Follikelzellen, besonders die Keimzentren, dabei waren die Follikel in dem akuten Stadium der Vergiftung (Fall 1) noch fast vollkommen von Kollargol frei, wohingegen bei Fall 2 Kollargol in den Follikeln (auch in den Lymphocyten derselben) nachweisbar war. Eine schwere toxische Wirkung zeigte sich auch in der Niere, wo Verfettung, Nekrose und Desquamation der Tubuliepithelien in erheblichem Grade eingetreten war. Die Schädigung der Gefäßwände, wie sie im Gehirn und Rückenmark besonders deutlich erkennbar war, wurde bereits erwähnt. Auch in Lunge und den Nierenglomerulis wurden an umschriebenen Stellen in der Nachbarschaft von größeren Kollargolkörnchenablagerungen beginnende Nekrosen beobachtet.

Es entsteht nun die Frage, auf welche Ursachen die ganze Erkrankung zurückgeführt werden muß. Ob diese histologisch nachweisbaren Schädigungen durch das Kollargol allein bedingt sind, oder ob die Annahme einer bei einer bestehenden Lues aufgetretenen Salvarsanschädigung, die in der Leber und Niere sehr ähnlichen Erscheinungen, wie in unserem Falle, hervorrufen kann, (Heinrichsdorf, G. Herzog, Eichhorst u. a.) allein zur Erklärung genügt. Es wurden ferner vor kurzem von Gorke 3 Fälle veröffentlicht, bei denen sich am Anschluß an Salvarsankuren die Zeichen einer aplastischen Anämie im Blutbilde mit schwerer Purpura einstellten. Die Erkrankung führte in 2 Fällen ad exitum. In unserem Fall 2 war  $9 \times 0,45$  Neosalvarsan gegeben worden. Es wurde anstandslos vertragen. In Fall 1 waren nur 2 Injektionen mit Silbersalvarsan ohne jede Reaktion ausgeführt worden. Außerdem waren in diesem Falle 2 Injektionen von Novasurol (0,3)

gegeben worden. In Fall 2 wurde Kalomel nach 3 Injektionen wegen Stomatitis wochenlang ausgesetzt, später war noch 2 mal Novasurol verabfolgt worden. Nach dem Verlauf der Erkrankung ist das Zustandekommen durch Salvarsan allein nicht wahrscheinlich, da wie erwähnt, während der Salvarsanbehandlung keine krankhaften Erscheinungen aufgetreten sind. So war z. B. während der Salvarsanbehandlung in dem Urin der Kranken nie Eiweiß nachzuweisen. Dieses trat aber sofort mit Beginn der allgemeinen Symptome nach den ersten Kollargolinjektionen auf. Ob die Kombination von Salvarsan mit Kollargol so ungünstig wirken kann, ist zunächst unwahrscheinlich, da ja gerade die Kombination von Salvarsan mit Silber in letzter Zeit sehr häufig angewendet wurde und ähnliche Erscheinungen nicht bekannt geworden sind.

Wir versuchten im Tierexperiment dieser Frage näher zu treten und fanden bei hohen Kollargoldosen beim Kaninchen eine rasch fortschreitende Anämie, aber keine Aleukie. Auch nach Salvarsanvorbehandlung ließ sich durch Kollargol keine solche erzielen. Eine Einwirkung aufs Knochenmark war bei beiden Versuchen festzustellen, worüber an anderer Stelle noch berichtet werden wird. Wir fanden aber bei unseren Versuchstieren nach Salvarsanvorbehandlung größere Lebernekrosen als bei den ausschließlich mit Kollargol behandelten Tieren. Es ist wohl möglich, daß das Salvarsan die Kollargolwirkung begünstigt hat. Jedenfalls ist nach dem klinischen Befunde der Erkrankung festzustellen, daß sowohl bei Fall 1, wo nur 2 Salvarsaninjektionen gemacht worden waren, als auch bei Fall 2, wo eine Salvarsankur (9 Injektionen) vorherging, die Erkrankung erst mit Beginn der Kollargolinjektion aufgetreten ist, also wohl sicher durch diese ausgelöst wurde. Es ist deshalb wohl berechtigt, in beiden Fällen die Erkrankung als eine Kollargolintoxikation aufzufassen. Für eine Quecksilberintoxikation fanden sich bei der Sektion keine sicheren Anzeichen. Der Dickdarm zeigte keine schwereren Veränderungen, auch die histologischen Befunde der Niere unterschied sich von dem bei Quecksilbervergiftung mitgeteiltem Befunde.

In der uns zugängigen Literatur konnten wir keine schweren Intoxikationen nach Kollargol verzeichnet finden. Wohl aber liegen mehrere Arbeiten über die Wirkungen von Kollargolinjektionen beim Tiere vor. So fanden Achard und Weil beim Kaninchen nach der Injektion von Kollargol nach vorübergehendem Sturz eine Leukocytose, im Knochenmark war deutliche Proliferation erkennbar. Ähnlich sind die Resultate von Dunger, French, Portig.

In neuerer Zeit hat sich besonders Voigt mit der Wirkungsweise etc. des Kollargols befaßt. Auf seine Befunde wird später einzugehen sein.

Die beiden Erkrankungen zeigen ferner mit den bei Schwermetallsalzen (Goldchlorid, Platinchlorid) beobachteten Vergiftungserscheinungen — nach Heubner im Handbuch f. Allgem. Patholog. B. 2, 1, S. 318. — manche Ähnlichkeiten. Besonders ist das Auftreten der schweren Purpura in diesen Versuchen mit unseren Erkrankungen gemeinsam, ebenso wie auch Organveränderung, besonders Leber- und Nierendegenerationen, bei diesen Vergiftungen festzustellen waren<sup>1)</sup>.

Die verschieden lange Dauer des Leidens in beiden Fällen gestattet einen sehr guten Einblick in den Verlauf des Krankheitsprozesses. Fall 1 endete schon nach 5 Tagen tödlich, während in Fall 2 sich die Erkrankung über 14 Tage hinzog. Im ersten Fall, dem akutesten Stadium, waren die wichtigsten Befunde die Blutungen und Nekrosen der verschiedensten Organe. Wir fanden solche, wie oben beschrieben wurde, in Leber, Milz, Knochenmark, Niere. Im Vergleich hiermit zeigte unser Fall 2 bereits fortgeschrittene Reparationsbestrebungen: Entfernung des zerstörten Gewebes und Ersatzbildung für das zugrunde gegangene Parenchym. In der Leber waren die Nekrosen durch bindegewebige, gefäßreiche Herde ersetzt, innerhalb welcher nur wenige Gruppen von degenerierten Leberzellen und freie rote Blutzellen angetroffen wurden. Es fanden sich häufig Rundzellenherde in diesen Herden und in der Glissonschen Kapsel und Leberkapsel, dazu reichlich kollargolhaltige Zellen im Bindegewebe neben zahlreichen anderen Phagocyten. Im Verhältnis zu den beträchtlichen Nekrosen der Leber in Fall 1 ist hier die Restitution auffallend weit fortgeschritten, möglicherweise sind die Nekrosen von Anfang an nicht so umfangreich gewesen. In der Milz haben sich in den Follikeln wie in der Pulpa Herde von phagocytären Riesenzellen gebildet, die mit Kollargol, Kernresten, roten Blutzellen beladen sind, auch braunes Pigment führen. Neben dieser abnorm gesteigerten phagocytären Tätigkeit ist in der Pulpa eine Vermehrung, bisweilen auch hyaline Verdichtung des Bindegewebes zu finden. In den Follikeln geht noch vielfach Zerfall von Lymphocyten vor sich. Nach dem Verhalten im akuten Stadium darf man die phagocytierenden Zellen wohl in erster Linie von den Reticulumzellen und Sinusendothelien ableiten, so daß also hauptsächlich von diesen Elementen die Aufsaugung der nekrotischen Massen, die sich in der Pulpa im akuten Stadium angesammelt hatten, ausgeht. Eine weitere Rolle dürften dabei adventitielle Zellen etc. spielen. Außerdem hat sich in der Milzpulpa eine myeloide Metaplasie in beträchtlichem Maße entwickelt. In den Nieren finden sich kleine Bindegewebsherde, die wohl aus den bei Fall 1 festgestellten kleinen Blutaustritten entstanden sind.

<sup>1)</sup> Vom klinischen Standpunkt aus sind die beiden vorliegenden Intoxikationsfälle eingehend von Vill behandelt worden. Die Arbeit wird a. a. O. erscheinen.

Die Tubuli sind schon zum Teil mit flachen Epithelien ausgekleidet, die bereits in Fall 1 unter den desquamierten, abgestoßenen Epithelzellen festzustellen waren. Die Glomeruli sind größtenteils erhalten, sie sind sehr kernreich, einzelne finden sich in bindegewebiger Schrumpfung. Auffallend stark sind noch im Vergleich mit der Restitution, die wir, wie eben beschrieben wurde, sonst überall bemerken konnten, die Schädigungen im Knochenmark, besonders im Femur. Von einer Restitution ist hier kaum etwas festzustellen. Dagegen hat sich in Milz, Leber und Lymphdrüse eine myeloide Metaplasie, wie schon oben erwähnt wurde, in recht beträchtlichem Grade ausgebildet.

Es bliebe nun noch die Frage zu besprechen, wie sich das intravenös einverleibte Kollargol im Organismus verhält. Das Kollargol findet sich in den verwendeten Lösungen, wie wir uns überzeugen konnten, in derart feiner Verteilung, daß im Hellfeld auch bei den stärksten Vergrößerungen die einzelnen Körner als solche noch nicht erkannt werden können. Im Dunkelfeld (Zeiss-Paraboloidkondensor) dagegen erkennt man schon bei mittlerer Vergrößerung (Zeiss D, Ok 3 = 325fach. Vergrößerung) bei diffusum Tageslicht sich sehr lebhaft hin- und herbewegende, mattgrau erscheinende, feinste Kügelchen von etwas wechselnder Größe in gelbgrünlichem Grunde: In den Organen ließ sich dagegen das Silber ohne weiteres schon im Hellfeld in größeren oder kleineren Körnern nachweisen. Es muß also gleichzeitig mit der Aufnahme und Speicherung des Kollargols eine Zusammensinterung der feinsten Körnchen oder Anlagerung an bereits vorhandene Eiweiß- etc. Granula (Blutplättchen) eintreten. Bereits in der Blutbahn kann es wahrscheinlich z. B. durch Anlagerung von Blutplättchen etc. zur Bildung von kleinen Flocken kommen, die wir dann z. B. in den Glomeruli der Niere embolusartig in den Capillaren sehen. Voigt hat sich experimentell beim Kaninchen mit dem Schicksal des kolloidalen Silbers beschäftigt.

Er fand in der Leber wenige Stunden nach der Injektion das Silber in feinen Körnern in den Sternzellen der Leber und z. T. bereits in den Leberzellen selbst. Nach 8 Tagen ist das Silber in den Sternzellen verschwunden und findet sich in größeren Klumpen bisweilen innerhalb der Capillaren und z. T. in dem Endothelbelag der kleinen Gefäße und Capillaren. In der Milz fanden sich anfänglich gröbere Niederschläge in der Pulpa, neben diesen feinere, vielfach intracellulär liegende Körner. Außerdem war eine große Menge allerfeinster Silberteilchen nur im Dunkelfeld erkennbar. Die größeren Niederschläge waren bei den länger dauernden Versuchen ziemlich geschwunden, die feineren lagen vielfach in Reihen an der Oberfläche des reticulären Bindegewebes; dazu kamen vielfach Kollargolanhäufungen in Leukocyten zur Beobachtung, so daß eine Auflösung der größeren Partikelchen und Abtransport durch Phagocyten bereits im Gange zu sein schien. Die Follikel blieben bis auf die Kernpartien frei. — In den Nieren fanden sich bei verschiedenen Tieren gröbere Silberanhäufungen, die als Emboli gedeutet wurden. Ferner finden sich hier in den Spalträumen zwischen den Kanälchen



Silberablagerungen. Die Epithelien der gewundenen Kanälchen ließen ebenfalls mehrfach Silberspeicherungen, besonders bei wiederholten Injektionen erkennen; besonders waren auch Niederschläge in der Membrana propria der Kanälchen bei einem Tier erkennbar. Auch die Kerne von Endothelien der Glomeruli und von zelligen Elementen im Zwischengewebe in einem Versuch scheinen sich mit Silber imprägnieren zu können.

Voigt gibt an, daß die Untersuchung im Dunkelfeld eine viel größere Menge von Silber erkennen läßt wie das Hellfeld. Zur Unterscheidung von anderen Granula benützte er Vergleichspräparate, die mit Cyankaliumlösung (0,5% und 2%) vorbehandelt waren. Die Granula des Silbers lösten sich hierin auf.

Wir untersuchten die Organe in unserem Fall nach dieser Methode und konnten ebenfalls feststellen, daß die nachweisbare Silbermenge im Dunkelfeld beträchtlich größer ist wie im Hellfeld. Unsere Befunde, die eine weitgehende Übereinstimmung mit denen Voigts zeigen, sind, kurz zusammengefaßt, folgende:

In der Leber finden sich im ganzen Bereich der Acini Silbereinlagerungen, die besonders in den Endothelien in Form feinsten Körnchen liegen, so daß die Wandungen der Capillaren deutlich hervortreten. Im Zentrum der Acini liegen dichtere Anhäufungen von größeren Silberkörnern; ähnliche größere Haufen finden sich auch bisweilen in den Capillaren, den mit Silber beladenen abgestoßenen Endothelien, wie wir sie in den gefärbten Präparaten feststellen konnten, entsprechend. — Ferner finden sich im Innern der Leberzellbalken vielfach feine Streifen von Silberkörnern. Ähnliche Befunde konnte auch Voigt feststellen. Er glaubt, daß es sich um einen Übergang von Silber in die Gallencapillaren hierbei handelt, wie er auch Ausscheidung von Collargol durch die Galle nachweisen konnte. Ob dies in unserm Fall auch der Fall war, ist nicht untersucht, immerhin weisen diese Befunde auf die Möglichkeit hin. Fall 2 unterscheidet sich hiervon dadurch, daß wir solche Befunde nicht mit Sicherheit erheben konnten. Das Silber liegt hier in Form von größeren Partikelchen in den Endothelien, oft finden sich Anhäufungen von phagocytierten Silberkörnern, den oben mitgeteilten Befunden entsprechend. Besonders auffallend ist aber hier die Imbibition fast sämtlicher Kerne der Leberzellen mit feinsten Silberstäubchen, so daß die Kerne in der Gesamtheit hell aufleuchten. Auch entlang den Bindegewebsfasern im interstitiellen Gewebe liegen Reihen von feinsten Silberkörnchen, ebenso in den Endothelien von Pfortaderästen der Glissonschen Kapsel.

In der Milz heben sich bei Fall I die mit Silberkörnern beladenen Sinusendothelien prächtig ab. Die Follikel sind wie in Voigts Untersuchungen fast völlig frei. In Fall 2 findet sich außer den Silberkörnern noch reichlich bräunliches Pigment, das sich mit Cyankalium nicht auflöst. Die Endothelien enthalten hier größere Argentumkörner, vielfach liegen entsprechend den beschriebenen Befunden mit Silber beladene Zellen herdweise zusammen. Öfters auch ist Silber innerhalb der Follikel erkennbar. Auch in der Milz ist eine auffallende Imbibition der Zellkerne mit feinsten Silberkörnchen nachweisbar; in der Pulpa sind oft die feinen Bindegewebsfasern von Reihen von hellglänzenden Partikelchen besetzt.

Die Epithelien der Nierentubuli, die vielfach desquamiert im Lumen zusammenliegen, sind mit Silberpartikelchen dicht beladen. Auch in den Glomeruli sind dichte Silberanhäufungen nicht selten. Ebenso finden sich solche Anhäufungen von anscheinend in abgestoßenen Zellen liegenden Silberkörnern in den Ausführungsgängen. In Fall 2 ist diese reichliche Imbibition der Epithelien nicht mehr

vorhanden. Das Kollargol liegt an der Basalseite der Zellen, teilweise, wie von Voigt auch beschrieben ist, in der Basalmembran der Zellen. In den Gefäßendothelien und den Glomeruli liegen auch hier vielfach feine Körnchenreihen. Die Imbition der Kerne, sowohl der Tubuli und Glomeruli als auch des interstitiellen Bindegewebes, ist hier besonders auffallend. In den Ausführungsgängen liegen auch hier vielfach Klumpen von feinen Silberkörnchen. Es ist wohl berechtigt, anzunehmen, daß eine Ausscheidung von Kollargol im längeren Verlauf der Erkrankung vor sich geht, am reichlichsten wohl in den Anfangsstadien zusammen mit den sich abstoßenden Epithelien.

Im großen und ganzen läßt sich aus den Befunden schließen, daß aus dem fein verteilten Partikelchen, wie bereits erwähnt, allmählich sich gröbere Körnchen bilden, die sich zumeist in phagocytiertem Zustande nachweisen lassen. Vielfach findet eine Anlagerung von Silberkörnchen an die Bindegewebsfasern statt, ferner treten sie reichlicher in den Gefäßwänden und den Gefäßendothelien hervor. Besonders auffallend ist die Imprägnation der Kerne, die wir in Fall 2 in den untersuchten Organen fanden. Voigt konnte entsprechende Befunde ebenfalls in der Niere bei mehreren Versuchstieren feststellen. In Fall 1 sahen wir keine derartigen Bilder. Ob diese Imprägnation der Kerne in Fall 2 mit der längeren Krankheitsdauer zusammenhängt, erscheint zunächst am wahrscheinlichsten, doch spricht dagegen, daß Voigt gerade in seinen längere Zeit währenden Versuchen diese Befunde vermißte. Es wäre auch an eine verschiedene Wirkung des Kollargols zu denken, da in Fall 1 eine 12%ige Lösung (Heyden) von Kollargol gegeben wurde, in Fall 2 dagegen eine täglich von der Apotheke frisch hergestellte 5% Kollargollösung zur Anwendung kam. Eine sichere Entscheidung darüber, worauf in Fall 2 die besondere Affinität der Kerne dem Kollargol gegenüber beruht, ist an Hand der Präparate nicht zu gewinnen.

Böttner, welcher die einzelnen Bestandteile des Kollargols getrennt in ihrer Wirkungsweise untersucht hat, fand, daß das Schutzkolloid allein eine wesentlich stärkere und z. T. auch länger anhaltende Körperreaktion zur Folge hatte als eine entsprechende Menge einer frischen 2% Silberlösung; er glaubt, daß eine Trennung des Kollargols und Schutzkolloids in der Blutbahn nicht stattfindet, sondern daß das Kollargol als einheitlicher Komplex — sozusagen Silbereiweiß —, zur Wirkung gelangt und einen nicht spezifischen Gewebsreiz entfaltet. Wir möchten indessen mehr der Ansicht zuneigen, daß eine Trennung der Kollargollösung in ihre Silber- und Eiweiß- etc. Bestandteile innerhalb der Blutbahn wohl möglich ist. Die besonders im Dunkelfeld als hell-silbern aufleuchtenden feinsten Körnchen dürften als wahrscheinlich nur aus Silber bestehende Teilchen anzusprechen sein, wofür ihr Unsichtbarwerden nach Behandlung mit dem für Silber spezifischen Lösungsmittel Cyankalium spricht. Immerhin ist es denkbar, daß vielleicht ein zarter Eiweißmantel dem einzelnen Silberteilchen erhalten bleibt und dadurch

die Bildung größerer Flocken durch Zusammensinterung begünstigt wird. Wenn man auch die fieberhaften Erscheinungen auf die Eiweißkomponente des Kollargols beziehen kann, so ist doch der Zusammenhang zwischen den Gewebsschädigungen insbesondere den umfangreichen Blutungen und der Silbereinlagerung ein so inniger, daß man eine direkte Silberwirkung auf die Umgebung annehmen muß.

**Zusammenfassung:** Bei zwei gleichzeitig an Lues und Gonorrhöe erkrankten, im übrigen aber gesunden und kräftig gebauten Patientinnen, hat sich im Anschluß an die intravenöse Verabfolgung von Kollargol nach Vorbehandlung mit Neosalvarsam plötzlich ein schweres, mit Fieber einhergehendes Krankheitsbild entwickelt, das unter den Erscheinungen einer Purpura haemorrhagica im ersten Falle akut, im zweiten mehr chronisch verlaufend zum Tode führte. In beiden Fällen waren sehr bemerkenswerte Blutbefunde vorhanden, die auf eine schwere Knochenmarksalteration schließen ließen und im Fall 2 gewisse Parallelen zur Aleukie (Frank) zeigten. Die histologische Untersuchung des Knochenmarks bestätigte diese Annahme vollkommen und deckte weitere schwere Veränderungen in den übrigen untersuchten Organen auf, die bei der einen über längere Zeit sich erstreckenden Erkrankung bereits deutliche Reparationsbestrebungen erkennen ließen.

Für das Zustandekommen, zumindest eines Teiles der Blutungen, sind dabei mehrfach festgestellte Gefäßwandveränderungen von größter Bedeutung.

Das Kollargol kann also, ähnlich wie es vom Benzol und von den Röntgenstrahlen und auch vom Salvarsan bekannt ist, unter gewissen Umständen zu schwerer Purpura mit Erkrankung des Knochenmarks führen. Es ist deshalb bei Verwendung größerer Dosen Kollargol, besonders solcher hochprozentiger Lösungen, Vorsicht geboten.

#### Literaturverzeichnis.

- Achard und Weil, ref. Fol. Haem. Bd. VII, I. Teil, S. 76. — Böttner, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 28, S. 876. — Credé, Dtsch. Arch. f. klin. Chirurg. **55**, H. 7. — Dunger, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **91**, H. 3/4. — Eichhorst, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **131**, H. 3/4. — Finkelstein, Jahreskurse für ärztl. Fortbildung 1921, Juni. — Frank, Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 18/19, 37, 41; 1917, Nr. 16. — French, H. S., ref. Fol. Haem. Bd. I, S. 491. — Glanzmann, Jahrb. f. Kinderheilk. **83** u. **84**. 1916. — Gorke, H., Münch. med. Wochenschrift 1920, Nr. 43, S. 1226. — Heinrichsdorf, Berl. med. Wochenschr. 1913, Nr. 49. — Herzog, G., Münch. med. Wochenschr. 1918. — Kaznelson, Zeitschr. f. klin. Med. 1919, S. 82. — Kiyono, Fol. Haem. Arch. Bd. XVIII, H. 3, S. 149. 1914. — Lepehne, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **65**, H. 1. — Lubarsch, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 28, S. 757. — Morawitz, Jahreskurse für ärztl. Fortbildung 1918. — Voigt, Biochem. Zeitschr. **62**, 280; **63**, 409, 497; **68**, 477; **73**, 211. — Zieler, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 46, S. 1336. — Portig, P., Inaug.-Diss. Leipzig 1910. — Heubner, zit. nach Krehl-Marchands Handb. der allgem. Pathol. Bd. II 1. 1912.