

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin [Geheimrat Prof.  
Dr. O. Lubarsch].)

**Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung,  
Ausscheidung und Rückresorption des Hämoglobins im  
Organismus und dessen Beziehungen zur  
Eisenpigmentablagerung.**

Von  
**Dr. K. Shimura.**

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. Januar 1923.)

**I. Einleitung und Untersuchungsmethodik.**

Die im Nachfolgenden mitgeteilten Untersuchungen nahmen ihren Ausgangspunkt von ungelösten Fragen der menschlichen Pathologie, insbesondere von den Beobachtungen, die man bei der allgemeinen Hämosiderose und Hämochromatose macht. Hierbei findet man bekanntlich meist ungeheure Mengen von eisenhaltigem Pigment, das im allgemeinen als Hämosiderin aufgefaßt und bezeichnet wird, in zahlreichen Organen und Zellen abgelagert, wobei man unterscheiden kann die Ablagerung 1. in den Reticulumzellen und dem interstitiellen Bindegewebe verschiedener Organe (Milz, Knochenmark, Leber, Pankreas, Nierenmark, Thymus, Lymphknoten), 2. in den Epithelzellen (der Leber, Nieren, Nebennieren, Hoden, Schilddrüse, Hypophyse, Mund- und Bauchspeicheldrüse, der Magen- und Darmschleimhaut, Schweißdrüsen usw.). Bei den ersten Gruppen liegt es nahe, die Bildung des eisenhaltigen Pigments auf einen intravasculären Zerfall zurückzuführen, der die Reticulumzellen zur Aufnahme roter Blutzellen und Umwandlung in Eisenpigment veranlaßt. Freilich genügt diese Annahme schon nicht für die Ablagerung des Pigments im Bindegewebe, wo man dann entweder zur Annahme eines Blutaustritts oder einer Aufsaugung des gelösten Siderins von dem Reticulum her gezwungen ist. Allerdings sind auch hier Schwierigkeiten vorhanden, auf die besonders Lubarsch und H. Eppinger hingewiesen haben, daß nämlich gar nicht selten ein auffallendes Mißverhältnis besteht zwischen der ungeheuren Siderinspeicherung in fast allen Organen und dem nachweisbaren Blutkörperchenzerfall, der ganz gering sein oder sogar völlig fehlen kann. Freilich ist es ja überhaupt zweifelhaft, ob man aus der Menge des Siderins auf die Stärke des Blutzerfalls schließen darf, da die Speicherung in den Zellen auch von der Teilchengröße und Oberflächenspannung abhängig ist; jedenfalls besteht ein gleichlaufendes Verhalten nicht. Zur

Erklärung dieser Befunde liegen nun, soweit man die Eisenablagerungen überhaupt als Ausdruck eines Blutzerfalls und demnach als hämoglobinogene Pigmentierung auffaßt, mehrere Möglichkeiten vor: 1. Es könnte sich um eine Art Blutpigmentmetastase handeln im Sinne *Hindenlangs*, *v. Recklinghausens*, *Lubarschs*, wobei das Pigment an einer bestimmten Stelle bereitet, dann in den Säfte- und Blutstrom übergegangen und nun in den verschiedensten Zellen wieder gespeichert wäre. *Lubarsch (Straeter)* hat diese Art für solche Fälle von allgemeiner Hämochromatose und Siderose, bei denen sich große Mengen hämorrhagischen Exsudats oder Transsudats in den großen Körperhöhlen finden und eine besonders starke Beteiligung der Lymphknoten und Lymphgefäß der betreffenden Gegend vorliegt, für sehr wahrscheinlich, für alle übrigen aber nicht in Betracht kommend oder wenigstens unwahrscheinlich erklärt. 2. Es könnte sich um eine weitverbreitete Phagocytose roter Blutkörperchen durch ento-ektodermale und mesenchymale Zellen handeln, wie *Roessle* sie für die Leber annimmt. Diese Möglichkeit ist nicht einmal für die Leber sicher bewiesen; denn die Phagocytose roter Blutkörperchen durch die Leberzellen ist nicht einmal in den Fällen allerlei oder wenigstens vorwiegend auf die Leber beschränkter Siderose erwiesen und steht selbst in den Fällen mit positivem Befund kaum in einem richtigen Verhältnis zur Mächtigkeit der Siderose. Für alle anderen Organe ist sie aber — soweit es sich um epitheliale Siderinablagerungen handelt — überhaupt nicht erwiesen und schon deswegen sehr unwahrscheinlich, weil, wie oben erwähnt, in gar nicht wenigen Fällen ein großes Mißverhältnis zwischen verallgemeinerter Siderose und Blutkörperchenzerfall besteht. 3. Es könnte sich darum handeln, daß das Pigment von den verschiedenen Zellen aus frei gewordenem Hämoglobin gebildet wird. Alle diese Möglichkeiten sind zweifellos auch nicht annähernd durch morphologische Untersuchungen menschlichen Materials zu entscheiden, sondern bedürfen einer Prüfung im Tierversuch. Mit dieser Aufgabe wurde ich von Herrn Geheimrat *Lubarsch* betraut.

Den experimentellen Untersuchungen stehen mannigfache Schwierigkeiten entgegen. Die Frage, ob gelöstes Hämosiderin von epithelialen Zellen wieder granulär aufgebaut und gespeichert werden kann, ist bereits wiederholt Gegenstand experimenteller Untersuchungen gewesen, konnte aber immer nur so vorgenommen werden, daß körperfremde Eisenpräparate (Ferratin, Eisentropon) eingeführt wurden, nicht aber aus den eigenen Blutkörpern gewonnenes Eisen, weil dieses nicht rein gewonnen werden kann. Deswegen habe ich auf eine Wiederholung der bekannten älteren Versuche verzichtet und mich der Prüfung der Frage zugewendet, ob überhaupt aus körpereignem, freiem Hämoglobin Siderin gebildet und gespeichert werden kann. Diese Frage ist be-

sonders von *Stadelmann*, *Schurig* und *Laspeyres* bearbeitet und in dem Sinne entschieden worden, daß aus dem Hämoglobin Siderin gebildet und in Epithelien der Leber und Niere gespeichert werden kann. Allein gegen diese Versuche ist der schwerwiegende Einwand zu erheben, daß stets Pferdehämoglobin, ein sehr fremdartiges Hämoglobin, verwendet wurde, und eine Untersuchung darauf, ob durch diese Einspritzungen nicht eigene rote Blutkörperchen zerstört und das Eisenpigment daraus gebildet wird, nicht vorgenommen ist. Wenn besonders *Schurig* immer hervorhebt, daß das Eisenpigment in seiner Menge den Mengen des eingeführten Hämoglobins entsprach, so ist dagegen zu bemerken, daß eine quantitative Abschätzung sehr schwierig ist, aber selbst wenn man seine Beobachtungen für einwandfrei hält, dann sehr wohl noch die Möglichkeit besteht, daß auch die Menge der zerstörten eignen Blutzellen von der Menge des eingeführten Pferdehämoglobins abhängen würde. Deswegen wurden mir für meine Versuche von Herrn Geheimrat *Lubarsch* von vornherein folgende 3 Bedingungen vorgeschrieben: 1. Es wird zu den Versuchen nur das von derselben Tierart, möglichst sogar demselben Einzelwesen gewonnene Hämoglobin verwendet. 2. Es wird vorher die Einwirkung der Hämoglobineinspritzungen auf die Zahl der roten Blutkörperchen geprüft. 3. Es werden vorher Untersuchungen über den Eisengehalt der Milz und Leber der betreffenden Tiere vorgenommen.

#### *Untersuchungsmethodik.*

Die Versuche wurden an 25 jungen mittelgroßen Hunden angestellt. Dabei habe ich zuerst das Hämoglobin in die Blutadern eingespritzt und seinen Einfluß auf das Blut untersucht. Es wurden zuerst bei jedem jungen Hunde während dreier Tage Hungerzeit die Blutzellen täglich in gleicher Weise und unter gleichen Bedingungen gezählt, um ein Bild für das durchschnittliche Verhalten jedes einzelnen zu bekommen; dann spritzte ich demselben Tiere je nach seiner Größe 50–70 ccm Hundehämoglobin und studierte in der gleichen Zeit und im gleichen Zustande den Einfluß des Hämoglobins auf das Blut. Bei den so Vorbehandelten habe ich Untersuchungen angestellt, in welcher Weise das Hämoglobin im Organismus umgewandelt, abgelagert und ausgeschieden wird.

Dazu habe ich die Versuchstiere in verschiedenen Zeiträumen nach der Einspritzung (3, 5, 6, 7, 12, 24, 36 Stunden, 2 Tage bis 6 Wochen) getötet. Zur Kontrolle habe ich einer Reihe von Versuchstieren ganz sorgfältig — möglichst ohne Blutung — Probestücke der Milz und Leber ausgeschnitten und auf eisenhaltiges Pigment untersucht; bei Fällen mit negativem Ergebnis habe ich dann Hämoglobinlösungen eingespritzt. Zur experimentellen Erzeugung von Hämoglobinämie haben viele andere Forscher verschiedene Gifte eingespritzt:

Nummer d. Versuchs	Vor der Hämoglobin- lösungsgeimpfung						Nach der Hämoglobinlösungseinspritzung					
	1 Tag			2			3 Stund. nach der Spritzung			2 Tage		
	1 Tag	2	3									
1	Hämoglobingehalt <sup>1)</sup>	100%	98%	107%	95%	80%	—	88%	90%	100%	100%	—
	Rote Blutzellen <sup>2)</sup>	6,686	6,650	6,690	6,200	5,605	5,090	5,890	5,490	5,920	6,100	—
	Weisse Blutzellen	7,000	6,600	—	7,700	8,250	10,790	12,790	—	—	—	6,530
2	Hämoglobingehalt	110%	110%	112%	119%	113%	—	—	—	—	—	—
	Rote Blutzellen	7,083	7,010	7,130	6,685	6,150	—	—	—	—	—	—
	Weisse Blutzellen	8,500	—	—	9,200	10,300	—	—	—	—	—	—
3	Hämoglobingehalt	90%	97%	92%	105%	96%	85%	86%	89%	89%	88%	89%
	Rote Blutzellen	5,985	6,105	5,995	6,015	5,800	5,350	5,425	5,523	5,460	5,485	5,530
	Weisse Blutzellen	10,250	10,565	—	—	11,080	—	—	—	—	—	18,000
4	Hämoglobingehalt	95%	98%	96%	100%	92%	89%	89%	—	92%	—	—
	Rote Blutzellen	5,600	6,168	5,840	5,870	5,185	5,465	—	—	5,535	—	—
	Weisse Blutzellen	8,750	—	—	—	13,000	—	—	—	15,700	—	—
5	Hämoglobingehalt	101%	—	100%	113%	102%	—	90%	—	—	—	98%
	Rote Blutzellen	7,245	—	7,195	6,963	6,515	—	5,365	—	—	—	6,970
	Weisse Blutzellen	9,000	—	—	11,200	—	—	—	—	—	—	14,000
6	Hämoglobingehalt	102%	100%	109%	—	87%	—	79%	—	—	95%	—
	Rote Blutzellen	5,780	5,630	—	5,790	—	5,650	5,380	—	—	5,670	—
	Weisse Blutzellen	5,700	—	—	9,800	—	—	—	—	—	14,000	—
7	Hämoglobingehalt	120%	121%	118%	125%	—	110%	—	110%	—	95%	—
	Rote Blutzellen	6,825	6,900	6,910	6,890	—	6,870	—	7,010	—	5,730	—
	Weisse Blutzellen	10,800	—	—	13,000	—	—	—	—	—	16,300	—

<sup>1)</sup> Hämoglobingehalt (nach Saalhi).<sup>2)</sup> Blutzellzählung (in Tausend) nach Thomas Zeiss.

Nummer d. Versuchs	Vor der Hämoglobinf lösungsspritzung			Nach der Hämoglobinf lösungsspritzung													
	1 Tag	2	3	3 Stund. nach der Spritzung	2 Tage	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	
8	Hämoglobingehalt .	110%	—	111%	115%	110%	—	—	—	—	—	80%	—	—	—	—	
	Rote Blutzellen .	7,870	—	7,790	7,350	6,965	—	6,235	—	—	—	5,275	—	—	—	—	
9	Weisse Blutzellen .	—	—	8,500	—	—	—	—	—	—	—	18,500	—	—	—	—	
	Hämoglobingehalt .	104%	105%	—	113%	100%	—	90%	—	92%	—	—	—	101%	6,900	—	
10	Rote Blutzellen .	7,380	7,230	11,500	—	6,565	6,115	—	6,200	—	6,450	—	—	—	13,000	—	—
	Weisse Blutzellen .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
11	Hämoglobingehalt .	—	—	—	105%	112%	104%	—	—	95%	—	93%	—	—	—	—	
	Rote Blutzellen .	—	—	—	6,065	5,750	5,415	—	5,570	—	5,580	—	—	—	98%	—	—
12	Weisse Blutzellen .	—	—	—	11,200	—	14,800	—	—	—	—	—	—	—	5,908	—	—
	Hämoglobingehalt .	—	—	—	—	96%	102%	—	—	—	—	—	—	—	15,000	—	—
13	Rote Blutzellen .	98%	—	—	6,450	6,070	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Weisse Blutzellen .	6,575	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14	Hämoglobingehalt .	101%	102%	—	—	105%	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Rote Blutzellen .	6,175	6,160	—	—	5,985	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kontrolltier	Weisse Blutzellen .	—	—	9,500	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Hämoglobingehalt .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11	Rote Blutzellen .	7,672	7,500	7,600	7,000	5,722	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Weisse Blutzellen .	—	—	8,700	10,095	20,170	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12	Rote Blutzellen .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Weisse Blutzellen .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
13	Rote Blutzellen .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Weisse Blutzellen .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14	Rote Blutzellen .	5,900	6,250	—	5,765	5,850	5,755	—	5,514	—	11,450	—	—	—	—	—	—
	Weisse Blutzellen .	—	—	—	—	7,558	—	—	—	—	5,784	—	—	—	5,820	—	—
Kontrolltier	Hämoglobingehalt .	89%	92%	90%	98%	—	—	85%	—	—	—	—	—	—	96%	—	—
	Rote Blutzellen .	5,765	5,850	5,830	5,755	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11	Weisse Blutzellen .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Hämoglobingehalt .	110%	110%	108%	100%	103%	—	104%	105%	105%	104%	105%	105%	101%	98%	100%	97%
7,105	Rote Blutzellen .	7,010	7,150	7,080	7,010	6,970	7,080	7,031	6,985	7,010	6,970	6,860	6,750	6,830	6,900	6,875	6,875
	Weisse Blutzellen .	8,750	9,000	—	9,700	10,000	8,900	—	9,800	—	10,100	—	11,000	—	10,700	—	11,300

z. B. Glycerin, Arsen, Wasserstoff, Lugolsche Lösung, Toluylendiamin usw. Ich habe diesen Weg nicht beschritten, da bei dieser Versuchsanordnung eine Zerstörung von Blut- und Organzellen nicht auszuschließen ist, wodurch störende Nebenwirkungen eintreten können. Besonders dachte ich daran, daß in den hochdifferenzierten Organen — beispielsweise in den Nierenglomeruli — die Stromata durch Haufenbildung die Capillaren verstopfen und so eine Abweichung von der normalen Funktion hervorrufen könnten. Ich benutzte also auch deswegen nur gleichartiges Hämoglobin. Um die Hämoglobinlösung herzustellen, entnahm ich streng aseptisch dem Versuchstiere Blut, das ich defibrinierte und zentrifugierte, bis die Blutzellen sich sammelten. Dann wusch ich es einige Male mit physiologischer Kochsalzlösung und verdünnte es zum Schluß mit destilliertem Wasser auf die gleiche Menge des vorherigen Blutvolumens. Nun ließ ich wiederholt Kälte einwirken, schüttelte die Lösung tüchtig mit dem halben Volumen Äther aus und ließ es an einer kalten Stelle eine Zeitlang ruhig stehen, bis die Stromata sich vollständig in der Ätherschicht abgesetzt hatten und eine klare Hämoglobinlösung entstand. Dann dampfte ich den Äther mit einer Wasserpumpe ab, filtrierte die Lösung sorgfältig und machte sie mit Kochsalz isotonisch. Die so entstandene Hämoglobinlösung wurde spätestens 20 Stunden nach der Blutentnahme injiziert.

Um zunächst über die Wirkung der Hämoglobineinspritzungen auf das Blut ein klares Urteil zu erhalten, habe ich, wie schon erwähnt, bei einer größeren Anzahl von Versuchstieren mehrere Tage hindurch vor Anstellung des Versuchs die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen und des Hämoglobin gehalts festgestellt und dann wiederum nach der Hämoglobineinspritzung die gleichen Untersuchungen vorgenommen, die ich auf den anliegenden Tabellen zusammengestellt habe. Es zeigte sich dabei, daß gewisse Schwankungen in der Zahl der Blutzellen überhaupt normalerweise vorkommen (s. besonders das Vergleichstier), daß aber die Schwankungen nach der Hämoglobineinspritzung erheblichere, wenn auch nicht gleichmäßige und ständige sind. Die meisten Tiere zeigen allerdings nach den Einspritzungen eine mitunter nicht ganz geringe Abnahme der Zahl der roten Blutzellen (Vers. 1, 2, 3, 8, 13), während sie bei anderen gering ist oder so gut wie ganz fehlt oder erst an späteren Tagen (5., 8. Tag) in die Erscheinung tritt. In einigen Fällen, z. B. Fall 14, am ausgeprägtesten, aber auch in Fall 12 und 4 ist ein Unterschied gegenüber den Verhältnissen vor der Hämoglobineinspritzung überhaupt nicht nachweisbar. Mit Rücksicht hierauf ist man wohl berechtigt, da gerade in diesen Fällen die Veränderungen hinsichtlich des Auftretens von Siderin durchaus ausgeprägt waren, dem vielleicht nach der Hämoglobineinspritzung erfolgenden Zerfall eigner Blutzellen eine Bedeutung nicht beizulegen. Darauf komme ich noch zurück.

## II. Tierversuche.

Ich habe die Hämoglobinlösung in die Vena femoralis eingespritzt und dann in Zwischenräumen von 3 Stunden bis 6 Wochen nach der Einspritzung die Tiere getötet. Um unnötige Wiederholungen zu vermeiden, werde ich die Ergebnisse in 4 Versuchsreihen immer nach bestimmten Zeitabschnitten geordnet mitteilen.

### Versuchsreihe 1.

In diese Gruppe fallen die Versuche, worin Hunde 3, 5, 6, 7, 12, 24, 36, 48 Stunden nach der Einspritzung einer Hämoglobinlösung getötet wurden. Untersucht man einen Hund 3—24 Stunden nach der Injektion einer Hämoglobinlösung, so bemerkt man, daß noch keine Umwandlung im Hämosiderin stattgefunden hat. Nur einmal konnte ich schon 6 Stunden nach der Injektion die Eisenreaktion nachweisen. Gewöhnlich war sie 36 Stunden nach der Einspritzung erst etwas und 2 Tage nach ihr schon deutlich nachzuweisen.

Doch muß man bei diesen Zahlenangaben immer die individuellen Schwankungen berücksichtigen. Um Fehlerquellen zu vermeiden, habe ich bei *anderen* Hunden sorgfältig — unter möglichster Vermeidung von Blutung — Probestücke der Milz und Leber herausgenommen. Zwecks Blutstillung wurde zuerst bei der Milz eine Ligatur angelegt, um jede Blutung zu vermeiden und dann kauterisiert. Bei der Leber wurden kleine Stücke extirpiert und die Wunde kauterisiert.

Bei der Milz ließ sich im allgemeinen mehr oder weniger Eisenpigment in den Probestücken nachweisen, dagegen konnte man in der Leber niemals oder nur selten spurenweise eisenhaltiges Pigment finden. *Zaleski* und *Lindemann* geben an, in der normalen Leber überhaupt nicht Hämosiderin gefunden zu haben.

Bei den zweiten Versuchen habe ich nur solche Hunde verwendet, bei denen ich vorher in der Milz nur sehr wenig eisenhaltiges Pigment, in der Leber gar keins gefunden hatte. Es wurden die Hunde 5, 7, 15, 24 und 36 Stunden nach der Einspritzung der Hämoglobinlösung getötet. Dabei war bei den Hunden 5 und 15 Stunden nach der Injektion — mit Ausnahme der Milz — kein Hämosiderin nachweisbar. Doch bei den 7 und 24 Stunden nach der Einspritzung getöteten Hunden konnte ich in der Leber etwas Hämosiderin nachweisen. 36 Stunden nach der Einspritzung fand man deutlich das eisenhaltige Pigment in verschiedenen Organen.

*Fall A.* Einem jungen weiblichen gut ernährten Hunde wird 70 ccm Hämoglobinlösung intravenös eingespritzt; nach 10 Minuten ist Hämoglobinurie nachweisbar, und 36 Stunden später wird das Tier getötet.

*Sektionsbefund:* Im Harn Hämoglobin zu finden, alle Organe sehen ziemlich hyperämisch aus, doch sind sie von normaler Größe und Festigkeit. *Milz* normal. Bei Hämoglobinfärbung in den Pulpazellen teils körnige oder klumpige oder

schollige Hämoglobinablagerung. Follikel klein, Hämoglobin nur in Randzone spärlich abgelagert. Bei Turnbullblaureaktion in der Pulpa ziemlich viel eisenhaltiges Pigment. Hämosiderin und Hämoglobin in den Zellen nachweisbar.<sup>4</sup> In Balken und Follikel keine positive Eisenreaktion. Leber von ungefähr normalem Aussehen und Proportionen, ziemlich blutreich, deutliche Läppchenzeichnung. In den Leberzellen gewöhnlich feine Hämoglobinkörner, doch in verschiedener Menge in den einzelnen Läppchen. Gewöhnlich im Zentralteil in geringeren Mengen als in der Peripherie. In den Kupfferschen Sternzellen sehr viel Hämoglobin, klumpenförmig abgelagert. Die Lympträume mit Hämoglobin phagozytierten Leukozyten. Hämoglobinenthaltende Zellen auch in der Glissionschen Scheide. Die Gallengangslumina enthalten zerstreut Hämoglobinkörnerchen. Die Gallengangswand diffus gelblich gefärbt. Kein Gallenfarbstoff in der Leber nachweisbar. Turnbullblaureaktion in den Leberzellen nur spurenweise mit Erfolg. In den Kupfferschen Sternzellen und Leukozyten teils eisenhaltiges Pigment, teils Hämoglobin — wie in der Milz — in verschiedenem Grade nachweisbar. Beim Gallengang sowohl in Wand wie Inhalt negative Eisenreaktion. *Ductus choledochus*: In Tunica propria Hämoglobin enthaltende Zellen zerstreut, Eisenreaktion nur spärlich nachweisbar. *Niere*: Von normaler Größe, etwas hyperämisch, an der Grenze von Mark und Rinde stärker gelblich. Glomerulus etwas blutreich, bei Hämoglobinfärbung deutlich gelbbraun gefärbt, kein Hämoglobin im Kapselraum. In den Tubuli contorti und Schleifen Hämoglobin sehr reichlich körnerförmig von verschiedener Größe. Verteilung des Hämoglobins ziemlich gleichmäßig, doch im peripheren Teil der Rinde am stärksten, abnehmend nach dem Zentralteil zu. Zylinder nachweisbar in den Harnkanälchen, besonders in den Schleifen. Die Sammelröhren von leicht gelblich gefärbtem Epithel, im allgemeinen kein Hämoglobin enthaltend; Harnzylinder im Lumen. Mit Turnbullblaureaktion in den Harnkanälchen und Glomeruli kein eisenhaltiges Pigment nachweisbar, dagegen im Interstitium spärlich blaugefärbte Zellen. *Knochenmark*: Hämoglobin in ungeheurer Menge in den Zellen, mit Ausnahme der Lymphocyten fast alle Zellen gelblich verfärbt. Turnbullblaureaktion zeigt, wie in der Milz Hämoglobin mit eisenhaltigem Pigment in verschiedener Weise gemischt. Mit Berlinerblaureaktion weniger Eisenpigment nachweisbar.

*Mesenteriale Lymphknoten*: Sinusreticulumzellen reichlich Hämoglobin enthaltend. In den sekundären Lymphknötchen in der Peripherie ziemlich viel, im Zentralteil wenig Hämoglobin. Mit Turnbullblaureaktion Hämoglobin und eisenhaltiges Pigment in verschiedenem Grade gemischt, wie schon bei Milz und Knochenmark beschrieben. *Lunge*: Stark hyperämisch, makroskopisch bräunlich gefärbt. Alveolarlumina mit ziemlich viel Hämoglobin enthaltenden Zellen. Alveolarwand diffus gelblichbraun gefärbt. Herzfehlerzellen ähnliche Elemente mit reichlicher Hämoglobinablagerung. Turnbullblaureaktion negativ. *Pankreas*: In Drüsenepithel kein Hämoglobin, doch im interlobulären Bindegewebe ziemlich viel nachweisbar. In interlobulären Zellhaufen zerstreut hämoglobininhaltige Zellen. Eisenreaktion negativ. *Magen*: In Epithelzellen kein Hämoglobin, doch in der Tunica propria zerstreut, besonders an der Spitze der Zotten reichlich hämoglobininhaltige Zellen. Eisenreaktion negativ.

*Dünns- und Dickdarm*: Ähnliche Verhältnisse wie im Magen. Kein Hämoglobin in den Epithelzellen, doch in der Tunica propria stellenweise hämoglobininhaltige Zellen nachweisbar; negative Eisenreaktion. *Nebenniere*: Kapsel und Zona glomerulosa diffus gelblich und viele hämoglobininhaltige Zellen nachweisbar. In der Marksustanz reichlich hämoglobininhaltige Elemente. Eisenreaktion negativ. *Schilddrüse*: Interstitiumzellen mit hämoglobininhaltigen Elementen, Drüsenepithe frei. Eisenreaktion negativ. *Ovarium*: Mark mit hämoglobininhaltigen Zellen.

Eisenreaktion stark positiv. *Muskel*: Herzmuskelfasern frei von Hämoglobin, dagegen solches in den Interstitiumzellen nachweisbar. In Körpermuskulatur (*M. quadriceps*) weder Hämoglobin noch eisenhaltiges Pigment nachweisbar.

### *Versuchsreihe 2.*

In diese Gruppe fallen die Versuche, worin Hunde 3, 4, 5, 7 und 9 Tage nach der Injektion getötet wurden.

*Fall B.* Jungem männlichen, gut genährten Hund wird 65 ccm einer Hämoglobinklösung intravenös eingespritzt; 4 Tage danach getötet. *Milz*: Von normaler Größe und Konsistenz. Pulpazellen stark gewuchert; Follikel relativ wenig; kein Hämoglobin mehr in Pulpazellen vorhanden. Turnbullblaureaktion zeigt reichlich eisenhaltiges Pigment in Körner- oder tropfenartiger Form, manchmal die ganzen Zellen ausfüllend. In Follikel kein eisenhaltiges Pigment nachweisbar, in den Balken zerstreut eisenhaltiges Pigment, Gefäßwand diffus leicht blau gefärbt. Die Gefäßblumina mit nur spärlichen eisenhaltigen Leukocyten. *Leber*: Kein Hämoglobin mehr in Leberzellen, nur spärlich körniges eisenhaltiges Pigment. Kupffersche Sternzellen reichlich mit Pigment angefüllt. In den Lymphräumen pigmenthaltige Leukocyten. *Niere*: Kein Hämoglobin mehr in der Niere. In Kapsel diffus blaßblaue Lymphräume. Epithel der Tubuli contorti mit ganz feinen eisenhaltigen Pigmentkörnchen, die in den Zellen diffus verteilt sind, besonders reichlich gewöhnlich um Kern- und Basalteil. In Schleife und in Glomeruli auch kein Pigment nachweisbar. Harnkanälchen enthalten zerstreut Zylinder mit spärlichem Eisenpigment. *Knochenmark*: Hämoglobin nicht mehr nachweisbar, dagegen stark positive Eisenreaktion. Intracellulär viel feinkörniges bis tropfenartiges Pigment, auch extracellulär in Klumpen oder Schollen. *Mesenteriallympknoten*: Kein Hämoglobin, nur eisenhaltiges Pigment, am stärksten in den Sinus, weniger in den sekundären Lymphknötchen, fast gar nicht in den Trabekeln. *Magen*: In der Tunica propria intracellulär ziemlich viel Eisenpigment vorhanden. Drüsenschläuche besonders im Grundteil, enthalten in diffuser Verteilung ziemlich reichlich Eisenpigment, im Spitzteil der Schläuche, im Cuticularsaum der Epitheliien Pigment zu finden. *Darm*: Dünnd- und Dickdarm mit viel eisenhaltigem Pigment in der Tunica propria, und zwar im Dickdarm reichlich feinkörnig im Schleimhautepithel, im Dünndarm etwas spärlich. *Pancreas*: Kein Hämoglobin mehr nachweisbar, feinkörniges Eisenpigment in dem dem Lumen zugekehrten Teil der Drüsen, noch reichlicher in den centroacinären Zellen. Im Zwischengewebe zerstreut positive Eisenreaktion. Im Ductus pancreaticus-Epithel und im Lumen kein Eisenpigment zu finden. *Lunge*: Kein Hämoglobin mehr, deutliche Eisenreaktion in Zellen der Alveolarwände. *Nebenniere*: In Kapsel und Zona glomerulosa positive Eisenreaktion mit Ausnahme der Epitheliien der Zona glomerulosa; Lymphräume und Bindegewebe mit Pigment. In der Marksubstanz Eisenpigment vorhanden, doch auch zerstreut Zellen mit viel Hämoglobin. *Schilddrüse*: Im Zwischengewebe ganz spärlich pigmenthaltige Zellen, sonst ohne Besonderheiten. *Hoden*: Eisenhaltiges Pigment spärlich im Zwischengewebe. *Herzmuskel*: Kein nachweisbares Pigment in Muskelfasern und Interstitium.

### *Versuchsreihe 3.*

In diese Gruppe rechne ich die Versuchstiere, die 9 Tage bis 4 Wochen nach der Einspritzung getötet wurden. Im allgemeinen konnte kein Hämoglobin mehr in den Organzellen nachgewiesen werden; in dieser Abteilung war aber Eisenpigment sehr reichlich und am besten von den

Versuchsreihen zu finden. Natürlich muß man dabei individuelle Schwankungen in Betracht ziehen.

*Fall C.* Junger Hündin werden 70 ccm Hämoglobinlösung in die Blutadern gespritzt, nach 19 Tagen getötet. *Milz* nicht vergrößert und von normaler Konsistenz. Pulpazellen wie in Fall B. Balken teils leicht bläulich, teils etwas gelblich verfärbt. In beiden Gegenden Eisenpigment in schwarzblau gefärbten Zellen. *Leber*: Makroskopisch ohne Besonderheiten. In den Leberzellen mehr oder weniger Fettinfiltration. Körniges eisenhaltiges Pigment diffus in Acini, im Zentralteil weniger als in der Peripherie. Kupffersche Sternzellen und Leukocyten mit starker Pigmentablagerung. Glissionsche Scheide diffus bläulich verfärbt. *Niere*: Kapsel teilweise bläulich verfärbt. Tubuli contorti verhalten sich in bezug auf Epithelien wie in Fall B: ganz feines Eisenpigment. Glomerulus- und Kapselraum frei von Pigment. Ebenso Schleifen und Sammelrohr. Zylinder nachweisbar. *Knochenmark* und *Lymphknoten* ähnlich wie Fall B. *Pankreas*: Nur spurweise eisnhaltiges Pigment, am reichlichsten in den centroacinären Zellen und ganz wenig am Rand der dem Lumen zugekehrten Seite der Pankreaszellen. Im Interstitium spärlich pigmenthaltige Zellen. *Magen*: In Tunica propria zerstreut pigmenthaltige Zellen zu finden, dagegen nicht in Epithelien. *Darm*: Die Tunica propria im Dünnd- und Dickdarm mit zerstreuten eisenhaltigen Pigmentzellen; in Epithelzellen stellenweise spärliches Eisenpigment nachweisbar. *Lunge* und *Schilddrüse* wie in Fall B. *Nebenniere*: Kapsel enthält zerstreut Pigmentzellen. Im Bindegewebe, das von der Kapsel ausstrahlt, reichlich pigmenthaltige Zellen. In Drüsenzellen Pigment negativ. In Marksubstanz relativ viel pigmenthaltige Zellen. *Ovarium*: Im Mark relativ viele Pigmentzellen. *Herzmuskel*: Kein Pigment nachweisbar.

#### *Versuchsreihe 4.*

Ich habe den Versuchstieren die gleiche Hämoglobinlösung eingespritzt und sie erst 4—6 Wochen danach getötet. Die Ergebnisse zeigen, daß der Pigmentgehalt — von individuellen Schwankungen abgesehen — im allgemeinen geringer wurde.

*Fall D.* Jungem männlichen Hund werden 60 ccm einer Hämoglobinlösung eingespritzt. Das Tier nach 6 Wochen getötet. *Milz*, *Knochenmark* und *Lymphknoten* zeigen noch reichliche Pigmentmengen, doch in den Lymphknoten weniger als in Fall C. *Leber* wie in Gruppe C, doch Leberzellen mit mehr Pigmentkörnchen. *Pankreas*: Centroacinäre Zellen mit deutlichen Pigmentkörnchen. Drüsenzellen enthalten kein Pigment. Im Zwischengewebe etwas pigmenthaltige Zellen. *Niere*: Nahe der Kapsel im Rindenabschnitt feinkörniges Pigment enthaltendes Epithel.

### **III. Zusammenfassung der Befunde.**

#### *Über die Eisenpigmentbildung aus Hämoglobin.*

Fasse ich die Versuchsergebnisse zusammen, so ergibt sich, daß es nach den Hämoglobineinspritzungen in den verschiedensten Organen, besonders Milz, Leber, Knochenmark im reticuloendothelialen Apparat sowie in Niere-, Magen-, Darm- und Pankreasepithelien zu Hämosiderinablagerungen kommt. Indem ich auf die Einzelheiten erst weiter unten eingehen will, scheint es mir nötig, noch einmal kurz zu erörtern, ob wir berechtigt sind, die Hämosiderinablagerung mit den Hämo-

globineinspritzungen in genetischen Zusammenhang zu bringen und den Schluß zu ziehen, daß unmittelbar aus dem Hämoglobin das Siderin gebildet wurde. Wir haben oben schon angeführt, daß die früheren Forscher diesen Schluß selbst dann zogen, wenn sie artfremdes Hämoglobin einführten, wobei die Grundfrage, ob denn nicht durch die Einführung des artfremden Hämoglobins die eigenen roten Blutzellen zerstört werden, nicht in Betracht gezogen werden konnte. Ich habe durch meine Versuchsanordnung und durch die vorausgeschickten Blutkörperchenzählungen sowie die Untersuchung herausgeschnittener Milz- und Leberstückchen vor der Einspritzung des sogar individuell eigenen Hämoglobins jede Fehlerquelle auszuschalten versucht.

Trotzdem sind die Ergebnisse nicht völlig eindeutig. Denn nach den Blutkörperchenzählungen ist doch kaum zu bezweifeln, daß nach der Hämoglobineinspritzung eine, wenn auch nicht starke und nicht ganz regelmäßige Abnahme der roten Blutkörperchen erfolgt, von der es freilich noch nicht einmal sicher ist, daß sie auf Zerstörung der Zellen und nicht etwa auf eine verminderte Ausschwemmung aus dem Knochenmark zurückzuführen ist. Vor allem scheinen mir aber für die Auffassung, daß es sich um eine unmittelbare Bildung des Siderins aus dem eingespritzten Hämoglobin handelt, folgende Tatsachen zu sprechen: 1. waren im großen und ganzen unsere Befunde die gleichen, gleichviel, ob es sich um Tiere mit ziemlich starker, sehr geringer oder überhaupt nicht vorhandener Abnahme der roten Blutkörperchen handelte; 2. war die Siderinablagerung besonders in der Milz so stark und ausgedehnt, daß sie selbst durch die Fälle stärkster Blutzellenabnahme kaum erklärt werden könnte; 3. trat die Eisenpigmentablagerung meist so frühzeitig auf, wie es nach unseren Erfahrungen nie der Fall ist, wenn es erst aus zerfallenden roten Blutkörperchen gebildet wird, z. B. in der Leber schon nach 7, in der Milz schon nach 5 Stunden.

Das alles sind Umstände, die doch auch bei größter Vorsicht den Schluß zu gestatten scheinen, daß die *Bildung des eisenhaltigen Pigments unmittelbar aus frei gewordenem (in unserem Versuche aus dem eingespritzten) Hämoglobin erfolgen kann*, ein Schluß, der mir für die Deutung der Befunde bei der allgemeinen Hämösiderose und Hämochromatose bedeutungsvoll erscheint.

Was nun die Befunde an den einzelnen Organen anbetrifft, so sei darüber folgendes bemerkt: Frühestens 7 Stunden, deutlich 24 bis 36 Stunden nach der Einspritzung erscheint in den Kupfferschen Sternzellen und Leukocyten eisenhaltiges Pigment. Erst später — nach ungefähr 4 Tagen — findet man auch in den Leberzellen zunächst spärlich eisenhaltige Pigmentkörnchen. Bei meinen Versuchen waren die stärksten Pigmentbefunde in den Zeiten von 7 Tagen bis 4 Wochen

nach der Injektion festzustellen. Die Eisenpigmentablagerung zeigt in den Leberinseln keine ganz gleichmäßige Verteilung. Im allgemeinen war die Läppchenzeichnung sehr deutlich, da der Randteil in den meisten Fällen deutlicher als der zentrale gefärbt war.

Mikroskopisch ließen sich neben einer leichten diffusen Färbung der Leberzellen auch kleine Körnchen in denselben erkennen, und zwar am ehesten noch in den Elementen der Läppchenperipherie. Die Eisengranula in den Leberzellen sind verschieden große Vollkörner, aber im allgemeinen sind sie viel größer als die im Nierenepithel abgelagerten Eisengranula: manchmal mehr rundlich oder länglich haben sie verschiedene Formen, ihre Menge nimmt im Verlauf von 4 Wochen nicht unbeträchtlich zu.

Die Kupfferschen Sternzellen mit ihrer länglichen halbeirundförmigen oder sternförmigen Gestalt werden von Pigment fast vollständig ausgefüllt. Ihr Gehalt an blauen, verschieden großen Körnern ist wechselnd. Die an ihren Kernen kenntlichen Leukocyten enthalten das Eisen teils in diffus verteilter Form, teils in Form kleinerer oder größerer Körner. Diese liegen zum Teil extravasculär, zum Teil intravasculär und füllen die oft beträchtlich erweiterten Gefäße aus.

Die Glissonsche Scheide gibt im allgemeinen eine diffuse Eisenreaktion, ebenso mitunter die Gefäßwand, daneben finden sich auch reichlich mit Eisenpigmentkörnern angefüllte Zellen.

Hinsichtlich der Bildungsweise des Hämosiderins in den Leberzellen sind ja namentlich die Beziehungen zwischen diesen und dem Bilirubin näher erörtert worden; *Perls* meint, daß das Hämosiderin eine Vorstufe des Hämatoidins (Bilirubin) sei, neuere Forscher wie *Hijmans, v. d. Bergh, Bowman, Lepehne* meinen, daß Bilirubin- und Hämosiderinbildung unabhängig voneinander erfolgte. *Schurig* vertritt die Auffassung, daß der nach Umwandlung des Hämoglobins zu Bilirubin zurückbleibende Eisenrest teils ausgeschieden würde, teils in den Kreislauf zurückkehre und dann erst allmählich nach einigen Tagen in eine mikrochemisch nachweisbare Form übergeführt würde. Meine Versuche, in denen meist erst nach 4 Tagen deutlich Hämosiderin in den Leberzellen auftrat und dann bis zu 4 Wochen zunahm, würden in diesem Sinne gedeutet werden können; auch besteht noch die Möglichkeit, daß das in Milz und Knochenmark abgelagerte Eisenpigment wieder in Blut- und Lymphbahn übergeht und dann ein Teil von den Leberzellen aufgenommen wird. Eine Entscheidung durch Tierversuche ist sehr schwierig, da man die Befunde bei Einspritzung von kolloidem Eisenoxyd (*Eppinger*), citronensaurem Eisenoxydnatrium (*Stender*), Ferum oxydatum saccharatum nicht ohne weiteres mit den Verhältnissen beim Freiwerden von Hämoglobin aus roten Blutzellen vergleichen kann und auch die tatsächlichen bei den Versuchstieren erhobenen Befunde kaum mit denen beim Menschen übereinstimmen. Wenn *Stender* z. B. schon in den ersten Stunden nach Vergiftung der Tiere mit Eisenoxydzucker die Leberzellen diffuse Eisenreaktion geben sah und ebenfalls sehr rasch danach hämosiderinhaltige Leukocyten in den

Capillaren beobachtete, so weichen diese Befunde sehr stark von unseren, dem spontanen Vorkommen beim Menschen weit mehr angenäherten Verhältnissen und den beim Menschen unter krankhaften Bedingungen erhobenen Befunden ab.

In der *Milz* findet sich in allen Fällen reichlich Hämosiderin, und zwar kann man hier, wie die Abbildungen zeigen, in vergleichenden Untersuchungen am selben Tiere die starke Hämosiderinzunahme überzeugend nachweisen (s. Abb. 1a u. b). Diese Zunahme beginnt schon 6 Stunden

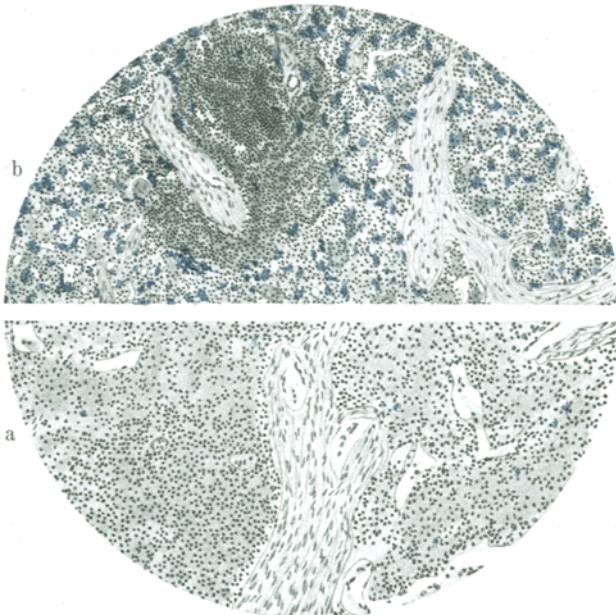


Abb. 1. Milz desselben Hundes. a) vor der Hämoglobineinspritzung; b) nach der Einspritzung. Turnbullreaktion-Carmin. Vergr. Leitz Obj. 300:1.

nach der Hämoglobineinspritzung und ist nach 36 Stunden schon deutlich ausgeprägt. Das Pigment liegt vorwiegend in Reticulum- und Pulpa-zellen in Gestalt von feinen, unregelmäßig großen Körnern oder auch größeren Klumpen und Schollen. Genau wie beim Menschen findet man die Lymphknötchen fast immer völlig frei von Pigment, höchstens daß mal in den Reticulumzellen etwas Eisen vorkommt; dagegen sieht man es auch in Bälkchen und Kapsel meist außerhalb von Zellen in Körnerform liegen. In späteren Stadien (nach etwa 6 Wochen) nimmt das Pigment wieder an Menge ab und es treten dann auch in Bälkchen und Gefäßwandadventitia diffuse blaue Streifen auf. Diese Befunde sind geeignet, einiges Licht auch auf ähnliche beim Menschen zu werfen, wo man die Ablagerung von Eisenpigment in starrem Bindegewebe im

allgemeinen als das Ergebnis örtlicher Blutungen aufzufassen geneigt ist. Das ist natürlich durchaus möglich. Es kommt aber auch noch in Betracht, ob es sich nicht um eine Abführung und Auflösung des Pigments aus dem Milzgewebe und Niederschlag in starren Bindegewebsbalken handelt. In Fällen, in denen das Pigment nicht in Zellen liegt, sondern die Fasern förmlich gleichmäßig durchtränkt sind und die Pulpa wenig Hämosiderin enthält, möchte ich dies für wahrscheinlich halten.

Im *Knochenmark* liegen die Verhältnisse ganz ähnlich. Hier haben wir zwar nicht einen Vergleich an demselben Tiere vornehmen können, uns aber sonst überzeugt, daß bei jungen Hunden so gut wie kein eisenhaltiges Pigment in Reticulumzellen und überhaupt dem Knochenmarkgewebe vorkommt. Nach der Hämoglobineinspritzung finden wir dagegen spätestens nach 36 Stunden große Mengen von Hämosiderin in Reticulumzellen. Wenn Glävecke die Angabe macht, daß sich das Knochenmark eines normalen Kaninchens von dem eines mit Eisen vergifteten in nichts unterscheide (d. h. beide reich an Hämosiderin wären), so trifft das für junge Hunde nicht zu. Meine Beobachtungen, wonach nach Einspritzung des körpereigenen Hämoglobins zunächst in ungeheuren Mengen Hämoglobinschollen in den Reticulumzellen auftreten, die geradezu parallel mit der Eisenpigmentzunahme abnehmen und schließlich völlig verschwinden, scheint mir ein unmittelbarer morphologischer Beweis dafür zu sein, daß aus freiem Hämoglobin Hämosiderin gebildet wird.

In den *Lymphknoten* tritt schon nach 36 Stunden Hämosiderin in Reticulumzellen, aber nicht in den Sekundärknötchen auf. Nach einigen Tagen hat die Menge zugenommen. Die Sinusdeckzellen fand ich frei.

Im Verdauungsschlauch, *Magen*, *Darm* und im *Pankreas* sind die Befunde von besonderem Interesse, weil sie auch wieder manche Vergleiche mit denen der menschlichen Pathologie gestatten.

In allen meinen Versuchen habe ich nach der Hämoglobineinspritzung in der Tunica propria deutlich reichlich hämoglobinhaltige Zellen gefunden, dagegen in den Epithelzellen niemals. Schon 2 Tage nach der Einspritzung fand ich dann eisenpigmenthaltige Zellen in der Tunica propria zerstreut.

Nach 1 Woche war in einigen Fällen im Drüsenepithel ziemlich viel ganz feinkörniges Pigment durch die Eisenreaktion nachweisbar (s. Abb. 2). Dieses Pigment war im allgemeinen mehr im Grundteil der Drüsenschläuche lokalisiert, in den Epithelzellen diffus verteilt, und zwar in einem Falle fanden sich außerdem im Cuticularsaum typische Eisenpigmentkörnchen.

Die Ablagerung von Eisenpigment in der Magenschleimhaut ist durchaus nichts Seltenes und findet sich nach Lubarsch bei allen mög-

lichen Erkrankungen, meist in Gestalt der sog. Pseudomelanose, wobei man hinsichtlich der Grundkrankheiten folgende Fälle unterscheiden kann: 1. mit allgemeinem Blutzerfall einhergehende Erkrankungen (pern. Anämie, Leukämie, chron. ulceröse Tbc., Carcinose, chron. Nierenerkrankungen usw.), 2. mit Stauung im Pfortadersystem oder allgemeiner Stauung einhergehende Erkrankungen (Lebercirrhose, Pfortaderthrombose, Herzfehler), 3. mit Blutergüssen im oberen Verdauungsschlauch und Magen sowie den Atmungsorganen verbundene Krankheiten (Rachen- und Speiseröhrenkrebs, Magengeschwür und Krebs, ulceröse Prozesse der Lungen und oberen Luftwege). Histologisch kann man 3 Fälle unterscheiden: 1. ausschließliche Ablagerung des Pigments in Bindegewebszellen der Schleimhaut und Submucosa, 2. ausschließliche Ablagerung in Drüsen-

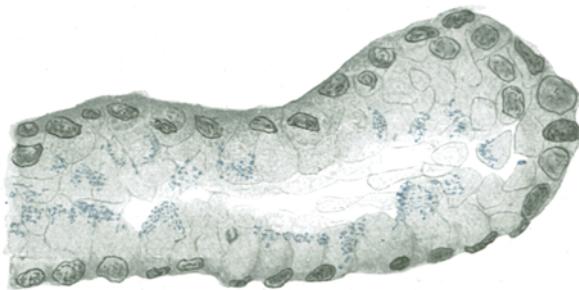


Abb. 2. Feinkörniges Eisenpigment im Epithel der Magendrüse nach Hämoglobin-einspritzung. Turnbullreaktion. Vergr. homog. Immersion.  $\frac{1}{12}$  Ok. 1.

epithelien, und zwar fast nur der tiefstgelegenen Schläuche, 3. gemischte Bindegewebs- und Epithelbefunde mitunter mit geringer Pigmentablagerung in den Lymphknötchen oder perinodular. Grundsätzliche Unterschiede im histologischen Befund nach den 3 oben aufgestellten verschiedenen Gruppen von Grundkrankheiten sind nach Lubarsch nicht nachweisbar. Es ist klar, daß hinsichtlich der Deutung nach den Befunden folgende Möglichkeiten in Betracht kommen: 1. örtliche Blutungen — sie werden bei der 2. Gruppe der Grundkrankheiten die Hauptrolle spielen, 2. hämatogene Pigmentspeicherung bzw. Ausscheidung — sie werden bei der 1. Gruppe vornehmlich in Betracht kommen, 3. Pigmentaufsaugung — ihr wird man bei der letzten Gruppe die größte Bedeutung zumessen müssen. Für unsere Versuche kommt natürlich nur die Frage der Ausscheidung in Betracht. Hier haben zwar Kölliker und Miller nach Eiseneinspritzungen im Magen und Darminhalt Eisen nie gefunden, während Jacoby es im Magen fand. Unsere histologischen Befunde beweisen zunächst nur eine Eisen-speicherung, aber die Bilder, die eine Ansammlung von Eisenkörnern im Cuticularraum der Epithelien zeigen, sprechen doch sehr für eine

Ausscheidung. Inwieweit etwa auch eine Rückresorption hierbei in Frage kommt, darauf soll bei der Besprechung der Nierenpigmentierungen eingegangen werden.

Die Befunde im Darm sind nicht ganz die gleichen, aber ähnliche wie im Magen; nämlich bald nach der Einspritzung ziemlich viel hämoglobinhaltige Zellen in der Tunica propria, dagegen im Darmdrüseneipithel niemals. Nach 1 oder 2 Tagen reichlich eisenhaltiges Pigment in den Zellen der Tunica propria, nach etwas späterer Zeit im Darmepithel deutlich feinkörniges Eisenpigment, besonders im Dickdarm deutlicher nachweisbar.

Sind die Pigmentkörner spärlich vorhanden, so sitzen sie nur in der Umgebung der Kerne; bei reichlichem Auftreten sind innerhalb der Zellen gleichmäßig verteilt ganz feine Körnchen zu sehen. Hier entsprechen die Befunde weniger denen der menschlichen Pathologie wie im Magen. Lubarsch hat früher schon darauf hingewiesen, daß wir hinsichtlich der gewöhnlich als Pseudomelanose auftretenden Siderinablagerungen im Darm 4 verschiedene Fälle unterscheiden können: 1. die vorwiegend im Duodenum und Jejunum lokalisierte Zottenhämosiderose, 2. die nodulären, 3. die perinodulären Hämosiderinablagerungen (vorwiegend des Dünndarms), 4. die unregelmäßigen fleckförmigen, vorwiegend im Dickdarm lokalisierten Hämosiderinablagerungen. Mikroskopisch liegen die Pigmentkörner in allen diesen Fällen im Stützgewebe und weder in Deck- noch Drüseneipithelien, was tatsächlich beim Menschen nur ganz selten beobachtet wird. Überhaupt kommen hier nach makro- und mikroskopischem Befund hauptsächlich Aufsaugung (Zotten- und Lymphknötchenhämosiderose) und örtliche Blutung, aber Ausscheidung so gut wie gar nicht in Betracht, was bei den experimentellen Untersuchungen ganz im Vordergrunde steht.

Bidder und Schmidt und Bunge schließen aus ihren Versuchen, daß Eisen wahrscheinlich durch die Darmwand ausgeschieden wird, wobei Bunge den Leukocyten eine große Bedeutung zuschreibt. Neuerdings hat Gottlieb auf chemisch-analytischem Wege die Ausscheidung von Eisen durch Dünnd- und Dickdarm zu erweisen versucht, indem er den Eisengehalt der Darmwand von normalen hungernden Tieren und von solchen, denen Eisen intravenös eingeführt war, verglich. Er fand dabei, daß in der Galle keine Eisenzunahme erfolgte (es war stets nur qualitativ nachweisbar), während in der Darmwand stets eine Steigerung festgestellt werden konnte: gegenüber 3,5 mg bei Hunger und 3,8 mg bei gefütterten Hunden 7,7–10,4 mg nach Eiseninjektion, was zwar keine erhebliche absolute, aber doch immerhin eine deutliche Steigerung zeigt und für eine allmähliche Ablagerung des Eisens in die Darmwand spricht. Diese Untersuchungen sind von Stendel und von Samoiloff

bestätigt worden. Dieser nimmt an, daß das Lebereisen auf dem Lymphwege in die Darmwand gelangt und dort ausgeschieden wird. Auch *Chevallier* tritt für eine Ausscheidung des Eisens durch den Darm ein und begründet das besonders damit, daß bei Tieren, denen die Milz entfernt wurde und deren Kot mehr Eisen enthielt als bei normalen Tieren, auch die Hämosiderinablagerung in den Drüsenepithelien besonders deutlich und stark war. Auch unsere Befunde sind immerhin geeignet, die Ausscheidungstheorie zu stützen, zeigen aber doch, verglichen mit den Befunden beim Menschen, daß die Verhältnisse bei den verschiedenen Lebewesen wahrscheinlich auch recht verschieden liegen.

#### *Die Eisenpigmentablagerung im Pankreas.*

Nach Einspritzung der Hämoglobinlösungen treten zuerst im Zwischen-gewebe und in den interlobulären Zellhaufen hämoglobinhaltige Zel- len auf, niemals aber erscheint Hämoglobin in den eigentlichen Drü- senzellen. 3 Tage nach der Einspritzung zeigen sich im Zwischen- bindegewebe und in den interlobulären Zellhaufen eisenhaltige Pigment- zellen, in den Pankreasdrüsenzellen aber ist nur ein ganz feinkörniges Pigment vorhanden, und zwar nur in dem dem Lumen zugekehrten Abschnitte. Ebenso läßt sich in den centroacinären Zellen deutlich viel feinkörniges Pigment erkennen. Das würde für die Ansicht von *Bidder* und *Schmidt* sowie *Glävecke* sprechen, daß ein Teil des Eisens durch das Pankreas ausgeschieden wird. *Glävecke* konnte aber in seinen Versuchen mikroskopisch Eisenpigment nicht in Epithelzellen des Pankreas finden, und insofern füllen unsere Versuche eine Lücke aus. Beim Menschen liegen die Verhältnisse so, daß man Eisenpigment an folgenden Stellen findet: 1. in inter- und intraacinarösen Bindegewebs- zellen herdförmig in kleinen oder größeren Haufen oder annähernd gleichmäßig in den einzelnen Zellen verteilt, 2. in den Drüsenepithelien, 3. in den Zellen der Langerhansschen Inseln; dagegen fast nie in den Epithelien der Ausführungsgänge. Bei der Gruppe 1 handelt es sich bei den herdförmigen Ablagerungen sicher um Blutungsreste, wie schon daraus hervorgeht, daß daneben oft noch frische Blutungen gefunden werden. Schwer deutbar sind die Fälle von annähernd gleichmäßiger Siderinablagerung in den Bindegewebsszellen, wie sie nach *Lubarschs* fortgesetzten Untersuchungen recht häufig und fast nur bei Säuglingen gefunden werden. Hier findet man keine frischen Blutungen, wohl aber meist Anzeichen einer intravasculären Blutkörperzerstörung, so daß man wohl daran denken kann, daß es sich hier um eine histiocytäre Speicherung handelt. Bei den Siderinbefunden in den epithelialen Zellen bestehen mannigfache Ähnlichkeiten zwischen den Befunden am Menschen und unseren Versuchstieren. Systematische Untersuchungen

haben uns nämlich gezeigt, daß derartige Befunde keineswegs selten sind und nicht nur bei der allgemeinen Hämochromatose, Pigmentcirrhose und Bronzediabetes, sondern auch bei allen anderen mit Blutzerfall verbundenen Krankheiten (pern. Anämie, Leukämie, chron. Nierenerkrankungen, chron. Tbc., Carcinose usw.) vorkommen. Dabei trifft man fast genau die gleichen Befunde an wie bei unseren Versuchstieren, aber unregelmäßige, man kann beinahe sagen, launenhafte Verteilung der Pigmentablagerung, bald in weit getrennten Gruppen von Acinis, bald in dicht aneinanderliegenden, bald in nur einem einzigen Acinus oder interlobulären Zellhaufen, bald mit danebenliegenden pigmenthaltigen Spindelzellen, bald pigmentfrei. Die Ähnlichkeit mit den Eisenpigmentablagerungen in Magendrüsen und Nierenkanälchen spricht dafür, daß es sich um eine hämatogene Pigmentspeicherung, wenn nicht Ausscheidung handelt. Trennt man mit *v. Möllendorf* scharf zwischen Speicherung und Ausscheidung, so wird man vorsichtigerweise nach unseren Befunden nur von einer Speicherung sprechen dürfen, zumal in unseren Versuchen die Befunde nach 3 und 6 Wochen nicht sehr wesentlich von denen nach 4 und 8 Tagen abweichen.

Von den innersekretorischen Organen, die beim Menschen mitunter in sehr erheblicher Weise in ihren Epithelien Eisenpigment enthalten, wurden nur *Nebennieren* und *Schilddrüse* untersucht.

#### *Ablagerung des Eisenpigments in der Nebenniere.*

Während in den ersten Tagen (36—72 Stunden) nach der Hämoglobineinspritzung nur Hämoglobin in den Zellen gefunden wird, tritt vom 4. Tage an auch Eisenpigment auf. Es findet sich in Kapsel und Glomerulosa, wo deutlich viele eisenpigmenthaltige Zellen sichtbar sind, reichlich, wobei besonders der Basalteil der Epithelien starke Reaktion gibt. In der Zona fasciculata kann man zerstreut eisenpigmenthaltige Zellen nur im Zwischengewebe finden. Im Mark viele siderinhaltige Spindelzellen. Die Eisenpigmentablagerung nimmt nach unseren Untersuchungen innerhalb von 6 Wochen nicht ab. Hier weichen die Befunde etwas von denen beim Menschen ab; zwar ist auch hier der Befund von hämosiderinhaltigen Reticulumzellen nichts Seltenes, aber eine Beschränkung der Eisenpigmentablagerung auf die Epithelzellen der Glomerulosa kommt beim Menschen nicht vor; hier ist vielmehr, wenn bei allgemeiner Hämosiderose oder -chromatose die Nebennieren beteiligt sind, keine Bevorzugung irgendeiner Zone der Rinde festzustellen. In der *Schilddrüse* sind die Befunde gering; hier wurden geringe Pigmentierungen vom 4. Tage ab in den Bindegewebszellen gefunden, eine Beteiligung der Epithelien war nicht nachweisbar, ganz entgegen den Befunden beim Menschen, wo bei allen mit starken Eisenpigmentspeicherungen verbundenen Krankheiten, wenn auch nicht

482 K. Shimura: Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung, häufig, eine starke Ablagerung feinkörnigen Siderins in den Epithelien der Tubuli gefunden werden kann.

Von den übrigen Organen seien noch die Befunde in *Hoden*, *Eierstock*, *Lungen* und *Muskulatur* kurz besprochen.

Im *Eierstock* war in fast allen Fällen mehr oder weniger reichlich Eisenpigment in Bindegewebzellen nachweisbar; doch ist es gerade in diesem Organ zweifelhaft, ob dies mit den Hämoglobineinspritzungen zusammenhängt.

Auch im *Hoden* fand ich vom 4. Tage an, wenn auch nicht regelmäßig, in interstitiellen spindligen Zellen etwas eisenhaltiges Pigment, dagegen weder in Zwischen- noch Epithelzellen. Dies stimmt wieder in der Hauptsache mit den Befunden am Menschen überein, wo auch die perivasculären Bindegewebzellen Lieblingssitz der Hämosiderinablagerungen sind.

Nach den ausgedehnten Erfahrungen *Lubarschs* findet man Eisenpigment hier sehr häufig 1. bei den Ernährungsstörungen des Säuglings-

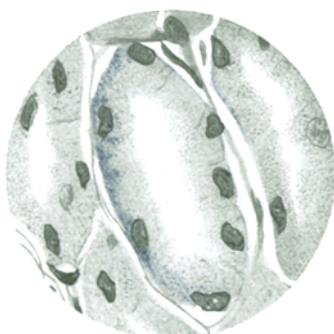
alters, 2. bei Infektionskrankheiten, bes. der Endocarditis lenta, 3. bei Avitamino- sen, chron. Anämie, hämolytischem Ikerus usw.

Von den übrigen Organen seien noch *Herz* und *Lungen* erwähnt, von denen ersteres nie Eisenpigment enthielt, während in Lungen nach einigen Tagen in Alveolarepithelien und Endothelzellen vereinzelt Hämosiderinkörnchen erschienen. Ebenso war auch die Körpermus- kulatur frei von Eisenpigment.

Wenden wir uns nun zu den *Nieren*, die ja als Speicherungs- und Ausscheidungsorgan besondere Berücksichtigung verlangen.

Abb. 8. Eisenpigment in den Epithelien- gewächsen, Harnkanälchen in der ventr. proprie, 5 Tage nach individualgleicher Hämoglobineinspritzung beim Hunde. Turnbullreaktion-Carmine, Vergr. homog. Immersion  $\frac{1}{12}$ . Ok. 1.

Ich gehe an dieser Stelle nicht auf die viel umstrittene Frage ein, welche Abschnitte der Niere an der Ausscheidung beteiligt sind, sondern ich erörtere hier zunächst nur die Frage des Auftretens von eisenhaltigem Pigment. Die 25 Hunde, an denen ich die Versuche anstellte, wurden mit Rücksicht auf die Ausscheidungsfrage nach 10 Minuten,  $\frac{1}{2}$  Stunde, 1 Stunde, 3 Stunden, 24 Stunden, einigen Tagen usw. getötet. Bei ihnen traten die ersten Eisenpigmentablagerungen nach 2 Tagen in intertubulären Bindegewebzellen und Harnkanälchenepithelien auf. Es fand sich am stärksten im Epithel der gewundenen Kanälchen in der Nähe der Kapsel, dagegen spärlich in den Henleschen Schleifen; die Sammelröhren zeigen fast gar keins oder nur ganz spurenweise (s. Fig. 3). Das Eisenpigment beobachtete ich am meisten in den Fällen, wo das Tier 4—19 Tage nach der Injektion getötet wurde. Die Basalmembran färbt sich an der Berührungsstelle mit den inter-



lobulären Capillaren diffus blau, ebenso die Wände der Capillaren selbst, doch sind die Glomeruli selbst frei von Pigment, und die Schleifen enthalten Harnzyylinder.

Die Verteilung des Pigmentes ist so, daß es am stärksten im oberen Abschnitt zu finden ist — in den Zellen selbst liegt es gewöhnlich an der Basis und der Umgebung des Kerns. Und zwar liegen die Pigmentgranula manchmal in zueinander parallelen Streifen, die ihrerseits wieder in der Richtung der von der Basis zum Lumen verlaufenden Hauptachse der Zellen angeordnet sind. Diese parallelstreifige Anordnung der Granula findet sich in vielen Kanälchen mit großer Deutlichkeit, an anderen Stellen dann wieder weniger deutlich, zumal wenn die Pigmentierung unregelmäßig oder weniger kräftig ist. Der mittlere Abschnitt der Tubuli enthält weniger Pigment. In den distalen Abschnitten nimmt die Menge der Pigmentkörper nach und nach ab.

Die Bilder entsprechen also ungefähr dem, was wir bei menschlichen Erkrankungen mit starkem intravasculären Blutzerfall, besonders der perniziösen Anämie, zu sehen bekommen und was allgemein als eine Eisenpigmentausscheidung aufgefaßt wird. Sie weichen nur insofern ab, als beim Menschen in diesen Fällen niemals Pigment in den intertubulären Bindegewebszellen oder Histiocyten angetroffen wird. Dieser Befund tritt auch bei unseren Experimenten stark in den Hintergrund und ist vielleicht dadurch zu erklären, daß bei der besonders starken Zufuhr von pigmentbildenden Stoffen die Zellen des Stützgewebes zunächst mit in Anspruch genommen werden; weniger dürfte wohl in Betracht kommen, daß es sich um eine Aufsaugung von etwa bereits ausgeschiedenem Eisenpigment handelt. Aber es scheint überhaupt zweifelhaft, ob es sich bei unseren und auch denen der menschlichen Pathologie um eine Ausscheidung handelt. In unseren Fällen besteht eine ganz feine Ansammlung von Eisenkörnern, ziemlich gleichmäßig durch die ganzen Zellen mit einer diffusen Reaktion der Membrana propria, keine Bevorzugung der Bürstensaumgegend, worauf Stieglitz so großen Wert legt; eine Ausscheidung in die Kanälchenepithelien selbst habe ich in keinem Falle gesehen, auch nicht in den Fällen, wo noch nach Wochen das Pigment im Epithel gefunden wurde. v. Möllendorf (Erg. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. 24, 279) hat neuerdings wieder betont, daß die Begriffe „Ausscheidung“, „Speicherung“ und pathologische granuläre Niederschlagsbildung scharf voneinander zu trennen sind, daß die Speicherung zwar eine Phase in der Ausscheidung durch eine normale Zelle und von ihr abhängig, nicht aber mit ihr gleichbedeutend ist. Ob es sich bei unseren Versuchen um eine Ausscheidung, Speicherung oder um eine mit Niederschlagsbildung verbundene Zellschädigung handelt, ist freilich schwer zu entscheiden. Mit den Speicherungs- und Ausscheidungsbildern besteht Übereinstimmung vor allem

in der Lokalisation — auch hier sind es nur die Hauptstücke, die Sitz der Ablagerung sind; ein Vergleich der Eisenkonzentration im Harn mit den histologischen Bildern fehlt aber. Gegen die Annahme einer Ausscheidung würde sprechen, daß man nirgends Eisengranula an den Zellsäumen oder gar in der Lichtung der Kanälchen zu sehen bekommt und auch die lange Zeit, durch die man in der Hauptsache gleichartige Bilder findet. Das würde mehr für eine Niederschlagsbildung in einer geschädigten Zelle sprechen. Doch scheint mir eine so scharfe Trennung zwischen physiologischer Speicherung und pathologischer Niederschlagsbildung, wie *v. Möllendorf* sie macht, schwer durchführbar. Auch in der menschlichen Pathologie bestehen hier Übergänge; überhaupt sind hier die Bilder viel mannigfaltiger als in unseren Versuchen und daher noch schwerer deutbar. Man kann hier folgende Fälle unterscheiden: 1. diffuse Eisenpigmentdurchtränkung der Hauptstückepithelien, 2. körnige Eisenpigmentierung von Hauptstückepithelien in ganzen Kanälchengruppen, 3. körnige Pigmentablagerung in Epithelien gerader Kanälchen und im Lumen neben roten Blutkörperchen, 4. körnige und diffuse Pigmentablagerung in Glomeruluscapillarzellen (selten) und noch seltener in Glomerulus- und Kapselepithelien, 5. herdförmige Pigmentablagerung im bindegewebigen Stroma der Rinde bei Entzündungen, 6. herdförmige mitunter sehr grobklumpige Pigmentablagerungen in Haufen spindlinger und runder Zellen des Markbindegewebes meist neben stark gefüllten und erweiterten Capillaren und Venen.

Von diesen verschiedenen Fällen sind am einfachsten und sichersten deutbar die unter 5 und 6. Hier handelt es sich zweifellos um örtliche Blutungsreste; namentlich bei den mitunter sehr reichlichen und großen Hämosiderinherden im Markbindegewebe geht dies schon aus den örtlichen Beziehungen zu den erweiterten Blutgefäßen hervor. Auch die Fälle 1 und 2 bereiten der Deutung keine größeren Schwierigkeiten; hier kommt wohl nur eine Speicherung bzw. Ausscheidung in Betracht. Die Übereinstimmung mit den Befunden *Aschoffs* und *Suzukis* sowie *v. Möllendorfs* nach Farbstoffeinspritzungen und der Umstand, daß diese Bilder nur bei mit mehr oder weniger starkem Blutzerfall verbundenen Krankheiten gefunden werden, sprechen dafür. Schwieriger sind die unter 3 und 4 angeführten Bilder zu deuten, die sich weit am häufigsten bei der rezidivierenden hämorrhagischen Glomerulonephritis finden. Hier müssen 2 Möglichkeiten in Betracht gezogen werden: Ausscheidung und Aufsaugung. Auf diese Frage, die ich noch zum Gegenstand besonderer Versuchsreihen gemacht habe, soll erst weiter unten eingegangen werden.

Fasse ich die Ergebnisse meiner Versuche zusammen, so möchte ich als die wichtigsten folgende hervorheben:

1. Nach Einspritzung von art- und individualeigenem gelösten Hämoglobin kommt es zur Ablagerung von Eisenpigment in dem reticulo-endothelialen Apparat und den Epithelien verschiedener Organe ungefähr in derselben Weise, wie es bei mit Blutzerfall verbundenen Krankheiten der Menschen beobachtet wird.

2. Das im Vergleich zu den Erfahrungen über die Pigmentbildung bei Blutungen raschere Eintreten der Pigmentablagerungen wird dadurch erklärt, daß bei unserer Versuchsanordnung das Baumaterial für das Pigment schon in fertigem, gelöstem Zustand eingeführt wird.

#### *Über die Hämoglobinablagerung und -ausscheidung.*

Während, wie im vorstehenden ausgeführt, die Deutung der Eisenpigmentbefunde in den verschiedensten Organen nach der Hämoglobin-einspritzung Schwierigkeiten macht, liegen die Verhältnisse hinsichtlich der Hämoglobinablagerungen und -ausscheidung viel einfacher, weil unsere Versuche hier in der Hauptsache völlig eindeutige Befunde ergeben haben. Hier ließ sich zunächst nachweisen, daß nur in den ersten 24 bis höchstens 48 Stunden eine Zunahme des Hämoglobin gehalts im Blute der Hunde nachweisbar war, dann aber der Hämoglobin gehalt deutlich bis durchschnittlich zum 6. Tage sank, um dann zur Norm zurückzukehren, was mitunter allerdings erst später und unvollkommener geschah. Dementsprechend waren auch spätestens am 4. Tage die Hämoglobinablagerungen aus allen Organen verschwunden. Auch darüber kann ein Zweifel nicht bestehen, daß diese Ausscheidung schon sehr früh (etwa 10 Min. nach der Einspritzung Hämoglobinurie!) beginnt und in der Hauptsache durch Nieren und Leber erfolgt. Das geht aus den histologischen Befunden der in den verschiedensten Zeitabschnitten nach der Einspritzung (5, 10, 30 Min., 1, 3 Stunden, 2 Tage bis 5 Wochen) getöteten Hunde deutlich hervor, vor allem auch, daß Magen und Darm an der Ausscheidung sich nicht beteiligten. Die Befunde in der Niere waren in kurzem folgende:

In dem Epithel der gewundenen Kanälchen ließ sich reichlich Hämoglobin nachweisen, niemals aber in der Glomeruluskapsel, nur in 1 Falle wurde spurenweise im Kapselraum ein hämoglobinähnliches Gerinnsel gefunden. Gleichzeitig wurde in den gewundenen Kanälchen in allen Fällen gleichmäßig in ungeheurer Menge in den Epithelzellen Hämoglobin nachgewiesen. In den in den Henleschen Schleifen gelegenen Epithelzellen viel weniger als in der Umgebung der Glomeruli. Nahe der Nierenkapsel beobachtete ich am stärksten Hämoglobin, nach der Peripherie zu nahm es immer mehr ab.

Im Kanälchenlumen sah man zerstreute Hämoglobinzyylinder, besonders im Schleifenabschnitte viele Zylinder: hyalin, granuliert und gemischt mit hämoglobinhaltigen Epithelzellen. Das mikroskopische

Bild zeigt in den Harnkanälchen Epithelzellen, die Hämoglobin in gewaltiger Menge aufgenommen haben.

In der *Leber* finden wir schon nach 36 Stunden reichlich feinkörniges Hämoglobin vorwiegend in Randteilen der Läppchen, jedenfalls am Rande stärker als in der Mitte, in den Leberzellen, reichlich und grobkümpig in den Kupfferschen Sternzellen, dann auch in den interlobulären Gallengängen im Lumen und im Ductus choledochus; ferner auch in Leukocyten und Wanderzellen der Glissonschen Kapsel. Bemerkenswert ist, daß von epithelialen (drüsigen) Organen nur noch in der *Nebenniere* in den Parenchymzellen Hämoglobin gefunden wird, während es in allen übrigen Organen, besonders stark in Milz und Knochenmark und Lymphknoten nur im retikulären Stützapparat, in den sog. „Uferzellen“ gefunden wird. Auch hinsichtlich der Frage, wo die Ausscheidung des Hämoglobins besonders in der Niere erfolgt, scheinen mir unsere Befunde recht klar zu sein. Ich will hier nicht näher auf die reiche, diesen Gegenstand behandelnde Literatur eingehen, sondern nur erwähnen, daß eine Reihe der Untersucher die Ausscheidung ausschließlich in die gewundenen Harnkanälchen verlegt (*Bowman, Heidenhain, Gurwitsch, Böhm und Masum, Grützner, Miller, Sieglitz*), andere eine Filtration durch die Glomeruli annehmen (*Adam, Aschoff, Affanassiew, Ribbert, Forsbach*) und einige (wie *Marchand, Stübel, Fukuda und Oliver*) beide an der Ausscheidung beteiligt sein lassen. Nach meinen Versuchen kann eine Beteiligung der Glomeruli kaum in Frage kommen — denn in keinem Zeitraum fand ich — obgleich ich in denselben und längeren Zwischenräumen untersuchte, wie *Ribbert* Hämoglobin in Glomerulusräumen; nur in 1 Falle wurde im Kapselraum ein kleines hämoglobinartiges Gerinnsel gefunden. Danach würde man eine irgendwie wesentliche Beteiligung der Glomeruli ausschließen können, und damit stimmen ja im wesentlichen die Befunde beim Menschen überein, wo besonders bei Hämoglobinurie, Hämosiderin- und Gallenfarbstoffablagerungen eine Beteiligung der Glomeruli nicht nachweisbar ist und ähnliches sogar auch für die Kalkausscheidung (wenn auch sicher mit Unrecht) behauptet wird. Nach den überaus ausgedehnten und zahlreichen Untersuchungen von Geheimrat *Lubarsch* über das Vorkommen von Eisenpigment in der Niere besteht kein Zweifel, daß die Glomeruli einschließlich der Kapsel die Orte sind, wo es bei weitem am seltensten — im Vergleich zu Harnkanälchenepithel und Stützzellen — geradezu verschwindend selten gefunden wird und die Fälle, in denen es in den Capillarendothelien der Glomeruli vorkommt, sind solche mit intravasculärem Blutzerfall, wo es sich um eine Ablagerung in den Uferzellen, nicht aber eine Ausscheidung handelt. Unsere Ergebnisse stehen somit im Gegensatz zu denen *Ribberts* und vor allem auch *Stübels* und *Olivers*, die nach ihren sehr bemerkens-

werten Versuchen wenigstens für den Harnstoff eine Absonderung in den Zellen der Hauptstücke und Glomeruli annehmen, während *v. Möllendorf* sogar darin eine Bestätigung für seine Ansicht sieht, daß der Glomerulus der Hauptabsorptionsort ist. Die Abweichung meiner Befunde von denen *Ribberts* kann vielleicht durch 2 Umstände erklärt werden: 1. dadurch, daß er Kaninchen und ich Hunde benutzte, 2. dadurch, daß *Ribbert* zwar art-, aber nicht individualeigenes Hämoglobin benutzte wie ich, also wohl eine Homoio-, aber keine Auto-injektion vornahm. Es ist auch möglich, daß für den Ausfall der Versuche die Menge der eingeführten Stoffe von Bedeutung ist, da zweifellos völlig physiologische Verhältnisse bei diesen Versuchen niemals gesetzt werden und daher jeder Rückschluß auf physiologische Verhältnisse, wie auch *v. Möllendorf* ausführt, nur mit größter Vorsicht zu ziehen ist.

Jedenfalls lassen sich meine Versuchsergebnisse dahin zusammenfassen:

1. Bei Einspritzung von art- und individualgleichem Hämoglobin (Homoio- und Autoinjektion) erfolgt die Ausscheidung fast unmittelbar und so vollständig, daß schon nach 48 Stunden der Hämoglobin gehalt des Blutes wieder normal oder unternormal ist und auch die Hämoglobinablagerungen aus fast allen Organen verschwunden sind.

2. An der Ausscheidung des Hämoglobins beteiligen sich nur Niere, Leber, Gallengänge und Nebenniere, während Magen und Darm unbeteiligt bleiben.

3. In allen übrigen Organen findet eine mehr oder weniger starke Speicherung in den Uferzellen (besonders Milz und Knochenmark) statt.

4. Aus diesem gespeicherten Hämoglobin erfolgt die Umbildung zu Hämosiderin.

5. In der Niere scheint die Ausscheidung des Hämoglobins ganz überwiegend durch die Epithelien der Hauptstücke zu erfolgen.

Zur Frage der Rückresorption und Hämosiderinbildung in den Harnkanälchenepithelien aus in die Kanälichen gelangtem Blut.

Die folgenden Untersuchungen nehmen ihren Ausgangspunkt nicht von den bekannten Streitfragen der experimentellen Nierenphysiologie über die Rückresorption, sondern von bestimmten, mit großer Regelmäßigkeit gemachten Beobachtungen *Lubarschs* an der menschlichen Niere. Bei den hämorrhagischen Nierenentzündungen aller Art fand er ungemein häufig in den Epithelien der Henleschen Schleifen körniges Eisenpigment, fast ausschließlich in solchen Röhrchen, die auch noch rote Blutkörperchen und siderinhaltige Rundzellen enthielten. Bei den sonstigen ausgedehnten Untersuchungen über das Vorkommen von Eisenpigment wurden dann keineswegs selten — in Fällen, in denen

die Nieren grob-anatomisch und mikroskopisch noch keine wesentlichen Veränderungen zeigten — bald nur ganz vereinzelt, bald auch reichlicher gerade Kanälchen gefunden, deren Epithelien mit Siderinkörnern angefüllt waren und deren Lumina mitunter auch noch rote Blutkörper oder siderinhaltige Rundzellen oder beides enthielten. Wie sind diese Befunde zu erklären? In den Fällen chronischer rezidivierender hämorrhagischer Glomerulonephritis namentlich bei der Endocarditis lenta könnte wohl die Möglichkeit einer Siderinausscheidung in Betracht gezogen werden, weil diese Erkrankung ja häufig besonders gegen das Ende des Lebens mit erheblicher Oligocytämie verbunden ist; aber selbst für solche Fälle könnte noch der berechtigte Einwand erhoben werden, daß weder bei den Tierversuchen über die Ausscheidungsvorgänge in der Niere, noch bei den Hämosiderinablagerungen in der Niere bei perniziöser Anämie eine wesentliche Beteiligung der abführenden Kanälchen nachweisbar ist. Im übrigen fanden sich aber eine große Anzahl von Fällen, in denen nach dem gesamten Blutbefund eine Ausscheidung an sich schon als sehr unwahrscheinlich betrachtet werden mußte. Schon deswegen und mehr noch nach der Besonderheit der Befunde mußte daran gedacht werden, ob es sich nicht um einen Aufsaugungsvorgang handle. Dabei kamen folgende Möglichkeiten in Betracht: 1. es konnten rote Blutkörperchen aufgenommen („phagocytiert“) und aus ihnen das Pigment gebildet werden, 2. es konnte das Pigment im Lumen der Kanälchen aus Wanderzellen gebildet und dann, gelöst und frei geworden, von den Epithelien aufgenommen werden, 3. es konnte das aus roten Blutkörperchen frei gewordene Hämoglobin aufgesaugt und aus ihm von den Epithelien das Hämosiderin gebildet worden sein. Eine Entscheidung lediglich durch morphologische Untersuchungen ist natürlich nicht möglich, man kann wohl sagen, daß die erste Möglichkeit wenig Wahrscheinlichkeit für sich hat und daß vor allem niemals rote Blutzellen in den Epithelien gefunden wurden, und für die dritte Möglichkeit könnte man anführen, daß mitunter im Lumen entlaugte rote Blutzellen und häufig hämosiderinhaltige Rundzellen (Wanderzellen? abgestoßene Epithelien?) gefunden wurden. Aber die Frage, ob denn überhaupt eine Aufsaugung derartigen Materials erfolge und daraus Eisenpigment bereitet werden könne, könnte nur durch den Tierversuch entschieden werden. Daher wurde zunächst folgende Versuchsreihe angestellt:

Ungefähr 20 jungen Kaninchen wurden die Harnleiter ca. 2–3 cm distal vom Nierenbecken unterbunden und, wie schon oben geschildert, die Hämoglobinlösung in das Nierenbecken eingespritzt und wieder unterbunden. Die so vorbehandelten Kaninchen wurden in Zwischenräumen von 10, 30 Sek., 1 Min. bis 4 Wochen stufenweise getötet. Die Niere wurde teils durch absoluten Alkohol, teils durch Kochen

fixiert. In den Präparaten konnte man in allen Fällen in dem Lumen der Harnkanälchen Hämoglobin nachweisen, trotzdem fand ich weder Hämoglobin noch Hämosiderin in den Harnkanälchenepithelien oder den Glomerulis. Nur in einigen Fällen fand ich in den Epithelien von Sammelröhren mehr oder weniger Hämoglobin, aber auch in diesen Fällen war nirgends Eisenpigment nachzuweisen. Es ist dabei sehr bemerkenswert, daß noch nach 4 Wochen das Hämoglobin trotz der langen Dauer unverändert in den Harnkanälchen nachweisbar ist. Dies hängt zweifellos damit zusammen, daß durch die Harnleiterunterbindung eine Hydronephrose sich ausbildete und dadurch die Ausscheidung des aufgenommenen Hämoglobins gestört wurde. Deswegen wurde in einer anderen Versuchsreihe Hämoglobin nach der oben erwähnten Art ins Nierenbecken eingespritzt und dann 1 oder 2 Stunden danach die Harnleiterunterbindung wieder gelöst, um das Zustandekommen einer Hydronephrose zu vermeiden. Aber auch bei dieser Versuchsanordnung habe ich niemals in den gewundenen oder geraden Harnkanälchenepithelien oder den Glomerulis Hämoglobin feststellen können. Es wurde ferner auch untersucht, ob etwa ein anderes Ergebnis erfolge, wenn man Blutflüssigkeit selbst oder ein Eisensalz (wir benutzten Eisentropolösung) anwendet; aber das Ergebnis war kein anderes. Ich spritzte dann weiter noch Hämoglobinlösung direkt in die Niere ein, nachdem der Harnleiter vorher unterbunden war; aber auch hier war keine Rückresorption festzustellen. Diese Ergebnisse weichen nicht sehr stark ab von dem, was auch von früheren Autoren beobachtet wurde.

*Ribbert* stellte Resorptionsversuche in der Weise an, daß er das Nierenbecken mit einer Lösung von Ferrocyanikalium füllte und hierauf den Ureter abband. Wenn er dann die Niere mit Eisenchloridlösung durchspülte, so fand er stets die Harnkanälchen leer. In dem Bindegewebe des Marks traten „schmale, verzweigte und anastomosierte Gänge hervor, die auf Querschnitten als rundliche Figuren wiedergefunden wurden. Außerdem waren sehr viele Harnkanälchen — und zwar vorwiegend die Henleschen Schleifen — umscheidet von einem schmalen blauen Saum, der sich gegen das Bindegewebe mehr diffus verlor“.

Aus diesem Befund schließt *Ribbert*, daß das Salz aus den Harnkanälchen resorbiert wurde und nun in den umgebenden Lymphspalten sich befindet. *Adolf Basler* wiederholte mit Ferrocyanatrium *Ribberts* Versuch und kam zu gleichem Ergebnis.

*Basler* spritzte dann auch Indigo vom Harnleiter aus, ohne ihn zu unterbinden, sondern ließ 1 Stunde lang die Lösung bei einem Drucke von 4 ccm Hg auf das Nierenbecken einwirken. Als wichtige Ergebnisse der Untersuchung teilte er mit, daß „dabei gezeigt werden konnte, daß innerhalb 1 Stunde keine Resorption stattgefunden hatte, obgleich

das Indigo sicher in der Niere bis zu den gleichen Elementen vordrungen ist wie die anderen Substanzen, von denen später noch eingehender die Rede sein soll. Wäre Indigo von der Niere aus resorbiert worden, dann müßte man auch Farbstoff in den Epithelzellen finden, wodurch ein Bild zustande käme, ähnlich dem, wie es für die Ausscheidung von Indigo ja allgemein bekannt ist. Andererseits wurden die aufgenommenen Farbstoffe durch die andere Niere wieder ausgeschieden; also auch diese mußte blau gefärbt sein. Dies ist aber beides nicht der Fall“.

Aus diesen Tatsachen schloß *A. Basler*, daß die bei der Excretion von Indigo auftretende Färbung der Tubuli contorti nicht bedingt ist durch Wiederaufsaugung von Indigo, wie *v. Sabieranski* es anzunehmen scheint.

Trotzdem Ferrocyanikali, obgleich es ein körperfremdes Salz ist, wie Kochsalz von den Nierenkanälchen resorbiert wird, wird andere künstlich einverleibte Substanz (Indigo usw.) doch nicht resorbiert. Trotzdem ich auf die erwähnte Weise bei über 30 Kaninchen Hämoglobin, Blutkörperchen und Eisentropon einspritzte, habe ich niemals in den gewundenen Kanälchenepithelzellen die Substanzen finden können. Man wird freilich daraus noch nicht den Schluß ziehen dürfen, daß es sich bei den erwähnten Beobachtungen aus der menschlichen Pathologie nur um einen Ausscheidungsvorgang handeln muß, sondern daß es nur noch nicht gelungen ist, die geeigneten Versuchsbedingungen zu finden. Meine Versuche sind nach manchen Richtungen hin unvollkommen gewesen und sollten in verbesselter Anordnung weitergeführt werden. Jedoch wurde ich durch das große Erdbebenunglück in meinem Vaterland zu vorzeitiger Rückkehr gezwungen, so daß ich erst später die Frage durch neue und bessere Versuche zu klären versuchen werde.

#### IV. Allgemeine Zusammenfassung.

Stelle ich nun noch einmal kurz meine Ergebnisse zusammen, so geht aus ihnen folgendes hervor: Wenn man auf einmal eine ziemlich große Menge Hämoglobin bei Hund oder Kaninchen intravenös einspritzt, dann wird dieses Hämoglobin durch die Niere und Leber unverändert ausgeschieden (Hämoglobinurie und Hämoglobinocholie). Dies geschieht normalerweise durch das Epithel der gewundenen Kanälchen und nur zum kleinen Teil durch die Henleschen Schleifen. Es nehmen also die Glomeruli an der Ausscheidung keinerlei Anteil. Eine Rückresorption von Hämoglobin oder Erythrocyten durch das Epithel der gewundenen Kanälchen und Glomeruli findet nicht oder nur in sehr geringem Maße und nur ausnahmsweise statt. Auch die Leber nimmt viel Hämoglobin auf, zum Teil in den Leberzellen, die daraus Gallenfarbstoff bilden und als Galle ausscheiden, zum Teil in den Kupfferschen

Sternzellen und Leukocyten, wo es in Hämosiderin umgewandelt wird. Bei zu großer Hämoglobinzufluhr indes vermag das Organ diese Mengen nicht mehr zu verarbeiten, und die Folge davon ist, daß Hämoglobin wird von den Leberzellen unverändert ausgeschieden (Hämoglobino-cholie).

Der übrige Teil des Hämoglobins wird durch Milz, Knochenmark, Lymphknoten und verschiedene andere Organe aufgefangen und an Ort und Stelle in Eisenpigment zerlegt. Die so in den verschiedenen Organen abgelagerten Eisenpigmente dienen teilweise den blutbildenden Organen wieder zur Neubildung von Erythrocyten, zum Teil gelangen aber diese Eisenpigmente wieder in die Blut- oder Lymphbahnen, die sie endlich aufnehmen und dann an die verschiedenen Organe abgeben.

Unter diesen Eisenverbindungen scheidet die Niere das Hämosiderin durch die Epithelien der Harnkanälchen aus; die Glomeruli haben zu dieser Ausscheidung keine Beziehung. Die Leber nimmt es in den Leberzellen als Körnchen auf und scheidet es wahrscheinlich auch mit der Galle aus.

Die Schleimhaut von Magen und Darm nimmt das Hämosiderin in ihren Epithelien auf und gibt es in den Kot ab. Vom Pankreas wird es auch zum Teil abgefangen, um dann wieder von den Zellen mit dem Sekret ausgeschieden zu werden.

Die Nebenniere versieht sich ziemlich reichlich mit Eisenpigment, dessen weiteres Schicksal noch ungeklärt ist.

Außerdem ist im Interstitium der Schilddrüse, Hoden, Ovarien und Lunge nur wenig Eisenpigment vorhanden. Die Hämoglobin- und Hämosiderinablagerung ist im allgemeinen in den Mesenchymalzellen der verschiedenen Organe lokalisiert, während es die Epithelien nur vorübergehend behalten. *Chevallier* spricht direkt von Siderocyten und versteht darunter die Pulpazellen der Milz, die Kupfferschen Sternzellen der Leber sowie die adventitiellen Zellen oder interstitiellen Zellen des Bindegewebes.

Die Fähigkeit der Hämosiderinbildung ist also, wie das besonders *Lubarsch* betont hat, durchaus nicht auf den reticulo-endothelialen Apparat von *Aschoff-Landau* beschränkt. Daß das von den Zellen aufgenommene Hämoglobin zum Teil in eisenhaltiges Pigment umgewandelt wird, ist durch meine Versuche erneut bestätigt, während für eine Bildung ohne Mitwirkung von Zellen keine Anhaltspunkte gewonnen werden konnten.

Zum Schluß sage ich Herrn Geheimrat Prof. Dr. *Lubarsch* für die vielfach mir gegebenen Anregungen und die große und stetige Aufmerksamkeit, die er meinen Arbeiten schenkte, meinen Dank. Zu besonderem Dank bin ich ihm dadurch verpflichtet, daß er die Vergleiche meiner experimentellen Befunde mit denen beim Menschen,

492 K. Shimura: Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung,  
über die er eine so besonders große Erfahrung besitzt, selbst verfaßte  
und mir in meine Arbeit einzuflechten gestattete.

### Literaturverzeichnis.

- <sup>1)</sup> Adam, Journ. of physiol. **6**. — <sup>2)</sup> Arnold, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **140**. — <sup>3)</sup> Arnold, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **161**. — <sup>4)</sup> Aschoff-Suzuki, Zur Morphologie der Nierensekretion, 1912. — <sup>5)</sup> Bauer, Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konst. **5**. 1919. — <sup>6)</sup> Bauer, Julius und Ernst Spiegel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **129**. — <sup>7)</sup> Basler, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **112**. — <sup>8)</sup> Bethe, Wien. med. Wochenschr. 1916. — <sup>9)</sup> Biberfeld, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **105**. — <sup>10)</sup> Biondi, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **18**. — <sup>11)</sup> Braun, Journ. of exp. med. **12**. — <sup>12)</sup> Brahn und Schmidtmann, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **227**. — <sup>13)</sup> Bridges, Adams, Hämoglobinausscheidung in der Niere. Bern 1880. — <sup>14)</sup> Busch, Arbeit des pharmakol. Instituts zu Dorpat **7**. — <sup>15)</sup> Bowman, W., Philosophical transaction **1**. — <sup>16)</sup> Chevallier, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **217**. — <sup>17)</sup> Cloetta, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **34**. — <sup>18)</sup> Cushny, The secretion of the urine 1917. — <sup>19)</sup> Cushny, Journ. of physiol. 1902. — <sup>20)</sup> Chuma, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1923. — <sup>21)</sup> Dubois, M., Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **236**. — <sup>22)</sup> Dürck, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **130**. — <sup>23)</sup> Ernst, Handb. d. Pathol. (Marchand) 1915. — <sup>24)</sup> Filippi, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **16**. — <sup>25)</sup> Fischer und Reindel, Münch. med. Wochenschr. 1922. — <sup>26)</sup> Fukuda und Oliver, Journ. of exp. med. **37**. — <sup>27)</sup> Gambaroff, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **188**. — <sup>28)</sup> Glanzmann, Jahrb. f. Kinderheilk. **84**. 1916. — <sup>29)</sup> Goldmann, Die äußere und innere Sekretion des Organismus im Lichte der vitalen Färbung. Tübingen 1909. — <sup>30)</sup> Gross, W., Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **51**. — <sup>31)</sup> Gurwitsch, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **91**. — <sup>32)</sup> Gaule, Dtsch. med. Wochenschr. 1896. — <sup>33)</sup> Glävecke, Über die Ausscheidung und Verteilung des Eisens im tierischen Organismus nach Injektion von Eisensalzen. Inaug.-Diss., Kiel 1883. — <sup>34)</sup> Grützner, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **24**. — <sup>35)</sup> Hamburger, Zeitschr. f. physiol. Chemie **3**. — <sup>36)</sup> Hall, Arch. f. Physiol. 1896. — <sup>37)</sup> Heidenhein, Arch. f. mikroskop. Anat. **10**. — <sup>38)</sup> Heidenhein, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **9**. — <sup>39)</sup> Herzfeld, Anat. Hefte **54**. — <sup>40)</sup> Hippel, Arch. f. Ophthal. **40**. — <sup>41)</sup> Hintze, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **139**. — <sup>42)</sup> Hofmann, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **151**. — <sup>43)</sup> Hueck, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **54**. — <sup>44)</sup> Höber, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **108**. — <sup>45)</sup> Ishido, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **210**. — <sup>46)</sup> Jacoby, Über die Eisenausscheidung aus dem Tierkörper nach subcutaner und intravenöser Injektion. Inaug.-Diss., Straßburg 1887. — <sup>47)</sup> Kuczynski, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **65**. — <sup>48)</sup> Kumberg, Arbeit d. pharm. Instituts z. Dorpat **7**. — <sup>49)</sup> Kunkel, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **50**. — <sup>50)</sup> Leschke, Zeitschr. f. klin. Med. **81**. — <sup>51)</sup> Leschke, 31. Kongr. f. inn. Med. 1914. — <sup>52)</sup> Lepehne, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **64** u. **65**. — <sup>53)</sup> Lepehne, Dtsch. med. Wochenschr. 1922. — <sup>54)</sup> Lepehne, Med. Klinik 1918. — <sup>55)</sup> Lindemann, Zeitschr. f. Biol. **42**. — <sup>56)</sup> Lipski, Arbeit d. pharm. Instituts zu Dorpat. **9**. — <sup>57)</sup> Laspeyres, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **43**. — <sup>58)</sup> Lubarsch, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **89**. — <sup>59)</sup> Lubarsch, Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung 1911. — <sup>60)</sup> Lubarsch, Berl. klin. Wochenschr. 1921. — <sup>61)</sup> Müller, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. of exp. med. **11** u. **35**. — <sup>62)</sup> Müller, Zentrabl. f. Pathol. **22**. — <sup>63)</sup> Master, Rous und Larimore, Journ. — <sup>64)</sup> Mac Callum, Journ. of phys. 1894. — <sup>65)</sup> Moellendorff, Anat. Heft **54**. — <sup>66)</sup> Moellendorff, Arch. f. mikroskop. Anat. **90**. — <sup>67)</sup> Moellendorff, Ergebn. d. Physiol. **18**. — <sup>68)</sup> Naunyn und Minkowski, Arch. f. exp. Pathol. u.

- Pharmakol. **19** u. **21**. — <sup>69)</sup> Neumann, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **177**. — <sup>70)</sup> Noll, Wintersteins Handb. d. vergl. Physiol. **2**. — <sup>71)</sup> Nussbaum, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **17**. — <sup>72)</sup> Oliver, Journ. of exp. med. **33**. — <sup>73)</sup> Peter, Die Nierenkanälchen des Menschen. Jena 1909. — <sup>74)</sup> Pohle, Dtsch. med. Wochenschr. **1921**. — <sup>75)</sup> Pfaunder, Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**. — <sup>76)</sup> Preisswerk, Über allgemeine Hämochromatose. Inaug.-Diss. Basel 1905. — <sup>77)</sup> Quincke, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1868. — <sup>78)</sup> Quincke, Dtsch. Zeitschr. f. klin. Med. **25** u. **27**. — <sup>79)</sup> Ribbert, H., Zentralbl. f. Pathol. **24**. 1913. — <sup>80)</sup> Ribbert, R., Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **93**. 1883. — <sup>81)</sup> Rohde, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **182**. — <sup>82)</sup> Rössle, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **41**. — <sup>83)</sup> Schlecht, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **40** u. **41**. — <sup>84)</sup> Schmidt, Zeitschr. f. Strahlentherapie 1921. — <sup>85)</sup> Schulemann, Biol. Zeitschr. **80**. — <sup>86)</sup> Schmidt, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **115**. — <sup>87)</sup> Schilling, Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **196**. — <sup>88)</sup> Schurig, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **41**. — <sup>89)</sup> Schuppscser, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**. — <sup>90)</sup> Steckelmacher, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **21**. — <sup>91)</sup> Steckelmacher, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **66**. — <sup>92)</sup> Stieglitz, Americ. journ. of anat. **29**. — <sup>93)</sup> Stübel, Anat. Anz. **54**. — <sup>94)</sup> Suzuki, Zur Morphologie der Nierensekretion unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Jena, Verlag Fischer 1912. — <sup>95)</sup> Stockman, Beitr. med. Journ. 1896. — <sup>96)</sup> Sträter, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **218**. — <sup>97)</sup> Stühlen, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **54**. — <sup>98)</sup> Tedeschi, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **217**. — <sup>99)</sup> Ulrich, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **9**. — <sup>100)</sup> Weltmann, Wien. klin. Wochenschr. 1914. — <sup>101)</sup> Wittich, Arch. f. mikroskop. Anat. **11**. — <sup>102)</sup> Wicklein, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **124**. — <sup>103)</sup> Young, Journ. of anat. u. physiol. **151**. — <sup>104)</sup> Zaleski, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **104**. — <sup>105)</sup> Zadek, Zeitschr. f. klin. Med. **95**.