

Beitrag zur Kenntnis der Verteilung kolloider Metalle im Säugetierorganismus.

Von

I. Voigt, Göttingen.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. Mai 1925.)

Seit etwa 15 Jahren mit dem Studium der Metallhydrosole beschäftigt, wandte ich bereits 1912 mein besonderes Interesse der Verteilung intravenös eingespritzter kolloider Metalle zu. Ich habe s. Z. in der Biochem. Zeitschr. von 1914 bis 1924 berichtet über meine Beobachtungen über das Schicksal des kolloiden Silbers und des kolloiden Jodsilbers im Säugetierorganismus sowie über die besonderen Ablagerungen verschiedener kolloider Metalle in den Nieren. Es lockte nun ein weiteres Problem, nämlich der Vergleich der Verteilung oder, wie neuerdings vielfach als Bezeichnung gewählt wird, der Vitalspeicherung bei Verwendung verschiedener Metallhydrosole. Für meine Untersuchungen dürfte allerdings der Ausdruck „Verteilung im Organismus“ zutreffender sein; die zur mikroskopischen Untersuchung dem frisch getöteten Versuchstiere entnommenen Organstücke sind nämlich bei meinem Material durchweg in Formalinlösung fixiert worden. Es ist infolgedessen an Stellen, wo das kolloide Metall in Lösung gegangen war, dieses reduziert worden. Dadurch gelang es, gewisse Anhaltspunkte für die Kenntnis des Schicksals der verschiedenen kolloiden Metalle im Säugetierorganismus zu erhalten; wir haben aber auf diese Weise das Metall auch in Form von Niederschlägen auf seinem Wege durch den Organismus an Stellen fixiert, wo von einer Vitalspeicherung nicht die Rede sein kann. Um nun unsere Präparate auch in Hinsicht auf die Frage der Vitalspeicherung verwerten zu können, wird es sich empfehlen, die beobachteten Niederschläge zu unterscheiden in 1. solche, die bestimmt auch ohne die reduzierende Wirkung des Formalins vorhanden gewesen sind und 2. solche, die mit Sicherheit dem Reduktionsvorgang ihr Dasein verdanken; zwischen beiden würden dann noch 3. die als „fraglich“ zu bezeichnenden einzureihen sein. Zu 1. sind zu rechnen die Ablagerungen, welche von Metallen stammen, die nach-

Literatur: Biochem. Zeitschr. **62**, **63**, **68**, **73**, **89**, **96**, **120**; ferner Möllendorf, in d. Ergebn. d. Physiol. **18**. 1920.

weislich im Körper gar nicht oder nur sehr schwer löslich sind (Gold, AgJ.), ferner auch solche, die nach der ganzen Art ihrer Ablagerung in gewissen Zellen als dort gespeichert angesehen werden müssen (Kupfersche Sternzellen, Makrophagen u. ä.). Zu 2. sind alle Ablagerungen zu rechnen, bei denen man erkennen kann, daß gelöstes Metall durch Diffusion (z. B. aus den Gefäßen) in das umgebende Gewebe gelangt ist und hier durch das Formalin reduziert wurde, wie es besonders schön an einzelnen Nierenpräparaten zu erkennen ist. Besondere Schwierigkeiten bereitet schließlich noch die Beurteilung von Niederschlägen an Stellen, wo normalerweise Ablagerungen zu finden sind, wie etwa in der Milz, den Lymphknoten und schließlich auch — Kohlen- und Staubteilchen — in der Lunge. Hier kann neben der Verwendung der spezifischen Lösungsmittel nur durch gewissenhaftes und kritisches Vergleichen mit Kontrollpräparaten Klarheit geschaffen werden.

Für meine Beobachtungen hat sich die Verwendung des Dunkelfeldkondensors bei Innehalten gewisser Vorsichtsmaßregeln aufs beste bewährt. Ich möchte nicht den Eindruck erwecken, als wolle ich das seinerzeit von mir angegebene Verfahren¹⁾ nun mit aller Gewalt als das beste hinstellen, aber die einfache Überlegung und alltägliche Erfahrung lassen es für das Erkennen wirklich feiner Niederschläge als besonders geeignet erscheinen; fällt doch ein heller Punkt auf dunklem Grunde unvergleichlich viel mehr ins Auge als ein gleichgroßer, dunkler auf hellem Grunde (man denke an den ewig staubig erscheinenden schwarzen Rock!). Daneben ist aber auch zu beachten, daß man bei Verwendung des Dunkelfeldes auch Ablagerungen wahrnehmen kann, die *unterhalb des Abbildungsvermögens* des Mikroskopes liegen, nämlich in Gestalt von Beugungsscheibchen. Natürlich liegt die Grenze der mit dem Ultramikroskop noch wahrzunehmenden Partikelchen erheblich tiefer, aber der Vorteil ist doch ohne weiteres in die Augen fallend, besonders wenn man genügend kurzwelliges filtrierte Licht von genügender Stärke verwendet. Das gleiche gilt für die mikrophotographischen Aufnahmen im Dunkelfeld. Ich habe in ausgedehntem Maße davon Gebrauch gemacht, und das Entgegenkommen des Verlags ermöglicht es, dieser Mitteilung eine Anzahl charakteristischer Bilder beizufügen. Über die Technik der Aufnahmen ist folgendes zu sagen. Im allgemeinen sind ungefärbte Präparate dafür mehr zu empfehlen, weil schon die Kernfärbung mit Hämatoxylin im Dunkelfeld einen kupferroten Schein gibt, der bei sehr feinen Ablagerungen störend wirkt; mit Eosin gegengefärbte Präparate sind nicht zu brauchen. Die Aufnahmen wurden mittels der von der Firma Winkel in Göttingen gelieferten Einrichtung gemacht bei einer Balglänge von 50 cm unter Verwendung der Fluoritsysteme mit dazugehörigen Kompensations-

¹⁾ Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 10.

okularen. Als Lichtquelle diente eine Weulelampe (zur Zeit die beste selbstregulierende Bogenlampe) mit 5 Amp.-Kohlen; für besondere Zwecke habe ich auch 10 Amp.-Kohlen verwendet. Als Lichtfilter diente folgende Flüssigkeit:

Kupfervitriol	1,0
Dest. Wasser.	425,0
Ammoniak	75,0

welche in der großen Cuvette auch als Kühlflüssigkeit genügte. Um jeden störenden Reflex auszuschalten, ist es ratsam, unter den Parabolidkondensor noch eine ganz fein mattierte Scheibe, die matte Seite der Lichtquelle zugekehrt, zu legen. Je nach der Art der Präparate ist auch die Verwendung der Irisblende zuweilen zu empfehlen. Als Platten sind hart arbeitende zu wählen, da es ja nur auf das Herausarbeiten der Kontraste ankommt, so etwa „photomechanische“ Platten. Die Expositionszeit schwankt natürlich, je nach Wahl der Optik, so daß genaue Angaben nicht gemacht werden können, auch spricht die Beschaffenheit des einzelnen Präparates dabei mit. Unter 5 Min. und über 25 Min. bin ich nicht gegangen. Im übrigen erprobt sich jeder seine Methode in ihren Einzelheiten am besten selbst.

Für meine Untersuchungen standen mir 8 Kaninchen zur Verfügung, von denen jedes ein anderes frisch bereitetes Hydrosol in die Ohrvene eingespritzt erhalten hatte. Die Tiere wurden 24 Stunden nach der Einspritzung durch Nackenschlag getötet und sofort verarbeitet. Eine Ausnahme machen ein Kaninchen, das bereits 4 Stunden nach Einspritzung von kolloidalem Wismut sterbend war (die Gabe war zu hoch gewählt worden) und das mit kolloid. Gold behandelte Tier, das die ihm zugedachte Menge aus technischen Gründen in zwei Dosen einverleibt bekam und erst etwa 30 Stunden nach der ersten Einspritzung getötet wurde. Für die Deutung des Untersuchungsbefundes dürfte diese geringe Abweichung von der ursprüngliche Versuchsanordnung bedeutungslos sein, besonders auch weil kolloid. Gold im Organismus unlöslich ist.

Versuche.

I. 14 mg Gold in 30 ccm Flüssigkeit. Bei der Sektion fand man alle Organe ziemlich blutreich, die *Leber* hatte einen mehr ins Rostrote spielenden Farbton. Die mikroskopischen Präparate derselben zeigen im Hellfeld (HF.) die Kupferschen Sternzellen mit feinen schwarzen Körnchen vielfach ganz angefüllt, andere enthalten aber nur wenige. Im Dunkelfeld (DF.) erscheinen die Ablagerungen in den Sternzellen gleichmäßiger, weil jetzt zahlreichere feinere Teilchen wahrnehmbar sind. Stellenweise erscheinen die Gefäßspalten von den Ablagerungen kreisförmig eingefäßt (Abb. 1). Alle diese Ablagerungen stellen vom kolloidchemischen Standpunkte aus verhältnismäßig grobe Niederschläge dar, die durch das Zusammenballen von zahlreichen Primärteilchen entstanden sind, und haben einen mehr goldigen Schimmer im DF., der aber nicht etwa durch das verwendete Metallhydrosol, sondern durch die Größe und Dichte der Niederschläge bedingt wird. Sie überstrahlen meist die sehr viel feineren Ablagerungen, welche sich auf den Granulis

der Leberzellen finden. Diese haben im DF. einen mattsilbernen Schein, nach meinen Erfahrungen stets ein Zeichen für einen relativ feinen Zerteilungsgrad. Soweit sich an Stellen, wo die Ablagerungen in den Sternzellen nicht so zahlreich sind, erkennen läßt, handelt es sich hier stets um sehr feine Teilchen, deren Ablagerungen ganz scharf begrenzt sind und offenbar den Grenzen der Leberzellengranula entsprechen. Bei der Feinheit derselben läßt sich aber nicht mit Sicherheit feststellen, ob sich die Goldteilchen auf der Oberfläche oder im Inneren der Granula abgelagert haben. Der Vergleich mit Kontrollpräparaten und mit solchen Schnitten, die mit $\frac{1}{2}$ proz. KCN-Lösung behandelt worden sind, bestätigt, daß es sich auch hier um Goldablagerungen handelt.

In der *Lunge* sieht man im HF. hier und da, im DF. reichlicher feinere Niederschläge in den Phagocyten (deren die Kontrollpräparate nur sehr wenig aufweisen); da fast alle durch $\frac{1}{2}$ proz. KCN-Lösung zum Verschwinden gebracht werden, handelt es sich hier mit Sicherheit um Goldablagerungen. In der *Milz*

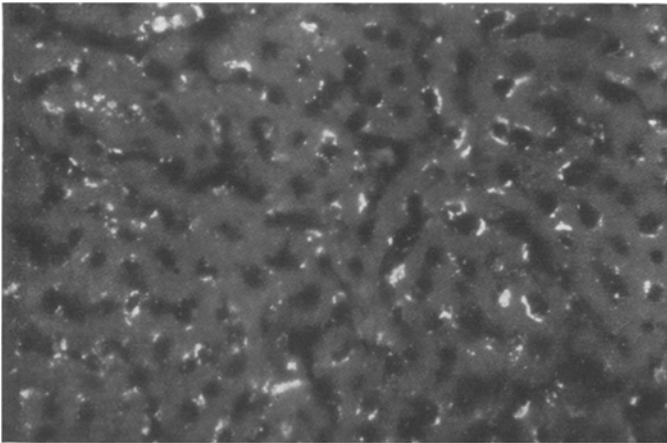


Abb. 1.

lassen die Ablagerungen die Follikel frei, in der Pulpa finden wir sie dagegen in 2 Formen, einmal als sehr feine im DF. silbrig schimmernde Pünktchen, die vielfach zu kurzen Ketten angeordnet scheinen und wohl feinste Septa bekleiden, dann aber als ziemlich gleichgroße Häufchen offenbar intracellulär gelegen (Abb. 2). Auch hier gibt der Vergleich mit den Kontrollpräparaten Sicherheit, daß die überwiegende Mehrzahl der Ablagerungen aus Goldteilchen besteht. In der *Niere* sieht man, besonders gut im DF., in den Gefäßspalten und Glomerulusschlingen goldbeladene Phagocyten. Im Epithel sind nirgends Ablagerungen zu erkennen, dagegen sind die Ausführungsgänge durchweg von einer ziemlich breiten Zone sehr feiner, im DF. silberhell schimmernder Goldteilchen umgeben (Abb. 3). In der *Nebenniere* sieht man neben den goldführenden Phagocyten in den Gefäßspalten in deren Wand Zellen nach Art der Sternzellen der Leber mit feinsten Teilchen angefüllt. Dieser Befund erscheint besonders aus dem Grunde beachtenswert, weil in keinem der übrigen Versuche Ablagerungen eines anderen koll. Metalles an dieser Stelle zu finden waren. Doch werden wir später beim Quecksilber einer ähnlichen Erscheinung begegnen. Im Knochenmark sind weder im HF. noch im DF. irgendwelche Ablagerungen zu sehen.

II. 5 mg Jodsilber in 5 ccm Flüssigkeit. Makroskopisch waren bei der Sektion keinerlei Veränderungen zu erkennen. Bei der mikroskopischen Untersuchung findet man in der *Leber* sehr zahlreiche Ablagerungen recht feiner Teilchen in den Sternzellen; sie nehmen von der Peripherie der Lobuli nach deren Zentrum deutlich an Menge ab. Auch in den Blutgefäßen erkennt man intracelluläre Partikelchen von beträchtlicher Feinheit. Außer diesen auch im HF. wahrnehmbaren sieht man im DF. noch ganz feine Teilchen, die auf oder in dem Endothel der Venen liegen, auch in der nächsten Umgebung der interlobulären Gefäße — wohl in Lymphbahnen — zu finden sind. Beachtenswert erscheint auch die Tatsache, daß man allerfeinste lichtbeugende Teilchen *auf* und *in* den Leberzellen selbst wahrnimmt. Die ersteren sind nicht selten zu Ketten angeordnet und liegen in der Richtung der Zellreihen etwa in der Mitte der Leberzellen; sie mögen wohl den Gallencapillaren entsprechen. Die übrigen, an Zahl bei weitem überwiegend, sind den Leberzellengranulis entsprechend angeordnet und auf oder in diesen

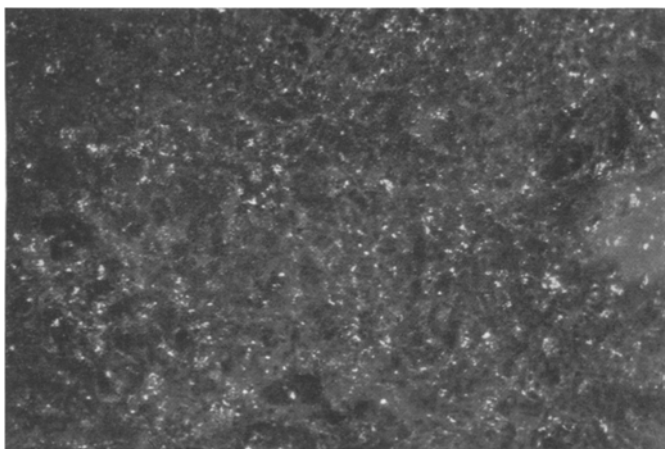


Abb. 2.

abgelagert; es gilt für sie das beim I. Versuch Gesagte, nur ist hier der Glanz im DF. merklich stärker, die Überstrahlung durch die anderen Niederschläge geringer. In der *Lunge* ist die Zahl der in Phagocyten gelegenen Teilchen verhältnismäßig gering, dagegen sieht man im DF. bei starker Vergrößerung zahlreiche feinste Teilchen frei im Blute und auf resp. in Endothelien. Die außerordentliche Feinheit der Teilchen macht hier die Entscheidung, ob sie auf oder in den Endothelien liegen, unmöglich. Da wir aber bei anderen Versuchen im Endothel spindelförmige Zellen finden, die mit Metallteilchen angefüllt sind, so werden wir nicht fehlgehen, wenn wir annehmen, daß diese Zellelemente auch die Neigung haben, Jodsilberteilchen in sich aufzunehmen. Das *Milz*-Gewebe ist in seiner ganzen Ausdehnung von gröberen und feineren Jodsilberteilchen durchsetzt. Die gröberen Ablagerungen sind wohl durchweg intracellulär gelegen und lassen die Follikel frei. Feine und feinste, nur im DF. mit sehr starker Vergrößerung wahrnehmbare Teilchen finden sich außer in der Pulpa auch in den Follikeln; sie liegen teils frei innerhalb des Maschenwerks, teils scheinen sie dieses zu bekleiden. In der *Niere* überwiegen in den Glomerulusschlingen und den Spalträumen zwischen den Harnkanälchen die frei liegenden Einzelteile (die natürlich im kolloidchemischen

Sinne als Sekundär- oder gar Tertiärteilchen zu betrachten sind). Besonders auffallend ist aber folgender Befund. Während die meisten gewundenen Harnkanälchen im DF. von den in den Spalträumen gelegenen leuchtenden Teilchen umgrenzt erscheinen, finden wir an den verschiedenen Stellen des Organs Gruppen von gewundenen Kanälchen, deren *Propria* mit allerfeinsten Partikelchen dicht besetzt oder imprägniert ist und dadurch einen hellen bläulich-silbernen Schein erhält (Abb. 4). Die Kerne des Epithels der Sammelröhrchen und einzelner gerader Kanälchen haben im DF. einen feinen Silberschein, der ebenso wie die bisher beschriebenen Ablagerungen durch $\frac{1}{2}$ proz. KCN-Lösung zum Verschwinden gebracht wird. In der *Nebenniere* sind die Ablagerungen sehr fein, in der *Zona fasciculata*



Abb. 3.

spärlicher als in der *Zona reticularis*, anscheinend nur in den Spalträumen, wo sie als einzelne Punkte oder in kurzen Reihen angeordnet fast ausschließlich im DF. erkennbar sind. Nach dem Mark zu finden sich auch einzelne Häufchen von Jodsilberteilchen, die wohl von Zellen eingeschlossen sind. Es dürfte sich hier um Phagocyten handeln, denn es ist nicht einzusehen, weshalb etwa die Zellelemente, welche die Goldteilchen in der ganzen Ausdehnung des Organs aufgenommen haben hier, bloß auf der Grenze zwischen Mark und Rinde diese Funktion ausgeübt haben sollten. Das Knochenmark ging leider für die Untersuchung verloren.

III. 25 mg Silber in 10 ccm Flüssigkeit. Bei der Sektion fand man Leber und Milz schwarz verfärbt, sonst keine Abweichungen vom Normalen. Mikroskopisch findet man in der *Leber* alle Sternzellen mit schwarzen ziemlich feinen Silberteilchen beladen, die bald dicht gedrängt, bald lockerer den Zelleib auszufüllen scheinen. Nach dem Zentrum der Lobuli werden die Niederschläge weniger dicht und zierlicher, es kann aber nicht die Rede davon sein, daß um das Zentral-

gefäß herum etwa eine von Ablagerungen freie Zone bestände. Im DF. sind hier die einzelnen Ausläufer, denen die *Sternzellen* ihren Namen verdanken, ganz besonders schön zu erkennen. In den Leberzellen erscheinen auch bei diesem Versuche die Granula im DF. mit feinsten Metallteilchen beladen und haben einen mattsilbernen Schein, der auf Zusatz von $\frac{1}{2}$ proz. KCN-Lösung verschwindet. Daß sich in der Blutbahn mit Silberteilen beladene Phagocyten finden, sei der Vollständigkeit halber notiert. In der *Lunge* sieht man in den Septen unregelmäßig verteilt Ablagerungen in mäßiger Zahl, die wohl durchweg in Phagocyten eingeschlossen in den Capillaren sich finden. Ablagerungen von Silberteilen auf oder im Endothel sind hier auch im DF. nicht mit Sicherheit festzustellen. In der *Milz*, deren Follikel frei bleiben, sieht man einigermaßen konzentrisch angeordnet, massenhaft gröbere und feinere Niederschläge, die meist intracellulär liegen, daneben nur im DF. wahrnehmbar sehr viele äußerst feine Teilchen;

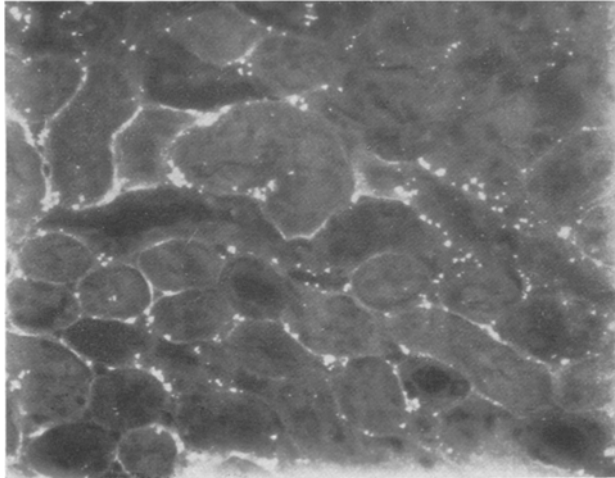


Abb. 4.

diese scheinen aber nicht von Zellen eingeschlossen zu sein, sondern das Netzwerk der Pulpa zu bekleiden. In den *Nieren* fehlen gröbere Ablagerungen, man findet aber feine und feinste Silberteilen — durch die Cyankaliprobe als solche mit Sicherheit zu erkennen —, an den verschiedensten Stellen. In der Mehrzahl der Glomeruli erscheinen die Kerne im DF. mattsilberglänzend durch außerordentlich feine Silberteilen. Während das Epithel der Tubuli contorti im allgemeinen keine Silberpartikelchen enthält, lassen einzelne Bezirke im DF. deutlich die Einlagerung sehr feiner Ag-Teilchen in das Epithel erkennen; im Bereich der Tubuli recti findet man sie in ausgedehnterem Maße. Das Gebiet der Sammelröhrchen läßt irgendwelche Ablagerungen mit Sicherheit nicht erkennen, dagegen findet man bei den Ausführungsgängen ähnlich, wie bei dem ersten Versuch für das Gold beschrieben, eine Imprägnierung an der Basis ihres Epithels, jedoch nicht in der Ausdehnung und Stärke wie dort, so daß man mehr den Eindruck einer Membran (*Propria*) hat. In der Rinde der *Nebennieren* gewahrt man neben wenigen größeren Ablagerungen zahlreiche recht feine Teilchen, welche, oft zu Reihen angeordnet, die Spalträume zwischen den Zellsträngen zu

bekleiden scheinen; ob sie, wie das beim Gold der Fall war, hier von zelligen Elementen aufgenommen worden sind, läßt sich nicht mit unbedingter Sicherheit entscheiden. Im ganzen ist das Bild aber doch von dem mit Gold erhaltenen so verschieden, daß ich dies verneinen möchte.

IV. 2,6 mg Quecksilber in 10 ccm Flüssigkeit. Bei der Sektion fanden sich keine makroskopischen Veränderungen. Bei der mikroskopischen Untersuchung erkennt man in den *Leber*-Schnitten schon im HF. zwei Arten von Ablagerungen, nämlich 1. in den Sternzellen, 2. in resp. auf den Leberzellen, wo sie anscheinend in vorgebildeten feinsten Kanälen (Gallencapillaren) als sehr feine Pünktchen sich finden. Die Untersuchung im DF. bestätigt diesen Befund, ergibt aber weiter die auffällige Tatsache, daß die Niederschläge sich keineswegs gleichmäßig über den ganzen Schnitt verteilen. Die Ablagerungen in den Leberzellen herrschen vor und finden sich, allerdings in sehr verschiedener Menge, im ganzen Präparat. Dagegen fehlen die Niederschläge in den Sternzellen in einzelnen Bezirken vollständig, und zwar dort, wo solche in den Leberzellen sich nur in geringer Menge finden. Die einzelnen Ablagerungen sind feinkörnig und geben im DF. einen mattsilbernen Schein. In der *Lunge* fällt zunächst eine deutliche Hyperämie auf. In den stark gefüllten Capillaren erkennt man zahlreiche mit feinen Teilchen beladene Phagocyten. Auch hier fällt die ausgesprochene Ungleichmäßigkeit auf, da in einzelnen Bezirken die teilchenbeladenen Phagocyten sich in großer Zahl, in anderen dagegen nur sehr spärlich finden. In der *Milz* sieht man die Ablagerungen in der üblichen Weise teils intracellulär, teils frei in der Pulpa gelegen, während die Follikel solche kaum aufweisen. In der *Niere* erkennt man in den Gefäßbahnen zahlreiche mit feinen Teilchen beladene Phagocyten. Außerdem scheinen in den Gefäßspalten zwischen den Harnkanälchen einzelne Endothelien feinste Teilchen aufgenommen zu haben; diese füllen den Zelleib mehr oder weniger aus, lassen aber den Kern frei. In den *Nebennieren* sind selbst im DF. keinerlei Ablagerungen wahrzunehmen; die wenigen lichtbeugenden Partikelchen, die man sieht, müssen als feine Verunreinigungen betrachtet werden. Im *Knochenmark* findet man in allen Präparaten ziemlich gleichmäßig verteilt Niederschläge von spindel- und sternförmiger Gestalt. Im DF. erkennt man, daß es sich hier um Ansammlungen sehr feiner stark lichtbeugender Teilchen handelt, die im auffallenden Licht hellsilbern glänzen. Derartige Ablagerungen können nur in Zellen eingeschlossen sein. Die Bilder sind durchaus eindeutig und beweisen, daß auch im Knochenmark Abkömmlinge des reticulo-endothelialen Gewebes vorhanden sind, die aber eine besondere Aufnahmefähigkeit nur für Quecksilber und Selen (s. u.) besitzen. (Zugleich sei darauf hingewiesen, daß wir das Entsprechende für Gold in den Nebennieren gefunden haben. Diese Tatsache wird uns später noch beschäftigen.)

V. 10 mg Mangan in 15 ccm Flüssigkeit. Bei der Sektion fällt neben einer mäßigen Hyperämie aller Organe die ungewöhnlich klar zutage tretende *Leber*-Zeichnung auf der Schnittfläche ins Auge. Bei der mikroskopischen Untersuchung der *Leber* sind in den Sternzellen weder im HF. noch im DF. irgendwelche Metallablagerungen zu finden, dagegen erkennt man sowohl im Lumen der intralobulären Gefäße wie in ihrer allernächsten Umgebung zahlreiche ziemlich grobe Teilchen, die im DF. einen goldroten Schein haben; man bekommt aber niemals den Eindruck, als lägen sie in Phagocyten. Untersucht man die Leberpräparate im DF. mit starken Vergrößerungen, so begegnet man auch hier den im vorhergehenden Versuch beschriebenen feinen, matt silberglänzenden Ablagerungen in oder auf den Reihen der Leberzellen; sie sind am reichlichsten in der Umgebung der interlobulären Gefäße und nehmen nach dem Inneren der Lobuli ziemlich schnell an Menge ab. Die oben erwähnten Niederschläge in der nächsten Umgebung der intralobulären Gefäße erkennt man mit stärkster Vergrößerung in der Mehrzahl

als eigentümlich regellos knollig, dazwischen scheinen jedoch auch einzelne nadelartige krystallinische Gebilde zu liegen. Es handelt sich also bei diesen Ablagerungen mit Sicherheit um das Produkt einer Ausfällung von gelöstem, aus dem Gefäß in die Umgebung diffundierenden Mangan. Für die feinen Partikelchen, die in den Leberzellen beobachtet werden konnten, ist dies nicht mit Sicherheit zu behaupten. Hier hat man mehr den Eindruck, als handle es sich um einen Speichervorgang, an dem die Granula der Leberzellen beteiligt sein könnten, wie solche bereits früher (a. a. O.) von mir beschrieben sind. In der *Lunge* liegen zahlreiche Teilchen, doch bereitet ihre Lokalisierung einige Schwierigkeiten, obgleich, oder besser wohl *weil* sie erheblich größer sind als die bei Au, Ag, J und Ag in der Lunge beobachteten Niederschläge. Es läßt sich nirgends, auch mit stärkster Vergrößerung weder im HF. noch im DF. feststellen, daß diese Gebilde innerhalb von Phagocyten liegen. Man sieht, wie in der Leber auch hier in den Gefäßen teils regellos zusammengeballtes, teils nadelartig krystallisiertes Mangan. Ein nicht geringer Teil der Niederschläge findet sich jedoch auch an anderen Stellen. So liegen bald gröbere, bald feinere Ablagerungen in der nächsten Umgebung einzelner kleinerer Gefäße, bald fleckenweise, bald streifenförmig den Verlauf der Wandungen begleitend. Auch im Alveolarendothel nimmt man an den verschiedensten Punkten ziemlich grobe Ablagerungen wahr. Die Untersuchung im DF. mit starken Vergrößerungen bestätigt diese Beobachtungen und läßt erkennen, daß die durchweg als grob zu bezeichnenden Niederschläge, denen man in der Lunge begegnet, wohl durchweg *nicht* durch Zusammenlagern kolloider Teilchen entstanden sind, wie in den ersten drei Versuchen. Es muß mit Bestimmtheit angenommen werden, daß Reduktion durch das Formalin das in Lösung gegangene und diffundierende Mangan in den Geweben festgehalten hat. Die *Milz*-Präparate bieten das übliche Bild. Die Follikel sind, auch im DF., frei von Ablagerungen, dagegen finden wir in der Pulpa solche in großer Menge, die größeren in Phagocyten eingeschlossen, die feinen freiliegend, z. T. den Begrenzungen von Hohlräumen angelagert. Die *Niere* zeigt in der Rindenschicht, besonders ausgesprochen aber auf der Grenze zwischen Mark und Rinde im Bereich der Gefäßverzweigung Ablagerungen im Epithel der Harnkanälchen, die nur durch Diffusion erklärt werden können, denn sie nehmen von der unmittelbaren Umgebung der Gefäße her außerordentlich schnell an Menge ab. Etwas markwärts von dieser Zone begegnet man plötzlich noch einmal einer Zone von Harnkanälchen, deren Epithel etwa in dem gleichen Umfange zahlreiche mittelfeine Ablagerungen aufweist. Die Untersuchung einer Schnittserie zeigt, daß diesen Harnkanälchen benachbart sich andere finden, deren Epithel weniger zahlreiche und gröbere Teilchen enthält und ein Übergangsstadium zu den in nächster Nähe der Gefäße beobachteten Bildern darstellen. Auch in der Niere spielt also bei Verwendung von koll. Mangan die Diffusion die Hauptrolle. *Nebennieren* und *Knochenmark* lassen auch im DF. keinerlei Ablagerungen erkennen.

VI. 11,2 mg Kupfer in 14 ccm Flüssigkeit. Bei der Sektion erscheinen Leber, Lungen und Nieren etwas hyperämisch, sonst sind keine makroskopischen Veränderungen wahrnehmbar. Bei der mikroskopischen Untersuchung sieht man in der *Leber* die Niederschläge auffallend unregelmäßig verteilt; erst im DF. bekommt man einen klaren Überblick. Während eine nicht geringe Anzahl von Lobulis gleichmäßig mit Niederschlägen angefüllt erscheinen, finden sich solche in anderen, oft unmittelbar benachbarten nur in nächster Umgebung der intralobulären Gefäße. Die Ablagerungen selbst weisen Verschiedenheiten auf, indem eine große Anzahl von ihnen nadelförmig erscheint, andere wieder knollig und plump. Gemeinsam scheint ihnen aber zu sein, daß sie sich im wesentlichen in unmittelbarster Nähe von Grenzmembranen finden. An einzelnen Stellen tritt diese Anordnung

so stark zutage, daß man zunächst annehmen möchte, es seien hier ausschließlich die Sternzellen mit Teilchen beladen, denn die Gefäßspalten erscheinen da durchweg ringförmig von Niederschlägen umgeben. Genauere Betrachtung und besonders der Vergleich mit Leberpräparaten der Versuche I und III erweisen, daß es sich hier jedenfalls nicht um eine selektive Ablagerung in Sternzellen handelt; es mögen sich wohl Ablagerungen auch in solchen finden, da sie eben zur Wandung der Lebercapillaren gehören. An jenen Stellen des Organs, wo die Ablagerungen sich ausschließlich in nächster Umgebung der intralobulären Gefäße befinden, ist vielfach im HF. eine Verschiedenheit derselben in der Art zu erkennen, daß zunächst nach dem Gefäß hin die gröberen, knolligen liegen, weiterhin dann die zierlichen krystallinischen. Die letzteren sind nicht selten im Inneren von Leberzellen zu rundlichen Häufchen von annähernd gleicher Größe — etwa der Hälfte der Größe des Zellkernes — zusammengetreten; im Bereich von 2 benachbarten Leberzellen konnten einmal 6 solche Gebilde beobachtet werden. Es ist mir nicht

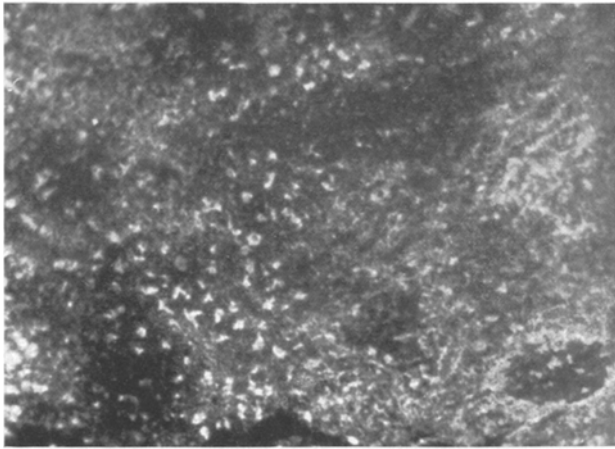


Abb. 5. (Vergl. Abb. 2.)

möglich gewesen, zu entscheiden, ob Vakuolen o. ä. den Mittelpunkt dieser Ablagerungen bildeten. Die Tatsache, daß sie nicht selten eine Kreisform aufwiesen (Flachschnitt?) könnte für diese Annahme sprechen, dagegen aber wohl der Umstand, daß man diesen Bildern niemals in den Gebieten der gleichmäßigen Ablagerungen durch die ganzen Lobuli begegnet. Neben diesen Ablagerungen erkennt man im DF. an den von diesen gröberen Niederschlägen freigebliebenen Teilen des Organs, ähnlich wie im vorhergehenden Versuch, feinste Teilchen in einer Anordnung, die den Lebergranulis entspricht, in den Leberzellen. Es muß angenommen werden, daß solche auch an den anderen Teilen des Organs vorkommen, aber durch die gröberen Niederschläge verdeckt resp. überstrahlt werden. In der *Lunge* sind einzelne kleine Bezirke stark hyperämisch, die Capillaren strotzend mit Blut gefüllt und bieten durchaus das Bild einer akuten Entzündung dar, unmittelbar benachbarte zeigen durchaus normale Verhältnisse. Ablagerungen finden sich in beträchtlichem Maße nur in den hyperämischen Bezirken, wo man sie in den verschiedensten Formen antrifft. Es sei zunächst festgestellt, daß in Phagocyten Ablagerungen nirgends mit Sicherheit festgestellt werden konnten, man bekommt vielmehr den Eindruck, als handle es sich bei den Kupferablagerungen in der

Lunge überall um Produkte der Reduktion durch Formalin. Sie finden sich in den Blutgefäßen als ziemlich grobe rundliche Konglomerate, dazwischen auch in Form einzelner Krystallnadeln. Außerdem erkennt man aber auch im Gewebe der Lunge Niederschläge, die bald körnig, bald krystallinisch, hier rundlich, dort vielzackig sind. Bemerkenswert erscheint auch die Tatsache, daß vielfach die Alveolen von schwarzen Ablagerungen eingefafßt sind, die unterhalb des Alveolar-epithels oder innerhalb desselben liegen. In den nichthyperämischen Teilen der Lunge finden sich Ablagerungen fast gar nicht, selbst im DF. gelingt es nicht, etwa in den Phagocyten Kupferniederschläge zu entdecken. In der *Milz* erkennt man zahlreiche Niederschläge, die im ganzen merklich feiner sind als in den Lungen; sie sind grobenteils krystallinisch. Die Follikel bleiben auch hier von Ablagerungen

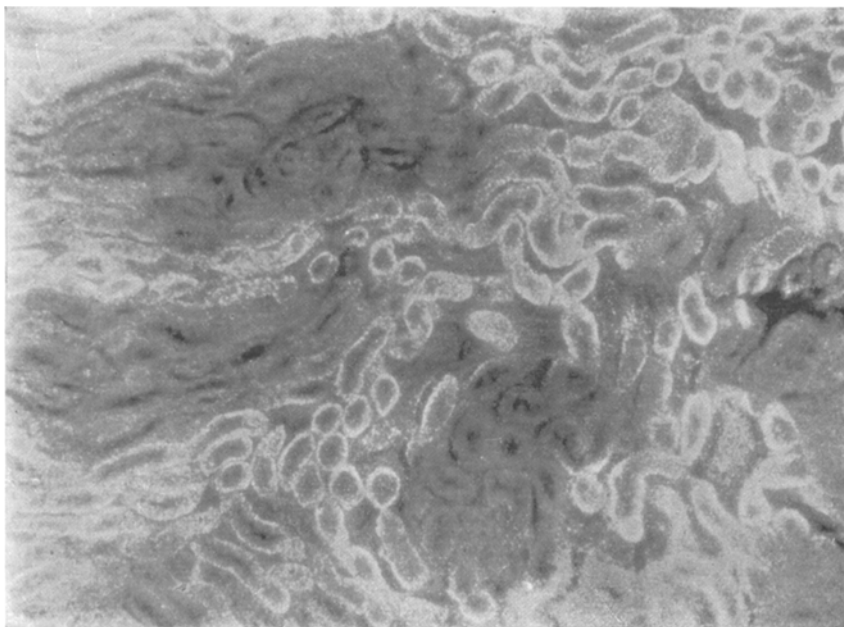


Abb. 6.

frei, wie man besonders schön im DF. erkennen kann, während in der Pulpa teils feinere, teils massigere, anscheinend zusammengeballte Niederschläge auftreten. Bei Verwendung stärkerer Vergrößerungen erkennt man im HF., daß diese letzteren sich anscheinend auf zelligen Elementen niedergeschlagen haben und vielfach den in den Sternzellen der Leber beobachteten Formen ähnliche Bilder geben (Abb. 5).

In den *Nieren*-Präparaten finden sich in der Umgebung der Gefäße im Epithel der Harnkanälchen, besonders auf der zugewendeten Seite, ziemlich gleichgroße Teilchen, die im DF. einen gelbweißen Glanz haben. Die Gefäße haben vielfach in ihrem Inhalt Kupferniederschläge von verschiedener Form (Abb. 6).

Im großen und ganzen deckt sich das Bild mit dem vorher beschriebenen nach Einspritzung von koll. Mangan. Nebennieren und Knochenmark ließen weder im HF. noch im DF. Ablagerungen erkennen.

VII. 140 mg Wismut in 14 ccm Flüssigkeit. Das Versuchstier wurde bereits 4 Stunden nach der Einspritzung getötet, da es sterbend schien; die Dosis war anscheinend zu hoch gewählt worden. Bei der Sektion fiel die starke Hyperämie der inneren Organe, besonders der Lunge auf. Bei der mikroskopischen Untersuchung der *Leber* erkennt man, daß die ungewöhnlich starke Füllung der Capillaren sich nicht auf das ganze Organ erstreckt; einzelne Lobuli nehmen daran überhaupt nicht teil, bei anderen beschränkt sie sich im wesentlichen auf die nächste Umgebung der interlobulären Gefäße und vereinzelte weisen in ihrer ganzen Ausdehnung stark gefüllte Capillaren auf. Die Anordnung der Wismutniederschläge entspricht durchaus der eben geschilderten Blutverteilung, sie finden sich also am zahlreichsten in der Umgebung der interlobulären Gefäße und nehmen nach dem Zentrum der Läppchen schnell an Menge ab. Die Niederschläge sind durchweg von rundlicher Form — krystallinische konnten trotz aufmerksamen Suchens nirgends gefunden werden — in der Größe recht verschieden, doch fehlen

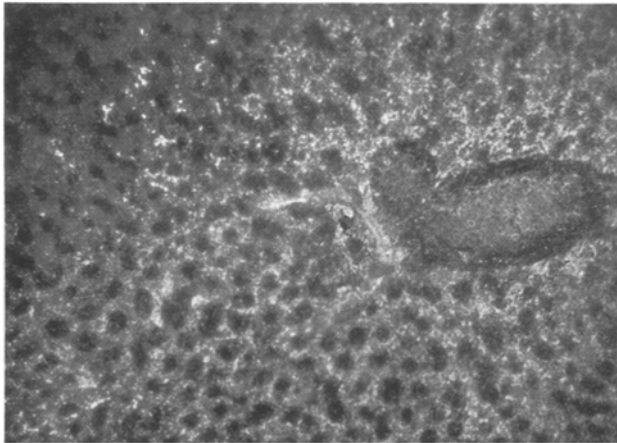


Abb. 7. (Vgl. Abb. 1.)

so grobe Konglomerate, wie man sie bei dem vorhergehenden Versuche fand. Eine bestimmte Anordnung der Niederschläge ist nicht zu erkennen, sie liegen vielmehr ganz regellos, bald in den Leberzellen, bald in den Gefäßspalten, nicht selten sind sie an deren Rande zu Ketten angeordnet, ohne daß aber eine Beteiligung der Sternzellen dabei erkennbar wäre. Man hat vielmehr auch hier den Eindruck, als ob die dem Lumen zugewendete Membran (Zellwand oder Endothelschicht) für die Entstehung der Niederschläge von Bedeutung wäre. Im DF. erkennt man, daß auch hier, wie bei dem vorhergehenden Versuch (Kupfer) an einzelnen Stellen in Querschnitten die Capillaren vollständig von Ablagerungen umgeben sind. Hier erscheint aber das Protoplasma der Leberzellen an diesen Stellen im ganzen mit Niederschlägen angefüllt, während diese bei Kupfer in der Hauptsache dicht an der Capillarwand lagen (Abb. 7). Außerdem sind, wie bei Mg und Cu auch hier im DF. feinste Ablagerungen den Granulis entsprechend in den Leberzellen soweit sie nicht durch gröbere überstrahlt werden. In den *Lungen*-Schnitten ist die Hyperämie besonders auffallend, jedoch wiederum nicht gleichmäßig. Die Ablagerungen gleichen im wesentlichen den in den beiden vorhergehenden Versuchen in der Lunge beobachteten zwei Formen: rundliche Ansammlungen von

Niederschlägen, die anscheinend um einzelne Zellen (Phagocyten?) gruppiert sind, und mehr längliche dicht unterhalb des Alveolarendothels. Auch die *Milz*-Präparate weisen unverkennbare Ähnlichkeit mit denen der beiden vorhergehenden Versuche (Mangan und Kupfer) auf; die Follikel bleiben frei; in der Pulpa sind die Niederschläge entweder um einzelne Zellen zusammengedrängt oder sie liegen ganz regellos zwischen den Zellen der Pulpa. In der *Niere* sind alle Gefäße stark gefüllt, in ihrem Inhalt sind überall, mit Ausnahme der Glomerulusschlingen, Niederschläge zu erkennen. Die Ablagerungen in den Epithelien der Harnkanälchen sind auch hier wieder auf die Umgebung der Gefäße beschränkt, dazwischen bleiben Harnkanälchen in erheblicher Anzahl von solchen frei. Bei der Beobachtung im DF. kann man hier sehr schön die Verschiedenheit in der Farbe des von verschiedenen großen Teilchen abgebeugten Lichtes wahrnehmen. Die größten Niederschläge erscheinen rotgolden, die weniger groben leuchten mehr gelblichweiß, die feinen haben ein silberweißes Licht und die allerfeinsten, die sich hier in der Membrana propria einzelner Harnkanälchen finden, haben einen bläulich-silbernen Schimmer. Während im Gebiet der Gefäßverzweigung die in ihrem Epithel Wismut führenden Harnkanälchen überwiegen, treten sie sowohl in der Rinde, wie auch nach dem Mark zu an Zahl zurück, ja es besteht im Bereich der Sammelröhrchen eine breite Zone, welche von Ablagerungen überhaupt frei erscheint. Das Epithel der Ausführungsgänge ist vielfach abgestoßen und liegt regellos im Lumen, Niederschläge sind in ihm besonders im DF. in erheblicher Zahl zu erkennen. Irgendeine Beziehung zu den Gefäßen scheint bei diesen Ablagerungen keine Rolle zu spielen. In den *Nebennieren* sind außer in einzelnen Phagocyten in Gefäßen keinerlei Ablagerungen zu erkennen, das *Knochenmark* erscheint von solchen vollständig frei.

VIII. 25 mg Selen in 10 cem Flüssigkeit. Bei der Sektion waren keine größeren Veränderungen wahrzunehmen. Bei der mikroskopischen Untersuchung ist im DF. schon bei schwacher Vergrößerung die Struktur des *Leber*-Gewebes ungewöhnlich deutlich zu erkennen. Die einzelnen Reihen der Leberzellen heben sich infolge einer Imprägnierung ihres Protoplasmas mit feinen mattsilbern schimmernden Körnchen sehr schön gegen die dunklen Spalträume ab. Auch die Lobuli sind durch diese Ablagerungen besonders schön wahrnehmbar gemacht, da die Menge der Ablagerungen in der Umgebung der interlobulären Gefäße am größten ist, dann nach der Mitte des einzelnen Läppchens hin zunächst merklich geringer wird, um in der Umgebung der zentralen Vene wieder zuzunehmen (Abb. 8). Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man, daß neben dem Mengenverhältnis auch die Größe der Ablagerungen die Verschiedenheiten des Bildes bedingt, denn in den Leberzellen am Rande der Läppchen finden sich die größten Teilchen, in dem dann folgenden, am dunkelsten erscheinenden, die feinsten, und in dem Zentrum um die Vena intralobularis herum werden sie wieder etwas größer. Beachtenswert erscheint ferner, daß man an einzelnen Stellen in der Umgebung der interlobulären Gefäße einzelne Sternzellen beobachtet, die dicht mit recht feinen Teilchen erfüllt sind, die im DF. einen rein silbrigen Glanz haben. Weshalb sich an entsprechender Stelle an anderen Punkten des Organs solche Sternzellen *nicht* finden, kann nicht entschieden werden. In den *Lungen* beobachtet man hier und da einzelne Phagocyten, die mit ziemlich groben schwarzen Körnchen beladen sind. Ein Vergleich mit den Kontrollpräparaten lehrt, daß es sich hier nur um physiologische Verunreinigungen handelt (Kohlenpartikelchen). Schwer zu deuten sind die in den *Milz*-Schnitten gesehenen Bilder, die von den bisher an diesem Organ erhobenen Befunden erheblich abweichen. Zunächst bemerkt man, daß die Ablagerungen sich nicht gleichmäßig über den Querschnitt verteilen, sondern etwa die eine Hälfte desselben ganz auffallend bevorzugen. Feinkörnige, zerstreut in der Umgebung

einzelner dünnwandiger Gefäße liegende Niederschläge erkennt man besonders im DF. auch in anderen Abschnitten der Milz, aber nur in einem knapp die Hälfte des Querschnittes einnehmenden Teil begegnet man scharf umgrenzten Ablagerungen. Diese haben durchweg eine rundliche Gestalt. Bei Untersuchung mit starker Vergrößerung erhält man den Eindruck, als handle es sich hier um Hohlräume, die mehr oder weniger dicht mit Teilchen angefüllt sind. Man kann deutlich verschiedene Stadien unterscheiden: zunächst bekleiden die Ablagerungen in Gestalt sehr feiner im DF. silbern schimmernder Körnchen die Wand des Hohlraums, später erscheint das Lumen locker mit aneinander gelagerten Teilchen (nicht selten netzartig!) ausgefüllt. Im weiteren Verlauf scheinen dann an diese sich andere Teilchen anzulagern, es kommt zur Bildung von größeren Körnern, und schließlich ist das ganze Lumen von *einem* mehr oder weniger massiven Konglomerat ausgefüllt. Die fraglichen Gebilde entsprechen in ihrer Größe und Anordnung durchaus den feinen dünnwandigen Gefäßbahnen in der Pulpa (sog.

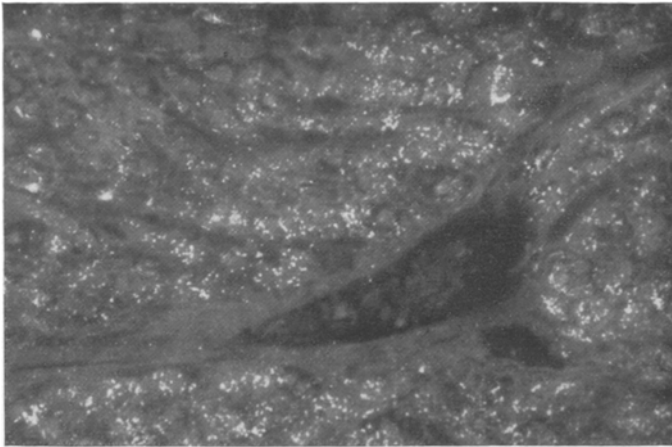


Abb. 8. (Vergl. Abb. 1 und 7.)

venöse Capillaren), doch bleibt unerklärt, weshalb die Verteilung dieser Ablagerungen eine so ungleichmäßige ist, auch ist nicht festzustellen, was die Veranlassung für das Zustandekommen dieser Art von Ablagerungen verursacht. Die meiste Wahrscheinlichkeit hat wohl die Annahme für sich, daß verlangsamte Strömung an diesen Stellen das Absetzen in dieser ungewöhnlichen Form an der Wand ermöglicht hat; aber damit bleibt doch unentschieden, weshalb dicht daneben andere Lichtungen frei geblieben sind. In den *Nieren*-Präparaten scheinen bei einer Durchmusterung im HF. jegliche Ablagerungen zu fehlen, auch im DF. vermißt man sie an den aus den bisherigen Beobachtungen bekannten Stellen. Bei starker Vergrößerung erkennt man jedoch in den Gefäßspalten der Rinde längliche, im DF. mattsilbern schimmernde feine Ablagerungen. Besonders auffallend ist die Verschiedenheit von allen anderen bisher in der Niere beobachteten Niederschlägen, wenn man flachgeschnittene Gefäßspalten resp. Harnkanälchen untersucht. Diese scheinen stellenweise — wohl in Abhängigkeit von der Schnitterichtung — in ziemlich gleichmäßigen Abständen von diesen strichförmigen Ablagerungen bedeckt. Dabei erkennt man, daß sie zu mancherlei Figuren zusammentreten \square , \sqcap , γ , Γ . Ein Verschmelzen zu einer längeren Linie

scheint jedoch nicht vorzukommen. Diese Ablagerungen finden sich bis zum Anfangsteil der Sammelröhrchen, verschwinden dann aber vollständig, treten auch im Bereich der Ausführungsgänge nicht wieder auf. Eine Speicherung in irgendwelchen Zellen dürfte hier wohl nicht vorliegen, dem widerspricht das Bild ganz deutlich; die meiste Verwandtschaft hat es noch mit der Imprägnierung der Kittsubstanz, die ja mit Metallsalzen erreicht wird. Es ist allerdings auffallend, daß die in unseren Präparaten erkennbaren Ablagerungen immer nur kurz sind, auch findet man nirgends auch nur die Andeutung eines Netzwerkes, wie man es erwarten sollte, wenn es sich um Kittsubstanz handelte. Vielleicht handelt es sich hier um Stomata oder ähnliche Gebilde; dafür könnte vielleicht die Tatsache sprechen, daß wohl niemals mehr als drei solcher Streifen zusammentreffen und diese sich kaum weder untereinander noch anderen gegenüber in der Länge unterscheiden. In den *Nebennieren* sind keinerlei Niederschläge zu erkennen. Im *Knochenmark* finden wir dasselbe Bild, wie beim Quecksilber: Das Netzwerk des reticulo-endothelialen Gewebes enthält sehr zahlreiche sternzellenartige Gebilde, die dicht mit recht feinen, im DF. mattsilbern schimmernden Teilchen angefüllt sind.

Die Zusammenstellung der wichtigsten Befunde in der Tabelle läßt ohne weiteres 3 Gruppen gegeneinander abgrenzen: 1. Gold, Jodsilber und Silber (schwerlöslich), 2. Mangan, Kupfer und Wismut (leicht löslich), 3. Quecksilber und Selen, denen man zunächst eine Sonderstellung einräumen möchte. In bezug auf die Ablagerungen des eingespritzten koll. Metalles decken sich die Gruppen durchaus mit der in der Einleitung gegebenen Unterscheidung in: 1. Speicherung, 2. Produkte der Reduktion durch das Fixierungsmittel Formalin, 3. fraglich, ob zu 1. oder 2. zu rechnen, oder richtiger: teils zu 1., teils zu 2. gehörig, wie man auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse entscheiden muß. Doch ist zu bemerken, daß diese Abgrenzungen wohl im großen und ganzen, nicht jedoch in allen Einzelheiten zutreffen. Es wurde deshalb besondere Aufmerksamkeit der Frage zugewandt, ob sich etwa bei allen 8 Versuchen Ablagerungen der verschiedenen koll. Metalle *an gleichen Stellen* finden, so daß eine einheitliche Speicherung des koll. Metalles in allen Fällen — neben isolierten Speicherungen des einen oder anderen koll. Metalles in den verschiedenen Versuchen — bestände. Zunächst schien es, als ob den Phagocyten die Fähigkeit zur Speicherung *aller* der intravenös eingespritzten koll. Metalle zukäme. Genaue Beobachtung hat jedoch gezeigt, daß zwar bei allen Versuchen Phagocyten mit Metallablagerungen beladen waren, daß aber diese einander keineswegs gleichzusetzen sind. Verhältnismäßig feine Teilchen in den Phagocyten beobachtet man bei Au, AgJ, Ag, Hg und Se, gröbere, wohl durchweg *auf* der Oberfläche derselben findet man bei MgCu und Bi. Es besteht hier also eine grundsätzliche Verschiedenheit: die ersteren sind gespeichert, die anderen dagegen bei der Reduktion an der Oberfläche der Phagocyten niedergeschlagen. (Über die Bedeutung der Anreicherung an Oberflächen ist später noch zu sprechen.) Besteht also die Fähigkeit der Phagocyten zur Speicherung aller hier verwendeten Metalle

nicht, so scheint sie nach unseren Beobachtungen einem anderen Gebilde zuzukommen, nämlich den Granulis der Leberzellen. Hier finden wir eine sehr gleichmäßige Imprägnierung mit außerordentlich feinen Partikelchen, die den Granulis im DF. einen mattsilbernen Glanz verleiht; irgendeine Verschiedenheit, wie die oben für die Phagocyten geschilderte, ist auch bei sorgfältigster Beobachtung nicht zu bemerken. Sollten die so übereinstimmenden Bilder nun für die eine Gruppe einer vitalen Speicherung, für die andere einem Reduktionsvorgang unter der Einwirkung des Formalins auf das Gewebstück ihre Entstehung verdanken? Ist es da nicht richtiger, einstweilen, bis der Gegenbeweis erbracht ist, anzunehmen, daß die Granula der Leberzellen allein für alle hier verwendeten koll. Substanzen die Fähigkeit einer vitalen Speicherung besitzt? Um etwaigen Zweifeln zu begegnen, bemerke ich hier nochmals, daß der im DF. so charakteristische Befund an den Kontrollpräparaten nicht zu erheben war. Über diesen Speichervorgang im einzelnen kann man nur Vermutungen aufstellen; wir können zwar für das Gold und wohl auch für das Jodsilber mit Sicherheit, für Silber und Quecksilber mit Wahrscheinlichkeit annehmen, daß die Submikronen als solche in die Leberzellen eingewandert sind; da beim Selen keinerlei Diffusionserscheinungen beobachtet werden konnten, so wird man den gleichen Vorgang auch für dieses annehmen dürfen. Einige Wahrscheinlichkeit dürfte die Annahme, daß sich das gleiche auch bei Mangan, Kupfer und Wismut abgespielt hat, auf Grund folgender Erwägungen beanspruchen dürfen. Die Ablagerung an den Granulis ist bei den Metallen der zweiten Gruppe genau so fein, wie bei denen der ersten, von den Verschiedenheiten, die bei den Phagocyten beobachtet wurden, fehlt hier jede Spur. Es muß ferner drauf hingewiesen werden, daß diese Ablagerung feinsten Teilchen an den Granulis anscheinend ohne jede Beziehung zum Zustandekommen der Niederschläge von diffundiertem, gelöstem Metall durch das Formalin ist. Wir beobachten in der Umgebung der Gefäße, im Bezirk der groben Niederschläge keine Bevorzugung der Granula durch diese, ja selbst die Imprägnierung derselben erscheint keineswegs stärker, als an anderen Stellen.

Daß intravenös eingespritztes koll. Mg, Cu und Bi im Blut in Lösung gehen, scheint nach den beschriebenen Befunden sichergestellt, es muß aber hier noch eine Tatsache nachgetragen werden, die in dem Bericht über die Befunde nicht aufgenommen ist, weil sich diese Untersuchung nicht auf die entsprechenden Organe *aller* Versuchstiere erstreckte. Nehmen wir an, daß leichtlösliche koll. Metalle sich im Blut lösen und durch die Gefäßwand in die Umgebung diffundieren, so müßte man eigentlich erwarten, daß ähnliche Bilder, wie sie für die Nieren und andere Organe beschrieben worden sind, sich in irgendeiner Form

in *allen* Organen wiederholen müßten. Das ist aber nicht der Fall: neben den in allen Versuchen beobachteten Organen — Nebennieren und Knochenmark — fehlten derartige Diffusionsbilder auch in der Muskulatur und in den verschiedenen Abschnitten des Magendarmschlauchs gerade bei Mg, Cu und Bi. Es scheint also weder bei mittleren noch auch bei recht großen Gaben eine gleichmäßige Verteilung des Metalles im Organismus auf dem Wege der Diffusion vor sich zu gehen, eine Tatsache, die der Beachtung wert erscheint.

Bei koll. Au, AgJ und Ag findet eine Speicherung in den Zellen des retikulo-endothelialen Systemes statt — bei den anderen nicht gleichmäßig (Milz) —, es bestehen jedoch gewisse Verschiedenheiten, deren Ursache z. Zt. noch nicht zu erkennen ist, vgl. den Befund bei dem I. Versuch in der Nebenniere. Verschiedenheiten des verwendeten Schutzkolloides dürften wohl nicht in Frage kommen, da ich (a. a. O.) nachgewiesen habe, daß z. B. Ag-Ablagerungen bei Verwendung eines geschützten oder *ungeschützten* Hydrosols vollkommen gleich nach Verteilung und Anordnung sind. Diese Unterschiede müssen also in der Natur der eingespritzten Metalle begründet sein. Ich habe schon a. a. O. darauf hingewiesen, daß diese Tatsachen für die physiologische und pathologische Forschung mit Bestimmtheit neue Ausblicke eröffnet, und möchte hier nur nochmals auf die interessanten Nierenpräparate verweisen. Doch scheint mir die Einspritzung verschiedener kolloidaler Metalle auch für das Studium der Leberfunktion besonders aussichtsreich und eine überaus wichtige Ergänzung zu den Versuchen mit koll. Farbstoffen zu sein, vor denen sie den m. E. nicht hoch genug zu veranschlagenden Vorteil haben, daß sie sowohl das Arbeiten mit spezifischen Lösungsmitteln wie mit dem Dunkelfeld gestatten.

Von besonderem Interesse sind schließlich noch die Befunde bei Quecksilber und Selen, die trotz der erheblichen chemischen Verschiedenheit doch manche Übereinstimmung aufweisen. Es wird Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, festzustellen, wodurch die Ähnlichkeit im Verhalten beider Elemente, wie auch ihre Verschiedenheit von den andern hier angewendeten bedingt ist.