

## Quantitative Untersuchungen bei universeller Argyrose mittels Neutronenaktivierungsanalyse

H. CZITOBER, H. FRISCHAUF und I. LEODOLTER \*

I. Medizinische Universitätsklinik in Wien (Vorstand: Prof. Dr. E. Deutsch) und  
Medizinische Abteilung des Erzherzogin-Sophien-Spitales der Stadt Wien  
(Vorstand: Prim. Dr. Ingrid Leodolter)

Eingegangen am 8. Dezember 1969

### Quantitative Investigations Analysis of Silver by Neutron Activation in a Case of Generalized Argyrosis

*Summary.* In a case of excessive generalized argyrosis the silver content of skin, liver and bone biopsies has been determined by neutron activation. There was an eighty fold increase in silver content of the skin as compared to normal controls. The values for liver and bone samples were only three to four fold above those of the controls. Quantitatively the silver content of the skin and liver was about the same.

*Zusammenfassung.* An Hand einer klinisch excessiven universellen Argyrose wurde der Silbergehalt der Haut, der Leber und des Knochen mittels der Neutronenaktivierungsanalyse bestimmt. In der Haut wurde eine Erhöhung des Ag-Gehaltes auf das 80fache der Norm nachgewiesen. Knochen- und Leberbiopsien wiesen nur einen 3—4fach erhöhten Silbergehalt auf. Die absolute Silberkonzentration war in Leber und Haut des Patienten mit Argyrose etwa gleich hoch.

Das Wesen der Argyrose besteht bekanntlich in der Ablagerung feinster Silberkörnchen in den Geweben. Die Diagnose wird auf Grund der charakteristischen Verfärbung der Haut gestellt und meist durch eine histologische Untersuchung des Hautgewebes verifiziert.

Die universelle Argyrose kommt mit geringen Ausnahmen nur als Folge einer langdauern den Silber-Medikation zustande. Dabei scheint eine nicht näher definierte individuelle Disposition eine Rolle zu spielen, denn viele Menschen entwickelten trotz Einnahme großer Silbermengen keine Argyrose, während bei anderen Patienten schon nach Einnahme wesentlich geringerer Mengen dieses Krankheitsbild auftrat (Eberhartinger et al., 1968; Goldblum et al., 1953). Bei manchen Fällen bleiben die Hautveränderungen unverändert, bei anderen kommt es nach Jahren oder Jahrzehnten zu einer spontanen Aufhellung (Katsch u. Pickert, 1953; Klein, 1964).

Die eigenartige schiefergraue Verfärbung der Haut ist sowohl durch die cutane Ablagerung des Metalls als auch durch die gleichzeitig bestehende Melaninpigmentierung der Epidermis bedingt. Der Umstand, daß zwei Pigmente (Melanin und Silberkörnchen) am Zustandekommen der Hautverfärbung beteiligt sind, kann mit erklären helfen, warum sich bei der Argyrosis universalis die dem Licht ausgesetzten Regionen stärker verfärbten (Robert u. Zürcher, 1950). Eigenartigerweise führt die Ablagerung des Silbers im Gewebe weder zu einer allgemeinen Intoxikation noch zur cellulären Reaktion im Sinne einer Fremdkörperreaktion.

\* Mit Unterstützung des Wissenschaftlichen Fonds der Schering AG, Berlin.

Eine Ausnahme scheint lediglich der von Eberhartinger u. Mitarb. (1965) beschriebene Fall einer universellen Argyrose mit lymphoreticulärer Reaktion zu sein. Patienten, die an einer Argyrose leiden, suchen daher den Arzt wegen der kosmetisch störenden Verfärbung der Haut auf. Das klinische Ausmaß der Argyrose wird auf Grund der Stärke der Hautverfärbung beurteilt.

Wir hatten Gelegenheit, eine „hochgradige Argyrose“, das heißt eine Patientin, bei der das gesamte Integument dunkelschiefergrau bis graublau verfärbt war, zu untersuchen. Es ist bekannt, daß es zur Ablagerung des Silbers nicht nur in der Haut und Schleimhaut kommt, sondern auch in verschiedenen anderen Organen des Körpers. Da die Schwere des Krankheitsbildes der Argyrose bisher nur auf Grund der Intensität der Hautverfärbung geschätzt wurde, in der Haut aber die Pigmentierung nicht durch das abgelagerte Silber, sondern auch durch das epidermale Melanin zustande kommt, schien es uns von Interesse, mit einer besonderen Methode die Quantität der Silberablagerungen zu messen, um nachzuweisen, daß diese Patientin tatsächlich *riesige* Mengen von Silber gespeichert hat, und um festzustellen, ob Silber eine besondere Affinität zum Hautgewebe hat, oder ob es relativ gleichmäßig in den Organen verteilt ist.

Die für Metalle verwendete Methode der Neutronenaktivierungsanalyse, die für Kupfer, Zink, Selen, Mangan und vor allem für den Goldnachweis in den Geweben schon vielfach angewandt worden ist, bietet erstmals die Möglichkeit, auch in Fällen von Argyrose eine exakte quantitative Bestimmung durchzuführen. In dem zu beschreibenden Fall wurden vergleichende quantitative Messungen des Silbergehaltes in der Haut, der Leber und dem Knochen durchgeführt und mit dem Silbergehalt der Gewebe von Kontrollpersonen verglichen.

### Klinik

*Anamnese:* Patientin A. F., 59 Jahre alt. Familienanamnese und Kinderkrankheiten ohne Besonderheiten.

1927 (20. Lj.) schwere Angina, in der Folge Gelenksentzündung und Pleuroperikarditis.

1936 (29. Lj.) erstmalig colitische Beschwerden mit Schleim- und Blutabgängen. Nach einjähriger stationärer Behandlung der Colitis ulcerosa keine wesentliche Besserung. Wiederholt Diarrhoen mit großen Blutverlusten, in der Folge sekundäre Anämie. Die Behandlung erfolgte mit Lebertran, Bluttransfusionen, Fieberkuren, Vitaminen und Klysmen von Kamillen- und Eichenrindentee.

1939 (32. Lj.) Coecostomie wegen Fortschreiten der Colitis ulcerosa; die Coecostomie wird bis heute getragen.

Zu dieser Zeit wurde bei der Patientin zur Behandlung der bestehenden Colitis eine lokale Silberbehandlung mit Targesineinläufen begonnen. Trotz wiederholter Spitalsaufnahmen und zahlreicher ärztlicher Konsultationen der damals führenden Spezialisten wegen Andauern der schweren Colitis wurde bis zum Jahre 1963, also insgesamt 23 Jahre, in mehr oder weniger ununterbrochener Folge eine Klysmenbehandlung mit  $\frac{1}{2}$ %iger Targesinlösung durchgeführt. Die Klysmen wurden anfangs täglich — bei Besserung der Beschwerden 2–3mal wöchentlich — verabreicht.

1963 wurden erstmalig Hautveränderung im Sinne einer universellen Argyrose festgestellt.

1967 kam die Patientin mit den Zeichen einer exzessiven Argyrose, Anämie und hochgradiger Schwäche zur stationären Aufnahme.

*Aufnahmestatus.* Das gesamte Integument ist graublau verfärbt. An den belichteten Körperstellen ist die Haut deutlich dunkler (s. Abb. 1). Die sichtbaren Schleimhäute zeigen ebenfalls eine graublaue Verfärbung. Die Lymphknoten sind nicht vergrößert. Der Ernährungszustand der Patientin ist stark reduziert. Über der Lunge besteht eine geringe Schwarten-

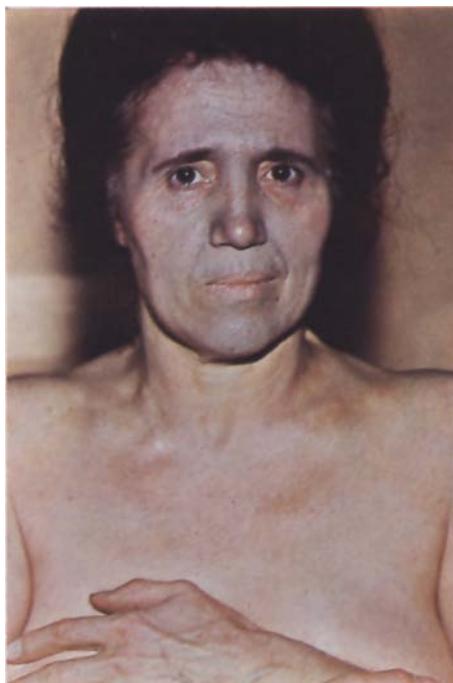


Abb. 1. Patientin A. F., 59 Jahre. Intensive graublaue Verfärbung der Haut im Gesicht, geringere am Handrücken

bildung rechts; am Herzen ein systolisches Geräusch über dem Erbschen Punkt; sonst an Herz und Lunge keine Auffälligkeiten. Abdomen: gut funktionierende Coecostomie. Leber und Milz nicht palpabel. An den Extremitäten grobschlägiger Fingertremor, die Reflexe gering gesteigert.

*Aufnahmefunde.* Skg. 13/35. Blutbefund: 2,95 Mill. Ery., Hb 6,0 g-%, Hb<sub>E</sub> 20,3 pg, Leukozyten 5200/mm<sup>3</sup>. Diff.: Segment 79, Eos. 1, Lympho. 20. Thrombozyten: 342100. Magensaft: anacid. Weltmann: 6 R (CaCl<sub>2</sub> 0,5%). Thymol: 0,9 TE. Ges.-Bilirubin: 0,9 mg-%. SGPT: 3,5 mU. SGOT: 10,2 mU. Alkal. Phosphatase: 20,0 mU. Serum-Fe: 17 µg-%. Ges.-Eiweiß: 7,82 g-%, Alb. 41%, Glob. 59%,  $\alpha_1$  6%,  $\alpha_2$  9%,  $\beta$  20%,  $\gamma$  24%. Augen: Silber-einlagerung in der Bulbusbindehaut bds. — Hornhaut und Linse klar, Fundi o.B.

Röntgen der Brust- und Lendenwirbelsäule sowie des Beckens o.B. Magenröntgen: Befund wie bei chron. Ulc. duodenii oder Narbe nach solchem, Gastrophtose.

Auf die Rektoskopie und Irrigoskopie mußte auf Wunsch der Patientin verzichtet werden.

*Berechnung der zugeführten Silbermenge.* Die Patientin hat nach ihren Angaben durch mindestens 23 Jahre Targesinklysmen bekommen, jedoch nicht jedes Jahr in derselben Häufigkeit. In den ersten 8 Jahren wurden die Klysmen 5mal wöchentlich verabreicht (2080 Klysmen), ab 1948 oft nur 2mal wöchentlich, bei Verschlechterung des Befindens auch wieder 5mal wöchentlich; für diese 15 Jahre von 1948—1963 (1963 wurde die Argyrose erstmalig festgestellt) können durchschnittlich 3 Targesineinläufe pro Woche, also insgesamt 2340, angenommen werden. Demnach wurden insgesamt 4420 Targesinklysmen eingebracht, wobei jeweils 250 ml einer 1/2% igen Targesinlösung verwendet wurden. Ein derartiges Klyisma enthält 1,25 g Targesin; alle Einläufe zusammen somit 5225 g Targesin oder — bei einem 6% igen Silbergehalt des Targesins — 331,5 g Silber.

Da die Klysmen abends verabreicht und bis zum Morgen nicht entleert wurden, kann eine gute Resorption angenommen werden.

## Material und Methode

Zum Nachweis und zur Berechnung der Silbereinlagerungen im Gewebe wurden bei der Patientin folgende Proben entnommen:

1. aus der Haut des Unterarmes mittels hochtouriger Stanze,
2. aus der Leber mittels Biopsie nach der Methode von Menghini und
3. aus dem Knochen und Knochenmark vom Beckenkamm nach der von uns beschriebenen Technik (Czitover, 1961).

Das Biopsiematerial wurde geteilt und nach den folgenden Methoden bezüglich der Silbereinlagerungen qualitativ und quantitativ beurteilt. Zum Vergleich der quantitativen Messung wurde der Silbergehalt in den Organen von Kontrollpersonen, die sicher niemals mit Silber behandelt wurden, gemessen.

### *I. Histologische Untersuchungen*

Folgende Untersuchungen wurden an den formolfixierten Paraffinschnitten der Haut, der Leber und der Knochen durchgeführt.

1. Routine-Methoden (Hämatoxilin-Eosinfärbung, Eisenfärbung mit Berliner Blau, Bindegewebsfärbung nach van Gieson, Kongorotfärbung).
2. Dunkelfelduntersuchung und Kontrolle mit 1 % iger KCN-Lösung.
3. Die Knochen- und Knochenmarksbiopsien innerhalb von 42 Std elektrolytisch entkalkt, und davon wurden 7—10  $\mu$  dicke Schnitte hergestellt; diese wurden mit einem Erregungsfilter von 350  $\text{m}\mu$  und Sperrfilter 530  $\text{m}\mu$  fluoreszenzoptisch untersucht.
4. Nach der manuellen Methode von Frost (1958) wurden unentkalkte Knochenschliffe hergestellt, lichtexponiert und wie Punkt 2, 3 untersucht.

### *II. Neutronenaktivierungsanalyse*

Die Gewebsproben von Haut, Leber, Knochen und Knochenmark wurden nach Entfernung des anhaftenden Blutes gewogen und im Reaktor einer Neutronenbestrahlung von 20 Sekunden (Neutronenfluß  $10^{13}/\text{cm}^2 \text{ sec}$ ) ausgesetzt. Standards mit bekanntem Silbergehalt wurden zu Beginn und nach jeder zweiten Probe aktiviert. Das Gammaspektrum des Ag<sup>110m</sup> kontrollierten wir mit einem 400-Kanalanalysator (Intertechnique SA 40). Die Zählung der Impulse begann 80 sec nach der Bestrahlung. Die Registrierung der aufsummierten Impulse/sec erfolgte mit einem Gammaskop 202 (Technical Measurement Corporation). Aus der Abklingkurve wurde nach Subtraktion der auf den Zählbeginn extrapolierten Restaktivität graphisch die Impulszahl für das Silber (Ag) ermittelt.

## Ergebnisse

### *I. Qualitative Untersuchungen (Histologie)*

*a) Haut.* Die in der Haut abgelagerten feinen Körnchen zeigten eine Affinität zum bindegewebigen Anteil, während sie im epithelialen Gewebe nicht nachweisbar sind. Vorwiegend sind die Körnchen den elastischen Fasern und den bindegewebigen Membranen von Schweiß- und Talgdrüsen angelagert. In großer Zahl liegen sie auch schleifenförmig subepidermal und in den Wänden kleinerer Gefäße (Eberhartinger et al., 1965) (Abb. 2).

Im Dunkelfeld geben die Körnchen helle Lichtreflexe; nach Behandlung der Schnitte mit 1 % iger KCN-Lösung schwand das Aufleuchtphänomen.

*b) Leber.* Das Aussehen des Leberbiopsiezylinders war bei makroskopischer Beobachtung nicht auffällig und zeigte im Gegensatz zur entnommenen Hautstanze keine graublaue Verfärbung. Mikroskopisch war die regelrechte Struktur des Lebergewebes erhalten. Ein feinkörniges schwarzes Pigment ist weniger in Kupferzellen als in mesenchymalen Elementen der Periportalfelder zu beobachten (Thaler, 1969) (s. Abb. 3). Im Dunkelfeld verhalten sich die Körnchen wie in der Haut.

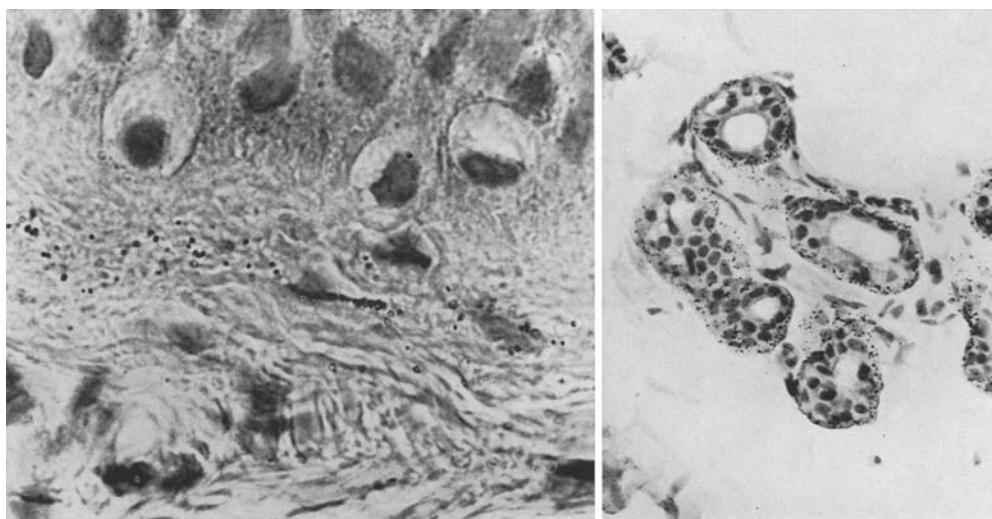


Abb. 2. Hautbiopsie: Subepidermale Ablagerungen von Silberkörnchen und gleichartige im Bereich der Schweißdrüsen. Vergr. Orig. 1:500 bzw. 1:200

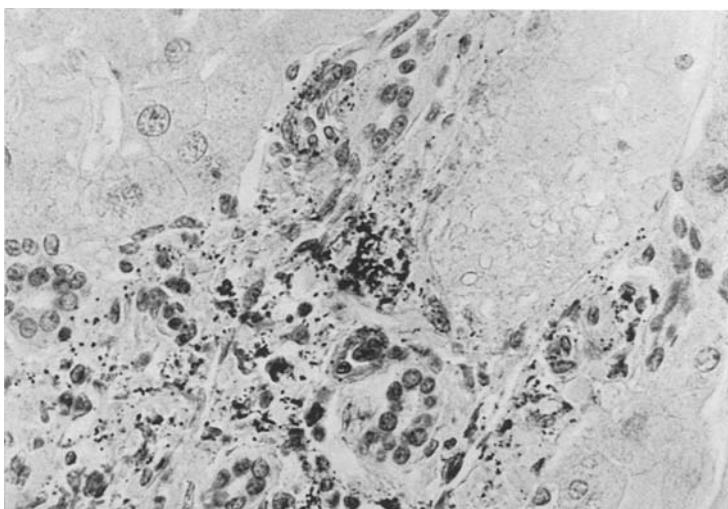


Abb. 3. Leberbiopsie: Feinkörnige Ag-Ablagerungen im Periportalfeld. Vergr. Orig. 1:125

c) *Knochenmark und Knochen*. Makroskopisch waren Form, Struktur und Farbe des Biopsiezylinders aus dem ventralen Beckenkamm unauffällig. Mikroskopisch waren mittels der oben angeführten Methoden vereinzelte Körnchen in mittelgroßen Reticulumzellen nachzuweisen. Im Bereich kleinerer und größerer, sowohl venöser als auch arterieller Gefäße und im Knochenmarksinus waren Pigmentablagerungen nicht zu demonstrieren. Kleinschollige irreguläre und zackig begrenzte Ablagerungen, welche keinerlei Zellstrukturen oder Kernreste im Inneren erkennen ließen, waren im Knochenmark auffällig. Zum Teil waren sie um-

geben von wenigen Körnchen. In diesen Ablagerungen war Paramyloid oder Amyloid mit Kongorot und Polarisation nicht nachweisbar.

In den Knochenbälkchen der Corticalis und Spongiosa war Silber mit keiner der eingesetzten Methode nachzuweisen.

## *II. Quantitative Untersuchungen (Neutronenaktivierungsanalyse) s. Tabelle*

a) *Haut*. In den Präparationen der Argyrosepatientin wurde ein Silbergehalt von  $60,5 \pm 5 \mu\text{g/g}$  Feuchtgewebe gegenüber  $1,0 \pm 0,9$  und  $0,4 \pm 0,3 \mu\text{g/g}$  gemessen. Dies entspricht einer Erhöhung auf das ca. 80fache des Durchschnittswertes von 2 gesunden, etwa gleichaltrigen Kontrollen.

b) *Leber*. Im Lebergewebe betrug der Silbergehalt der Patientin annähernd  $70 \pm 15 \mu\text{g/g}$  Feuchtgewebe gegenüber  $< 20 \mu\text{g/g}$  Gewebe der Kontrollen, was eine Erhöhung des Gehaltes an Silber auf mindestens das Dreifache der Norm bedeutet.

Wegen der kleinen zur Verfügung stehenden Gewebsmenge war hier keine größere Genauigkeit zu erreichen.

Tabelle. *Quantitative Messungen der Silberablagerungen in Haut-, Leber-, Knochenmark- und Knochenbiopsie mittels Neutronenaktivierungsanalyse bei universeller Argyrose und Kontrollen*

Name	Alter (Jahre)	Ge- schlecht	Klinische Diagnose	Silberablagerungen in $\mu\text{g/g}$ Feuchtgewebe in		
				Haut (Unterarm)	Leber	Knochen und Knochenmark (Beckenkamm)
A. F.	59	♀	Argyrose	$60,5 \pm 0,5$	$\sim 70 \pm 15$	$9,4 \pm 2,0$
J. A.	39	♀	persistierende Hepatitis		$< 20$ innerhalb der Fehler- grenzen	
T. K.	63	♂	akute Hepatitis		$< 20$ innerhalb der Fehler- grenzen	
S. G.	50	♂	Ekzem	$\sim 1,0 \pm 0,9$		
W. F.	64	♀	Ulcus cruris	$\sim 0,4 \pm 0,3$		
K. G.	58	♂	Cirrh. hepatis			$\sim 3,0 \pm 2,5$
H. E.	47	♀	Cholangitis			$\sim 3,5 \pm 2,5$

c) *Knochenmark und Knochen*. Die quantitative Analyse zeigte eine Vermehrung des Silbergehaltes auf  $9,4 \pm 2,0 \mu\text{g/g}$  Feuchtgewebe gegenüber 3,0 und  $3,4 \pm 2,5 \mu\text{g/g}$  der Kontrollen. Das bedeutet etwa eine Verdreifachung des Silbergehaltes im Knochenmark und Knochengewebe gegenüber den Kontrollfällen.

Die aktivierungsanalytische Bestimmung wurde am nicht entkalkten Knochen durchgeführt.

## Diskussion

Silber ist im menschlichen Körper auch normalerweise in Spuren enthalten. Es ist in der Erdkruste vorhanden und kann mit Wasser, Nahrung, evtl. auch mit Konservierungsmitteln oder modernen Wasserreinigungsmitteln in den Körper

gelangen. Mit Hilfe von spektrographischen Analysen und Neutronenaktivierungsanalysen konnte neben verschiedenen nicht essentiellen Spurenmetallen auch Silber beim Gesunden gefunden werden. Ob dem Silber auch eine biochemische Bedeutung zukommt, ist nicht bekannt. Silber wurde im normalen menschlichen Organismus, in der Haut, den Nägeln und den Haaren in Mengen von  $1,7 \times 10^{-8}$  bis  $4,5 \times 10^{-8}$  (% Trockengewicht) spektrographisch nachgewiesen (Goldblum et al., 1953). Diese Mengenwerte stimmen mit den von uns gefundenen Werten gut überein.

Die von uns verwendete Methode der Aktivierungsanalyse wurde zum Nachweis von Metallen bei Menschen schon für Kupfer, Zink, Selen, Mangan und vor allem Gold, das therapeutisch viel Verwendung findet, angewendet. Da die histochemischen Reaktionen für Silber nicht spezifisch sind (z. B. gibt Kupfer ähnliche Reaktionen), wurde neuerdings der Versuch unternommen, die Anwesenheit von Silber in Form einer Kernaktivierungsanalyse zu beweisen (Feltinovsky u. Kopetz, 1969). Quantitative Untersuchungen zum Mengennachweis von Silber im Gewebe wurden bisher mit dieser spezifischen Methode unseres Wissens nicht durchgeführt.

In der Haut unserer Patientin mit universeller Argyrose konnte etwa 80mal mehr Silber nachgewiesen werden, in der Leber mindestens 3mal soviel und im Knochen etwa 2–3mal soviel als in der Haut, Leber und Knochen von Kontrollpersonen. Der mit Hilfe der Neutronenaktivierungsanalyse ermittelte extrem erhöhte Silbergehalt der Haut bei universeller Argyrose bestätigt die mit konventionellen Methoden gemachte Erfahrung, daß die Silberablagerung vor allem in der Haut stattfindet, und berechtigt daher das Ausmaß der Erkrankung aus Hautstanzten zu beurteilen.

Bei Untersuchung der Haut stand uns genügend Material zur Verfügung, um auch in der „normalen“ Haut Silberquantitäten nachzuweisen, die methodisch gesichert sind. Der bei den Kontrollpersonen erhobene quantitative Wert des Silbergehaltes in der Leber ist wahrscheinlich höher als in der Haut, liegt jedoch, bedingt durch das geringe Gewicht des Untersuchungsmaterials (Biopsiezylinder), noch immer im Bereich der methodischen Fehlerbreite. Bei der Argyrose ist allerdings die nachgewiesene Silbermenge in der Leber groß genug, um einen methodischen Fehler auszuschließen. Der quantitative Wert dürfte sogar höher als in der Haut liegen. Es ist daher auffallend, daß die Kontrollwerte für Silber in der Leber bei akuter und chronischer Hepatitis höher sind als in der Haut, während bei Argyrose vor allem eine Ablagerung des Silbers in der Haut stattfindet und in der Leber das Silbervorkommen sich weniger erhöht. Diese Befunde sprechen einerseits für die Affinität des Silbers zur Haut, wenn es im Überschuß zugeführt wird. Andererseits bleibt die Frage offen, warum im Organismus relativ mehr Silber in der Leber als in der Haut vorhanden ist. Es könnte in Erwägung gezogen werden, daß das Silber auch eine biochemische Funktion hat. Von besonderem Interesse erscheint uns die Fragestellung, ob die Leber eines Neugeborenen Spuren Silber enthält.

Die geringe Vermehrung des Silbergehaltes im Knochengewebe bei diesem Fall von universeller Argyrose überrascht, weil im Vergleich zu anderen Organen maximal erhöhte Silberablagerungen im Knochengewebe bei Argyrose bekannt sind (Gettler et al., 1927). Das Alter der Patientin, in dem Wachstumsvorgänge längst abgeschlossen sind, Gefäßveränderungen, Durchblutung des Knochenge-

webes und andere unbekannte Einflüsse mögen jedoch im Einzelfall bedeutsam sein. Interessant erscheint jedoch, daß auch im Knochen des normalen Menschen Spuren von Silber enthalten sind.

In welcher chemischen Form das Silber in den beschriebenen Geweben abgelagert ist, konnte bisher weder histochemisch noch mit physikalischen Methoden eindeutig geklärt werden. Feltinovski (1969) konnte kürzlich feststellen, daß das abgelagerte Silber weder Ag noch  $\text{Ag}_2\text{O}_3$  noch  $\text{Ag}_2\text{S}$  ist. Der Verfasser der sich auf Elektronenbeugungsaufnahmen sowie lichtoptische Diffraktogramme stützt, ist der Meinung, daß es sich bei den Silberablagerungen bei Patienten mit universeller Argyrose zumindest teilweise um kristalline Partikel handelt, und zwar wahrscheinlich die kristalline Form von 1 oder 2 Komplexen aus Ag mit einem organischen Molekül. Die Möglichkeit einer kristallinen Umwandlung infolge des Elektronenbeschusses im Elektronenmikroskop bleibt allerdings offen.

Die Neutronenaktivierungsanalyse ist eine verlässliche quantitative Methode zur Messung von Metalleinlagerungen. Bei der Argyrose ermöglicht sie auch in den inneren Organen quantitativ den Silbergehalt am Lebenden zu bestimmen und somit die Schwere der Erkrankung zu objektivieren.

### Literatur

- Czitober, H.: Die Knochenmarkbiopsie in der hämatologischen Diagnostik. Wien. Z. inn. Med. **42**, 385—395 (1961).
- Eberhartinger, Ch., Ebner, H., Niebauer, G.: Argyrose und lymphoreticuläre Reaktion. Z. Haut- u. Geschl.-Kr. **38**, 161—173 (1965).
- — — Ablagerung und Speicherung in der Cutis. In: J. Jadassohn, Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Erg.-Werk, Bd. I/1, S.898/899. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.
- Feltinovsky, A., Kopetz, K.: Elektronenmikroskopische Untersuchung in der menschlichen Haut infolge einer Arzneimittelnebenwirkung abgelagerter silberhaltiger Teilchen. Verhandl. der Österr. Arbeitsgemeinschaft f. Ultrastrukturforschung u. d. Dtsch. Ges. f. Elektronenmikroskopie in Wien, 22.—25. 9. 1969.
- Franken, E., Langhof, H.: Argyrosis universalis durch Targesin-Rollkuren. Med. Klin. **59**, 1094—1096 (1964).
- Frost, H. M.: Preparation of thin undecalcified bone sections by rapid manual method. Stain. Technol. **33**, 273—277 (1958).
- Gettler, A. O., Rhoads, C. P., Weiss, S.: A contribution to the pathology of generalized argyria with a discussion of the fate of silver in the human body. Amer. J. Path. **3**, 631—651 (1927).
- Goldblum, R. W., Derby, S., Lerner, A. B.: The metal content of skin, nails and hair. J. Invest. Derm. **20**, 13—18 (1953).
- Katsch, G., Pickert, H.: Die Krankheiten des Magens. In: Handbuch der inneren Medizin, Bd. III/1, S. 671. Berlin 1953.
- Klein, W. K.: Universelle Argyrose — eine kasuistische Mitteilung. Z. ärztl. Fortbild. **58**, 1347—1349 (1964).
- Robert, P., Zürcher, S.: Pigmentstudien. Dermatologica (Basel) **100**, 217—241 (1950).
- Schwandt, R., Richter, G.: Die Argyrose, eine vermeidbare Arzneimittelschädigung. Med. Klin. **60**, 61—63 (1965).
- Thaler, H.: Leberbiopsie, Klinischer Atlas der Histopathologie, S. 163/164. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969.

Dr. H. Czitober  
I. Medizinische Universitätsklinik  
A-1090 Wien  
Spitalgasse 23