



ÜBER DIE BILDUNGSSTÄTTE
DES
GALLENFARBSTOFFS
BEIM
KALTBLÜTER.

INAUGURALDISSERTATION
DER
MEDICINISCHEN FACULTÄT ZU KÖNIGSBERG I/Pf.
ZUR
ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE
IN DER
MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHÜLFE

VORGELEGT UND ÖFFENTLICH VERTHEIDIGT

VON

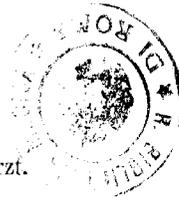
GUSTAV VALENTINI,

PRACT. ARZT.

OPPONENTEN:

Dr. med. SIEGFRIED STERN, pract. Arzt.

ALBRECHT TOOP, pract. Arzt.



LEIPZIG,
DRUCK VON J. B. HIRSCHFELD.

1888.

SEPARATABDRUCK

aus dem

Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie XXIV. Band.

SEINEM HOCHVEREHRTEM LEHRER

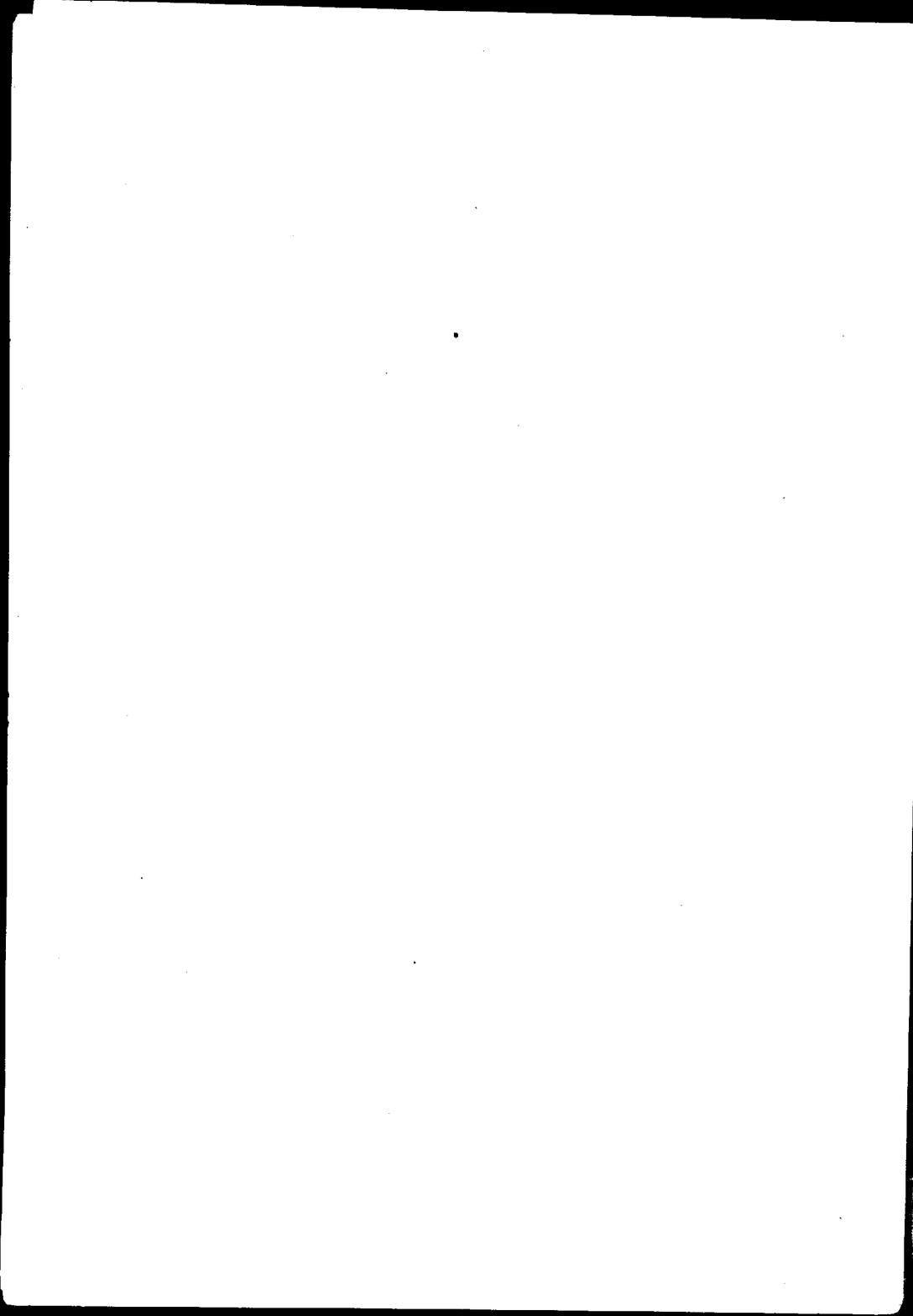
HERRN

Geh. Medicinalrath Professor Dr. B. NAUNYN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

VOM

VERFASSER.



THESEN.

1. Der bei Schildkröten nach der Arsenwasserstoffvergiftung in den Leberzellen auftretende, eisenhaltige Körper kann nur durch die Zersetzung des Hämoglobin in den Leberzellen entstanden sein.
2. Toxische Lähmungen sind stets periphere Neuritiden.

V I T A.

Ich, Gustav Valentini, bin am 22. Oktober 1862 zu Gallehnen geboren, besuchte zu Königsberg i. Pr. das altstädtische Gymnasium, welches ich Michaelis 1881 mit dem Zeugniss der Reife verliess. Von Michaelis 1881 bis Michaelis 1882 studierte ich Jura in Königsberg, dann Medicin in Königsberg, Berlin und Freiburg von Michaelis 1882 bis Michaelis 1886.

Michaelis 1884 bestand ich das Tentamen physicum, im Prüfungsjahre 1886,87 die ärztliche Staatsprüfung und am 17. März 1888 das Examen rigorosum.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Privatdocenten:

v. BABO, BAUMGARTEN, DU BOIS-REYMOND, DAHN, DOHRN, v. HOFMANN, v. HELMHOLTZ, HILDEBRAND, KRONECKER, JACOBSON, JAFFÉ, LOSSEN, NAUNYN, NEUMANN, SALKOWSKI, SAMUEL, SCHNEIDER, SCHÖNBORN, SCHREIBER, SCHWALBE, TREITEL, VOSSIUS, WALDEYER, WIEDERSHEIM.

Allen diesen meinen verehrten Lehrern sage ich hiermit meinen herzlichsten Dank.

Die seit Virchow allmählich erworbene Erkenntniss, dass in alten Blutextravasaten das Hämoglobin sich in Hämatoidin zersetzt und letzteres mit dem Biliverdin identisch ist, machte es im Verein mit der Beobachtung, dass bei vermehrtem Zerfall von rothen Blutkörperchen und dadurch bedingtem Freiwerden von Hämoglobin in der Blutbahn eine vermehrte Gallenfarbstoffbildung eintritt, höchst wahrscheinlich, dass der Gallenfarbstoff ein Abkömmling des Blutfarbstoff sei. Viel schwieriger erwies es sich, über die Bildungsstätte derselben Sicherheit zu erlangen.

Während die Einen die Leber als Excretionsorgan für den im Blut präformirten Gallenfarbstoff ansahen, nahmen Andere an, dass derselbe erst in den Leberzellen gebildet wird.

Der Gedanke, durch eine Entleberung von Thieren hierüber Klarheit zu erlangen, liegt nahe und ist schon von J. Müller, Moleschott und Kunde beim Frosch zur Ausführung gebracht. In neuester Zeit nahm Stern¹⁾ auf Nannyn's Anregung diese Versuche wieder auf. Er konnte bei entleberten Fröschen, die 2—8 Tage lebten, weder in den Organen noch in den Flüssigkeiten des Körpers Gallenfarbstoff constatiren. Diese Versuche verloren jedoch völlig ihre Beweiskraft, als sich nach Unterbindung des Ductus choledochus ergab, dass auch bei erhaltener Leber bei Fröschen keine Anhäufung von Gallenfarbstoff im Organismus eintritt. Während so der Frosch zu Experimenten über den Icterus unbrauchbar erschien, war die Entleberung von Säugethieren wegen schnell tödtlich endender Circulationsstörungen im Gebiet der Vena portarum stets missglückt.

1) Ueber die normale Bildungsstätte des Gallenfarbstoffs. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. XIX. Bd.

Einen besseren Erfolg ergaben Versuche an Vögeln, bei denen ausgedehnte Collateralen zwischen der Nierenvene und der Vena portarum tödtliche Stauungen im Gebiet der Leberfortader verhindern konnten. Es gelang Stern, bei Tauben die Leber aus dem Kreislauf auszuschalten und die Abwesenheit von Gallenfarbstoff, der in einer anderen Versuchsreihe nach Verschluss des Ductus choledochus im Blut und den Organen constatirt war, bei einer durchschnittlich 22stündigen Beobachtungsdauer festzustellen.

Naunyn¹⁾ und Minkowski wiederholten bei Gänsen, Enten und Hühnern diese Versuche und kamen zu gleichem Resultat. Das Auftreten einer geringen Menge Gallenfarbstoff im Urin entleberter Thiere erklärten sie theils aus den technischen Schwierigkeiten der Operation, indem entweder kleine functionirende Leberstückechen in der Bauchhöhle zurückblieben, oder Galle bei der Exstirpation in das Peritoneum floss, theils aus der Resorption vom Darne aus, der bei Gänsen grosse Mengen Biliverdin enthält. Dieser letzteren Erklärung steht nichts entgegen, seit Schiff die Resorption von Galle aus dem Darm wahrscheinlich gemacht hat, und erscheint besonders einleuchtend, wenn man in Betracht zieht, dass die Thiere nach der Entleberung viel Wasser zu sich nahmen und viel Urin ausschieden, so dass die günstigsten Bedingungen für die Resorption des in reichen Wassermengen gelösten Biliverdin vorhanden waren. — Ferner suchten sie durch Arsenwasserstoffvergiftung bei entleberten Thieren weitere Beweise für Gallenfarbstoffbildung in der Leber zu finden.

Bekanntlich folgt der Einathmung von Arsenwasserstoff ein Freiwerden des Hämoglobin aus den rothen Blutkörperchen, dann ein Icterus und bei starker Vergiftung eine Hämoglobinurie. Wenn bei entleberten Thieren, die mit AsH₃ vergiftet waren, kein Biliverdin im Harn auftrat, sondern nur Hämoglobin, so war bewiesen, dass die Zersetzung des Blutfarbstoff in einer Weise, die zur Entstehung eines Icterus führen kann, nur in der Leber erfolgt. Sie vergifteten also Vögel mit Arsenwasserstoff und fügten, sobald durch Auftreten von Biliverdin im Urin die Wirksamkeit der Vergiftung sicher war, eine Entleberung hinzu. Der Urin wurde fast gallenfrei und eine starke Hämoglobinurie trat an seine Stelle.

Es blieb übrig, die Abwicklung des Processes in der Leber zu verfolgen. Zu diesem Zweck wurde durch Arsenwasserstoffvergiftung eine vermehrte Gallenbildung erzeugt und die Leber mikroskopisch untersucht. Dabei zeigten sich schon 1½ Stunden nach der Ver-

1) Beiträge zur Pathologie der Leber und des Icterus. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. XXI. Bd.

giftung vereinzelt blutkörperchenhaltige Zellen in den Lebercapillaren, deren Menge allmählich zunahm und nach 3—4 Stunden eine sehr erhebliche war. Zu dieser Zeit traten dann Zellen von gleicher Grösse wie die vorigen auf, in denen entweder mit rothen Blutkörperchen oder allein rostfarbene Partikel¹⁾ lagen, die durch die Behandlung mit Ferrocyankalium und Salzsäure sich blau färbten und somit eisenhaltig waren. Es ist das Auftreten dieser Eisenreaction das erste Zeichen der Zersetzung des Blutfarbstoffs, und man darf annehmen, dass in diesen blutkörperchenhaltigen Zellen aus der Zersetzung des Blutfarbstoffs im weiteren Verlauf Gallenfarbstoff hervorgeht. Denn Naunyn und Minkowski sahen nach Anwendung der Sublimathärtung in diesen gleichen blutkörperchenhaltigen Zellen in der Leber Gallenfarbstoffpartikelchen, welche nach Allem dort entstanden waren. In der Milz und im Knochenmark wurden zwar blutkörperchen- und eisenhaltige Zellen, niemals aber gallenfarbstoffhaltige gefunden.

Gleichzeitig mit diesen Vorgängen an den weissen Blutkörperchen trat eisenhaltiges Pigment in den Leberzellen auf. Anfangs diffus in den Zellen vertheilt, wurde es schnell nach dem Pol der Zelle, der dem Gallengang zugekehrt war, befördert, so dass es auf Querschnitten ringförmig, auf Längsschnitten reihenweise denselben umgab.

Was die Deutung dieses Befundes betrifft, so ist es klar, dass das eisenhaltige Pigment der weissen Blutkörperchen und Leberzellen als Zersetzungsproduct des Hämoglobin aufzufassen ist. In den Leberzellen liess sich von Gallenfarbstoff nichts nachweisen, doch schien die Anwesenheit von Eisen dafür zu sprechen, dass hier eine Zersetzung von Hämoglobin stattfand. Andererseits war es auch möglich, dass das in den Leberzellen nachweisbare Eisen bereits an anderer Stelle, z. B. im Blute abgespalten war und dass seine Anwesenheit in den Leberzellen nur auf die Ausscheidung des Eisens durch die Leber zu beziehen sei. Zwar war die Annahme, dass die Gallenfarbstoffbildung in dem circulirenden Blute statthabe, durch die Ergebnisse der Entleberung bei mit Arsenwasserstoff vergifteten Thieren höchst unwahrscheinlich gemacht, doch gab die Thatsache, dass sich bei

1) Uebrigens ist es in keiner Weise nachgewiesen, dass es sich bei diesen rostfarbenen Partikelchen, welche die Eisenreaction geben, um ein besonderes, aus dem Hämoglobin entstandenes Pigment handelt. Vielmehr sind die rostfarbenen Partikelchen wahrscheinlich nichts Anderes als Eiweiss-(Globulin-)Reste des Hämoglobin oder die Stromata der rothen Blutkörper, welche durch Eisenoxydalbminat oder vielleicht durch Reste von Hämatin gefärbt sind.

den Vögeln in den blutkörperchenhaltigen Zellen Gallenfarbstoff bildet, immerhin einem Zweifel Raum. Zugegeben werden muss, dass möglicherweise beim normalen Thier ohne Leberexstirpation sich deshalb mehr Galle bilde, weil die blutkörperchenhaltigen Zellen der Leber, nicht weil die Leberzellen fehlten; wenn auch die von Naunyn und Minkowski erhobene Beobachtung, dass die blutkörperchenhaltigen Zellen in der Leber in vielen Fällen von Icterus nach der Arsenwasserstoffvergiftung sehr spärlich waren, entschieden dagegen sprach.

Auf den Rath des Herrn Prof. Naunyn versuchte ich die Lösung dieser Frage nochmals beim Kaltblüter in Angriff zu nehmen. Die Langsamkeit, mit der Stoffwechselforgänge und Zellthätigkeit sich bei ihnen vollziehen, liess hoffen, dass die blutkörperchenhaltigen Zellen hier keine Rolle spielen werden, oder dass vielleicht ihre Rolle bei der Gallenfarbstoffbildung zeitlich von der der Leberzellen getrennt sei und daher besser wie bei den Vögeln mit ihrem enorm schnellen Stoffwechsel überschen werden könne.

Da der Frosch, das gewöhnlich zu Versuchen an Kaltblütern benutzte Thier, nach den von Stern mitgetheilten Versuchen hierzu nicht geeignet schien, habe ich mich kleiner Wasserschildkröten im Durchschnittsgewicht von 60—70 g bedient. Ihr Stoffwechsel scheint etwas reger als der des Frosches zu sein, und allen schädlichen Eingriffen gegenüber entfalten sie eine bedeutende Lebenskraft.

Dieselben wurden der Einwirkung von verdünntem Arsenwasserstoff, der aus einer Lösung von arsenigsäurem Kali mit Zink und Salzsäure entwickelt wurde, während 10—15 Minuten ausgesetzt. Nach der Vergiftung waren sie völlig munter und verhielten sich wie gesunde Thiere. Am nächsten Tage waren sie dann ersichtlich matter, krochen wenig umher und reagirten nur langsam auf mechanische Reize. Einige starben schon im Verlauf des nächsten Tages. Der grösste Theil wurde dann in den nächsten acht Tagen getödtet. Drei wurden übrig gelassen und gingen erst nach 7 Wochen zu Grunde. Bei der Untersuchung der Thiere richtete sich das Hauptaugenmerk auf den Urin, Leber, Milz und Niere. Letztere wurden mikroskopisch nach blutkörperchen- und eisenhaltigen Zellen durchsucht und auf das Auftreten von Eisen in ihren Organbestandtheilen geachtet. Zu diesem Zweck wurden theils frische Zupfpräparate benutzt, theils Schnitte, die in Alkohol oder in Sublimatlösung nach Naunyn und Minkowski gehärtet waren. Auf ihren Eisengehalt wurden die Alkoholpräparate nach der von Perls angegebenen Methode mit Ferrocyankalium und Salzsäure, wobei eisenhaltige Körper sich blau

färben, geprüft. Die von Quincke angegebene Methode mit Schwefelammonium war nicht zweckmässig, da sich in der Leber von Schildkröten viel schwarzes Pigment findet, das bei der Quincke'schen Eisenreaction von den durch Schwefelammonium schwarzgefärbten Körpern schwer zu unterscheiden ist. Mit Ferröcyankalium und Salzsäure färbt sich dieses Pigment nicht blau. Bemerket sei noch, dass ich bei der Herstellung der Präparate stets Glasnadeln anwandte.

Bevor ich nun über die Ergebnisse der Arsenwasserstoffvergiftung bei Schildkröten berichte, scheint es zweckmässig, auf das Verhalten der Excrete und Organe normaler Schildkröten, soweit sie bei diesen Untersuchungen in Betracht kommen, einzugehen. Der Urin, der durch Katheterisation vermittelt einer capillaren Glasröhre gewonnen wurde, war in allen Fällen wasserklar. Die Leber ist von braunrother Farbe. Nach Behandlung von Leberschnitten mit Ferrocyankalium und Salzsäure tritt entweder gar keine Veränderung ein, oder der Schnitt nimmt einen leicht grünlich-blauen Farbenton an, der unter dem Mikroskop bei schwacher Vergrösserung demselben ein grünliches Colorit giebt, während bei starker Vergrösserung nichts davon wahrzunehmen ist und eine Unterscheidung zwischen einem normalen und auf Eisen geprüften Schnitt nicht zu finden ist. In der Niere und Milz ist niemals eine Spur von eisenhaltigen Körpern nachzuweisen. Das absolute Fehlen von eisenhaltigen Körpern in den oben genannten Organen normaler Schildkröten gestattet eine sichere Beurtheilung abnorm vorhandenen Eisens und unterscheidet sie für diese Versuche vortheilhaft vom Warmblüter, bei dem Quincke¹⁾ einen in ziemlich weiten Grenzen schwankenden Eisengehalt der Leber, Milz und des Knochenmarks fand, so dass es ihm oft schwierig war, eine abnorme Vermehrung ihres Eisengehaltes sicher festzustellen.

Die Ergebnisse der Arsenwasserstoffvergiftung bei Schildkröten sind nun folgende:

Am dritten bis vierten Tage, in einem Falle sogar schon am zweiten, konnte eine Grünfärbung des bis dahin wasserklaren Urins constatirt werden. Dieselbe hielt bis zum Tode des Thieres an und nahm allmählich an Intensität zu. Die Leber zeigte sich bei denen, die bald nach dem Auftreten des Icterus getödtet waren, leicht grünlich verfärbt. Einige lebten bei stets zunehmendem Biliverdingehalt des Urins erstaunlich lange. Sie starben erst nach 7 Wochen und zeigten entsprechend dem stark ikterischen Urin eine intensive Grünfärbung der Leber und des subcutanen Bindegewebes, während an

1) Ueber Siderosis. II. Deutsch. Arch. f. klin. Med. XXVII. Bd.

der Niere und Milz makroskopisch nichts Abnormes wahrzunehmen war. Die mikroskopische Untersuchung der Leber nach Härtung in Sublimat zeigte bei diesen Thieren eine Anhäufung von Gallenfarbstoff in ihren Zellen. Derselbe war aber nicht gleichmässig in ihnen vertheilt, sondern an dem Ende der Zelle, das dem Gallengang zugekehrt war, aufgehäuft. Dies konnte vorzugsweise an Querschnitten von Gallengängen sichergestellt werden. In der Niere waren einzelne Harnkanälchen mit einer grünen Masse erfüllt, die Glomeruli und Gefässe waren frei davon.

Das Auftreten von Icterus bei der Schildkröte ist insofern von Interesse, als es bis jetzt noch nicht gelungen ist, bei Kaltblütern denselben zu erzeugen.

Im Ganzen habe ich die Leber und Milz von 20 mit Arsenwasserstoff vergifteten Schildkröten untersucht. Dieselben waren Thieren mit und ohne Icterus von 24 Stunden bis zu 7 Wochen nach der Vergiftung entnommen. Aber niemals konnte weder nach Alkoholhärtung noch Behandlung mit Sublimatlösung mit und ohne Anwendung der Fe-Reaction eine deutliche blutkörperchen- oder eisenhaltige Zelle in der Leber gefunden werden. Somit dürfte man wohl annehmen berechtigt sein, dass die weissen Blutkörperchen, wenigstens bei Winterschildkröten keine Rolle bei der Zersetzung des Hämoglobins spielen. Hiermit stimmt die Beobachtung überein, welche ich an Blutergüssen machte, die ich durch subcutane Injection von nicht defibrinirtem Schildkrötenblut erzeugte. Niemals sah ich, obgleich ich die Thiere mit dem eingespritzten Blut in einzelnen Fällen sehr lange leben liess (17, 30 und 40 Tage), in diesem Blut blutkörperchenhaltige Zellen auftreten; niemals fand ich demgemäss einen Eisenreaction gebenden Körper oder Hämatoidin. Vielmehr wird bei Winterschildkröten das Hämoglobin aus den Blutkörperchen subcutaner Blutergüsse einfach allmählich ausgelaugt. Es wird durch diese Versuche die von Naunyn und Minkowski für Warmblüter aufgestellte Ansicht, dass zwar auch in den weissen Blutkörperchen eine Zersetzung des Hämoglobins stattfindet, der Hauptantheil aber den Leberzellen zufalle, bestätigt.

Bei der Anstellung der Fe-Reaction behufs Auffindung von eisenhaltigen Zellen war als constanter Befund eine mehr oder weniger starke Blaufärbung des ganzen Leberschnittes bemerkbar, die sich schon makroskopisch deutlich von auf gleiche Weise behandelten Leberschnitten normaler Schildkröten unterschied. Dieselbe war schon an der Leber von Schildkröten, die 24 Stunden nach der Vergiftung getödtet und bei denen eine vermehrte Gallenbildung noch nicht

nachzuweisen war, bemerkbar. Sie war viel deutlicher bei Thieren, die später getödtet waren und schon Icterus oder eine grüne Verfärbung der Leber zeigten. Bei denjenigen, die erst nach 7 Wochen mit starkem Icterus zu Grunde gingen, konnte sie entweder gar nicht mehr oder nur sehr schwach nachgewiesen werden. Unter dem Mikroskop sah man bei schwacher Vergrößerung, dass die Blaufärbung auf umschriebene Stellen beschränkt war, indem theils Punkte, theils leicht geschlängelte Linien sich blaugefärbt von der Umgebung abhoben. Die Betrachtung bei starker Vergrößerung gab dann Anschluss über ihre Lage. Wo eine Gallencapillare im Querschnitt getroffen war, sah man die sie begrenzenden Leberzellen in dem Theil, der sie unmittelbar umgab, blau gefärbt, während der dem Gallengang abgewendete Theil und der Kern farblos waren. Dies waren die bei schwacher Vergrößerung als Punkte wahrgenommenen Stellen, während die Längsstreifen Längsschnitten von Gallengängen entsprachen. Auch hier waren die ihn umgebenden Leberzellen in dem ihm zugewendeten Theil blau gefärbt, so dass der Gallengang von 2 blaugefärbten Streifen, die durch die aneinanderliegenden blauen Theile der Leberzellen entstanden waren, eingefasst war. Diese Blaufärbung war als feinkörnig zu erkennen. Ihre Intensität, unmittelbar am Gallengang am grössten, nahm nach dem Zellkern zu allmählich ab. Das Bild war sehr ähnlich dem von Naunyn und Minkowski nach der Arsenwasserstoffvergiftung bei Gänsen beschriebenen. In Milz und Niere war niemals eine Spur von Eisen nachzuweisen.

Der constante Befund von Eisen in den Leberzellen bei den Thieren, die mit Arsenwasserstoff vergiftet waren, kann nur auf zwei Arten gedeutet werden. Entweder handelt es sich darum, dass das in die Blutbahn durch Lösung der rothen Butkörperchen übergegangene Hämoglobin in den Leberzellen zersetzt wird. Der Gallenfarbstoff, welcher nach Abspaltung des Eisens aus dem Hämoglobin hervorgeht, wird dann in die Gallengänge ausgeschieden. Das hierbei freiwerdende Eisen wird, wie Baserin's Versuche an Hunden zeigen, nicht ausgeschieden, sondern bleibt in den Leberzellen lange Zeit liegen. Die zweite Möglichkeit wäre die, dass das Eisen aus dem Blutfarbstoff bereits im Blut abgespalten und als solches von den Leberzellen aus dem Blute aufgenommen wird. Diese Annahme ist nach Naunyn und Minkowski und namentlich nach Baserin's eben angeführten Beobachtungen sehr unwahrscheinlich. Doch wurde der Versuch gemacht, das noch weiter dadurch zu entscheiden, dass man nachsah, wie sich die Vertheilung des durch die Perlsche

Reaction nachweisbaren Eisens in den Organen nach Einführung löslicher Eisensalze ins Blut gestaltete. Stellten sich wesentliche Differenzen in der Vertheilung des Eisens auf die Organe nach der Arsenwasserstoffvergiftung einerseits und nach der Eiseneinführung andererseits heraus, so war es klar, dass bei ersterer das Eisen nicht schon frei im Blut circulirt, dass daher die Abspaltung desselben aus dem Blutfarbstoff nicht schon im Blut, sondern erst in der Leber statthabte.

Von Zaleski¹⁾ ist die Anziehung und Ausscheidung des Eisens beim Warmblüter als eine spezifische Function der Leber aufgefasst worden. Derselbe zog zwei Kaninchen eines Wurfs unter gleichen Bedingungen auf und spritzte dann dem einen ein lösliches Eisensalz in die Gefässe. Nach einigen Stunden wurden beide getödtet, ihre Organe vermittelst Durchspülung mit indifferenten Lösungen blutfrei gemacht und ihr Eisengehalt quantitativ bestimmt. Die Vergleichung des Eisengehalts der Organe des Thieres, dem Fe eingespritzt war, mit dem anderen nicht so behandelten ergab eine grössere Menge Eisen in der Leber des Thieres, dem dasselbe in das Blut gebracht war. Daraus den Schluss ziehen zu wollen, dass die Leber eine spezifische Attraction für Eisen habe, scheint gewagt, da es auf Annahme beruht, dass ohne die Einspritzung von Eisen beide Lebern denselben Eisengehalt gehabt haben würden. Den Versuch, ob sich durch Erziehung von Thieren unter möglichst gleichen Bedingungen ein gleicher Eisengehalt in den entsprechenden Organen herstellen lässt, hat Zaleski nicht gemacht.

Die Befunde anderer Forscher stehen aber mit jener Annahme in directem Widerspruch. So konnten Gläveke²⁾ und Kobert³⁾ nach Einführung von Eisensalz ins Blut dasselbe reichlich in der Niere nachweisen. Besonders gut gelingt es, durch Injection von Eisensalzen bei Schildkröten die Vertheilung desselben im Körper festzustellen, da ihre Organe normalerweise keine Fe-Reaction geben, und es zeigt sich, dass hierbei eine ganz andere Vertheilung des Eisens im Körper wie nach der Arsenwasserstoffvergiftung zu Stande kommt; es ist danach sehr unwahrscheinlich, dass der eisenhaltige Körper bei AsH₃-Vergiftung als solcher im Blut circulirt hat.

Die Menge der subcutan einzuspritzenden Eisensalze darf nur

1) Zur Frage über die Ausscheidung des Eisens aus dem Thierkörper und zur Frage der Menge dieses Metalls bei hungernden Thieren. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. XXIII. Bd.

2) Ueber subcutane Eiseninjection. Ebenda. XVII. Bd.

3) Zur Pharmakologie des Eisens und Mangans. Ebenda. XVI. Bd.

gering sein, da das Eisen sehr giftig wirkt. Wir nahmen, um diejenigen Mengen von Eisen einzuführen, welche nicht viel grösser sind, als diejenigen, welche möglicherweise auch aus dem Hämoglobin bei der Arsenwasserstoffvergiftung abgespalten werden könnten, folgende Schätzung an. Das gesammte Blut einer Schildkröte von 60 bis 70 g Gewicht mag ungefähr 0,5 g Hämoglobin und somit etwa 3 mg Eisen enthalten. Bei der Arsenwasserstoffvergiftung der Schildkröten scheint oft schnell der grösste Theil der Blutkörperchen in einem Tage zerstört zu werden. Da nach 24 Stunden bereits Icterus auftritt, so muss in der Zeit bereits ein sehr erheblicher Theil des Hämoglobins zersetzt und sein Eisen abgespalten sein. Ich schätzte die Menge des so in den nächsten Tagen in die Circulation gelangenden Eisens auf $\frac{1}{2}$ —1 mg, eine Schätzung, die meiner Ansicht nach nicht zu hoch ist. Um ähnliche Bedingungen durch Injection von Eisensalzen herzustellen, wurden solch geringe Dosen Ferrum pyrophosphoricum cum Natro citrico subcutan injicirt, so dass das Salz nur langsam in die Circulation gelangt.

Nach subcutaner Injection der kleinsten Dosis Eisen, welche überhaupt noch zu einer durch mikrochemische Reaction nachweisbaren Eisenablagerung in den Organen führt, d. h. nach einmaliger Injection von $\frac{1}{2}$ mg, oder nach an zwei auf einander folgenden Tagen wiederholten Injectionen von $\frac{1}{4}$ mg Eisen in Form des genannten Salzes¹⁾ gaben 24 Stunden danach die Leberzellen meist gar keine Eisenreaction; nur in ganz vereinzelt Fällen fand ich schon in den ersten Tagen nach der Injection nach Anwendung von Ferrocyankalium und Salzsäure eine Blaufärbung der Leberzellen in einzelnen Acini. Dieselbe war selbst bei grösseren Dosen immer gering und meist erkannte man deutlich, dass es sich hier um Ausscheidung des Eisens in der Galle handle; denn es lagen die blaugefärbten Massen zum Theil unzweifelhaft in den Gallencapillaren zwischen den Leberzellen. Hingegen nahmen die grösseren Lebergefässe und ab und zu eine Capillare leicht blaue Färbung an. Auch in der Milz zeigten zahlreiche Gefässränder leichte Reaction, d. h. deutliche blaue Färbung. In der Niere war nur hin und wieder an einem Glomerulus eine leichte Spur von Blaufärbung wahrnehmbar. Diese Bilder wurden viel deutlicher, wenn grössere Eisenmengen auf einmal (bis zu 1 cg) oder kleine Dosen (1 mg) einige Tage hinter einander bis

1) 1 mg Eisen ist in 5 mg Ferrum pyrophosphoricum cum Natro citrico enthalten. Die hier angegebenen Dosen geben immer die Menge des Eisens, welches in den eingespritzten Dosen von Ferrum pyrophosphoricum cum Natro citrico enthalten war.



zum Gesamtbetrage von 3—4 mg injicirt waren. Die Wände der grösseren Lebergfässe wurden dann stark blau. Auch die Capillaren traten durch ihre Blaufärbung bei der Reaction schön hervor und umschlossen netzförmig die Leberzellen. Letztere blieben entweder ganz ungefärbt, oder es traten feine blaue Körnchen hervor, über das Protoplasma der ganzen Zelle vertheilt und ohne die Anordnung an dem dem Gallengang zugekehrten Pol der Zelle, wie sie für die Arsenwasserstoffvergiftung beschrieben ist. Mitunter fiel es auf, dass gerade der Kern und seine nächste Umgebung stark gefärbt waren. Die in den Gefässen enthaltenen rothen Blutkörperchen waren unverändert. Hingegen hatten die weissen Blutkörperchen Eisen aufgenommen und lagen als blaue Kügelchen zahlreich in den Capillaren, während sie in den grösseren Blutgefässen, umgeben von rothen Blutkörperchen, seltener zu bemerken waren. Jedoch habe ich sie auch einige Male in den grösseren Gefässen und besonders deutlich in Nierengefässen gefunden. Interessant gestaltet sich die Eisenvertheilung in der Milz. Das Parenchym derselben gab gar keine Eisenreaction; nur die Gefässwände, diese aber sehr stark, hatten das Eisen aufgenommen. Obgleich dann alle Gefässhäute sich blau färbten, so war doch die Färbung am intensivsten an den Endothelien; dies war auf Querschnitten der Gefässe sicher zu erkennen.

In der Niere waren weitaus am meisten die Glomeruli mit Eisen gefüllt. Nach der Einführung geringer Eisenmengen waren nur kleine Stellen derselben blau, nach den grössten schliesslich das ganze Convolut ihrer Gefässchen. Ab und zu hatten auch ein Vas afferens und andere Gefässe der Niere Eisen aufgenommen, niemals aber fand ich es in den Epithelien der Harnkanälchen.

Dieser letztere Befund ist verschieden von dem, den Gläveke und Kobert nach Eiseninjection erhoben haben. Bei diesen lag, wie ich nach einigen Versuchen bei Kaninchen und Hunden nur bestätigen kann, das ausgeschiedene Eisen hauptsächlich in den Epithelien der Harnkanälchen, obgleich die Glomeruli durchaus nicht frei davon waren.

Eine ganz andere und, um es gleich hier zu bemerken, nach der Arsenwasserstoffvergiftung vorkommende gleiche Vertheilung des Eisens in den Organen zeigte sich bei Thieren, welche 3—4 Tage nach einmaliger Injection mehrerer Milligramme Eisen — wieder in der Form des Ferrum pyrophosphoricum cum Natro citrico — gestorben oder getödtet waren. Milz und Niere gaben jetzt gar keine Eisenreaction mehr; dagegen fand man in der Leber ganz dasselbe Bild, wie es oben für die Arsenwasserstoffvergiftung beschrieben ist. Es

lag nahe, anzunehmen, dass es sich hier nicht mehr um die einfache Ablagerung des eingeführten Eisens, sondern um die Folgen der Eisenvergiftung handle. Dementsprechend ergab die Untersuchung des Blutes dieser Thiere, ziemlich reichlich ihres Hämoglobins beraubte rothe Blutkörperchen, die durch ihren Kern und das deutlich sichtbare, wenn auch vollkommen farblose Stroma als solche kenntlich waren (Schatten). Auch zeigten rothe Blutkörperchen Vacuolenbildung; die Vacuolen, öfters von der Grösse des Kernes, mitunter auch viel kleiner, imponirten als runde Lücken mit stark lichtbrechenden Rändern im Stroma. Daher dürfte das Eisen in grossen Dosen wohl dieselbe zerstörende Wirkung auf die rothen Blutkörperchen wie Arsenwasserstoff haben.

Hier haben wir also nicht mehr das eingeführte Eisen vor uns, sondern müssen annehmen, dass das Auftreten des Eisens mehrere Tage nach der Injection von Ferrum pyrophosphoricum cum Natro citrico ebenso, wie nach der Arsenwasserstoffvergiftung, auf eine Verarbeitung des Hämoglobins in den Leberzellen zu beziehen ist, die Verarbeitung des Blutfarbstoffs nämlich, welcher durch die Eisenvergiftung aus den rothen Blutkörperchen ins Blutserum gelangt.

Im Blute circulirende Eisensalze lagern sich also bei Winter Schildkröten in den verschiedenen Organen ab. Eine besondere Vorliebe scheinen sie nur für die Gefässwände, besonders die der Milz, und die weissen Blutkörperchen zu haben. Wo aber das Eisen in die Leberzellen übergeht, was ja für den Theil desselben, der mit der Galle ausgeschieden wird, selbstverständlich ist, nimmt es niemals die charakteristische Lagerung an, wie sie von den eisenhaltigen Körpern in den Leberzellen nach der Arsenwasserstoffvergiftung beschrieben ist.

Mit Hinzuziehung dieser Beobachtungen darf man aus dem Fehlen jeglicher Eisenreaction in der Niere und der Milz das Auftreten derselben in den Leberzellen bei Thieren, die mit Arsenwasserstoff vergiftet waren, mit grosser Wahrscheinlichkeit darauf beziehen, dass bei der Arsenwasserstoffvergiftung die Abspaltung des Eisens aus dem Hämoglobin nicht im Blut statthat, sondern erst in den Leberzellen. Hier wird das Hämoglobin erst zersetzt, das Eisen abgespalten und aus dem Reste Gallenfarbstoff gebildet. Letzterer wird mit der Galle ausgeschieden. Das Eisen, welches bei seiner Bildung aus Hämoglobin als Nebenproduct abfällt, wird nicht in der Galle ausgeschieden, wie Baserin nachgewiesen hat. Er erzeugte bei Hunden durch Vergiftung mit Arsenwasserstoff eine vermehrte Gallenfarbstoffbildung und fand den Eisengehalt der Galle nicht vermehrt.

Was aber aus dem so in den Leberzellen nach der Arsenwasserstoffvergiftung durch die Ferrocyankalium-Salzsäurereaction nachweisbaren Eisen wird, ist noch völlig unklar.

Das Resultat dieser Untersuchung ist kurz zusammengefasst folgendes:

1. Es gelingt bei Winterschildkröten durch Vergiftung mit Arsenwasserstoff Icterus zu erzeugen.

2. In den Leberzellen solcher Thiere findet man einen eisenhaltigen Körper, der auf eine in den Zellen stattfindende Zersetzung des Hämoglobins mit gleichzeitiger Bildung von Gallenfarbstoff bezogen werden muss.

3. Die weissen Blutkörperchen, die nach Naunyn und Minkowski bei Vögeln an der Gallenfarbstoffbildung einen geringen Antheil haben, spielen bei Winterschildkröten bei derselben keine Rolle.

Februar 1888.



15608