III.

Aus der medicinischen Universitätsklinik in Kiel.

Ueber die Schicksale des Hämoglobins im Organismus.

Von

Dr. Schurig, Stabsarzt,
commandirt zur medicinischen Universitätsklinik in Kiel.

I. Einleitung.

Die Frage nach der Umwandlung des Hämoglobins, das normaler Weise nur in den rothen Blutkörperchen und in den rothen Muskeln im Organismus sich vorfindet, lässt sich aus physiologischen Verhältnissen allein schwer beantworten.

Man hat daher, um diese Verhältnisse besser studiren zu können, versucht, mehr Hb, als es sonst physiologisch stattfindet, in das Serum übertreten zu lassen. Dies erreichte man auf verschiedene Weise.

Einige führten den Versuchsthieren chemische Agentien zu, z. B. Glycerin, Arsenwasserstoff, Toluylendiamin, Blutgifte, welche die rothen Blutkörperchen schädigten und mehr oder weniger Hb aus denselben frei machten. Diese Versuche sind jedoch nicht ganz einwandfrei, da neben dem frei gewordenen Hämoglobin noch eine Reihe anderer Momente hinzukommt, welche ihrerseits selbständig auf den Organismus einwirken und dadurch das Bild der Hb-Wirkung trüben. Ich erinnere nur an die in der Blutflüssigkeit frei herum schwimmenden entfärbten Stromata und Blutkörperchentrümmer, auf deren Rechnung nach den Untersuchungen von Alexander Schmidt und seiner Schüler die auftretenden Gerinnungen und Thrombosen zu setzen sind, während gelöstes, von den anhaftenden Stromata befreites Hb keine derartigen Veränderungen hervorruft. Und nicht zum Wenigsten wird das angewandte Gift, wie Arsen, Toluylendiamin, das so schwer schädigend auf die rothen Blutkörperchen

einwirkt, ganz ohne Einfluss auf die übrigen Gewebe des Organismus bleiben können. So ist z. B. die von C. Biondi beobachtete fettige Degeneration der Leberzellen und der Nierenepithelien bei seinen Versuchsthiere, denen er Toluylendiamin zwecks Hämolyse injicirte, sicher nicht als eine Folge des gelösten Hbs, sondern des angewandten Giftes anzusehen. Dass aber diese pathologisch veränderten Zellen in Bezug auf ihren Hämosideringehalt sich wesentlich anders verhalten als gesunde Zellen, wird von ihm selbst hervorgehoben. Die durch die begleitenden Umstände hervorgerufenen Veränderungen bleiben demnach nicht ohne Einfluss auf die Vertheilung des Hbs und führen deshalb auch in dieser Beziehung leicht zu falschen Schlüssen.

Auch bei der Zuführung von lackfarben gemachtem Blute, wie sie Ponfick und Andere ausführten, lassen sich die Nebenwirkungen der Blutkörperchenrümpfer und -schatten nicht ausschliessen.

Um einwandfrei die Wirkung und Umwandlung des Hbs im Organismus zu verfolgen, ist es zweckmässig, nur reines gelöstes Hb bei den Versuchen anzuwenden. Nur diese geben ein möglichst fehlerfreies Bild von der Umwandlung des Hbs im Organismus. Daher habe ich bei meinen eigenen später zu erörternden Versuchen nur reines gelöstes Hb angewandt.

Wir wissen nun, dass das im Blutplasma frei circulirende Hb, soweit es nicht wieder unverändert durch die Nieren ausgeschieden wird, verschiedenen Umwandlungsprocessen unterliegt.

Ein Theil wird, wie besonders Stadelmann¹⁾ und sein Schüler Gorodecki²⁾ nachgewiesen haben, zu Gallenfarbstoff umgewandelt. Da diese Autoren ausser einer genauen Gallenfarbstoffbestimmung auch die zugeführte Hb-Menge genau berechneten, so kann man sich eine Vorstellung machen von der Thätigkeit der Leber, Hb in Bilirubin umzuwandeln. Bei der subcutanen Injection von 3,16 g Hb wurden im Verlauf von 36 Stunden 65,73 mg Gallenfarbstoff mehr gebildet, als von dem Versuchsthiere sonst producirt wurde. Bei einem 2. Versuche, bei dem 5,14 g Hb ebenfalls subcutan injicirt wurden, betrug das Plus an Gallenfarbstoff sogar 89,2 mg. Und bei einem 3. Versuche, bei dem 5,11 g Hb intraperitoneal einverleibt wurden, stellte sich das Plus an Gallenfarbstoff auf 74,54 mg.

Wenn ich nun ausrechne, wie viel Theile Hb zur Bildung eines Theiles Bilirubin verbraucht werden, dann kann ich in diesen eben

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XV, XVI u. XXVII.

2) Inaug. Dissert. Dorpat 1889.

erwähnten Versuchen bestimmen, ob sämtliches Hb in Bilirubin umgewandelt worden ist. Es dürfte wohl die Ansicht als gesichert gelten, dass das eisenfreie Bilirubin aus dem eisenhaltigen Hämatin entsteht, und zwar nach folgendem Schema:

Bei meiner Berechnung sei es mir gestattet, 1 Theil Hämatin = 1 Theil Bilirubin zu setzen. Da nun 100 Theile Hämatin 8,8 Fe enthalten, während 100 Theile Hb nur 0,42 Fe aufzuweisen haben, so sind 21 Theile Hb für 1 Theil Hämatin erforderlich, mithin auch 21 Theile Hb für 1 Theil Bilirubin. Berechne ich nun danach, wie viel Hb bei den Versuchen von Gorodecki und Stadelmann zur Bilirubinbildung verbraucht ist, so sind in dem 1. Versuche 43 Proc., in dem 2. Versuche 36,2 Proc. und in dem letzten sogar nur 30 Proc. des angewandten Hbs zu Bilirubin umgewandelt worden.

Es fragt sich nun, was wird mit dem übrigen Hb, das nicht zur Bilirubinbildung verbraucht ist? Die Untersuchungen von Quincke¹⁾ haben ergeben, dass die rothen Blutkörperchen, wenn sie alimintirt werden sollen, vorzugsweise in den Lebercapillaren, Milz- und Knochenmark abgelagert und zu theils gelb gefärbten, theils farblosen Eisenalbuminaten umgewandelt werden, die sich theils in körniger, theils in gelöster Form mikrochemisch nachweisen lassen. Bei Krankheiten, die mit gesteigertem Zerfall rother Blutkörperchen einhergingen, und nach reichlicher Blutinjection bei Hunden konnte Quincke eine vermehrte Eisenanhäufung in diesen 3 Organen nachweisen. Auch die Leberzellen und die Epithelien der gewundenen Kanälchen der Niere zeigten mehr oder weniger intensive Eisenreaction.

Es ist nun wahrscheinlich, dass diejenigen Organe, die nach Quincke das durch den Untergang rother Blutkörperchen frei gewordene Hb verarbeiten, auch dann in Thätigkeit treten, wenn es gilt, den Organismus von dem ihm beigebrachten und überschüssigen Hb zu befreien. Es konnte auch v. Stark²⁾, der Hb-Lösungen subcutan injicirte, neben verstärkter Eisenreaction in der Milz und im Knochenmark eine Eisenablagerung in der Leber und in der Niere beobachten, doch sind seine Mittheilungen nur kurz und entbehren der Einzelheiten. Bei den Versuchen von Biondi und Anderen, die

1) Zur Pathologie des Blutes. Deutsches Archiv für klin. Medicin Bd. XXV und XXVII und: Zur Physiologie und Pathologie des Blutes. Dasselbe Archiv Bd. XXXIII.

2) Mittheilungen für Schleswig-Holsteinsche Aerzte. 1893.

sich ebenfalls der mikrochemischen Eisenreaction bedienen, wurde nicht reines gelöstes Hb angewandt, sondern meist Blutgifte. Es sind daher diese Versuche nach den obigen Auseinandersetzungen nicht ganz einwandsfrei.

Es schien mir demnach eine lohnende Aufgabe zu sein, weitere Untersuchungen über den Verlauf des frei im Blutplasma circulirenden Hbs, im Besonderen über die Eisenablagerung anzustellen.

II. Eigene Versuche.

1. Versuchsanordnung.

Die Versuche, die sämmtlich an Kaninchen angestellt worden sind, wurden in der Weise ausgeführt, dass den Versuchsthiereu Lösungen von reinem Hb täglich längere Zeit hindurch subcutan injicirt wurden. Während der Versuchsdauer wurde der Urin einer genauen Controle auf Eiweiss, Bilirubin, Urobilin und Hb unterworfen. Nach einer bestimmten Zeit wurden die Thiere, soweit sie nicht schon gestorben waren, getödtet und von sämmtlichen Thieren Leber, Niere, Milz, von einigen Knochenmark und Rippenmark, Darm und die Injectionsstellen makroskopisch und mikroskopisch genau untersucht, ausserdem wurde an den betreffenden Organen die mikrochemische Eisenreaction ausgeführt.

Bei meinen Versuchen wurde ausschliesslich Pferde-Hb angewandt, das nach der Vorschrift von Hoppe-Seyler hergestellt und am besten feucht bei einer Temperatur unter Null aufbewahrt wurde. Es wurde dadurch nicht nur die Zersetzung für lange Zeit hinten angehalten, sondern es blieb auch der Krystallbrei meist lange steril. Auf letzteren Umstand möchte ich ganz besonderen Werth legen.

Nach dem Vorschlag von Stadelmann¹⁾ wurden die Hb-Krystalle in steriler physiologischer Kochsalzlösung, die durch Natronlauge schwach alkalisch gemacht worden war, aufgelöst. Dadurch soll die Schmerzhaftigkeit, die von einigen Autoren bei der subcutanen Anwendung von Hb-Lösungen hervorgehoben wird, wesentlich abgeschwächt werden. Ich habe das Hb nur in dieser Lösung aufgelöst angewandt, und habe, selbst bei gesättigten Lösungen, eine besondere Schmerzhaftigkeit nicht beobachtet. Benzúr²⁾, der zu therapeutischen Zwecken beim Menschen Hb-Lösungen subcutan injicirte, musste wegen der localen Schmerzhaftigkeit und wegen der auftretenden, nicht unbedeutenden Reizerscheinungen seine Versuche wieder aufgeben. Ich habe bei mehreren chlorotischen Mädchen sub-

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVII, S. 103.

2) Medicinisch-klin. Institut. München 1884. S. 649.

cutan schwache und concentrirte Lösungen von 1—10 cem angewandt. Eine wesentliche Schmerzhaftigkeit ist nicht beobachtet worden, auch blieben Reizerscheinungen aus, mit Ausnahme eines einzigen Falles, bei dem die Ursache der localen Entzündungserscheinungen in der Anwendung nicht sterilen Hb-Krystallbreies zu suchen war. Auch die von Benczúr beobachteten Entzündungserscheinungen finden wahrscheinlich damit ihre Erklärung.

Den Hb-Gehalt der Lösung habe ich mit dem Gowers'schen Hämoglobinometer bestimmt. Wenngleich eine derartige Bestimmung nicht ganz exact ist, so genügte diese für meine Zwecke doch vollkommen.

2. Subcutane Hämoglobininjectionen und ihre Folgen.

Die Hämoglobininjectionen wurden, wie schon erwähnt, nur subcutan ausgeführt. Die Menge wurde bei den einzelnen Thieren verschieden gewählt, je nach dem Zwecke, der beabsichtigt war. Es wurden kleine, mittlere und absichtlich auch grosse Hämoglobinurie erzeugende Dosen injicirt. Die Injectionen wurden täglich ausgeführt und verschieden lange fortgesetzt.

Um nicht zu weitläufig zu werden, will ich meine an 22 Kaninchen angestellten Versuche und die daraus sich ergebenden Resultate in einer Tabelle (s. Tabelle I) zusammenstellen. Um möglichst die einzelnen Versuche mit einander vergleichen zu können, sind alle Zahlen auf ein Kilo Körpergewicht berechnet worden.

a) Wirkung des Hbs an den Injectionsstellen.

Was zunächst die locale Wirkung der Injectionen anlangt, so wurden dieselben in der weitaus grösseren Zahl der Versuche schmerzlos und reactionslos vertragen. Traten an den Injectionsstellen Entzündungserscheinungen oder gar Abscesse auf, so ist dieses Vorkommniss auf mangelnde Asepsis oder auf nicht sterile Lösungen zurückzuführen. Auch Gorodecki, der nach subcutaner Hb-Injection einmal Abscess auftreten sah, machte schlechte Desinfection dafür verantwortlich. Keimfreie Hb-Lösungen machen, wenn sie unter guter Asepsis ausgeführt werden, keine Entzündungserscheinungen.

Die von Gorodecki¹⁾ und Benczúr²⁾ angegebene Thatsache, dass Hämoglobinlösungen rasch resorbirt werden, kann ich bestätigen, aber nur für kleinere Hb-Mengen. Wurden grössere Hb-Mengen

1) Inaug. Dissert. Dorpat 1889.

2) Medic.-klin. Institut. München 1884. S. 640.

injcirt, so konnte ein Hb-Rest auch nach längerer Zeit noch gefunden werden. Kaninchen 13, das Morgens 0,7 g Hb pro Kilo in 16 ccm bekam und in der darauffolgenden Nacht starb, zeigte an der Injectionsstelle kein Hb mehr. Dagegen wurde bei Kaninchen 16, das 1,0 g Hb in 10 ccm erhielt und ebenfalls in der nächsten Nacht starb, noch geringe Menge noch nicht resorbirten Hbs im Unterhautzellgewebe gefunden. Bei allen noch grösseren Hb-Mengen war stets etwa 20 Stunden nach der Injection eine mehr oder weniger grössere Menge noch nicht resorbirten Hbs vorhanden. Die Hb-Lösung selbst war eingedickt und bildete eine schwarze gallertige Masse. blieb die injicirte Hb-Menge unter 1,0 g Hb, dann konnte man mit Sicherheit darauf rechnen, dass nach etwa 20 Stunden alles resorbirt war. Benzür¹⁾ giebt an, dass er bei einem Hunde, dem er 25 ccm einer Hb-Lösung subcutan injicirte, nach 10 Minuten weder von der Flüssigkeit, noch von dem Hämoglobin etwas finden konnte. Dieses schnelle Verschwinden ist auffallend. Da jedoch weder die Concentration der injicirten Lösung, noch die Grösse des Versuchstieres angegeben ist, so kann man keine weitere Kritik daran üben. Nach meinen eigenen Versuchen ist eine so schnelle Resorption der Hb-Lösung kaum möglich.

b) Wirkung des Hbs auf das Allgemeinbefinden.

Auf das Allgemeinbefinden der Thiere übten die subcutanen Hb-Injectionen selbst grösserer Dosen zunächst keinen wesentlichen nachtheiligen Einfluss aus. Die Thiere blieben zunächst munter und zeigten kaum irgend welche Störung ihres Allgemeinbefindens. Auch Thiere, die nach einmaliger grosser Dosis Hämoglobinurie bekamen, schienen nur wenig in ihrem Wohlbefinden gestört zu sein und überstanden, wenn die Dosis nicht zu gross gewählt war, die Hämoglobinurie gut. Folgt jedoch noch weitere grössere Hb-Mengen, dann wurden die Thiere schnell matt und hinfällig, frassen nicht mehr und gingen bald zu Grunde. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei länger fortgesetzten kleineren Dosen. Die Fresslust verminderte sich allmählich, die Mattigkeit nahm zu, und unter allgemeiner Erschöpfung trat der Tod ein. Der Vergleich des Anfangs- und Endgewichtes der Versuchsthiere in der Tabelle weist sehr deutlich auf die bei den meisten Versuchsthiere eingetretene starke Abmagerung hin. Nur Kaninchen 16, das in 17 Tagen 10,18 g Hb bekommen hatte, wobei allerdings die grossen Dosen in die letzten Tage des Versuches fallen,

1) Medic.-klin. Institut. München 1884. S. 640.

zeigte keine Abmagerung; Kaninchen 12, das noch jung und im Wachsthum begriffen war, wurde sogar während des Versuches schwerer. Die bei den Versuchsthieren aufgetretenen Störungen im Allgemeinbefinden sind zwar zum grössten Theil auf die Wirkung der Hb-Injectionen zurückzuführen, andererseits darf man aber nicht vergessen, dass die Einzelhaft, in der die Kaninchen meist während der ganzen Versuchszeit gehalten wurden, ferner die mit ihnen vorgenommenen Manipulationen, Zugluft, Kälte u. s. w., nicht immer ganz ohne nachtheiligen Einfluss geblieben sind. Wenigstens sind mir mehrere Versuchskaninchen plötzlich über Nacht gestorben, ohne dass sie vorher Störungen ihres Allgemeinbefindens erkennen liessen.

c) Welche Dosis macht Hämoglobinurie?

Die von mir injicirten Hb-Mengen sind als recht erhebliche anzusehen. Dosen von 0,5 g Hb pro Kilo wurden 17 Tage lang (Kaninchen 17) und etwas geringere Mengen 39 Tage lang (Kaninchen 22) injicirt. Trotz dieser reichlichen Hb-Menge konnte ein Uebertreten des Hbs in den Urin nicht beobachtet werden. Es müsste demnach die gesammte zugeführte Hb-Menge im Körper der Versuchsthierie umgewandelt und verarbeitet sein. Höchstens könnte noch eine geringe Menge Hbs in Abrechnung zu setzen sein, nämlich diejenige Menge, die bei der vielleicht vorhandenen Hämoglobinochole als Hb in der Galle erscheint. Ob eine solche bestand, konnte bei Lebzeiten nicht festgestellt werden, ist aber nicht sehr wahrscheinlich, da bei der Section spektroskopisch kein Blutfarbstoff in der Galle gefunden werden konnte. Auch würde die mit der Galle abgesonderte Hb-Menge nicht so gross sein, dass sie die erstaunliche Leistung des Körpers, diese grosse Menge zugeführten Hbs umgewandelt und verarbeitet zu haben, herabsetzen könnte. Um sich eine Vorstellung von der Leistungsfähigkeit des Körpers zu machen, muss man berücksichtigen, dass in Fall 16 die zugeführte Gesamt-Hb-Menge $2\frac{1}{2}$ mal so gross war als die Gesamt-Hb-Menge des Versuchsthieres¹⁾ überhaupt. Und diese erhebliche Hb-Menge wurde in 17 Tagen bewältigt, ohne dass Hämoglobinurie auftrat. In Fall 22 betrug die zugeführte Hb-Menge noch etwas mehr. Da aber der Organismus dazu 39 Tage Zeit hatte, so bleibt diese an und für sich erhebliche Leistung hinter der ersteren noch zurück. Und diese

1) Da beim Kaninchen die Blutmenge $\frac{1}{20}$ des Körpergewichtes beträgt, so hat 1 Kilo Kaninchen 50 g Blut und 4,1 g Hb, da das Kaninchenblut 8,2 Proc. Hb enthält. Hermann, Handbuch der Physiologie Bd. IV.

beiden angeführten Fälle bilden nun nicht etwa die Ausnahme, sondern in einer Reihe meiner Versuche hatte der Organismus ähnliche, z. Thl. etwas geringere Arbeit zu leisten, ja in einigen Fällen wurde eine noch grössere Leistungsfähigkeit entwickelt. Kaninchen 10 bekam 5 Tage hintereinander 1,0 g Hb pro Kilo injicirt, ohne Hämoglobinurie zu bekommen. Da es jedoch sehr matt wurde, so wurde die Injection am 6. Tage ausgesetzt, in den beiden nächsten Tagen jedoch wieder 1,0 g Hb dem Thiere zugeführt. Das Thier hatte somit in 5 Tagen mehr Hb in sich aufgenommen und verarbeitet, als es überhaupt nur selbst hat. Es war allerdings wahrscheinlich an der Grenze seiner Leistungsfähigkeit angelangt, wenigstens bekam Kaninchen 5, dem etwa die gleiche Hb-Menge, 0,94—0,99 g pro Kilo, zugeführt wurde, am 6. Tage Hämoglobinurie. Aehnlich war es beim Kaninchen 6, das am 7. Tage nach einer etwa ebenso grossen Hb-Menge Hb im Urin zeigte. 1,0 g Hb pro Kilo dürfte demnach auf Grund dieser eben erwähnten und mehrerer nicht weiter in meiner Arbeit angeführten Versuche diejenige Hb-Menge sein, die noch gerade bewältigt werden kann. Wird nun dieselbe Hb-Menge mehrere Tage hintereinander dem Organismus zugeführt, so kann er noch für einige Zeit, etwa 5—6 Tage lang, dieser Hb-Menge Herr werden, dann aber versagen seine Arbeitskräfte, und noch nicht verarbeitetes Hb erscheint im Urin. Hämoglobinurie tritt auch dann ein, wenn die gerade noch zulässige Menge von 1,0 g Hb pro Kilo Körpergewicht überschritten wird. Mithin dürfte 1,0 g Hb pro Kilo Körpergewicht beim Kaninchen die Grenze der Hämoglobinurie erzeugenden Dosen sein. Oder aber vom anderen Gesichtspunkte aus betrachtet, beim Kaninchen tritt erst dann Hämoglobinurie nach subcutanen Hb-Injectionen auf, wenn die zugeführte Hb-Menge $\frac{1}{4}$ des Gesamt-Hbs des Versuchstieres übersteigt.

d) Welche Dosis ruft Hämoglobinoeholie hervor?

Makroskopisch konnte nie Blut in der Galle gefunden werden. Die spektroskopische Untersuchung ist in 8 Fällen ausgeführt worden. Die Galle wurde, um möglichst Verunreinigungen mit Blut zu vermeiden, nach der Angabe von Stern¹⁾ entnommen. Von den acht untersuchten Fällen bestand viermal Hämoglobinurie, und nur in diesen 4 Fällen konnte ich spektroskopisch Hb auch in der Galle nachweisen. In den anderen 4 Fällen, bei denen die tägliche injicirte Hb-Menge 0,5 g pro Kilo nicht überstieg, war der Befund ein nega-

1) Virchow's Archiv Bd. CXXIII. 1891, S. 37.

tiver. Leider ist von Stern der Beginn der Hämoglobinoeholie nach subcutanen Injectionen nicht angegeben. Die Galle selbst war stets sehr zähe und dickflüssig, was auch von Stadelmann bei seinen Versuchen besonders hervorgehoben ist.

e) Die sonstige Beschaffenheit des Urins bei subcutanen Hämoglobininjectionen.

Da infolge der vermehrten Hb-Zufuhr eine nicht unerhebliche Steigerung der Gallenfarbstoffsecretion stattfindet, ferner aber gleichzeitig damit anfänglich eine Eindickung der Galle selbst einhergeht, so sind die Bedingungen zu einer Aufnahme des Bilirubins in den Kreislauf äusserst günstig. In der That ist auch beim Menschen sowohl bei der paroxysmalen Hämoglobinurie wie bei unglücklichen Zufällen von Vergiftungs-Hämoglobinurie Ikterus der Haut und Gallenfarbstoff im Urin gefunden worden. Beim Hunde, bei dem bekanntlich auch in vollkommen normalem Zustande im Urin Pigmente gefunden werden, die die Gallenfarbstoffreaction zeigen, hat natürlich der Nachweis von Gallenfarbstoff nach subcutanen Hb-Injectionen wenig Werth. Beim Kaninchen hat Kühne¹⁾ nach Hb-Zufuhr Gallenfarbstoff im Urin nachgewiesen. Die Angaben Kühne's konnten jedoch von Naunyn²⁾, der die Versuche nachmachte, nicht bestätigt werden, ebensowenig konnte er bei seinen übrigen Versuchen weder beim Hund, noch beim Kaninchen Gallenfarbstoff im Urin finden. Die Befunde von Naunyn decken sich mit denen der übrigen Experimentatoren.

Auch von mir konnte niemals Bilirubin im Harne der Versuchsthiere gefunden werden, obwohl sehr häufig und in jedem einzelnen Falle daraufhin untersucht wurde. In der ersten Zeit meiner Versuche wandte ich nur die Gmelin'sche Probe an, später bediente ich mich der von Huppert angegebenen zuverlässigeren Methode. Niemals jedoch war auch nur die Spur von Gallenfarbstoff im Urin nachweisbar, obwohl der Urin häufig sehr dunkel aussah und auf den ersten Blick Bilirubin vermuthen liess.

Ebensowenig konnte Urobilin im Urin der Versuchsthiere gefunden werden. Zur Untersuchung wurde einmal die eben erwähnte Huppert'sche Methode herangezogen. Ferner wurde ausserdem stets die Ammoniakchlorzinkprobe mit nachfolgender spektroskopischer

1) Beiträge zur Lehre vom Ikterus. Virchow's Archiv Bd. XIV.

2) Beiträge zur Lehre vom Ikterus. Reichert's Archiv 1868.

Untersuchung angewandt. Aber nicht in einem einzigen untersuchten Falle konnte Urobilin mit Sicherheit nachgewiesen werden.

Was nun das Auftreten von Hb im Urin anlangt, so erscheint der Blutfarbstoff sowohl gelöst als auch in gebundener Form im Urin.

Es fanden sich mikroskopisch Conglomerate von gelbrothen bis gelbbraunen Körnchen, die als Hb gefärbte Eiweissniederschläge anzusehen sind. Ferner liessen sich neben spärlichen hyalinen Cylindern auch solche finden, die mit diesen gelbbraunen Körnchen dicht besetzt waren, bezw. von ihnen gebildet zu sein schienen. Rothe Blutkörperchen habe ich nur ganz vereinzelt gefunden.

f) Die Veränderungen der Nieren.

Die Thätigkeit der Nieren, das Hb in den Urin übertreten zu lassen, ist jedoch für diese nicht gleichgültig, vielmehr wird dadurch ein Zustand der Reizung hervorgerufen, der sich verschiedentlich äussern kann. Stadelmann und Andere fanden bei Hämoglobinurie neben dem Hb auch rothe Blutkörperchen und Cylinder. Denselben Befund machte ich bei meinen Versuchen. Dass jedoch durch die Zuführung von Hb die Nieren, auch wenn es noch nicht zu Hämoglobinurie gekommen ist, in einen gewissen Reizzustand versetzt werden können, muss ich aus fünf meiner Versuche schliessen. Es betrifft dies Fall 11, 13, 14, 19 und 20. In allen diesen Fällen traten am Ende des Versuches mässige Mengen von Eiweiss im Urin auf. Dass der Hämoglobinurie Albuminurie vorhergeht, habe ich in Fall 5 und 6 beobachtet. Bei letzterem Kaninchen bestand 3 Tage lang Albuminurie vor der Hämoglobinurie, bei Kaninchen 5 sogar 4 Tage lang. Diese beiden Fälle sind insofern noch bemerkenswerth, als bei ihnen etwa 1,0 g Hb pro Kilo injicirt worden ist, also etwa diejenige Menge, die nach meinen Versuchen von den Kaninchen gerade noch vertragen wird, ohne Hämoglobinurie zu bekommen. Diese gerade noch zu bewältigende Hb-Menge scheint aber nicht ganz ohne schädlichen Einfluss auf die Nieren zu sein. Auch Benzür beobachtete in einem seiner Versuche eine zweitägige, der Hämoglobinurie vorausgehende Albuminurie. Ferner ist für eine durch das Hb hervorgerufene Nephritis auch der Umstand beweisend, dass zuweilen nach Ablauf der Hämoglobinurie noch Eiweiss im Urin vorhanden ist, wie Benzür in 2 Fällen, und ich in einem Falle beobachtet habe. Es handelt sich um ein Kaninchen, das, in der Tabelle nicht weiter angeführt, nach einer Dosis von 1,12 g Hb pro Kilo Hämoglobinurie bekam und nach Ablauf derselben noch 3 Tage lang mässige Eiweissausscheidung im Urin zeigte.

3. Mikrochemischer Eisennachweis in den verschiedenen Organen.

a) Untersuchungsmethode.

Während die Wege, welche andere Eiweisskörper bei ihrer Umsetzung in den Organen einschlagen, nur indirect erschlossen werden können, bietet beim Hb der Eisengehalt unter Umständen die Möglichkeit des directen Nachweises nicht nur auf analytischem, sondern auch auf mikro-chemischem Wege.

Ich untersuchte daher auf ihren Eisengehalt mittelst der mikro-chemischen Eisenreaction folgende Organe: Leber, Niere, Milz, Rippenmark, Knochenmark, den Darm in seinen einzelnen Abschnitten und die Injectionsstellen. Erstere 3 Organe wurden in allen Fällen, die übrigen in den in der Tabelle II angegebenen Fällen untersucht. Die Organe wurden zunächst frisch, später in Alkohol gehärtet der mikro-chemischen Eisenreaction unterzogen. Bei den frischen Schnitten bediente ich mich nur der Eisenreaction mit Schwefelammonium. Bei den gehärteten Präparaten kam neben der eben erwähnten Eisenreaction auch noch die zweite, auf thierische Gewebe anwendbare Eisenreaction mit Ferrocyankaliumsalzsäure zur Anwendung. Weder die Ausführung, noch die Vorzüge und Nachteile der beiden Methoden brauche ich weiter aus einanderzusetzen, da Quincke¹⁾ vor nicht langer Zeit genauere Angaben darüber veröffentlicht hat.

b) Kurze Uebersicht über die Befunde bei den einzelnen Versuchen.

Von meinen an 22 Kaninchen angestellten Versuchen will ich nun nicht alle ausführlich besprechen, sondern einige wenige aus meinem Protokoll hier anführen, die gewissermaassen als Typus für die übrigen gelten mögen.

Kaninchen 15: 0,5 g Hb pro Kilo Körpergewicht 15 Tage lang. Anfangsgewicht 1,27 kg. Endgewicht 0,99. In den letzten Tagen des Versuches zeigte das Thier geringere Fresslust, auch war es matter als sonst. Ueber Nacht von selbst gestorben. Urin war stets ohne Eiweiss, ohne Urobilin und Bilirubin, kein Hb.

Leber: Ziemlich blutreich, zeigt makroskopisch keine Veränderung. Mikroskopisch ist keine deutliche Pigmentirung weder in den Zellen, noch in den Capillaren vorhanden, auch sonst keine besonderen Veränderungen nachweisbar. In dem mit Ferrocyankaliumsalzsäure behandelten Schnitte sind nur sehr vereinzelt endocapillare Eisenkörner vorhanden, während

1) Ueber directe Fe-Reaction in thierischen Geweben. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XXXVI.

makroskopisch keine Blaufärbung zu sehen war. Das mit Schwefelammonium behandelte Präparat zeigt makroskopisch eine mässige Grünfärbung. In den Leberzellen ist eine Eisenreaction nicht sicher erkennbar, dagegen finden sich in den Capillaren Zellen mit diffusgrünem Körper, mit theils feinen, theils groben Körnern. Diese Zellen sind nur spärlich, meist etwa leukocytengross, manche grösser.

Niere: ebenfalls ziemlich blutreich, die Uebergangszone dunkler als die Rinde. Mikroskopisch zeigen die Epithelien der gewundenen Kanälchen der Uebergangszone bräunliche Färbung. Das mit Ferrocyankaliumsalzsäure behandelte Präparat zeigt mässige Blaufärbung der Rinde, während die Glomeruli als rothe Punkte (Carminfärbung) schon makroskopisch sich deutlich abheben. Die Epithelien der gewundenen Kanälchen, besonders in der Uebergangszone, zeigen diffuse Blaufärbung, zuweilen auch einige Körnchen, die fast in der Mitte der Epithelien sitzen. Der mit Schwefelammonium behandelte Schnitt zeigt makroskopisch eine starke Grünfärbung der Rinde, besonders an der Uebergangszone. Die Zellen der gewundenen Kanälchen zeigen eine intensive, ziemlich gleichmässige, diffuse Färbung und vereinzelte gröbere, schwarze Körnchen, besonders längs der Membrana propria. Markkanälchen eisenfrei, ebenso Glomeruli.

Milz: von gelb-bräunlicher Farbe, gelb-bräunliches Pigment ziemlich zahlreich zu sehen. In dem mit Ferrocyankaliumsalzsäure wie mit Schwefelammonium behandelten Schnitte gleichstarke intensive Eisenreaction, die nur die Pulpa betrifft, Follikel sind frei geblieben. Die Eisenkörner sind bald grösser, bald kleiner, bald zu kleineren Haufen vereinigt. Im Allgemeinen überwiegen die grösseren Körner.

Knochenmark: starke Grünfärbung, sehr zahlreiche Fe-haltige Markzellen, theils diffus grün, theils mit gröberen und kleineren Eisenkörnern.

Rippenmark: etwas geringere Grünfärbung. Ebenfalls zahlreiche Eisenkörner, doch meist feinkörnig.

Kaninchen 10. Bekommt 5 Tage hintereinander 1,0 g Hb pro Kilo Körpergewicht. Da es etwas elend ist, ausserdem unten am Bauche kleine Verdickung, wahrscheinlich Ansammlung von noch nicht resorbirter Hb-Lösung, zeigt, wird die Injection für 1 Tag ausgesetzt, in den nächsten beiden Tagen jedoch wiederholt, so dass das Versuchsthier im Ganzen 7,0 g Hb pro Kilo Körpergewicht bekommen hat. 9 Stunden nach der letzten Injection wird das Thier getödtet, das wieder ganz munter geworden war. Anfangsgewicht 1,8 kg, Endgewicht 1,4 kg.

Section: Das Unterhautzellgewebe zeigt bräunliche Pigmentirungen, keine Abscesse. Von der letzten Injection ist noch ein geringer Rest, der dunkelschwarz aussieht und zu einer Gallerte eingedickt ist, vorhanden. Das Unterhautzellgewebe färbt sich mit Schwefelammonium intensiv schwarz.

Blase: sehr prall gefüllt. Urin ohne Eiweiss, ohne Hb, klar, schwach alkalisch.

Galle: sehr zäh, makroskopisch kein Hb.

Leber: sehr blutreich. Im mikroskopischen Präparat mässige, gelbliche Färbung einzelner Epithelzellen, vereinzelt gelbliche Pigmentkörner.

Der mit Schwefelammonium behandelte Schnitt zeigt makroskopisch eine äusserst intensive Grünfärbung; Läppchenzeichnung deswegen besonders gut erkennbar, weil die Peripherie bei Weitem stärker grün gefärbt ist wie der centrale Theil. In den Capillaren der Läppchenperipherie finden sich grosse und kleinere schwarzgrüne Körner äusserst zahlreich, nach dem centralen Theile an Grösse und besonders an Zahl abnehmend. Die Leberzellen der Läppchenperipherie zeigen neben diffuser starker Färbung sehr feine zahlreiche Körnchen. Die Leberzellen im centralen Theile dagegen zeigen nur schwache Grünfärbung und nur vereinzelt Körnchen. Die in den Capillaren auf Eisen reagirenden Gebilde sind sehr verschieden gestaltet: langgestreckt, spindelförmig, polypenförmig, meist diffus grün, mit eingelagerten, mehrfachen schwarzgrünen Körnchen und grösseren Körnern.

Der mit Ferrocyankaliumsalzsäure behandelte Schnitt zeigt ähnliche Verhältnisse, doch ist die Eisenreaction bei Weitem nicht so intensiv wie in dem mit Schwefelammonium behandelten Schnitte.

Niere: Die Rinde zeigt stark braune Färbung. Die Färbung betrifft nur die Epithelien der gewundenen Kanälchen, die neben diffuser, braungelber bis rostfarbener Färbung auch einige braune Körnchen zeigen. Mit NH_4S äusserst starke Grünfärbung der Rinde. In den diffus stark grün gefärbten Epithelien der gewundenen Kanälchen zahlreiche Körnchen und Körner, die bald mehr an der Basis, bald mehr in der Mitte und bis zum Lumen hin vertheilt sind. Die geraden Kanälchen, ebenso wie die Glomeruli zeigen keine Färbung.

Der mit Ferrocyankaliumsalzsäure behandelte Schnitt zeigt makroskopisch wie mikroskopisch eine geringere Reaction. Besonders ist auffallend, dass die Körnchen und Körner in den Epithelien der gewundenen Kanälchen nicht so zahlreich sind wie in dem vorigen Präparat.

Milz: stark braun pigmentirt. Mit NH_4S äusserst intensive Grünfärbung. Die Eisenkörner sind meist sehr grob, klumpig und bilden zum Theil grössere Conglomerate. Der mit Ferrocyankaliumsalzsäure behandelte Schnitt zeigt eine ebenso starke Reaction.

Ich will nun nicht sämtliche Experimente der Reihe nach ausführlich beschreiben, sondern die Resultate übersichtlich tabellarisch zusammenstellen. (S. Tabelle II.)

c) Nähere Betrachtung der einzelnen Organe.

α) Die Injectionsstellen.

Beginne ich zunächst mit der Betrachtung der Injectionsstellen, so fällt makroskopisch eine gewisse Braunfärbung des Unterhautzellgewebes auf, besonders bei länger fortgesetzten Injectionen. Mikroskopisch ist eine bräunliche Imbibition des Bindegewebes nachweisbar, ferner finden sich einige braune bis rostfarbene Körnchen in den Bindegewebsspalten. Eine Gelbfärbung, bedingt durch Gallenfarbstoff, habe ich nie weder makroskopisch, noch mikroskopisch ge-

sehen. Bei Zusatz von NH_4S tritt eine erhebliche Grün- bis Schwarzfärbung auf, und zwar beim Abziehen der Haut am intensivsten an der Rumpffläche, weniger intensiv an der Innenfläche der Haut. Die Reaction war meist über die ganze Rumpffläche verbreitet. Dies dürfte nicht Wunder nehmen, da ja die meisten Versuchsthiere viele Injectionen bekamen, und infolge dessen wohl kaum eine Stelle freiblieb, die nicht mit der Hb-Lösung in Berührung gekommen wäre. Aber auch bei denjenigen Kaninchen, die nur wenige (bis zu 2) Injectionen bekommen hatten, war die Reaction eine ziemlich diffuse, da die Hb-Lösung durch Massiren in dem sehr lockeren Bindegewebe gut vertheilt war. Das etwa vorhandene, noch nicht resorbierte Hb zeigte makroskopisch keine Eisenreaction. Es fiel nun schon makroskopisch auf, dass die Eisenreaction an frischen und 1—3 Tagen alten Injectionsstellen wenig intensiv war, während bei den mindestens 4—5 Tage alten Injectionsstellen eine erhebliche Grünfärbung sich einstellte¹⁾. Mikroskopisch zeigte sich nun derselbe Befund. Obwohl bei Kaninchen 1—4 sehr grosse Dosen Hbs injicirt worden waren, war doch nur eine mässige diffuse Grünfärbung des Bindegewebes vorhanden, während ein Theil des bräunlich imbibirten Bindegewebes ohne Eisenreaction blieb. Eisenreagirende Zellen waren nicht vorhanden, nur vereinzelt fanden sich in einigen Bindegewebsspalten eisenreagirende Körnchen und Körner. In allen anderen älteren Fällen (etwa vom 4. Tage ab) fanden sich zahlreiche fein- und grobkörnige Eisenkörner in den Bindegewebsspalten, zum Theil in den Bindegewebszellen selbst, zum Theil in Leukocyten eingelagert, zum Theil frei liegend, ferner noch zwischen den Muskelbündeln im interstitiellen Bindegewebe. Die Muskelfasern waren stets frei.

Aus diesen Befunden geht nun hervor, dass das ins Unterhautzellgewebe eingespritzte Hb an Ort und Stelle von dem Bindegewebe selbst zu Eisenverbindungen umgewandelt wird, die auf Schwefelammonium reagiren. Es scheint jedoch, dass dazu eine gewisse Zeit nothwendig ist, wenigstens kann erst bei circa 4 Tagen alten Injectionsstellen von einer erheblichen Eisenreaction die Rede sein. Die Umwandlung geht anscheinend extracellulär im Bindegewebe

1) Die der Zeit nach verschieden intensive Grünfärbung des Bindegewebes zeigte sehr prägnant bei der makroskopischen wie mikroskopischen Betrachtung ein Versuch an einem Hunde, dem zu verschiedenen Zeiten jedesmal an einer anderen Stelle Hb-Lösung injicirt worden war. Die 3 und 4 Tage alten Injectionsstellen zeigten die intensivste Grünfärbung, während die früheren wie späteren Injectionsstellen geringere Fe-Reaction zeigten. Vom 9. Tage ab war jede Grünfärbung verschwunden.

vor sich. Dafür spricht die grüne Färbung des bräunlich imbibirten Bindegewebes, ohne dass Zellen vorhanden sind. Erst vom 4. Tage ab finden sich in den Bindegewebsspalten und dem interstitiellen Muskelgewebe mehr oder weniger zahlreiche Eisenkörner zum Theil frei, zum Theil in Leukocyten eingelagert. Es ist somit wahrscheinlich, dass das durch das Bindegewebe umgewandelte Fe von hier weiter direct in die Lymphbahnen übergeht.

Ich fand nun mehrmals bei meinen Versuchsthieren in dem bräunlichen, noch nicht resorbirten und zu einer Gallerte eingedickten Hämoglobinreste eine beträchtliche Ansammlung von Zellen, die nicht nur diffuse Fe-Reaction zeigten, sondern auch in ihrem Körper Eisenkörnchen bis Eisenklumpen aufzuweisen hatten. Sehr deutlich war dies in Fall 11. In der noch nicht resorbirten Hb-Lösung fanden sich zahlreiche, mässig grosse, rundliche Zellen, die innerhalb des Hbs blassgrün ohne Körnchen waren, weiter nach aussen jedoch grösser wurden und Körnchen zeigten. Noch weiter nach aussen und ausserhalb der Hb-Menge waren die Körnchen gröber und stärker, aber weniger zahlreich als in dem bräunlichen Hb-Rest.

Aehnliche Bilder habe ich mehrmals beobachten können. Man ist nun versucht, diese Befunde in der Weise zu deuten, dass Zellen in die unter der Haut befindliche Hb-Lösung einwandern, sich damit, wenn der Ausdruck gestattet ist, vollsaugen, dadurch grösser werden und mit dem aufgenommenen und zum Theil schon umgearbeiteten Hb in das Gefässsystem gelangen. Da ich nun diese mit Eisenkörnchen beladenen Zellen schon 5½ Stunden nach der letzten Injection finden konnte, so würde die Umwandlung des Hbs in den Zellen ausserordentlich schnell vor sich gehen.

Dieser Befund war äusserst merkwürdig und forderte zu weiteren Untersuchungen auf, umsomehr, als die Beobachtungen an Hautstellen gemacht waren, an denen schon mehrmals Hb injicirt worden war. Es waren somit die Versuche insofern nicht ganz einwandfrei, als die von mir gefundene Ansammlung von Zellen eine Folge älterer, schon mehrere Tage vorher injicirter Hb-Lösung und unabhängig von der letzten Hb-Injection sein konnte.

Es wurde nun 2 Kaninchen, die bisher noch keine Hb-Injectionen bekommen hatten, 1 g Hb pro Kilo subcutan injicirt, und das eine nach 4 Stunden, das andere nach 14 Stunden getödtet. In dem Hb-Reste fanden sich keine Zellen, weder in dem Hb selbst, noch in dessen Umgebung. Nur das Fettgewebe zeigte eine mässige diffuse Grünfärbung des interstitiellen Gewebes.

Auf Grund dieser beiden Versuche glaube ich, die oben erwähnte

Annahme, dass bald nach der subcutanen Hb-Injection Zellen einwandern und das in sich aufgenommene Hb in kurzer Zeit (etwa 5½ Stunde) umzuwandeln vermögen, nicht mit Bestimmtheit aufrecht halten zu können.

Wahrscheinlich hat die von mir gefundene Ansammlung von Zellen mit der letzten, erst einige Stunden vor dem Tode gemachten Hb-Injection nichts zu thun, sondern es sind Fe-reagirende Zellen, die sich, wie oben erwähnt, etwa vom 4. Tage ab in den Bindegewebsspalten und -lücken finden und das von dem Bindegewebe umgewandelte Fe in sich aufgenommen haben. Dass sie in dem noch nicht resorbirten Hb sich fanden, ist nicht wunderbar, da die Injectionen an ein und derselben Stelle mehrmals wiederholt waren. Auffällig ist nur, dass sie in dem bräunlichen Hb-Rest bei Weitem zahlreicher waren als sonst in dem umgebenden Bindegewebe.

Die Umwandlung des Hbs im Unterhautzellgewebe würde man sich etwa so vorzustellen haben, dass das Bindegewebe mit dem Hb sich imbibirt (bräunliche Färbung ohne Fe-Reaction), es dann im Verlauf von einigen Tagen (etwa 2—3 Tage) selbständig ohne Zellen zu Eisenalbuminaten umwandelt (grünliche Fe-Reaction des Bindegewebes) und das gebildete Fe in den Bindegewebsspalten abgelagert (vom 4. Tage ab). Hier findet sich das Fe zum Theil frei, zum Theil in Leukocyten eingelagert. Man kann sich nun vorstellen, dass das in den Leukocyten befindliche Fe direct von dem Bindegewebe an diese abgegeben ist, oder aber, und das ist das Wahrscheinlichste, der Vorgang spielt sich in der Weise ab, dass die Leukocyten nur das in den Bindegewebsspalten abgelagerte Fe aufnehmen und somit lediglich nur dazu dienen, das Fe fortzuschaffen.

Ob Hb unverändert im Unterhautzellgewebe direct von Zellen aufgenommen und verarbeitet wird, muss ich dahin gestellt sein lassen.

Das unter die Haut eingespritzte Hb wird demnach anscheinend auf zweierlei Art dem Blutstrom zugeführt: 1. als nachweisbares Eisenalbuminat, wahrscheinlich auf dem Wege der Lymphbahnen, und 2. als wahrscheinlich unverändertes Hb.

Wie viel auf diesem, wie viel auf jenem Wege von dem injicirten Hb in den Körper aufgenommen wird, lässt sich nicht berechnen, aber jedenfalls ist nach der Intensität der Eisenreaction an der Injectionsstelle anzunehmen, dass eine erhebliche Hb-Menge schon in umgewandelter Form in den Kreislauf des Organismus übergeht.

Es entsteht nun die Frage: Wo bleibt das im Unterhautzellgewebe umgewandelte nachweisbare Eisen? Was wird aus dem wahrscheinlich in unveränderter Form in den Kreislauf aufgenommenen Hb?

Ohne zunächst auf diese beiden Fragen näher einzugehen, will ich zuvor die einzelnen untersuchten Organe einer genaueren Beschreibung unterziehen und später die Befunde zu deuten versuchen.

β) Die Milz.

Die normale Kaninchenmilz enthält das Eisen in feinkörniger, nur selten klumpiger Form in mässiger Menge. Kleine Hb-Mengen an fünf aufeinanderfolgenden Tagen injicirt (Fall 8) und noch kleinere Mengen, aber längere Zeit (0,1—0,26 g Hb pro Kilo in 18 Tagen Fall 18), liessen nur eine geringe Steigerung erkennen. Dagegen war bei grösseren Dosen stets eine erhebliche Eisenreaction nachweisbar, die sich einmal in einer grösseren Anzahl der Eisenkörner bemerkbar machte, andererseits waren die Körner grösser und klumpiger und bildeten zum Theil Conglomerate. Im Allgemeinen kann man wohl sagen, dass die Eisenreaction um so stärker war, je mehr Hb injicirt worden war. Die Malpighischen Körperchen waren stets frei, die Eisenreaction betraf nur die Pulpa.

Bemerkenswerth ist nun die Thatsache, dass auch bei der kürzesten Versuchsdauer, nämlich schon am 2. Tage, eine erhebliche Eisenreaction nachweisbar war, sofern nur eine genügende Hb-Menge injicirt worden war. Es muss somit die Eisenablagerung in der Milz in kurzer Zeit vor sich gehen.

Auch ohne Zusatz von Eisenreagentien fällt an den gehärteten Schnitten der Milz die rostbraune Färbung auf, die auf die Anwesenheit von gelblichen bis rostbraunen, kleinen bis grossen Pigmentkörnern und -körnern zurückzuführen ist. Diese Körner sind aber bei Weitem nicht so zahlreich wie die auf Fe-Reagentien hervortretenden.

γ) Knochenmark und Rippenmark.

In den untersuchten Fällen fand sich regelmässig eine verstärkte Eisenablagerung, die ebenso wie in der Milz der Menge des injicirten Hämoglobins entsprach. Im Allgemeinen war die Eisenreaction etwas geringer wie in der Milz, die Körner selbst nicht so grossklumpig und Conglomerate bildend. Das Rippenmark unterschied sich in der Eisenreaction von dem Knochenmarke des Femur nur durch etwas geringere Intensität der Reaction.

d) Niere.

Diese zeigt in sämtlichen Versuchen ein äusserst merkwürdiges, aber constantes Bild. Schon makroskopisch ist an den gehärteten Schnitten der Niere eine gelbe bis rostbraune Färbung der Rindenschicht erkennbar, die an der Grenzschicht zwischen Rinde und Mark fast immer am intensivsten ist. Bei mikroskopischer Betrachtung erkennt man, dass die rostbraune Farbe durch diffuse Färbung der Epithelien der gewundenen Kanälchen bedingt ist. Nur ganz vereinzelt und auch nicht in allen Präparaten finden sich kleine Pigmentkörnchen. Diese rostbraune Färbung ist gleichmässig in der Rinde vertheilt und betrifft gleichmässig sämtliche Epithelien der gewundenen Kanälchen. Nur an der Grenzschicht ist entsprechend der makroskopischen Betrachtung die Färbung intensiver. Die Markschiebt zeigt makroskopisch wie mikroskopisch im Allgemeinen keine besondere Färbung, nur bei Hämoglobinurie findet sich eine bräunliche Färbung, die im Wesentlichen durch die anwesenden Pigmentcylinder hervorgerufen ist.

Bei Zusatz der betreffenden Reagentien findet sich nun regelmässig eine intensive Eisenreaction der Rinde, und zwar entspricht auch hier im Allgemeinen die Intensität der Menge des angewandten Hb. Fall 18 ist der einzige, der keine Eisenreaction zeigt, hier war wahrscheinlich die Eisenmenge, 0,014 g auf 18 Tage vertheilt, zu gering, um eine nachweisbare Reaction zu geben. Bei etwas grösseren Dosen (Fall 8 und 9: 0,007—0,01 g auf 5 Tage, Fall 21: 0,036 g auf 37 Tage und Fall 22: 0,049 g auf 39 Tage) finden wir eine mässige Eisenreaction, während in allen anderen Versuchen entsprechend der grösseren Hb-Menge die Eisenreaction eine intensivere war. Das Fe war stets in den Epithelien der gewundenen Kanälchen abgelagert, nur bei sehr intensiver Eisenreaction fand sich eine diffuse, mässige Grünfärbung des Anfangstheiles der geraden Kanälchen. Sonst zeigten diese, ebenso wie die Glomeruli, niemals, auch nicht bei Hämoglobinurie, irgend welche Eisenreaction, ebensowenig die bei Hämoglobinurie in den Kanälchen befindlichen Pigmentcylinder. Die Epithelien der gewundenen Kanälchen zeigten das Eisen theils in diffuser, theils in körniger Form, ganz gleichmässig über die Rinde vertheilt. Die Körner waren von verschiedener Grösse und nahmen meist etwa die Mitte der Zelle ein, zuweilen schienen sie mehr an der Basis, zuweilen mehr am freien Rande zu sitzen. Im Lumen der Kanälchen habe ich nur ein einziges Mal (Kaninchen 19) Eisenreaction gesehen, obwohl in allen Fällen besonders darauf geachtet wurde. Die Zahl der Eisenkörner war bei Weitem grösser als die ohne Zusatz von Eisenreagentien sichtbaren Pigmentkörner.

Um es noch einmal kurz hervorzuheben, so zeigten die Epithelien der gewundenen Kanälchen eine gleichmässig vertheilte, regelmässig vorhandene, mehr oder weniger intensive Eisenablagerung. Alle anderen Nierenbestandtheile zeigten keine Eisenreaction.

ε) Leber.

Während die bisher besprochenen Organe ein durchaus regelmässiges Verhalten der Eisenablagerung zeigten, ist dies in der Leber durchaus nicht der Fall. Um zunächst einige allgemeine Punkte zu erledigen, so will ich kurz darauf hinweisen, dass die Eisenreaction im Allgemeinen eine nicht sehr intensive war und hinter derjenigen der Niere und der Milz meist erheblich zurückblieb. Ferner zeigte die Eisenreaction keine ganz gleichmässige Vertheilung. Oft zeigte ein Läppchen oder ein Theil des Schnittes Eisenreaction, während die benachbarten Theile keine Spur oder bedeutend weniger aufzuweisen hatten. Diese unregelmässige Eisenvertheilung habe ich nur in der Leber und zum Theil im Darm gefunden. In den übrigen von mir auf Eisen untersuchten Organen war dies nicht der Fall.

Die Schnitte der gehärteten Leber liessen meist schon makroskopisch eine gewisse Gelb- bis Rostbraunfärbung erkennen, doch war diese Färbung, entsprechend der geringeren Eisenreaction, meist weniger intensiv als in der Milz und Niere. Ferner war die Läppchenzeichnung meist sehr deutlich, da der periphere Theil des Läppchens in den meisten Fällen deutlicher als der centrale Theil gefärbt war. Mikroskopisch liessen sich neben diffuser gelblicher Färbung der Leberzellen auch einige kleine Körnchen in denselben nachweisen, und zwar am ehesten noch in den Zellen der Läppchenperipherie. Erwähnenswerth ist noch der Befund, dass Kaninchen 22 eine geringe Bindegewebsvermehrung in der Leber aufzuweisen hatte. Diese Veränderung glaube ich nicht auf Rechnung des Hbs setzen zu können. Denn der Umstand, dass ich nur in einem einzigen Falle diese Veränderung constatiren konnte, macht es nicht sehr wahrscheinlich, dass das injicirte Hb diese Wucherung des Bindegewebes hervorgerufen hat, da in allen anderen Fällen derartige Abweichungen nicht vorhanden waren. Andererseits finden sich auch gelegentlich bei gesunden Kaninchen Bindegewebsvermehrungen, wie ich mehrmals zu beobachten Gelegenheit hatte¹⁾. Die Leberzellen selbst zeigten jedoch niemals irgend welche Schädigung. Ich erwähne dies des-

1) Herr Dr. Hensen, Assistent der Klinik, konnte bei einem anscheinend ganz gesunden Kaninchen eine ausgesprochene Lebercirrhose feststellen.

halb noch besonders, da Biondi¹⁾ bei seinen Versuchen, in denen er durch Injection von Toluylendiamin Hämolyse bewirkte, nur sehr vereinzelt und nur dann in Leberzellen Eisenablagerung fand, wenn diese Zeichen tiefer Alteration darboten.

Die mit Ferrocyankaliumsalzsäure oder mit NH_4S behandelten Schnitte lassen schon makroskopisch aus der Intensität der eingetretenen Färbung einen Schluss auf den Eisengehalt zu. Zuweilen ereignet es sich, dass eine mässige Grünfärbung unter dem Mikroskop verschwindet, bezw. die Eisenreaction nicht als eine vermehrte angesehen werden kann. Meist war die Läppchenzeichnung eine äusserst deutliche, da der periphere Theil meist stärkere Färbung zeigte als der centrale. In einigen Fällen war bezüglich der Eisenreaction kein Unterschied zu erkennen. Dass aber der centrale Theil eine intensivere Eisenreaction zeigte, als der periphere, glaube ich niemals gesehen zu haben. Entsprechend der makroskopischen Betrachtung fand sich auch mikroskopisch in den meisten Fällen die stärkste Eisenablagerung in dem peripheren Theile des Läppchens, sowohl in den Capillaren, wie in den Zellen. In letzteren findet sich das Eisen neben diffuser mehr oder weniger intensiven Färbung auch als feine, zum Theil recht zahlreiche Körnchen. Nach dem Centrum des Läppchens zu nimmt nicht nur die Intensität der diffusen Färbung ab, sondern auch die Zahl der Körnchen wird eine erheblich geringere, bezw. verschwinden dieselben ganz, so dass die Zellen des peripheren Theiles beispielsweise völlig mit grünen Körnchen besetzt sein können, während die Zellen des centralen Theiles nur eine diffuse Färbung aufzuweisen haben. In einigen Fällen war allerdings ein Unterschied zwischen den peripher und central gelegenen Zellen nicht zu erkennen.

In den Capillaren war noch mehr als in den Zellen der periphere Theil des Läppchens der Sitz der Eisenreaction. Hier fand sich das Eisen oft in grossen und zahlreichen Klumpen, während die central gelegenen Capillaren nur wenig oder gar kein Eisen enthielten. Im Allgemeinen sind die Eisenkörner in den Capillaren grösser und klumpiger als in den Zellen, doch sind auch feine bis feinste Körnchen keine Seltenheiten. Das Eisen findet sich zum Theil anscheinend frei in grossen klumpigen Schollen, zum Theil in Zellen eingeschlossen, die neben diffuser Färbung auch Körnchen und Körner zeigten. Diese Zellen haben meist die Grösse von Leukocyten und sind verschieden gestaltet: langgestreckt, spindelförmig, polypen-

1) Ziegler's Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie Bd. XVIII, 1895, S. 203.

förmig. Diese Art von Zellen habe ich in allen Präparaten, die Eisenreaction gaben, angetroffen. In einigen Fällen, z. B. Fall 7, fanden sich in den peripher gelegenen Capillaren grössere, die Capillaren fast verstopfende Zellen, die neben diffuser intensiver Grünfärbung auch grosse Körner in sich eingelagert hatten. Woher diese Zellen stammen, ist mit Sicherheit nicht zu sagen, doch macht ihr Aussehen es sehr wahrscheinlich, dass diese aus der Milz, bezw. aus dem Knochenmark stammen. Ausser in den Capillaren fand sich eine erhebliche Eisenreaction zuweilen in dem periportalen Bindegewebe.

Die Vertheilung des Eisens auf die Leberzellen und -capillaren ist sehr wechselnd. In meinen Versuchen fand ich das Eisen in den Capillaren und Zellen neunmal, nur in den Capillaren fünfmal und nur in den Zellen dreimal abgelagert. Einen genügenden Grund für diese anscheinend unregelmässige Anordnung des Eisens kann ich nicht geben. Nur um zu zeigen, wie verschieden und unberechenbar die Eisenablagerung in der Leber ist, will ich einige Versuche, bei denen die gleiche Hb-Menge, allerdings verschieden lange, injicirt worden ist, kurz hier zusammenstellen.

	Menge	Dauer	Leber	
			Zellen	Capillaren
Kaninchen 9	0,5 g	5 Tage	—	†
" 11	0,5 g	10 "	+	(†)
" 14	0,5 g	13 "	+	—
" 15	0,5 g	15 "	—	†
" 17	0,5 g	17 "	+	—

Kaninchen 15 gleicht, abgesehen von einigen Tagen, völlig Kaninchen 14 und 17, und trotzdem ist der Leberbefund ein äusserst verschiedener. Während in den beiden Fällen eine intensive Eisenreaction der Leberzellen sich kundgiebt, ist in Kaninchen 15 die Eisenreaction erstens eine geringere, und zweitens findet sich Fe nur in Capillaren. Erwähnen will ich nur noch, dass diese 3 Thiere, die gleichzeitg im Versuch waren, in gleiche äussere Verhältnisse gesetzt waren und auch Hb von gleicher Qualität bekommen hatten. Trotzdem diese Verschiedenheit des Leberbefundes! Ich könnte noch mehrere ähnliche Beispiele aus meinen Versuchen anführen, die alle obwohl unter fast gleichen äusseren Bedingungen ausgeführt, trotzdem hinsichtlich des Leberbefundes sich wesentlich von einander unterscheiden.

Ein sehr merkwürdiges Verhalten zeigt nun die Leber der Kaninchen 1—4 und des Kaninchens 16. Man hätte in allen 5 Versuchen eine äusserst intensive Eisenreaction erwarten müssen, denn in allen 5 Fällen war die injicirte Menge eine sehr erhebliche, zum Theil die grösste, die überhaupt zur Anwendung gekommen ist. Eine Erklärung für dieses merkwürdige Ausbleiben der Eisenreaction bei Kaninchen 1—4 kann ich nur in der Kürze der Versuchsdauer finden, in allen anderen, länger dauernden Versuchen, abgesehen von Kaninchen 16, war Eisenablagerung in der Leber nachweisbar. Ich komme hierauf noch einmal zurück. Warum nun Kaninchen 16 keine Eisenreaction in der Leber zeigte, dafür kann ich keinen genügenden Grund angeben. Die anfänglich injicirten Hämoglobinmengen, 0,17 g pro Kilo Körpergewicht, waren zwar gering, doch wurden bald grössere Mengen angewendet, so dass sowohl bezüglich der Hämoglobinmenge, als auch bezüglich der Zeitdauer ein positives Ausfallen der Reaction erwartet werden musste. Warum dies nicht eintrat, muss ich dahin gestellt sein lassen.

ζ) Darm.

Der Darm ist von mir in 9 Fällen makroskopisch und mikroskopisch auf Eisen untersucht worden, ohne jedoch eine wesentliche Steigerung der Eisenausscheidung erkennen zu lassen. Es wurden zunächst Stücke von jedem Darmabschnitte gehärtet und auf Eisen untersucht, ausserdem wurde auch der ganze Darm in Schwefelammonium gethan. Da jedoch in diesen 9 Fällen ein Unterschied vom normalen Darm sich nicht erkennen liess, andererseits bei den geringen zugeführten Eisenmengen kaum eine deutliche Steigerung der Eisenausscheidung im Darne zu erwarten war, so habe ich in weiteren Fällen von der Untersuchung des Darmes abgesehen.

4. Deutung der Befunde.

Wenn ich nun kurz die von mir gefundenen Resultate noch einmal zusammenstelle, so findet sich eine verstärkte Eisenreaction, abgesehen von den Injectionsstellen, in der Milz, im Knochenmark, in der Leber, besonders in dem peripheren Theile des Läppchens, und in der Rinde der Niere.

Wie ist nun der Eisengehalt der einzelnen Organe zu erklären? Ist das in den betreffenden Organen nachweisbare Eisenalbuminat an Ort und Stelle aus dem Hämoglobin gebildet? Oder ist das nachweisbare Eisen den betreffenden Organen zugeführt worden?

Was zunächst das im Unterhautzellgewebe aus dem Hämoglobin gebildete Eisen anlangt, so unterliegt es wohl keinem Zweifel,

dass dieses hier nachweisbare Eisen an Ort und Stelle gebildet worden ist. Wo bleiben aber diese Eisenverbindungen? Die in den Leukocyten eingeschlossenen Eisenalbuminate werden wahrscheinlich durch ihre Träger in den Blutkreislauf übergeführt und in den verschiedensten Organen abgelagert. Welches Organ gerade bevorzugt wird, kann ich aus meinen Versuchen nicht schliessen. Doch glaube ich annehmen zu können, dass die Milz und das Knochenmark in erster Linie diese mit Eisen beladenen Leukocyten aufnehmen werden. Andererseits ist zu berücksichtigen, dass nach den Untersuchungen von Quincke die Niere bei subcutanen Blutinjectionen vermehrte Eisenablagerung zeigte. Man ist somit wohl zu der Annahme berechtigt, dass auch die Niere einen Theil des aus dem Unterhautzellgewebe stammenden Eisens aufnehmen kann.

Die in den Bindegewebsspalten und -lücken frei liegenden Eisenkörner werden wahrscheinlich erst von Zellen aufgenommen und so dem Kreisläufe zugeführt. Andererseits besteht auch die Möglichkeit, dass die Eisenkörner frei auf dem Wege der Lymphbahnen dem Organismus zugeführt und ebenso wie die in Zellen eingeschlossenen Körnchen in den verschiedensten Organen abgelagert werden.

Das im Unterhautzellgewebe gebildete Eisen ist aber nur von geringer Menge und vermag jedenfalls bei Weitem nicht den Eisen Gehalt der einzelnen Organe zu erklären, vielmehr macht dieses aus dem Unterhautzellgewebe den betreffenden Organen zugeführte Eisen nur einen sehr kleinen Theil des in diesen Organen nachweisbaren Eisens aus.

Die Eisenablagerung in der Leber ist verschiedentlich gedeutet worden. Quincke nimmt bei seinen Versuchen an, dass das in den Lebercapillaren befindliche Eisen zum Theil zugeführt, zum Theil hier gebildet und abgelagert wird, während das in den Leberzellen eingeschlossene Eisen in der Ausscheidung begriffen sei. Biondi, der Versuche mit Toluylendiamin machte und ebenfalls eine vermehrte Eisenreaction der Leber fand, deutet seine Befunde in der Weise, dass das in der Leber nachweisbare Eisen sämmtlich in der Ausscheidung begriffen sei und den Eisenrest darstelle, der sich bei der Bildung des Bilirubins aus dem Hämoglobin ergebe. Je mehr Gallenfarbstoff gebildet werde, um so stärker müsse die Eisenreaction sein.

Da nun Stadelmann nach Hämoglobinzufuhr eine Vermehrung der Gallenfarbstoffsecretion nachgewiesen hatte, musste ich auf Grund der Versuche von Biondi auch bei meinen Versuchen eine gesteigerte Eisenreaction der Leber erwarten. Anfänglich schien

sich auch die Vermuthung zu bestätigen, ich fand mehr oder weniger intensive Eisenreaction. Da zeigte es sich jedoch, dass diejenigen Thiere, die nur kurze Zeit im Versuche waren, etwa 3 Tage, keine oder nur eine sehr geringe Eisenreaction zeigten, obwohl theilweise sehr grosse Hämoglobinmengen injicirt worden waren, und obwohl eine Gallenfarbstoffvermehrung, die nach Stadelmann bei subcutaner Hämoglobinzufuhr im Verlaufe von 10—12 Stunden eintreten soll, stattgefunden haben musste. Weitere Controlversuche bestätigten diesen Befund: Es war demnach hier eine Steigerung der Gallenfarbstoffsecretion eingetreten, ohne dass nachweisbare Eisenverbindungen in der Leber vorhanden waren. Die Leberzelle bildet somit, und ich glaube, dies verallgemeinern zu können, gelöstes Hämoglobin direct zu Bilirubin um, ohne nachweisbare Eisenverbindungen zunächst wenigstens zurtückzulassen.

Der nach der Umwandlung des Hämoglobins zu Bilirubin zurückbleibende Eisenrest wird zum Theil mit der Galle ausgeschieden, zum Theil geht er wahrscheinlich in den Kreislauf zurück, ohne dass wir ihn mikrochemisch nachweisen können. Vielleicht bleibt auch ein Theil in der Leberzelle in einer complicirten Verbindung zurtück, welche zunächst noch nicht durch Fe-Reagentien nachweisbar ist und erst in einigen Tagen in eine nachweisbare Fe-Verbindung übergeht. Die dazu erforderliche Zeit scheint etwa 3 Tage zu betragen.

Doch glaube ich nicht, dass damit sich der ganze Eisengehalt der Leber und die Art der Ablagerung des Eisens in der Leber vollkommen erklären lässt, vielmehr glaube ich, aus meinen Präparaten den Schluss ziehen zu dürfen, dass das Eisen zum grössten Theil nicht erst in der Leber gebildet wird, sondern man gewinnt den Eindruck, als ob die Leber gewissermaassen mit diesen Eisenkörnchen geradezu überschwemmt würde. Die starken Eisenanhäufungen in den grossen Portalgefässen, die stärkere Eisenreaction der Lappchenperipherie drängen zu der Annahme, dass es sich um zugeführte, auf dem Wege des Blutkreislaufes zugeleitete Elemente handelt. Aus der Grösse und der Form der Körnchen und Körner, die zum Theil frei, zum Theil zu Conglomeraten vereinigt, zum Theil in Zellen eingeschlossen sind, glaube ich den sicheren Schluss ziehen zu können, dass die Milz, bezw. das Knochenmark der Bildungs- und Herkunftsort dieser Elemente ist. Bestärkt werde ich in dieser Ansicht noch durch den Befund von grossen, sehr stark eisenhaltigen Zellen in den Lebercapillaren, die ihrer Grösse wie ihres Eisengehaltes nach als Milzzellen anzusprechen waren.

Es wird somit nach meiner Meinung bei meinen Versuchen das Eisen zum grössten Theil aus der Milz der Leber zugeführt.

Die Eisenreaction in der Milz glaube ich in der Weise erklären zu müssen, dass das im Kreislauf circulirende Hämoglobin direct von den Milzzellen aufgenommen und zu nachweisbaren Eisenverbindungen umgewandelt wird. Findet nun eine weitere Hämoglobinzufuhr statt, so vermag die Milz nicht mehr alles Eisen festzuhalten und übergibt es dem Kreislaufe. Die Folge davon ist eine Ueberschwemmung der Leber mit den in der Milz gebildeten Eisenverbindungen.

Nach meiner Meinung sind demnach die Eisenverbindungen der Milz an Ort und Stelle gebildet, diejenigen der Leber dagegen zum grössten Theile zugeführt. Ich befinde mich hier im Gegensatze zu Biondi der die nachweisbaren Eisenverbindungen der Leber als Eisenrest ansieht, der bei der Bilirubinbildung sich nothwendiger Weise ergibt. Genannter Autor, der Hunden, Katzen und Kaninchen bestimmte Dosen von Toluylendiamin subcutan injicirte und deren Organe auf ihren Eisengehalt untersuchte, bekommt nach der von ihm gegebenen Beschreibung ähnliche Bilder, wie ich in meinen Versuchen, deutet sie aber anders. Nach seiner Meinung werden die durch das Toluylendiamin geschädigten rothen Blutkörperchen und das freie Hb von den globuliferen Zellen der Milz und des gastro-intestinalen Capillarbezirkes aufgenommen, sämmtlich der Leber zugeführt und hier zu Bilirubin umgewandelt. Nur ein kleiner Theil des freien Hbs kann direct zu Bilirubin umgewandelt werden. Der zurückbleibende Eisenrest wird dann zum Theil mit der Galle ausgeschieden, zum Theil wird er Leukocyten, die Biondi siderofere Zellen nennt, entweder direct durch die Endothelien der Capillaren hindurch oder mittelst der sternförmigen Bindegewebszellen (Kupfferse Zellen) beigegeben. Diese sideroferen Zellen sollen dann in der Milz, im Knochenmark und in den Lymphdrüsen abgelagert werden. Nach Biondi ist die Siderose dieser Organe nicht der Ausdruck einer örtlichen Umbildung der färbenden Substanz des Blutes, sondern die Folge der Uebertragung des in der Leber umgearbeiteten, eisenhaltigen Pigmentes durch das Blut. Nach ihm sind die in der Leber nachweisbaren Eisenverbindungen aus dem Eisenreste hervorgegangen, der bei der Bilirubinbildung entsteht, und werden aus der Leber der Milz zugeführt, während ich das Umgekehrte annehme, wenigstens für den grössten Theil der Eisenverbindungen in der Leber. Die Gründe für meine Anschauung habe ich schon erörtert.

Dass der bei der Bilirubinbildung aus dem Hämoglobin entstehende Eisenrest unter irgend welchen Bedingungen mikrochemisch nachweisbar wird, halte ich nicht nur für möglich, sondern sogar für sehr wahrscheinlich, allerdings, wie meine Versuche lehren, erst vom 4. Tage ab. Auch in meinen Präparaten ist sicher nicht alles nachweisbares Eisen als nur zugeführtes anzusehen, sondern es mag auch zum Theil als Eisenrest aus der Umwandlung des Hämoglobins zu Bilirubin vorhanden sein. Das ist aber nur ein kleiner Theil, während Biondi fast den ganzen nachweisbaren Eisengehalt der Leber als Eisenrest aus der Umwandlung des Hbs zu Bilirubin ansieht.

Die Eisenablagerungen im Knochenmark sind ebenso wie diejenigen in der Milz nach meiner Meinung an Ort und Stelle gebildet. Auch das Knochenmark vermag gelöstes Hämoglobin aufzunehmen und zu nachweisbaren Eisenverbindungen umzuwandeln.

Auf Grund dieser Erörterungen dürfte sich die Umwandlung des in den Kreislauf übergeführten und frei circulirenden Hämoglobins folgendermaassen gestalten.

Ein Theil wird direct durch die Leber zu Bilirubin umgewandelt, ohne dass mikrochemisch nachweisbare Eisenverbindungen zunächst wenigstens zurückbleiben. Erst vom 4. Tage an tritt Eisenreaction in den Leberzellen auf. Ein anderer Theil wird von den Zellen des Knochenmarkes und der Milz aufgenommen und zu nachweisbaren Eisenverbindungen umgewandelt. Die in der Leber befindlichen Eisenverbindungen stammen zum grössten Theile aus der Milz.

Was nun schliesslich die Eisenablagerung in der Nierenrinde anlangt, so ist man wohl ohne Weiteres zu der Annahme berechtigt, dass das in den Epithelzellen der Tubuli contorti abgelagerte Eisen zur Ausscheidung gelangen soll. Schwieriger ist aber die Frage nach der Herkunft des Eisens. Ein grosser Theil des in der Nierenrinde befindlichen Eisens wird wahrscheinlich schon als umgewandeltes nachweisbares Eisen in gelöster Form der Niere zugeführt und stammt aus allen denjenigen Organen, die eine vermehrte Eisenreaction aufzuweisen haben. Sobald diese Organe aus irgend einem Grunde die in ihnen aufgespeicherten Eisenverbindungen abgeben, werden die Letzteren durch das Blut der Niere zugeführt und dort abgelagert. In welchem Grade die einzelnen Organe sich dabei betheiligen, wird jedenfalls sehr verschieden sein und auch oft wechseln. Meine Versuche geben über diese Frage keinen Aufschluss.

Andererseits muss man der Nierenzelle die Fähigkeit zusprechen, gelöstes Hämoglobin zu nachweisbaren Eisenverbindungen an Ort

und Stelle umzuwandeln. Wie viel Fe nun der Niere zugeführt, wie viel in situ von der Nierenzelle selbst gebildet wird, lässt sich nicht entscheiden, doch darf man die Thätigkeit der Niere, Hb umzuwandeln, glaube ich, nicht zu gering schätzen.

Wenn ich nun zum Schlusse den Kreislauf des in das Unterhautzellgewebe injicirten Hämoglobins an der Hand meiner Versuche verfolge, so wird

1. ein Theil des Hämoglobins an Ort und Stelle zu nachweisbaren Eisenverbindungen umgewandelt, und zwar durch das Bindegewebe selbst nach etwa 3 Tagen. Die durch das Bindegewebe umgewandelten Eisenverbindungen finden sich zum Theil frei, zum Theil in Zellen eingeschlossen, in den Bindegewebsspalten und -lücken abgelagert, aber erst vom 4. Tage ab, und werden in den verschiedensten Organen später abgelagert.

2. Der übrige Theil, und das ist der bei Weitem grössere, geht als Hb in den Kreislauf über. Ein Theil wird in der Leber nach den Versuchen von Stadelmann und Anderer direct zu Bilirubin umgewandelt, und gleichzeitig ein anderer Theil von der Milz, dem Knochenmark und auch von der Nierenrinde zu nachweisbaren Eisenverbindungen umgearbeitet. Bei noch weiterer Hb-Zufuhr übergeben die Milz und das Knochenmark dem Kreislaufe das in ihnen abgelagerte Eisen, das sich in der Leber und auch in der Nierenrinde wieder findet.

3. Werden aber noch grössere Hämoglobinmengen dem Organismus zugeführt, dann vermögen diese Organe nicht mehr des ganzen Hbs Herr zu werden. Es tritt nunmehr der Blutfarbstoff unverändert zuerst in die Galle (Hämoglobinochole) und dann in den Urin (Hämoglobinurie) über.

TABELLE I.

Nr.	Wie lange injieirt?	Wieviel Hb täglich pro Kilo?	Wieviel Hb im Ganzen pro Kilo?	Die täglich injieirte Hb-Menge be- trägt wieviel des Gesamt-Hbs des Versuchs- thieres?	Gewicht des Versuchs- thieres	
					am Anfange	am Ende Versuch
1	2 Tage	1,5 g	3,0 g	circa $\frac{1}{3}$	2,3 kg	2,1 kg
2	3 "	1,5 g	4,5 g	circa $\frac{1}{3}$	1,7 "	1,3 "
3	3 "	2,0 g	6,0 g	$\frac{1}{2}$	1,6 "	—
4	3 "	2,0 g	6,0 g	$\frac{1}{2}$	0,9 "	0,8 kg
5	6 "	0,94—0,99 g	5,72 g	circa $\frac{1}{4}$	1,5 "	1,18 "
6	10 "	0,6—1,8 g	12,29 g	$\frac{1}{7}$ —circa $\frac{1}{2}$	1,5 "	1,0 "
7	4 Tage	0,39—0,5 g	1,89 g	$\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{8}$	1,8 kg	1,5 k
8	5 "	0,35—0,4 g	1,8 g	circa $\frac{1}{10}$	1,13 "	0,98 "
9	5 "	0,5 g	2,5 g	$\frac{1}{8}$	1,5 "	—
10	7 "	1,0 g	7,0 g	$\frac{1}{4}$	1,8 "	1,5 k
11	10 "	0,5 g	5,0 g	$\frac{1}{8}$	1,4 "	1,2 "
12	12 "	0,6—0,5 g	6,36 g	$\frac{1}{7}$ — $\frac{1}{8}$	0,68 "	0,82 "
13	13 "	0,12—0,7 g	4,1 g	$\frac{1}{34}$ — $\frac{1}{6}$	1,6 "	1,5 "
14	13 "	0,5 g	6,5 g	$\frac{1}{8}$	1,6 "	1,27 "
15	15 "	0,5 g	7,5 g	$\frac{1}{8}$	1,27 "	0,99 "
16	17 "	0,17—1,0 g	10,18 g	$\frac{1}{24}$ — $\frac{1}{4}$	1,2 "	1,2 "
17	17 "	0,5 g	8,5 g	$\frac{1}{8}$	1,7 "	1,2 "
18	18 "	0,1—0,26 g	3,44 g	$\frac{1}{41}$ — $\frac{1}{16}$	2,8 "	2,56 "
19	18 "	0,1—1,0 g	7,83 g	$\frac{1}{41}$ — $\frac{1}{4}$	2,15 "	2,0 "
20	23 "	0,4—0,7 g	10,43 g	$\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{8}$	1,05 "	0,87
21	37 "	0,1—0,39 g	8,78 g	$\frac{1}{41}$ — $\frac{1}{14}$	2,8 "	2,2
22	39 "	0,18—0,35 g	11,7 g	$\frac{1}{28}$ — $\frac{1}{11}$	2,5 "	1,67

TABELLE I (Fortsetzung).

Urin	Galle	Ausgang	Bemerkungen
Hämoglobinurie nach 22 Stunden	Hämoglobinocholie	Getödtet, nicht sehr elend	
Hämoglobinurie 20 Stunden nach der Injection	Hämoglobinocholie	Getödtet, sehr mitgenommen	
Hämoglobinurie 24 Stunden nach der Injection	Hämoglobinocholie	Getödtet, sehr elend	
Hämoglobinurie 24 Stunden nach der Injection	Hämoglobinocholie	Getödtet, sehr elend	
Vom 2.—5. Tage Albuminurie, am 6. Tage Hämoglobinurie	—	Gestorben	
Vom 4.—6. Tage Albuminurie, vom 7. Tage Hämoglobinurie	—	Gestorben	
Kein Eiweiss	Keine Hämoglobinocholie	Gestorben	
"	—	Gestorben	
"	—	Gestorben	
Keine Albuminurie und keine Hämoglobinurie	—	Getödtet, sehr elend	Am 6. Tage wurde die Injection ausgesetzt, da das Kaninchen sehr elend war.
Etwas Eiweiss am letzten Tage	Keine Hämoglobinocholie	Getödtet, nicht elend	Am 7. und 8. Tage wieder 1,0 g injicirt.
Kein Eiweiss	—	Getödtet	
Am letzten Tage Eiweiss	—	Gestorben, nicht elend	
In den letzten 4 Tagen Eiweiss	Keine Hämoglobinocholie	Gestorben	
Kein Eiweiss	—	Gestorben	
"	—	Gestorben	
"	Keine Hämoglobinocholie	Gestorben	
"	—	Getödtet	
Am letzten Tage etwas Eiweiss	—	Getödtet, elend	
Am letzten Tage Eiweiss	—	Getödtet, elend	
Kein Eiweiss	—	Getödtet	
"	—	Getödtet	

TABELLE II.

Nr.	Wie lange Hb injcirt?	Wieviel Hb täglich pro Kilo?	Wieviel Hb im Ganzen pro Kilo?	Wieviel Fe im Ganzen pro Kilo?	Unterhautzellgewebe			Leber		Glomeruli	Niere Gewun- dene Kanl- chen	
					Diffuse Imbibition des Bindegewebes	Eisenkörner in den Binde- gewebesspalten	Ansammlung von Fe-reagirenden Zellen	Zellen	Capillaren		Epithel	Inhalt
1	2 Tage	1,5 g	3,0 g	0,012 g	—	(†)	—	—	—	—	+	—
2	3 "	1,5 g	4,5 g	0,018 g	(†)	—	—	—	—	—	+	—
3	3 "	2,0 g	6,0 g	0,025 g	(†)	—	—	—	—	—	+	—
4	3 "	2,0 g	6,0 g	0,025 g				—	—	—	+	—
5	6 "	0,94—0,99 g	5,72 g	0,024 g				+	+	—	+	—
6	10 "	0,6—1,8 g	12,29 g	0,051 g				—	+	—	+	—
7	4 Tage	0,39—0,3 g	1,89 g	0,008 g	†	†	†	+	(†)	—	+	—
8	5 "	0,35—0,4 g	1,8 g	0,007 g				(†)	—	—	†	—
9	5 "	0,5 g	2,5 g	0,01 g				—	†	—	†	—
10	7 "	1,0 g	7,0 g	0,029 g				+	+	—	+	—
11	10 "	0,5 g	5,0 g	0,021 g	†	+	+	+	(†)	—	+	—
12	12 "	0,6—0,5 g	6,36 g	0,026 g				(†)	(†)	—	+	—
13	13 "	0,12—0,7 g	4,1 g	0,017 g				†	(†)	—	+	—
14	13 "	0,5 g	6,5 g	0,027 g	†	+	+	+	—	—	+	—
15	15 "	0,5 g	7,5 g	0,031 g				—	†	—	+	—
16	17 "	0,17—1,0 g	10,18 g	0,042 g				—	—	—	+	—
17	17 "	0,5 g	8,5 g	0,035 g	†	+	+	+	—	—	+	—
18	18 "	0,1—0,26 g	3,44 g	0,014 g				—	(†)	—	—	—
19	18 "	0,1—1,0 g	7,83 g	0,032 g				—	(†)	—	+	(+)
20	23 "	0,4—0,7 g	10,43 g	0,043 g				†	†	—	+	—
21	37 "	0,1—0,3	8,78 g	0,063 g				†	†	—	†	—
22	39 "	0,18—0,35 g	11,7 g	0,049 g				†	+	—	†	—

Anmerkung: — keine Eisenreaction, † mässige Eisenreaction,