

Ueber das Vorkommen von Eisen nach Blutextravasationen.

Von **A. J. Kunkel** in Würzburg.

(Der Redaktion zugegangen am 4. Dezember 1880).

Durch eine zufällige Beobachtung, die ich im 81. Bande von Virchow's Archiv mitgetheilt habe, wurde ich auf das Vorkommen grosser Mengen von Eisenoxyd an solchen Orten aufmerksam, wo dasselbe zweifelsohne von alten Blutextravasationen hergeleitet werden musste. Ich habe darnach diesen Gegenstand zusammen mit Herrn stud. med. Hecht weiter verfolgt: die Ergebnisse dieser Versuche hat Herr Hecht in seiner Inaugural-Dissertation beschrieben¹⁾.

Einige neue Versuche, die ich inzwischen angestellt habe, haben ein mit den früheren Experimenten durchaus übereinstimmendes Resultat ergeben. Die Schlüsse, die sich daraus ziehen lassen, sind nicht ohne Interesse für gewisse, ganz allgemeine Fragen des Stoffwechsels und deshalb theile ich dieselben hier in zusammenfassender Darstellung mit.

Die reichhaltige hierher gehörige Literatur ist in der oben citirten Dissertation möglichst vollständig angeführt. Ich nehme darum nur soweit Bezug darauf, als sie für das hier zu Besprechende ganz unmittelbare Bedeutung hat.

Wird irgendwohin ein Extravasat gesetzt, so wird vor Allem der flüssige Antheil des Blutes relativ rasch durch die Lymphbahnen der Umgebung aufgenommen. Auch ein grosser Theil der Blutkörperchen gelangt auf diesem Wege wieder in den Kreislauf und wird so dem Organismus erhalten. Dies ist durch sorgfältige experimentelle Untersuchungen der letzten Jahre, die besonders mit dem Mikroskop die Art der Auf-

¹⁾ Ueber das Vorkommen von Eisenoxydhydrat nach stattgehabten Extravasationen. Inaugural-Dissertation Würzburg 1880.

saugung verfolgten, sicher bewiesen. Ein Theil der Blutkörperchen aber bleibt an Ort und Stelle liegen und erfährt daselbst eine Reihe tiefgreifender chemischer Umsetzungen, die natürlich auch wieder auf Resorption und die *restitutio ad integrum* hinauslaufen.

Der wesentlichste Bestandtheil der rothen Blutkörperchen, das Hämoglobin, wird dabei vollständig chemisch umgewandelt und dessen uns hier zumeist interessirender Bestandtheil, das Eisen, wird in Form einer Sauerstoffverbindung an Ort und Stelle frei.

Das Eisen des Hämoglobins selbst ist ja durch die gewöhnlichen Reagentien nicht nachweisbar. Das sicherste, gerade für mikrochemische Zwecke gut verwendbare Reagens, das Quincke mit Recht am meisten empfohlen hat, das Schwefelammonium zersetzt das Hämoglobin nicht, gibt aber sofort mit den gewöhnlichen Eisensauerstoffverbindungen den bekannten schwarzen Niederschlag von Eisensulfür. Dadurch ist man im Stande, sofort die Entscheidung zwischen unzersetztem Hämoglobin und den durch Zersetzung entstandenen Spaltungsprodukten zu treffen.

Wie oben erwähnt, hatte ich aussergewöhnlich grosse Eisenoxydmengen in den Lymphdrüsen eines zur Autopsie gelangten ausgeprägten Falles von *morbis maculosus Werlhofii*, der wiederholt starke Blutungen *intra vitam* gehabt hatte, gefunden.

Die weitere Untersuchung ergab, dass die gelbbraunen Pigmentinfiltrationen, die man immer nach Blutergüssen an Orte der Extravasation und secundär darnach auch in anderen Organen findet, nur aus einer Eisenverbindung (Eisenoxydhydrat) bestehen. Ich stellte darnach eine Reihe quantitativer Eisenbestimmungen mit solchen Präparaten an, die von Stellen alter Extravasate stammten. Diese Bestimmungen gestatten direkt die folgenden Schlüsse zu ziehen.

I.

Die organischen Zersetzungsprodukte des ausgetretenen Blutfarbstoffes werden anfänglich in reichlicherer Menge weg-

geführt, als die bei dieser Zersetzung freigewordenen Eisenverbindungen: es bleibt dadurch am Orte der Extravasation ein immer eisenreicherer Rückstand liegen.

Dass Eisen in grossen Mengen an solchen Stellen, wo vor einiger Zeit ein Extravasat gesetzt worden war, vorkommt, ist durch zahlreiche frühere Beobachtungen erhärtet, so von Virchow (in dessen Archiv), von Perls (Virchow's Archiv Bd. 39), von Kulenkampff (Inaugural-Dissertation Würzburg 1868), von Quincke (Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge Nr. 100 und Berner Programm 1877) u. A.

Quantitative Eisenbestimmungen liegen aber meines Wissens von solchen Orten nicht vor: nur von der Leber sind einige solcher Bestimmungen (durch Quincke und in dem oben schon citirten Falle von morbus maculosus Werlhofii) ausgeführt.

Bei einem Kaninchen wurde durch subcutane Arteriotomie an der inneren Fläche des Oberschenkels ein Extravasat gesetzt und nach drei Wochen etwa das Thier durch Verbluten getödtet. Was von dem stark veränderten, braun verfärbten Extravasat noch vorhanden war, das wurde mit anhängendem Bindegewebe herauspräparirt und getrocknet, dann verascht und das Eisen bestimmt¹⁾. Es ergab sich, dass von der Trockensubstanz (100—110° C.) 3,4% Eisenoxyd, resp. 4,6% Eisenoxydhydrat waren. Nun enthält das reine Hämoglobin 0,43% Eisen oder etwa 0,6% Eisenoxyd. Wenn also das veränderte Blutcoagulum reiner Blutfarbstoff gewesen, so hätten darin nur etwas mehr als $\frac{1}{2}$ % Eisenoxyd gefunden werden können. Es ist aber mehr als die 5fache Menge wirklich vorhanden gewesen. In dem untersuchten Blutcoagulum war weiterhin noch Fibrin, dann die protoplasmatische Grundsubstanz von rothen und weissen Blut-

¹⁾ Die Bestimmung geschah so, dass zunächst aus der salzsauren Aschenlösung Eisensulfür gefällt wurde. Dieses wird gesammelt, in Säure wieder aufgenommen und dann Eisenoxydhydrat gefällt, das als Eisenoxyd gewogen wird. Dies ist bei so kleinen, in organischen Theilen vorkommenden Eisenmengen die wirklich zuverlässige Methode. Peinliche Sorgfalt auf Reinheit der Reagentien u. s. w. ist natürlich nothwendig. Controllversuche stimmten sehr gut.

zellen vorhanden: zum anderen war der Kern viel weniger stark verändert als die Rindenschicht. Alles dies zusammen genommen sichert gewiss die Richtigkeit unseres obigen Satzes, dass das Eisen des zersetzten Blutfarbstoffes liegen bleibt, während die organischen Spaltungsprodukte schnell abgeführt werden.

In dem oben mitgetheilten Falle handelt es sich um die Veränderung eines Blutcoagulums im subcutanen Bindegewebe. Es war nothwendig zuzusehen, ob an anderen Orten im Körper der Prozess der Auflösung eines Extravasates in gleicher Weise verläuft.

Von Interesse ist für uns die folgende Bemerkung, die sich in den «anatomisch-physiologischen Untersuchungen über das Auge des Menschen von Dr. Friedrich Arnold» (Heidelberg und Leipzig 1832) als Nachtrag auf Seite 168 findet (und die ich wortgetreu citire): «Bei der Zergliederung der Augen einer alten Frau fand sich in dem Grunde beider Augen zwischen Aderhaut und Retina ein gelbliches ocherartiges mit Schleim untermengtes Pulver in nicht geringer Menge angesammelt. In Salzsäure löste sich dasselbe sogleich auf und bei dem Zusetzen von blausaurem Eisenkali bildete sich ein blauer Niederschlag. Dieses Pulver war also ohne Zweifel ein Eisenoxydhydrat. — Vielleicht findet sich statt des schwarzen Pigmentes ein solches Pulver häufiger in dem Grunde des Augapfels bei alten Leuten.»

Halten wir den Befund mit all' dem zusammen, was weiterhin hier noch besprochen werden soll und was überhaupt über Pigmente bekannt ist, so bleibt kaum ein anderer Schluss übrig als der, dass es sich um die Residuen eines alten Blutextravasates gehandelt habe. Offenbar war die Eisenmenge (verglichen mit der Menge der übrigen vorhandenen Bestandtheile) der ganzen pathologischen Deposition ganz ausserordentlich gross.

Ich habe darnach noch an zwei alten apoplektischen Herden in gleicher Weise quantitative Eisenbestimmungen ausgeführt. Die Präparate verdanke ich der Güte des Herrn Prof. Rindfleisch: sie stammen aus der Sammlung des

hiesigen pathologischen Institutes und waren in Weingeist aufbewahrt.

In dem einen Falle handelte es sich um einen sehr umfangreichen Bluterguss in die Substanz der linken Hemisphäre. Wie lange *intra vitam* das Coagulum gelegen hatte, konnte ich leider nicht erfahren: sicher waren es mehrere, vielleicht viele Wochen. Was vom Coagulum noch vorhanden und isolirt herauszupräpariren war, das zeigte auf der Oberfläche eine stark gelbbraune Verfärbung: im Innern aber war noch deutlich die Farbe des Blutfarbstoffes erkennbar: die quantitative Bestimmung ergab 1,7% Eisenoxyd.

Der zweite untersuchte Fall betraf eine Cyste an der Basis des linken Vorderlappens. Die schlaffe, vom Präparate nach unten weghängende Wand des weiten Sackes sah intensiv gelbbraun gefärbt aus: Blutfarbstoff als solcher war an der Cyste nirgends mehr zu erkennen. Ein kleines Stückchen dieses Sackes mit einem Tropfen Schwefelammonium betupft nahm sofort eine gleichmässige, tief schwarze Färbung an. Von diesem Sacke wurden Theile getrocknet, geglüht und auf Eisen untersucht: es ergab sich ein Gehalt von 10,3% Eisenoxyd.

Die Resultate dieser beiden Bestimmungen mit einander verglichen, illustriren auf's Beste unseren oben vorausgestellten allgemeinen Satz. Das Coagulum *in toto*, in dem noch viel unzersetzter Blutfarbstoff vorhanden war, enthielt nur 1,7% Eisenoxyd, die offenbar viel ältere Cystenwand aber, in der kein Blutfarbstoff mehr sich erkennen liess, enthielt die viel grössere Menge, 10,3%. Je älter das Coagulum, desto mehr wird gleichsam das Eisen concentrirt.

Endlich habe ich noch, um den obigen sub I ausgesprochenen Satz in anderer Form zu stützen, den folgenden Versuch ausgeführt. Einem Kaninchen wurde eine Lösung von milchsaurem Eisen(oxydul) an verschiedenen Körperstellen *in's subcutane* Bindegewebe injicirt. Nach 8 Tagen wurde das Thier getödtet. Bei der Autopsie fand sich an den Stellen, wo die Injectionen gemacht worden waren, eine deutlich gelbe Färbung des Bindegewebes, die scharf gegen die benach-

barten weisslichen Parthien abstach. Mit Schwefelammonium wurde diese Färbung als von Eisen herrührend erkannt. Alle die Bindegewebsparthien, die diese gelbe Färbung zeigten, wurden excidirt und mit den geeigneten Lösungsmitteln einmal das Eisen, sodann die Milchsäure daraus darzustellen versucht. Während relativ grosse Eisenmengen gewonnen werden konnten, war auch nicht eine Spur von Milchsäure aufzufinden. Es war also mit der injicirten Eisenverbindung Folgendes vor sich gegangen. Ein gewisser Theil war unzweifelhaft sofort resorbirt und durch den Harn wieder ausgeschieden worden. Ein Theil aber war an Ort und Stelle liegen geblieben und hatte da solche Umsetzungen erfahren, dass die Milchsäure von dem Eisen getrennt worden war. Die Milchsäure (oder wahrscheinlicher deren Natriumverbindung) war mit dem Lymphstrom fortgeschafft worden, das Eisen dagegen blieb in einer Form, die in der Gewebsflüssigkeit unlöslich sein muss, (als Oxydhydrat) an Ort und Stelle liegen. Wir kommen später noch auf diese Versuche zurück. Nur im Vorbeigehen wollen wir darauf aufmerksam machen, dass nach diesem eben erzählten Ergebniss die subcutane Applicationsweise von eisenhaltigen Medicamenten keine zweckmässige Form ist. Die Thiere vertrugen diese Eiseninjectionen schlecht: alle zeigten verminderte Fresslust und magerten stark ab. An mehreren Injectionsstellen kam es zu weitgehender Abscedirung.

II.

Die Form, in der die erwähnten grossen Eisenmengen deponirt sind, ist die des Oxydhydrates.

Dies zeigt einmal die Farbe der abgelagerten Eisenverbindung an. Die Gewebe haben deutlich die gelbbraune Färbung, wie sie Eisenoxydhydrat in der Vertheilung gibt, eine Färbung, die von der mehr gelblichen und gelblichweissen anderer Eisenverbindungen wohl zu unterscheiden ist. Auch unter dem Mikroskop erkennt man deutlich die einzelnen gelbbraunen Körnchen ganz von demselben Aussehen wie eben gefälltes Eisenoxydhydrat dies zeigt. Diese Körnchen

lösen sich bei Zusatz von Salzsäure glatt auf: es bleibt das Gewebe mit seinem natürlichen (weisslichen) Aussehen zurück. Ebenso geben mit Schwefelammonium die erwähnten gelbbraunen Körnchen sofort die Reaction des Eisensulfürs. Wir haben bei zahlreichen mikrochemischen Reactionen, wo wir ad hoc darauf achteten, immer nur die erwähnten gelbbraunen Körnchen, und zwar genau in dem Umfange und der Configuration, die sie vorher eingenommen hatten, mit Schwefelammonium sich schwarz färben sehen, nie eine andere vorher farblose Stelle. Dieser unserer Angabe steht eine Angabe von Quincke gegenüber (im Berner Programm) der bei mikrochemischer Probe mit Schwefelammonium Stellen, die vorher farblos gewesen waren, sich schwarz hat färben sehen. Darnach wäre eine ungefärbte Eisenverbindung vorhanden gewesen, die erst auf Zusatz von Schwefelammonium sich manifestirte. Wir konnten diese Beobachtung niemals an unseren Zupfpräparaten machen. Doch ist hier natürlich eine positive Beobachtung von ganz anderem Werthe als viele negative. (Vielleicht war doch irgend eine Säure zu dem Präparate gekommen und Eisenoxydhydrat aufgelöst worden, das dann erst wieder mit Schwefelammonium gefällt wurde). Wir müssen es nach unserem Befunde mindestens als einen sehr seltenen Fall bezeichnen, dass Eisen an den von uns bezeichneten Orten in anderer Form als der der gelbbraunen Körnchen sich findet.

Die Behauptung, dass in der Form des Eisenoxydhydrates das Eisen deponirt sei, findet eine weitere wesentliche Stütze in dem Resultate der im 81. Bande von Virchow's Archiv mitgetheilten Analyse der Lymphdrüsen eines an morbus maculosus Werlhofii zu Grunde Gegangenen. In diesen Lymphdrüsen habe ich 31% Eisenoxyd, also in runder Zahl etwa ein Drittel der gesammten Trockensubstanz Eisenoxyd gefunden. Dies entspricht einem Gehalte an Eisen von etwa 22,5%. Nimmt man nun an, die ganze Lymphdrüse habe nur aus der Verbindung des Eisens mit irgend einem (organischen) Molekül bestanden, so könnte, da ja das Molekulargewicht von Fe_2 gleich 112 ist, das Molekulargewicht

dieser anderen Substanz nur etwa 3mal so gross sein, da ja wie 1:3 das Verhältniss von Eisen und gesammter übriger Drüsensubstanz ist, also etwa gleich 336. Das Molekulargewicht des Rohrzuckers ist schon gleich 342, das des Bilirubins, von dem ja Verbindungen mit den Erdalkalien im Organismus bekannt sind, ist gleich 562: es könnte also höchstens ein Molekül von der Grösse des Rohrzuckers etwa sein, das mit dem Eisen zu der fraglichen Verbindung zusammengetreten wäre.

Auf der anderen Seite aber ist die Annahme, die ganze Drüsensubstanz sei in chemischer Verbindung mit dem Eisen, durchaus unzulässig. Man erkennt deutlich unter dem Mikroskop die Grenzen der gelbbraunen Körnchen, sieht mit Schwefelammonium nur diese sich färben, erkennt bindegewebige Züge, Blutgefässe und andere geformte Elemente, die zwischen den Eisenkörnchen liegen und offenbar keinen chemischen Zusammenhang mit den braunen Körnchen haben. Extrahirt man Stücke der Drüse mit Salzsäure, so bleibt die Drüsensubstanz mit allen charakteristischen Gewebetheilen zurück. Eine Schätzung der volumina der gelbbraunen Eisenkörnchen einerseits und der Menge der Drüsensubstanz andererseits fällt für den Unbefangenen sicher dahin aus, dass noch weit die grössere Menge des im Mikroskop gesehenen Zupfpräparates aus Drüsensubstanz besteht. Man kommt darum zu dem Schlusse, dass entweder von der ganzen Stoffmenge des Präparates nur ein ganz kleiner Rest übrig bleibt, der mit dem Eisenoxyd verbunden sein könnte — und diese Annahme ist wegen des anderen Aussehens einerseits oder der Löslichkeit dieser Eisensalze von kleinem Molekulargewichte andererseits durchaus unwahrscheinlich — oder aber, dass nur Eisenoxydhydrat die Verbindungsform des abgelagerten Eisens ist.

Zu dieser Annahme über die Natur der fraglichen Pigmenteinlagerung drängt also gleichmässig diese letzt angestellte Ueberlegung, wie die Farbe, die Löslichkeit, das allgemeine chemische Verhalten und das mikroskopische Aussehen. Es ist darum auch der erste Eindruck, den die massenhafte Anhäufung dieser gelbbraunen Schollen bei flüchtiger An-

stellung einiger chemischer Reaktionen macht, sofort der, dass es sich um Eisenoxydhydrat handle, wie dies auch Arnold unmittelbar in der oben citirten Stelle ausspricht.

III.

Wahrscheinlich werden die Körnchen von ausgeschiedenem Eisenoxydhydrat allmählig vom Orte der Extravasation fortgeschafft und in verschiedenen Organen, zuerst in den nächstgelegenen Lymphdrüsen deponirt.

Durch diese Annahme ist am Besten die enorme Anhäufung von Eisen zu erklären, die wir oben in den retroperitonealen Lymphdrüsen gefunden haben. In diese Lymphdrüsen selbst hat ja gar keine Blutung stattgefunden, Die Eisenkörnchen — oder die Muttersubstanz, die sie lieferte — müssen also von unten her in sie hineintransportirt sein. Für eine solche Annahme sind nun auch durch direkte Beobachtung Analogiebeweise gegeben.

Darnach wird das am Orte der Extravasation in Körnchen ausgeschiedene Eisenoxydhydrat von weissen Blutzellen umschlossen und in fester Form auf dem Wege der Lymphbahnen weiter geschafft. Diese Art des Transportes fester Partikelchen (Zinnober und andere Farbstoffe) ist von verschiedenen Experimentatoren wirklich gesehen und ist eine allgemein angenommene Lehre der Pathologie. Weiterhin ist festgestellt, dass in den Lymphdrüsen die weissen Blutzellen den umschlossenen Fremdkörper gerne freigeben, so dass es zu einer allmählichen Anhäufung dieser Partikelchen in den Lymphdrüsen kommt. Wir nehmen also darnach an, dass die enorme Anhäufung von Eisenoxydhydrat, wie sie in den Lymphdrüsen des oben erwähnten Falles constatirt wurde, hauptsächlich durch Hineinschaffen immer neuer Partikelchen vermittelt weisser Blutzellen zu Stand gekommen sei.

Ein etwas anderer Erklärungsmodus dieses Befundes hat ja auch manche Wahrscheinlichkeit für sich. Gerade durch die neueren mikroskopischen Studien über den Vorgang der Resorption von Blutextravasaten ist eruirt worden, dass rothe Blutkörperchen von weissen umschlossen und dann auf der

Lymphbahn weiter geschafft werden. Es ist dann wohl denkbar, dass der Zersetzungs Vorgang der rothen Blutzellen, der in der Verflüssigung und Fortschaffung der organischen Bestandtheile und der Deposition von Eisenoxyd besteht, zum Theil erst in den Lymphdrüsen sich abspielt. In diesen erst werden die von der Extravasationsstelle herbeigeschafften morschen Blutkörperchen total zersetzt. Wahrscheinlich gehen beide Vorgänge neben einander her: der letzte angezogene aber wird an dem Endresultat den kleineren Antheil nehmen.

Man darf dies mit Wahrscheinlichkeit daraus folgern, dass bei Extravasationen, die nach kurzem Bestehen zur Autopsie kommen, niemals grosse Mengen von Eisen in den Lymphdrüsen angetroffen werden. Der Transport von Blutkörperchen durch die Lymphbahnen dauert aber nur relativ kurze Zeit, höchstens einige Wochen. Käme von den in den Lymphdrüsen direkt zersetzten Blutzellen die Eisenanhäufung her, so müsste dieselbe in dieser kurzen Zeit ihr maximum erreicht haben. Nach den allerdings nicht zahlreichen Versuchen, die wir an Kaninchen angestellt haben, ist aber nach wenigen Wochen immer die Eisenansammlung in den zur Extravasationsstelle gehörigen Drüsen noch gering. Sie geschieht demnach nur in längerer Zeit, also durch direkt in die Drüse eingeführte Eisenschollen.

IV.

Die Thatsache der Ablagerung von Eisenoxydhydrat bei der Zersetzung des Blutfarbstoffes lässt schliessen, dass diese Zersetzung bei überwiegend alkalischer Reaction und bei überwiegenden oxydativen Vorgängen geschieht.

Das was wir mit unseren Hilfsmitteln als chemische Reaction eines Ortes feststellen, an dem Stoffwechselforgänge beständig sich abspielen, ist sicher nur dem Vorziehen einer Summe zu vergleichen, zu der sehr viele Summanden mit entgegengesetzten Vorzeichen concurriren. Bei der Zersetzung eines Blutcoagulums werden gewiss auch Stoffe von saurem Charakter gebildet: aber überwiegend der Zahl und Werthigkeit nach müssen alkalisch reagirende Moleküle sein: und,

um bei unserem Vergleiche zu bleiben, das wir als Endergebniss aller an einem Orte vor sich gehenden Prozesse schliesslich sehen, das ist eben bedingt durch das Vorzeichen der Summe. Diese alkalischen Moleküle sind die relativ grossen Mengen von Kohlensäurem Natrium, die in der Körperlymphe angetroffen werden. Organische Moleküle von entschieden saurem Charakter, die bei der Zersetzung des Blutfarbstoffes sich bilden, werden von dem Natrium sofort gebunden und darnach bleibt immer ein grosser Ueberschuss von Kohlensäurem Natrium übrig, so dass immer das Eisen als die schwächere Basis von dem Natrium verdrängt wird.

Eine Säure ist aber doch immer in der Lymphe in grossem Ueberschuss vorhanden, d. i. freie Kohlensäure und mit der könnte das Eisen zu Kohlensäurem Oxydul sich verbinden. Die Verbindung des sauren Kohlensäuren Oxyduls ist aber in Wasser löslich und selbst das phosphorsaure Oxydul, an dessen Entstehung in der Lymphe man ebenfalls denken muss, ist in Kohlensäurehaltigem Wasser löslich, weil eben nach und nach saures Salz entsteht. Die Gegenwart der organischen Bestandtheile in der Lymphe wird im Allgemeinen die Löslichkeit dieser Verbindungen nicht vermindern, sondern eher erhöhen. Es ist darum eine weitere Forderung für die dauernde Ablagerung des Eisens, die wir ja constatiren, dass das Eisen in die Oxydstufe übergeführt werde und darin verbleibe, weil eben nur die Oxydstufe unlöslich ist in dem Flüssigkeitsgemisch, das wir in der Lymphe vor uns haben. Es ist darum eine weitere Forderung für die Ablagerung des Eisens als Oxydhydrat, dass in der Gewebsflüssigkeit und in den Lymphdrüsen oxydative Prozesse überwiegen.

Die bisherigen Untersuchungen über die Lymphgase haben entweder gar keinen freien Sauerstoff oder nur Spuren dieses Gases nachweisen können (Hammarsten). Es scheint nun gerade der Befund der Oxydstufe des Eisens in den Lymphwegen und die bleibende Ablagerung in dieser Oxydationsstufe der deutliche Beweis zu sein für die überwiegend oxydativen Vorgänge, also wenn man will für die Gegenwart

freien Sauerstoffs in der Lymphe. Ueberall im Thierkörper, wo lebende Zellen sind, findet beständig Sauerstoffzehrung statt, also gewiss auch in den Lymphdrüsen und Lymphwegen, wo die farblosen Zellen und die lebenden Endothelien vorhanden sind. Sicher würde, wenn es an Sauerstoff mangelte, das an diesen Orten liegende Eisenoxydhydrat auf die Dauer der Reduktion nicht widerstehen. Diese Annahme wird geradezu verlangt durch unsere jetzigen Anschauungen über die Natur chemischer Prozesse. Wenn irgendwo zahlreiche und tiefgreifende chemische Umsetzungen geschehen, so werden am gleichen Orte liegende Moleküle, die überhaupt unter den gegebenen äusseren Bedingungen chemisch angreifbar sind, mit in den Strom der Umsetzung hineingezogen werden. Was wir als beständig bleibenden Gleichgewichtszustand äusserlich erkennen, ist in Wahrheit das Endresultat sehr vielfältigen chemischen Geschehens: nur die Constanz der begünstigenden äusseren Umstände ist die Ursache, dass doch immer nach derselben Seite das Ergebniss der gesammten Umsetzung liegt. Sicher werden in den Lymphwegen vorübergehend Eisenoxydmoleküle reducirt, sie bilden sich aber sofort wieder: denn es bleibt ja das Eisenoxyd als solches liegen, und dies ist nur dadurch möglich, dass Sauerstoff in genügender Menge vorhanden ist, dass die oxydativen Vorgänge überwiegen.

Man könnte endlich daran denken, dass bei dem Ueberschuss von freier Kohlensäure in der Lymphe nicht Eisenoxydhydrat, sondern irgend ein basisches Carbonat die eigentliche chemische Verbindungsform der Eisenablagerung sei. Es ist diese Meinung nicht absolut zurückzuweisen, sie ist aber bei dem leichten Zerfall der Eisenoxydcarbonate, besonders bei höherer Temperatur nicht wahrscheinlich. Auch widerspricht das Aussehen und die Art der Lösung der gelbbraunen Körnchen beim mikrochemischen Behandeln mit Salzsäure einer solchen Annahme.

V.

Nebst den Lymphdrüsen fand sich in dem schon wiederholt citirten Falle von Bluterkrankheit noch reichlich Eisen-

oxydhydrat in der Leber und in den grossen Drüsen (Speicheldrüsen und Pankreas) abgelagert. Der Befund von Pigmentinfiltration an denselben Stellen nach Blutergüssen ist schon oft bestätigt worden. Das unter diesen Umständen gefundene Pigment ist wesentlich nichts Anderes als Eisenoxydhydrat. Eisen ist ja auch schon wiederholt in grossen Mengen gerade in der Leber nachgewiesen worden.

Für die Leber scheint dieses Vorkommen auf den ersten Blick nicht auffallend. Wir nehmen ja an diesem Orte ein physiologisches Zerfallen von Blutkörperchen an, eine Steigerung dieses Zerfalles scheint darum nach einem Bluterguss, auf den hin brüchig gewordene Blutkörperchen in grossen Mengen der Blutbahn zuströmen, als nächstliegend angenommen werden zu dürfen: bei diesem gesteigerten Zerfall kommt es zur Ablagerung von Eisen.

Indess ist diese Auffassung desshalb wenig ansprechend, weil ja normaler Weise es niemals zu einer Eisenoxydablagung in der Leber kommt. Dass das eine Mal sehr ausgiebig etwas geschehen könne, was unter genau den gleichen, nur quantitativ abweichenden Bedingungen gar nicht geschieht, ist durchaus unwahrscheinlich. Zudem ist dann die Erklärung für das Vorkommen von Eisenoxydhydrat in Speicheldrüsen und Pankreas (und anderen Organen) noch nicht gegeben. Es liegt darum viel näher, auf einem anderen Wege, der für alle Organe derselbe ist, diese Eiseneinlagerung entstehen zu lassen und zwar durch Einschleppung vermittelt lymphoider Zellen.

Die farblosen Blutkörperchen, die vom Orte der Extravasation mit eingeschlossenen Eisenkörnchen versehen, in die Blutbahn gelangen, verlassen dieselbe allorts wieder, treten in die Gewebe hinaus und deponiren nun auf dem Wege zwischen den Gewebeelementen hindurch die eingeschlossenen Partikelchen. Dieses beständige Wandern von weissen Blutzellen ist ja jetzt allgemein angenommene Lehre der Pathologie und Physiologie. Annehmen müssen wir nur nach unserer Erklärung, dass die lymphoiden Zellen in den Geweben gerne die umschlossenen fremden Partikelchen frei

geben und dafür ist uns in der massenhaften Einlagerung von Farbstofftheilchen in Lymphdrüsen schon eine Analogie gegeben. Also auch durch die Blutbahn geschieht nach dieser Meinung die Transportation des Eisens in uugelöster Form als Eisenoxydhydrat und zwar vermittelt der farblosen Zellen.

An den oben bezeichneten Stellen (Leber und grosse Drüsen) bleibt ebenfalls das Eisenoxyd lange liegen: es müssen also hier dieselben Bedingungen für den Stoffwechsel vorhanden sein, wie wir sie oben für die Lymphwege definiert haben.

Bei künftigen Autopsien solcher Fälle, wo intra vitam starke Extravasate vorhanden gewesen waren, wird es für gewisse allgemeine Fragen des Stoffwechsels nicht ohne Interesse sein, darauf zu achten, ob neben den grossen Drüsen auch die Lungen, die Muskeln und andere Organe mit Eisen beladen sind. Bei der Kleinheit unserer Versuchsthiere (Kaninchen) waren die künstlich gesetzten Veränderungen zu geringfügig, um eine solche topographische Untersuchung mit Aussicht auf guten Erfolg durchzuführen.

Wenn bisher immer von dauernder Eisenablagerung gesprochen worden ist, so ist dies Wort natürlich nicht im strengsten Sinne zu nehmen: denn dauernd ist ja im Organismus nichts als eben die Veränderung. Wir begreifen selbstverständlich unter diesem Worte nur ein ungewöhnlich langes Beharren einer chemischen Verbindung an einem Orte, wo die lebhaftesten chemischen Prozesse sich abspielen, wo das Verweilen eines leicht angreifbaren Körpers darum auffällt. Am letzten Ende wird auch das Eisenoxyd aus dem Körper ausgeführt: an alten Extravasationsstellen, an organisirten Thromben sehen wir nichts mehr von der gelbbraunen Pigmentirung, die sicher einmal vorhanden gewesen war: dem entsprechend ist auch der Eisengehalt des Harns während der Resorption eines Extravasates vermehrt.

Anhang.

Einige Bemerkungen über das Verhalten der Alkaloide im Thierkörper.

Von Schiff rührt, soweit mir dies bekannt ist, die erste Mittheilung darüber her, dass Alkaloide einen Theil ihrer Wirkung verlieren, wenn sie zuerst das Pfortadergebiet durchwandern. Diese Angabe hat eine ausreichende Bestätigung und Erweiterung erfahren durch neuere Untersuchungen von Jacques¹⁾ und Héger²⁾.

Bei einer gelegentlichen Besprechung dieser Versuche fiel mir die Analogie auf, die zwischen den von diesen Experimentatoren festgestellten Thatsachen und den oben erörterten Resultaten besteht. Diese Analogie zeigt sich, kurz ausgedrückt darin, dass die Alkaloide, die in gelöster Form in den Organismus eingeführt werden, im Körper solche chemischen Bedingungen antreffen, dass sie aus ihren Lösungen in ungelöster Form abgeschieden und gerade wie das Eisenoxydhydrat an bestimmten Stellen deponirt werden.

Ich kann einstweilen nur flüchtig diese Uebereinstimmung berühren, da ich jetzt die nothwendige experimentelle Kritik nicht liefern kann. Es sind indess schon eine Reihe so gut beobachteter Thatsachen vorhanden, dass es sich der Mühe lohnt, flüchtig die Uebereinstimmung zu berühren.

Die Alkaloide besitzen die folgenden (wichtigen) Reactionen. Ihre Salze, besonders die sauren Salze sind in Wasser leicht löslich: die freien Alkaloide sind dagegen in Wasser meist unlöslich (oder sehr schwer löslich): sie werden darum aus ihren Lösungen durch ätzende und kohlen saure Alkalien ausgefällt.

Die oben erwähnte Angabe von Schiff ist durch die Versuche von Jacques und Héger dahin des Näheren aufgeklärt worden, dass ein grosser Theil der in die Darmvenen gekommenen Alkaloide aus dem Blute verschwindet und in der Leber festgehalten wird. Jacques gibt an, dass

¹⁾ Essai sur la localisation des alcaloides dans le foie.

²⁾ Notice sur l'absorption des alcaloides dans le foie, les poumons et les muscles.

kleine Dosen Nicotin in der Leber gänzlich verschwinden. Dieselbe Nikotinmenge ist bei Injektion in die vena mesenterica durchaus ungefährlich: tödtlich dagegen bei Injektion in die vena jugularis. Der gleiche Unterschied in der Wirkungsweise je nach der Auswahl der Applicationsstelle wurde von Jacques für Chinin, Atropin und Strychnin constatirt. Von Strychnin sind schon kleine Dosen bei Injektion in die vena jugularis, dagegen erst grosse bei Darmverabreichung tödtlich. Ebenso ist Nicotin relativ unschädlich, wenn es in's Unterhautzellgewebe, die gleiche Dosis dagegen scharf giftig, wenn sie in die Drosselvene eingespritzt wird. Héger gibt an, dass die Leber grosse Mengen der verschiedenen Alkaloide zurückhält, die Muskeln weniger als die Leber, die Lungen fast gar nichts.

Darnach werden also manche Alkaloide an bestimmten Orten im Körper festgehalten, und am einfachsten erklärt sich dies durch eine Ablagerung in fester Form: denn bei dem lebhaften Säftestrom im Körper ist an ein Liegenbleiben einer Lösung nicht zu denken. Nun sind als feste Verbindungen der Alkaloide schon solche mit Eiweisskörpern angegeben (Rossbach). Wir denken hier daran, dass in dem alkalischen Blute¹⁾ und in den alkalischen Gewebssäften die dahin gebrachte Alkaloidsalzlösung einfach gefällt und das freie Alkaloid als solches abgeschieden wird: gerade wie wir bei der Alkaloiddarstellung im Laboratorium durch kohlen-saures Natrium auch die Salzlösung zersetzen. Diese Annahme reicht zur Erklärung des Beobachteten hin, sie wird durch die Analogie der Eisenoxyhydratablagerung unterstützt und empfiehlt sich durch ihre Einfachheit.

Manche Beobachtung fügt sich noch ungezwungen hier an. Curarin in den Magen gebracht, erscheint ausserordentlich rasch im Harn: es kommt nicht zu einer Ablagerung in der Leber, weil das freie Curarin, im Gegensatz zu den meisten anderen freien Alkaloiden auch bei alkalischer Reac-

¹⁾ Ich würdige hierbei wohl die schönen Versuche und Ueberlegungen von Maly. (Zeitschrift für physiol. Chemie, I. Band: Untersuchungen über die Mittel zur Säurebildung im Organismus). Das was wir als chemische Bedingungen verlangen, wird dadurch nicht berührt, weil eben kohlen-saures Alkali überall im Ueberschuss vorhanden ist.

tion sehr leicht löslich in Wasser ist. Jedem, der viele Thierversuche gemacht hat, ist gewiss aufgefallen, wie relativ leicht von Blute aus und wie schwer dagegen vom Unterhautzellgewebe aus eine tiefe Morphiumnarkose zu erreichen ist.

Strychnin ist aus der Leber wirklich nach den gewöhnlichen analytischen Methoden, nachdem längere Zeit vorher die Einfuhr in den Körper geschehen war, dargestellt worden, und es wird dies noch von manchen anderen Orten im Körper bestimmt gelingen.

Wir glauben also, dass im Blute und in den Lymphbahnen die Alkaloidlösungen gefällt werden. Die ausgeschiedenen festen Partikelchen bleiben in dem langsamen Lymphstrom liegen oder werden nur langsam und dann auch wieder durch Einschluss in weisse Blutzellen weiter geschafft. Auch im Blutstrom müssen diese Partikelchen von farblosen Zellen umschlossen werden: durch deren Auswanderung geschieht die Ueberführung aus der Blutbahn hinaus in die Gewebe und in diesen werden dann, wie wir das für die Lymphdrüsen wissen, diese festen Partikelchen theilweise deponirt.

Von dieser kurzen Ausführung soll man natürlich nicht mehr verlangen als sie leisten soll und das ist der Versuch einer Erklärung für die Alkaloidablagerung an gewissen Körperstellen. Die Theorien, die auf die spezifische Art der Wirkung eingehen, werden dadurch nicht berührt. Was also beispielsweise das oben erwähnte Curarin betrifft, so soll mit dem Vorstehenden nur erklärt werden, warum es in der Leber nicht, wie die übrigen Alkaloide festgehalten wird. Dass es aber vom Magen aus gar nicht giftig wirkt, dafür kann die obige Darlegung keine Erklärung geben und dafür erscheint die Hermann'sche Hypothese noch als die plausibelste. Vielleicht können einmal die obigen Andeutungen noch fruchtbarer werden: doch sind zu einer weiteren Ausführung vor Allem mehr gut beobachtete Thatsachen nothwendig.

Trotz dieser grossen Unvollkommenheit wollte ich die besprochene Meinung kurz hier andeuten: bei dem regen Studium, das jetzt den Alkaloiden allerorts gewidmet wird, wird dieselbe vielleicht da und dort eine Kritik hervorrufen.
