

**A r c h i v**  
für  
**pathologische Anatomie und Physiologie**  
und für  
**klinische Medicin.**

---

Herausgegeben  
von  
**Rudolf Virchow.**

---

*Band 124.*  
Folge XII. Band IV.  
Mit 13 Tafeln.

---

**B e r l i n,**  
Druck und Verlag von Georg Reimer.  
1891.



## Inhalt des 124. Bandes.

---

### Erstes Heft (3. April).

	Seite
I. Untersuchungen über den Pigmentgehalt der Milz bei verschiedenen physiologischen und pathologischen Zuständen. Von Dr. E. Wicklein, Assistenten am Pathologischen Institut in Dorpat.	1
II. Ueber die Ausscheidung des Urobilins in Krankheiten. (Aus der medicinischen Klinik des Herrn Prof. Quincke in Kiel.) Von Georg Hoppe-Seyler.	30
III. Ueber die intrauterine Uebertragung pathogener Bakterien. Von Dr. O. Lubarsch, Privatdocenten und I. Assistenten am Pathologischen Institut in Zürich.	47
IV. Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau.	
I. Ueber Pseudoephedrin. Von Dr. Fritz Günsburg.	75
II. Ein pharmakologischer Beitrag zur Frage nach der Constitution des Pseudoephedrin. Von Wilhelm Filehne.	93
V. Beiträge zur Lehre von der Transplantation todter Knochen- theile. Aus dem Pathologischen Institut zu Berlin. Von Dr. S. Ochotin aus Kronstadt. (Hierzu Taf. I—II.)	97
VI. Die griechischen Aerzte in arabischen Uebersetzungen. Kritische Bibliographie von Mor. Steinschneider.	115
VII. Ueber die Entwicklung cystischer Geschwülste im Unterkiefer. Von Dr. Alfred Kruse, Assistenten am Pathologischen Institut der Universität Greifswald. (Hierzu Taf. III.)	137

	Seite
VIII. Beitrag zur Kenntniss der ascendirenden Degeneration des Rückenmarks und zur Anatomie der Kleinhirnseitenstrangbahn. Von Dr. Leopold Auerbach, prakt. Arzt in Frankfurt a. M. (Hierzu Taf. IV—V.) . . . . .	149
IX. Kleinere Mittheilungen.	
1. Eine seltene erbliche Lipombildung. Von S.-R. Dr. H. Blaschko in Berlin. . . . .	175
2. Zur Resorption von der Gallenblase aus. Von Dr. Siegfried Rosenberg in Berlin. . . . .	176

### Zweites Heft (4. Mai).

X. Ueber Puerperaleklampsie. Bakteriologisch-experimentelle Untersuchung aus dem Pathologischen Institut in Berlin. Von Dr. Alexandre Favre, ehem. I. Assistenten an den physiolog. und patholog. Instituten in Zürich. (Hierzu Taf. VI.) . . .	177
XI. Die Medianstellung des Stimmbandes bei Recurrenslähmung. (Fortsetzung.) Von Dr. med. Richard Wagner in Halle a. S.	217
XII. Ueber diphtherische Lähmungen. Aus der medicinischen Klinik zu Kiel. Von Dr. Heinrich Hochhaus; Assistenzarzt und Privatdocent. . . . .	226
XIII. Mittheilungen aus dem pathologisch-anatomischen Institut zu Genf. Von Prof. F. Wilh. Zahn. (Schluss von Bd. 123. S. 229.)	
3. Ueber drei Fälle von Blutungen in die Bursa omentalis und ihre Umgebung. . . . .	238
4. Ueber die Ursachen von Varicenbildung im rechten Vorhof.	259
5. Nachtrag zur Mittheilung 1. „Ueber die Entstehungsweise von Pneumothorax u. s. w.“ (Bd. 123. S. 197). . . . .	265
XIV. Die griechischen Aerzte in arabischen Uebersetzungen. Kritische Bibliographie von Mor. Steinschneider zu Berlin. (Fortsetzung von S. 136.) . . . . .	268
XV. Schädelcapacitäten und Hirnatrophie bei Geisteskranken. Von Dr. Alfred Richter, Oberarzt an der Irrenanstalt der Stadt Berlin zu Dalldorf. . . . .	297
XVI. Zur Lehre von der ächten cerebralen Glosso-labio-pharyngeal-Paralyse. Aus der medicinischen Universitätsklinik des Herrn Geheimrath Prof. Dr. Ebstein in Göttingen. Von Dr. med. Ernst Becker, ehem. Assistenzarzt. (Hierzu Taf. VII. Fig. 1—2.)	334

	Seite
XVII. Ueber Genese, congenitalen Mangel und rudimentäre Bildung der Patella. Von Dr. Conrad Brunner, Privatdocenten für Chirurgie an der Universität zu Zürich. (Hierzu Taf. VII. Fig. 3.) . . . . .	358
XVIII. Kleinere Mittheilungen.	
1. Ungewöhnliche Art der hämorrhagischen Erosion des Magens. Von Dr. Robert Langerhans, II. anatomischem Assistenten am Pathologischen Institut und Privatdocenten zu Berlin. . . . .	373
2. Ueber die den paralytischen Anfällen zu Grunde liegenden pathologisch-anatomischen Veränderungen. (Nach einem im Verein für wissenschaftliche Heilkunde zu Königsberg am 5. Januar 1891 gehaltenen Vortrage.) Von Prof. Franz Meschede in Königsberg. . . . .	377
3. Die Blutentziehung bei schweren Kakke-Patienten. Von Dr. M. Miura in Tokio, Japan. . . . .	382

### Drittes Heft (3. Juni).

XIX. Ueber rückläufigen Transport. (Offenes Schreiben an den Herausgeber.) Von Prof. Dr. Julius Arnold in Heidelberg. . . . .	385
XX. Ueber das Peptotoxin Brieger's. (Aus dem chemischen Laboratorium des Pathologischen Instituts zu Berlin.) Von Prof. E. Salkowski. . . . .	409
XXI. Die griechischen Aerzte in arabischen Uebersetzungen. Kritische Bibliographie von Mor. Steinschneider. (Schluss von S. 296.) . . . . .	455
XXII. Zur Theorie der Kerntheilung. (Aus dem pathologisch-histologischen Institut in Wien.) Von Dr. Emil Schwarz. (Hierzu Taf. VIII. Fig. 1—9.) . . . . .	488
XXIII. Riesenzellensarcom des Endometrium. Aus der L. Landauschen Privatklinik für Frauenkrankheiten in Berlin.) Von Dr. Joseph Rheinstejn, Assistenten. (Hierzu Taf. VIII. Fig. 10—11.) . . . . .	507
XXIV. Ueber die Betheiligung der Zellschicht des Chorion an der Bildung der Serotina und Reflexa. (Aus dem pathologisch-anatomischen Institut in Bern.) Von Anna Reinstein-Mogilowa aus Skwira, Kiew'schen Gouvernements. (Hierzu Taf. IX.) . . . . .	522

	Seite
XXV. Ueber einige durch Bakterien-Einwanderung bedingte Veränderungen im menschlichen Gehörorgan, insbesondere im Labyrinth. Von Prof. Dr. Moos in Heidelberg.	
I. Zur Genese der diphtherischen Nervendegeneration. (Hierzu Taf. X—XII. Fig. 1—6.) . . . . .	546
II. Ueber Neubildung von Blutgefäßen im perilymphatischen Raum des häutigen Halbzielganges. (Hierzu Taf. XII. Fig. 7 u. 8.) . . . . .	558
XXVI. Ueber die pathologische Bedeutung der Anwesenheit von nur zwei Aortenklappen. Von Prof. V. Babes zu Bucarest. (Hierzu Taf. XIII.) . . . . .	562

---

**A r c h i v**  
für  
**pathologische Anatomie und Physiologie**  
und für  
**klinische Medicin.**

Bd. 124. (Zwölfte Folge Bd. IV.) Hft. 1.

**I.**

**Untersuchungen über den Pigmentgehalt der  
Milz bei verschiedenen physiologischen und  
pathologischen Zuständen.**

Von Dr. E. Wicklein,  
Assistenten am pathologischen Institut in Dorpat.

Durch die auf Veranlassung von Prof. Thoma unternommenen Untersuchungen von Sokoloff<sup>1)</sup> über die venöse Hyperämie der Milz sind die Voraussetzungen geschaffen worden, welche es ermöglichen, die herrschenden Auffassungen bezüglich der Entstehung des Pigmentes in der Milz einer experimentellen Prüfung zu unterziehen. Seit den grundlegenden Arbeiten Virchow's<sup>2)</sup> über die pathologischen Pigmente hat man erkannt, dass das Pigment der Milz, von gewissen besonderen Fällen abgesehen, die mikroskopischen und mikrochemischen Eigenschaften des hämatogenen Pigmentes besitzt. Man findet daher ziemlich allgemein die Auffassung vertreten, dass das Pigment in der Milz aus extravasirten rothen Blutkörpern hervorgehe. Während aber diese Auffassung für viele andere Organe und für bestimmte Pigmentformen durch eingehende Untersuchungen bewiesen werden konnte, so war dies doch nicht in gleicher Weise für die Milz möglich, so lange die normalen Circulationsverhältnisse in

<sup>1)</sup> Sokoloff, Ueber die venöse Hyperämie der Milz. Dies. Arch. Bd. 112.

<sup>2)</sup> R. Virchow, Ueber die pathologischen Pigmente. Ebenda Bd. 1. 1847.

der Milz nicht klar gelegt und die Frage nach dem sogenannten intermediären Kreislauf nicht erledigt war. Die Frage des Milzpigmentes war nicht mit Aussicht auf Erfolg in Angriff zu nehmen, ehe man entscheiden konnte, ob rothe, in den Maschen des Pulpagewebes liegende Blutkörper als Extravasate zu deuten waren, oder als Bestandtheile des normalen Blutstromes.

Bei Gelegenheit vorliegender Arbeit habe ich die Versuche von Sokoloff in ausgedehntem Maasse wiederholt und bestätigt. Aus denselben geht offenbar mit Sicherheit hervor, dass auch in der Milz der normale Blutstrom in geschlossenen Bahnen aus den Arterien in die kleineren und grösseren Venen gelangt, dass aber allerdings die Wandungen der kleinsten, plexiform angeordneten Milzvenen in so hohem Grade durchlässig sind, dass geringe Circulationsstörungen zur Erzeugung von Extravasaten auf dem Wege der Diapedese ausreichen. Am einfachsten führt dabei, wie Sokoloff zeigte, die Unterbindung der Milzvenen zum Ziel. Durch diese gelingt es mit Sicherheit, nach Belieben kleinere und grössere Blutextravasate in der Milz hervorzurufen. Meine Aufgabe war sodann, die weiteren Schicksale dieser Extravasate zu verfolgen. Da dabei aber muthmaasslicher Weise das Pigment der Milz eine grössere Rolle zu spielen berufen war, schien es zweckmässig zuvor den Pigmentgehalt der normalen Milz bei meinen Versuchsthiere (Hunden) genauer zu prüfen. Die Art und Weise, wie ich dabei vorging, gebe ich in etwas ausführlicherer Weise wieder, da sie bei der Beurtheilung der Ergebnisse von Bedeutung ist, und da sie auch bei der Untersuchung hämorrhagisch veränderter Milzen in Anwendung kam.

Dem durch Verblutung getödteten Thiere wurde unmittelbar post mortem die noch lebensfrische und in Folge der Verblutung fast blutleere Milz herausgeschnitten und von derselben vor allem Gewebssaft durch Einstechen capillarer Glasröhrchen nach der Methode von E. Neumann<sup>1)</sup> gewonnen. Der Gewebssaft wurde ohne weitere Zusätze unter dem mit Oel umrandeten Deckgläschen untersucht. Solche Präparate eignen sich besonders zum Studium sehr zarter Gebilde, wie z. B. der blutkörperhaltigen Zellen. Auch ergeben dieselben einige Befunde, welche vielleicht mit den ersten Stadien der Pigmentmetamorphose rother Blutkörper in Beziehung zu bringen sind. Wegen des häufig sehr innigen Aneinanderhaftens der Milzzellen konnten

<sup>1)</sup> Ueber die Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung. Archiv d. Heilkunde. 1869. S. 69.

jedoch Zerzupfungspräparate nicht entbehrt werden. Sofort nach der Herstellung dieser frischen Präparate wurde ferner jede Milz in etwa 2 mm dünne Scheiben zerschnitten und diese zum Theil in absoluten Alkohol, zum Theil in Müller'sche Flüssigkeit gebracht, und zwar so, dass in jede Härtungsflüssigkeit mindestens fünf aus verschiedenen Milzregionen stammende Scheibchen kamen. Die weitere Härtung und Einbettung in Celloidin, durch welche letztere besonders das Herausfallen von Gewebeelementen vermieden werden sollte, geschah aufs Sorgfältigste nach den bekannten Regeln. Controlversuche hatten mir gezeigt, dass die Alkoholhärtung und Celloidineinbettung in dem morphologischen und chemischen Verhalten des Pigments keine wahrnehmbaren Veränderungen hervorbringen, während die Härtung in doppelt-chromsaurem Kali wenigstens die morphologische Beschaffenheit desselben unverändert lässt.

Bei der Schnittführung fertigte ich sodann, um bequem vergleichbare Objecte zu haben, stets Schnitte von  $45 \mu$ ,  $15 \mu$  und  $5 \mu$  Dicke an — letztere für feinere histologische Untersuchung. Da von jedem gehärteten Milzscheibchen Schnitte hergestellt wurden, so kamen von jeder Milz mindestens 10 verschiedene Partien des Organs zur Untersuchung.

An den Schnitten wurde regelmässig der Eisengehalt des Pigments mikrochemisch geprüft und zwar sowohl mit Ferrocyankaliumsalzsäure, wie mit Schwefelammonium. Diese beiden Reactionen, deren Werth verschieden beurtheilt wird, sind nach meinen Erfahrungen gleich brauchbar. Die Braunschwarzfärbung durch Schwefelammonium, zeichnet sich durch grössere Intensität und Schärfe der Farbenwirkung aus, doch ist dieselbe kaum länger als einige Wochen zu conserviren. Dagegen ist die Berlinerblaureaction sehr lange Zeit haltbar, wird auch an braunen Pigmenten, wo das Schwefelammonium versagt, durch die auffallende Färbung kenntlich und constatirt ausserdem die Oxydstufe des nachgewiesenen Eisens. Jedoch haben mir beide Reactionen, parallel ausgeführt, stets übereinstimmende Resultate ergeben.

Was die Technik dieser Reactionen betrifft, so bediente ich mich bei der Schwefelammoniumreaction, einer etwa dreifach verdünnten wässerigen Lösung des Schwefelammons der chemischen Laboratorien, welche die Schwärzung des Pigments fast augenblicklich bewirkt, doch kann man dasselbe bei feineren Objecten auch zehnfach verdünnen, in welchem Falle die Reaction etwa 5 Minuten zu ihrer vollen Ausbildung braucht.

Für die Berlinerblaureaction ergab sich nach mehrfachen systematischen Vorversuchen folgende Methode als die zweckmässigste: Die betreffenden Schnitte werden nebst einigen sicher eisenfreien, zur Controle dienenden Schnitten mittelst Glashäkchen in ein 25 ccm 1procentiger Salzsäure enthaltendes Glasschälchen gebracht, unmittelbar darauf mittelst einer Pipette 3 Tropfen einer frisch zubereiteten, kaltgesättigten, wässerigen Lösung von Ferrocyankalium hinzugesetzt, umgerührt und 5 Minuten gewartet. Darauf werden die Schnitte gründlich in destillirtem Wasser gewaschen, eventuell mit Alauncarmin nachgefärbt und in Canadabalsam eingeschlossen. Bei Anwendung dieser Methode wird meines Erachtens alles eisenhaltige Pigment

durch blaue Färbung hervorgehoben. Wenigstens ist man nicht im Stande, auf anderem Wege durch Schwefelammonium mehr Eisen zu finden. Auch vermeidet man bei solchem Verfahren jede nachträgliche, als Versuchsfehler zu deutende Diffusion des blauen Farbstoffes. Eine diffuse Blaufärbung oder zu schwache Bläuung tritt als Versuchsfehler nach meinen Erfahrungen nur dann ein, wenn man die Reaction zu lange andauern lässt, oder zu concentrirte Reagentien verwendet. Allerdings giebt es Fälle, wo auch bei meiner Methode diffuse Blaufärbung auftritt, doch wird dann auch durch Schwefelammonium eine durchaus entsprechende diffuse Bräunung des Milzgewebes bewirkt. Ich komme auf diesen Punkt wieder zurück.

Es ist noch zu erwähnen, dass ich das Milzpigment auch auf Eisenoxydul mittelst Ferridcyankaliumsalzsäure in ganz analoger Weise untersucht habe, jedoch nur Spuren einer Reaction erzielen konnte. Die Menge und Form des Pigments liess sich am besten übersehen in ungefärbten, beziehungsweise nur mit Ferrocyankalium-Salzsäure oder Schwefelammonium behandelten Canadabalsampräparaten von in Alkohol gehärteten Stückchen, da alle noch im Gewebe vorhandenen rothen Blutkörper fast vollkommen entfärbt werden und das gelbröthliche, beziehungsweise blaue oder braunschwarze Pigment sich auf fast farblosem Grunde scharf abhebt. Solche Präparate wurden von jedem Milzscheibchen in grösserer Anzahl angefertigt.

Um bei der Bestimmung der Menge des körnigen Pigments in der Milz eine genauere Abschätzung zu ermöglichen, und um den Pigmentgehalt der normalen und der Stauungsmilzen vergleichen zu können, war ich genöthigt zu einem etwas umständlichen Verfahren zu greifen.

Zunächst wurde von jeder Milz eine grössere Menge von Schnitten von genau  $45 \mu$  Dicke hergestellt und entweder ohne jegliche Färbung oder nach Behandlung mit Ferrocyankalium-Salzsäure oder mit Schwefelammonium in Canadabalsam eingeschlossen. — Unter diesen Schnitten wurden nun einige ausgewählt, welche den mittleren Pigmentgehalt des Organs am besten zu repräsentiren schienen. Nun konnte ich in diesen Schnitten einige Gesichtsfelder von mittlerem Pigmentgehalt aufsuchen und in denselben die isolirten oder deutlich differenzirbaren Pigmentkörner zählen [Tubuslänge von 150 mm, Durchmesser des Gesichtsfeldes von 2,15 mm, Ocular 4, Objectiv A (Zeiss)]. Das arithmetische Mittel der so erhaltenen Zahlen ergeb dann den Pigmentgehalt der Milz, den ich mit sp (Spuren) bezeichnete, wenn unter den angegebenen Verhältnissen im Gesichtsfelde 0—25 Körner zu zählen waren, mit w (wenig), wenn 25—75 Körner, mit m (mässig viel), wenn 75—300 Körner und mit v (viel), wenn 300—1000 Pigmentkörner gezählt wurden. Berechnet man dies auf den Cubikmillimeter, so würde

sp	bedeuten	0—150	Körner
w	-	150—460	-
m	-	460—1840	-
v	-	1840—6120	-

auf je 1 cmm gehärteten Milzgewebes.

Mit Hilfe dieser Methoden wurden zunächst die Milzen von 16 gesunden Hunden untersucht und dabei ausser dem bekannten körnigen eisenhaltigen Pigment auch eine in gelöster Form vorkommende eisenhaltige Substanz nachgewiesen. Die gewonnenen Ergebnisse aber fanden, wie es sich später zeigen wird, weitere Bestätigungen durch die Milzen von 36 Hunden der folgenden Versuchsreihen.

Das körnige Pigment der normalen Hundemilz tritt auf, in voller Uebereinstimmung mit R. Virchow's Beschreibungen des körnigen, hämatogenen Pigmentes, in Form gelbröthlicher, in sehr pigmentreichen Milzen zuweilen brauner oder schwarzbrauner Körnchen wechselnder Grösse. Zuweilen sind die Körnchen so fein, dass sie an der Grenze der Sichtbarkeit liegen, häufig sind sie etwas grösser. Sie bilden nicht selten kleinere und grössere Ballen und Conglomerate, die 40—60 Mikra im Durchmesser erreichen, in der Regel indessen nur 7—15  $\mu$  gross sind. Gewöhnlich findet man neben einander Pigmentkörner und Ballen der verschiedensten Grösse, doch kommen auch gar nicht selten Fälle vor, in denen ausschliesslich sehr grosse Conglomerate von Pigmentkörnern getroffen werden, während in anderen Fällen wiederum die feinsten Pigmentkörnchen stark an Menge überwiegen. Alle diese Pigmente geben fast ohne Ausnahme sowohl mit Ferrocyankalium-Salzsäure als mit Schwefelammon die Eisenoxydreaction, freilich mit wechselnder Deutlichkeit, so zwar, dass die ganz hellgelben und ebenso die schwarzbraunen Körner schwächer, die übrigen stärker zu reagiren pflegen. Pigmentkörner ohne Eisenreaction kommen allerdings vor, jedoch so selten, dass dies als grosse Ausnahme betrachtet werden muss. Durch die Eisenoxydulreaction mit Ferridcyankalium und Salzsäure werden dagegen selten und dann nur sehr schwache Bläunungen erzielt. Tannin und salicylsaures Natron, welches von G. Bunge<sup>1)</sup> zum Nachweise freien Eisenoxydhydrats empfohlen wurde, erzielt keine Reaction. Das Pigment der normalen Milz ist demnach mit grosser Wahrscheinlichkeit als ein organischer, eisenoxydhaltiger Körper zu bezeichnen, der zuweilen auch Eisenoxydul führt. Der etwas wechselnde Erfolg der Reactionen be-

<sup>1)</sup> Vergl. Zaleski, dieses Archiv Bd. 104. S. 94 u. 95.

rechtigt wohl auch zu der Vermuthung, dass die chemische Constitution dieses Pigmentes nicht immer identisch ist, sondern vielmehr entsprechend den verschiedenen Phasen und Stadien der Pigmentbildung etwas variirt.

In morphologischer und chemischer Hinsicht stimmt somit das Pigment der normalen Milz mit dem körnigen, hämatogenen Pigmente überein. Es hat seinen Sitz vorwiegend in der Pulpa und findet sich hier zumeist frei in den Maschenräumen der Pulpa, während nur ein kleinerer Theil desselben von den Pulpa-zellen umschlossen wird. Namentlich die grösseren Pigmentkörner und die Körnerhaufen und Conglomerate liegen fast stets frei in den Maschenräumen, die kleineren Körner dagegen nicht selten und die feinsten Körnchen sogar recht häufig intracellulär. Dem entsprechend steht auch die Zahl der pigmenthaltigen Zellen keineswegs immer im geraden Verhältnisse zu der gegebenen Pigmentmenge, sondern richtet sich sehr nach der vorwaltenden Grösse der Pigmentkörner. Die Malpighi'schen Körperchen fand ich stets frei von Pigment. Im Uebrigen ist die Vertheilung des Pigmentes in der Milzpulpa von bemerkenswerther Gleichmässigkeit. Freilich kommen im Bereiche einzelner Gesichtsfelder des Mikroskopes bedeutende Unterschiede im Pigmentgehalte vor. Allein bereits Organtheile von 1 cmm Grösse pflegen in der ganzen Ausdehnung des Organes annähernd den gleichen Pigmentgehalt zu besitzen.

Gegenüber dieser, der häufigsten Form der Pigmentvertheilung in der Milz, ist indessen noch eine andere zu erwähnen. Es kommen nicht selten Fälle vor, in denen die Pulpa ganz frei von Pigment ist, während in der Kapsel und in den Trabekeln grössere Haufen von Pigmentkörnern liegen. Am reichlichsten findet sich in diesen Fällen das Pigment in den Trabekeln und Kapselabschnitten, welche sich dem Hilus der Milz nähern. Man gewinnt dabei den Eindruck, als ob in diesen Fällen eine Abfuhr des Pigments auf den Wegen der Lymphbahnen stattfindet.

Vor Allem musste sich meine Aufmerksamkeit auf eine annähernde Feststellung der Menge des in der Milz enthaltenen Pigmentes richten. Ich verfuhr dabei, wie oben ausführlicher entwickelt wurde, in der Weise, dass ich in Schnitten bekannter Schnittdicke ( $45 \mu$ ) die in einer Mehrzahl von Gesichtsfeldern

von 2,15 mm Durchmesser vorkommenden Pigmentkörner abzählte und das Ergebniss auf je 1 cmm gehärtetes Milzgewebe umrechnete. Da jeweils der Inhalt von viel mehr als 1 cmm Milzgewebe abgezählt wurde, erscheint diese Umrechnung durchaus berechtigt. Auch habe ich oben eine Reihe weiterer Vorsichtsmaassregeln erörtert, welche die Gewinnung möglichst zuverlässiger Durchschnittszahlen zum Ziele hatten. Eine Schwierigkeit bleibt allerdings bestehen, die wechselnde und namentlich in verschiedenen Milzen auch durchschnittlich verschiedene Grösse der einzelnen Pigmentkörner. Vielleicht wäre diese Schwierigkeit geringer geworden, wenn man etwa kleinste, mittelgrosse und grosse Pigmentkörner getrennt gezählt hätte. Indessen glaube ich dem ungeachtet, dass das in unten stehender Tabelle niedergelegte Ergebniss der Zählungen manches Wichtige bietet und eine vorläufig genügende Vorstellung bezüglich des Pigmentgehaltes der Milz abgiebt.

Tabelle I.

Pigmentgehalt von 16 normalen Hundemilzen.

In je 1 cmm gehärteten Milzgewebes sind enthalten im Durchschnitt:

	0—150 Pigment- körner	150—460 Pigment- körner	460—1840 Pigment- körner	1840—6120 Pigment- körner
Anzahl der Milzen	4	6	4	2

Ein Blick auf diese Tabelle lässt zunächst erkennen, dass, ungeachtet der oben berührten, auffälligen Gleichmässigkeit der Vertheilung des Pigmentes in den einzelnen Milzen, doch der Pigmentgehalt verschiedener Milzen gesunder Hunde ein sehr ungleicher ist. Spuren von Pigment mindestens kommen in jeder Hundemilz vor. (Ich beziehe mich immer auf erwachsene Thiere.) Während aber zuweilen nur Spuren von Pigment nachweisbar sind, findet man in anderen Fällen sehr grosse Pigmentmengen, so dass sie bereits dem unbewaffneten Auge sich durch eine dunklere Färbung des Gewebes bemerkbar machen. Indessen muss man beachten, dass die natürliche Farbe einer frischen Milz nur dann einen einigermassen zutreffenden Schluss auf den Pigmentgehalt des Organes gestattet, wenn die

Pigmentkörner dunkler gefärbt sind. Dagegen entzieht sich das gelbröthliche Pigment im frischen Organe vollständig der Wahrnehmung mit unbewaffnetem Auge und kann nur unter Zuhülfenahme des Mikroskopes zur Anschauung gebracht werden.

Weiterhin dürfte es auffallen, dass die Milz ein sehr pigmentreiches Organ zu sein pflegt. Zuzufolge obiger Tabelle finden sich unter 16 normalen Milzen nicht weniger als 12, welche im Cubikmillimeter mehr als 150 Pigmentkörner enthalten. Diese Thatsache spricht wohl in sehr beredter Weise dafür, dass die Pigmentbildung in der Milz eine wichtige physiologische Function darstellt. Dürfte man nunmehr mit Bestimmtheit annehmen, dass der normale Blutstrom sich in der Milz in völlig geschlossenen Bahnen bewegt, so wäre sofort dargethan, dass die Pigmentbildung unabhängig sei von Extravasaten. Indessen ist dennoch zufolge den von mir bestätigten Untersuchungen Sokoloff's ein derartiger Abschluss der Blutbahn von dem Milzgewebe nicht anzunehmen. Die Wandungen aller Capillarbahnen des Körpers sind bekanntlich mehr oder minder durchlässig und lassen ab und zu, auch ohne dass schwerere Störungen eintreten, eine oder die andere rothe oder weisse Blutzelle in das Gewebe übertreten. Ungleich grösser ist die Durchlässigkeit der Wandungen der Milzcapillaren und bereits Sokoloff spricht von der Möglichkeit, dass leichtere Hyperämien der Milz, wie sie etwa nach der Mahlzeit eintreten, vereinzelte rothe Blutkörper in das Gewebe gelangen lassen. Zur vollständigen Klarlegung der Frage gehört somit offenbar eine directere Untersuchung der Folgen von Diapedesisblutungen in der Milz, zu welcher ich mich alsbald wenden werde.

Zuvor habe ich jedoch noch einige andere Befunde zu erwähnen, welche für diese Fragen gleichfalls von grosser Bedeutung sind, und zwar zunächst eine gelöste oder wenigstens gequollene, die Eisenoxydreaction gebende Substanz im Milzgewebe. Nicht allzu selten findet sich nemlich in dem mit Ferrocyankalium-Salzsäure behandelten Milzgewebe eine starke diffuse Blaufärbung ursprünglich farbloser Gewebstheile, oder bei Anwendung von Schwefelammon eine diffuse Braunfärbung. Wie bereits bei Besprechung der Untersuchungsmethoden hervorgehoben wurde, ereignet es sich bei Innehaltung der von mir

geübten Handgriffe nicht leicht, dass das bei der Reaction gebildete Berlinerblau nachträglich diffundirt oder verwaschen wird. Doch liegt bei dieser Beobachtung die Annahme von Versuchsfehlern so nahe, dass ich ausdrücklich auf die Unlöslichkeit des Schwefeleisens hinweisen möchte. Eine diffuse Bräunung von Geweben und Gewebstheilen durch Schwefelammon kann meines Erachtens nicht auf nachträglicher Verwaschung oder Diffusion des fertig gebildeten Schwefeleisens beruhen, sondern setzt eine Lösung oder doch eine sehr feine Vertheilung der Eisenverbindung vor Zutritt des Reagens voraus. Vergleicht man nun fernerhin die Häufigkeit des Auftretens der diffusen Eisenreaction mit dem Grade der körnigen Pigmentirung, so ergibt sich in tabellarischer Form Folgendes:

Tabelle II.

Häufigkeit des Vorkommens der diffusen Eisenreaction (E. R.) in der Milz bei den verschiedenen Graden der körnigen Pigmentirung.

	Im cmm Milz 0—150 Pigmentkörner		Im cmm Milz 150—460 Pigmentkörner		Im cmm Milz 460—1840 Pigmentkörner		Im cmm Milz 1840—6120 Pigmentkörner		Bemerkungen
	mit diff. E. R.	ohne diff. E. R.	mit diff. E. R.	ohne diff. E. R.	mit diff. E. R.	ohne diff. E. R.	mit diff. E. R.	ohne diff. E. R.	
Anzahl d. Milzen	0	4	2	4	3	1	0	2	normal Stauungs- milzen Milzen der Tab. VI
- - -	1	6	3	8	4	1	0	2	
- - -	1	6	1	0	0	1	1	1	
Summe	2	16	6	12	7	3	1	5	

Im Ganzen 16 Milzen mit diffuser Eisenreaction und 36 Milzen ohne diffuse Eisenreaction.

In dieser Tabelle sind nicht nur die 16 normalen Milzen der Tabelle I aufgeführt, sondern auch die Stauungsmilzen der Tabelle III und die Milzen der Tabelle VI, welche hier in gleicher Weise Berücksichtigung verdienen. Es zeigt sich dabei, dass die diffuse Eisenreaction bei den mittleren Graden der körnigen Pigmentirung allerdings am häufigsten vorkommt und etwas minder häufig bei den stärksten körnigen Pigmentirungen. Namentlich aber bemerkt man, dass die diffuse Eisenreaction auch gefunden wird, wenn nur Spuren körniger Pigmentirung vorliegen.

Da auch in solchen Fällen, in denen nur Spuren körnigen Pigmentes sich finden, eine ausgiebige diffuse Eisenreaction eintreten kann, scheint die Annahme von Fehlern bei Ausführung der Reaction von Neuem widerlegt. Hierzu kommt, dass die diffuse Eisenreaction eine auffällende Localisation zeigt: Sie beschränkt sich nicht selten auf die Capillarröhren; häufig betrifft sie jedoch auch die Lymphscheiden der kleinen Arterien und die Endothelzellen der Pulpavenen. Diese Theile gerade führen sehr selten körniges Pigment.

Wenn man auf Grund dieser Thatsachen Beobachtungsfehler ausschliessen kann, so wird man aus dem Umstande, dass die Eisenreaction in zuvor farblosen Gewebsabschnitten auftritt, und aus dem weiteren Umstande, dass man nach der Reaction in der erzielten Färbung auch mit den besten optischen Hilfsmitteln keinerlei Körnung nachweisen kann, den Schluss ziehen dürfen, dass in der Milz, und zwar namentlich entlang den Blutbahnen zuweilen eine farblose, entweder gelöste, oder aber gequollene Eisenverbindung vorkommt.

Um Missverständnissen vorzubeugen, ist aber zu erwähnen, dass es allerdings zahlreiche Fälle giebt, wo in der Milzpulpa sehr viele feinste Pigmentkörnchen vorhanden sind, die bei schwacher Vergrösserung gleichfalls den Eindruck einer diffusen Reaction erzeugen können. Von solchen Fällen ist soeben nicht die Rede gewesen. Zugleich aber wird es aus obigen Befunden verständlich, dass nicht alle Schnitte der Milz, welche nach der Eisenreaction für die Betrachtung mit unbewaffnetem Auge intensiv blau oder braun gefärbt erscheinen, auch viel körniges Pigment enthalten müssen, weil sich auch die diffuse Reaction dem Auge in auffälliger Weise bemerklich machen kann.

Man wird nicht im Stande sein, ohne Weiteres zu entscheiden, ob diese farblose, gelöste oder gequollene, in der Milz vorkommende Eisenverbindung mit der Bildung oder mit der Auflösung des körnigen Pigmentes in Beziehung steht. Irgend eine Beziehung zu dem körnigen Pigmente ist aber wohl anzunehmen. Für die Entstehungsgeschichte des letzteren scheint mir indessen noch ein weiterer Befund Bedeutung zu besitzen. Bei der Untersuchung des frischen Gewebssaftes der Milz findet man ausser den bekannten, wohl charakterisirten Pigmentkörnern stets in

entsprechender Anzahl etwas runzelige, eckige Körperchen, die sich von geschrumpften rothen Blutkörperchen nur durch ihre grosse Widerstandsfähigkeit gegen destillirtes Wasser unterscheiden. Diese Körperchen erleiden durch Ferrocyankalium-Salzsäure keine Farbenveränderung. Dagegen werden sie durch Alkohol zumeist entfärbt, so dass sie im gehärteten Organ fast stets vermisst werden.

Ein abschliessendes Urtheil über die Entstehung des Milzpigmentes scheint mir gegenwärtig verfrüht. Auf Grund der so eben erörterten Thatsachen wird man allerdings das Milzpigment als ein Derivat des Blutfarbstoffes ansehen dürfen und in diesem Sinne als ein hämatogenes Pigment bezeichnen. Es wäre aber wohl denkbar, dass die rothen Zellen des Blutstromes auf ihrem Wege durch die Milzcapillaren einen Theil ihres Farbstoffes abgeben, welcher in gelöster Form die Capillarwände durchdringt und im Milzgewebe zunächst in jene farblose oder doch sehr schwach gefärbte, gelöste oder gequollene Eisenverbindung übergeht, welche die diffuse Eisenreaction giebt. Es wäre auch möglich, dass der Blutstrom andere, etwa aus der Nahrung stammende eisenhaltige gelöste oder gequollene, aber farblose Eisenverbindungen in die Milzpulpa gelangen lässt. Diese gelöste Eisenverbindung könnte sich dann in der Milzpulpa in körniges Pigment umwandeln, welches nachträglich, zum Theil unter Mitwirkung der pigmenthaltigen Zellen, wieder gelöst und in andere Verbindungen, vielleicht sogar in Hämoglobin, übergeführt würde. Diese Auffassung würde keinerlei Extravasation und Diapedese rother Blutkörper in der Milz voraussetzen und sehr wohl als physiologischer Vorgang denkbar sein.

Andererseits aber liegt, wie früher erwähnt, kein Hinderniss vor, bei gewissen physiologischen Hyperämien der Milz eine Diapedese rother Blutkörper in diesem Organe als regelmässig wiederkehrendes Ereigniss anzusehen. Die Pigmentbildung könnte in diesem Falle vollständig in die Milzpulpa verlegt werden. Die in die Milzpulpa übergetretenen rothen Blutkörper würden bei ihrem Zerfalle die Pigmentbildung einleiten. Im Anschluss an die in anderen Organen gemachten Wahrnehmungen, namentlich von Langhans und J. Arnold wäre dann vielleicht zunächst eine Entfärbung der rothen Blutkörper der Milzpulpa zu

erwarten. Derartige entfärbte rothe Zellen kann man indessen im frischen Saft der Milz nicht auffinden. Ich möchte auf diesen Punkt angesichts der grossen technischen Schwierigkeiten kein allzu grosses Gewicht legen, doch aber bemerken, dass obige Befunde auch eine andere Form der Umwandlung möglich erscheinen lassen. Es wäre denkbar, dass die in die Milzpulpa übergetretenen rothen Blutkörper zuerst einschrumpfen und sich dabei gelegentlich zusammenballen. Sie würden dann zunächst jene eckigen gelblichen Körperchen bilden, die noch keine Eisenreaction geben, in destillirtem Wasser schwer löslich sind und in Alkohol meist entfärbt werden. Unter fortschreitender chemischer Umwandlung würden diese dann in die Pigmentkörner übergehen, welche Eisenreaction geben, und bei der Auflösung dieses Pigmentes könnte endlich die gelöste oder gequollene farblose Eisenverbindung entstehen.

Dieses scheinen mir die näher liegenden Auffassungen zu sein, welche hier möglich sind. Auf die blutkörperhaltigen Zellen bin ich dabei nicht eingegangen, obwohl diese in allen untersuchten Fällen stets, wenn auch in sehr geringer Anzahl, nachweisbar waren, weil diese Zellen doch wohl mit Recht mit der Entstehung der rothen Blutkörper in Beziehung gebracht wurden. Um aber einer Entscheidung zwischen den genannten Auffassungen der Entstehung des Milzpigmentes näher zu rücken, habe ich zunächst die Blutstauung im Gebiete der Milzvenen in den Kreis der Untersuchung gezogen, da diese ausgiebige Erfahrungen über das Schicksal extravasirter rother Blutkörper versprach.

Zur Erzeugung der venösen Stauung umschnürte ich mit Hilfe elastischer Fäden das gesammte Aufhängeband der Milz in zwei Portionen. Es ist dies nach meinen Erfahrungen zugleich ein rasches und ein schonendes Verfahren. Die von Sokoloff geübte Unterbindung der einzelnen Milzvenen habe ich nach einigen Versuchen wieder verlassen.

Dem nüchternen Versuchsthiere wird in der Morphinumarkose unter streng antiseptischen Cautelen der mediane Bauchschnitt zwischen Nabel und Proc. ensiformis gemacht, und nach Eröffnung der Bauchhöhle die Milz sanft aus der Wunde hervorgezogen, was bei leerem Magen ohne jede Gewalt möglich ist. Alsdann wird der grösste Längendurchmesser der Milz, sowie 2 Breitendurchmesser, einer in der Nähe des oberen und der andere in der Nähe des unteren Milzpoles, gemessen. Für letztere Durchmesser wurden besondere leicht aufzufindende Messpunkte aufgesucht, damit später am

Schlusse der Stauung die Messung wieder genau an denselben Stellen vorgenommen werden konnte. Sodann unterband ich den ganzen Milzhilus mit 1 mm dicken Gummifäden in 2 Portionen so, dass die gelinde Spannung der Ligaturfäden gerade hinreichte, die Venen und Lymphgefässe zu comprimiren, während die Arterien und Nerven im Wesentlichen unbeeinflusst bleiben mussten. Die Anlegung dieser elastischen Ligatur erfordert etwas Uebung, da es wünschenswerth ist, schon beim ersten Knoten die richtige Spannung zu treffen. Nach Anlegung der Ligaturen, was sammt dem Messen meist nicht mehr als 2—3 Minuten erfordert, brachte ich das Organ sorgfältig in seine normale Lage und bedeckte die Bauchwunde mit einem sterilisirten Leinwandlappen. 10 Minuten später wurde die Wirkung der Ligaturen controllirt: Wenn die Milz, wie fast stets, dunkelroth und vergrössert erschien, reponirte ich sie wiederum und wartete noch weitere 20 Minuten. Dann wurde die nunmehr erheblich vergrösserte, schwarzroth verfärbte und prall gespannte Milz mit grosser Vorsicht aus der Bauchwunde herausgezogen, abermals gemessen, die Ligaturen gelöst, das Organ reponirt und die Bauchwunde antiseptisch geschlossen. Als Verband diente eine Jodoformcolloidiumschicht. Die Versuchsthiere kamen nach der Operation an einen ruhigen warmen Ort, wo sie sich schon in mehreren Stunden soweit zu erholen pflegten, dass sie Nahrung zu sich nahmen. Die weitere Wundheilung erfolgte immer in tadelloser Weise: niemals fand ich bei der Tödtung der Thiere andere Veränderungen als leichte Adhäsionen einzelner Zipfel des grossen Netzes an die Wundlinie.

In der so eben beschriebenen Weise wurde bei einer grösseren Zahl von Hunden eine temporäre, halbstündige Ligatur der Milzvenen ausgeführt und dann nach Lösung der Ligaturen das Organ in die Bauchhöhle zurückgebracht. Bei aseptischem Verfahren erfolgte tadellose Heilung. Die Tödtung der Versuchsthiere wurde in Zeiträumen von 4 Stunden bis 21 Tagen nach dem operativen Eingriff vorgenommen. Bei der Section zeigten dann die Milzen, die während der Stauung sehr erheblich sich vergrössert hatten, annähernd wieder das gleiche Volum wie vor der Unterbindung der Milzvenen. Wenigstens konnte ich keine Volumsvergrösserung nach dem Tode mehr nachweisen, zuweilen waren, wohl in Folge der agonalen Contraction der Milztrabekel, die Milzen am Schlusse des Versuches kleiner als zu Anfang.

Es erscheint durchaus nicht auffällig, dass die Circulationsstörung und Volumsvergrösserung, welche eine halbstündige Unterbrechung des Blutstromes in der Milzvene begleitet, nach einigen Stunden und Tagen keine dem unbewaffneten Auge sichtbaren Veränderungen hinterlässt. Angesichts der ausgiebigen

Blutungen in das Milzgewebe, die unter diesen Umständen erfolgen und das Milzvolum auf das 1,5- bis 5fache vergrößern, war ich aber sehr erstaunt bei diesen Versuchen auch keine histologischen Veränderungen in der Milz auffinden zu können. Sowohl im frischen Gewebssaft wie im gehärteten Schnittpräparate verhielten sich die verschiedenen Zellformen und die Pigmentkörner genau ebenso, wie es früher für die normale Milz geschildert wurde, so dass eine erneute Anführung der einzelnen Befunde nur eine Wiederholung bedeuten würde. Auch die relative Menge der einzelnen Gewebselemente schien die gleiche geblieben zu sein, und, wie früher bereits berührt, war annähernd in gleicher Häufigkeit wie bei den normalen Milzen jene diffuse Eisenreaction nachweisbar, welche auf die Anwesenheit einer farblosen, gelösten oder gequollenen Eisenverbindung im Milzgewebe gedeutet werden musste.

Unter diesen Umständen richtete sich meine Aufmerksamkeit um so mehr auf quantitative Aenderungen im Pigmentgehalte der Milz. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle III niedergelegt.

Bezüglich der Anordnung dieser Tabelle ist zu bemerken, dass zwar in allen Fällen der Verschluss der Milzvenen eine halbe Stunde dauerte, dass aber der Erfolg insofern ein ungleicher war, als die dabei erfolgende Milzvergrößerung innerhalb ziemlich weiter Grenzen schwankte. Ich habe dies zum Ausdrucke gebracht, indem ich die durchschnittliche lineare Vergrößerung der früher erwähnten drei Hauptdurchmesser in einer Verhältnisszahl angab. Dabei ist jederzeit der mittlere Durchmesser der gleichen Milz vor Beginn der Stauung gleich 1 gesetzt. Ebenso ist die proportionale Volumsvergrößerung — aus den drei Durchmessern annähernd berechnet — aufgeführt, unter der Annahme, dass jede Milz vor der Stauung das Volum 1 gehabt habe. Man ersieht, dass während der Stauung das Volum der Milz um das 1,5fache bis 4,9fache grösser wird. Die Ursachen, welche diese Unterschiede der Milzschwellung unter anscheinend gleichen Verhältnissen bedingen, sind vielleicht zum Theil in Unvollkommenheiten bei der Abklemmung der Venen, vielleicht auch in Verschiedenheiten des Erregungszustandes der Milznerven zu suchen. Insofern aber die stärkeren Schwellungen

Tabelle III.

Pigmentgehalt der Milz nach venöser Stauung verschiedenen Grades.

Laufende No. des Versuchs	Vergrößerung der Milz an Schlusse der Stauung		Lebensdauer nach der Stauung	Gehalt der Milz an körnigem Pigment	Starke diffuse Eisenreaction in der Pulpa		
	Durchmesser	Volum					
8.	1,5	3,4	4 Stund.	m	D. E. R.	Starke Stauung. Milzvolum bei der Stauung um das 2,7—4,9fache vergrößert.	
13.	1,4	2,7	16 -	w			
21.	1,5	3,4	60 -	w			
19.	1,5	3,4	5 Tage	w			
31.	1,5	3,4	5 -	sp			
32.	1,5	3,4	7 -	w			
17.	1,5	3,4	8 -	v			
24.	1,7	4,9	8 -	sp			
34.	1,6	4,1	15 -	sp	D. E. R.		
62.	1,7	4,9	20 -	m	D. E. R.		
66.	1,5	3,4	21 -	sp			
33.	1,3	2,2	3 -	w	D. E. R.		Mittelstarke Stauung. Milzvolum bei derselben 2,2—2,7.
7.	1,4	2,7	4 -	v			
14.	1,3	2,2	4 -	w			
15.	1,3	2,2	5 -	w			
23.	1,3	2,2	7 -	m			
25.	1,3	2,2	10 -	sp			
26.	1,3	2,2	12 -	w			
2.	1,2	1,7	1 -	w		D. E. R.	
12.	1,2	1,7	3 -	w	D. E. R.	Schwächere Stauung. Milzvolum bei derselben 1,5—1,7.	
20.	1,15	1,5	5 -	sp			
1.	1,2	1,7	5 -	m			
27.	1,15	1,5	7 -	sp			
6.	1,2	1,7	10 -	w			
5.	1,2	1,7	14 -	m	D. E. R.		

der Milz unter diesen Verhältnissen wesentlich auf ausgiebigerer Extravasation des Blutes beruhen, scheint die Unterscheidung von drei Gruppen: Starke, mittelstarke und schwächere Stauung gerechtfertigt. Innerhalb dieser drei Gruppen sind die Unterschiede in der Volumszunahme der Milz nicht mehr erheblich, so dass es sich zu empfehlen schien, die Versuche innerhalb der drei Gruppen zu ordnen nach der Zeit, welche zwischen der Lösung der Ligaturen, also dem Schlusse der Stauung und der Tödtung des Versuchstieres verflossen war. Es wurde dann der Gehalt der Milz an körnigem Pigment in abgekürzter Form durch Buchstaben ausgedrückt. Dabei bezeichnet sp (Spuren) den Gehalt von 0—150 Pigmentkörnern im Cubikmillimeter Milz;

ferner w (wenig) den Gehalt von 150—460, m (mässig viel) den Gehalt von 460—1840 und v (viel) den Gehalt von 1840 bis 6120 Pigmentkörnern im Cubikmillimeter gehärteten Milzgewebes. Das Vorkommen einer ausgiebigen diffusen Eisenreaction wurde endlich durch das Zeichen D. E. R. wiedergegeben.

Betrachtet man nun diese Tabelle III, so tritt sofort hervor, dass die venöse Stauung in der Milz, obgleich sie zu ausgiebigster Extravasation führt, keinen Einfluss auf die Pigmentirung ausübt. Weder der Grad der Stauung noch die Länge des Zeitraums zwischen der Extravasation und dem Tode des Versuchstieres führt hier irgend welche Aenderung herbei. Noch auffälliger wird dieses Ergebniss durch einen Vergleich der Pigmentirung der normalen Milzen und der Stauungsmilzen, wozu folgende Tabelle IV.

Tabelle IV.

Pigmentgehalt der normalen und der Stauungsmilz.  
In je 1 cmm gehärteten Milzgewebes sind im Durchschnitt enthalten

	0—150 Pigment- körner	150—460 Pigment- körner	460—1840 Pigment- körner	1840—6120 Pigment- körner
Anzahl der normalen Milzen	4	6	4	2
Anzahl der Stauungsmilzen	7	11	5	2

Wenn hier ein Unterschied in dem Verhalten normaler und venös hyperämisirter Milzen besteht, so wäre nur ein häufigeres Vorkommen relativ geringer Pigmentmengen nach der Stauung zu erwähnen. Man könnte daran denken, dass etwa im Gefolge der während und nach der Stauung bestehenden stärkeren Transsudation ein Theil des Pigmentes durch die Lymphbahn weggeschwemmt würde, oder dass auf irgend welchem anderen Wege die Pigmentmengen der Milzpulpa abnehmen. Doch bin ich nicht im Stande, etwas Genaueres über diese Verminderung des Pigmentes in der Milz auszusagen.

Um das gewonnene Ergebniss noch sicherer zu begründen, habe ich meine Versuche fernerhin einfach nach der zwischen der temporären Venenligatur und dem Tode liegenden Zeit geordnet: Tabelle V.

Tabelle V.

Pigmentgehalt der Milz nach venöser Stauung.

Versuche geordnet nach der Länge des zwischen der Circulationsstörung und dem Tode des Thieres liegenden Zeitraumes.

Versuch No.	Milzvolum am Schlusse der Stauung	Lebensdauer nach der Stauung	Gehalt der Milz an körnigem Pigment	Starke diffuse Eisenreaction in der Pulpa
8.	3,4	4 Stunden	m	D. E. R.
13.	2,7	16 -	w	
2.	1,7	1 Tag	w	D. E. R.
21.	3,4	2½ Tage	w	
33.	1,7	3 -	w	
12.	1,7	3 -	w	D. E. R.
7.	2,7	4 -	v	
14.	2,2	4 -	w	D. E. R.
19.	3,4	5 -	w	
31.	3,4	5 -	sp	
15.	2,2	5 -	w	
20.	1,5	5 -	sp	
1.	1,7	5 -	m	
32.	3,4	7 -	w	
23.	2,2	7 -	m	D. E. R.
27.	1,5	7 -	sp	
17.	3,4	8 -	v	
24.	4,9	8 -	sp	
25.	2,2	10 -	sp	
6.	1,7	10 -	w	
26.	2,2	12 -	w	
5.	1,7	14 -	m	D. E. R.
34.	4,1	15 -	sp	D. E. R.
62.	4,9	20 -	m	D. E. R.
68.	3,4	21 -	sp	

Auch bei dieser Anordnung des Materiales gelangt man in gleicher Weise zu dem Ergebnisse, dass die im Gefolge der venösen Stauung auftretenden, auf dem Wege der Diapedese entstehenden Blutextravasate in der Milz keine Pigmentmetamorphose, wenigstens nicht in irgendwie erheblicherer Ausdehnung erleiden.

Dieses Ergebniss ist nicht ohne Bedeutung, da bekanntlich in anderen Organen hämatogene Pigmentirungen nach Diapedesisblutungen durchaus die Regel sind. Auch erinnert man sich vielleicht des Umstandes, dass nach Traumen der Milz eine hämatogene Pigmentirung ihres Gewebes ebenso wenig vermisst zu werden pflegt, wie nach embolischen, hämorrhagischen Infarkten. Dies mahnte zur Vorsicht. Ich habe daher, um meine

Erfahrungen zu erweitern, die Ligatur der Milzvenen noch bei weiteren 19 Hunden ausgeführt und die Milzen nach Tödtung der Versuchsthiere nur mit Rücksicht auf die Gewinnung klarer und übersichtlicher histologischer Bilder nach den Methoden von Sokoloff bearbeitet.

Dem schwach mit Morphinum betäubten Thiere wurde das gesammte Aufhängeband der Milz fest umschnürt und dann centralwärts von der Ligatur durchschnitten. Auf diesem Wege wurde jedes Ausfliessen von Blut aus dem Organ gehindert. Letzteres wurde dann als Ganzes in Müller'scher Flüssigkeit aufgehängt. Wechselt man die Müller'sche Flüssigkeit häufig, so gelingt es auf diesem Wege selbst Milzen von 400—600 g Gewicht tadellos zu härten. Je nach der Grösse verbleiben die Milzen 2—6 Wochen in dieser Flüssigkeit. Dann können sie, ohne dass ein nachträgliches Ausfliessen von Blut zu befürchten wäre, in Stücke geschnitten werden. Diese wurden noch weitere 4 Wochen in häufig erneuter Müller'scher Flüssigkeit gehalten und dann nach abermaliger Verkleinerung zuerst in 70procentigen und sodann 96procentigen (Volumprocente) Alkohol und endlich in absoluten Alkohol übertragen. Vermeidet man bis zu diesem Zeitpunkt jede Berührung der Objecte mit Wasser, so erhält man tadellose Präparate, in denen namentlich die rothen Blutkörper vorzüglich erhalten sind. Sie werden dann nach bekannten Methoden mit Collodium und Celloidin durchtränkt und am besten mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt, nachdem sie zuvor mit Hilfe des Mikrotoms in Schnitte von 2,5—5  $\mu$  Dicke zerlegt sind.

Zunächst bearbeitete ich mit diesen Methoden drei Milzen, denen eine halbe Stunde zuvor auf dem früher angegebenen Wege die Milzvenen unterbunden waren, mit dem Zwecke, nur über die Sokoloff'schen Versuche eigene Erfahrungen zu gewinnen. Wie bereits früher bemerkt, hatte ich dabei Gelegenheit, die Ergebnisse Sokoloff's vollinhaltlich zu bestätigen. Ich vervollständigte aber auch meine Anschauungen über die Befunde, welche oben als schwächere, mittelstarke und starke venöse Stauung bezeichnet wurden.

Nach halbstündiger schwächerer Stauung (Zunahme der Durchmesser der Milz im Verhältnisse von 1:1,15 bis 1:1,2 gleich Zunahme des Milzvolums im Verhältnisse von 1:1,5 bis 1:1,7) findet man regelmässig in beträchtlicher Ausdehnung des Organs das von Sokoloff beschriebene Oedem der Milzpulpa. Die Maschenräume des Pulpagewebes sind beträchtlich erweitert und zumeist anscheinend leer oder enthalten nur Spuren von feinkörnig geronnenen, sehr durchsichtigen Massen als Ueber-

bleibsel der Oedemflüssigkeit. An vielen Stellen liegen in den Maschenräumen der Pulpa ausserdem zerstreute rothe Blutkörperchen. Die ödematösen Pulpastränge heben sich sehr deutlich von den blutüberfüllten Venenplexus ab. Das Endothel der Pulpavenen erscheint im Allgemeinen unverändert, nur spärlich finden sich Lücken zwischen den einzelnen Endothelzellen, welche den rothen Blutkörpern den Austritt gewährten. Die Arterien sind fast vollständig contrahirt und führen nur wenig Blut. Die Malpighi'schen Körper und die Trabekel erscheinen im Wesentlichen unverändert. Ich betone, dass somit auch bei den schwächeren Stauungen der Blutaustritt in die Maschenräume der Pulpa hinreichend ergiebig ist, um eine bedeutende Aenderung des Pigmentgehaltes als wahrscheinlich erscheinen zu lassen, wenn unter diesen Verhältnissen überhaupt die rothen Blutkörperchen eine Pigmentmetamorphose erleiden würden.

Nach halbstündiger mittelstarker Stauung (Zunahme der Milzdurchmesser im Verhältnisse von 1:1,3 bis 1:1,4 gleich Zunahme des Milzvolums im Verhältnisse von 1:2,2 bis 1:2,7) ist das Oedem der Pulpamaschen immer noch in grosser Ausdehnung nachweisbar. Daneben besteht aber nun ein sehr viel ausgiebigerer Blutaustritt aus den Pulpavenen in die Räume des Pulpagewebes. Die Venen sind stärker erweitert. Sie heben sich nicht mehr überall so deutlich von den Pulpasträngen ab, weil diese gleichfalls viele Blutzellen führen. Ausserdem fanden sich einzelne Hämorrhagien in den Malpighi'schen Körperchen.

Sehr viel ausgesprochener noch sind die Veränderungen nach halbstündiger starker venöser Stauung. (Zunahme der Milzdurchmesser im Verhältnisse von 1:1,4 bis 1:1,7 entsprechend einer Volumsvergrösserung der Milz im Verhältnisse von 1:2,7 bis 1:4,9). Der venöse Plexus der Pulpa ist ausserordentlich erweitert, seine Wandungen sind hochgradig gedehnt und in Folge der Dehnung verdünnt. Zwischen den einzelnen Endothelien der Venenwandungen haben sich vielfach kleine Oeffnungen gebildet, in denen Ströme oder Ketten rother Blutkörper die Verbindung herstellen zwischen dem Blute der Venenlumina und dem Blute, welches in grossen Mengen die Maschenräume der Pulpa erfüllt. Die feinen Netzbälkchen der Pulpa sind gleichfalls stark gedehnt durch die starke Blutüberfüllung und Erweite-

rung der Maschenräume, und erscheinen der Dehnung entsprechend stark verdünnt. Alle diese Veränderungen bedingen, dass in der Milzpulpa die Gefässlumina und die Maschenräume der Trabekel nur auf dünnen Schnitten und mit Hülfe stärkerer Vergrößerung leicht unterscheidbar sind, während bei schwacher Vergrößerung die Gewebstheile in den grossen Blutmengen wenig hervortreten. Auch die gröberen Trabekel des Milzgewebes sind entsprechend der Volumszunahme des Organs gedehnt und verdünnt; sie lassen sich indessen auch bei schwacher Vergrößerung leicht erkennen und verfolgen. Das arterielle Gefässgebiet der Milz ist zugleich, wie immer bei diesen Stauungen, nur sehr schwach mit Blut gefüllt. Die Lymphscheiden der Arterien und die Malpighi'schen Körper zeigen endlich eine Auflockerung ihrer äusseren, an die Pulpa grenzenden Zonen durch eingedrungene rothe Blutkörperchen. In den intermediären und centralen Zonen derselben habe ich auch einige Blutungen gesehen, die anscheinend mit Gewebszerreissung und Verdrängung der benachbarten Theile verknüpft waren, während bei vorliegenden Versuchen die Pulpa zwar mit Blut überfüllt ist, aber keinerlei Zerreibungen oder unregelmässige Lagerungen ihrer Gewebelemente aufweist. Die Blutüberfüllung nicht nur der Venen, sondern namentlich auch der Maschenräume der Pulpa ist in der That bei diesen Versuchen eine so starke, dass offenbar jede weitere Zunahme der Blutung zu einer Zerreibung der Milzkapsel führen musste; man sieht auf mikroskopischen Präparaten nahezu nichts als Blut, da die Gewebelemente an Masse erheblich zurücktreten. Es bestehen aber dem ungeachtet, und dies ist für den weiteren Ablauf der Erscheinungen von Bedeutung, keinerlei Zerreibungen des Gewebes der Pulpa und etwa vorkommende Zerreibungen im Gebiete der Lymphscheiden und Malpighi'schen Körper sind räumlich sehr beschränkt, so dass sie für den Blutstrom in den Gefässen keine Bedeutung besitzen.

Die blutleere Beschaffenheit der kleinen Milzarterien ist meines Erachtens nichts Auffälliges. Sie wird auch in der normalen Milz in ähnlicher, vielleicht sogar noch in ausgesprochenerer Weise gefunden. Offenbar contrahiren sich die kleinen Milzarterien, in dem Maasse als der Blutstrom in denselben sich verlangsamt und schliesslich zum Stillstand gelangt. Eine solche Contraction der Arterienwände ist wenigstens nach den Unter-

suchungen von Thoma<sup>1)</sup> bei solchen Verlangsamungen und Unterbrechungen des Blutstromes durchaus zu erwarten. Im Allgemeinen aber kann man aus diesen Erhebungen entnehmen, dass die gewünschten Versuchsbedingungen: ausgiebige Blutungen in das Milzgewebe von mir vollständig erreicht wurden.

Es kam mir nun darauf an, den weiteren Verlauf der Erscheinungen nach Lösung der Ligatur, namentlich auch in der ersten Zeit zu verfolgen. Diesem Zwecke dienten die übrigen 16 von den oben erwähnten 19 Versuchen, die übrigens technisch in gleicher Weise verliefen, wie die ersten drei. Zunächst untersuchte ich die Milzen von 9 Hunden, welche in den ersten zwölf Stunden nach Lösung der Ligaturen getödtet worden waren. (Die Zeitdauer zwischen Lösung der Venenligaturen und der Abbindung und Ausschneidung der ganzen Milz betrug in den verschiedenen Fällen: 1 Minute, 5 Minuten, 6 Minuten, 15 Minuten, 30 Minuten, 30 Minuten, 2 Stunden, 5 Stunden, 12 Stunden. Die Vergrößerung der Milz während der halbstündigen Stauung des Venenblutes schwankte dabei zwischen 1,2 und 1,8 der linearen Durchmesser entsprechend Volumsvergrößerungen des Organs um das 1,7- bis 5,8fache.)

Es zeigte sich dabei, dass der Milztumor, welcher durch die Stauung des Venenblutes erzeugt war, und der ganze übrige Befund sich in Fällen starker und mittelstarker Stauung mindestens bis zur zweiten und höchstens bis zur zwölften Stunde nach Lösung der Ligatur annähernd unverändert erhält. Darauf beginnt die Menge der in den Pulpamaschen liegenden rothen Blutkörper allmählich abzunehmen. Im gleichen Maasstabe treten in dem zuvor von rothen Blutkörpern infiltrirten Pulpagewebe helle Flecken auf, in deren Bereich die Pulpamaschen nur wenige rothe Blutkörper enthalten, dagegen deutlich ödematös sind, worauf wenigstens ihre ungewöhnliche Grösse und ihre Anfüllung mit eiweissreicher Flüssigkeit schliessen lässt. Die hochgradige Blutüberfüllung der venösen Plexus der Pulpa besteht aber in unveränderter Weise, ebenso die kleinen Blutungen im Gebiete der Malpighi'schen Körperchen.

Bezüglich der späteren Stadien verfüge ich über 7 Versuche (Milzvergrößerung während der Stauung im Verhältnisse von

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 93 — 114.

1:1,3 bis 1:1,7 linear gleich 1:2,2 bis 1:4,9 im Volum. Tödtung der Thiere 37 Stunden, 3 Tage, 5 Tage, 7 Tage, 8 Tage, 20 Tage, 21 Tage nach Lösung der Venenligatur). In dieser Periode verschwinden allmählich die rothen Blutkörper aus den Maschen des Pulpagewebes und auch das Oedem der Pulpa wird geringer. Die Lücken zwischen den Endothelien der Pulpavenen schliessen sich. Auch die hämorrhagischen Heerde in den Malpighi'schen Körperchen werden kleiner und letztere nehmen ihr normales Aussehen wieder an. Am längsten besteht die Blutüberfüllung der venösen Plexus des Milzgewebes, also das Anfangsglied der ganzen Reihe von pathologischen Veränderungen. An den extravasirten rothen Blutkörpern in der Pulpa und in den Malpighi'schen Körperchen konnte aber bei diesen Versuchen ebenso wenig wie bei den früheren irgend welche regressive Metamorphose nachgewiesen werden. Nach schwächeren Stauungen, bei denen alle Erscheinungen etwas rascher ablaufen, wird die Restitutio ad integrum etwa in einer Woche erreicht. Nach stärkeren Stauungen tritt sie etwas später, etwa nach Ablauf von 2—3 Wochen ein.

Aus diesen Befunden wird man den Schluss zu ziehen haben, dass die im Gefolge der venösen Stauung auf dem Wege der Diapedese in die Maschenräume der Milzpulpa übertretenden rothen Blutkörper unverändert wieder dem Blutstrom zugeführt werden. Trotz aufmerksamer Untersuchung habe ich indessen niemals irgend etwas bemerkt, woraus man etwa hätte schliessen können, dass die rothen Zellen dabei zunächst in die Lymphbahnen übertreten, um dann durch diese in das Blut zu gelangen. Dagegen sieht man mikroskopisch im Milzgewebe immer die offenen Lücken zwischen den Endothelzellen der Pulpavenen, welche vielfache Verbindungen zwischen den Pulparäumen und den Venenplexus der Milz herstellen. Man wird daher zu der Meinung geführt, dass die rothen Blutkörper nach dem Verschwinden der Stauungserscheinungen direct wieder in die kleinen Venen der Milzpulpa übertreten. Unter der namentlich von W. Müller vertretenen Annahme intermediärer Blutbahnen in der Milz, wäre dieses Ergebniss in keiner Weise auffallend. Nach den von Sokoloff gewonnenen Erfahrungen über das Verhalten

der Milz bei venösen Stauungen ist aber die Lehre von den intermediären Blutbahnen in der Milz nicht mehr aufrecht zu erhalten und sehe ich von derselben ab. Auch konnte direct nachgewiesen werden, dass die rothen Blutkörper nicht etwa aus den Arterienenden, sondern vielmehr aus den Venenplexus in die Maschenräume der Pulpa übertreten. Der Blutdruck, welcher die rothen Blutkörper aus den Venen in die Pulpa gepresst hatte, kann somit dieselben unmöglicher Weise auch in umgekehrter Richtung bewegen. Dagegen ist der Uebertritt der rothen Elemente aus den Pulparäumen in die Venenlichtungen sehr wohl zu erklären durch die Contractionen der Milzkapsel und der Milztrabekel.

Die Contractilität der Milz ist allgemein anerkannt und durch Botkin<sup>1)</sup> auch für die Milz des Menschen nachgewiesen. Milzkapsel und Milztrabekel enthalten sowohl beim Menschen, wie bei dem hier in Betracht kommenden Versuchsthiere, dem Hunde, zahlreiche glatte Muskelfasern. Lagert man die Milz des lebenden Hundes nach Eröffnung der Bauchhöhle vor, so kann man unter dem Einflusse der Luft die Contractionen derselben sehr leicht sehen. Deutlicher noch werden dieselben, wenn man die Milzarterie comprimirt oder unterbindet, und am auffälligsten treten sie hervor, wenn man vorübergehender Weise den Blutstrom in den Venen unterbricht. Die Milz schwillt an, um im Augenblicke, in dem man den Venenstrom wieder frei giebt, sich wieder zu verkleinern. Bei allen diesen Contractionen gewinnt die Milzoberfläche ein unebenes, warziges Ansehen, offenbar durch den Zug der sich gleichfalls contrahirenden Trabekel.

In ähnlicher Weise hat man sich wohl auch nach länger dauernden venösen Stauungen den Ausgleich zu denken, mit dem Unterschiede, dass der Erfolg nun ungleich langsamer eintritt. Bei kurzdauernden Compressionen der Milzvenen wird die Vergrößerung der Milz nur durch die Erweiterung der venösen Plexus der Milzpulpa bewirkt, ohne dass eine irgendwie in Betracht kommende Diapedese rother Zellen sich einstellte. Die Zusammenziehung der Milzkapsel und der Milztrabekel kann in diesem Falle in wenigen Augenblicken das Blut aus dem Organe auspressen, sowie die Venen frei gegeben werden. Nach längeren Stauungen ist dies nicht mehr in gleicher Weise der Fall, da

<sup>1)</sup> Botkin, Die Contractilität der Milz. Berlin 1874.

nunmehr reichliche Blutungen die Maschenräume der Pulpa füllen. Den in den Pulparäumen angehäuften rothen Zellen stehen nur die kleinen Oeffnungen zwischen den Endothelzellen der Pulpa-venen als Ausweg offen und es bedarf jetzt längerer und wiederholter Anstrengungen der Kapsel- und Trabekelmusculatur, um das Extravasat wieder in die Venenlichtungen und durch diese aus der Milz herauszupressen. Wie oben gefunden, sind hierzu nach schwereren Stauungen 2 — 3 Wochen erforderlich. Die Länge dieses Zeitraumes führt dabei zu der Vermuthung, dass im Gefolge der halbstündigen Unterbrechung des Kreislaufes die Ernährung der Musculatur vielleicht etwas gestört worden sei, so dass vielleicht auch ihre Contractionen weniger kraftvoll ausfallen. Doch möchte ich auf diesen hypothetischen Punkt geringeres Gewicht legen. Ernährungsstörungen sind mit einiger Zuverlässigkeit nur zu erschliessen für die Wandungen der Venenplexus der Pulpa, und zwar aus dem Umstande, dass nach dem Ausgleich aller übrigen Störungen eine Blutüberfüllung der Venen als letzte Veränderung einige Zeit noch besteht. Lange Zeit nach Lösung der Venenligaturen findet man auch noch nachweisbare Oeffnungen zwischen den Endothelien der Venen. Es mögen daher nach Lösung der Venenligatur bei gelegentlich, vielleicht periodisch wiederkehrenden Erschlaffungen der Milzkapsel von Neuem rothe Zellen aus der Blutbahn in die Pulparäume übertreten und damit die allmähliche Entleerung der Pulpa verzögern.

Das Ergebniss dieser histologischen Untersuchungen erklärt vollständig, weshalb nach venösen, mit ausgiebigen Diapedesisblutungen combinirten Stauungen im Gebiete der Milz keine wesentliche Aenderung des Pigmentgehaltes oder doch nur eine Verminderung des letzteren zu beobachten ist. Die rothen Blutkörper, welche sich in grossen Massen in die Pulparäume ergossen haben, werden nach Lösung der Venenligaturen durch die Contractionen der Milzkapsel und der Milztrabekel wieder in die Venenplexus der Milz in unverändertem Zustande zurückgetrieben. Dabei ist dann wohl auch denkbar, dass ein Theil des in den Maschenräumen der Pulpa frei liegenden Pigmentes den gleichen Weg einschlägt und somit aus der Milz eliminirt wird.

Indessen besteht noch die Schwierigkeit, welche bereits

früher angedeutet wurde. Bei Blutungen in das Milzgewebe, welche nach Traumen oder im Gefolge embolischer Prozesse entstehen, findet man unzweifelhaft Pigment in solcher räumlichen Verbreitung, dass seine Entstehung aus dem ergossenen Blute sofort in die Augen springt. Dies ist indessen leicht erklärlich. Die circumscribten Hämorrhagien, um die es sich hier handelt, sind entweder mit Zerreiſsung des Milzgewebes verknüpft oder — bei den embolischen hämorrhagischen Infarkten — mit mehr oder weniger vollständiger, dauernder Unterbrechung des localen Blutlaufes. Die Triebkraft, welche die ergossenen Blutelemente in die Venenplexus zurücktreiben soll, fehlt, somit wenn die Kapsel und die Trabekel zerrissen sind, oder wenn letztere in einem dauernd ischämischen Gebiete absterben. Die rothen Blutkörper bleiben dann im Gewebe liegen und erfahren in diesem Falle, wie es scheint, ähnliche Umwandlungen wie in anderen Organen, in denen extravasirte Zellen keine Gelegenheit haben, direct wieder in die Blutbahn zurück zu gelangen. Die ausgiebige Contractilität der Milz scheint somit, neben der grossen Durchlässigkeit der Wandungen der kleinen Pulpavenen, eine der wichtigsten Besonderheiten dieses Organes zu sein.

Bezüglich der Entstehung des Milzpigmentes, das oben als ein regelmässiger und bedeutsamer Bestandtheil der normalen Milz nachgewiesen wurde, haben diese histologischen Untersuchungen keine weiteren Aufschlüsse ergeben. Die hier ausführlicher behandelte, diffuse Pigmentirung der Milz ist offenbar nicht abhängig von pathologischen Circulationsstörungen und Blutungen im Stromgebiete der Milzarterie. Damit fällt eine naheliegende Form der Erklärung für die oben bemerkten ausserordentlich grossen, quantitativen Unterschiede in dem Pigmentgehalte der anscheinend normalen Milzen. Allein es bleibt immerhin noch denkbar, dass diese Unterschiede des Pigmentgehaltes abhängig wären von vorausgegangenen pathologischen Störungen in anderen Organen. Bekanntlich hat Quincke<sup>1)</sup> gezeigt, dass das Milzpigment, gleichzeitig mit Pigmentablagerun-

<sup>1)</sup> Quincke, Ueber Siderosis. Berlin 1877. — Zur Pathologie des Blutes. Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. XXV, XXVII, XXXIII. — Weitere Beobachtungen über perniciöse Anämie. Ebenda Bd. XX.

gen in anderen Organen, der Leber, dem Knochenmark, in reichlichen Mengen bei chronischen Bluterkrankungen und bei künstlich erzeugter Plethora getroffen wird. Auch die reiche Pigmentirung der Milz bei Melanämie ist viel bearbeitet worden. Derartige Störungen sind nun allerdings bei unseren Versuchsthieren im Allgemeinen nicht vorzusetzen. Wohl aber wäre es denkbar, dass vielleicht vorausgegangene, durch gelegentliche Traumen erzeugte Blutextravasate in anderen Körpertheilen die Menge des Milzpigmentes hätten beeinflussen können.

Diese Erwägungen bestimmten mich, in einer neuen Versuchsreihe zu prüfen, ob die Menge des Milzpigmentes eine Aenderung erfahren würde durch die Resorption grosser Blutmengen aus der Bauchhöhle. Unter Beobachtung strenger Antisepsis entzog ich den Versuchsthieren (Hunden) eine grössere Menge Blut aus der Art. femoralis. Dieses brachte ich entweder in geronnenem oder defibrinirtem, oder endlich in lackfarbenem Zustande durch eine möglichst kleine Wunde in die Bauchhöhle zurück, welche darauf sorgfältig zugenäht wurde. Die Thiere wurden 5—20 Tage später getödtet und erstreckte sich dann die Untersuchung auf die noch vorhandenen Blutreste in der Bauchhöhle, auf die mediastinalen Lymphdrüsen, auf das Knochenmark und auf die Milz unter Zuhülfenahme der früher geschilderten Methoden.

Zunächst konnte ich nun die Befunde von Cordua<sup>1)</sup> bezüglich der Metamorphosen der rothen Blutkörper in der Bauchhöhle und in den mediastinalen Lymphdrüsen durchaus bestätigen. Blutkörperhaltige Zellen waren in den Blutresten der Bauchhöhle und in den mediastinalen Lymphdrüsen nur einzeln anzutreffen. Dagegen fanden sich an diesen Stellen entfarbte Stromata von rothen Blutkörpern, Cordua's „Schatten“ in sehr grossen Mengen. Das Serum der Blutcoagula in der Bauchhöhle war zumeist stark citronengelb gefärbt und liess ausserhalb des Körpers sehr reichliche Hämoglobinkrystalle ausfallen. Hämatoïdinkrystalle endlich fand ich in den Blutresten bereits am sechsten Tage nach dem operativen Eingriffe vor.

<sup>1)</sup> Cordua, Ueber den Resorptionsmechanismus von Blutextravasaten. Rostock 1876.

Die Ergebnisse der Untersuchung bezüglich des Pigmentgehaltes der Milz sind aber in folgender Tabelle VI zusammengestellt.

Tabelle VI.

Pigmentgehalt der Milz nach der Resorption grösserer Blutungen aus der Bauchhöhle.

Ver- such No.	In die Bauch- höhle ein- gespritzt	Menge des in die Bauchhöhle einge- brachten Blutes in pCt. des Körper- gewichtes	Lebensdauer der Versuchs- thiere nach dem Eingriff Tage	Menge des körnigen Pigmentes in der Milz	Starke dif- fuse Eisen- reaction in der Pulpa
38.	Geronne- nes Blut	1,4	5	v	D. E. R.
43.		5	6	sp	D. E. R.
47.		2	6	sp	
39.		2	8	v	
46.	Defibri- nirtes Blut	2	11	sp	
40.		0,8	6	sp	
44.		2	15	sp	
65.		1,7	20	sp	
64.	Lack- farbenes defibri- nirtes Blut	1,1 pCt. zuvor auf 60° C. erhitzt	17	m	
48.		1,7 pCt. zuvor auf 60° C. erhitzt	8	w	D. E. R.
49.		1,6 pCt. mit $\frac{1}{2}$ Vol. sterilisirtem dest. Wasser versetzt	10	sp	

Soweit diese Versuchsreihe ein Urtheil gestattet, wird durch die Resorption grösserer Blutmengen aus der Bauchhöhle eine wesentliche Aenderung des Pigmentgehaltes der Milz nicht erzielt. Man wird demgemäss die Pigmentirung der Milz nicht nur als einen durchaus physiologischen Vorgang aufzufassen haben, sondern auch als einen solchen, welcher mehr oder weniger unabhängig ist von dem Zerfall und der Auflösung rother Blutkörper in anderen Organen. Man gewinnt den Eindruck, dass die Pigmentbildung in der Milz auf Vorgängen beruht, deren wesentlicher Theil in der Milz selbst sich vollzieht.

Wirft man nun einen Rückblick auf die allgemeinen Ergebnisse vorliegender Untersuchungen, so findet sich unter denselben zunächst eine Feststellung folgender bemerkenswerther That- sachen.

1. Die normale Milz des Hundes enthält constant ein körniges Pigment, welches seiner Form und seinen chemischen

Eigenschaften nach mit dem hämatogenen Pigmente übereinstimmt.

2. Die Menge dieses Pigmentes wechselt bei anscheinend gesunden Milzen innerhalb sehr weiter Grenzen.

3. Die Menge des Pigmentes in der Milz erfährt keine Vermehrung nach ausgiebigen, durch venöse Stauung erzeugten Blutungen in das Milzgewebe. Vielmehr scheint unter diesen Bedingungen ein Theil des Milzpigmentes zu verschwinden.

4. Die Menge des Milzpigmentes erleidet keine auffällige Aenderung im Gefolge der Resorption grösserer Blutmengen aus der Bauchhöhle.

5. Die bei venösen Stauungen aus den Venenplexus der Milzpulpa in die Maschenräume und die Gewebsspalten auf dem Wege der Diapedese übertretenden rothen Blutkörper werden nach Aufhebung des Circulationshindernisses durch die Contractionen der Milzkapsel und der Milztrabekel wieder unverändert in die Lichtung der Milzvenen zurückgetrieben, wenn die Circulationsstörung die Dauer einer halben Stunde nicht überstieg.

6. In der anscheinend normalen Milz findet sich zuweilen eine gelöste oder gequollene, farblose oder doch nicht nachweisbar gefärbte, eisenoxydhaltige Substanz, deren Auftreten durch die so eben erörterten Eingriffe, venöse Stauung in den Milzvenen, Einführung grösserer Blutmengen in die Bauchhöhle nicht nachweisbar beeinflusst wird.

Die Bedeutung dieser Ergebnisse für die Physiologie und Pathologie der Milz habe ich, so weit es bis jetzt angängig erschien, im Laufe der Darstellung zu besprechen versucht. Dabei hatte ich namentlich darauf hinzuweisen, dass die Bildung des eisenhaltigen Pigmentes in der Milz sehr wohl ohne Extravasationen rother Blutkörper denkbar ist, wenn man annehmen will, dass das Blut bei seinem Wege durch die kleinen Milzgefässe einen Theil seines Hämoglobins in gelöster Form oder eine andere lösliche Eisenverbindung an die Milzgewebe abgibt. Nothwendig und unausweichlich ist diese Auffassung bezüglich der Pigmentbildung in der Milz vorläufig nicht. Indessen weisen alle bisher von Sokoloff und mir gewonnenen experimentellen Ergebnisse auf dieselbe hin und es erklärt diese Annahme in

einfachster Weise auch die Anwesenheit einer gelösten, anscheinend farblosen eisenhaltigen Substanz im Milzgewebe. Jedenfalls aber zeigen die vorliegenden Untersuchungen, dass das normale eisenhaltige Milzpigment eine durchaus andere Bedeutung hat, als die hämatogenen Pigmente anderer Organe, in denen physiologische oder pathologische Blutungen als Quelle des Pigmentes nachgewiesen werden konnten. Die ausgiebige Contractilität der muskelreichen Kapsel und Trabekel des Milzstroma, welche neben der grossen Durchlässigkeit der Wandungen der kleinen Pulpavenen eine der wichtigsten Besonderheiten dieses Organes vorstellt, hat zur Folge, dass wenigstens nach venösen Stauungen die extravasirten rothen Blutkörper wieder unverändert in die Pulpavenen gepresst werden. Es ist daher nach solchen Extravasaten keine Vermehrung des Milzpigmentes zu verzeichnen, sondern vielmehr eine Verminderung, da bei dieser Gelegenheit, wie es den Anschein hat, auch ein Theil des Milzpigmentes in die Lichtung der Pulpavenen getrieben wird.

Das eisenhaltige Pigment ist ein durchaus normaler, physiologischer Bestandtheil der Milz, dessen Entstehung nicht nothwendiger Weise Circulationsstörungen und Blutungen in der Milz oder in anderen Organen voraussetzt, sondern vielmehr Folge ist einer specifischen Thätigkeit des Milzgewebes, die ihrerseits wieder abhängig sein kann von dem allgemeinen Ernährungszustande. In diesem Sinne sprechen sowohl die Versuche über venöse Stauung, als die Versuche über die Resorption grosser Blutextravasate, und die oben erwähnten Erfahrungen über die Beziehung des Milzpigmentes zu Allgemeinerkrankungen des Menschen lassen sich damit in befriedigender Weise vereinigen. Es ist aber bis heute noch nicht erwiesen, dass das Milzpigment ein Derivat des Blutfarbstoffes ist. Man muss daher die Möglichkeit wohl im Auge behalten, dass das in den Milzgefässen kreisende Blut nicht gelöstes Hämoglobin, sondern andere, etwa aus der Nahrung stammende, eisenhaltige Verbindungen an die Milz abgibt, welche in diesem Organe zu Pigment und vielleicht auch zu Blutfarbstoff verarbeitet werden.

Ich will mich damit begnügen, hier die fast unerschöpfliche Vielseitigkeit der vorliegenden Fragen berührt zu haben. Zum Schlusse aber mag es angezeigt sein, nochmals auf die grossen

quantitativen Verschiedenheiten des Pigmentgehaltes normaler Milzen aufmerksam zu machen, weil diese Verschiedenheiten bisher wenig Beachtung gefunden haben und doch geeignet sind, bei pathologischen Untersuchungen irre zu leiten und Beobachtungsfehler hervorzurufen.

---

## II.

### Ueber die Ausscheidung des Urobilins in Krankheiten.

(Aus der medicinischen Klinik des Herrn Prof. Quincke in Kiel.)

Von Georg Hoppe-Seyler.

---

Unter den Farbstoffen, welche aus dem menschlichen Körper ausgeschieden werden, nimmt das Urobilin oder Hydrobilirubin eine hervorragende Stelle ein, da es in Bezug auf seine Zusammensetzung und seine Herkunft ziemlich gut bekannt ist. Es ist ein Derivat des Gallenfarbstoffes und damit des Blutfarbstoffes, in ihm verlässt der Gallenfarbstoff unter normalen Verhältnissen den Organismus, sowohl in den Fäces als im Urin.

Zuerst von Jaffé<sup>1)</sup> aus dem Harn, von Vauclair und Masius<sup>2)</sup> aus den Fäces dargestellt, wurde das Urobilin von Maly<sup>3)</sup> als Derivat des Gallenfarbstoffes, als Reductionsproduct des Bilirubins bei Behandlung dieses mit Natriumamalgam erhalten und von ihm daher Hydrobilirubin genannt. Ein dem Urobilin in vielen Eigenschaften sehr nahe stehender Körper wurde dann von Hoppe-Seyler aus dem Blutfarbstoff durch Reduction mit Zinn und Salzsäure erhalten.

Schon Jaffé suchte die Beziehungen der Urobilinausscheidung zu Krankheiten des Organismus festzustellen; denn er sah, dass die dunkelrothe Farbe mancher pathologischer Urine von

<sup>1)</sup> Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1868. S. 241 ff. Arch. f. path. Anat. Bd. 47. S. 1.

<sup>2)</sup> Centralbl. f. d. med. Wiss. 1871. S. 369.

<sup>3)</sup> Ebenda. 1871. S. 849.

quantitativen Verschiedenheiten des Pigmentgehaltes normaler Milzen aufmerksam zu machen, weil diese Verschiedenheiten bisher wenig Beachtung gefunden haben und doch geeignet sind, bei pathologischen Untersuchungen irre zu leiten und Beobachtungsfehler hervorzurufen.

---

## II.

### Ueber die Ausscheidung des Urobilins in Krankheiten.

(Aus der medicinischen Klinik des Herrn Prof. Quincke in Kiel.)

Von Georg Hoppe-Seyler.

---

Unter den Farbstoffen, welche aus dem menschlichen Körper ausgeschieden werden, nimmt das Urobilin oder Hydrobilirubin eine hervorragende Stelle ein, da es in Bezug auf seine Zusammensetzung und seine Herkunft ziemlich gut bekannt ist. Es ist ein Derivat des Gallenfarbstoffes und damit des Blutfarbstoffes, in ihm verlässt der Gallenfarbstoff unter normalen Verhältnissen den Organismus, sowohl in den Fäces als im Urin.

Zuerst von Jaffé<sup>1)</sup> aus dem Harn, von Vauclair und Masius<sup>2)</sup> aus den Fäces dargestellt, wurde das Urobilin von Maly<sup>3)</sup> als Derivat des Gallenfarbstoffs, als Reductionsproduct des Bilirubins bei Behandlung dieses mit Natriumamalgam erhalten und von ihm daher Hydrobilirubin genannt. Ein dem Urobilin in vielen Eigenschaften sehr nahe stehender Körper wurde dann von Hoppe-Seyler aus dem Blutfarbstoff durch Reduction mit Zinn und Salzsäure erhalten.

Schon Jaffé suchte die Beziehungen der Urobilinausscheidung zu Krankheiten des Organismus festzustellen; denn er sah, dass die dunkelrothe Farbe mancher pathologischer Urine von

<sup>1)</sup> Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1868. S. 241 ff. Arch. f. path. Anat. Bd. 47. S. 1.

<sup>2)</sup> Centralbl. f. d. med. Wiss. 1871. S. 369.

<sup>3)</sup> Ebenda. 1871. S. 849.

einem starken Gehalt an Urobilin herrührte. Freilich stand dem hindernd im Wege, dass die Darstellungsmethode des Urobilins mit grossen Verlusten verknüpft und sehr umständlich war. Auch die von Vierordt<sup>1)</sup> angegebene Methode der quantitativen Spectralanalyse, bei der aus der Stärke des Absorptionsstreifens zwischen Linie b und F der Gehalt an Urobilin berechnet werden sollte, führte wegen der durch andere Urinfarbstoffe bedingten Spectralabsorption nicht zu einer genauen Bestimmung.

Die einfache Methode von Méhu<sup>2)</sup>: Fällen des mit Schwefelsäure angesäuerten Urins mit Ammoniumsulfat, Abfiltriren des in rothen Flocken ausgeschiedenen Urobilins, Extraction mit Alkohol gab, da auch andere Farbstoffe mit ausgezogen wurden, keine zur Bestimmung des Urobilingehalts geeigneten Resultate.

Daher wurde meist nur aus der Stärke der Färbung des Urins, der Stärke des Absorptionsstreifens u. s. w. der Gehalt geschätzt.

So fand schon Jaffé Vermehrung desselben bei Fieber, Disqué<sup>3)</sup> bei Herzfehlern, ausgebreiteten Lungenverdichtungen, mit Fieber und Schweiss einhergehenden Affectionen, wie Tuberculose, Gelenkrheumatismus u. s. w.

Auch bei Icterus fand sich oft sehr starke Urobilinreaction, besonders wenn sich in dem dunkelrothen Urin kein Bilirubin mehr fand, sondern Salpetersäure nur einen rothen Ring gab, eine Reaction, die für Urobilin charakteristisch gehalten und von Gubler als Hämaphëinreaction bezeichnet wurde.

Auf diese Reaction, die aber auch andere Farbstoffe des Urins liefern können, stützen sich besonders die Untersuchungen von Dreyfuss-Brissac<sup>4)</sup>. Derselbe bezog die Vermehrung des Urobilins auf mangelhafte Ausscheidung von Gallenfarbstoff, Insufficienz der Leber in Folge von Erkrankungen derselben oder zu starkem Zerfall des Blutfarbstoffs; ersteres bei Lebercirrhose, Tumoren, Stauung, Alkoholismus (absolute Insufficienz), letzteres bei Fieber, biliösen Tropenaffectionen, Vergiftungen (relative Insufficienz). Den bei derartigen Krankheiten vorkommenden Haut-

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biologie. Bd. 9. S. 160.

<sup>2)</sup> Journ. de pharm. et de chim. 1878.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 2, S. 259.

<sup>4)</sup> Diss. Paris 1878.

icterus ohne Vorhandensein von Bilirubin im Urin führte er auf Ablagerung von Urobilin zurück, und dieser „Urobilinicterus“ wurde auch von Gerhardt<sup>1)</sup> angenommen, der glaubte, dass an fast jeden Icterus sich ein Urobilinicterus anschliesse.

Poncet<sup>2)</sup> führte auch den bei Blutungen in die Organe auftretenden Icterus auf Urobilin zurück. Doch stützen sich seine und Dreyfuss-Brissac's Angaben auf die leicht zu Irrthüern verleitende Rothfärbung des Urins mit Salpetersäure oder nur auf die Intensität der Farbe des Urins. Die Untersuchungen von Poncet sind auch an Thieren angestellt, bei denen nach Quincke's<sup>3)</sup> Experimenten selbst bei Einspritzung von Blut in den Körper kein Urobilin im Urin nachweisbar ist.

Kunkel<sup>4)</sup> glaubt, dass bei Blutextravasaten entweder Bilirubin oder Urobilin gebildet, ersteres in den Geweben abgelagert oder in letzteres umgewandelt und so ausgeschieden werde.

Quincke<sup>5)</sup> konnte aber in der Haut über grossen Blutextravasaten, in denen sich Bilirubin gebildet hatte, Urobilin nicht nachweisen, ebenso wenig in Fällen von Hauticterus mit reichlichem Urobilingehalt des Urins den Urobilinstreif im Spectrum bei Untersuchung der Haut im auffallenden Licht entdecken. Ferner war bei Icterus der Haut, Fehlen des Gallenfarbstoffs, aber reichlichem Vorhandensein von Urobilin im Urin zwar Bilirubin im Serum enthalten, aber kein Urobilin. Bei stärkerem Icterus der Haut verschwand das Urobilin meist ganz aus dem Urin, wenn auch die Fäces nichts mehr enthielten, um wieder aufzutreten, wenn die letzteren wieder Urobilin enthielten. Im Serum war auch dann nur Bilirubin nachweisbar.

Engel und Kiener<sup>6)</sup> fanden ebenfalls in der Haut nie Urobilin, während sie ebenso wie Jaksch es häufig in Ex- und Secreten gefunden haben wollen. Leube<sup>7)</sup> konnte bei „Urobilinicterus“ nur Bilirubin, nie Urobilin im Schweiß nachweisen,

1) Correspondenzblätter d. allg. ärztl. Vereins in Thüringen. 1878. No. 11.

2) De l'ictère hémistique traumatique. Paris 1874.

3) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 33, S. 32.

4) Dieses Archiv Bd. 79.

5) Dieses Archiv Bd. 95.

6) C. rend. soc. biol. 1887. No. 14.

7) Verh. d. Würzburger phys.-med. Gesellsch. 1888.

so dass die Färbung der Haut also wohl auf Bilirubin bezogen werden muss, auch wenn dasselbe im Urin nicht mehr vorkommt. Während nun Leube die Reduction des Bilirubins in der Niere stattfinden lässt, nehmen Kunkel, Bunge<sup>1)</sup> u. A. Umwandlung des Bilirubins bei Resorption aus den Geweben an.

Quincke<sup>2)</sup> glaubt, dass das in Folge von Gallenstauung in das Serum übertretende Bilirubin zum Theil in Urobilin umgewandelt, dieses aber entsprechend seiner geringen Neigung, am Gewebe zu haften, rasch im Urin ausgeschieden wird, daher in den serösen Flüssigkeiten nicht nachweisbar ist.

In neuerer Zeit hat dann D. Gerhardt<sup>3)</sup> die Frage der Urobilinausscheidung und des Urobilinicterus behandelt, indem er im Urin etwaiges Bilirubin mit Baryt ausfällte, nach Entfernung des überschüssigen Baryts das Urobilin mit schwefelsaurem Ammoniak ausfällte und in Alkohol löste, dann Bestimmungen des Gehalts an Urobilin mit der Vierordt'schen quantitativen Spectralanalyse machte, indem er aus dem Extinctioncoefficienten in der Gegend des charakteristischen Absorptionsstreifens auf die Menge des Urobilins schloss. Er fand so Vermehrung bei Pneumonie, mit und ohne Icterus, bei letzterer Form mehr, Sepsis, Pyämie, Erysipel, Scharlach, Phthise, fieberhafter pernicioöser Anämie, Herzfehlern, cerebralen Blutungen, Lebercirrhose und Lebertumoren. Wenn dabei viel Gallenfarbstoff im Urin war, so war wenig Urobilin darin vorhanden. Auch bei völligem Fehlen des Urobilins in den Fäces liessen sich noch Spuren im Urin finden.

Ferner konnte er in serösen Flüssigkeiten, im Blut Urobilin nachweisen, wenn viel im Urin war, so im Aderlassblut eines Pneumonikers mit Icterus. Zwischen dem Urobilingehalt der Fäces und dem des Urins konnte er kein bestimmtes Verhältniss finden.

Ob das Urobilin nur aus dem Darm stammt, oder auch aus den Geweben direct aufgenommen wird, lässt sich auch nach seinen Untersuchungen nicht ganz sicher entscheiden.

<sup>1)</sup> Lehrbuch der physiologischen Chemie.

<sup>2)</sup> a. a. O.

<sup>3)</sup> Ueber Hydrobilirubin und seine Beziehungen zum Icterus. Diss. Berlin 1889.

Da bei den bisherigen Methoden es sich nur um Schätzung des Urobilingehalts handelte, lag es nahe zu versuchen, ob es nicht doch gelänge, das Urobilin möglichst vollständig aus dem Urin zu isoliren und den Gehalt des Urins so zu bestimmen. Die Schwierigkeiten liegen in der leichten Zersetzlichkeit des Urobilins, der Trennung von anderen Stoffen bei der Extraction durch die gewöhnlichen Lösungsmittel. Direct spectroscopisch lässt es sich nicht quantitativ bestimmen wegen der Beimischung anderer Farbstoffe, bei der Isolirung nach den gebräuchlichen Methoden wird leicht ein Theil in einen braunen Körper umgewandelt, der nicht mehr den charakteristischen Absorptionsstreifen zeigt, wie dies Salkowski nachgewiesen hat. Deshalb ist auch die einfache calorimetrische Untersuchung erschwert.

Am besten schien mir nach mehreren Versuchen die folgende Methode geeignet zu sein, um gut vergleichbare Resultate zu erhalten:

100 ccm Urin werden mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, mit schwefelsaurem Ammoniak gesättigt. Nach öfterem Umrühren und mehrstündigem Stehenlassen scheiden sich rothe Flocken aus, während die Flüssigkeit hellgelb wird und keinen Urobilinstreifen mehr zeigt. Man darf nicht zu früh filtriren, weil ein Theil des Urobilins sich erst langsam aus dem Chromogen durch Oxydation mit Hülfe des Luftsauerstoffs bildet. Die Flocken werden auf ein Filter gebracht, mit concentrirter Lösung von schwefelsaurem Ammoniak gewaschen, das Filter zwischen Filtrirpapier ausgepresst, mit gleichen Theilen Alkohol und Chloroform in einem Kolben extrahirt. Es entsteht eine gelbliche oder gelblichrothe Lösung, die in einen Scheidetrichter filtrirt wird. Die Rückstände werden noch einmal mit Chloroform und Alkohol ausgezogen. Sie sind gewöhnlich noch mehr oder weniger bräunlich gefärbt, geben aber auch an andere Lösungsmittel, z. B. Amylalkohol, kein Urobilin mehr ab.

Die Chloroform- und Alkoholextrakte werden im Scheidetrichter mit Wasser versetzt, bis das Chloroform sich gut abscheidet und stehen gelassen, bis dieses ganz klar ist. Die Chloroformlösung wird im gewogenen Becherglas auf dem Wasserbad langsam verdunstet, der Rückstand bei 100° getrocknet, mit etwas Aether extrahirt, filtrirt, der Filtrerrückstand mit Alkohol wieder gelöst und wieder in's Becherglas gebracht, eingedampft, getrocknet und gewogen.

Es bleibt so eine mehr oder weniger gelbliche bis rothbraune Masse übrig, welche sich in Chloroform wieder gut zu lösen pflegt, aber zum Theil nicht aus unverändertem Urobilin besteht, wenn der Prozess etwas lange gedauert hat, sondern aus dem braunen Umwandlungsproduct, das Salkowski u. A.

beschrieben haben, das in seiner Zusammensetzung aber vom Urobilin sich nicht wesentlich unterscheidet. Daher kann man die so erhaltenen Gewichte auch für Urobilin annehmen. Wird die Methode möglichst rasch und bei sehr vorsichtigem Abdampfen, Vermeidung von höherer Temperatur als 100° ausgeführt, so bekommt man einen Farbstoff von allen Eigenschaften des Urobilins.

Nach dieser Methode habe ich zunächst mehrere Reihen von Analysen von demselben Urin gemacht und Werthe erhalten, die nur wenig differirten.

Immerhin möchte ich die erhaltenen Werthe noch nicht als genau richtige hinstellen, doch stimmen dieselben mit der Schätzung des Gehalts durch's Spectroskop gut überein.

Es werden die nun folgenden in einer Tabelle zusammengestellten Analysen bei Kranken, welche an Affectionen litten, die einen Einfluss auf die Ausscheidung der Gallenfarbstoffe erwarten liessen, wohl einiges in dieser Beziehung ersehen lassen. Um über die Ausscheidungsgrösse des Urobilins bei normalen Verhältnissen mir eine Vorstellung machen zu können, habe ich zum Theil bei mir selbst, zum Theil bei chirurgischen Kranken, bei denen keine Störungen des Allgemeinbefindens, keine grösseren Blutergüsse, keine Magen- oder Darmerkrankungen vorlagen, Bestimmungen gemacht. Die so gefundenen Werthe variirten etwas, wie das zu erwarten war, da die Menge der producirten Galle, die Bildung von Urobilin und seine Ausscheidung im Urin mit der Nahrungsaufnahme wohl wesentlich zusammenhängt. Die Werthe schwankten zwischen 0,08 und 0,14. Das Mittel stellt sich auf 0,123. Jedenfalls ist dieser Werth nicht zu niedrig. Bei Leuten, welche wenig Nahrung zu sich nehmen, würde die Ausscheidung wohl geringer sein, da bei den Untersuchungsobjecten die Nahrungsaufnahme eine ziemlich reichliche war.

Nun komme ich zur Besprechung der pathologischen Fälle.

Zunächst habe ich bei Icterus catarrhalis Bestimmungen des Urobilins im Urin auf die beschriebene Weise vorgenommen, nachdem der Gallenfarbstoff durch Ausfällen mit Kalkmilch, Einleiten von Kohlensäure ausgefällt, der Niederschlag gründlich ausgewaschen war. Dabei kam in Betracht, ob der Stuhl noch Gallenfarbstoff enthielt oder nicht.

In einigen Fällen, wo der Stuhl ganz entfärbt war, nur wenig oder kein Urobilin enthielt, wohl vollständiger Verschluss

Name.	Datum.	Krankheit.	Urin		Urobilin		Bemerkungen.
			Menge.	spec. Gew.	pCt.	in toto 24 Stdn.	
Normal I.	—	—	2010	—	0,005	0,100	
— II.	—	—	1830	1015	0,006	0,109	
— III.	—	—	1060	—	0,0136	0,144	
IV K.	—	Ulcus cruris	1680	1020	0,0048	0,080	Mittel 0,123.
V B.	—	Ulcus cruris	2300	1015	0,0036	0,083	
VI L.	—	Verbrennung	1400	1027	0,025	0,15	
VII L.	—	Fractur	1365	1025	0,006	0,088	
VIII S.	—	Fractur	1230	1026	0,010	0,13	
I. W.	8. Dec.	Icterus catarrh.	1300	1022	0,0067	0,087	Gallenfarbstoff im Urin, Stuhl entfärbt.
			1500	1010	0,0268	0,402	Kein Gallenfarbstoff mehr im Urin, Stuhl gefärbt.
2. Dese.	10. Jan.	Icterus catarrh.	316	1026	0,014	0,048	Gallenfarbstoff im Urin. Im Stuhl wenig Urobilin.
	11. -		1045	1022	0,010	0,104	Kein Gallenfarbstoff im Urin.
	22. -		1046	1010	0,009	0,094	12 Tage nach Verschwinden des Gallenfarbstoffs aus dem Urin.
3. Gröning.	1. April.	Icterus catarrh.	900	—	0,024	0,216	Beginn des Icterus. Stuhl noch gelblich.
	5. -		2010	—	0,0185	0,371	Wenig Gallenfarbstoff im Urin.
	13. -		1840	1012	0,0035	0,064	Kein Gallenfarbstoff im Urin.
4. Hoppe.	16. Nov.	Icterus catarrh.	2600	—	0,0083	0,1998	Icterus seit 3 Tagen. Wenig Urobilin im Stuhl. Gallenfarbstoff im Urin.
	24. -		1740	1015	0,0070	0,1218	Wenig Gallenfarbstoff im Urin, Urobilin im Stuhl.
	30. -		2350	1015	0,0084	0,197	Kein Gallenfarbstoff im Urin, viel Urobilin im Stuhl.
5. Krug.	19. Nov.	Icterus catarrh.	3225	1010	0,0063	0,2035	3 Tage nach Auftreten des Icterus, Gallenfarbstoff im Urin. Im Stuhl noch Urobilin.
	24. -		800	1010	0,0114	0,0912	Wenig Gallenfarbstoff im Urin, im Stuhl etwas Urobilin.
	5. Dec.		1150	1018	0,0256	0,2944	Kein Gallenfarbstoff im Urin seit 3 Tagen.
6. Werner.	14. Oct.	Icterus catarrh.	1930	1013	0,0154	0,297	Icterus seit 3 Tagen, Gallenfarbstoff im Urin. Stuhl nicht ganz entfärbt, war am 12. Oct. noch gelblich.
	24. -		1540	1024	0,0092	0,1417	Gallenfarbstoff im Urin. Stuhl entfärbt.

7. Reichstein.	2. Oct.	1370	1015	0,0135	0,185	Gallenfarbstoff im Urin. Stuhl entfärbt.
8. Puzika.	10. Juli.	1870	1012	0,0059	0,100	Viel Gallenfarbstoff im Urin.
	20. -	1630	1015	0,013	0,212	Kein Gallenfarbstoff im Urin.
9. Kröger.	18. Juli.	3500	1007,5	0,005	0,175	Viel Gallenfarbstoff im Urin. Im Stuhl ziemlich viel Urobilin.
	24. -	2790	1010	0,003	0,097	Kein Gallenfarbstoff im Urin.
10. Vogt.	3. Oct.	1080	—	0,0259	0,279	Stuhl thonfarben, Icterus seit 6 Tagen.
11. Lehmkühl.	21. Dec.	1100	—	0,022	0,246	Kein Gallenfarbstoff im Urin. Icterus seit 19 Tagen.
12. Bahr.	25. Nov.	670	—	0,044	0,297	Wenig Gallenfarbstoff im Urin. Im Sputum Gallenfarbstoff. Stuhl braun.
	27. -	740	—	0,015	0,113	
	6. Dec.	—	—	0,0188	0,1128	Kein Gallenfarbstoff im Urin seit 6 Tagen. Stuhl braun.
13. Münster.	30. Juni.	500	1020	0,0316	0,158	Gallenfarbstoff im Urin, viel Gallenfarbstoff in den Fäces.
13a. Henning-sen.	11. Juli.	520	—	0,008	0,041	Kein Gallenfarbstoff im Urin, wenig in den Fäces.
	—	480	1020	—	0,3	Leichter Icterus der Conjunctiven, kein Bilirubin im Urin. Reichliche, stark braungefärbte Fäces.
14. Truh.	14. Sept.	850	1020	0,0363	0,308	Kein Gallenfarbstoff im Urin.
14a. Bentin.	—	510	1024	0,0489	0,249	Kein Gallenfarbstoff im Urin. Icterus der Haut.
15. Mickelsen.	24. Febr.	520	1028	0,0233	0,1211	Kein Gallenfarbstoff im Urin. Stuhl entfärbt, enthält aber Urobilin.
16. Steffen.	—	—	—	0,028	0,3124	Gelbfärbung der Haut. — In dem Serum einer Vesicator-Blase Gallenfarbstoff enthalten.
17. Graab.	10. Juli.	920	1016	0,014	0,128	Kein Gallenfarbstoff im Urin.
18. Hamann.	23. Oct.	840	—	0,0135	0,1134	
19. Isken.	12. Nov.	650	1025	0,027	0,165	

Name.	Datum.	Krankheit.	Urin		Urobilin		Bemerkungen.
			Menge.	spec. Gew.	pCt.	in toto in 24 Stdn.	
20. Anderson.	—	Stricture pylori.	500	—	0,007	0,037	Inanition. Starke Magendilatation. Gärung im Magen.
20a. Eggers.	—	Dilatatio ventriculi.	600	1020	0,0044	0,0264	Dilatation des Magens. Mangelhafte Secretion, keine Gärung.
21. Wagner.	7. Aug.	Anus praeternaturalis.	1350	1026	0,006	0,086	In Folge gangränöser Hernie Dünndarmfistel, Axendrehung des Dünndarms oberhalb derselben, starke Ausdehnung desselben. † 8. August.
22. Hahn.	—	Carcin. periton.	200	1032	0,0183	0,0366	Section: Colon ganz leer, im Dünndarminhalt nur Spuren von Urobilin, viel Bilirubin.
23. Schulz.	16. Juni.	Peritonitis tuberculosa.	710	1013	0,003	0,0213	Fäces weiss, kein präformirtes Urobilin, aber reichliche Bildung bei Zusatz von Säure aus Chromogen. Peritonäalblätter durch starke tuberculose Massen ganz verwachsen.
24. Rööke.	28. - 23. Febr.	Dickdarmkatarrh, Carcinom?	420 330	1016 —	0,011 0,0105	0,046 0,1522	Obstipation. Harter, nur wenig gefärbter Stuhl.
25. Michelsen.	26. Febr.	Dickdarmkat.	1450	—	0,0105	0,1522	Obstipation.
26. Büter.	6. Juli.	Carcinoma recti.	310	1029	0,088	0,272	
27. Christensen.	25. Oct.	Carcinoma peritoneae, Stenose flex. sigmoid.	650	1020	0,0779	0,506	
28. Boyens.	23. Juni.	Perityphlitis, diffuse peritonitische Reizung.	800	1024	0,020	0,160	Hartnäckige Obstipation, galliges Erbrechen.
29. Münster.	18. Nov.	Peritonitis putrida, Commu-	920	—	0,055	0,500	Durchbruch eines Pyloruscarcinoms in's Peritonäum, Bildung einer Jauchehöhle mit Commu-

31. Jensen.	7. Sept.	Chlorose.	1460	1022	0,0035	0,0511
32. Hamann.	8. Febr.	Chlorose.	1005	1021	0,003	0,0301
33. Rudat.	—	Chlorose.	—	—	0,0069	—
34. Muttersbach.	—	Chlorose.	1220	—	0,0102	0,124
35. Börnsen.	26. Juni.	Polyarthrit rheum., Anämie,	960	1023	0,0094	0,0896
36. Schmack.	4. Aug.	Anämie.	1460	1006	0,006	0,0876
37. Engel.	2. April. 6.	Anämie.	525 430	— 1023	0,062 0,0224	0,0105 0,0963
38. Janssen.	18. Nov. 1888.	Anämie.	587	1030	0,0318	0,186
39. Hoss- mann.	27. Juni 1889.	Anaemia sple- nica.	1330	1021	0,0149	0,198
40. Remstadt.	6. Aug. 1887.	Perniciöse An- ämie.	2150	—	0,005	0,107
41. Nehmer.	15. Aug. 1889.	Pseudoleukämie.	1620	1020	0,0064	0,1109
42. Ahrens.	20. Febr. 1889.	Leukämie.	740	1028	0,015	0,111
43. Paulsen.	23. Jan. 1889.	Miliartubercu- lose.	1050	—	0,008	0,086
44. Petersen.	17. Febr. 1887.	Phthisis florida.	930	—	0,002	0,0186
45. Möller.	23. Aug. 1889.	Empyem.	1150	—	0,0036	0,044
46. Treede.	28. Nov. 1886.	Ulcus ventriculi.	500	—	0,020	0,101

Ziemlich lange dauernde Polyarthrit, daher An-  
ämie.

Anämie, Oedeme in Folge häufiger Graviditäten.

Gelbliche Hautfarbe, kein Gallenfarbstoff im Urin.  
Fäces weisslich.

Nach der Blutung 2462000 Blutkörperchen im  
Cubikmillimeter. Ziemlich starke Anämie.

Name.	Datum.	Krankheit.	Urin		Urobilin		Bemerkungen.
			Menge.	spec. Gew.	pCt.	in toto in 24 Stdn.	
47. Kruse.	—	Ulcus ventriculi.	1310	—	0,0194	0,254	Sehr starke Blutung und Anämie.
48. Kowallek.	1887.	Pleuritis haemorrhagica nach Trauma.	1200	—	0,0148	0,177	
49. Timke.	—	Nephritis chron. haemorrhagica.	1800	—	0,0162	0,2916	Icterus der Haut, kein Gallenfarbstoff im Urin.
50. Franzen.	—	Mitralinsuffizienz, hämorrh. Infarkte.	1000	1018	0,027	0,273	
			1350	1015	0,022	0,22	
			1350	1015	0,0160	0,216	
51. Lau.	—	Dilatatio cordis, hämorrhagische Infarkte.	440	1025	0,0167	0,225	
52. Christoph.	5. April 1889.	Vitium cordis.	1120	1020	0,036	0,158	Icterus der Haut, kein Gallenfarbstoff im Urin.
53. Bart-schnik.	3. April 1889.	Erythema nodosum.	1320	1025	0,013	0,151	Icterus der Haut, kein Gallenfarbstoff im Urin.
			1180	1024	0,0429	0,576	
54. Bensten.	11. Juli 1889.	Pneumonia crouposa.	550	1027	0,029	0,542	Stark blutige Sputa.
			550	1027	0,0179	0,098	
55. Kaadt-mann.	26. Juni 1890. 28. Juni 1. Juli 6. -	Blasenmole, Blutung im Uterus.	471	1015	0,0538	0,253	Gallenfarbstoff im Urin, geringe Gelbfärbung der Haut. Stuhl braun gefärbt. Gleich nach Entleerung des Blutergusses. 6 Tage nach Entleerung des Blutergusses kein Gallenfarbstoff mehr im Urin.
			1250	1014	0,031	0,193	
			1000	1012	0,0026	0,26	
			810	1009	0,0155	0,125	

des Ductus choledochus bestand, war eine geringe Menge von Urobilin im Urin vorhanden, so in Fall 1 : 0,087; 2 : 0,048; 5 : 0,09. War die Diurese eine stärkere, so trat dies weniger hervor, es waren dann normale oder etwas erhöhte Werthe zu erhalten, so in Fall 4 : 0,199; 5 : 0,20; 6 : 0,29 und 0,14; 7 : 0,18; 8 : 0,10.

Wenn der Stuhl noch Urobilin enthielt trotz des starken Icterus, sei es dass kein vollständiger Verschluss des Gallengangs bestand, oder dass noch gallenhaltige Fäces im Darm vorhanden waren, so war die Ausscheidung eher vermehrt, so im Fall 3 : 0,0216; 9 : 0,175. Wenn wieder Galle in den Darm ergossen wurde und der Gallenfarbstoff aus dem Urin verschwand, so war immer zunächst eine deutliche Zunahme des Urobilins zu finden, so in Fall 1 : 0,402; 2 : 0,10; 3 : 0,37; 4 : 0,19; 5 : 0,29; 8 : 0,212. Nach einiger Zeit folgte dann wieder eine Abnahme: in Fall 2 auf 0,09, Fall 3 auf 0,06.

Die Zunahme nach Aufhören des Verschlusses ist wohl zu erklären aus der grossen Menge von Galle, die nun plötzlich in den Darm ergossen, in ihm in Urobilin verwandelt und so resorbirt wird, während später manchmal, wohl in Folge der durch den Verschluss erzeugten Schädigung des Lebergewebes, eine Herabsetzung der Gallenproduction stattfindet und so wenig auch in den Urin übergehen kann. Dass auch bei vollständigem Verschluss des Ductus choledochus neben Bilirubin ziemlich reichlich Urobilin auftreten kann, braucht nicht nur auf Bildung desselben in den Geweben zu beruhen, man kann auch in ganz entfärbten Stühlen bei Stehenlassen mit Schwefelsäure und Alkohol Rothfärbung desselben und Uebergang von Urobilin in die Lösung beobachten, was darauf hinzudeuten scheint, dass immer ein Theil des Gallenfarbstoffs durch die Darmwand aus dem Blute dann ausgeschieden und den Fäces mitgetheilt, in ihnen in Urobilin bzw. sein Chromogen umgewandelt und so wieder zur Resorption gelangen kann.

Auffallend ist die geringe Urobilinausscheidung bei manchen Fällen von gänzlicher Gallenstauung und starker Ablagerung von Bilirubin in den Geweben, vielleicht ist sie nach Quincke<sup>1)</sup> zu erklären aus einer Hemmung der Umsetzung durch zu reichliche Ablagerung von Bilirubin in den Geweben.

<sup>1)</sup> a. a. O.

Auch bei Typhusfällen, welche mit Icterus einhergingen und thonfarbenen Stühlen, war eine Vermehrung zu constatiren. Fall 10: 0,274; in einem anderen (Fall 11) war kein Gallenfarbstoff im Urin mehr vorhanden, also auch kein vollständiger Verschluss des D. choledochus, während Hauticterus noch bestand, die Urobilinausscheidung gleichfalls erhöht (auf 0,246) war.

Ich käme dann zu solchen Fällen von Icterus, wo wohl kein katarrhalischer Verschluss des Ductus choledochus vorlag.

So war bei einer Kranken mit Pneumonie und Icterus die Urobilinausscheidung hoch, 0,297, während Bilirubin in den Sputis und im Urin vorhanden war. - Der Stuhl war dabei von normaler brauner Farbe; als der Gallenfarbstoff aus dem Urin verschwand, sank die Urobilinausscheidung auf normale Werthe, 0,113, 0,112. Ich glaube, dass dieses Verhalten sich am besten erklärt bei der Annahme einer durch die Pneumonie hervorgerufenen Polycholie, welche zu einer relativen Insufficienz der Gallenwege, zu einer Stauung und Aufnahme von Gallenfarbstoff in's Blut führte. Dem entspräche auch die Urobilinausscheidung in einem Fall von Morbus Basedowii, bei dem sich bei Zurückgehen der übrigen Krankheitsercheinungen Polycholie einstellte, sich äussernd in massenhaften dünnen, fast nur aus grünlicher Galle bestehenden Stühlen. Dabei war Hauticterus und Gallenfarbstoff im Urin vorhanden, die Urobilinausscheidung auf 0,158 vermehrt; als die Gallenausscheidung abgenommen, der Gallenfarbstoff aus dem Urin verschwunden war, trat eine Abnahme der Urobilinausscheidung auf 0,041 pro die ein.

Ebenso war in einem anderen Fall von Morbus Basedowii (13 a) eine starke Vermehrung des Urobilins zu constatiren. Der spärliche Urin war sehr dunkelroth gefärbt und enthielt 0,3 pro die Urobilin. Die Fäces war stark braun gefärbt und reichlich.

Hieran möchte ich einige Fälle anschliessen, in denen Icterus der Haut bestand, ohne dass Bilirubin im Urin ausgeschieden wurde, Fälle, in denen man von Urobilinicterus zu sprechen pflegt und wo Erkrankungen des Lebergewebes als Ursache desselben vorlagen.

Besonders häufig findet man bei Lebercirrhose ein derartiges Verhalten von Haut und Urin: Icterus ohne Bilirubinausscheidung im Urin, aber starker Urobilinurie. In drei Fällen (No. 14,

14a und 15) dieser Art konnte ich Vermehrung des Urobilins im Urin nachweisen: 0,3, 0,24 und 0,12 pro die. Auch bei syphilitischer Cirrhose war in zwei Fällen (No. 16 und 17) eine leichte Vermehrung vorhanden: 0,11 und 0,12.

Bei einem Lebertumor (Fall 18) mit Hauticterus ohne Bilirubinurie und bei einem vereiterten Echinococcus hepatis und Peritonitis purulenta (Fall 19) war deutliche Vermehrung des Urobilins zu finden, 0,31 und 0,16 pro die.

Da nun das Urobilin des Urins unter normalen Verhältnissen aus dem Darm zu stammen scheint, so ist zu erwarten, dass auch Aenderung der Resorption desselben aus dem Darminhalt einen deutlichen Einfluss auf den Gehalt des Urins ausüben wird. Daher habe ich auch Erkrankungen des Magendarmkanals in das Bereich meiner Untersuchung gezogen.

Zunächst findet sich da bei einem Fall von Inanition in Folge von Stenose des Pylorus Retention der Speisen im dilatirten Magen, Gähmung derselben, nur geringer Entleerung in den Darm, massenhaftem Erbrechen (Fall No. 20) nur sehr wenig: 0,03 Urobilin im Urin. Anscheinend rührt dies von der nur sehr geringen Gallenausscheidung in Folge der Inanition her.

Auch bei Magendilatation mit Herabsetzung der Secretion und mangelhafter Verdauung ohne Gähmung (Fall 20a) war die Ausscheidung des Urobilins eine sehr geringe, wohl aus denselben Gründen wie im vorigen Fall; es betrug die Menge nur 0,026 pro die.

Bei einem Anus praeternaturalis (Fall 21) des Dünndarms, wo die am Tage nach der Untersuchung zur Ausführung kommende Section ein ganz leeres Colon, dagegen starke Füllung des durch eine Axendrehung verlegten, oberhalb gelegenen Dünndarms mit einem nur Spuren von Urobilin enthaltenden Chymus ergab, war die Urobilinmenge des Urins eine geringe: 0,086.

Wenig Urobilin war auch vorhanden bei Carcinose und Tuberculose des Peritonäums (Fall 22 und 23). Im letzteren Falle waren die Fäces weiss, enthielten nur sehr wenig Urobilin. Die täglichen Werthe waren dabei 0,02 und 0,04 bei letzteren, 0,03 bei ersterem. Neben der Störung der Resorption mag hier auch besonders Mangel an Gallenbildung die Ursache der geringen Ausscheidung im Urin sein.

Vermehrung des Urobilins fand sich dagegen in all' den Fällen, wo es zu Retention der Fäces bei ungestörter Resorptionsfähigkeit des Darms kam. So bei Dickdarmkatarrh (Fall 24 und 25) mit 0,14 und 0,15 Urobilin pro die, bei Carcinom des Rectums (Fall 26 und 27) mit 0,27 und 0,5.

Auch bei einer Perityphlitis mit diffuser peritonitischer Reizung, galligem Erbrechen, sehr hartnäckiger Obstipation war deutliche Vermehrung, 0,16, zu finden (Fall 28).

Bei Kothperitonitis (Fall 29) entstanden aus dem Durchbruch eines Pyloruscarcinoms in das Peritonäum und von da in den Dickdarm, wobei dann Fäces in der Jauchehöhle stagnirten, war 0,4 und 0,5 Urobilin im Urin. Das Erbrochene enthielt in diesem Falle auch reichlich Urobilin. Dagegen war bei purulenter Peritonitis (Fall 30) trotz fünftägiger Verstopfung keine Vermehrung des Urobilins zu constatiren, wohl auf mangelhafter Resorption von Seiten der Darmwand beruhend. Auch hier war im Erbrochenen Urobilin nachzuweisen, die Fäces enthielten reichlich dasselbe.

Hiernach scheint es, dass bei der Retention des Dickdarminhalts grössere Mengen von Urobilin resorbirt werden, als normal, indem ein Theil desselben, der sonst in den Fäces den Körper verlassen würde, hier noch zur Aufnahme in die Organe und zur Ausscheidung im Urin gelangt, während bei Stagnation des Dünndarminhalts, wo die Umwandlung des Bilirubins sich noch nicht ausgiebig vollzogen hat, dies wohl nicht einzutreten scheint. Ausserdem spielt die Resorptionsfähigkeit der Darmwand dabei eine Hauptrolle, wie die geringe Ausscheidung bei der eitrigen, allgemeinen Peritonitis trotz reichlicher Stagnation von Dickdarminhalt zeigt; zugleich muss auch die Intensität der Gallenbildung natürlich immer berücksichtigt werden, die bei Kachexie und Inanition darniederliegt.

Es lag nun ferner nahe, bei dem Zusammenhang des Urobilins mit dem Blutfarbstoff, die Ausscheidung in Fällen zu untersuchen, wo Anomalien des Blutes vorlagen.

Bei einigen Fällen von Chlorose fand ich eine deutliche Verminderung (Fall 31—34) auf 0,03 und 0,05 g pro die. Auch bei einigen Fällen von Anämie bei Frauen in Folge von häufigen Graviditäten u. s. w. (Fall 36 und 37) war die Ausscheidung nur

gering, 0,08, 0,01, 0,09 g. Bei einer anämischen Frau (Fall 38) mit Cardialgie, Magen-Darmkatarrh, nur wenig gefärbtem Stuhl, war die Menge vermehrt, 0,18, wohl in Folge der Complication mit der Affection des Verdauungstractus. Auch in einem Fall (No. 39) von Anaemia splenica mit Vergrößerung der Leber und Milz, gelblicher Hautfarbe, Veränderungen des Blutes, entfärbtem Stuhl machte sich Vermehrung des Urobilins auf 0,19 geltend. Vielleicht war hier aber eine Stauung der Galle vorhanden, die sich in der leicht icterischen Färbung der Haut zeigte.

Bei perniciöser Anämie, Pseudoleukämie und Leukämie waren normale Werthe vorhanden (Fall 40, 41, 42). Es schienen also diese Krankheiten auf die Gallenbildung manchmal keinen störenden Einfluss auszuüben und so die Urobilinausscheidung nicht zu beeinflussen.

Herabgesetzt war die Ausscheidung aber bei erschöpfenden Krankheiten, wie Miliartuberculose, Phthisis florida, Empyem, denn es fanden sich da in Fall 43: 0,08, in Fall 44: 0,018 und in Fall 45: 0,04 g Urobilin in der täglichen Urinmenge.

Hier war wohl die Gallenbildung eine schwächere, als normal und daher die Menge des Urobilins auch eine geringere.

Schon früher ist angegeben worden, dass bei Blutungen in innere Organe eine Vermehrung des Urobilins stattfindet, so von Poncet, von Dick<sup>1)</sup> u. A., und man führte dies entweder auf eine Bildung von Urobilin aus dem zersetzten Blutfarbstoff zurück oder auf eine erhöhte Gallenproduction.

Bei Ulcus ventriculi mit starker Blutung in den Magen-Darmkanal und Anämie fand ich in einem Fall (No. 46) eine normale, bei einem anderen (No. 47) eine erhöhte Ausscheidung (0,25 g).

Eine leichte Vermehrung war zu constatiren bei Pleuritis in Folge von Trauma mit serösblutigem Exsudat, welches gleich bei der Entleerung Methämoglobin reichlich enthielt (Fall 48), auf 0,177 g, ebenso bei hämorrhagischer Nephritis (Fall 49), 0,29, hämorrhagischen Infarkten in den Lungen in Folge von Herzfehlern (Fall 50, 51, 52) auf 0,21—0,27, 0,158 und 0,151. Sehr stark war die Ausscheidung bei Erythema nodosum (Fall 53), wo sehr ausgedehnte subcutane Blutergüsse vorlagen: 0,54—0,57.

<sup>1)</sup> Arch. f. Gyn. Bd. 23. S. 126.

Dagegen war bei einer Kranken mit sehr stark blutigem Auswurf in Folge von Pneumonia crouposa (Fall 54) keine Vermehrung zu constatiren.

Die Abhängigkeit der Urobilinausscheidung von der Blutung liess sich in einem Fall von Blasenmole mit starker Blutung in das Innere des Uterus, den ich Herrn Professor Werth verdanke (Fall 55), sehr gut verfolgen. Hier war die Urobilinmenge wesentlich vermehrt, auf 0,19—0,25, so lange das Blut noch im Uterus vorhanden war; 6 Tage nach Entleerung des Uterus war die Urobilinmenge dagegen normal, 0,10. Der Stuhl war immer von normaler Farbe, die Conjunctiven schwach gelblich gefärbt, im Urin etwas Gallenfarbstoff im Anfang, seit der Entleerung des Blutes aber verschwand derselbe.

Bei den geschilderten Untersuchungen war also eine Vermehrung des Urobilingehalts des Urins zu constatiren:

1) bei Stauung der Galle in der Leber, wenn die Diurese reichlich war oder noch Galle in den Darm gelangte, wie bei Polycholie,

2) bei Stagnation des Dickdarminhalts, nicht bei der des Dünndarminhalts,

3) bei Blutungen in innere Organe.

Einigermaassen normale Werthe fanden sich in Fällen von perniciosöser Anämie, Leukämie und Pseudoleukämie.

Herabgesetzt war die Urobilinausscheidung

1) bei Darniederliegen der Leberthätigkeit in Folge von Kachexie, Inanition, manchen Anämien u. s. w.,

2) bei Stauung der Galle ohne jeden Abfluss in den Darm und geringer Diurese,

3) ferner einige Zeit nach Ablauf eines Icterus.

Zu erklären wäre die Steigerung bei Icterus in Folge von Stauung und bei reichlicher Diurese aus der Resorption des Gallenfarbstoffs aus den Geweben, bei Polycholie aus der reichlicheren Bildung von Urobilin im Darm, bei Stagnation des Dickdarminhalts aus der stärkeren Resorption des Urobilins, welches sonst in den Fäces den Körper in viel grösserer Menge verlässt, bei manchen Anämien und Blutungen in innere Organe durch die Steigerung der Gallenfarbstoffbildung aus dem zersetzten Blutfarbstoff, stärkere Bildung von Urobilin im Darm und

Resorption aus demselben, ausserdem wohl auch eine theilweise Bildung von Urobilin aus Blutfarbstoff in den Geweben.

Letztere Frage liesse sich wohl entscheiden bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Urobilinmenge der Fäces, worauf ich meine späteren Untersuchungen zu erstrecken gedenke. Die Färbung des Stuhlgangs giebt keinen Anhalt für die Menge des in ihm enthaltenen Urobilin bezw. dessen Chromogen; es kann in einem ganz entfärbten Stuhl reichlich Urobilin sich bilden beim Stehen an der Luft, besonders bei Säurezusatz und aus ihm so extrahirt werden, und man findet manchmal trotz Entfärbung des Stuhlgangs Vermehrung des Urobilins im Urin, wie dies in mehreren hier geschilderten Fällen der Fall war.

---

### III.

## Ueber die intrauterine Uebertragung pathogener Bakterien.

Von Dr. O. Lubarsch,

Privatdocenten und I. Assistenten am pathologischen Institut in Zürich.

Die Frage, ob pathogene Bakterien von dem Mutterthier auf den Fötus übergehen können, hat ausser dem grossen theoretischen, auch ein entschieden praktisches Interesse. Es ist daher geboten, zu einer Zeit, wo trotz mannichfaltiger und umfangreicher Arbeiten über diesen Gegenstand eine völlige Uebereinstimmung über die Bedingungen dieses Ueberganges nicht besteht, möglichst zahlreiche Erfahrungen über die Frage zu sammeln. Es ist dies der Grund, weshalb ich meine Untersuchungen und Erfahrungen, die ich bereits vor mehr als einem Jahre gemacht habe, auch jetzt noch mittheile. Da ich bei meinen zu anderen Zwecken angestellten Arbeiten mit Milzbrandbacillen allmählich ein grosses Material von Föten mit Milzbrand geimpfter Thiere in die Hände bekam, so hielt ich es nicht für erlaubt, das Material unbenutzt liegen zu lassen, wenn auch die vorliegende Frage mich weit genug von dem ursprünglichen Zwecke meiner Experimente abführte.

Resorption aus demselben, ausserdem wohl auch eine theilweise Bildung von Urobilin aus Blutfarbstoff in den Geweben.

Letztere Frage liesse sich wohl entscheiden bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Urobilinmenge der Fäces, worauf ich meine späteren Untersuchungen zu erstrecken gedenke. Die Färbung des Stuhlgangs giebt keinen Anhalt für die Menge des in ihm enthaltenen Urobilin bezw. dessen Chromogen; es kann in einem ganz entfärbten Stuhl reichlich Urobilin sich bilden beim Stehen an der Luft, besonders bei Säurezusatz und aus ihm so extrahirt werden, und man findet manchmal trotz Entfärbung des Stuhlgangs Vermehrung des Urobilins im Urin, wie dies in mehreren hier geschilderten Fällen der Fall war.

---

### III.

## Ueber die intrauterine Uebertragung pathogener Bakterien.

Von Dr. O. Lubarsch,

Privatdocenten und I. Assistenten am pathologischen Institut in Zürich.

Die Frage, ob pathogene Bakterien von dem Mutterthier auf den Fötus übergehen können, hat ausser dem grossen theoretischen, auch ein entschieden praktisches Interesse. Es ist daher geboten, zu einer Zeit, wo trotz mannichfaltiger und umfangreicher Arbeiten über diesen Gegenstand eine völlige Uebereinstimmung über die Bedingungen dieses Ueberganges nicht besteht, möglichst zahlreiche Erfahrungen über die Frage zu sammeln. Es ist dies der Grund, weshalb ich meine Untersuchungen und Erfahrungen, die ich bereits vor mehr als einem Jahre gemacht habe, auch jetzt noch mittheile. Da ich bei meinen zu anderen Zwecken angestellten Arbeiten mit Milzbrandbacillen allmählich ein grosses Material von Föten mit Milzbrand geimpfter Thiere in die Hände bekam, so hielt ich es nicht für erlaubt, das Material unbenutzt liegen zu lassen, wenn auch die vorliegende Frage mich weit genug von dem ursprünglichen Zwecke meiner Experimente abführte.

Bevor ich die Ergebnisse näher mittheile, halte ich es für nöthig, auf die Methode der Untersuchung genauer einzugehen. M. Wolff hat in seiner ausführlichen Arbeit über die Vererbung von Infectionskrankheiten<sup>1)</sup> den Satz aufgestellt, dass nur bei Uebereinstimmung der mikroskopischen Untersuchung mit den Impf- und Culturresultaten der Uebergang als bewiesen erachtet werden darf. Malvoz<sup>2)</sup> und Birch-Hirschfeld<sup>3)</sup> haben dieselben Methoden angewendet bzw. gebilligt, während Rosenblath<sup>4)</sup>, vor allem aber M. Simon<sup>5)</sup> und Baumgarten<sup>6)</sup> auch dem alleinigen mikroskopischen Nachweis Beweiskraft zuerkennen. Es unterliegt ja zunächst keinem Zweifel, dass die Untersuchung um so einwandfreier ist, je mehr zweckmässige Methoden in Anwendung gelangen. Es fragt sich nur, ob in der That die Verbindung von Thierimpfung, Cultur und mikroskopischer Untersuchung zur Beweisführung unbedingt nöthig, ja auch nur immer zweckmässig ist. Die directe Thierimpfung neben der Anlegung von Culturen ist gewiss entbehrlich, so bald es sich um Milzbrandbacillen handelt, denn bei diesen giebt ja die Reincultur absolut sicheren Aufschluss über die Natur der Mikroorganismen. Auch kann, wenn man nicht stets weisse Mäuse und Meer-schweinchen als Impftiere benutzt, die Impfung mit fötalen Organen ein direct falsches Ergebniss hervorbringen, da für gewöhnlich nur wenig Bacillen in denselben vorhanden sind, und bekanntlich nur die erwähnten Thiere bereits der Impfung mit wenig Bacillen erliegen. Aber auch die Anlegung von Culturen kann unter Umständen contraindicirt sein. Sind die Embryonen noch sehr klein, so ist es selbst bei dem peinlichsten und rein-

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 112. S. 136.

<sup>2)</sup> E. Malvoz, Sur la transmission intraplacentaire des microorganismes. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1888. No. 3. p. 121.

<sup>3)</sup> Birch-Hirschfeld, Ueber placentare Infection. Tagbl. d. 61. Versammlung deutsch. Naturf. u. Aerzte in Köln. 1888. S. 81.

<sup>4)</sup> Rosenblath, Beiträge zur Pathologie des Milzbrandes. Dieses Archiv Bd. 115. S. 371.

<sup>5)</sup> M. Simon, Beitrag zur Lehre von dem Uebergang pathog. Mikroorganismen von Mutter auf Fötus. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkologie. Bd. XVI. Hft. 1.

<sup>6)</sup> P. Baumgarten, Jahresbericht über die Fortschr. in d. Lehre von den pathog. Mikroorganismen. 1888. 2. Hälfte. S. 390 Anm.

lichsten Arbeiten kaum zu vermeiden, dass entweder doch noch mütterliches Placentarblut auf den kleinen Fötus oder den Eihäuten haften bleibt, oder dass man so gründlich mit Sublimat abspült, dass der ganze Körper des Embryo durchdrungen und alle etwa vorhandenen Milzbrandbacillen abgetötet werden. Man fällt da also aus der Scylla in die Charybdis, und weder der positive noch der negative Ausfall der Cultur beweist etwas. Andererseits ist aber durch die Section der kleine Fötus so verletzt worden, dass er nur noch ungenügend zur Anfertigung totaler Serienschritte brauchbar ist, ja dass sogar die mikroskopische Untersuchung unmittelbare Quelle von Irrthümern sein kann. Ich besitze dafür ein gutes Beispiel aus meinen eigenen Untersuchungen.

Versuch vom 19. Juli 1888. Ein Meerschweinchen subcutan mit Milzbrand geimpft, stirbt nach 25½ Stunden. Im Uterus ein Ei, 0,6 cm lang. Dasselbe wird mit Sublimat 1:1000 einige Minuten abgespült, darauf die Eihäute eröffnet und mit der Amnionflüssigkeit eine Maus geimpft und 3 Strichculturen auf schrägem Agar angelegt. Auch vom Fötalblut 2 Culturen auf Agar. Die Maus stirbt nach 20 Stunden an Milzbrand, von den Culturen der Amnionflüssigkeit zeigen 2, von denen des fötalen Blutes 1 typische Milzbrandculturen nach 24 Stunden. Das in Alkohol gehärtete Ei wird in Paraffin eingebettet und vollständig in Serienschritte zerlegt. Färbung auf dem Objectträger mit Pikrocarmin und Weigert'scher Modification des Gram'schen Verfahrens. Im Innern des Fötus nirgends Milzbrandbacillen zu entdecken, wohl aber finden sich auf den Amnionepithelien in fast allen Präparaten vereinzelte Milzbrandbacillen.

Es besteht für mich kein Zweifel, dass diese Milzbrandbacillen bei der Präparation aus der Placenta auf das Amnion mechanisch gepresst wurden, und dass sie es sind, welche das positive Impfergebniss, wie den mikroskopischen Befund erklären. Denn bei dem natürlichen Uebergang der Bacillen während des Lebens würde man die Bacillen nicht ausschliesslich auf den Amnionepithelien finden. Ich rechne daher diesen Fall (15) zu denjenigen, wo ein intrauteriner Uebergang nicht nachgewiesen ist. — Weiter fragt es sich, ob denn in der That bei der mikroskopischen Untersuchung so leicht Verwechslungen zwischen Milzbrandbacillen und anderen Bakterien vorkommen können. Die Zahl der Bakterien, die eine derartige Verwechslung gestatten, ist überhaupt sehr gering, ja ich möchte fast behaupten, dass dieselbe einem geübten Untersucher unmöglich ist. Findet

man nun aber in den inneren Organen<sup>1)</sup> von Föten an Milzbrand verstorbenen und frisch secirter Thiere Bakterien, die wie Milzbrandbacillen aussehen, so geht es doch kaum an, hier noch zu zweifeln, dass diese Bacillen ächte Milzbrandbacillen sind und von dem Mutterthier in den Fötus gelangten. Es erscheint mir daher wenig glücklich, die positiven Befunde von Koubassoff einfach damit abthun zu wollen, dass hier nur der mikroskopische Nachweis geführt war.

Aus diesen Gründen kann ich den Standpunkt Wolff's, dass stets Thierimpfung, Cultur und mikroskopische Untersuchung vorzunehmen ist, nicht annehmen. Vielmehr erscheinen mir folgende Forderungen für die Untersuchung zweckmässiger und ebenso ausreichend. Handelt es sich um kleine Eier und Föten, so ist jede andere, als die mikroskopische Untersuchungsmethode, unnöthig und unzweckmässig. Die mikroskopische Untersuchung muss in Form von möglichst lückenlosen Serienschnitten vorgenommen werden. Hat man es mit grösseren Föten zu thun, deren Präparation keine Schwierigkeiten mehr verursacht, so empfiehlt es sich, die Culturmethode (am besten Plattencultur) der mikroskopischen Untersuchung voraufzuschicken. Ein negatives Resultat der mikroskopischen Untersuchung gegenüber einem positiven Culturergebniss kann aber nur dann mit Beweiskraft verworthen werden, wenn man auch hier wieder ausgedehnte Serien untersucht. Die Durchmusterung von 10 auch noch so grossen Schnitten, berechtigt keineswegs, wie Wolff dies gethan, das Ergebniss der mikroskopischen Untersuchung als negativ zu bezeichnen. Habe ich doch selbst hie und da erst nach 150, 500, ja erst nach mehr als 1000 Schnitten die ersten Bacillen gefunden! Aber selbst dann, wenn man nach ausgedehntester mikroskopischer Untersuchung keine Bacillen findet, während doch das Culturergebniss positiv war, kann man nicht mit Sicherheit behaupten, die Culturen stammten von mütterlichen, zufällig hineingelangten Bacillen ab, vorausgesetzt dass man genügend grosse Föten untersuchte und die üblichen

<sup>1)</sup> Ich betone ausdrücklich „innere“ Organe, denn wenn man sie nur an der Körperoberfläche findet, wie Simon in vielen Fällen, ist es leicht möglich, dass dieselben bei der Präparation dorthin geschwemmt wurden.

Vorsichtsmaassregeln anwendete. Denn darin muss ich Baumgarten durchaus beistimmen, dass die wenigen im Fötus vorhandenen Bacillen mit der einen Methode nachgewiesen werden können, während sie einer anderen entgehen<sup>1)</sup>.

Zu meinen Untersuchungen wurden verwendet 9 mit Milzbrand geimpfte Kaninchen mit zusammen 32 Embryonen, 2 Milzbrandmäuse mit zusammen 5 Embryonen, 2 weisse Ratten mit 6 Embryonen, 1 braune Ratte (*mus rattus*) mit 8 Embryonen und 25 Meerschweinchen mit zusammen 55 Föten; zusammen also 39 Mutterthiere mit zusammen 106 Föten. Ausserdem wurden noch von 3 mit dem *Diplococcus pneumoniae* (Fränkel) geimpften Kaninchen 7 Embryonen und von einem mit dem *Bac. enteritidis* Gaertner geimpften Meerschweinchen 2 Föten untersucht. Die Impfung der Mutterthiere geschah meistens subcutan, hie und da intraperitonäal und intravenös; die Schwangerschaftszeiten waren, wie sich aus der Grösse der Embryonen ergibt, sehr verschieden. Eine genauere Angabe über die Dauer der Schwangerschaft kann ich nicht machen, da mir, wie bereits erwähnt, das Material vom Zufall entgegen geworfen wurde. — Die mikroskopische Untersuchung wurde, da dies meine Zeit nicht erlaubte, nicht auf alle Embryonen ausgedehnt, sondern abgebrochen, sobald ein positives Resultat erreicht war; auch in den Fällen, die ich vorläufig als negative bezeichnen muss, da Cultur und mikroskopische Untersuchung negativ ausfiel, konnte nicht in allen Fällen die Untersuchung auf Serien vollkommen durchgeführt werden; jedoch sind in allen diesen Fällen theils von den ganzen Embryonen, theils von den wichtigsten Organen (Lunge, Milz, Leber) mindestens 2—300 Serien à 20 Schnitte untersucht worden. Die Härtung geschah fast immer in concentrirter wässriger Sublimatlösung. — Culturversuche wurden von den Milzbrandföten gemacht im Ganzen 99, von den Föten der mit *Diploc. pneumoniae* geimpften Kaninchen 20, und von den

<sup>1)</sup> Auch bei anderweitigen Milzbranduntersuchungen habe ich diese Regel stets bestätigt gefunden: so habe ich z. B. von einer Haifischleber, die positive Culturen ergeben hatte, gut 10000 Schnitte vergeblich auf Milzbrandbacillen untersucht, um nach einem halben Jahre, als ich eine ganz andere Stelle der Leber untersuchte, gleich in den ersten Schnitten Bacillen zu finden.

Embryonen des mit *Bacillus enteritidis* geimpften Meerschweinchens 12.

Es folgen nun die ausführlichen Angaben.

#### Milzbrandthiere.

##### A. Weisse Mäuse.

1. und 2. Versuch aus dem November 1887, von Herrn Privatdocent Dr. Jacobi in Freiburg, damals Assistent von Prof. Neisser in Breslau angestellt und mir gütigst überlassen. Tod der Mutterthiere nach weniger als 24 Stunden. 5 Embryonen. Subcutane Impfung. Härtung der Embryonen in absoluten Alkohol. Vollkommen durchgeführte Untersuchung auf Serien; völlig negatives Ergebniss. Kein Culturversuch.

##### B. Weisse und braune Ratten.

3. Versuch aus dem August 1888 von Dr. G. Frank in Neapel angestellt, die Föten mir später freundlichst überlassen. Intra-peritonäale Impfung einer weissen Ratte. Tod nach etwa 50 Stunden. Kein Culturversuch. 3 Embryonen, davon 2 jedoch nicht vollständig untersucht. Negatives Ergebniss. In den Placenten sehr wenig Bacillen.

4. Versuch vom 12. März 1889. Braune Ratte, subcutan geimpft. Tod nach 45½ Stunden. 8 Embryonen, 1,9 cm lang. Von 4 Embryonen werden Plattenculturen angelegt und zwar von 2 Embryonen je 2 von der Leber und je 1 von der Niere, von 2 anderen je 2 von der Leber. Die übrigen Embryonen werden im Zusammenhang mit der Placenta gelassen. Die Platten bleiben im Brutschrank 8 Tage lang steril. Die sehr weit geführte mikroskopische Untersuchung der Embryonen ergibt ebenfalls negatives Resultat.

5. Versuch vom 15. August 1889. Weisse Ratte subcutan geimpft. Tod nach 72 Stunden. 3 Embryonen. Culturen der Embryonen von Leber und Milz, je 2 von Leber, je 1 von Milz. Im Ganzen 9 bleiben steril. Mikroskopische Untersuchung ebenfalls negativ. In der Placenta wenig Bacillen.

##### C. Kaninchen.

6. Versuch vom 18. November 1887 (Breslau). Tod des Mutterthieres 52 Stunden nach der subcutanen Impfung. 2 Embryonen, in Alkohol gehärtet, 1,2 cm lang. Keine Cultur. Vollständige mikroskopische Untersuchung mit negativem Erfolge.

7. Versuch vom 23. Januar 1889. Impfung am Ohr mit Sporenfäden. Tod nach 76½ Stunden. Blutungen im M. ileopsoas und den Nieren. Auf fallend wenig Bacillen in der Milz, Leber und Placenta des Mutterthieres. 2 Embryonen, wovon einer missbildet, der andere 1,2 cm lang. Keine Cultur. Mikroskopische Untersuchung von negativem Resultat.

8. Kaninchen vom 7. Februar 1889. Tod 42 Stunden nach subcutaner Impfung. 4 Embryonen. Je 2 Culturen von der Leber, auf schrägem Agar, davon 2 Culturen positiv. In der Leber eines Embryo sind bereits bei

frischer Untersuchung Milzbrandbacillen zu finden. In den gehärteten Lebern von 2 anderen Embryonen ebenfalls nachgewiesen, aber sehr spärlich, in Capillaren liegend.

9. Kaninchen 14, intravenös geimpft. Tod nach 46 Stunden. 3 Embryonen von 1,3 cm Länge. Mikroskopisch finden sich in dem Körper des zuerst untersuchten Fötus nirgends Bacillen; wohl aber in dem zweiten Fötus in den Lebercapillaren zu 2—3, hie und da auch zu 5—6 zusammenliegend. — Keine Culturversuche.

10. Kaninchen 18, subcutan geimpft und nach 30 Stunden getötet. 4 Embryonen (1,6 cm lang). Beim Mutterthier finden sich Bacillen (durch Cultur nachgewiesen) in Milz, Leber, Niere und Lunge. Keine im Herzblut und Placenta. Auch bei den mikroskopischen Untersuchungen vieler Serienschnitte der Placenta keine Bacillen zu finden; ebenso negativ die Untersuchung der Embryonen.

11. Kaninchen 19, intravenös geimpft und nach 4½ Stunden getötet. 5 Embryonen 0,5 cm lang. Beim Mutterthier Bacillen nur in der Milz und Leber, sehr spärlich. Placenta und Embryonen völlig negativ.

12. Kaninchen 25, subcutan geimpft. Tod nach 60 Stunden. 4 Embryonen, 4 cm lang. Die Placenten sehen bereits makroskopisch verändert aus; in mehr hellrothem Grunde finden sich grössere dunkelrothe Heerde von unregelmässiger Gestalt. Plattenculturen von Embryo I aus Leber, von Embryo II aus Leber und Niere, von Embryo III aus Herzblut, Leber und Niere, von Embryo IV aus Lunge und Milz. Auf

Platte I wuchsen 2304 Milzbrandheerde

- 2	-	1583	-
- 3	-	617	-
- 4	-	312	-
- 5	-	3810	-
- 6	-	1425	-
- 7	-	1624	-
- 8	-	4220	-

Entsprechend dem Culturergebniss fanden sich bereits in einfachen Quetschpräparaten aus der Leber eines Embryo sehr viele Milzbrandbacillen; ebenso konnten sie reichlich in Schnittpräparaten von Milz, Leber, Knochenmark und Lunge aufgefunden werden. Ihre Vertheilung war ganz, wie bei erwachsenen, an Milzbrand gestorbenen Thieren.

13. Kaninchen 31, subcutan geimpft. Tod nach 36 Stunden. 4 Embryonen, 2,3 cm lang, von jeder Leber 2 Agarröhren beschickt. Negatives Resultat. Ebenso das der mikroskopischen Untersuchung von Leber, Milz und Lunge.

14. Kaninchen 32, subcutan geimpft. Tod nach 26½ Stunden. 6 Embryonen. 10 Culturen auf Gelatine- und Agarplatten von Leber, Niere und Herzblut verschiedener Embryonen. Auf einer Leberplatte wuchsen 5 Milzbrandheerde. Weder in der Leber dieses Embryo, noch in den Organen der anderen konnten mikroskopisch Bacillen nachgewiesen werden.

## D. Meerschweinchen.

15. Versuch vom 19. Juli 1888 (vgl. oben), subcutane Impfung. Tod nach 25½ Stunden. Ein Fötus von 0,6 cm Länge. 5 Culturversuche, wovon 3 positiv. Mikroskopische Untersuchung negativ.

16. Versuch vom 30. August 1888. Subcutane Impfung. Tod nach 26 Stunden. 3 Eier 0,7 cm lang. Keine Culturversuche. Mikroskopische Untersuchung negativ.

17. Versuch vom 10. December 1888. Subcutane Impfung. Tod nach 40 Stunden. 2 fast ausgewachsene Embryonen. Je 2 Culturen aus der Leber sämmtlich positiv. In Schnitten von den Lebern finden sich bereits bei dem einen Embryo im ersten Schnitte über 20 Milzbrandbacillen vor, von denen 12 zusammen in einer Veua centralis liegen; andere in Capillaren. In derselben Leber sind in den nächsten 150 Schnitten keine Bacillen mehr zu finden, erst in den späteren finden sie sich wieder vereinzelt. In der Leber des anderen Fötus wurden die ersten Bacillen erst nach Untersuchung von 520 Schnitten gefunden.

18. und 19. Versuche von Dr. Sanfelice in Neapel, der mir die Embryonen und eigene Placentapräparate mit grosser Liebenswürdigkeit überliess. 2 Meerschweinchen, die einige 40 Stunden nach subcutaner Impfung starben. Das eine mit einem, das andere mit 2 Embryonen. Keine Culturen. In den Föten konnte ich nirgends Bacillen auffinden; wohl aber waren, wie dies Dr. Sanfelice schon gefunden, in den Placenten auch in den Chorionzotten deutlich Bacillen zu entdecken.

20. Versuch vom 2. Januar 1889. Subcutane Impfung. Tod nach 32 Stunden. 2 Eier von 0,9 cm Länge. Kein Culturversuch. Auch die mikroskopische Untersuchung fällt negativ aus.

21. Versuch vom 18. Januar 1889. Subcutane Impfung. Tod nach 32 Stunden. 3 Eier 1,0 cm lang. Keine Cultur. Mikroskopischer Befund negativ.

22. Versuch vom 28. Januar 1889. Meerschweinchen 4. Subcutane Impfung. Das Thier wird nach 24½ Stunden getödtet. Milzbrandbacillen im Herzblut, Niere, Leber, Lunge und besonders reichlich in der Milz des Mutterthieres durch Cultur und Mikroskop nachweisbar. Ein Fötus von 3,6 cm Länge. 2 Culturen aus der Leber desselben auf schrägem Agar; ebenso wie die mikroskopische Untersuchung negativ. Im Uterus und der Placenta in vielen Schnitten keine Bacillen aufzufinden.

23. Meerschweinchen 6. 22½ Stunden nach subcutaner Impfung getödtet. Milzbrandbacillen in Lunge, Leber, Milz, Niere und Herzblut des Mutterthieres; nicht in Uterus und Placenta. Ein Fötus 1,6 cm lang. Keine Cultur angelegt. Mikroskopischer Befund negativ.

24. Meerschweinchen 10. Das Mutterthier 20 Stunden nach subcutaner Impfung getödtet. Auf den Plattenculturen aus den inneren Organen wachsen nur aus Lunge und Herzblut Culturen (50 bezw. 1). Befund beim 5 cm langen Embryo negativ.

25. Meerschweinchen 16. 23 Stunden nach subcutaner Impfung getödtet. Milzbrandbacillen in sämtlichen Organen; sehr spärlich im Uterus. In der Placenta gar nicht aufzufinden. Embryo 3,2 cm lang. 2 Cultur- und mikroskopischer Befund negativ.

26. Meerschweinchen 19. Tod 46 Stunden nach subcutaner Impfung. 2 Embryonen. 4 Culturen aus der Leber und Milz. Beide positiv. Mikroskopischer Befund ebenfalls positiv in der Leber. Sehr wenig Bacillen gefunden.

27. Meerschweinchen 21. Tod 41 Stunden nach subcutaner Impfung. 2 Embryonen. Je 2 Culturen aus Leber und Milz eines Embryos auf schrägem Agar, positiv. Mikroskopisch in Milz und Leber vereinzelt Bacillen gefunden.

28. Meerschweinchen 22. Tod etwa 40 Stunden nach intravenöser Impfung. 2 Eier 0,8 cm lang. Keine Culturen. Mikroskopischer Befund negativ.

29. Meerschweinchen 23. Gestorben 24 Stunden nach intraperitonäaler Impfung. 3 Embryonen 1,8 cm lang. Von jedem Embryo 1 Plattencultur aus der Leber angelegt; negativ. Ebenso der mikroskopische Befund.

30. Meerschweinchen 24. Tod 52 Stunden nach subcutaner Impfung. 2 Embryonen 4,8 cm lang. Kein Culturversuch. Mikroskopischer Befund in der Leber beider Embryonen positiv. In einzelnen Schnitten liegen die Bacillen in Portalvenen zu 6—18 zusammen; in anderen nur ganz vereinzelt in Capillaren.

31. Meerschweinchen 32. 43 Stunden nach subcutaner Impfung gestorben. 1 Embryo 1,7 cm lang. 2 Plattenculturen aus der Leber. Auf einer Platte wachsen 5 Milzbrandheerde. In etwa 1500 Schnitten aus der Leber keine Bacillen gefunden.

32. Meerschweinchen 35. Tod 37 Stunden nach intraperitonäaler Impfung. 3 Embryonen 0,5 cm lang. Keine Culturen. Mikroskopischer Befund negativ.

33. Versuch vom 9. März 1889. Subcutane Impfung. 21 Stunden nach der Impfung wird versucht, durch Quetschung des Uterus Blutungen in der Placenta hervorzubringen. Tod des Thieres 23½ Stunden nach der Impfung. 3 Embryonen 2,1 cm lang. Von 2 Embryonen 6 Culturen, je 2 aus Leber, je 1 aus Milz, negativ. In der Placenta finden sich thatsächlich Blutungen, aber verhältnismässig wenig Bacillen. Die mikroskopische Untersuchung der Embryonen ebenfalls negativ.

34. Meerschweinchen 42. Tod 20½ Stunden nach intraperitonäaler Impfung. 2 Eier 0,7 cm lang. Keine Culturen. Mikroskopischer Befund negativ.

35. Meerschweinchen vom 8. Mai 1889. Tod 47 Stunden nach subcutaner Impfung. 5 Embryonen 1,5 cm lang. 4 Culturversuche aus Lebern negativ. Ebenso die mikroskopische Untersuchung.

36. Meerschweinchen vom 16. Mai 1889. Tod 28½ Stunden nach subcutaner Impfung. 5 Embryonen 0,5 cm lang. Mikroskopischer Befund negativ.