

artige Krankheit ansprechen und uns gegenüber der Multiplicität der Krankheitserreger ablehnend verhalten müssen, so wird damit die Aehnlichkeit oder auch Verwandtschaft der Actinomykose mit anderen Pilzkrankheiten, z. B. dem Madurafuss, nicht in Abrede gestellt.

## XXIV.

### Ueber Eisenresorption und Ausscheidung im menschlichen und thierischen Organismus.

(Aus der medicinischen Universitätsklinik zu Zürich.  
Director: Prof. Dr. Eichhorst.)

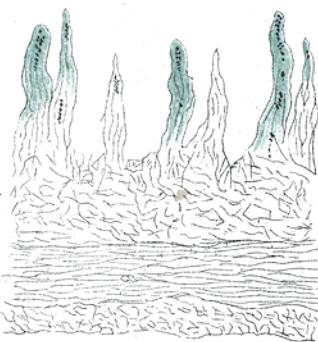
Von Dr. A. Hoffmann,  
I. Assistenzarzt.

(Hierzu Taf. X.)

Obwohl es kaum einen Praktiker geben dürfte, der die Erfolge der Eisentherapie bei anämischen und chlorotischen Zuständen ernstlich leugnete und auf ihre Anwendung Verzicht leisten möchte, waren die Versuche, eine exacte, experimentelle Beweisführung von der wirklich statthabenden Resorption des gereichten Eisens zu liefern, lange Zeit von wenig befriedigenden Resultaten begleitet. Die Verfahren, deren man sich zur Lösung dieser Frage bediente, waren im Wesentlichen zweierlei Art: Die Einen verglichen die Menge des zugeführten Metalles mit derjenigen des vom Organismus wieder abgegebenen oder prüften den Eisengehalt der Organe selbst mittelst quantitativer Bestimmung oder mikrochemischen Verfahrens nach Darreichung von Fe-Präparaten. Dieser mehr indirekten Methode, die von den Meisten angewandt und in den verschiedensten Variationen ausgeführt wurde, steht diejenige gegenüber, mittelst welcher man den Vorgang der Resorption selbst auf mikrochemischem Wege zu beobachten versuchte.

Um in Kürze ein Bild von dem Entwicklungsgange dieser vielumstrittenen Frage zu geben, seien die wesentlichsten Re-

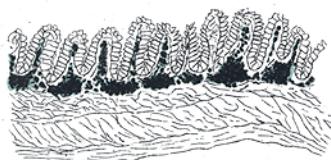
*Fig. 1.*



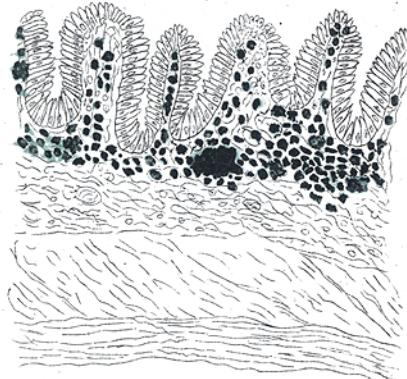
*Fig. 2.*



*Fig. 3.*



*Fig. 4.*



sultate der verschiedenen Untersuchungen in chronologischer Reihenfolge mitgetheilt.

A. Mayer<sup>1)</sup> spritzte Katzen Eisenpräparate intravenös ein und sah ein Mal nach Zusatz von Schwefelammonium Schwarzfärbung des Darminhaltes und ein Mal Grünfärbung der Magen- und Darmschleimhaut. Bidder und Schmidt<sup>2)</sup> kommen auf Grund ihrer Versuche zu dem Resultate, dass nach Fe-Darreichung eine vermehrte Ausscheidung dieses Metalles durch die Darmwand stattfinde. Quincke<sup>3)</sup> fand nach Einführung von fruchtsaurem Eisen in den Dünndarm deutliche Spuren von Fe im Harn. Scherpf<sup>4)</sup> spritzte Kaninchen eine Eisenpeptonatlösung subcutan ein und konnte schon nach einer Stunde Fe im Urin nachweisen. Er prüfte auch die Resorption von Eisen-albuminaten und Eisenpeptonaten von den Darmschlingen aus und kommt zu dem Schlusse, dass in den alkalisch reagirenden Darmpartien das Eisen als Alkalialbuminat oder Peptonat zur Resorption gelangt, im Magen dagegen wahrscheinlich direct in die Blutbahn trete und durch das Blutalkali in eine Alkalieweißverbindung umgewandelt werde. Hamburger<sup>5)</sup> der, wie eine Reihe Anderer<sup>6)</sup> vor ihm (Simon 1842, Fleitmann und H. Rose 1849, Lehmann, Bidder und Schmidt 1852, Magnier 1872, Boussingault 1874, Dietl 1875), im Harne stets Eisen gefunden hatte, konnte bei gesteigerter Eisenzufuhr nur eine geringe Zunahme des Harneisens constatiren. Der grösste Theil des Fe fand sich im Kothe wieder und da er nach Anlegung einer Gallenfistel keine Fe-Ausscheidung durch die Galle fand und Quincke auch eine Fe-Ausscheidung durch die Darmwand leugnete, kam er zu dem Schlusse, dass nur minimale Mengen von dem per os gereichten Eisen überhaupt in den Kör-

<sup>1)</sup> A. Mayer, *De ratione qua ferrum mutatur in corpore*. Dorpat 1850.

<sup>2)</sup> Bidder und Schmidt, *Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel*. Mitau und Leipzig 1852.

<sup>3)</sup> Quincke, *Ueber das Verhalten der Fe-Salze im Thierkörper*. Reichenberg's und du Bois Reymond's Archiv. 1868.

<sup>4)</sup> Scherpf, *Ueber Resorption und Assimilation des Eisens*. Würzburg 1878.

<sup>5)</sup> Hamburger, *Die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens*. Zeitschr. für physiol. Chemie. II. 1878. IV. 1880.

<sup>6)</sup> Cit. nach Hamburger.

per aufgenommen werde. Glävecke<sup>1)</sup> gab Eisen subcutan und untersuchte mikroskopisch und chemisch die Ausscheidungswege. Er fand, dass das in die Circulation gebrachte Fe wieder ausgeschieden werde, zum grösseren Theile durch die Niere, zum kleineren durch die Leber. Die Magen-, Darm- und Speicheldrüsen, sowie das Pankreas betheiligt sich dabei nicht. Debierre und Linossier<sup>2)</sup> bestimmten den Fe-Gehalt des Blutes bei einem Hunde vor der Eisenbehandlung und fanden nach langer Fe-Darreichung trotz wiederholten Aderlasses, dass das Blut mehr Eisen als vorher enthielte.

Einen vollständigen Umschlag in der Lehre von der Eisenresorption brachte das Jahr 1885, als Bunge<sup>3)</sup> behauptete, dass nur das in der Nahrung als eine sehr complicirte Verbindung enthaltene Eisen resorbirt werde, während alle als Medicamente gereichte Eisenpräparate nur insofern indirect wirkten, als sie sich im Darme zu Schwefeleisenverbindungen umwandelten und so die organischen Eisenverbindungen vor einer Zersetzung schützten. Diese neue Theorie, und es war nichts mehr als eine solche, behauptete lange das Feld und trotz zahlreicher Arbeiten der Folgezeit gelang es erst spät, den exacten Beweis ihrer Unrichtigkeit zu erbringen.

Zaleski<sup>4)</sup> injicirte Thieren Fe direct in die Blutbahn und verglich die blutfrei gemachten Organe alsdann mit denen normaler, nicht mit Eisen behandelter Thiere. Er kam zu dem Resultate, dass die Leber das einzige Organ sei, in welchem das in die Blutbahn eingespritzte Eisen angesammelt werde, und somit durch diese auch die Ausscheidung des Metalles durch die Darmwand vor sich gehe. Jacoby<sup>5)</sup> gab Kaninchen und Hunden Eisen subcutan und intravenös und fand im ersteren

<sup>1)</sup> Glävecke, Inaug.-Diss. Kiel 1883.

<sup>2)</sup> Debierre et Linossier, Bull. de Therap. CVIII. 1885.

<sup>3)</sup> Bunge, Ueber die Wirkung des Eisens und seiner Präparate. Zeitschr. für physiol. Chemie. IX. 1. 1885.

<sup>4)</sup> Zaleski, Zur Frage über die Ausscheidung des Eisens aus dem Thierkörper und zur Frage über die Menge dieses Metalles bei hungernden Thieren. Archiv für exper. Path. und Pharmakol. XIII. 5 und 6. 1887.

<sup>5)</sup> Jacoby, Inaug.-Diss. Strassburg 1887. — Ueber die Schicksale der in die Blutbahn gebrachten Eisensalze. Archiv für exper. Path. und Pharmakol. XXVIII. 3 und 4. 1891.

Falle im Harn keine, im letzteren positive Eisenreaction mit Schwefelammonium. Nach ihm scheiden die Nieren höchstens 2—4 pCt. des injicirten Eisens aus, die Darmwand bis 15 pCt., 50 pCt. werden in der Leber deponirt. Gottlieb<sup>1)</sup> konnte nach Fe-Gaben keine Zunahme der Fe-Ausscheidung im Urin feststellen. Hunde, denen er Eisen subcutan beibrachte, schieden fast die ganze Menge im Darme aus, doch geht die Ausscheidung sehr langsam vor sich, 20—65 pCt. werden zunächst in der Leber deponirt, von wo aus es, da der Gehalt der Galle an Fe sehr gering ist, der der Darmwand aber nicht vermehrt ist, ganz allmählich durch die Epithelien des Darmes wieder ausgeschieden wird. Runeberg<sup>2)</sup> stellte Versuche an Menschen an und fand bei Darreichung medicamentöser Dosen keine Zunahme der Eisenausscheidung im Harne. Busch<sup>3)</sup> constatirte an sich selbst nach dem Essen von Eidottern und Hämoglobin eine nicht sofort auftretende, aber deutliche Zunahme des Harneisens. Somoileff<sup>4)</sup> fand, dass sich bei der Aufnahme des Eisens im Thierkörper hauptsächlich die Leukocyten betheiligt, die sich im Blute selbst oder in den Lebercapillaren mit dem in diesen Organen enthaltenen Eisen beluden. Nach Lipski<sup>5)</sup> findet eine Eisenvermehrung im Knochenmark nach intravenöser Injection von Eisen statt und er glaubt, dass ausser dem aus dem Blute direct durch die Nieren ausgeschiedenen Eisen eine Ausscheidung des Metalles durch Leukocyten, die die Darmwand durchwandern, statthat. Stende<sup>6)</sup> wies nach intravenöser Fe-Injection sofort

<sup>1)</sup> Gottlieb, Beiträge zur Kenntniss der Eisenausscheidung durch den Harn. Archiv für exper. Path. und Pharmakol. XXVI. 1889. — Ueber die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens. Zeitschr. für physiol. Chemie. XV. 1891.

<sup>2)</sup> Runeberg, Ueber die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens aus dem Organismus. Arbeiten aus dem pharmakolog. Institut zu Dorpat. Herausgegeben von Prof. Kober. 1891—93.

<sup>3)</sup> Busch, Ebendaselbst.

<sup>4)</sup> Somoileff, Beiträge zur Kenntniss des Verhaltens des Eisens im thierischen Organismus. Ebendaselbst.

<sup>5)</sup> Lipski, Ueber die Ablagerung des Eisens im thierischen Organismus. Ebendaselbst.

<sup>6)</sup> Stende, Mikroskop. Untersuchungen über die Vertheilung des in grossen Dosen eingespritzten Eisens im Organismus. Ebendaselbst.

eisenhaltige Leukocyten in den Lebercapillaren nach. Nach grösseren Dosen zeigte sich Eisen auch in den Glomeruli der Niere und in der Milzpulpa, während der Magen und Darm an Drüsen und Zotten keine Fe-Reaction gab. Dagegen konnte er Fe nachweisen in der Submucosa, den Gefässen und dem lymphatischen Apparate des Darmes. Kunkel<sup>1)</sup> fand durch analytische Bestimmungen, dass im Magen kein Eisen resorbirt werde, dagegen durch den Darm. Vergleichende quantitative Eisenbestimmungen bei Mäusen ergaben, dass die Thiere ohne Fe-Fütterung nur ein Drittel der Fe-Menge im Körper enthielten von der, welche sich bei Mäusen nach Eisenfütterung fand. Ebenso liessen vergleichende Bestimmungen die Leber als den Ort erkennen, wo das Metall abgelagert werde. Schliesslich fütterte er Hunde gleichmässig mit Milch, gab einem davon ein Eisenpräparat und entzog darauf jedem wöchentlich ein Drittel seiner Gesamtblutmenge, im Ganzen 7 mal. Der ohne Fe gelassene Hund wurde stark anämisch, der andere nicht, die inneren Organe, auf ihren Eisengehalt untersucht, gaben ein entsprechendes Resultat. Auf mikrochemischem Wege suchte Berry<sup>2)</sup> den Nachweis der Resorption zu führen und behandelte die Organe von Fröschen, denen er Eisen in den Rückenlymphsack eingespritzt und per os gegeben hatte, mit Ferrocyanalkali-Salzsäure, mit Rhodankalium und Schwefelammonium und kam zu dem Resultate, dass es unmöglich sei, mit diesen Reagentien Eisen in den Magen- und Darmepithelien nachzuweisen. Socin<sup>3)</sup> fütterte Hunde mit Eidotter und konnte eine Vermehrung des Harneisens beobachten. Doch gelangt nur ein kleiner Theil des Hämatogens zur Resorption. Voit<sup>4)</sup> prüfte die Resorption anorganischer Eisenverbindungen und von Oxyhämoglobinlösung in abgebundenen (Hermann'schen) Dünndarmschlingen und fand,

<sup>1)</sup> Kunkel, Zur Frage der Eisenresorption. Archiv für die ges. Physiol. L. 1 und 2. 1891. — Blutbildung aus anorganischem Eisen. Archiv für Physiol. LXI. 11 und 12. 1895.

<sup>2)</sup> Berry, Zur Frage der Eisenresorption. Inaug.-Diss. Zürich 1892.

<sup>3)</sup> Socin, In welcher Form wird das Eisen resorbirt? Zeitschr. für physiol. Chemie. XV. 1892.

<sup>4)</sup> Voit, Fr., Beiträge zur Frage der Secretion und Resorption im Dünndarm. Zeitschr. für Biologie. XXIX. 1893.

dass nur eine geringe Menge Fe im Darm resorbirt werde, diese Menge zum geringen Theil wieder durch die Niere, zum grössten Theile durch die Darmwand selbst, kaum wohl durch die Galle ausgeschieden werde. Macallum<sup>1)</sup> untersuchte gleichfalls wie Berry auf mikrochemischem Wege den Resorptionsvorgang von anorganischem Eisen und konnte in den Epithelien des Duodenums, bei grösseren Gaben in denen des ganzen Dünndarmes sich eine Resorption vollziehen sehen. Hall<sup>2)</sup> reichte seinen Versuchstieren Carniferrin und sah sich das Eisen in allen Körpertheilen, hauptsächlich aber in Leber und Milz niederschlagen. Er glaubt, dass es nicht durch die Lymph-, sondern durch die Blutbahn aufgenommen werde. In einer zweiten Arbeit kommt er zu dem Resultate, dass auch bei ganz eisenfreier Nahrung eine ständige Ausscheidung des Metalles aus dem Organismus statthabe, die schliesslich zu einer Eisenverarmung führe. Verfolgte er mittelst Schwefelammoniumzusatz den Resorptionsvorgang im Darmkanale, so zeigte sich dieser nur deutlich an den Epithelien des Duodenums, undeutlich im Jejunum und gar nicht im Ileum. Das resorbirte Fe dient zur Bildung von Hämoglobin, da sich dieses vermehrt. Ein Theil des Eisens wird in der Milzpulpa aufgespeichert, später findet es sich auch in der Leber. Die Resorption findet nicht durch die Lymphbahnen statt, sondern das Fe tritt in das Pfortaderblut über. Woltering<sup>3)</sup> behauptete, dass die Leber der Ansammlungsort für das Fe im Organismus sei. Mangangaben steigerten nicht den Eisengehalt der Leber, wodurch er die Theorie Bunge's widerlegte, dass das anorganische Eisen nur eine schützende Wirkung für das Nahrungseisen habe. Denn Mangan verbindet sich eben so leicht wie Eisen mit den Schwefelalkalien des Darmes und doch steigt bei seiner Verabreichung der Fe-Gehalt

<sup>1)</sup> Macallum, Of the absorption of iron in the animal body. *Journal of Physiol.* XVI. 3 and 4. 1894.

<sup>2)</sup> Hall, Ueber die Resorption des Carniferrins. *Archiv für Anatomie und Physiolog. Physiolog. Abth.* 5 und 6. 1894. — Ueber das Verhalten des Eisens im thierischen Organismus. *Ebd* daselbst. 1 und 2. 1896.

<sup>3)</sup> Woltering, Ueber die Resorbirbarkeit der Eisensalze. *Zeitschr. für physiol. Chemie.* XXI. 2 und 3. 1895.

im Organismus nicht. Cloetta<sup>1)</sup>) fütterte Hunde eine Zeit lang mit Milch, bestimmte regelmässig den Fe-Gehalt des Kothes und Urins und fand, nachdem er ihnen Hämatin oder Hämoglobin gereicht hatte, im Magen- und Darminhalt sogar etwas mehr Fe. Demnach soll Eisen in dieser Form nicht zur Resorption gelangen. Gaule<sup>2)</sup> gab Kaninchen Eisenchlorid und Carniferrin und bestätigte nicht nur die Resorption organischer, sondern auch anorganischer Eisenverbindungen, nachdem sich diese mit den organischen Substanzen des Mageninhalts in eine organische Eisenverbindung verwandelt haben. Die Resorption findet ausschliesslich im Dünndarm durch die Darmepithelien und die centralen Lymphgefässe der Zotten statt. Bereits nach einer Stunde lässt sich in der Milz eine Ablagerung von Eisen constatiren. Der Vorgang der Resorption ist ein vollkommen normaler und nicht aus einer Störung der normalen Thätigkeit zu erklären. In einer zweiten, kurz darauf erschienenen Arbeit theilte er mit, dass er bereits nach 40 Minuten das resorbirte Eisen in der Lymphe des Ductus thorac. nachgewiesen habe und folgert aus seinen ersten und diesen Versuchen, dass das anorganische Eisen sich im Magen mit einem Kohlehydrat paare, diese Verbindung im Dünndarm gelöst werde, das Fe durch die Epithelien, die Lymphwege des Darms und der Mesenterialdrüsen in den Duct. thoracicus gelange, wo es wieder als organische Verbindung, wahrscheinlich an einen Eiweisskörper gebunden, nachgewiesen werden könne. Quincke und Hochhaus<sup>3)</sup> erbrachten gleichfalls den Nachweis der Resorption verschiedener Eisenpräparate, indem sie hauptsächlich Mäuse, daneben auch einzelne Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen und Hunde mit Eisenkäse fütterten und die Organe alsdann mit Schwefelammoni-

<sup>1)</sup> Cloetta, Ueber die Resorption des Eisens in Form von Hämatin und Hämoglobin im Magen- und Darmkanal. Archiv für exper. Path. und Pharmakol. XXXVII. 1896.

<sup>2)</sup> Gaule, Ueber den Modus der Resorption des Eisens und das Schicksal einiger Eisenverbindungen im Verdauungskanal. Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 19. — Der Nachweis des resorbirten Eisens in der Lymphe des Ductus thorac. Ebendaselbst. 1896. No. 24.

<sup>3)</sup> Quincke und Hochhaus, Ueber Eisenresorption und Ausscheidung im Darmkanal. Archiv für exper. Path. und Pharmakol. 1896. XXXVII. 2 und 3.

nium und Ferrocyanikalium-Salzsäure prüften. Das Resultat ihrer Untersuchungen fassen sie dahin zusammen, dass bei Mäusen medicamentös zugeführtes Eisen ausschliesslich im Dünndarm resorbirt wird, und jedenfalls zum Theil durch die Lymphbahn den Mesenterialdrüsen zugeführt, zum Theil durch die Blutbahn aufgenommen werde. Das sogenannte Nahrungseisen werde wahrscheinlich an derselben Stelle resorbirt. Ein Unterschied des Resorptionsmodus bei den verschiedenen Eisenpräparaten ist nicht zu erkennen. Die Ausscheidung des Fe geschieht bei Mäusen, Fröschen, Kaninchen und Meerschweinchen durch die Schleimhaut des Coecums und Dickdarms, doch scheinen die einzelnen Darmtheile je nach der Thierspecies in verschiedenem Grade an derselben betheiligt zu sein. Sie scheint in zeitlichen und örtlichen Schüben durch die Auswanderung von Leukocyten und Abstossung von Epithelien stattzufinden. Bei Mäusen und Ratten nimmt auch die Niere an der Fe-Ausscheidung theil.

War somit durch eine ganze Reihe von Untersuchungen die Aufnahme des Eisens durch den Organismus sehr wahrscheinlich gemacht, durch die letzten (Macallum, Hall, Gaule, Quincke und Hochhaus) aber unumstösslich erwiesen, so war man wohl auch berechtigt, von diesen nur an Thieren vorgenommenen Experimenten auf eine auch beim Menschen statt-habende Resorption zu schliessen. Immerhin war bis jetzt der strenge Beweis einer solchen nicht erbracht worden. Auf Anregung meines hochverehrten Chefs, des Herrn Prof. Dr. Eichhorst, dem ich auch an dieser Stelle hierfür meinen besten Dank ausspreche, stellte ich diesbezügliche Untersuchungen an und prüfte die Organe von Personen, die kein Eisen und solcher, die kürzere oder längere Zeit Fe in medicamentöser Dosis erhalten hatten. Des weiteren legte ich mir die Frage nach dem Verbleib des vom Körper aufgenommenen Metalles vor und suchte diese durch eine Reihe von Thierversuchen zu beantworten. Die Resultate seien im Folgenden mitgetheilt.

Bei allen Untersuchungen ging ich in der Weise vor, dass ich vom Magen, allen Abschnitten des Darms, Leber, Niere und Milz mehrere Stücke nach sorgfältiger Abspülung mit physiologischer Kochsalzlösung in 70prozentigen Alkohol, dem nach Hall's Angaben etwas Schwefelammonium zugesetzt war, legte,

sie am nächsten Tage in absolutem brachte; in Paraffin einbettete, schnitt und nach behutsamer Entfernung allen Paraffins die Schnitte in  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  brachte. Hierin verblieben sie etwa  $\frac{1}{4}$  Stunden, wurden dann ganz kurz in destillirtem Wasser abgespült und in Glycerin betrachtet. Bei einigen Thierversuchen wandte ich neben dieser Methode des Vergleiches halber auch Ferrocyanalkalium-Salzsäure an, kann aber die Angaben Quincke's nur bestätigen, dass dieses Verfahren weit hinter dem ersteren zurücksteht. Geraade die in feinsten schwarzgrünen Körnchen oder die als diffuse Grünfärbung der Gewebe auftretende Fe-Reaction bei der Schwefelammoniummethode tritt bei der anderen nicht in entsprechender Weise ein, während sie in stärker eisenhaltigen Partien in den mit Lithioncarmin gefärbten Präparaten ebenfalls schöne Bilder giebt.

## I. Untersuchung menschlicher Organe.

### Gruppe a.

Zur Untersuchung kamen die Organe von 6 Personen, welche keine Eisenpräparate erhalten hatten und deren Nahrung in den letzten Tagen ante mortem im Wesentlichen aus Milch, Griesbrei, Fleisch, Wein u. ä. bestanden hatte. Die Verarbeitung der Organe begann natürlich sofort nach der Section, doch fand diese einige Male erst 2 Tage nach dem Tode statt.

1. 40jähriger Mann. Section nach 24 Stunden. Makroskopisch im Verdauungstractus keine Fe-Reaction. Mikroskopisch: Magen keine Reaction. Im Duodenum in ganz vereinzelten Zotten in der Spitze des bindegewebigen Stromas lie und da eine blass- oder deutlich grünverfärbte Zelle. Weder in diesen noch in den Epithelien körnige Niederschläge. Jejunum bis Rectum und Niere keine Fe-Reaction. Leber schon makroskopisch grünlich, mikroskopisch zeigten sich vorwiegend in der Peripherie der Acini zahlreiche Leberzellen, die diffus grün gefärbt sind und zahlreiche feinste und grössere schwarze Körnchen in wechselnder Zahl (meist 3—5) enthielten. Noch stärkere Fe-Reaction giebt die Milzpulpa, die fast ganz diffus grün verfärbt ist und reichlich Zellen aufweist, die entweder ganz schwarzgrün tingirt sind oder solche Körnchen von verschiedener Grösse enthalten. Follikel Fe-frei.

2. 40jähriger Mann. Tuberculosis pulmonum. Section nach 2 Tagen. Magen keine Reaction. An einzelnen spärlichen, grünlich gefärbten Zellen des oberen Zottenstromas im Duodenum wenige schwarze Körnchen. Uebriger Dünndarm und Colon eisenfrei. Im oberen Abschnitte des Rectums im

Bindegewebe zwischen den Drüsen einzelne wenige grünliche Zellen mit reichlichen schwarzen Körnchen. Eben solche vereinzelt auch weiter unten in der Submucosa. Niere keine, Leber ziemlich starke, Milzpulpa starke Reaction.

3. 33jährige Frau. Nephritis interstitialis. Section nach 2 Tagen. Magen und Dünndarm keine Reaction. Im Colon hie und da eine spärliche Rundzelle in der Submucosa diffus grün. Rectum keine Reaction. Leber und Milzpulpa starke Reaction, Niere zeigt an ganz vereinzelten gewundenen Harnkanälchen hie und da eine diffus grün gefärbte Epithelzelle.

4. 33jähriger Mann. Insufficient. et stenos. aort. et mitral. Section nach 1 Tag. Ganzer Magen-Darmkanal keine Reaction. Hie und da eine Epithelzelle eines Harnkanälchens diffus grün. Spärliche Leberzellen in der Peripherie der Läppchen grünlich mit schwarzen Körnchen besetzt. Milzpulpa starke, diffuse, dunkelgrüne Reaction, weniger körnchenhaltige Zellen. Follikel nur ganz vereinzelte grünliche Rundzellen.

5. 72jähriger Mann. Insufficientia mitral. Magen keine Reaction. Vereinzelte Zellen der Submucosa und des oberen Zottenstromas im Duodenum grün verfärbt. Auch im oberen Theile des Jejunums noch vereinzelte solcher Zellen. Weiter unten keine Reaction. Leber schon makroskopisch grün. Besonders in der Peripherie der Acini und entlang den interlobulären Gefäßen reichliche diffus grün gefärbte und mit schwarzgrünen Körnchen gefüllte Zellen, spärlichere in den Läppchencentren. Auch Milzpulpa starke Reaction. Niere zeigt an zwei Harnkanälchen ziemlich reichliche, dunkelgrün gefärbte Epithelzellen, an anderen Stellen keine Reaction.

6. 54jähriger Mann. Tuberculosis miliaris. Section nach 8 Stunden. Magen keine, Duodenum geringe Reaction. Ganz vereinzelte Zellen der Submucosa und der Zottenspitze diffus grün gefärbt, einzelne enthalten kleinste schwarze Körnchen. Der übrige Darm giebt keine Reaction. Milz, Leber und Niere wurden nicht untersucht.

#### Gruppe b.

Die folgenden 4 Personen hatten Eisen in medicamentöser Dosis erhalten, No. 7—9 mehrere Monate lang, No. 10 einen Tag vor dem Exitus.

7. 26jähriger Mann. Tuberculosis pulmonum, laryngis et intestinor. Er nahm 15 Wochen lang folgende Pillen: Ferr. lact. 10,0. Acid. arsenicos, 0,1. Pulv. et succ. Liquirit. q. s. ut f. pil. No. C. 3 mal täglich 2 Pillen. Die Tagesdosis betrug demnach 0,6 Ferr. lact. = (rund) 0,06 reines Eisen. Allmählicher, langsam zunehmender Collaps. Die letzten Pillen nahm er etwa 1½ Tage ante mortem. Section nach 2 Tagen.

Magen keine Reaction. Im Duodenum hie und da eine diffus grün gefärbte, schwarze Körnchen enthaltende Zelle in der Submucosa, dösgl. im oberen Theile des Jejunums; der übrige Darm ist eisenfrei. Leber sehr ge-

ringe Reaction, nur ganz spärliche, grünliche Leberzellen mit einzelnen Körnchen. Niere zeigt hier und da ein dunkelgrünes Harnkanälchenepithel. Milz sehr starke Reaction, diffus dunkelgrün, reichlich grosse Zellen mit feinen und grösseren schwarzen Körnchen vollgepropft.

8. 28jähriger Mann. Tuberculosis pulmon. Hatte dieselben Pillen wie No. 7 etwa 8 Wochen lang genommen, also Ferr. lact. 0,6 = 0,06 Fe täglich. Auch er collabirte gegen das Ende zu allmählich und nahm etwa die letzten 2 Tage keine Pillen mehr. Section am folgenden Tage.

Magen eisenfrei. Im Duodenum enthalten ganz spärliche Zellen des oberen Zottenstratums feine schwarzgrüne Körnchen. Der übrige Darm keine Reaction, Leber makroskopisch hellgrün, mikroskopisch sämmtliche Leberzellen diffus hellgrün, mit mehr und weniger reichlichen feinen Körnchen erfüllt, besonders reichlich in der Peripherie der Läppchen. Auch in den Lebercapillaren einzelne körnchenhaltige Rundzellen. Milzpulpa sehr starke Reaction, diffus dunkelgrün, zahlreiche mit schwarzen Körnern stark beladen, stellenweise dicke schwarze Haufen vom Umfange mehrerer Zellen. Doch lässt sich an ihrer Gestalt meist erkennen, dass es sich um eine Anhäufung stark eisenhaltiger Rundzellen handelt. Niere ganz vereinzelt eine grünliche Epithelzelle.

9. 43jähriger Mann. Tuberculosis pulmonum et laryngis. Dieser Patient hatte die erwähnten Eisenpillen ohne Acid. arsenicos. erhalten, also gleichfalls 0,6 Ferr. lact. pro die = 0,06 Fe. Er hatte sie 8 Wochen lang genommen, die letzten etwa 16 Stunden ante mortem, Section nach 2 Tagen. Bei ihm zeigte sich eine unzweideutige Fe-Resorption, deren Bild von dem der vorhergehenden Fälle wesentlich verschieden war.

Magen keine Reaction. Das obere Duodenum zeigte bei schwacher Vergrösserung keine diffuse Zottengrünfärbung. Die erhaltenen Zottenepithelien zeigen in ihrem oberen, dem freien Rande zugekehrten Theile in spärlicher Zahl feinste schwarze Körnchen, 2—5 in einer Zelle, die sich vorwiegend in den Epithelien der oberen Zottenhälfte finden. Das bindegewebige Stroma der Zotte enthält im obersten Theile, hier und da auch die Submucosa einzelne Rundzellen, welche blass oder dunkelgrün gefärbt sind und entweder mehrere kleinste, oder 1—3 dickere, schwarzgrüne Körnchen enthalten. Im Ganzen ist aber die Reaction noch gering gegenüber dem unteren Duodenalabschnitte, in dem sich bei einem Theile der Schnitte das eben geschilderte Bild findet, bei einem anderen aber die obere Hälfte bis  $\frac{2}{3}$  der Zotten diffus grün gefärbt sind (Fig. 1). Sehr reichliche Epithelien der oberen Zottenhälfte enthalten die bereits erwähnten feinsten dunkelgrünen oder schwarzen Körnchen, die meist den über dem Zellkerne gelegenen Theil erfüllen, in einzelnen aber auch die ganze Zelle besetzt haben (Fig. 2). Im obersten Abschnitte des Zottenstromas liegen einzelne oder zu Haufen vereinigte Rundzellen, die mehr oder weniger intensiv grün gefärbt sind und meist grössere dunkelgrüne Körner enthalten. Wo es den Anschein hat, dass hier und da schwarze Körnchen frei in dem Gewebe eingebettet

sind, lässt eine zweckentsprechende Einstellung der Linse sie auch an dem ungefärbten Präparate meist als Zelleinschlüsse erkennen. Nur in selteneren Fällen gelingt dies nicht, dann lässt aber auch hier die Gruppierung der Körnchen ihre Zusammenlagerung in einer Zelle vermuten. Diese Zellen lassen sich in der Axe der Zotten weiter nach abwärts verfolgen, werden immer spärlicher und verschwinden am Grunde der Zotten fast vollständig. In der Submucosa zeigen sie sich nur vereinzelt, desgleichen in den Lymphfollikeln. Das obere Jejunum giebt nur eine minimale Reaction, indem hier nur ganz vereinzelte Zellen der Submucosa grün gefärbt sind. Unteres Jejunum und Ileum keine Reaction. Im Colon und oberen Rectum finden sich zwischen den Drüsen sehr spärliche, grünlich gefärbte Zellen mit schwarzen Körnchen, die im unteren Rectum etwas reichlicher sind. Leber makroskopisch hellgrün, mikroskopisch enthält die Peripherie der Läppchen mässig reichliche grün gefärbte Zellen mit spärlichen schwarzen Körnchen. Milzpulpa giebt starke, Niere keine Reaction.

10. 50jährige Frau. Pleuro-pneumonia fibrinos. sinistr. total. Sie erhielt Morgens 10 Uhr, Mittags 3 und Nachts 12 Uhr je 20 Tropfen Liq. ferr. albuminat., entsprechend einer Gesamtmenge von 0,012 Fe. 8 Stunden nach der letzten Gabe tritt der Exitus ein. Section nach 1 Tag.

Magen und oberes Duodenum keine Reaction. Im unteren Duodenum an ganz spärlichen Zottenepithelien vereinzelte schwarze Körnchen, im Stroma der Zotte hie und da eine blasse grüne Zelle. Sonst im ganzen Dünndarm und Colon keine Reaction. Im oberen Rectum zwischen den Drüsen vereinzelte blassgrüne Rundzellen. Leber sehr geringer Eisengehalt, in der Peripherie der Läppchen vereinzelte grüne Zellen mit spärlichen Körnchen. Milzpulpa gleichfalls geringe, Niere keine Fe-Reaction.

Fassen wir das Resultat dieser Untersuchungen nochmals kurz zusammen: Auch bei Personen, denen neben ihrer gemischten oder vorwiegend animalischen Kost kein Eisen gereicht worden war, finden wir in den meisten Fällen im Duodenum einen geringen Eisengehalt, der an einzelne wenige Zellen des Zottengstromas und der Submucosa gebunden ist. Indessen war diese Fe-Reaction so gering, dass man an einzelnen Schnitten erst längere Zeit suchen musste, um eine solche, sich durch ihre Grünfärbung mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  als eisenhaltig erweisende Zelle aufzufinden. Niemals begegnete mir unter diesen Fällen eine in Resorption begriffene Epithelzelle, desgleichen erwiesen sich die tieferen Schichten der Darmwand eisenfrei. Einmal fand ich auch im oberen Abschnitte des Jejunums einen geringen Eisengehalt. Seltener war noch der Befund von eisenhaltigen Zellen im Dickdarm, wo einmal im Colon, ein anderes Mal im oberen

Rectum solche in spärlicher Zahl angetroffen wurden. Sie lagen sämmtlich im Bindegewebe zwischen den Drüsen, nie erwiesen sich die Epithelien derselben oder ihr Lumen eisenhaltig.

Dieser Befund lehrt, dass auch aus unserer alltäglichen Nahrung Eisen in nachweisbarer Menge durch die Darmwand aufgenommen wird und dass diese Aufnahme fast ausschliesslich durch das Duodenum, in ganz geringem Grade vielleicht auch durch die obersten Abschnitte des Jejunums stattfindet. Sie wird verrichtet durch Zellen, welche von dem in löslicher Form befindlichen Eisen durchdrungen werden, nachdem es, wie aus der anderen Untersuchungsreihe folgt, durch die Epithelien der Darmwand aufgenommen worden ist. Dass bei diesen Fällen niemals eine Epithelresorption und nur sehr spärliche, eisenhaltige Rundzellen beobachtet wurden, mag seinen Grund haben in der geringen Menge des zur Resorption gelangenden Eisens gegenüber der resorbirenden Fläche, und der Zerstörung zahlreicher Epithelien durch die post mortem bis zur Section eintretende Fäulniss im Darmkanal. Welche Deutung den eisenhaltigen Zellen im Dickdarm zukommt, soll weiter unten gezeigt werden.

Diese geringe Eisenreaction des Verdauungstractus zeigte sich auch bei 3 von 4 Fällen, welchen Eisen kürzere oder längere Zeit in medicamentöser Dosis gegeben worden war. Trotz der beträchtlichen Eisenmengen, welche No. 7 und 8 im Laufe der Zeit consumirt hatten, war das Bild der eisenhaltigen Darmwand kaum verschieden von dem der ersten Fälle. Es ist dies um so auffälliger, als sich bei den unten zu beschreibenden Thierversuchen auch nach tagelangem Aussetzen der Eisengabe noch reichliche eisenhaltige Zellen fanden, und es muss daher beim Menschen ein rascherer Transport des Eisens durch diese Zellen aus der Darmwand in den Organismus angenommen werden. Dazu kommt noch, dass in den Fällen 7 und 8 eine lange andauernde Agonie bestand und 1½, bezw. 2 Tage ante mortem kein Eisen mehr gegeben werden konnte. Immerhin genügt es für den Nachweis der wirklich statthabenden Resorption, wenn es zufällig glückte, auch nur in einem Fall die resorbirenden Zellen mitten in ihrer Thätigkeit zu überraschen, zu fixiren und die Einzelheiten des Vorgangs unter dem Mikroskop zu beobachten. Dies war der Fall bei No. 9.

Hier, wo es sich gleichfalls um Eisengaben in medicamentösen, geringen Dosen handelte und somit der alte, oft erhabene Einwand wegfällt, dass das Eisen die Darmwände anätze und demnach keine normale, physiologische Resorption vorläge, zeigte der Dünndarm schon makroskopisch stellenweise eine hell- und dunkelgrüne Färbung. Mikroskopisch erwiesen sich zahlreiche Zotten in ihrer oberen Hälfte diffus grün gefärbt. Zotten, deren Epithelien noch gut erhalten waren, zeigten diese mehr oder weniger erfüllt von feinsten schwarzen Körnchen, während das Protoplasma und der Kern der Epithelzellen selbst farblos war. Hatte das Eisen die Epithelzelle durchwandert, so wurde es von Zellen aufgenommen, die alsdann entweder diffus grün waren oder bei stärkerem Eisengehalt das Metall in kleinen und grösseren Körnchen enthielten. Diese Transportzellen, wie ich sie nennen möchte, drangen dann in der Mitte der Zotte, dem Centralkanal in die Tiefe, wo sie allmählich immer spärlicher wurden und in der Submucosa oder den Lymphfollikeln nur noch vereinzelt anzutreffen waren. War der Eisengehalt einer Zotte so reichlich, dass eine diffuse Grünfärbung des Zottenstromas zu Stande kam, so waren die Transportzellen doch stets intensiver gefärbt und schienen das Metall, das in löslicher Form das umgebende Gewebe durchdrungen hatte, schliesslich in stärkerer Concentration in sich aufzunehmen. Im Ganzen zeigte der obere Dünndarmabschnitt geringeren Eisengehalt, im oberen Jejunum verschwand er allmählich ganz.

Als Organ, in dem das vom Organismus aufgenommene Eisen zur Ablagerung kommt, ist in erster Linie die Milz zu nennen. Schon frühere Untersuchungen [Graanboom<sup>1)</sup>, Stahel<sup>2)</sup>, Peters<sup>3)</sup>] des Eisengehalts menschlicher Organe nach verschiedenen Krankheiten hatten Milz und Leber als die Orte kennen gelehrt, in denen vor Allem pathologische Eisenablagerungen zu

<sup>1)</sup> Graanboom, Quantitative chemische Untersuchungen von menschlichen Organen in einzelnen pathologischen Zuständen. Inaug.-Diss. Amsterdam 1881.

<sup>2)</sup> Stahel, Der Eisengehalt in Leber und Milz in verschiedenen Krankheiten. Dieses Archiv. Bd. 85. 1881.

<sup>3)</sup> Peters, Beobachtungen über Eisenablagerungen in den Organen bei verschiedenen Krankheiten. Inaug.-Diss. Kiel 1882.

Standen kämen, und auch für Fe, das von aussen eingeführt wurde, muss die Milz als die hauptsächlichste Depotstätte angesehen werden. Zwar enthielt sie auch in den Fällen 1—5 meist reichlich Eisen, doch war ihr Gehalt in den lange mit Fe behandelten Fällen stets beträchtlich gestiegen. Weniger deutlich war dies Verhältniss an der Leber zu erkennen, die, auch in den ersten Fällen zuweilen ziemlich eisenhaltig, in der zweiten Gruppe nur eine mässige Steigerung ihres Fe-Gehaltes erkennen liess.

Neben der Niere, die in beiden Gruppen hier und da eine grüngefärbte eisenhaltige Epithelzelle eines Harnkanälchens aufwies, doch bei der letzteren nicht in deutlich höherem Grade, kommt als Hauptort der Ausscheidung des Metalles aus dem Körper der Dickdarm in Betracht. Da indessen die diesbezüglichen Befunde in den menschlichen Organen von denen bei den Versuchsthieren nur quantitative Unterschiede bieten, aber erst bei diesen der stricte Beweis geführt wurde, dass es sich um einen Ausscheidungsprozess im Colon und Rectum handele, so mag ihre Besprechung weiter unten erfolgen.

## II. Untersuchungen an Thieren.

Um die Frage der Resorption und der Ausscheidung des Eisens näher studiren und zu diesem Zweck die Anordnung der Versuche nach Belieben treffen zu können, bediente ich mich auch des Thierversuches. Ich wählte junge Meerschweinchen, einige immer womöglich gleichaltrig, mit demselben Futter aufgezogen oder von demselben Wurfe.

Sehr bald stellte es sich heraus, dass der Eisengehalt des Verdauungstractus bei diesen Thieren auch ohne besondere Eisengaben sehr viel reichlicher ist als bei den Menschen, und dass dieser wiederum viel beträchtlicher ist bei Grünfutter als bei Haferfütterung. Im weiteren Verlauf meiner Untersuchungen wandte ich deshalb nur noch die letztere an.

Als Eisenpräparat gab ich Ferrum oxydat. saccharat. solubile, das als leicht in Wasser lösliches Pulver per os und subcutan bequem zu geben war und das bei seiner bekannten, auch in grösseren Dosen leichten Bekömmlichkeit dem Vorwurf einer Anäzung des Darmes nicht ausgesetzt ist. In einem Fall prüfte

ich auch das Ferratin auf seine Resorptionsfähigkeit. Das Ferr. oxydat. saccharat. solubile soll mindestens 2,8 pCt. Fe, Ferratin etwa 6 pCt. Fe enthalten.

Die Thiere wurden in verschiedenen Holzkästen gehalten, in denen ihnen keine Gelegenheit gegeben war, an Gitterdraht, Nägeln und Aehnlichem uncontrolirbare Eisenmengen nebenher aufzunehmen.

#### Gruppe a.

Meerschweinchen 1, 2 und 3 stammen von demselben Wurf und werden gleichmässig bei Grünfutter gehalten.

No. 1. Erhält kein Fe. Magen keine Fe-Reaction. Oberes Duodenum enthält ziemlich reichliche diffus grün gefärbte und schwarze Körnchen von verschiedener Grösse bergende Zellen, die vorwiegend im oberen Zottentheile gelegen, in ihrem Centralkanale nach unten spärlicher werden und sich in der Submucosa und einzelnen Lymphfollikeln nur vereinzelt finden. Nur hier und da eine in Resorption begriffene Epithelzelle mit 3—5 feinsten dunklen Körnchen in ihrem Inneren. Das untere Duodenum bietet daselbe Bild in geringerem Grade. Einzelne Schnitte aus dem oberen Jejunum enthalten ganz spärliche blossgrüne Zellen in der Submucosa. Das übrige Jejunum und Ileum eisenfrei. Im Colon liegen zwischen den Drüsen, die selbst ganz Fe-frei sind, ziemlich reichliche, heller und dunkler grün gefärbte Zellen, die nach der Darmoberfläche zu spärlicher werdend dort im Bindegewebe zwischen den Drüsenausführungsgängen nur in einzelliegenden Exemplaren angetroffen werden. Dasselbe, nur sehr viel schwächere Bild zeigt das Rectum. Leber und Nieren geben keine, die Milzpulpa starke Eisenreaction.

No. 2. Erhält 0,5 Ferr. oxyd. sacch. solub. per os in 40 ccm Wasser gelöst = 0,015 Fe. Nach 2 Stunden wird es getötet. Der Magen ist stark mit Grünfutter gefüllt. Magenwand keine Reaction. Dünndarm dasselbe Bild wie No. 1, eine reichlichere Fe-Resorption lässt sich nicht constatiren. Colon wie bei No. 1, Rectum keine Reaction. Desgleichen Leber und Niere, Milzpulpa starke Reaction.

No. 3. Erhält an 4 auf einander folgenden Tagen 0,5 Ferr. oxyd. sacch. solub., im Ganzen 2,0 = 0,06 Fe per os in Wasser. 3 Stunden nach der letzten Gabe wird es getötet. Magen keine Reaction. Duodenum: an zahlreichen Epithelien, die streckenweise diffus grün gefärbt erscheinen, reichliche, feinste, schwarze Körnchen im oberen Theil der Zelle, hier und da auch die ganze Zelle erfüllend. Diese resorbirenden Epithelien sitzen vorwiegend an den oberen  $\frac{2}{3}$  der Zotte, spärlich an tieferen Stellen. Im obersten Theile des Zottenstratums dichte Haufen von Rundzellen, die meist sehr stark grün gefärbt sind und reichliche schwarzgrüne Körner von verschiedener Grösse enthalten. Sie sind nach unten zu in der Mitte der

Zotten in einer Reihe angeordnet, reichen bis zum Grunde der Zotte, werden hier spärlicher an Zahl und finden sich nur noch vereinzelt in der Submucosa und den Lymphfollikeln. Im unteren Abschnitte des Duodenums ist dieser Fe-Gehalt noch stärker wie im oberen. Oberes Jejunum: hier und da noch eine körnchenhaltige Epithelzelle, und vereinzelte körnerhaltige grüne Zellen in der Zottenspitze. Unteres Jejunum und Ileum keine Reaction. Im Colon liegen im Bindegewebe zwischen den Drüsen sehr zahlreiche dunkelgrüne Rundzellen, die oft mit dicken schwarzen Körnern vollgepfropft sind. Besonders reichlich und in dichten Haufen finden sie sich in der Submucosa und zwischen den untersten Drüsenabschnitten. Die Drüsen selbst sind eisenfrei, desgleichen das Darmepithel. Im oberen Rectum ist diese Reaction sehr viel schwächer und verschwindet fast ganz im unteren Rectum. Niere keine Reaction. Leber enthält in der Peripherie der Läppchen einzelne grünliche Zellen mit geringem feinkörnigem Inhalte. Milz-pulpa sehr starke Reaction.

No. 4. Etwa gleichalteriges Meerschweinchen, nicht von demselben Wurfe. Erhält an 2 auf einander folgenden Tagen je 0,5 Ferr. oxyd. sacch. = 0,03 Fe. 3 Stunden nach der letzten Gabe wird es getötet. Im Dünndarm im Ganzen dasselbe Bild wie bei No. 3, im Colon und Rectum die Zahl der zwischen den Drüsen liegenden eisenhaltigen Zellen geringer wie bei 3, aber doch reichlicher, wie in den beiden ersten Fällen. Leber und Niere keine, Milz starke Reaction.

Obwohl schon bei Meerschweinchen No. 1 der Eisengehalt des Dünndarms ein ziemlich beträchtlicher war und einzelne Epithelzellen sich als in Resorption begriffen zeigten, so war doch bei No. 3 und 4 nach den Eisengaben dieses Bild der Resorption so prägnant, der quantitative Unterschied ein so beträchtlicher, dass an einer wirklich statthabenden Resorption anorganischen, nicht in der Nahrung enthaltenen Eisens nicht mehr gezweifelt werden kann. Dass in Fall 2 eine merkliche Zunahme der Fe-Reaction noch nicht eingetreten war, lag offenbar an der kurzen Zeit von 2 Stunden, nach der das Thier getötet wurde, und an der starken Füllung des Magens.

Um den schon mit der Grünfütterung verbundenen Eisengehalt der Darmwand zu verringern, liess ich diese bei der folgenden Gruppe ganz bei Seite und gab den Thieren nur Hafer.

#### Gruppe b.

Hierher gehören 6 Thiere, die anstatt Grünfutter 10 bis 12 Tage vor den Eisengaben nur Hafer erhielten. Der Unter-

schied in dem Eisengehalt des Darms dieser Thiere war ein auffallender gegenüber No. 1 und 2 der ersten Gruppe.

No. 5. Hat nur Hafer, kein Eisen bekommen. Magen keine Reaction. Das Duodenum lässt bei schwacher Vergrösserung kaum eine Reaction erkennen, bei starker finden sich in der Spitze einzelner spärlicher Zotten wenige blasser oder etwas dunkelgrüne Zellen, die nur hie und da ein dunkles Körnchen enthalten. An den Zottenepithelien keine Fe-Reaction. Im unteren Dünndarm noch geringe Reaction. Im Vergleich zu No. 1 ist der Eisengehalt ein äusserst geringer. Der übrige Dünndarm eisenfrei. Im Colon zwischen den Drüsen ziemlich reichliche blasser und dunkelgrüne, nur wenige Körner haltende Zellen. Im Rectum noch geringere Reaction. Leber und Niere keine Reaction. Milzpulpa blassgrün, enthält nur mässig viel dunklere Zellen mit reichlicherem Eisengehalt. Reaction im Ganzen geringer wie in den früheren Fällen.

No. 6. Etwas älteres Thier. Nur Hafer, kein Eisen. Organe geben etwa dasselbe Bild wie bei 5, nur im Colon und der Milz ist der Fe-Gehalt etwas reichlicher.

No. 7. Meerschweinchen von demselben Wurfe wie No. 6. Erhält an 6 auf einander folgenden Tagen je 0,25 Ferr. oxyd. saccharat., am 7. Tage 4 mal diese Dosis mit  $2\frac{1}{2}$  stündiger Unterbrechung. Im Ganzen 0,075 Fe. 2 Stunden nach der letzten Gabe wird es getötet. Magen keine Reaction. Im Duodenum sehr starke Fe-Reaction an den Epithelien und den Zotten. Im oberen Jejunum eine Anzahl schwärze Körnchen haltender grüner Zellen, die erst im oberen Ileum allmählich verschwinden und vorwiegend in den Zottenspitzen, im unteren Dünndarm mehr in der Submucosa liegen. Colon schon makroskopisch sehr starke Fe-Reaction, mikroskopisch das schon oben erwähnte Bild, oft dicke, schwarzgrüne Rundzellenhaufen. Auch einige wenige Darmepithelien enthalten feinste schwarze Körnchen. Rectum oben geringe, weiter unten noch spärlichere Reaction. Niere zeigt einzelne wenige eisenhaltige Epithelien an Harnkanälchen, Leberzellen an der Peripherie der Acini geben schwache Reaction, Milzpulpa sehr starker Eisengehalt.

No. 8. Junges Thier. Erhält an 6 auf einander folgenden Tagen je 0,25 Ferr. oxyd. sacch., am 7. 3 mal 0,25, am 8. 4 mal 0,5 Ferr. oxyd. saccharat., im Ganzen = 0,127 Fe. 2 Stunden nach der letzten Gabe wird es getötet. Magen keine Reaction. Am Dünndarm fast sämmtliche Zotten bis zum Fusse grün gefärbt. Sehr reichliche Haufen stark eisenhaltiger Zellen in den Zottenspitzen, reichliche Zottenepithelien in Resorption begriffen. Submucosa und noch reichlicher die Lymphfollikel enthalten eisenhaltige Zellen. Im oberen Jejunum noch spärliche eisenhaltige Zellen in den Zottenspitzen, Epithelien eisenfrei, im unteren Jejunum allmählich verschwindende Reaction. Colon sehr reichlich eisenhaltig, einzelne Epithelien mit feinsten schwarzen Körnchen besetzt. Rectum oben viel schwächer, mit

unten wieder etwas reichlichere Reaction. Hier finden sich zwischen den Drüsen an einzelnen Stellen bis zum Darmepithel vordringende eisenbeladene Zellen, an zwei Stellen eine solche, die sich zwischen den Epithelien durchdrängend, die Oberfläche der Darmwand zu erreichen sucht. Leber fast keine, Niere sehr geringe, Milzpulpa sehr starke Reaction.

No. 9. Gleichalterig wie 8. Erhält an 14 auf einander folgenden Tagen je 0,5 Ferr. oxyd. sacch., am 15. 4 mal 0,5, im Ganzen = 0,27 Fe. Nach 1½ Stunden wird es getötet. Magen keine Reaction. Duodenum sehr starke Reaction, im oberen Jejunum noch vereinzelte Zottenepithelien mit feinsten schwarzen Körnchen erfüllt, in den Zottenspitzen noch einzelne dunkelgrüne Körner haltige Zellen, einzelne blasse auch noch im unteren Jejunum. Ileum keine Reaction, Colon sehr stark Fe-haltig. Epithelien fast Fe-frei, nur sehr wenige enthalten freie Körnchen. Oberes Rectum: schwächerer Eisengehalt, nach unten zu abnehmend. An den Nieren sehr spärliche eisenhaltige Epithelien, Leber makroskopisch schon diffus hellgrün, mikroskopisch fast alle Zellen, stärker in der Peripherie der Läppchen, grün, aber nur sehr wenig körnchenhaltig. Milzpulpa sehr stark eisenhaltig.

No. 10. Junges Meerschweinchen. Erhält lange Zeit Hafer, dann an 2 auf einander folgenden Tagen je 2 mal 0,25, am 3. Tage 3 mal 0,25 Ferratin, im Ganzen = 0,105 Fe. Nach 2 Stunden wird es getötet. Magen keine Reaction. Das obere Duodenum zeigt an allen Zotten sehr starke Reaction. In den oberen ⅔ der Zotten fast alle Epithelien mit mehr oder weniger reichlichen Körnchen gefüllt, zahlreiche in Haufen liegende, stark eisenhaltige Zellen in der Zottenspitze, in der Zottenspitze in dichter Reihe bis zum Grunde reichend. Im unteren Duodenum Eisengehalt etwas geringer, besonders die Zahl der in Resorption begriffenen Epithelien nicht mehr so sehr reichlich. Im oberen Jejunum hie und da eine blassgrüne Zelle in der Zottenspitze. Unteres Jejunum und Ileum keine Reaction. Colon zeigt starken Eisengehalt an Zellen, aber auch reichlich an Darmepithelien, die mit feinsten schwarzen Körnchen besetzt sind. Oberes Rectum sehr geringe, unteres keine Fe-Reaction. Leber und Niere keine, Milz schwache Reaction. Nur einzelne Zellen der Pulpa enthalten Fe in Körnerform, die anderen sind meist diffus hellgrün verfärbt.

War schon durch die Thierversuche der Gruppe a die Resorption des anorganischen Eisens zweifellos dargethan, so wurde sie noch deutlicher durch den Gegensatz der Befunde zwischen den Thieren ohne und mit Eisengaben der Gruppe b. Bei jenen nur minimaler Fe-Gehalt der Zotten, keine Spur eines Resorptionsvorganges an den Zottenepithelien nachzuweisen, die Milzpulpa bereits weniger eisenhaltig, — bei diesen die Epithelien in voller Resorption begriffen, dichte Haufen von eisenhaltigen Transportzellen, im Begriffe, das Metall auf dem Wege

des Lymphstromes durch den Centralkanal der Zotte, den tiefen Lymphbahnen und Lymphfollikeln dem Organismus zuzuführen. Am schönsten und intensivsten war dieses Bild bei No. 10 ausgeprägt, einem Thiere, das etwa 3 Wochen, also länger wie die anderen derselben Gruppe, nur Hafer bekommen hatte und durch den geringen Eisengehalt der Milz bereits eine Verarmung an Eisen anzeigte, auf die auch Hall aufmerksam machte. Hier schien der resorbirende Apparat im Duodenum ganz besonders gierig das Eisen aufzunehmen, denn Zotte an Zotte zeigte massenhafte, reichlich mit Fe-Körnchen beladene Epithelien. Dabei war nirgends eine Destruction dieser zarten Gebilde oder der anderen Gewebsthüle zu erkennen, die noch lebenswarm in Alkohol gelegten Organe zeigten keine Spur einer Verätzung durch das eingebrachte Eisen. Dass auch der Magen in keinem Falle Fe-Reaction gab, spricht unbedingt gegen eine chemische Läsion der Magendarmwand. Im Ganzen war das Bild der Resorption hier wie bei dem menschlichen Darm dasselbe, ein Unterschied bestand nur in quantitativer Beziehung: Der Eisengehalt dieser Organe war ohne besondere Eisengaben ein minimaler gegenüber den mit Gras und selbst den mit Hafer gefütterten Thieren. Auch der Eisengehalt des menschlichen Darms von No. 9 erreichte nicht den Grad, den man bei einzelnen Versuchsthieren antraf. Bei längerer Zeit fortgesetzten Eisengaben betheiligte sich zuweilen auch das obere Jejunum, in einem Falle sogar das ganze Jejunum in geringem Grade an der Resorption, eine Thatsache, die ich der Behauptung Anderer entgegenstellen möchte, dass der Ort der Resorption einzig und allein das Duodenum sei. Immerhin gebe ich Quincke und Hall zu, dass in den meisten Fällen und bei kleineren Eisengaben die Resorptionstätigkeit des Duodenums eine so mächtige ist, dass die des übrigen Dünndarms dagegen fast ganz verschwindet oder in Wirklichkeit gleich Null ist.

Auch in den Thierversuchen erwies sich die Milz als die Hauptablagerungsstätte des Eisens. In den Fällen, wo durch eine alleinige Haferfütterung eine Verarmung des Organismus an Fe sich durch ein Blasswerden der Milzpulpa anzeigte, wo an die Stelle reichlicher eisenhaltiger Rundzellen mit ihrem schwarzen körnigen Inhalte blassgrüne Rundzellen getreten waren, zeigten

sich schon nach kurzer Zeit wieder Eisenanhäufungen in körnerhaltigen Zellen. Dauerten die Eisengaben längere Zeit, so fand sich stets eine diffuse, dunkelgrüne Verfärbung der Pulpa, in der oft grosse Haufen schwarzer eisenhaltiger Zellen zusammenlagen. Sehr viel geringer war der Eisengehalt der Leber, der auch nur in Fällen längerer Eisengaben (s. auch nächste Gruppe) langsam, aber deutlich zunahm. Meist zeigte eine diffuse blassgrüne Verfärbung der Leberzellen den geringen Fe-Gehalt an, der stets in der Peripherie der Acini stärker war, oder es traten in diesen peripherisch gelegenen Zellen noch feinste schwarze Körnchen, 2—5 an der Zahl auf. Des Vergleichs halber untersuchte ich die Leber von 5 anderen gesunden Meerschweinchen, welche kein Fe erhalten hatten. 2mal fand ich eine geringe, die Peripherie der Läppchen betreffende diffuse helle Grünfärbung der Zellen, 1mal auch vereinzelte feinste schwarze Körnchen in denselben, in den 3 anderen Fällen keine Fe-Reaktion. Nie begegnete ich eisenhaltigen Rundzellen in den Lebercapillaren.

Neben der Niere, die als Ausscheidungsorgan des Metalls nur in geringem Grade eine Rolle spielt, ist der Dickdarm und speciell das Colon dasjenige Organ, das durch seinen starken Eisengehalt und die Form desselben die Vermuthung nahe legt, hier erfolge zum grössten Theil wieder die Ausscheidung des überflüssigen Metalls aus dem Organismus. Es ist an sich schon auffallend und unwahrscheinlich, dass, nachdem die Eisenresorption im Dünndarm vollständig aufgehört hat, sich im Dickdarm dieser Vorgang nochmals, und zwar in bedeutender Intensität wiederholen sollte. Aber auch die Anordnung der Fe-tragenden Zellen war im Dickdarm eine andere wie im Duodenum. Hier reichliche, in Resorption begriffene Zottenepithelien, besonders an den obersten Abschnitten derselben, eisenbeladene Transportzellen im Inneren der Zotten, oben zu Haufen gelagert, nach unten zu vereinzelter werdend und allmählich verschwindend — dort in der Submucosa und zwischen dem Grunde der Drüsen dichte, schwarzgrüne Haufen von eisenhaltigen Zellen, oft dicke, unregelmässig begrenzte Plaques bildend, nach oben zu, immer im Bindegewebe zwischen den völlig eisenfreien Drüsen gelagert, eine schmälere Reihe einzelner dieser Zellen, oft bis zum Darmepithel vordringend, an einzelnen Stellen dasselbe durchwandernd,

das Epithel selbst nur in geringer In- und Extensität zuweilen mit schwarzen Körnchen durchsetzt: diese beiden Bilder, grundverschieden in der Anordnung der Transportzellen, legten auch eine verschiedene Deutung nahe und Quincke sprach deshalb diesen Vorgang im Dickdarme als einen Ausscheidungsprozess an.

Um mir über diesen Punkt noch grössere Gewissheit zu verschaffen, liess ich Thiere, denen ich Eisen gegeben hatte, einige Zeit ohne Fe bloss bei Haferfütterung, ehe ich ihre Organe untersuchte, von dem Gedanken ausgehend, dass die Fe-Ausscheidung die Resorption überdaure, jene also noch gefunden werde, wenn diese schon zu Ende sei. Anderen Versuchsthieren gab ich, um eine Darmresorption überhaupt zu umgehen, Fe subcutan und prüfte alsdann die Darmausscheidung. Die Resultate waren folgende:

#### Gruppe c.

No. 11. Meerschweinchen mit Hafer gefüttert. Erhält an 20 auf einander folgenden Tagen je 0,5 Ferr. oxyd. sacch. solub., im Ganzen = 0,3 Fe. 52 Stunden nach der letzten Gabe wird es getötet. Magen keine Reaction. Im oberen Theile des Duodenum an einzelnen Zotten noch wenige in Resorption begriffene Epithelien, stellenweise noch ziemlich reichliche eisenhaltige Transportzellen. Doch ist die Reaction im Ganzen geringer wie bei allen Thieren, die bald nach der Eisendarreichung getötet wurden. Im unteren Duodenum noch schwächerer Fe-Gehalt. Der übrige Dünndarm eisenfrei.

Colon sehr stark eisenhaltig in der bereits oben geschilderten Weise; oberes Rectum zeigt schwächere Reaction, mehr einzeln liegende Zellen gegenüber den dicken schwarzen Haufen des Colons, im unteren Rectum noch geringerer Fe-Gehalt. Leber mässig starke, Niere geringe, Milz sehr starke Fe-Reaction.

No. 12. Gleichalteriges Meerschweinchen. Nur Haferfütterung. Erhält an 19 auf einander folgenden Tagen je 2 mal 0,5 Ferr. oxyd. sacch., im Ganzen = 0,57 Fe. Nachdem das Fe 6 Tage ausgesetzt war und während dieser Zeit der Stall täglich gewechselt und gereinigt wurde, wird es getötet. Magen keine Reaction. An den Duodenalepithelien keine Reaction, in einzelnen Zottenspitzen des oberen Duodenum noch ziemlich reichliche eisenhaltige Zellen, etwas weniger wie bei No. 11, im unteren Duodenum noch wenige solcher Zellen, im oberen Jejunum hie und da noch eine blass-grüne Zelle, der übrige Dünndarm eisenfrei.

Colon gibt sehr starke Eisenreaction (Fig. 3), die im oberen Rectum viel spärlicher, unten noch geringer wird. Leber, Milz und Niere wie bei 11.

No. 13. Da No. 12 auch nach 6 tägigem Aussetzen noch Fe im Dünndarm gezeigt hatte, erhält dieses Thier an 10 auf einander folgenden Tagen

je 2 mal 0,5 Ferr. oxyd. sacch., im Ganzen = 0,3 Fe, bleibt 12 Tage ohne Eisen, während der Stall täglich gewechselt wird, und wird dann getötet. Magen keine Reaction. An der grossen Mehrzahl der Duodenalzotten kein Fe, nur an ganz einzelnen in der Spitze noch vereinzelte diffus grüne und Körnchen haltige Zellen. Der übrige Dünndarm eisenfrei.

Colon sehr starke (Fig. 4) Eisenreaction, auch ziemlich reichliche feinste schwarze Körnchen enthaltende Darmepithelien. Im oberen Rectum viel geringere, im unteren wieder etwas stärkere Reaction. Nieren sehr geringe, desgl. Leber, Milzpulpa starke Fe-Reaction.

Diese Versuche lehren, dass bei längere Zeit fortgesetzten, grösseren Eisengaben das Metall nicht nur von Wanderzellen aufgenommen wird, die es schnell in dem Lymphstrom weiter transportiren, sondern dass auch fixe Zellen sich damit beladen können, ebenso wie das ganze Zottenstratum in einzelnen Fällen diffus grün gefärbt war. Diese geben das einmal aufgenommene Eisen anscheinend nur langsam wieder ab, da trotz Haferfütterung und täglicher Reinigung des Stalles, so dass die Thiere von ihrem eigenen, eisenhaltigen Koth nicht fressen konnten, noch nach 6 Tagen solche eisenhaltigen Zellen in ziemlich reichlicher Menge in den Zottenspitzen angetroffen wurden. Auch das Fehlen eisenhaltiger, in Resorption begriffener Epithelzellen in diesen Fällen spricht gegen eine erneute Resorption von Eisenmengen, die das Thier in Folge unkontrollirbarer Versuchsfehler noch immer aufgenommen hätte.

Bezüglich der Ausscheidungstätigkeit des Dickdarms waren diese Versuche gleichfalls sehr lehrreich, doch glaubte ich durch Umgehung der Darmresorption und subcutane Application des Eisens dieselbe noch unumstösslicher beweisen zu können.

Ich gab deshalb No. 14, das gleichfalls nur Hafer erhielt, an einem Tage 0,5 Ferr. oxyd. sacch. in 3 ccm H<sub>2</sub>O gelöst subcutan, am folgenden Tage dieselbe Dosis noch 2 mal, im Ganzen 0,045 Fe. 2½ Stunden nach der letzten Injection wird es getötet. Magen keine Reaction, Duodenum zeigt einzelne blassgrüne Zellen in den Zottenspitzen, etwa in dem Grade, wie die nur mit Hafer ohne Fe gefütterten Thiere No. 5 und 6. Der übrige Dünndarm eisenfrei.

Im Colon reichliche eisenbeladene Zellen zwischen den Drüsen, doch geringer an Zahl wie im folgenden Falle. Rectum enthält noch weniger Eisen. Leber sehr geringer, Niere kein, Milz ziemlich reichlicher Fe-Gehalt.

No. 15. Meerschweinchen mit Hafer gefüttert, erhält an 4 auf einander folgenden Tagen je 2 mal 0,5 Ferr. oxyd. sacch. subcutan. 20 Stunden nach der letzten Injection wird es getötet. Magen keine Reaction. Am oberen

Duodenum an ganz vereinzelten Zottenspitzen wenige blassgrüne, wenig Körnchen haltige Zellen, im unteren Duodenum noch geringerer Eisengehalt, übriger Dünndarm enthält kein Fe.

Im Colon starke Reaction, zwischen den Drüsen sehr reichliche eisenbeladene Zellen, die nach oben zum Darmepithel vordringen. An einer Stelle auch eine das Epithel durchwandernde eisentragende Zelle. Im oberen Rectum sehr viel spärlichere, im unteren noch geringere Reaction. Niere sehr geringe, Leber minimale, Milzpulpa starke Reaction.

Hiernach ist als erwiesen anzusehen, dass sowohl nach per os gereichten, als subcutan applicirten Eisengaben im Colon, viel weniger im Rectum eine an In- und Extensität bedeutende Eisenausscheidung stattfindet. Allerdings fanden wir auch bei fast eisenfreier Nahrung eine geringe beständige Ausscheidung des Metalles durch den Dickdarm, doch ist die Steigerung dieser Ausscheidung nach Eisengaben eine so gewaltige, das ganze Colon stets schon makroskopisch so intensiv dunkelgrün gefärbt, dass an einer raschen Wiederausfuhr des künstlich beigebrachten Eisens nicht zu zweifeln ist. Neben diesen Darmtheilen kommt die Niere für die Ausscheidung des überschüssigen, in Milz und Leber nicht deponirten Eisens nur in verschwindendem Grade in Betracht. In welch' quantitativem Verhältniss aber diese gereichten und wieder ausgeschiedenen Eisenmengen zu einander stehen, welche Differenzen in dieser Beziehung bei normalen und krankhaften Blutverhältnissen bestehen, welche Stelle überhaupt das Eisen bei der Blutbildung spielt und welche chemischen Verbindungen es auf seinem Wege durch den Organismus eingeht, diese und ähnliche Fragen bleiben noch in Fülle zu beantworten. Nur den Schluss dürfte man noch aus meinen Untersuchungen ziehen können, dass das Metall nach seiner Resorption durch die Duodenalepithelien und bei seiner Ausscheidung durch das Colon mit einem Eiweisskörper gepaart ist, was sich aus der stets mehr oder wenigen intensiven diffusen Grünfärbung der ganzen Transportzelle ergiebt. Dies würde die Angaben Gaule's, der durch chemische Reaction der eisenhaltigen Lymphe zu demselben Schlusse kommt, bestätigen.

Zum Schlusse möchte ich die Ergebnisse vorstehender Untersuchungen nochmals kurz zusammenfassen:

Die Mittheilung Anderer, dass nicht nur das in der Nahrung enthaltene, sondern auch das in medicamentösen Dosen ge-

reichte anorganische Eisen im Dünndarm resorbirt wird, kann ich bestätigen, doch ist bei grösseren oder länger fortgesetzten Gaben auch das Jejunum zuweilen in geringem Grade an der Resorption betheiligt. Das durch die Epithelien aufgenommene Fe wird durch Transportzellen auf dem Wege der Lymphbahn dem Organismus zugeführt. Hier wird es sehr schnell und reichlich in der Milz, langsam und nur zu geringem Theile in der Leber in den specifischen Zellen dieser Organe deponirt. Auch ohne Eisengaben findet eine allmähliche Ausscheidung des Körpereisens durch den Dickdarm in geringem Grade statt, die sich am auffälligsten durch eine Eisenverarmung der Milz documentirt. Nach Eisendarreichung nimmt diese Ausfuhr rasch und bedeutend zu und ist bei Meerschweinchen das Colon, in viel geringerem Grade das Rectum als die Ausscheidungsstätte zu betrachten. Diese Ausscheidung verrichten gleichfalls eisenbeladene Transportzellen, welche das Darmepithel entweder durchwandern oder an dasselbe seine Eisenkörnchen zur Weiterbeförderung abgeben.

Auch bei dem Menschen findet eine Resorption von Nahrungseisen in nachweisbaren Mengen statt, ebenso werden anorganische Eisensalze in analoger Weise wie beim Meerschweinchen resorbirt, in Milz und Leber zum Theile deponirt, zum Theile durch den Dickdarm, in geringem Maasse durch die Nieren, ausgeschieden.

---

### Erklärung der Abbildungen.

#### Tafel X.

- Fig. 1. Querschnitt durch das untere Duodenum einer Person (No. 9) nach Eisengaben. Mit Schwefelammonium behandelt. Leitz Obj. 4 Ocul. 1.
  - Fig. 2. Eine in Resorption begriffene Zotte derselben Person. Leitz Obj. 7. Ocul. 3. (Ausnahmsweise gut erhaltene Zotte.)
  - Fig. 3. Längsdurchschnitt durch das Colon von Meerschweinchen No. 12. Leitz Obj. 4 Ocul. 1.
  - Fig. 4. Längsdurchschnitt durch das Colon von Meerschweinchen No. 13. Leitz Obj. 7 Ocul. 3.
-