

# Archiv

für

## pathologische Anatomie und Physiologie

und für

## klinische Medicin.

Bd. 160. (Fünfzehnte Folge Bd. X.) Hft. 2.

---

### XIII.

#### Die Rolle des Eisens bei der Blutbildung.

Zugleich ein Beitrag zur Kenntniss des Wesens der Chlorose.

(Aus der med. Klinik des Herrn Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Weber in Halle a. S.)

Von

Assistenzarzt Dr. med. A. Hofmann,

z. Z. Oberarzt der Klinik des Herrn Prof. Dr. Frhr. v. Mering.

---

Die Frage, in welcher Weise das Eisen bei der Heilung chlorotischer und anämischer Zustände seine Wirksamkeit entfalte, harrt bis auf den heutigen Tag ihrer Entscheidung. Denn wenn auch unsere Kenntnisse durch eine Reihe von Arbeiten der letzten Jahre wesentlich gefördert worden sind, so war uns dadurch doch noch kein Einblick in die geradezu specifische Wirkung dieses Mittels bei den erwähnten Krankheitszuständen eröffnet.

Ich verzichte an dieser Stelle darauf, die Litteratur der früheren Jahre im Einzelnen anzuführen, da ich dieselbe in einer früheren Arbeit<sup>1)</sup>, in, wie ich glaube, erschöpfender Weise zusammengestellt habe. Ich berücksichtigte dabei vor Allem die Untersuchungen, welche sich mit der Frage der Resorption

<sup>1)</sup> A. Hofmann: Ueber Eisenresorption und Ausscheidung im menschlichen und thierischen Organismus. Dieses Archiv Bd. CLI.

des Metalles beschäftigten, und bemerkte, dass es im Wesentlichen zwei Untersuchungsmethoden waren, die zur Anwendung kamen: meist wurde die Menge des eingeführten Eisens mit der vom Organismus wieder ausgeschiedenen verglichen oder der Gehalt der verschiedenen Organe an Eisen nach Darreichung desselben untersucht. Warum die erste Gruppe von Untersuchungen stets zu dem Resultate kam, dass fast alles Fe wieder mit dem Kothe entleert würde und nur minimale Mengen zur Aufnahme gelangten, liegt jetzt auf der Hand, nachdem die Aufnahme des Metalles durch das Duodenum und seine Wiederausscheidung durch das Colon erwiesen ist. Schliesslich wandte man die mikro-chemische Reaction zur directen Beobachtung der Resorptionsvorgänge an.

Führten auch die Resultate der früheren Arbeiten zu keiner einmüthigen Auffassung, so glaubte man doch, dass das Metall vom Organismus aufgenommen, sehr bald aber wieder ausgeschieden werde. Durch die Arbeiten Hamburgers<sup>1)</sup> wurde aber diese Lehre ins Wanken gebracht. Da er nach Fe-Darreichung keine Vermehrung des Harneisens, auch keine gesteigerte Ausscheidung durch die Galle und die Darmwand fand, fast die ganze Menge des eingeführten Metalles aber wieder im Kothe erschien, so kam er zu dem Schlusse, dass nur minimale Mengen desselben zur Resorption gelangten. Und als dann Bunge<sup>2)</sup> behauptete, dass nur das in der Nahrung als eine complicirte Verbindung enthaltene Fe zur Resorption gelange, die medicamentellen Eisenpräparate aber nur insofern indirect wirkten, als sie sich im Darne zu Schwefeleisenverbindungen umwandelten und so das organische Eisen vor Zersetzung schützten, erfreute sich diese Hypothese jahrelang einer fast allgemeinen Anerkennung. Nur Wenige, wie Harnack<sup>3)</sup>, glaubten, dem Eisen eine andere Rolle zuschreiben zu müssen.

<sup>1)</sup> Hamburger: Die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens. Zeitschrift f. physiolog. Chemie. II. 1878 und IV. 1880.

<sup>2)</sup> Bunge: Ueber die Assimilation des Eisens. Zeitschrift f. physiolog. Chemie IX. 1885. Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie.

<sup>3)</sup> Harnack: Lehrbuch der Arzneimittellehre. 1883. S. 457 u. 459. — Münchener medicin. Wochenschrift. 1894. S. 876.

Erst die Arbeiten der letzten Jahre waren im Stande, die Autorität Bunes zu widerlegen, und es gelang zuerst Macallum<sup>1)</sup> auf mikro-chemischem Wege die Resorption des per os gereichten Metalles in den Epithelien des Dünndarmes direkt zu beobachten. Ihm folgte Hall<sup>2)</sup>, der nach Fe-Gaben gleichfalls die Aufnahme durch die Epithelien des Duodenums verfolgen konnte und sich das Eisen vor Allem in Leber und Milz niederschlagen sah. Er glaubte, dass es auf dem Wege der Blutbahn weitergeführt werde und zur Bildung von Hämoglobin diene, da sich dieses vermehre. Gaule<sup>3)</sup> wies gleichfalls nach Darreichung von verdünntem Eisenchlorid und Carniferrin die Resorption im Dünndarme durch die centralen Lymphgefässe der Zotten nach und fand schon nach 40 Minuten in der Lymphe des Ductus thoracicus das Metall wieder. Er glaubt, dass das anorganische Fe sich im Magen mit einem Kohlehydrat paare, dass diese Verbindung im Dünndarme wieder gelöst werde und dass es sich dann in den Lymphbahnen mit einem Eiweisskörper zu einer organischen Verbindung vereinige. Fast gleichzeitig mit Gaule theilten Hochhaus und Quincke<sup>4)</sup> die Resultate ihrer Untersuchungen mit, die sie schon vorher auf dem Congresse für innere Medicin bekannt gegeben hatten. Nach ihnen wird medicamentös eingeführtes Eisen ausschliesslich im Duodenum resorbirt und durch die Lymphbahnen den Mesenterialdrüsen zugeführt, vielleicht auch theilweise durch die Blutgefässe aufgenommen. Da auch das Cöcum eine mikro-chemische Fe-Reaction gab, deren Bild sich von dem des Resorptionsvorganges im Dünndarme unterschied, nahmen sie an, dass eine Wieder-

1) Macallum: Of the absorption of iron in the animal body. Journal of Physiolog. XVI. 1894.

2) Hall: Ueber die Resorption des Carniferrins. Archiv für Anatomie und Physiologie. Phys. Abth. 5 u. 6, 1894. — Ueber das Verhalten des Eisens im thierischen Organismus. Ebendasselbst 1 u. 2 1896.

3) Gaule: Ueber den Modus der Resorption des Eisens und das Schicksal einiger Eisenverbindungen im Verdauungskanaal. Deutsche medicin. Wochenschrift. 1896 No. 19. — Der Nachweis des resorbirten Eisens in der Lymphe des ductus thoracicus. Ebendasselbst 1896 No. 24.

4) Hochhaus und Quincke: Ueber Eisenresorption und Ausscheidung im Darmkanal. Archiv für experiment. Pathologie u. Pharmakologie 1896.

ausscheidung des Metalles in diesem Darmabschnitte vor sich ginge. Die Versuche wurden an Mäusen, Fröschen, Kaninchen und Meerschweinchen mit Carniferrin, Ferratin, Ferropeptonat und Ferr. hydric. angestellt und ergaben im Ganzen übereinstimmende Resultate.

Nachdem durch diese Arbeiten zuverlässiger Forscher die tatsächliche Resorption auch anorganischer Eisenpräparate beim Thiere zweifellos nachgewiesen war, erübrigte es zunächst noch, diesen Nachweis auch beim Menschen zu führen. Honigmann<sup>1)</sup> hatte Gelegenheit, an einer Patientin mit einer Fistel des unteren Ileums nach der Darreichung von Ferr. citric. die Aufnahme des Metalles in einer absolut grossen Menge durch den Dünndarm und eine Wiederausscheidung durch den Dickdarm zu beobachten. Ich selbst<sup>2)</sup> untersuchte an der Züricher medicinischen Klinik die Organe einer Reihe von Personen, welche Fe in medicamentösen Dosen und solcher, die keines erhalten hatten. Es konnte der Nachweis geführt werden, dass sowohl das Fe der Nahrung als auch medicamentöse Gaben im Duodenum zur Resorption, im Colon und Rectum, daneben auch in ganz geringem Grade durch die Nieren zur Ausscheidung gelangen und in Milz und Leber in grösserer Menge deponiert werden. Dass der Fe-Gehalt der Colonwand wirklich als das Resultat eines Ausscheidungsprocesses aufzufassen ist, bewies ich durch den Thierversuch, indem ich nach der subcutanen Application von Eisen das Duodenum nur in geringem Grade Fe-haltig oder fast frei davon fand, die Dickdarmwand aber eine starke Eisenreaktion geben sah. Im Uebrigen konnte ich die Resultate der vorhergehenden Autoren bestätigen. Cloetta<sup>3)</sup> beschäftigte sich gleichfalls mit der Frage der Eisenresorption und glaubt, dass nur Fe in organischer Form resorbirt werde, dass aber die anorganischen Eisenverbindungen sich in organische umwandeln müssten. Vergleiche zwischen Ferr. lactic. und Ferratin liessen

<sup>1)</sup> Honigmann: Beiträge zur Kenntniss der Aufsaugungs- und Ausscheidungsvorgänge im Darne. Archiv für Verdauungskrankheiten Bd. II. Heft 3.

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

<sup>3)</sup> Cloetta: Archiv f. experiment. Pathologie und Pharmakologie 1897. XXXVIII. 3 u. 4.

ihn zu dem Schlusse gelangen, dass die anorganischen Verbindungen, die sich erst in Ferratin umwandelten, schlechter resorbiert würden wie dieses, dass sie aber trotzdem zur Hämoglobinsbildung verwandt würden. Hari<sup>1)</sup> will nach Gaben von Ferr. reduct. beim Hunde auch Aufnahme des Metalles durch die Cylinderepithelien des Magens beobachtet haben.

So weit waren bis jetzt die Untersuchungen gediehen, ohne dass man über die Art und Weise, wie das Eisen im Organismus wirke, eine Vorstellung erlangt hätte. Schon lange hatte man sich die Sache so gedacht, dass bei der Chlorose, wo ja mit dem Fe die glänzendsten Resultate erzielt werden, der Organismus an ihm verarmt sei, und dass mit der Zufuhr des fehlenden Metalles auch der Hämoglobingehalt des Blutes wieder steige und Heilung einträte. Diese durch ihre Einfachheit fast verblüffende Theorie blieb indessen nicht unwidersprochen. Mit Recht wandte man dagegen ein, dass der Körper, dessen gesammter Eisengehalt bei einem Erwachsenen von 70 kg durchschnittlich 3,017 g beträgt und der in seiner täglichen Nahrung etwa 0,06—0,09 g Fe aufnimmt, hinreichend viel von dem Metalle besitze, um den Bedarf des Hämoglobins an Fe, der 0,42 pCt. ausmacht, zu decken. Dieser Anschauung gegenüber betonten wieder Andere, dass es Fälle gäbe, in denen der Körper durch eine gestörte Resorption des Nahrungseisens so sehr an Fe verarme, dass sein Gehalt selbst zur Hämoglobinsbildung nicht ausreiche. So wies Schmiedeberg<sup>2)</sup> noch in letzter Zeit auf diese asiderotischen Zustände hin, wo in Folge abnormer Verhältnisse im Darne das Fe der Nahrung nicht zur Resorption gelange, sich dann das Bild der Chlorose entwickle und man dann zu dem Eisen seine Zuflucht nähme. Wörtlich fährt er fort: „Aber der Erfolg ist dann in der Regel mindestens ein unsicherer, weil die gewöhnlich gebrauchten Präparate namentlich bei Kindern schlecht vertragen und kaum resorbiert werden und ausserdem nicht die Fe-Verbindungen sind, welche der Organismus braucht.“ Derselben Ansicht huldigte Bunge<sup>3)</sup>, als er seine bekannte Theorie

<sup>1)</sup> Hari: Archiv für Verdauungskrankheiten. IV. 2.

<sup>2)</sup> Schmiedeberg: Ueber das Ferratin u. s. w. Archiv für experiment. Patholog. u. Pharmakologie. 1894. Bd. 33.

<sup>3)</sup> Bunge: a. a. O.

aufstellte. „Zum Glücke für die Patienten“ gelange das Fe, welches die Aerzte den Chlorotischen gäben, gar nicht zur Resorption, denn gelangten Fe-Salze ins Blut, so träten Vergiftungserscheinungen auf ähnlich denen der Arsenwirkung. Der asiderotische Zustand der Bleichsüchtigen werde nur durch eine indirecte Wirkung der anorganischen Eisenpräparate beseitigt. Nachdem durch die oben erwähnten Arbeiten aber die Resorption des anorganischen Eisens erwiesen worden ist, auch andere, weiter unten zu erwähnende Untersuchungen gezeigt haben, dass der Chlorose keineswegs immer eine Störung der Darmthätigkeit eigen ist, gewann wieder eine schon früher von Harnack <sup>1)</sup> und v. Noorden <sup>2)</sup> ausgesprochene Ansicht an Wahrscheinlichkeit, dass die Wirkung des Eisens nur in einem Reize auf die blutbildenden Organe bestehe. Dieser Anschauung aber vermag sich Krehl <sup>3)</sup> nicht anzuschliessen, da er nicht einsehen kann, warum das resorbirte anorganische Eisen, das doch auch als Eisenalbuminat, einer organischen Verbindung kreise, besser wirken solle, als das von vorn herein in organischer Verbindung zugeführte Metall. Warum dies aber doch der Fall ist, werden die nachfolgenden Untersuchungen ergeben.

Welche von diesen Vermuthungen — denn mehr wie solche sind die bisher angeführten Ansichten nicht — ist nun die richtige? Dient das Metall nur als Baustein für das eisenhaltige Hämoglobinmolekül, oder stellt es einen Reiz für die blutbildenden Organe dar? In welcher Weise vollzieht sich dieser Reiz und wo setzt er an? Befördert das Metall durch Hyperämie der Magen- und Darmschleimhaut nur die Resorption der Nahrungsmittel, wie Andere meinen, oder wirkt es auf eine andere, ganz ungeahnte Weise?

Die Beantwortung dieser Fragen hat ein zweifaches Interesse. Einmal ein mehr theoretisches. Denn es muss uns mit dem Gefühle des Unbefriedigtseins erfüllen, wenn wir uns so baar jedes tieferen Einblickes in die Wirkung eines Mittels

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

<sup>2)</sup> v. Noorden: Lehrbuch der Patholog. des Stoffwechsels. — Die Bleichsucht (Nothnagels Handbuch). — Berliner klin. Wochenschrift. 1894 No. 34. — Berliner klin. Wochenschr. 1895 No. 9 u. 10.

<sup>3)</sup> Krehl: Pathologische Physiologie 1898. S. 134.

sehen, das wie kaum ein zweites in unserem Arzneischatze als ein fast unfehlbares bezeichnet werden kann. Noch grösser aber wäre der praktische Gewinn, wenn wir durch die Lösung dieser Frage entscheiden könnten, welches von der reichen Auswahl der uns zur Verfügung stehenden Präparate den Vorzug verdiene, ob es das Metall als solches ist, dem wir unsere therapeutischen Erfolge zu verdanken haben, oder ob die Hauptrolle die mehr oder minder glücklich gewählte Herstellung der zahlreichen modernen, „organischen“ Fe-Präparate spielt, bei der man sich bemüht, das Metall möglichst in der Form zu reichen, wie es im Organismus gefunden wird oder zur Aufnahme gelangt.

Während meiner ersten Arbeit über diesen Gegenstand hatte ich bei der Untersuchung der Präparate die Anschauung gewonnen, dass doch recht beträchtliche Mengen des Eisens sowohl im Dünndarme resorbiert als auch in Milz und Leber aufgespeichert und im Colon wieder ausgeführt würden, und dieses Eindruckes wird sich Niemand erwehren können, der meine diesbezüglichen Abbildungen betrachtet. Diese Thatsache und die klinische Erfahrung, dass man das Eisen in nicht zu zaghaften Dosen geben soll, sowie endlich die vorzügliche Wirksamkeit des reinen Metalles, des Ferr. pulverat. oder Ferr. hydrogen. reduct, liessen mich der Ansicht zuneigen, die in dem Fe. nur ein Reizmittel für die blutbildenden Organe erblickt.

Meine Versuche, die ich zur Entscheidung dieser Frage anstellte, richteten sich deshalb und vor Allem auf die histologische Untersuchung der als blutbildend angesehenen Organe, berücksichtigten daneben aber natürlich auch die anderen in Betracht kommenden Factoren, die Zählung der rothen Blutkörperchen, die Bestimmung des Hämoglobins, die Verfolgung der Wege, welche das resorbierte Metall im Organismus einschlägt, die Wirksamkeit verschiedener Präparate, die Wirkung bei anämischen und gesunden Thieren u. s. w.

Ich bediente mich des Thierversuches und es kamen im Ganzen achtundneunzig Kaninchen zur Untersuchung. Die grosse Zahl der Versuche lässt mich von einer Wiedergabe aller einzelnen absehen und sollen aus jeder Versuchsgruppe nur einige mitgetheilt werden.

Entsprechend der Fragestellung, die ich mir zu Beginn der Untersuchung vorlegte, gliedert sich unser Gegenstand in eine Reihe einzelner Kapitel. Im Interesse der Uebersichtlichkeit will ich nach diesen geordnet unser Thema besprechen und Versuchsanordnung und Untersuchungsmethoden jeweils an der betreffenden Stelle angeben.

## I.

Als erste und wichtigste Frage erschien mir die: Lässt sich der Eintritt des Metalles in die sogenannten blutbildenden Organe selbst nachweisen? Zu ihrer Entscheidung untersuchte ich in allen Fällen das Knochenmark und die Milz, in mehreren auch die mesenterialen Lymphdrüsen auf ihren Eisengehalt. Nebenbei wurden auch gewöhnlich Leber und Nieren daraufhin geprüft.

Das Knochenmark wurde als ganzes Säulchen von einer Länge von  $\frac{1}{2}$ —1 cm je nach der Grösse des Thieres aus verschiedenen Stellen des Humerus, Radius, Femur und der Tibia entnommen, wie die anderen Organe in 70procentigen Alkohol, dem 5 pC.  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  zugesetzt war, eingelegt und nach 24 Stunden in absoluten Alkohol gebracht, dem noch einige wenige Tropfen Schwefelammonium zugegeben waren. Bei allen Fe-Thieren zeigte sich bald nach  $\frac{1}{2}$  bis mehreren Stunden eine Verfärbung des Markes von einem grau-schwärzlichen bis zu einem deutlich grünen Farbenton. Besonders in die Augen springend war diese Eisenreaction des Markes, wenn man es verglich mit dem der Thiere, welche kein Fe bekommen hatten. Da meist Parallelversuche angestellt wurden mit Thieren mit und ohne Fe-Gaben, so konnte man schon makroskopisch mit Sicherheit nach wenigen Stunden bestimmen, von welchem Kaninchen das betreffende Markstück stammte. Zwar verlor auch das Mark der Thiere ohne Fe seinen mehr oder minder rothen Farbenton, um in einen schmutzigröthen überzugehen, doch konnte er niemals mit dem durch die Bildung von Schwefeleisen hervorgerufenen verwechselt werden.

Die Milz war stets das Organ, welches sich am schnellsten und intensivsten, nach längeren Fe-Gaben schon nach wenigen Minuten dunkelgrün färbte, zuweilen auch bei Thieren, welche



kein Eisen bekommen hatten. Doch war der Unterschied in der Stärke der Reaction auch hier stets ein unverkennbarer zwischen Thieren mit und ohne Fe.

Auch bei den Drüsen zeigte sich dieser Unterschied, indem nach Eisengaben eine meist hellgrünliche Färbung auftrat, die an Intensität die nur wenig oder gar nicht verfärbten Drüsen der Fe-freien Thiere übertraf.

Waren die Stücke 24 Stunden in absolutem Alkohol gehärtet, so wurden sie in Paraffin eingebettet, aus verschiedenen Partien des Paraffinblockes Schnitte entnommen (aus jedem Blocke etwa 6 Schnitte) und auf einem Objectträger mit Eiweiss-Glycerin fixirt. Durch längeres Verweilen in Xylol wurde das Paraffin wieder gründlich aus den Schnitten entfernt und diese *cr.* 1 Stunde in  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  gebracht. Nachdem sie kurz mit destillirtem Wasser abgespült waren, wurden sie in Glycerin unter dem Deckglase betrachtet.

Es ergab sich hierbei, dass in allen Fällen, in denen die Versuchsthiere Eisen bekommen hatten, dieses in ihrem Knochenmarke nachweisbar war. Mit Leichtigkeit liess sich besonders an dünnen Schnitten erkennen, dass es auch hier eisenbeladene Transportzellen waren, welche diffus grün gefärbt und mit mehr oder weniger reichlichen schwarzgrünen Körnchen, meist 2—5 an der Zahl, erfüllt waren. Gewöhnlich traf man diese Zellen am reichlichsten in den Markpartien an, welche den oberen Theilen der Extremitäten entnommen waren, das heisst im Allgemeinen mehr in dem rothen, weniger reichlich, wenn auch noch in absolut grosser Zahl in dem fetthaltigen und zellarmen Marke. Ein constanter Befund bezüglich ihrer Vertheilung in den einzelnen Schnitten liess sich nicht erheben, bald fanden sie sich reichlicher im centralen, bald mehr im peripherischen Theile, bald gleichmässig in der ganzen Ausdehnung des Präparates, sodass der Schnitt bei schwacher Vergrösserung wie mit kleinsten grünen Stippchen besprenkelt aussah. Bei stärkerer Vergrösserung erkannte man, dass die eisenhaltigen Zellen meist einzeln lagen, oft aber auch zu zweien oder dreien nebeneinander. Um die Lage dieser Zellen genauer studiren zu können, fertigte ich mehrere Präparate nach der Stieda'schen Methode an, das heisst, ich wandte die Berlinerblau-

Reaction mit Alaunkarmin-Färbung an. Es zeigte sich hierbei, dass die Fe-Zellen nicht nur in den Gefässen und feineren Capillaren des Markes, sondern auch und zwar vorwiegend in den weiten, zwischen dem Markparenchym durchziehenden netzförmigen Blutbahnen und in dem Parenchym selbst vorhanden waren. Aus den Untersuchungen von Hoyer<sup>1)</sup>, die Rüdinger<sup>2)</sup> bestätigen konnte, wissen wir, dass der Hauptarterienstamm in der Mitte des Markes sich seitlich verzweigt und in feine Capillare vertheilt, die dann plötzlich in weite, netzförmige Kanäle ohne Endothelwandung übergehen. Diese sind von einer feinsten, von den Elementen des Reticulums gebildeten Adventitia begrenzt. Auch nach Rindfleisch<sup>3)</sup> besitzen die Arterien und arteriellen Capillaren äusserst zarte Wandungen. Diese Capillaren gehen unter plötzlicher Erweiterung ihres Lumens um das Drei- bis Vierfache in wandlose venöse Capillaren über, in denen das Blut mit den Zellen des Markparenchyms direct in Berührung kommt. Hier, wo der Blutstrom ein sehr verlangsamter ist und ein unmittelbarer Contact zwischen Markgewebe und circulirendem Blute stattfindet, erscheinen die eisenhaltigen Zellen in grösserer Menge und dringen auch in das Markparenchym ein. Sie finden sich hier in unvergleichlich grösserer Zahl wie in den Gefässstämmen des Markes, wo sie nur in einzelnen Exemplaren angetroffen werden. Die Reichhaltigkeit des Markes an diesen Zellen war eine schwankende. Wenn auch nach längeren Eisengaben ein starker Fe-Gehalt desselben nie vermisst wurde, so trat er zuweilen schon nach wenigen Tagen und bei kleinen Gaben auf. Stets waren aber die eisenbeladenen Transportzellen in einer Menge vorhanden, dass an einer ausgiebigen Resorption im Dünndarme nicht gezweifelt werden kann. Es hätte die vorliegende Arbeit zu weit ausgedehnt und liegt auch ausserhalb der von mir zunächst verfolgten Frage, wenn

<sup>1)</sup> Hoyer: Zur Histologie des Knochenmarkes. Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1869. 16 u. 17. — Hoyer und Strowinsky: Ueber den feineren Bau des Knochenmarkes bei Kaninchen und Hunden. Zeitschrift f. wissensch. Zoologie. 1872. Bd. XII.

<sup>2)</sup> Rüdinger: Ueber die Gefässanordnung in den Gehörknöchelchen, Centralblatt f. die med. Wissensch. 1869. 23.

<sup>3)</sup> Rindfleisch, Ueber Knochenmark und Blutbildung. Archiv f. mikroskop. Anatomie. Bd. XVII. 1880.

ich durch quantitative chemische Bestimmungen diese Beziehungen weiter verfolgt hätte; doch scheint dies sicher zu sein, dass das Knochenmark nicht als Aufstapelungsplatz für Eisenzellen ähnlich wie Milz und Leber dient, sondern dass sein Gehalt an ihnen abhängt von der Zahl der zu- und abgeführten Exemplare und der Schnelligkeit des Blutstromes in den weiten netzförmigen Bahnen. Für unsern Zweck genügt die Thatsache, dass sowohl nach Gaben von Ferr. oxydat. saccharat. solubile, dem Präparate, das ich in den meisten Fällen anwandte, als auch nach Darreichung von Ferr. reduct. und Liquor ferr. albuminat. eine regelmässige Anwesenheit von reichlichen eisenbeladenen Transportzellen im Knochenmarke der Versuchsthiere nachzuweisen ist. Von dem erstgenannten Präparate wurden von zweimal täglich  $1\text{ g} = 0,06\text{ Fe}$  bis dreimal  $10\text{ g} = 0,9\text{ Fe}$  gegeben, von Ferr. reduct.  $0,01 - 0,2$  und dem Liq. ferr. alb. zweimal  $5\text{ ccm} = 0,04\text{ Fe}$ . Von einer Anzahl Kaninchen, die ich aus einem fremden Stalle gekauft hatte, kam eines am ersten Tage sofort zur Untersuchung. Es fanden sich in seinem Marke so massenhafte Fe-Zellen, wie ich sie bei den längsten und grössten Eisengaben kaum angetroffen habe. Auch die anderen Thiere dieses Trupps zeigten noch nach einigen Tagen reichlich solche Zellen in ihrem Marke, ohne dass sie bei mir bereits Fe bekommen hätten. Eine Nachforschung zur Aufklärung dieses eigenthümlichen Befundes ergab, dass in dem Keller des früheren Besitzers der Thiere, wo diese frei herumgesprungen waren, eine grosse, rostige Eisenplatte lag, an der sie zweifellos genagt hatten.

Das Knochenmark der Thiere ohne Fe-Gaben zeigte sich stets so gut wie Fe-frei. Nur hier und da fand man in einem Präparate einmal eine hellgrün gefärbte Zelle, die wie meine früheren Befunde an den Darmepithelien von Thieren ohne Eisenfütterung bewiesen, dass auch das mit der Nahrung aufgenommene Eisen in Transportzellen innerhalb des Organismus, wenn auch in sehr geringer Menge, nachweisbar ist.

Die Abbildungen<sup>1)</sup> mögen die geschilderten Verhältnisse illustriren. Figur 1 zeigt den Eisengehalt des Markes aus der

<sup>1)</sup> Die Wiedergabe der diffus grünen, dunkle Körnchen einschliessenden Zellen ist in der Fig. 2 nicht gelungen.

unteren Hälfte des Humerus eines 12 Wochen alten Thieres, das zehn Tage lang zweimal 1 g Ferr. oxyd. sacch. solub. = 0,06 Fe täglich erhalten hatte, Figur 2 bei stärkerer Vergrößerung das Humerusmark eines sechswöchentlichen Thieres, dem vier Wochen lang dreimal 5 g desselben Präparates = 0,45 Fe gegeben worden waren. Beiden war kein Blut entzogen worden.

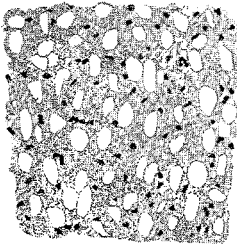


Fig. 1.

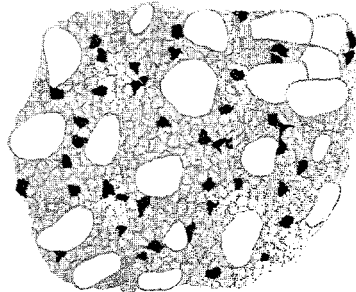


Fig. 2.

Zwei Versuche, welche die Circulation der eisenbeladenen Zellen im Blute noch anschaulicher darthun sollten, stellte ich in der Weise an, dass ich die Arteria und Vena femoralis einer Seite etwa 1 cm unterhalb der Schenkelbeuge unterband, an einer Stelle, an der die Arteria profunda zur Versorgung des Femur und seines Markes bereits in die Tiefe abgegangen war. Das Thier erhielt zugleich Eisen und wurde nach einigen Tagen getödtet.

I. Versuch. 4 Monate altes, 900'g schweres Thier. Erhält 0,05 Ferr. reduct. Nach 4 Stunden werden Arteria und Vena femoral. dextr. in der geschilderten Weise unterbunden. Das Thier erhält neun Tage lang zweimal die erwähnte Dosis Fe, dann wird es getödtet. Die Untersuchung des Extremitätenmarkes ergiebt an den vorderen Extremitäten, den beiden Femores und der Tibia sinistra sehr starken Eisengehalt, sowohl makroskopisch als mikroskopisch. Dagegen zeigt die Tibia dextr. makroskopisch keine Fe-Reaction, mikroskopisch nur hier und da eine ganz vereinzelte, grün gefärbte Zelle, in einzelnen Schnitten keine einzige solche, sodass der Fe-Gehalt hier im Vergleiche zu den anderen Markpartieen gleich Null ist.

II. Versuch. 3 Monate altes Kaninchen. Art. und Ven. femor. dextr. werden unterbunden. Darauf täglich zweimal 5 g Ferr. oxyd. sacch. solub. = 0,3 Fe. Acht Tage später wird das Thier getödtet. Das Mark sämtlicher Extremitäten zeigt schon makroskopisch, auch mikroskopisch sehr reichliche Fe-Reaction mit Ausnahme des rechten Unterschenkels. Hier finden sich nur an einzelnen Schnitten an einer Stelle der Präparate neben einem Gefässe in der Mitte einzelne wenige eisenbeladene Zellen, doch ist auch hier im Vergleiche zu den massenhaften Fe-Zellen des linken Unterschenkels und der übrigen Markpartieen der Eisengehalt fast negativ.

Diese beiden Versuche beweisen, dass das Metall auf dem Wege der Blutbahn dem Knochenmarke zugeführt wird. Die wenigen Fe-haltigen Zellen in den von ihrer Arteria nutritia abgeschnittenen Tibiae sind nur auf dem Wege kleiner Anastomosen, im ersten Falle vielleicht auch in Folge der Eisengabe vor der Unterbindung hingelangt. Zugleich ergibt sich aber auch hieraus die Unrichtigkeit der Bunge'schen Ansicht, dass zum Glück für die Patienten das Eisen nicht resorbiert werde; denn gelange es in das Blut, so träten Vergiftungserscheinungen ein.\* Er dachte hierbei wohl an die Erfahrungen, welche andere Experimentatoren bei der Prüfung der pharmakologischen Wirkung der Fe-Salze gemacht hatten. Doch sind diese Versuche nicht stichhaltig, da bei ihnen die Application des Metalles direkt in die Blutbahn erfolgte. Ausser Frank<sup>1)</sup>, Kölliker und Müller<sup>2)</sup> fanden Meyer und Williams<sup>3)</sup> in einer grösseren Versuchsreihe an verschiedenen Thieren, dass intravenös applicirte Fe-Salze heftige Vergiftungserscheinungen hervorrufen; vor Allem waren es Darmerscheinungen und centrale Lähmungen, unter denen bei genügender Dosis der Tod eintrat. Für Kaninchen fand er beispielsweise etwa 25 mg per kg als tödtliche Dosis. Meine Versuche sprechen vielmehr für die von Gaule und mir ausgesprochene Ansicht, dass das im Dünndarm resorbierte Eisen in einer organischen Verbindung in den Organismus gelange. Die durch  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  bewirkte diffuse

<sup>1)</sup> Frank: Mag. für physiolog. u. klin. Arzneimittellehre u. Toxikologie 1845, cit. nach Meyer u. Williams.

<sup>2)</sup> Kölliker u. Müller: Verhdlg. d. physical-med. Gesellsch. z. Würzburg 1855, cit. nach dens.

<sup>3)</sup> Meyer und Williams: Ueber acute Eisenwirkung. Archiv f. experimentelle Pathologie u. Pharmakologie 1881 XIII.

Grünfärbung der Fe-beladenen Zellen liessen mich in meiner früheren Arbeit die Vermuthung aussprechen, dass es sich um eine Verbindung des Metalles mit dem Zelleiweiss handele, und in dieser Form ist das Metall offenbar nicht im Stande, seine in den oben erwähnten Arbeiten studirten heftigen toxischen Wirkungen zu entfalten. Würde es sich um eine Aufnahme des Eisens durch die Leukocyten in rein corpusculärer Form handeln, wie Cloetta vermuthet, so würden nur diese Körnchen innerhalb der Zellen die Schwefeleisenreaction geben, ähnlich wie etwa eine in Verfettung begriffene Epithelzelle sich mit Ueberosmiumsäure nur theilweise schwarz färbt. Die diffuse Grünfärbung der Zellen beweist das Vorhandensein des Metalles in ihrem gesammten Protoplasma. Es ist leicht denkbar, dass das als feine Körnchen in den Zellen enthaltene Schwefeleisen zum Theile erst durch die angestellte Reaction niedergeschlagen wird, besonders wenn der Gehalt der Zellen an Eisen ein grosser ist. Ich habe in einzelnen Fällen Kaninchen bis zu 0,9 Fe täglich drei Wochen lang und länger per os gegeben, ohne ausser Nachlass der Fresslust bei einigen und einer Enteritis mässigen Grades Symptome beobachten zu können, die auf eine allgemeine Vergiftung hätten schliessen lassen. Wie viel von diesen grossen Gaben wirklich resorbirt wird, habe ich, wie gesagt, nicht untersucht, offenbar giebt es eine Grenze, über die hinaus die Darmepithelien die Aufnahme versagen. Doch zeigte sich in diesen Fällen stets ein so mächtiger Eisengehalt der Milz, Leber und des Knochenmarkes, dass nur die Annahme übrig bleibt, dass das zur Resorption gelangte Fe in einer toxisch unwirksamen Form in der Circulation kreise.

Bezüglich des Fe-Gehaltes der Milz und Lymphdrüsen will ich mich kurz fassen, da durch die früheren Arbeiten bereits festgestellt wurde, dass sich in ihnen nach Eisenfütterung eine Vermehrung der Fe-haltigen Zellen nachweisen lässt. Die Milz enthält bekanntlich schon bei dem gewöhnlichen Grünfutter nicht unbeträchtliche Mengen Eisen, welches fast ausschliesslich in der Pulpa deponirt ist. Die Zahl dieser Fe-haltigen Zellen steigert sich schnell und bedeutend nach Eisengaben und erreichte auch in meinen Versuchen oft einen solchen Grad, dass Schnitte, mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  behandelt, in einer Secunde tief schwarz-

grün verfärbt wurden und nur die Follikel als helle ungefärbte Pünktchen hervortraten. In den mesenterialen Lymphdrüsen finden sich bei gewöhnlichem Futter einzelne grüne Leukocyten, nach Fe-Darreichung steigert sich ihre Zahl in mässigem Grade, zuweilen, bei längeren und grösseren Gaben auch ziemlich beträchtlich.

Auch von Leber und Niere wurden gewöhnlich Stücke eingelegt und es bestätigten sich an ihnen wieder die schon früher gemachten Erfahrungen. Die erstere bleibt bezüglich der Fe-Aufnahme hinter der Milz zurück. Jüngere Thiere ohne Eisengaben zeigen meist keine Fe-Reaction an den Leberzellen oder anderen Rundzellen, ältere dagegen gewöhnlich einen schwachen Eisengehalt, während nach Eisenfütterung dieser deutlich, aber langsamer und in geringerem Grade wie bei der Milz zunimmt und vorwiegend die portalen Partien der Leberläppchen betrifft. Die Nieren zeigten nur hier und da selbst bei grossen Eisendosen einzelne grüngefärbte Epithelien der gewundenen Harnkanälchen, spielen also bei der Ausscheidung des Metalles eine sehr untergeordnete Rolle. Dagegen färbten sich Stücke des Dünndarms und Colons, abgespült und in  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  gelegt, schon in kurzer Zeit grünlich bis tiefschwarzgrün. Die stärkste Reaction gab stets der Dickdarm.

## II.

Durch die im vorstehenden Abschnitte mitgetheilten Versuchsergebnisse ist es erwiesen, dass das per os gereichte anorganische Eisen den sogenannten blutbildenden Organen zugeführt wird und es erwächst nun des Weiteren die Aufgabe, zu untersuchen, ob sich in diesen Organen besondere, auf die Einwirkung des Metalles zu beziehende Befunde erheben lassen.

Bevor ich indessen auf die Mittheilung meiner Versuchsergebnisse eingehe, sei es mir gestattet, in Kürze den heutigen Stand unserer Kenntnisse über den Ort und den Modus der Blutbildung zusammenzufassen. Ich thue dies um deswillen, weil die Ansichten über diesen Gegenstand trotz zahlreicher und mühevoller Arbeiten bis heute noch nicht ganz geklärt erscheinen und ich meinen weiteren Ausführungen neben den

eigenen Versuchsergebnissen die Resultate dieser Studien zu Grunde legen muss.

Die ersten Mittheilungen über die Blutbildung liegen schon weit zurück und betrafen das Studium der ersten Blutzellen des Froschembryos von Baumgärtner, Reichert, Bischoff, Prévost, Lebert, Kölliker und Remak, nach denen sich die ersten rothen Blutscheiben aus den embryonalen Bildungszellen entwickeln. Die ersten Untersuchungen am menschlichen Embryo stellte E. H. Weber<sup>1)</sup> an. Nach Kölliker<sup>2)</sup> entstehen die ersten Blutkörperchen innerhalb der Gefässe aus den anfangs soliden Anlagen des Herzens und der Gefässe; in einer späteren Fötalperiode ist es die Leber, in der sich die Gesamtvermehrung der Blutkörperchen vollzieht, indem die Anfangs ganz blassen Blutzellen sich immer dunkler färben, homogener werden und indem der sich allmählich immer mehr verkleinernde Kern zuletzt auflöst. Bei den erwachsenen Säugethieren gehen dagegen die kleineren Lymphkörperchen des Ductus thoracicus in die rothen Blutkörperchen über.

Die Ansicht, dass auch im extrauterinen Leben sich die rothen Blutzellen aus den farblosen entwickeln, wurde von zahlreichen Forschern ausgesprochen. Donnée<sup>3)</sup>, Nasse<sup>4)</sup>, F. Arnold<sup>5)</sup>, Kölliker<sup>6)</sup>, Rindfleisch<sup>7)</sup> u. A. vertraten die Anschauung, dass ein allmählicher Uebergang aus den farblosen in die rothen Blutkörperchen stattfinde, während Wharton Jones<sup>8)</sup> glaubte, die rothen Blutzellen seien die Kerne der farblosen. Klebs<sup>9)</sup> und Eberth<sup>10)</sup> sahen im leukämischen Blute

<sup>1)</sup> E. H. Weber: Theile. De viribus daphnes meserei. Dissert. inaug. Lips. 1838.

<sup>2)</sup> Kölliker: Ueber die Blutkörperchen eines menschlichen Embryo und die Entwicklung der Blutkörperchen bei Säugethieren. Zeitschr. f. rat. Mediz. IV. Bd. 1845.

<sup>3)</sup> Donnée: Comptes rend. 1842.

<sup>4)</sup> Nasse: Wagners Handwörterbuch der Physiologie.

<sup>5)</sup> Arnold: Handbuch der Anatomie des Menschen 1844.

<sup>6)</sup> Kölliker: Mikroskopische Anatomie. II.

<sup>7)</sup> Rindfleisch: Experimentalstudien über die Histologie des Blutes. 1863.

<sup>8)</sup> Wharton Jones: Philos. Transact. 1846.

<sup>9)</sup> Klebs: Ueber die Kerne und Scheinkerne der rothen Blutkörperchen. Dieses Archiv Bd. XXXIII.

<sup>10)</sup> Eberth: Zur Histologie des Blutes. Dieses Archiv Bd. LVIII.



Verbindungsglieder zwischen farblosen und farbigen Elementen, in denen ein schmaler homogener Saum die übrige körnige Protoplasmamasse umfasste. Die Frage aber, wo die Stätte dieser Umwandlung zu suchen sei, fand noch eine sehr verschiedene Beantwortung.

Virchow<sup>1)</sup> hielt Milz und Lymphdrüsenapparat als für die Blutbildung von Wichtigkeit. Funke<sup>2)</sup> glaubte in der Milz das wichtigste Organ für dieselbe erblicken zu müssen, da sich in ihr diese Umwandlung vollzöge. Kölliker<sup>3)</sup> war der Ansicht, dass sie bei jungen und säugenden Thieren eine hervorragende Bildungsstätte der rothen Blutzellen sei, während sie Müller<sup>4)</sup> nur für den Entstehungsort der weissen Blutkörperchen, nicht aber für die Stätte hält, in der sich ihre Umwandlung in rothe vollzieht. Erb<sup>5)</sup> suchte die Frage experimentell zu ergründen, indem er durch Blutentziehung bei Thieren seine Neubildung anregte. Er fand danach im circulirenden Blute eine Vermehrung der Uebergangsformen von den kleinen einkernigen farblosen Elementen zu den grösseren farblosen, aus denen sich nun durch Kernzerfall und Bildung oder Aufnahme von rothem Farbstoffe rothe kernlose Blutkörperchen bildeten. Doch glaubte er, dass Chylus und Lymphe die kleinen farblosen Zellen lieferten und dass sich die Umwandlungsvorgänge im Blute selbst abspielten.

War hierdurch die Entwicklung der kernlosen Erythrocyten aus gewissen farblosen Elementen als eine Thatsache anerkannt, die sich auch heute noch einer fast unbestrittenen Gültigkeit erfreut, so befand man sich bezüglich des Ortes, wo diese Vorstufen zur Entwicklung und weiteren Umwandlung kommen, trotz aller hierauf gerichteten Bemühungen noch im Dunkeln beziehungsweise auf einer falschen Fährte. Erst den schönen

<sup>1)</sup> Virchow: Zur patholog. Physiologie des Blutes. Dieses Archiv Bd. V.

<sup>2)</sup> Funke: Zeitschrift f. rationelle Medic., 1852, u. Handbuch d. Physiologie, 3. Auflage.

<sup>3)</sup> Kölliker: Ueber die Funktion der Milz. Verhdlg. d. phys. medic. Gesellsch. z. Würzburg. 1857.

<sup>4)</sup> W. Müller: Ueber den feineren Bau der Milz. 1865.

<sup>5)</sup> Erb: Zur Entwicklungsgeschichte der rothen Blutkörperchen. Dieses Archiv Bd. XXXIV. 1865.

Untersuchungen Neumanns gelang es, in dem Knochenmarke dasjenige Organ zu erkennen, das im extrauterinen Leben die Rolle des Blutbildners übernimmt. In einer Reihe von Abhandlungen hat er diesen Gegenstand auf das Eingehendste studirt, deren erste 1868 erschien<sup>1)</sup>. „In dem sogenannten rothen Marke des Menschen sowie des Kaninchens finden sich ausser den bekannten Markzellen constant gewisse andere, bisher nicht erwähnte Elemente, nemlich kernhaltige rothe Blutzellen, in allen Beziehungen übereinstimmend mit den embryonalen Entwicklungsstufen der rothen Blutzellen. Auch im fettreichen Marke sind dieselben, jedoch in geringerer Menge vorhanden und ihre Zahl nimmt gleichzeitig mit der der Markzellen ab, je mehr die Fettzellen sich entwickeln. Der Ursprung dieser Elemente scheint auf die Markzellen zurückzuführen zu sein. Wenigstens machte der von mir beobachtete grosse Reichthum des Blutes der Markgefässe an farblosen Elementen eine fort-dauernde Einwanderung der kontraktilen Markzellen in die Gefässe wahrscheinlich.“ In einem bald darauf erschienenen Aufsatz<sup>2)</sup> führte er diese Sätze weiter aus. Nach seiner Schätzung finden sich im rothen Knochenmarke die farblosen Lymphkörperchen, die farbigen kernhaltigen und die farbigen kernlosen Blutzellen in gleicher Zahl. Die Umwandlung des rothen lymphoiden Markes in das gelbe fetthaltige ist ein physiologischer Vorgang, bedingt durch die Aufnahme von Fetttropfen durch die zelligen Elemente des Reticulums und die gleichzeitige Emission der Markzellen in die Gefässe und deren Umwandlung zu farbigen Blutzellen. Am Schlusse erwähnt Neumann noch kurz einige vorläufige Experimente, bei denen er nach Blutverlusten bei Thieren eine gesteigerte Einfuhr von Markzellen in die Gefässe und eine vermehrte Umwandlung derselben zu rothen Blutzellen beobachtete und die ihn die Vermuthung aussprechen liess, dass die Milz im extrauterinen Leben eine stetige Bildungsstätte neuer farbloser Blutzellen darstelle. Indessen kam er später von dieser letzteren Ansicht zurück.

<sup>1)</sup> Neumann: Ueber die Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung. Centralblatt für die mediz. Wissenschaften. 1868. No. 44.

<sup>2)</sup> Neumann: Ueber die Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung. Archiv für Heilkunde 1869, S. 68.

Wie mächtig sich das Knochenmark bei der Regeneration des Blutes betheiligt, konnten Litten und Orth<sup>1)</sup> bei Versuchen an Hunden feststellen. Nach grösseren Blutentziehungen bis zu 3—4 pCt. des Körpergewichts fanden sie eine enorme Menge Markzellen und kernhaltiger rother Blutzellen im Knochenmarke. Aehnliche Befunde erhoben sie in dem Marke der Röhrenknochen bei Personen, welche kachektisch zu Grunde gegangen waren. Meist war es von lymphoider Beschaffenheit. Bereits Neumann<sup>2)</sup> hatte 1869 auf diese compensatorische Umwandlung des Fettmarkes in lymphoides bei marantischen Personen hingewiesen. Später<sup>3)</sup> trat er dieser Frage nochmals experimentell näher und fand bei zwei Hunden nach grossen Blutverlusten eine massenhafte Zunahme der kernhaltigen Zellen im gesammten Knochenmarke, das in allen Knochen stark dunkelroth gefärbt war.

Wenn nach diesen Erfahrungen das Knochenmark für die Blutbildung im extrauterinen Leben offenbar die erste Rolle spielt, so galt doch lange Zeit noch ein zweites Organ als gleichfalls von höchster Bedeutung, nemlich die Milz. Abgesehen von den oben erwähnten älteren Autoren, von denen vor Allen Funke in der Milz das wichtigste blutbildende Organ erblickt, war es zunächst Bizzozero<sup>4)</sup>, der Neumanns Anschauungen entgegentrat. Dieser hatte, wie erwähnt, in seiner zweiten Arbeit über diesen Gegenstand auf Grund einiger Experimente der Milz eine Bedeutung für die Blutbildung im extrauterinen Leben vermuthungsweise zugesprochen, liess aber diese Ansicht wieder fallen. Denn er<sup>5)</sup> und sein Schüler Freyer<sup>6)</sup> konnten bei der

<sup>1)</sup> Litten und Orth: Ueber Veränderungen des Markes in Röhrenknochen unter verschiedenen patholog. Verhältnissen. Berliner klin. Wochenschrift 1877, S. 743.

<sup>2)</sup> Neumann: Ueber patholog. Veränderungen des Knochenmarkes. Centralblatt für d. mediz. Wissenschaft. 1869, No. 19.

<sup>3)</sup> Neumann: Ueber Blutregeneration und Blutbildung. Zeitschrift f. klin. Medizin. 1881.

<sup>4)</sup> Bizzozero u. Salvioli: Die Milz als Bildungsstätte rother Blutkörperchen. Centralblatt für die mediz. Wissenschaften. 1879, No. 16.

<sup>5)</sup> Neumann: Neue Beiträge zur Kenntniss der Blutbildung. Archiv f. Heilkunde. 1874.

<sup>6)</sup> Freyer: Ueber die Betheiligung der Milz bei der Entwicklung der rothen Blutkörperchen. Dissertation. Königsberg 1872.

Untersuchung zahlreicher Milzen von Menschen und verschiedenen Thieren keine einzige Uebergangsform finden, sondern nur analog Kölliker<sup>1)</sup>, der in der Milz von neugeborenen und jungen säugenden Thieren stets kernhaltige Blutkörperchen fand, konnten sie nur bei menschlichen Embryonen, Neugeborenen oder bald nach der Geburt Gestorbenen eine gewisse, aber nicht beträchtliche Zahl kernhaltiger rother Blutkörperchen in ihr constatiren. Der Ansicht Köllikers, der wegen seiner Befunde in der Milz eine Bildungsstätte der Erythrocyten erblickt, trat Neumann<sup>2)</sup> entgegen, da er gefunden hatte, dass die embryonalen, kernhaltigen rothen Blutzellen sich bis zur Geburt oder noch kurze Zeit nachher in einer gewissen Zahl im circulirenden Blute finden und dass ihre Menge in der Milz nicht grösser ist wie im Blutstrome selbst. Wäre die Milz wirklich die Bildungsstätte dieser Zellen, so müssten sie sich viel reichlicher in ihr nachweisen lassen. Auch Foà und Salvioli<sup>3)</sup> konnten bestätigen, dass mit Ausnahme der Schweinemilz bei Säugethieren und dem Menschen kernhaltige rothe Blutkörperchen in diesem Organe während des extrauterinen Lebens nicht vorkommen. Die Erklärung für diese eine Ausnahme konnte Freyer geben, indem er auch im Blute erwachsener Schweine constant kernhaltige rothe Blutscheiben nachweisen konnte. Bei den anderen Säugethieren und dem Menschen verschwinden sie sehr bald nach der Geburt aus dem circulirenden Blute und damit auch aus der Milz. Da er aber bei Embryonen aus der zweiten Schwangerschaftshälfte in der Milz die Uebergangsformen in etwas reichlicherer Zahl wie im Herzblute angetroffen hatte, giebt Neumann die Möglichkeit zu, dass in einer gewissen Fetalperiode dieses Organ eine, wenn auch untergeordnete Rolle bei der Blutbildung spielt.

Diesen von Neumann und Freyer aufgestellten Behauptungen traten Bizzozero und Salvioli<sup>4)</sup> entgegen, da sie

<sup>1)</sup> Kölliker: Einige Bemerkungen über die Resorption des Fettes u. s. w. Verhdlg. d. physik.-medic. Gesellschaft zu Würzburg, 1857, VII.

<sup>2)</sup> Neumann: Kernhaltige Blutzellen bei Leukämie und bei Neugeborenen. Archiv für Heilkunde. 1871, XII.

<sup>3)</sup> Foà und Salvioli: Referat in Schwalbes Jahresbericht 1874.

<sup>4)</sup> Bizzozero und Salvioli a. a. O.

nach Blutentziehungen beim Hunde und Meerschweinchen neben einer starken Zunahme der kernhaltigen Blutzellen im Knochenmark auch eine solche in der beträchtlich geschwollenen Milz gefunden hatten, ohne dass solche im circulirenden Blute aufgetreten wären. Sie betrachteten dieses Organ deshalb als eine wichtige Bildungsstätte. Später<sup>1)</sup> klärten sie den Widerspruch zwischen ihren und Neumanns Versuchsergebnissen auf durch die Mittheilung, dass auch ihnen der Nachweis einer Betheiligung der Milz an der Blutregeneration beim Kaninchen, dem Versuchsthiere Neumanns und Freyers, nicht gelungen sei, dagegen trafen für den Hund und das Meerschweinchen ihre Behauptungen fast stets zu. Auch nach Rindfleisch<sup>2)</sup> spielt die Milz bei den Säugetieren eine grosse Rolle, bei den Vögeln ist sie sogar das weitaus wichtigste Organ. Doch glaubt er mit Kölliker<sup>3)</sup>, dass auch ein Untergang von rothen Blutkörperchen in ihr statt hat, eine Ansicht, die schon Ecker<sup>4)</sup> und Bizzozero<sup>5)</sup> ausgesprochen hatten.

Schon früher hatte man versucht, auf experimentellem Wege die Bedeutung der Milz klarzulegen. Mosler<sup>6)</sup> schloss aus der veränderten Blutbeschaffenheit nach Exstirpation der Milz auf eine directe Betheiligung derselben an der Blutbildung und meinte, dass der ganze lymphatische Apparat, vor Allem das Knochenmark, in diesem Falle die Function der Milz übernehme. Dagegen konnte Freiberg<sup>7)</sup> nur einen geringen Einfluss der Milzexstirpation auf das Knochenmark feststellen, der in einer nicht hochgradigen Vermehrung junger rother Blutzellen bestand. Grünberg<sup>8)</sup> fand nach Herausnahme der Milz die

<sup>1)</sup> Bizzozero und Salvioli: Experimentelle Untersuchungen über lienale Hämatopoiesis. Centralblatt f. d. medic. Wissenschaften 1881.

<sup>2)</sup> Rindfleisch: Ueber Knochenmark und Blutbildung. Arch. f. mikroskop. Anatomie. 1880.

<sup>3)</sup> Kölliker a. a. O.

<sup>4)</sup> Ecker: Ueber die Veränderungen, welche die Blutkörperchen in der Milz erleiden. Zeitschrift f. rationelle Medicin. 1847.

<sup>5)</sup> Bizzozero: Centralblatt f. d. medic. Wissensch. 1869, No. 10.

<sup>6)</sup> Mosler: Ueber die Function der Milz. Centralblatt f. d. medic. Wissensch. 1871, No. 19.

<sup>7)</sup> Freiberg cit. nach Eliasberg.

<sup>8)</sup> Grünberg cit. nach Eliasberg.

Lymphdrüsen stark vergrössert und geröthet. Eliasberg<sup>1)</sup> extirpirte bei Hunden dieses Organ nur theilweise und will in dem meist stark vergrösserten und gerötheten Reste eine beträchtliche Vermehrung der schon normaler Weise in ihr vorhandenen kernhaltigen Blutkörperchen gefunden haben. Indessen ist nach seinen Versuchsprotokollen diese „starke Schwellung“ nicht so häufig und bedeutend.

Die Meinungsdivergenzen über die Bedeutung der Milz bei der Blutbildung lässt sich bezüglich des Menschen am besten an Personen, die an traumatischer oder perniziöser Anämie zu Grunde gegangen sind, entscheiden. Auch hier hat Neumann<sup>2)</sup> als Erster wieder eine wichtige Mittheilung gemacht. Bei einer myomkranken, durch eine Jahre lang dauernde allmähliche Verblutung zu Grunde gegangenen Person konnte er neben dem dunkelrothen lymphoiden Marke keine Vergrösserung der Milz und in ihr nur so viele kernhaltige rothe Blutkörperchen finden, wie sich auch im circulirenden Blute zeigten. Die weitere klinische Erfahrung hat gleichfalls gezeigt, dass die Milz keine nennenswerthe Rolle bei der Bildung der Erythrocyten des Menschen spielt. So bemerkt Immermann<sup>3)</sup>, dass in marantischen Zuständen gerade die Milz unter allen Organen den grössten Gewichtsverlust zu erleiden pflegt. Auch Eichhorst<sup>4)</sup> betont, dass bei der perniziösen Anämie die Milz meist von einer normalen Consistenz und blasser Farbe ist und H. Müller<sup>5)</sup> fand unter zahlreichen Milzen bei dieser Krankheit stets normale Grösse oder eine Verkleinerung. Ich selbst hatte noch vor Kurzem Gelegenheit, bei einem an Verblutung in Folge eines Ulcus ventriculi gestorbenen Manne, bei dem sich die Blutungen schon ausserhalb der Klinik öfter und längere Zeit hindurch wiederholt hatten, eine blasse Milz von normaler Grösse zu finden, die in mässiger Zahl kernhaltige rothe Blutkörperchen

<sup>1)</sup> Eliasberg: Experimentelle Untersuchungen über die Blutbildung in der Milz der Säugetiere. Dissertation. Dorpat 1893.

<sup>2)</sup> Neumann: Ueber Blutregeneration und Blutbildung. Zeitschr. f. klin. Mediz. 1881, Bd. III.

<sup>3)</sup> Immermann: Kapitel Anämie in v. Ziemssens Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie.

<sup>4)</sup> Eichhorst: Die progressive perniziöse Anämie. Leipzig 1878.

<sup>5)</sup> H. Müller: Die progressive perniziöse Anämie.

enthielt, etwa so reichlich, wie sie sich auch im Aortenblute zeigten. Dagegen wies das Knochenmark reichliche Uebergangsformen auf.

Was schliesslich die Bedeutung der Lymphdrüsen an der Blutbildung anlangt, so richtete Neumann auch auf sie sein Augenmerk, konnte aber keine Anhaltspunkte für ihre Mitbeteiligung gewinnen. In seinem oben erwähnten Falle von Verblutung fand er in den nicht vergrösserten Drüsen nur sehr spärliche kernhaltige rothe Blutzellen. Die bei der perniziösen Anämie vorkommende Röthung der Lymphdrüsen, in denen nur sehr spärliche Uebergangsformen vorkommen und die keine Vergrösserung, wohl aber reichliche ausgewachsene rothe Blutzellen aufweisen, kann man nicht als den Ausdruck einer hämatopoetischen Thätigkeit ansehen, wie dies Weigert<sup>1)</sup> thut, Neumann aber zurückweist. Letzterer glaubt vielmehr, dass es sich dabei nur um eine krankhafte Durchlässigkeit der Gefässe und einen Uebergang von Blutzellen in die Lymphgefässwurzeln handele. Nur einen Fall von Rindfleisch<sup>2)</sup> könnte man zu Gunsten einer erythrocytenbildenden Funktion der Drüsen anführen, in dem es sich um ein rachitisches Kind handelte, in dessen Lymphdrüsen zahlreiche kernhaltige rothe Blutkörperchen gefunden wurden. Da aber hier der Knochen stark sclerosirt war und das Mark zum grossen Theile fehlte, kann man nur die Möglichkeit einer eventuellen vikariirenden Vertretung des Markes durch die Drüsen zugeben.

Durch Untersuchungen, die sich hauptsächlich auf den Bau des Zellkernes und seine Theilungsvorgänge bezogen, kam Löwit<sup>3)</sup> zu dem Schlusse, dass unter den bisher als farblose, weisse Blutkörperchen bezeichneten Zellen zwei Gruppen scharf zu unterscheiden seien. Die ersten, von ihm Leukoblasten genannten, stellten die Jugendformen der weissen Blutkörperchen dar und vermehrten sich durch direkte Theilung, während die zweiten als Erythroblasten bezeichneten Formen, die sich schon

<sup>1)</sup> Weigert: Dieses Archiv Bd. LXXIX.

<sup>2)</sup> Rindfleisch: Ueber Knochenmark und Blutbildung. Arch. für mikroskop. Anatomie. Bd. XVII. 1880.

<sup>3)</sup> M. Löwit: Ueber die Bildung rother und weisser Blutkörperchen. Sitzungsbericht der kaiserl. Akademie d. Wissenschaften. LXXXVIII. Bd. 1883. — Ueber Neubildung und Zerfall weisser Blutkörperchen. Ibidem XCII. Bd. 1885.

durch ihre Kernstructur von den Leukoblasten unterschieden, die farblosen Vorstufen der rothen Blutkörperchen seien und sie durch indirecte Theilung fortpflanzten. Da er beide Zellarten im Knochenmark, Milz und Lymphdrüsen gesehen hat, behauptet er, dass sich neben dem Marke auch die beiden anderen Organe an der Blutbildung theiligten. Indessen wurde diesen Sätzen Löwits sehr bald widersprochen von Arnold<sup>1)</sup>, Flemming<sup>2)</sup> und Eberth<sup>3)</sup>. Ebenso wandte sich Neumann<sup>4)</sup> gegen Löwit und erkennt die strenge Scheidung zweier verschiedener Zellklassen nicht an. Er theilt ferner zwei Fälle mit, bei denen sich innerhalb neugebildeten Knochens lymphoides Mark mit kernhaltigen rothen Blutzellen entwickelt hatte, und führt diese auch gegen die Flemming-Bizzozero'sche Ansicht ins Feld; nach dieser fände bei der Blutbildung nur eine Theilung der im embryonalen Mark enthaltenen Zellen, aber keine Neuentwicklung solcher statt. Seine beiden Fälle beweisen aber die Unrichtigkeit dieser Anschauung. Da dem Marke aber auch durch die Blutgefässe diese kernhaltigen rothen Zellen nicht zugeführt werden, so müssen sie innerhalb desselben entstehen.

Ich habe in Vorstehendem die wichtigsten Arbeiten und Ansichten aus dem grossen Gebiete der Blutbildungsfrage in Kürze zusammengefasst, soweit sie sich auf den Ort der Entstehung der Erythrocyten beziehen. Es unterliegt darnach heute kaum mehr einem Zweifel, dass bei Säugethieren und dem Menschen im extrauterinen Leben allein das Knochenmark für die Bildung der Erythrocyten in Frage kommt. Wie sich aber ihre Entwicklung in diesem Organe selbst vollzieht, ob sie sich aus den farblosen Zellen durch Aufnahme von Hämoglobin herausbilden, ob für sie und die Leukocyten besondere getrennte Vorstufen bestehen oder ob die kernhaltigen rothen Blutkörperchen überhaupt nicht aus farblosen Vorstufen herauswachsen,

<sup>1)</sup> Arnold: Weitere Beobachtungen über die Theilungsvorgänge an den Knochenmarkszellen und weissen Blutkörperchen. Dieses Archiv Bd. XCVII. 1884.

<sup>2)</sup> Flemming: Archiv f. mikroskop. Anatomie. 1885.

<sup>3)</sup> Eberth: Fortschritte der Medicin. 1885 No. 1.

<sup>4)</sup> Neumann: Ueber die Entwicklung rother Blutkörperchen im neugebildeten Knochenmark. Dieses Archiv. 1890. Bd. CXIX.



Ansichten, deren jede ihre Vertreter hat, soll in dieser Arbeit nur soweit Berücksichtigung finden, als sich bei den von mir angewandten Untersuchungsmethoden Schlüsse mit einiger Berechtigung ziehen lassen. Die zahlreichen Arbeiten der letzten Jahre, welche sich mit Hülfe der feinsten färbetechnischen Verfahren mit dieser schwierigen Frage beschäftigt haben, sollen als unserem Thema zu fern liegend nur da Erwähnung finden, wo sich Beziehungen zwischen ihnen und meinen Versuchsergebnissen ergeben.

Kehren wir nach diesem Abschweif wieder zu unserem Thema zurück und schildern zunächst die Anordnung der Versuche.

Ich ging bei ihr von dem Gedanken aus, der sich mir durch die tägliche praktische Erfahrung mit der Eisentherapie aufdrängte, dass die Wirkung des Metalles nur in einer Steigerung der physiologischen Vorgänge bei der Blutbildung bestehe, dass sich dabei nur quantitative Unterschiede von dem Normalen feststellen liessen, und dass deshalb nur eine Versuchsanordnung zum Ziele führen könnte, die ganz gleichwerthige Thiere mit und ohne Eisengaben in gleicher Weise in den Rahmen ihrer Betrachtung zöge.

Ich begann die Versuche mit der Vergleichung künstlich anämisch gemachter Thiere mit und ohne Eisenfütterung. Zwar sind es nicht gerade die secundär anämischen Zustände, sondern die eigenthümliche, Chlorose genannte Krankheit, bei denen das Eisen seine höchsten therapeutischen Triumphe feiert. v. Hösslin<sup>1)</sup> gelang es durch längere Darreichung eisenarmer Nahrung mit wiederholten Blutentziehungen Thiere in einen Zustand zu versetzen, in dem eine starke Hämoglobinverarmung des Blutes, Blässe der Schleimhäute, rasche Ermüdbarkeit und vermehrter Puls zu constatiren war. Indessen handelte es sich hier meines Erachtens nur um einen Zustand von Oligocyt- und Oligochromämie, um eine künstlich hervorgerufene Anämie und nicht um den durch sein spontanes Auftreten characterisirten chlorotischen Krankheitszustand. Ich sah deshalb davon ab, die Thiere auf diese Weise blutarm zu machen und begnügte mich damit, durch wiederholte Blutentziehungen Anämie herbeizuführen. Es wurde

<sup>1)</sup> v. Hösslin, Ueber Ernährungsstörungen in Folge von Eisenmangel in der Nahrung. Zeitschrift f. Biologie. Bd. 18. S. 612.

stets darauf geachtet, möglichst gleich grosse, gleich alte und gut entwickelte Thiere zu verwenden, doch war dies bei den älteren nicht immer möglich. Sie wurden deshalb stets genau gewogen,  $\frac{1}{13}$  des Gewichtes als Gesamtblutmenge angenommen und hiernach dem Körpergewichte entsprechend gleiche Mengen Blut entnommen. Unmittelbar vor dem Aderlasse wurde der Gehalt des Blutes an rothen Blutkörperchen und Hämoglobin bestimmt und auch hier möglichst sorgfältig verfahren. Es wurde jedes Mal eine zwei- oder dreimalige Füllung der Mischpipette vorgenommen, von jeder einzelnen solchen Blutprobe eine dreimalige Füllung der Zählkammer gemacht und 120 Quadrate ausgezählt. Den Hämoglobingehalt bestimmte ich in den ersten Versuchen mit dem v. Fleischl'schen Hämometer, dann mit dem Gowers'schen Hämoglobinometer und bei einigen Versuchen mit dem Spectroskop. Zugleich wurden Deckglasblutpräparate angefertigt und mit Ehrlichs Eosin-Hämatoxylin-Lösung gefärbt. Hierauf wurde aus der Ven. jugular, bei kleineren Mengen auch aus den Ohr- und Extremitäten-Venen unter streng antiseptischen Cautelen das Blut entnommen, da schon geringe Eiterungen einen Einfluss auf die Beschaffenheit des Markparenchyms haben. Die entzogenen Blutmengen schwankten zwischen 10 und 45 ccm, in verschiedenen Zeiträumen mehrmals entnommen und wurden stets bei kräftigen Thieren von einem Gewicht von etwa 900—2000 gr genommen. Hiernach wurden dieselben in getrennte Holzställe gesetzt, um keine Gelegenheit zu einer uncontrolirbaren Fe-Aufnahme zu haben, und bei gleichem Grünfutter, Milch und Brod gehalten. Den Tieren, welche Fe erhielten, wurde es mittels eines Trichterapparates eingegeben. Mit einer Ausnahme wurde in allen Versuchen dieser Gruppe Ferr. oxyd. sacch. solub. in Wasser gelöst gegeben, nur ein Mal kam auch Ferr. reduct. zur Anwendung. Die Eisendosen waren verschieden und schwankten zwischen drei Mal 1 gr täglich = 0,09 bis drei Mal 10 gr = 0,9 Fe. Diese grossen Gaben verabreichte ich, um mich von ihrer Unschädlichkeit zu überzeugen. Nur bei einigen Thieren, denen längere Zeit grosse Dosen des Metalles gegeben worden waren, zeigte sich die Fresslust etwas herabgesetzt, schwere Störungen des Allgemeinbefindens wurden aber niemals beobachtet.

Nach beendigtem Versuche wurde abermals eine Blutkörperchen-Zählung in der eben geschilderten Weise und eine mit derselben Methode wie Anfangs vorgenommene Hämoglobin-Bestimmung ausgeführt. Auch wurden wieder Deckglas-Präparate des Blutes hergestellt. Darauf wurden die Thiere mit einigen Zügen Chloroform oder durch Genickschlag getödtet. Ein Theil des Markes wurde aus verschiedenen Partieen der Extremitäten in der oben beschriebenen Weise mittels  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  auf seinen Gehalt an Eisen geprüft, andere Stücke wurden in 30, 70 und 96procentigen Alkohol nach einander gehärtet, in Paraffin eingebettet, geschnitten und mit Eosin-Hämatoxylin und Alaunkarmin gefärbt. Dasselbe geschah mit der Milz und den mesenterialen Lymphdrüsen. Ausser diesen Untersuchungen des Knochenmarkes in Schnitten führte ich in allen Fällen auch seine Färbung auf Deckglaspräparaten aus, von denen ich stets aus verschiedenen Partieen des Markes eine grössere Anzahl herstellte. Als besonders geeignet zur Untersuchung der im Knochenmarke vorkommenden Zellarten hat Neumann bekanntlich das Verfahren angegeben, ein Stück Knochen zwischen einer Schraube auszuquetschen, den heraustretenden Marksaft mit einem capillären Röhrchen aufzufangen und aus diesem einen kleinsten Tropfen auf ein Deckglas zu bringen. Ich wandte diese Methode deshalb nicht an, weil es mir schien, als ob dabei vor allem die Blutbahnen ausgepresst würden und man von allen im Mark enthaltenen Zellen besonders den Inhalt der grösseren und mittleren Blutgefässe erhalte. Da es mir in erster Linie auf das quantitative Verhältniss der reifen kernlosen Erythrocyten, der kernhaltigen rothen Blutkörperchen und der übrigen Markzellen ankam, entnahm ich mittels einer feinen Scheere möglichst gleich grosse Stückchen des Markes von etwa Stecknadelkopfgrosse, brachte diese zwischen zwei sorgfältig gereinigte Deckgläschen und zerdrückte sie zwischen denselben gleichmässig. Bei dem zellenreichen, lymphoiden Marke der anämisch gemachten Tiere gelang dies stets sehr gut. Das Mark zerdrückte sich wie eine etwas festere Vaseline und wenn man die Deckgläschen je nach Bedarf noch 1—3 Mal sanft über einander wegzog, so erhielt man eine gleichmässig ausgebreitete Markschicht, in der höchstens an einzelnen wenigen Stellen etwas

dickere, in dem feinen fibrillären Gewebe hängende Zellhäufchen lagen und welche die Gesamtübersicht über das Präparat nicht störten. Diese Deckglaspräparate wurden, nachdem sie lufttrocken geworden waren, in Alkohol-Aethermischung fixirt und mit Ehrlichs Eosin-Hämatoxylin- oder Triacid-Lösung gefärbt. Auf dieselbe Weise wurden auch Ausstrichpräparate des Milzsaftes hergestellt, in einigen Fällen auch solche von den Lymphdrüsen. Schliesslich fertigte ich noch in drei Versuchen Blutpräparate aus der Arteria und der Vena femoral. an, deren Zweck weiter unten mitgetheilt werden soll.

Ich unterlasse es, die Versuche näher mitzutheilen, in denen ich nur kleine Blutentziehungen vornahm (10 cbcm und wenig mehr, 2—5 Mal) und die mir kein zweifelloses Resultat ergaben.

Anders verhielt es sich da, wo grössere und wiederholte Blutentziehungen gemacht worden waren.

#### I. Versuch.

a. Kaninchen 2100 g, Rothe Blutkörperchen: 5,243,000, Hämoglobingehalt nach v. Fleischl 70 pCt. Es wurden ihm in Intervallen von 5 Tagen 25, 30, 40, 40, 30 cbcm Blut, im Ganzen 165 cbcm = 7,8 pCt. des Körpergewichts = 102,5 pCt. der Gesamtblutmenge entzogen. 10 Tage nach dem letzten Aderlass (30 Tage nach Beginn des Versuches) werden gezählt: 3,120,000 rothe Blutkörperchen mit 38 pCt. Hämoglobin.

b. Kaninchen 1900 g, Rothe Blutkörperchen 4,978,000. Hämoglobingehalt nach v. Fleischl 66 pCt. Es erhält vom ersten Tage der Blutentziehung an 2mal 5 g Ferr. oxyd. sacch. solub. = 0,3 Fe. In fünf-tägigen Intervallen werden ihm 23, 27, 36, 36, 27 cbcm Blut, im Ganzen 149 cbcm = 7,8 pCt. des Körpergewichtes = 102 pCt. der Gesamtblutmenge entnommen. 10 Tage nach der letzten Blutentziehung (30 Tage nach Beginn des Versuches) werden gezählt: 3,512,000 rothe Blutkörperchen mit 43 pCt. Hämoglobin.

Vergleichen wir diese Zahlen miteinander, so ergibt sich, dass das Thier ohne Fe einen Verlust von 2,123,000 rt. Blkg. pr. cbmm, das Thier mit Fe aber nur einen solchen von 1,466,000 r. Blkg. pr. cbmm am Ende des Versuches aufzuweisen hatte. Der Unterschied des Hämoglobingehaltes betrug bei a 32 pCt., bei b 23 pCt., eine Differenz, die fast genau mit der Differenz der Erythrocyten übereinstimmt. Es erhellt hieraus, dass bei dem Fe-Thiere ein rascherer Ersatz der rothen Blutzellen stattgehabt hat, wie bei dem Parallelthiere, dass aber der Hämoglobingehalt bei keinem schneller gestiegen ist als die Zahl der Erythrocyten, sondern etwas hinter

ihr zurückgeblieben ist. Dieser Befund steht in Uebereinstimmung mit den Angaben von Laache<sup>1)</sup>, Oppenheimer<sup>2)</sup> und Liebe<sup>3)</sup>, welche nach Blutungen einen rascheren Wiederersatz der Blutkörperchen als des Hämoglobins beobachteten. Dies zeigte sich auch an den Deckglasblutpräparaten. Während sich vor Beginn des Versuches nur gleich grosse, reife, mit Eosin schön gefärbte Exemplare von Erythrocyten fanden, waren am Schlusse des Versuches neben mässig viel kleineren Individuen und einzelnen kernhaltigen rothen Blutkörperchen bei beiden Versuchsthieren solche Zellen in mässiger Zahl vorhanden, welche die bekannte Eosinfärbung mit einem Stich ins Violette zeigten, die nach Ehrlich auf eine Hämoglobinarium der Zelle hinweist. Ein merklicher Unterschied zwischen dem relativen Hämoglobingehalt des Blutes beider Thiere war nicht vorhanden, das Fe-Thier zeigte einen Hämoglobingehalt, der der Blutkörperchenzahl ebenso entsprach wie der geringere Hämoglobingehalt des Thieres ohne Fe seiner kleineren Blutkörperchenzahl.

Vergleiche zwischen der Grösse und dem Aussehen der Milz und der Lymphdrüsen beider Thiere ergab nur den Unterschied, dass die erstere wie alle Organe bei dem Thiere ohne Fe ein wenig blasser erschien, wie bei dem anderen. Auf Schnitten mit Eosin-Hämatoxylin gefärbt, zeigte sich gleichfalls kein Unterschied, Ausstrichpräparate der Milz enthielten in beiden Fällen kernhaltige rothe Blutkörperchen in mässiger Zahl. Aber auch Präparate des cirkulirenden Blutes zeigten dieselben, wie bereits erwähnt, in geringer Menge, sodass sie sich bei der verlangsamten Blutströmung innerhalb der Milz hier etwas reichlicher, aber in absolut geringer Zahl fanden. Die Lymphdrüsen boten keine Differenzen dar.

Das Knochenmark erschien in allen Theilen der Extremitäten bis zu den Fusswurzelknochen roth, im Femur und Humerus dunkelroth, nach unten zu allmählich heller roth werdend. Das Mark des Fe-Thieres zeigte sich ein wenig, aber deutlich röther und enthielt reichliche Fe-Zellen. Auf Schnitten mit Eosin-Hämatoxylin gefärbt schien es schon bei schwacher Vergrösserung, als ob die Zahl der roth leuchtenden, mit Eosin gefärbten Zellen eine grössere sei, bei starker zeigten sich die Capillaren zwischen dem Markparenchym reichlicher mit rothen Blutzellen erfüllt und auch zwischen den Markzellen selbst schien die Zahl der eosin gefärbten Elemente eine grössere zu sein. Da aber der reichere Gehalt der Capillaren an Erythrocyten vor allem in die Augen fiel, so musste die Frage aufgeworfen werden, ob dieser grössere Reichthum der Blutbahnen an reifen Blutzellen nur hervorgerufen sei durch den grösseren Gehalt des cirkulirenden Blutes

<sup>1)</sup> Laache: Die Anämie. Christiania.

<sup>2)</sup> Oppenheimer: Ueber die praktische Bedeutung der Blutuntersuchungsmittels Blutkörperchenzählung und Hämoglobinomometer. Deutsch. medic. Wochenschrift 1889.

<sup>3)</sup> Liebe: Ueber Blutveränderung nach Blutverlusten. Dissertation, Halle a. S. 1896.

an ihnen oder ob auch das Markparenchym selbst reicher an ihnen sei, mit anderen Worten, ob der zweifellos vorhandene, schon durch die Zählung festgestellte grössere Gehalt des Blutes an Erythrocyten an einem unbekannten Orte auf eine unbekannte Weise oder in dem Markgewebe selbst zu Stande käme. Der letztere Gedanke wurde schon durch die beschriebene Beschaffenheit des Markes selbst nahe gelegt. Denn während bei den Thieren von dem Alter und dem Gewichte dieser beiden schon in den oberen Epiphysen des Humerus und Femur sehr reichliche Fettzellen und entsprechend weniger andere Zellen zu finden sind, diese Zellen zu Gunsten des Fettes aber weiter nach unten immer mehr zurücktreten, die untere Femur- und Humerus-Hälfte schon blass rosa aussieht und die unteren  $\frac{2}{3}$  der Tibia und des Radius nur noch mit rein weissgelbem Marke erfüllt sind, zeigte sich bei beiden Versuchsthieren selbst in den untersten Theilen des Unterschenkels und Vorderarmes nur noch spärliche Fettzellen. Weiter nach oben waren sie vollständig geschwunden und die Knochenhöhle ausgefüllt mit stark rothem, aus einer enormen Menge neugebildeter Zellen bestehendem Marke. Gleich grosse Partikelchen dieses sich zwischen Deckgläsern leicht ausbreitenden Markes zeigten mit Eosin-Hämatoxylin gefärbt aber bei beiden Versuchsthieren einen unverkennbaren Unterschied. Abgesehen von den als Myeloplaxen bezeichneten Riesenzellen, die bei beiden Thieren in gleicher Zahl vorhanden zu sein schienen, fand sich eine enorme Vermehrung der als „Markzellen“ bekannten farblosen Zellen, gewaltige Mengen kernhaltiger rother Blutkörperchen in den verschiedensten Entwicklungsstadien und eine mächtige Zahl kernloser reifer Blutzellen. Diese letzteren fanden sich aber auf allen Präparaten, von denen etwa 20 aus den verschiedensten Stellen des Extremitäten- und Sternalmarkes mit Vermeidung makroskopisch sichtbarer Gefässe angefertigt worden waren, in so unverkennbar grösserer Menge bei dem Fe-Thiere vor, dass ein Zufall ausgeschlossen ist. Auch lagen sie stets so gleichmässig unter den übrigen Markzellen und kernhaltigen rothen Blutzellen vertheilt, dass die oben aufgeworfene Vermuthung, sie stammten vielleicht nur aus den stark mit Blut gefüllten Capillaren und grösseren Gefässen hinfällig ist. Auch die Zahl der mit kleinen, intensiv dunkel gefärbten Kernen versehenen rothen Blutkörperchen war, wenn auch nicht so in die Augen springend, bei dem Fe-Thiere eine grössere.

Da dieser Befund der wichtigste in dieser Versuchsreihe ist, und sich bei den anderen Parallelversuchen dieser Gruppe stets erheben liess, will ich die Besprechung der anderen noch in Betracht kommenden Fragen weiter unten vornehmen und hier zunächst noch die Resultate zweier weiterer Versuche mittheilen.

Um den Ersatz des Fettmarkes durch lymphoides bei demselben Thiere verfolgen zu können, exarticulirte ich in diesem

Versuche einen Unterschenkel im Kniegelenk, legte einen antiseptischen Verband um und nahm dann die Blutentziehung vor.

## II. Versuch.

a. Kaninchen 1400 g R. Blkg. 5,300,000. Hämoglobin 70 Pct. nach v. Fleischl, Exarticulation des Unterschenkels. Aus dem Marke der Tibia werden Deckglas und Schnittpräparate hergestellt. Dann werden in 3tägigen Intervallen 19, 38, 42, 31 cbcm Blut, im Ganzen 130 cbcm = 9,3 pCt. des Körpergewichtes = 121,5 pCt. der Gesamtblutmengen entnommen. 5 Tage nach dem letzten Aderlasse (14 Tage nach dem Versuchsbeginne) werden 3,420,000, nach weiteren 5 Tagen 3,860,400 r. Blkp. gezählt mit 46 pCt. Hämoglobin.

b. Kaninchen 1500 g R. Blkp. 4,772,800 Hämoglobingehalt 65 pCt. Exarticulation. Präparate wie oben. Es erhält 2 mal täglich 5 g Ferr. oxyd. sacch solub. = 0,3 Fe. In 3tägigen Intervallen werden 22, 42, 45, 30 cbcm Blut = 139 cbcm im Ganzen = 9,3 pCt. des Körpergewichtes = 120,4 des Gesamtblutes entnommen. 5 Tage nach der letzten Blutentziehung (14 Tage nach dem Versuchsbeginne) werden gezählt: 3,600,000, nach weiteren 5 Tagen 4,120,000 r. Blkp. mit 50 pCt. Hämoglobin.

Auch hier ist der raschere Wiederersatz der rothen Blutkörperchen in die Augen springend. Bei a betrug die Differenz zwischen den beiden ersten Zählungen 1,880,000, bei b 1,172,800 pr. cbmm, zwischen der Anfangs- und Schlusszählung bei a 1,433,600, bei b 652,800. In den letzten fünf Tagen stieg die Erythrocytenzahl bei dem Thiere ohne Eisen um 446,400, bei dem mit Fe um 520,000 pr. cbmm. Die Hämoglobinvermehrung zeigte dieselben Verhältnisse wie in dem vorhergehenden Versuche, d. h. sie blieb bei beiden Thieren etwas hinter der Zunahme der Blutkörperchen zurück, sodass das einzelne Exemplar etwas weniger Blutfarbstoff besass; das Fe-Thier zeigte aber auch nur so viel mehr Hämoglobin als der grösseren Erythrocytenzahl entsprach. Ein schnellerer Wiederersatz war also trotz der Fe-Fütterung nicht eingetreten.

Vergleichende Untersuchungen des Markes des vorher exarticulirten Unterschenkels und der anderen Tibia nach Beendigung des Versuches ergaben, dass das erstere vorwiegend aus grösseren und kleineren dichtstehenden Fettzellen bestand, zwischen denen nur eine geringe, weiter nach unten immer spärlicher werdende Zahl von Markparenchymzellen lag, während das Mark des anderen Unterschenkels so gut wie kein Fett mehr enthielt und eine massenhafte Neubildung der verschiedenen Zellarten aufwies.

Während vergleichende Untersuchungen der Milz und Lymphdrüsen beider Thiere keine Differenz ergaben, liess sich in den Deckglaspräparaten des Markes aus den verschiedensten Stellen wieder ein unverkennbar grösserer Reichthum an reifen rothen Blutkörperchen bei dem Fe-Thiere feststellen.

## III. Versuch.

a. Kaninchen 2020 g Rt. Blkp. 4,860,000. Der Hämoglobingehalt des Blutes wird aus 0,5 cbcm Blut mit dem Browingschen Spectroskop nach der bekannten Preyerschen Formel  $X = \frac{K (W + b)}{b}$  festgestellt und betrug 11,36 pCt. Darauf wurden 47 cbcm Blut entnommen, nach weiteren 4 Tagen nochmals 40 cbcm = 87 cbcm im Ganzen, = 4,3 pCt. des Körpergewichtes = 55,9 pCt. der Gesamtblutmenge. 3 Tage später (7 Tage nach Beginn des Versuches) werden 3,730,000, nach weiteren 2 Tagen 4,140,000 mit 10,08 pCt. Hämoglobin bestimmt.

b. Kaninchen 1780 g Rt. Blkp.: 4,720,000. Hämoglobin, spectroscopisch bestimmt: 11,36 pCt. Das Thier erhält 1mal täglich Ferr. reduct 0,25. Erste Blutentziehung von 42 cbcm, nach 4 Tagen die zweite von 35 cbcm, im Ganzen 77 cbcm = 4,3 pCt. des Körpergewichtes = 56,2 pCt. der Gesamtblutmenge. 3 Tage später (7 Tage nach Beginn des Versuches) 3,810,000, nach weiteren 2 Tagen 4,272,800 rt. Blkp. mit 10,46 pCt. Hämoglobin.

Auch dieser Versuch zeigte, wie sich bei dem Thiere mit Eisenfütterung eine schnellere Rückkehr der Erythrocytenzahl zu dem ursprünglichen Bestande vollzog. Die Differenz zwischen den beiden ersten Zählungen beträgt bei a 1,130,000, bei b 910,000; zwischen der Anfangs- und Schlusszählung bei a 720,000, bei b 447,200. Die Zunahme innerhalb der letzten 2 Tage betrug bei a 410,000, bei b 462,800 pr. cbmm.

Deckglaspräparate des Knochenmarkes beider Thiere ergaben wieder einen sich in allen Theilen desselben zeigenden grösseren Gehalt an reifen Blutzellen und kernhaltigen Erythrocyten bei dem Eisenthier. Bezüglich des Hämoglobingehaltes konnte man in diesem Versuche feststellen, dass sein Wiederersatz nicht hinter der Zahl der rothen Blutzellen zurückblieb, sondern mit ihrer Vermehrung gleichen Schritt hielt, dass die einzelne Blutzelle des Fe-Thieres aber keinen grösseren Gehalt an Farbstoff aufwies, wie die des anderen.

Um meine Auffassung, dass das Knochenmark der Ort der vermehrten Erythrocytenbildung sei, dass sie hier ausreifen und in die Blutbahn gelangten, noch zu bekräftigen, stellte ich in den letzten beiden Versuchen und in einem dritten anderen Präparate von dem Blute der Arteria und Vena femoralis des eben getödteten Thieres her, und konnte mich an diesen überzeugen, dass das Venenblut nur wenig mehr kernhaltige rothe Blutzellen enthielt als das arterielle. Ich habe eine genaue Zählung nicht vorgenommen. Doch handelte es sich in allen Präparaten stets nur um vereinzelte Exemplare, die in dem arteriellen Blute noch etwas spärlicher erschienen, da sie sich inzwischen nach ihrem Austritte aus dem Marke in der Blut-



bahn noch mehr vertheilt hatten. Ein Unterschied in ihrer Zahl bei Thieren mit und ohne Fe fiel mir nicht auf, in beiden Fällen suchte der Organismus sich von der schweren traumatischen Anämie durch Heranziehen auch noch unreifer Blutzellen in die Circulation zu erholen. Einen merklichen Unterschied bezüglich des Gehaltes an weissen Blutkörperchen konnte ich weder bei den verschiedenen Versuchsthieren noch an den beiden Blutarten konstatiren, nur fiel an einzelnen Präparaten ein gesteigerter Gehalt an eosinophilen Zellen auf. Diese Befunde beweisen, dass es sich nicht um eine Zufuhr von Zellen zum Knochenmarke handelt, die dort erst ausreifen, oder um eine Ausfuhr von jugendlichen Formen in einer Menge, die bei dieser Frage überhaupt in Betracht zu ziehen wäre, sondern dass das Mark der Ort für die Entstehung sowohl als auch Heranreifung der Erythrocyten ist.

Werfen wir nochmals einen vergleichenden Blick auf die Ausstrichspräparate des Knochenmarkes, um einen näheren Aufschluss über das „Wie“ dieser beschleunigten Heranreifung zu erhalten. Wie bereits erwähnt, läge es zu weit ausserhalb des Rahmens dieser Arbeit, den Entstehungsmodus der rothen Blutscheiben aus ihren Vorstufen zu untersuchen. Die über diesen Punkt immer noch nicht ganz geklärten Meinungsverschiedenheiten der massgebendsten Forscher wie Neumann, Arnold, Bizzozero, Flemming, Ehrlich, Löwit u. A. beweisen schon zur Genüge, wie spröde diese Materie und wie ungemein schwierig ihre Bearbeitung ist. Obgleich ihre Untersuchungen mit den subtilsten Fixierungsmethoden vorgenommen wurden, um Kern und Plasma der Zelle möglichst unverändert zu erhalten, und obwohl stets mehrere Färbungsverfahren, sich gegenseitig ergänzend, zur Anwendung kamen, ist man noch nicht zu einem allgemein anerkannten Resultate gekommen. Da es mir bei dem Zwecke meiner Arbeit vor Allem auf das zahlenmässige Verhältniss der verschiedenen Zellarten zu einander ankam, wählte ich das oben beschriebene Ausstrichverfahren und begnügte mich mit der Eosin-Hämatoxylin- und Triacidfärbung. Wenn auch dabei einzelne Zellen, besonders die Erythrocyten in ihrer Gestalt etwas verändert erschienen und neben der überwiegend grossen Mehrzahl wohlerhaltener Formen sich hie und da artificielle Poikilocytose

zeigte, so wurde dadurch die Möglichkeit, sie leicht und bestimmt in einzelne grössere Zellgruppen einzutheilen, nicht erschwert. Ich sehe ab von den Myeloplaxen und den Zellen des reticulären Gewebes, die sich bei beiden Parallelversuchsthieren in annähernd gleicher Menge fanden. Von besonderem Interesse und durch ihre Menge in die Augen fallend waren aber vor allem die reifen rothen Blutkörperchen, die kernhaltigen Erythrocyten und alle jene als Markzellen schlechthin bezeichneten farblosen Zellen, von denen Arnold eine Eintheilung in vier verschiedene Gruppen giebt. 1. Kleine Leukocyten mit dunklem, rundem, den Zellleib fast ausfüllendem Kerne. 2. Grosse Zellen mit schmalen Protoplasmasaum und rundem, selten eingebuchtetem Kerne. 3. Zellen von wechselnder Grösse mit breitem Protoplasmasaum und rundem, eingebuchtetem, hufeisen- oder korb förmigen Kerne. 4. Zellen mit bald breitem, bald schmalen Protoplasmasaum und polymorphem, selten getheiltem Kerne.

Wesentlich erleichtert würde die Untersuchung, wenn wir ein zuverlässiges Reagens auf Hämoglobin innerhalb der Zelle besässen. Immerhin lässt uns das Eosin stärker hämoglobinhaltige Zellen so leicht und sicher erkennen, dass es zur Eintheilung der Zellen in reife, kernhaltige rothe und farblose Zellen genügt. Am reichlichsten von diesen letzteren waren, wenn ich die obige Arnold'sche Eintheilung beibehalte, die kleinen und grösseren Zellen mit schmalen Protoplasmasaum und grossem rundem Kerne vorhanden und ihr massenhaftes Auftreten in dem lymphoiden Marke der anämisch gemachten Thiere kann nicht anders gedeutet werden, als dass sie mit der Neubildung des Blutes direct im Zusammenhange stehen. Gleichfalls in grosser Zahl, wenn auch an Menge geringer wie die eben erwähnten Formen waren jene anderen sub 3 und 4 aufgeführten Zellarten vertreten. Massenhaft zeigten sich sodann wieder Zellen, welche einen schmalen, eosin gefärbten, blassrothen, homogenen Protoplasmasaum besaßen und einen grossen Kern mit deutlicher Struktur beherbergten. An Grösse übertrafen sie entweder die erwähnten kleinen Markzellen etwas oder waren gleich gross. Zellen, welche einen allmählichen Uebergang von den farblosen zu dieser Gruppe gebildet hätten, konnte ich bei der von mir angewandten Färbemethode nicht mit Sicherheit feststellen,

obwohl sich hie und da einmal ein ganz vereinzelt Exemplar zeigte, dass einen noch feineren, ganz schmalen, leicht röthlich gefärbten homogenen Saum besass und die erste Stufe der Umwandlung der farblosen in die kernhaltigen rothen Blutzellen darzustellen schien. Der fehlende sichere Nachweis dieser Uebergangsformen dürfte aber, wie erwähnt, nur darin seinen Grund haben, dass wir bis jetzt noch kein Verfahren kennen, geringe Spuren neu auftretenden Hämoglobins innerhalb einer Zelle nachzuweisen. Neben den zuletzt genannten Formen fanden sich weiter in grosser Menge solche, deren Protoplasmasaum noch breiter war, sich intensiver mit Eosin färbte und deren Kern kleiner, dunkler tingiert war und nur noch eine undeutliche Kernstruktur erkennen liess. Diese Zellen waren meist etwas grösser wie die folgenden, zu denen sie einen Uebergang zu bilden schienen. Diese gleichfalls in ungeheurer Zahl vorhanden, waren etwa von der Grösse eines kernlosen rothen Blutkörperchens, waren mit Eosin so stark wie diese gefärbt und zeigten einen kleinen runden oder eingeschnürten, tief dunkeln Kern, an dem keine Struktur mehr zu erkennen war. Schliesslich fanden sich noch reife, kernlose Erythrocyten in gewaltiger Menge.

Der enorme Reichthum des Markes an diesen verschiedenen Zellarten bei unseren Versuchsthiere gegenüber dem gleichaltriger gesunder Thiere spricht dafür, dass sie die Glieder einer Entwicklungskette darstellen, deren Endglied die reifen, kernlosen Erythrocyten sind. Allerdings zeigt diese Kette, wie erwähnt, noch eine Unterbrechung, die durch ein Zwischenglied bis jetzt noch nicht mit Sicherheit überbrückt ist. Es fehlt noch der sichere Nachweis und die Beobachtung des Ueberganges der farblosen zu den mit den ersten Spuren von Hämoglobin beladenen Zellen, ein Mangel, dessen Gründe oben angeführt wurden. Indessen muss ich mich bei der massenhaften Neuproduktion aller drei Zellarten in dem lymphoiden Marke der Versuchsthiere aus teleologischen Gründen schon der Ansicht derer anschliessen, die eine ununterbrochene Entwicklung der farblosen zu den kernhaltigen rothen und reifen kernlosen Blutzellen annehmen. Auch über den Umwandlungsvorgang der kernhaltigen in die kernlosen Erythrocyten war man bis vor Kurzem im Un-

gewissen, Bekanntlich behauptete zuerst Köllicker<sup>1)</sup>, dass der Kern allmählich resorbiert werde, eine Ansicht, der sich Neumann<sup>2)</sup> und jüngst Jsrael und Pappenheim<sup>3)</sup> angeschlossen haben, die aber weniger Anklang fand als die von Rindfleisch<sup>4)</sup> vertretene Meinung, dass er aus seiner Zelle ausgestossen werde. Bizzozero<sup>5)</sup>, Cohnheim<sup>6)</sup>, Rollet<sup>7)</sup> u. A. schlossen sich ihm an. Jsrael und Pappenheim aber konnten durch eine besondere Färbemethode einen Uebergang von stark tingierten Kernen zu Kernschatten feststellen und so ihre allmähliche Degeneration und Resorption beweisen. Ehrlich<sup>8)</sup> sprach sich früher für eine Kernausstossung bei den Normoblasten und Degeneration bei den Gigantoblasten aus. Wenn es mir bei meiner Färbungsmethode auch nicht möglich war, einen allmählichen Schwund des Kernes direkt zu beobachten, so muss ich mich doch der Ansicht Köllicker's, Neumann's und Jsrael's anschliessen, da ich freie, dunkel gefärbte Kerne nur hie und da einmal vereinzelt antraf. Bei der ungeheuren Zahl kernhaltiger und kernloser Erythrocyten, deren Neuentwicklung nach vielen Millionen zählte, ist es nicht denkbar, dass die ausgestossenen freien Kerne, selbst wenn sie bald ihre Färbungsfähigkeit verlören, nicht in grösserer Zahl gefunden würden. Ich glaube, dass es sich bei diesen um Kunstprodukte bei der Herstellung meiner Präparate handelt, vielleicht trifft auch die Deutung Jsrael's für einige zu, dass die „freien Kerne“ degenerirte, ihres Protoplasmas verlustig gegangene Zellen seien, da ich hie und da an einzelnen noch eine äusserst schmale, eosingefärbte Zone bemerken konnte.

Diese in allen Präparaten zu erhebende Befunde unterschieden sich nun bei den Thieren mit und ohne Eisengaben insofern, als die Zahl der ihrer Ausreifung nahestehenden und

<sup>1)</sup> Köllicker. Zeitschr. f. rat. Medizin. 1846. — Verhdlg. d. phys.-med. Ges. z. Würzburg 1857.

<sup>2)</sup> Neumann. Archiv f. Heilkunde 1869.

<sup>3)</sup> Jsrael und Pappenheim. Dieses Archiv Bd. CXXXXIII.

<sup>4)</sup> Rindfleisch. Archiv f. mikroskop. Anatomie 1880.

<sup>5)</sup> Bizzozero. Dieses Archiv. Bd. XCV.

<sup>6)</sup> Cohnheim. Vorlesungen über allgem. Pathologie.

<sup>7)</sup> Rollet. Hermanns Handbuch der Physiologie.

<sup>8)</sup> Ehrlich. Berliner klin. Wochenschrift 1880 u. 1881.

ausgereiften Blutzellen bei den Fe-Thieren ein unverkennbar grösserer war. Schon bei schwacher Vergrösserung konnte man an den Deckglasausstrichpräparaten erkennen, dass die eosin-gefärbten Zellen bei den letzteren überwogen, und eine stärkere Vergrösserung liess an der Thatsache keinen Zweifel, dass vor allem die ausgereiften, kernlosen Blutscheiben in der Ueberzahl waren. Wie bereits bemerkt, zeigten sich diese Verhältnisse in allen Ausstrichpräparaten aus den verschiedensten Markparthien ebenso wie in den Schnittpräparaten, sodass ein Zufall ausgeschlossen und die Annahme einer blossen Hyperämie, einer stärkeren Füllung der Blutgefässe nicht gestattet ist.

Wie sind diese Befunde zu deuten, sind sie geeignet, uns eine eindeutige Schlussfolgerung auf die Wirkung des gereichten Eisens ziehen zu lassen?

Die Blutverluste, die bei den drei vorstehenden Versuchen in kurzer Zeit wieder in beträchtlichem Maasse reparirt wurden, waren sehr grosse. 102,5, 121 und 56 pCt. der Gesamtblutmenge waren wieder zu ersetzen und wurden in relativ kurzer Zeit, in 30, 19 und 9 Tagen in erheblichem Grade ausgeglichen. Dass bei einer so enormen Zellenneubildung das oder die Organe, in denen sich dieser Process vollzieht, schon makroskopisch durch ihre Hyperplasie in die Augen fallen muss, liegt auf der Hand. Wie erwähnt, fanden sich aber weder die Milz, noch die Lymphdrüsen in einem solchen Zustande, mochte man sie vergleichen mit den Organen normaler Thiere oder unter sich, d. h. bei den Thieren mit und ohne Eisenfütterung. Weder die Blutverluste selbst noch die Fe-Gaben hatten also einen Einfluss auf ihre Beschaffenheit. Diese Thatsache genügte meines Erachtens schon allein, um die Ansicht Löwits, dass sich auch diese Organe bei der Blutbildung in nennenswerther Weise beteiligten, als irrig zu widerlegen.

Dagegen zeigte das Knochenmark bis in die am meisten peripherischen Theile eine so gewaltige Zellproliferation, dass an seiner Funktion als Blutregenerator nicht zu zweifeln ist. Dass es der Ort ist, wo sowohl die Entstehung der Erythrocytenvorstufen als auch ihre Ausreifung vor sich geht, bewiesen die von dem Blute der Arteria und Vena femoralis hergestellten Präparate. Bei einer

so gewaltigen Zellenneubildung wie in diesen Versuchen, wo in kurzer Zeit unzählige Millionen neuer reifer Blutzellen in die Circulation eintreten, hätte sich ein merklicher Unterschied in dem Blute der beiden Gefässe zeigen müssen, wenn die Elemente, aus denen sich die reifen Erythrocyten entwickeln, erst dem Knochenmarke zugeführt würden, um hier ihren Ausreifungsprocess durchzumachen, oder wenn unreife Vorstufen das Mark verlassen hätten, um an einem anderen Orte sich zu kernlosen Blutzellen heranzubilden. Da keine von diesen beiden Möglichkeiten zutrifft, so ist bei der enormen Zahl von Zellen der verschiedensten Art innerhalb der Knochenmarkshöhle erwiesen, dass sich an diesem Platze sowohl die Neubildung der Erythrocyten vorstufen als auch ihre Ausreifung zu kernlosen reifen Blutkörperchen vollzieht.

Der durch die wiederholte Zählung erwiesene grössere Gehalt des circulierenden Blutes an rothen Blutscheiben bei den Fe-Thieren lässt nun bei der Thatsache, dass das Knochenmark der Ort ihrer Entwicklung und Ausreifung ist, einen reicheren Gehalt desselben an ihnen erwarten und in der That liessen sich bei den Fe-Thieren die oben geschilderten Befunde erheben. In fünf Parallelversuchen mit grösseren Blutentziehungen, von denen ich oben drei ausführlich mitgetheilt habe, zeigten sich jedesmal diese Verhältnisse. An 200 Deckglaspräparaten und noch mehr Einzelschnitten wurden in diesen Versuchen hergestellt und alle ergaben den grösseren Gehalt an reifen Blutzellen in allen Theilen des Markes bei den Thieren, denen Fe gegeben worden war.

Ich halte es hiernach für erwiesen, dass durch die Eisengaben ein rascherer und reichlicherer Eintritt von reifen Blutzellen innerhalb des Knochenmarkes in die Circulation hervorgerufen wird.

Sofort erhebt sich aber die weitere Frage: Ist dieser raschere und reichlichere Eintritt von reifen Blutzellen in die Circulation ermöglicht durch eine gesteigerte Neubildung von Zellen, die die Vorstufen jener reifen darstellen oder durch eine bloss Beschleunigung des Ausreifungsprocesses, ist die letztere hervorgerufen durch die grössere Menge Fe, die zur Bildung von Hämoglobin zur Verfügung steht oder hat das medicamentös gereichte Eisen gar nichts zu thun mit dem Eintritt von Fe in das Hämoglobin-Molekül?

Dieser letztere Punkt findet seine Beantwortung durch die Beobachtung der Hämoglobin-Zunahme bei den Parallel-Versuchsthiereu und durch die Untersuchung der als Fe-Depot dienenden Organe bei den Thieren ohne Eisenfütterung. Wenn auch der Anstieg des Hämoglobins bei vier von fünf Parallel-Versuchen hinter dem der Erythrocytenzahl etwas zurückblieb, so geschah dies doch gleichmässig bei den Thieren mit und ohne Fe, ein Beweis dafür, dass der grössere Vorrath des Metalles im Körper nicht auch zu einer gesteigerten Neubildung von Blutfarbstoff benutzt wurde. Mit der reichlichen, vorwiegend aus Grünfütter, Brod und Milch bestehenden Nahrung wurde den Thieren so viel Eisen zugeführt, dass selbst die Milz und Leber des Thieres ohne besondere Fe-Gaben trotz des starken Blutverlustes und des dadurch bedingten vermehrten Fe-Bedarfes zur Neubildung von Hämoglobin noch einen deutlich nachweisbaren Eisengehalt zeigten, ein Zeichen, dass der Körper noch nicht an Fe verarmt und deshalb in der Lage war, noch mehr Hämoglobin zu bilden. Würde die Hämoglobin-Production lediglich abhängen von dem Fe-Vorrath, so wäre nicht einzusehen, warum der blutarme Organismus nicht vor Allem für einen Wiederersatz dieses als Sauerstoffträger wichtigsten Blutbestandtheiles gesorgt und durch eine compensatorische Vermehrung des Blutfarbstoffgehaltes der einzelnen Blutzelle das Defizit ausgeglichen hätte. Statt dessen blieb sein Wiederersatz hinter dem der Erythrocyten gleichmässig bei beiden Thieren zurück. In Uebereinstimmung damit stehen die Versuche von Häusermann<sup>1)</sup> an Ratten, die bei Fe-armer Nahrung lange Zeit gehalten wurden und von denen die einen Eisenchlorid bekamen. Diese letzteren zeigten stets mehr Eisen im Organismus, aber nicht mehr Hämoglobin im Blute, wie die ohne Fe-Gaben. Eger<sup>2)</sup> konnte nach Blutverlusten und Fe-armer Nahrung nur einen schlechten Wiederersatz des Blutes finden; wurden anorganische Eisenpräparate gegeben, so wurde dieser Blutersatz beschleunigt, am Besten ging derselbe aber von Statten, wenn

<sup>1)</sup> Häusermann: Die Assimilation des Eisens. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. XXXIII. S. 555.

<sup>2)</sup> Eger: Ueber die Regeneration des Blutes u. s. w. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. XXXII.

neben Fe-reicher Nahrung Eisensalze verabreicht wurden. Aus alledem geht hervor, dass die Wirkung des medicamentös gereichten Eisens nichts zu thun hat mit einem Eintritt in das Hämoglobin-Molekül, sondern lediglich in einem Reize besteht, in Folge dessen ein rascherer und beschleunigter Eintritt von reifen Blutzellen in die Circulation stattfindet.

Die Entscheidung der Frage aber, wodurch dies ermöglicht wird, ob durch das Metall eine Neuproduction von Zellen oder nur eine Beschleunigung des Ausreifungsprocesses hervorgerufen wird, soll durch die folgende Versuchsgruppe eruiert werden.

### III.

Zur Beantwortung der Frage, ob der von dem Eisen ausgeübte Reiz eine Zell-Neubildung oder eine Beschleunigung des Ausreifungsprocesses zur Folge habe, stellte ich zunächst eine Anzahl Versuche an, die aber zu keinem Resultate führten.

Ich injicirte vermittels einer feinen Spritze eine kleine Menge sehr verdünnten Eisenchlorids durch eine feine Bohröffnung im Femur in die Marksubstanz, doch war der Erfolg nur eine kleine lokale Blutung und eine Zerstörung der in der Nähe des Stichcanals liegenden Zellen. Auf die Injection einer kleinen Menge steriler physiologischer Kochsalz-Lösung, in der fein zerriebene Pulpa einer eisenreichen Milz suspendirt war, führte zu keinem Resultate. Die Ergebnisse einiger Versuche, die ich in der Weise anstellte, dass ich eine Exarticulation eines Unterschenkels im Kniegelenke vornahm, dann längere Zeit dem Thiere Eisen gab und nun das Mark des anderen Unterschenkels mit dem des exarticulirten verglich, erschienen mir nicht einwandsfrei und nicht eindeutig. Denn in zwei Fällen war es mir nicht gelungen, trotz angelegten Gummischlauchs ohne Blutverlust zu operiren, in einem anderen stellte sich Eiterung der Wunde ein, und in den übrigen, in denen diese Versuchsfehler vermieden wurden, war nicht abzusehen, ob der Ausfall eines beträchtlichen Theiles Knochenmarks keinen Einfluss auf die Zell-Neubildung des übrigen Markes hatte. Denn ich musste hierzu natürlich junge Thiere nehmen, deren Unterschenkelmark noch nicht ganz in Fettmark übergegangen



war, das sich also noch in höherem Grade wie bei den älteren Thieren an der Blutbildung betheiligte.

Ich kehrte deshalb wieder dazu zurück, Parallelversuche anzustellen zwischen Thieren mit und ohne Eisengaben, indem ich von der Annahme ausging, dass, da das Metall einen Reiz ausübt, dieser auch bei gesunden Thieren mit genügend grossen Dosen zu erreichen sei.

Ich benutzte nur Thiere von demselben Wurf und gleicher Entwicklung, die wieder in getrennten Ställen bei gleichem Futter gehalten wurden.

#### I. Versuch.

9 Wochen altes Kaninchen mit 4,980,000 rothen Blutkörperchen und 67 pCt. Hämoglobin (nach v. Fleischl bestimmt). Bleibt ohne Fe. Nach 42 Tagen werden 4,660,000 rothe Blutkörperchen pr. cbmm mit 67 pCt. Hämoglobin gezählt.

b. Thier von demselben Wurf mit 5,180,000 rothen Blutkörperchen und 67 pCt. Hämoglobin. Es erhält 16 Tage lang zweimal 2,0 g Ferr. oxyd. solub. = 0,12 Fe täglich. Darnach werden 5,386,400 rothe Blutkörperchen gezählt. Nach weiteren 26 Tagen, während deren es zweimal 10 g Ferr. oxyd. sacch. solub. = 0,6 Fe täglich bekam, zeigte es 5,960,000 rothe Blutkörperchen im cbmm mit 70 pCt. Hämoglobin.

Mithin hatte bei a keine Vermehrung der Erythrocyten stattgefunden, bei b war ihre Zahl um 780,000 pro cbmm gestiegen. Der Hämoglobingehalt war nur ein wenig gewachsen, entsprechend der Erythrocyten-Zunahme, eine Vermehrung des Hämoglobin-Gehaltes des einzelnen Blutkörperchens war also nicht eingetreten.

Makroskopisch zeigte sich kein Unterschied zwischen dem Marke der beiden Versuchsthiere. Schnittpräparate von ihm aus verschiedenen Theilen der Extremitäten mit Eosin-Hämotoxylin und Alaunkarmin gefärbt ergaben bei dem Fe-Thiere einen höheren Fettgehalt wie bei a, dessen Mark zellreicher war. Auch die Schnittpräparate des Markes eines dritten Thieres desselben Wurfs und der gleichen Entwicklung, das bei demselben Futter ohne Fe gehalten worden war, zeigten weniger Fett wie bei dem Eisenthier. An Deckglas-Präparaten des Markes liess sich kein Unterschied bezüglich des zahlenmässigen Verhältnisses der einzelnen Zellarten zu einander constatiren.

#### II. Versuch.

a. 8 Wochen altes Thier, 600 g schwer, mit 4,132,800 rothen Blutkörperchen, und 65 pCt. Hämoglobin (Fleischl). Es erhält kein Fe. Nach 17 Tagen werden 4,309,600 rothe Blutkörperchen mit 65 pCt. Hämoglobin gezählt.

b. 600 g schweres Thier desselben Wurfes. 4,640,000 rothe Blutkörperchen und 63 pCt. Hämoglobin. Es erhält dreimal täglich 5,0 g Ferr. oxyd. sacch. solub. = 0,45 Fe. Nach 17 Tagen 5,049,600 mit 66 pCt. Hämoglobin.

Hier war bei dem Thiere ohne Fe eine Vermehrung der Erythrocyten um 176,000 pr. cbmm, bei dem Thiere mit Fe-Gaben eine solche von 409,600 pr. cbmm eingetreten. Der Hämoglobin-Gehalt nahm auch hier nur wenig, entsprechend der gesteigerten Erythrocytenzahl zu.

Unmittelbar nach der Tödtung des Thieres kamen Stücke aus gleichen Markpartieen in Flemming'sches Chrom-Osmium-Essigsäure-Gemisch. Schon nach wenigen Stunden war das Stück von b sehr viel dunkler wie das von a gefärbt. Makroskopisch erschien das frische Mark von b etwas blasser, auf Schnitten enthielt es viel mehr Fettzellen wie bei a. Deckglas-Präparate zeigten keinen Mehrgehalt an Erythrocyten bei b gegenüber a.

### III. Versuch.

a. 1020 g schweres Kaninchen mit 5,060,000 rothen Blutkörperchen und 70 pCt. Hämoglobin (v. Fleischl.) Erhält kein Fe. Nach 12 Tagen 5,120,000 Erythrocyten pro cbmm mit 70 pCt. Hämoglobin.

b. 1080 g schweres Thier desselben Wurfes mit 4,850,000 rothen Blutkörperchen und 70 pCt. Hämoglobin. Es erhält 5 Tage lang zweimal 0,05, dann 7 Tage zweimal 0,15 Ferr. reduct. Nach 12 Tagen 5,270,000 mit 72 pCt. Hämoglobin.

Während also a eine Zunahme von 20,000 rothen Blutkörperchen pro cbmm aufwies, betrug sie bei b 419,600 pro cbmm. Die Hämoglobin-Vermehrung verhielt sich wie in den vorhergehenden Versuchen.

Das Mark von b erscheint makroskopisch sehr viel röther wie das von a. Beide Thiere haben nur wenig Fett im Marke. Es ist dies auffallend, da sie schon mehrere Monate alt sind und ist vielleicht eine Eigenthümlichkeit der sehr schmalen englischen Race, der sie angehörten. Schnittpräparate zeigen bei dem Fe-Thiere überall einen sehr viel reicheren Gehalt an Erythrocyten, desgleichen die Deckglas-Präparate.

### IV. Versuch.

a. 500 g schweres Kaninchen mit 5,240,000 rothen Blutkörperchen und 73 pCt. Hämoglobin (nach Gowers). Kein Fe. Nach 10 Tagen 5,270,000 rothe Blutkörperchen mit 71 pCt. Hämoglobin.

b. 500 g. schweres Tier desselben Wurfes mit 4,289,600 rothen Blutkörperchen und 67 pCt. Hämoglobin. Es erhält zweimal täglich 1,0 Ferr. oxyd. sacch. = 0,06 Fe 10 Tage lang. Darnach werden 4,726,400 rothe Blutkörperchen mit 69 pCt. Hämoglobin festgestellt.

Demnach hatte bei a eine Vermehrung um 30,000, bei b eine solche

um 436,800 pro cbmm stattgefunden. Der Blutfarbstoff der einzelnen Erythrocyten hatte sich nicht vermehrt.

Obwohl das Thier nur 0,06 Fe täglich erhalten hatte, zeigte sein Mark einen solchen Reichtum daran, wie bei anderen mit den grössten Fe-Gaben, ein Beweis, dass auch schon von kleineren Dosen sehr viel im Darne resorbirt werden kann.

Wie in den beiden ersten Versuchen dieser Gruppe zeigte auch hier das Mark in allen Theilen einen auffallend höheren Fettgehalt bei dem Fe-Thiere.

Analoge Parallelversuche wurden noch sechs weitere angestellt und in vier von diesen erwies sich das Mark der Thiere nach Fe-Fütterung stets in allen Theilen fetthaltiger als das der anderen. Bei allen diesen Versuchen wurden kleine Markkegel in Flemming'scher Flüssigkeit fixirt, ausgewaschen, in steigendem Alkohol gehärtet, in Celloidin eingebettet und in dünne Schnitte zerlegt. In sieben von diesen zehn Versuchen zeigte sich schon nach wenigen Stunden ein deutlicher Unterschied zwischen dem Marke beider Thiere, indem es nach Fe-Fütterung durch die Osmiumsäure dunkler gefärbt wurde. Während es bei den Fe-freien Thieren je nach dem Fettgehalte einen hellgelben bis dunkelgrauen Farbenton annahm, wurde es bei den entsprechenden Fe-Thieren dunkelgrau bis schwarz. Dementsprechend wiesen auch die später angefertigten Schnitte einen grösseren Gehalt an schwarzgefärbten Fettzellen auf. Auch makroskopisch liess sich an den in Alkohol gehärteten und in Alaunkarmin gefärbten Schnitten schon ein Unterschied erkennen, indem die Präparate von den Fe-Thieren blasser roth erschienen; mikroskopisch zeigten sie weniger Zellen und mehr Fett. Nur zwei Mal in diesen zehn Versuchen, abgesehen von dem oben mitgetheilten dritten, in welchem beide Thiere wenig Fett im Marke zeigten, war das Verhältniss ein umgekehrtes. Das eine Mal bei zwei jungen Thieren, die von demselben Wurf anfangs gleiches Gewicht zeigten. Das Thier ohne Fe nahm rasch an Gewicht zu und sein Mark enthielt viel Fett. Das andere dagegen, dem Liquor ferr. album. zwei Mal 3 cbcm täglich gegeben wurde, blieb im Wachsthum zurück, schien krank und zeigte bei der Section eine massenhafte Cociidienentwicklung in der sehr grossen Leber. Sein Mark enthielt kein Fett, sondern erwies sich als vollkommen lymphoid. Eine Erklärung hierfür ist in der von mehreren

Autoren wie Ponfick<sup>1)</sup>, Grohe<sup>2)</sup>, Litten und Orth<sup>3)</sup> gefundenen Thatsache gegeben, dass bei marantischen, kachectischen und ähnlichen Zuständen verschiedenster Art das Mark einen lymphoiden Charakter annimmt. Die zweite Ausnahme betraf zwei Thiere, von denen das eine siebzehn Tage lang drei Mal täglich 1,0 Ferr. oxyd. sacch. erhielt, das andere, dem kein Fe gegeben worden war, enthielt aber in seinem Marke mehr Fett. Die Zählung der Blutkörperchen in diesem Falle hatte aber ergeben, dass sie sich bei dem Fe-Thiere von 5229000 auf 5500000, bei dem Fe-freien Thiere dagegen von 6180000 auf 6530000 per cbmm vermehrt hatten. Diese Erythrocytenzahl war die höchste, die ich bei sämtlichen Versuchsthieren gefunden hatte, und die beträchtliche Zunahme während des Versuchs auch ohne Fe beweist, dass das Mark dieses Thieres schon spontan eine übernormale Menge rother Blutkörperchen producirt. Hieraus würde sich analog den anderen Versuchen der grössere Fettgehalt dieses Thieres erklären lassen, wenn wir auch hier wieder die Untersuchungen Neumanns<sup>4)</sup> berücksichtigen, der uns über die Bedeutung des Fettmarkes mit folgenden Worten aufklärt: „In Betreff der Umwandlung des rothen Markes in gelbes Fettmark, welche wir als einen physiologischen, im Laufe der Entwicklung des Skeletts eintretenden Vorgang kennen, würde sich hiernach in Anbetracht des oben hervorgehobenen Umstandes, dass degenerative, auf einen Zerfall hinweisende Zustände der Markzellen hierbei nicht zur Beobachtung kommen, ergeben, dass dieselbe abhängig ist von einer mit der Ablagerung des Fettes im Marke gleichzeitig stattfindenden allmählichen Emission der Markzellen in die Gefässe und deren Umwandlung zu farbigen Blutzellen.“

Wenden wir diese Erklärung auf unsere in dieser Gruppe mitgetheilten Versuche an, so ist es wahrscheinlich, dass die bei den Fe-Thieren in gesteigertem Grade vor sich gehende Um-

1) Ponfick: Ueber d. symp. Erkrankungen d. Knochenmarkes bei inneren Krankheiten. Dieses Archiv Bd LVI.

2) Grohe: Ueber das Verhalten des Knochenmarkes in verschiedenen Krankheitszuständen. Berliner klin. Wochenschrift. 1889.

3) Litten und Orth a. a. O.

4) Neumann: Ueber die Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung. Archiv für Heilkunde 1869.

bildung der Vorstufen der rothen Blutzellen zu reifen und ihr Austritt in die Blutbahn einen grösseren Fettgehalt des Markes bedingt. Denn mit Ausnahme der drei erwähnten Fälle fand sich in allen Parallelversuchen mit der Zunahme der Erythrocyten im circulierenden Blute der Fe-Thiere ein reichlicherer Fettgehalt des Markes, sodass es den Anschein hat, als ob das Metall geradezu die Eigenschaft besässe, in Folge seiner die Heranreifung der rothen Blutzellen befördernden und ihren Austritt in die Blutbahn beschleunigenden Wirkung die Umwandlung des rothen in gelbes Mark zu fördern. Indessen möchte ich diesen Satz nicht mit Bestimmtheit aussprechen, da ja geringe Schwankungen im Fettgehalte des Markes auch bei sonst gleich entwickelten Thieren desselben Wurfs vorkommen dürften, der Fettgehalt sich bei meinen Versuchsthieren auch nicht immer entsprechend der grösseren oder geringeren Vermehrung der Erythrocyten im Blute verhielt und weil es mir endlich scheint, dass auch das angewandte Eisenpräparat von einer gewissen Bedeutung war. Ich gab das Metall in Form des Eisenzuckers in Dosen von 2—20 gr täglich, nur in zwei Fällen Ferr. reduct. und Liq. ferr. alb. Es liegt deshalb die Vermuthung nahe, dass dieser Fettbildner einen Einfluss auf die Umwandlung des jugendlich rothen in das gelbe Fettmark ausgeübt haben könnte, der sich aber natürlich nur insofern geltend gemacht haben kann, als durch ihn mehr Fett im Organismus producirt wurde, das dann von den zelligen Elementen des Reticulums aufgenommen wurde. Und dies kann nur dann geschehen, wenn sich die mit den Markzellen erfüllten Maschen dieses Reticulums geleert haben, das heisst, wenn durch Ausreifung dieser Zellen zu rothen Blutkörperchen und deren Uebertritt in das circulirende Blut Platz geworden ist für das sich in den Stützgewebszellen ansammelnde Fett. Die Rolle desselben wäre demnach höchstens nur eine passive gewesen. Wie dem aber auch sei, sicher beweisen unsere Versuche, dass das Mark der Thiere mit Fe-Fütterung keinen gesteigerten Zellengehalt aufweist, dass also von einer Ueberproduction von Markzellen keine Rede ist. Die Wirkung des Metalles besteht daher in einem Reize, der eine beschleunigtere Heranreifung von rothen Blutzellen und damit ihren

reichlicheren Eintritt in die Blutbahn im Gefolge hat. In Folge der auf diese Weise drohenden Verarmung des Markes an Parenchymzellen kann die ihm innewohnende Wachstumsenergie wieder neue Markzellen entstehen lassen, ein Vorgang, der mir deshalb wahrscheinlich ist, weil auch bei einer beträchtlichen Zunahme der circulirenden Erythrocyten die Verminderung des Markparenchyms an Zellen nicht immer eine sehr bedeutende ist. Doch hätte man hierin nur einen secundären, indirekten Einfluss der Eisenwirkung zu erblicken. Würde das Metall selbst im Stande sein, neue Zellen zu produciren, beziehungsweise durch seine Reizwirkung eine gesteigerte Zellproliferation hervorzurufen, so müssten wir einem mehr lymphoiden Marke begegnen, einem Marke, das reicher an Zellen und ärmer an Fett wäre, da für dieses kein Platz in einem zellenreichen Parenchym ist, gerade so, wie wir nach einem Blutverluste je nach dem Regenerationsbedürfnisse des Organismus das Fett des Markes verdrängt werden und an seine Stelle neue Jugendformen von Erythrocyten treten sehen. Da aber unsere Versuche das Gegentheil ergeben haben und fast stets ein fettreicheres und zellenärmeres Mark bei den Fe-Thieren gefunden wurde, so ergibt sich hieraus die eben genannte Wirkung des Metalls. Seine Rolle bei der Regeneration des Blutes nach Blutverlusten hat man sich daher so vorzustellen, dass in Folge des durch seinen Reiz hervorgerufenen beschleunigten Uebertrittes reifer Blutzellen in die Circulation wieder Platz geschaffen wird innerhalb der Maschen des Reticulums. Hier entstehen aber immer wieder neue Jugendformen, da der in Folge des noch nicht wieder ersetzten Blutverlustes andauernde Reiz das Knochenmark zur fortgesetzten Thätigkeit anspornt und so beschleunigt das Metall, indirect neue Zellen produzierend, den Wiederersatz des verloren gegangenen Blutes.

Wie bereits erwähnt, wurden in dieser Versuchsgruppe Markstückchen auch in Flemming'scher Mischung fixirt, in Alkohol gehärtet, in Celloidin eingebettet und 10  $\mu$  dicke Schnitte aus ihnen hergestellt. Mit Saffranin gefärbt ergaben sie sehr schöne Bilder, doch wurde mit ihnen für unsere Frage nicht mehr erreicht, als was auch die anderen Schnittpreparate bereits gezeigt hatten.

Die hiernach festgestellte Thatsache, dass das Eisen seine Wirkung auch bei gesunden, nicht anämischen Thieren entfaltet, suchte ich mir schliesslich noch durch eine etwas abgeänderte Versuchsanordnung deutlicher vor Augen zu führen.

Ich nahm ganz junge Thiere von demselben Wurf, drei Wochen alt, gab ihnen noch grössere Dosen Fe und tödtete sie nach kurzer Zeit.

a. 225 gr. schweres Thier bleibt ohne Fe.

b. 225 gr schweres Thier desselben Wurfs erhält fünf Tage lang 0,25 Ferr. reduct. Am 5. Tage tritt Durchfall ein.

Darauf wird es durch Genickschlag getödtet. Das Mark von a erscheint blossroth, das von b hochroth. Während bei ersterem das Verhältniss der Markzellen, kernhaltigen rothen und kernlosen rothen Blutkörperchen ein ungefähr gleiches ist, wiegen bei b die letzteren bedeutend vor. Auch hier zeigen Schnitte des Markes, dass dieser grössere Reichthum an Erythrocyten auf alle Theile desselben sich erstreckt, dass sowohl die Blutbahnen als auch das eigentliche Parenchym reicher an ihnen ist.

Derselbe Versuch wurde an zwei anderen Thieren desselben Wurfs, die 250 und 260 gr wogen, mit 0,15 Ferr. reduct. ausgeführt und zeigte dasselbe Resultat: auch hier enthielt das Mark des Fe-Thieres sehr reichliche Erythrocyten.

#### IV.

Durch die bisher mitgetheilten Versuche ist es erwiesen, dass das Eisen in den gebräuchlichsten medicamentösen Formen anorganischer Verbindungen in vorzüglicher Weise resorbiert wird und dass seine Wirkung in einem specifischen Reize auf das blutbildende Organ, das Knochenmark, und nicht in seinem Eintritt in das Hämoglobinmolekül besteht. Die Präparate, deren Resorbirbarkeit bis jetzt geprüft wurden, sind folgende: Gaule studirte sie an Eisenchlorid, Quincke und Hochhaus an Carniferrin, Ferratin, Ferropeptonat und Ferr. hydric., Honigmann an Ferr. citric. und ich an Ferr. oxyd. sacch. soluble, Ferratin, Ferr. reduct. und Liquor ferri albuminat.

Es erübrigt somit nur noch zu prüfen, ob den zahlreichen modernen Eisenpräparaten ein besonderer Vorzug zukommt, ob sie in noch ausgiebigerer Weise oder in einer anderen Form zur Aufnahme gelangen, entsprechend der von ihren Erfindern oder Fabrikanten meist gerühmten Eigenschaft, dass sie „die besten aller bis jetzt bekannten Eisenpräparate“ seien. Vor Allem musste es interessiren, wie sich in dieser Beziehung die so-

genannten Blut- und Hämoglobinpräparate verhielten, deren Eisengehalt dem der anderen gegenüber doch ein sehr geringer ist.

Es kamen folgende Präparate zur Untersuchung:

Ferratin Schmiedeberg.  
Eisenpeptonatessenz Pizzala.  
Manganeisenpeptonessenz Gude.  
Eisensomatose Beyer u. Cie.  
Sanguinalpillen Krewel.  
Hämalbumin Dahmen.  
Hämol Kobert.  
Hämoglobintabletten Radlauer.  
Hämoglobinzeltchen Pfeuffer.  
Hämatogen Hommel.

1. Das von Schmiedeberg hergestellte Ferratin mit 6 pCt. Eisengehalt wurde in Dosen von 0,5 gr = 0,03 Fe täglich gegeben. Nach 8 Tagen zeigte das Knochenmark einen ziemlich reichen Gehalt an Fe-haltigen Zellen, die diffus grün gefärbt und mit mehr oder weniger reichlichen kleinen dunkelgrünen Körnchen erfüllt waren. Die Milz gab eine sehr starke, die Leber eine geringe Eisenreaction. — Mit Schwefelammonium giebt Ferratin direct eine starke Eisenreaction.

2. Eisenpeptonatessenz Pizzala, eine 1-procentige Lösung von peptonisirtem Eisen in destillirtem Wasser mit indifferenten Zusätzen, wurde in der Menge von 7,5 cbcm = 0,075 Eisenpeptonat täglich ein Mal gegeben. Nach 8 Tagen enthielt das Knochenmark sehr reichliche Fe-haltige Zellen, diffus grün gefärbt und mit vielen schwarzgrünen Körnchen erfüllt. Milz sehr starke, Leber geringe Eisenreaction. — Entgegen den Angaben der dem Prospecte beigefügten Analyse, dass dieses Präparat das Eisen in einer mit den gewöhnlichen Reagentien nicht nachweisbaren Form enthalte, muss ich bemerken, dass ein geringer Zusatz von  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  direct zu der Essenz einen starken schwarz-grünen Niederschlag giebt und selbst bei beträchtlicher Verdünnung derselben noch eine starke Schwefeleisenreaction auftritt.

3. Manganeisenpeptonessenz Gude, eine Verbindung dieser beiden Metalle mit Pepton, wurde zu 8 cbcm pro die gegeben. Knochenmark enthielt nach 8 Tagen reichliche, diffus grüne mit zahlreichen dunkeln Körnchen erfüllte Fe-Zellen. Milz sehr starke, Leber schwache Eisenreaction. — Das Präparat giebt mit Schwefelammonium starke Eisenreaction.

4. Eisensomatose v. Beyer u. Co., welche 2 pC. Eisen in organischer Verbindung enthält, wurde zu 3 g täglich = 0,06 Fe gegeben. Nach 8 Tagen fanden sich sehr reichliche diffus grün gefärbte, mit vielen schwarzgrünen Körnchen besetzte Zellen im Knochenmarke. Milz gab starke, Leber geringe Eisenreaction. — Mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  giebt Eisensomatose direct eine starke Fe-Reaction.



5. Sanguinalpillen Krewel werden nach den Angaben des Fabrikanten direct aus Blut durch ein eigenartiges Verfahren hergestellt und enthalten Eisen, Mangan sowie alle im Blute vorhandenen Mineralsalze in natürlichem Zustande. Jede Pille soll die wirksamen Bestandtheile von 5 g frischen Blutes enthalten. Es wurden täglich 3 Pillen, in Milch gelöst, gegeben. Nach 8 Tagen gab das Mark sehr starken Fe-Gehalt in Zellen, die diffus grün gefärbt waren und reichlich schwarz-grüne Körnchen enthielten, aber auch reichlich solche ohne dieselben; Milz starken, Leber geringen Fe-Gehalt. — Die gelösten Pillen gaben mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  direct Eisenreaction.

6. Hämalbumin Dahmen soll sämtliche im Blute vorkommenden Eiweissstoffe und Salze genau in natürlicher Proportion enthalten und zwar als saure Albuminate. Es soll identisch sein mit verdaulichem Blute und 1 g Hämalbumin soll diejenigen Bestandtheile enthalten, welche in 6 g frischem gesundem Blute vorkommen. 8 Tage lang wurden 2,5 g täglich verabreicht, darnach enthielt das Knochenmark sehr reichliche diffus grüne, mit schwarzgrünen Körnchen besetzte Zellen. Milz gab starke, Leber schwache Eisenreaction. — Gelöst giebt es mit Schwefelammonium directe Eisenreaction.

7. Hämol, ein von Kobert durch Einwirkung von Zink auf Blut hergestelltes Metallparhäemoglobin, aus dem das Zink wieder entfernt wurde. Enthält ca. 0,2 pCt. Fe. Es wurde in Dosen von 2 g pro die gegeben. Knochenmark zeigte nach 8 Tagen reichliche Fe-haltige Zellen, die aber im ganzen weniger dunkelgrüne Körnchen enthielten. Milz und Leber gaben starke Eisenreaction. — Mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  directe Fe-Reaction.

8. Hämoglobintabletten Radlauer, enthalten pro Stück 0,5 pCt. Hämoglobineiseneiweiss und wurden zu 4 Stück täglich gegeben. Nach 8 Tagen enthielt das Mark sehr reichliche Fe-Zellen, doch war die Grünfärbung der einzelnen eine weniger intensive und die dunkelgrünen Körnchen, obwohl auch noch zahlreich vorhanden, waren im Ganzen nicht so massenhaft wie in den vorherigen Präparaten zu finden. Milz gab mässig starke, Leber schwache Fe-Reaction. — Gelöst geben sie mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  direct keine Fe-Reaction, erst nach dem Kochen tritt eine grünlich-schwarze Verfärbung auf.

9. Hämoglobintabletten Pfeuffer enthalten pro Stück 1 g Hämoglobin. Täglich 1 Stück in Milch gelöst, verabreicht. Nach 8 Tagen zeigte das Knochenmark mässig viel eisenhaltige Zellen, die aber blasser grün aus-sahen und nur sehr spärlich mit dunkeln Körnchen besetzt waren, meist fanden sie sich frei von diesen. Milz gab mässig starke, Leber keine Eisenreaction. — Mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  keine directe Eisenreaction, erst beim Kochen grünlich-schwarze Verfärbung.

10. Hämatogen Hommel, besteht aus 70 pCt. Hämoglobin, 20 pCt. Glycerin und 10 pCt. Malagawein. Es wurde zu 10 cbcm 1mal täglich gegeben. Nach 8 Tagen sehr reichlicher Gehalt des Knochenmarkes an Fe-

Zellen, die aber im Ganzen blasser grün erschienen und weniger reichlich schwarz-grüne Körnchen enthielten, Milz schwache, Leber keine Eisenreaction. — Mit  $(\text{N H}_4)_2\text{S}$  tritt erst beim Kochen schwarz-grüne Färbung auf.

Ein anderes Thier erhielt 5 g Hämato-gen 8 Tage lang, zeigte im Knochenmark nur spärliche blassgrün gefärbte Zellen mit wenig Körnchen besetzt. Milz geringe, Leber keine Eisenreaction. Ein drittes Thier erhielt 3 Tage 10 ccm Hämato-gen und zeigte nach dieser Zeit nur spärliche blassgrüne Zellen und wenig Körnchen in ihnen, Milz geringe, Leber keine Eisenreaction.

Es geht aus diesen Versuchen hervor, dass die geprüften anderen Eisenpräparate zwar gut, aber auch nicht besser als die gewöhnlichen anorganischen Eisensalze resorbirt werden, dass auch bei ihnen das Metall von Leukocyten aufgenommen wird, mit denen es sich zu Albuminaten verbindet, und dass es in diesen Transportzellen im Blute kreisend in derselben Weise im Marke angetroffen wird. Ein Unterschied zeigte sich nur bei den drei letztgenannten Hämoglobinpräparaten. Während nach Gaben von anorganischen Fe-Salzen und den sieben ersten der vorstehend verzeichneten Präparaten sich meist intensiv grün gefärbte Leukocyten fanden, die mit 2—5 dunkelgrünen Körnchen erfüllt waren, erschienen nach Darreichung dieser Hämoglobinpräparate in der Mehrzahl nur solche Zellen im Knochenmarke, die eine blässere Grünfärbung zeigten und nur spärliche oder gar keine dunkelgrünen Körnchen enthielten. Hierin spricht sich nicht ein qualitativer, sondern nur ein quantitativer Unterschied der Eisenresorption aus, und es ist auch natürlich, dass bei Präparaten, deren Eisengehalt ein so geringer ist wie der des Hämoglobins, nicht solche Mengen des Metalles zur Aufnahme gelangen können wie bei den anderen.

Als praktische Schlussfolgerung ergibt es sich daher, dass es an sich einerlei ist, welches Präparat man verordnet, vorausgesetzt, dass eine genügende Menge Eisen in ihm vorhanden ist. Dass gewisse Präparate besser vertragen werden wie andere, ist zweifellos, hat aber nichts zu thun mit der Frage ihrer Resorptionsfähigkeit und ihrer specifischen Wirkung auf das blutbildende Organ. Nur aus diesem Grunde hat es einen Sinn, einzelnen Präparaten

den Vorzug zu geben, die sich nach der praktischen Erfahrung als gut „verträglich“, das heisst, die Schleimhaut des Magens weniger reizend herausgestellt haben. Da wir aber unter unseren officinellen Eisenmitteln solche von hinreichender Güte besitzen, halte ich die Anwendung jener neuen und neusten Präparate für überflüssig, wenn man nicht ihren oft unverhältnissmässig hohen Preis und ihre schöne Verpackung als einen besonderen Vorzug ansieht. Sollte man aber aus irgend welchen Gründen doch zu ihnen greifen, so müsste gefordert werden, dass ihr Gehalt an Eisen so genau angegeben würde, dass eine genaue Dosierung ermöglicht wäre. Die Verwendung der Hämoglobinpräparate erscheint nach dem Gesagten als eine irrationelle insofern, als ihr Eisengehalt nur ein geringer ist und man nur mit grossen Dosen das erreichen kann, was kleine Mengen der anderen zu leisten vermögen. Dass sie andererseits unter Umständen als eine sehr leicht verträgliche Form der Fe-Darreichung ihre Verwendung finden können, soll nicht bestritten werden. Doch scheint auch hier die praktische Erfahrung das Richtige herausgefunden zu haben, dass sie nämlich mehr ein Stomachicum, den Appetit anregendes und daher auch das Allgemeinbefinden hebendes Mittel darstellen, als dass sie die eclatante Wirkung zeigten, die andere Präparate mit grösserem Eisengehalte aufzuweisen haben. Auch der in ihnen gebotene Ersatz für das Nahrungseiweiss ist bei seiner geringen Menge ein unverhältnissmässig theurer.

## V.

Nach diesen Ergebnissen erhebt sich für uns die Frage: Stehen dieselben im Einklange mit den am Krankenbette gemachten Erfahrungen? Denn es ist einleuchtend, dass Thierversuche nur dann einen Anspruch erheben können, aufklärend in Fragen der menschlichen Pathologie zu wirken, wenn sich ihre Resultate nicht in Widerspruch setzen mit den täglichen Beobachtungen am kranken Menschen, wenn sie der Kritik des Arztes in gleicher Weise standhalten wie der des Experimentators.

Ich glaube, dass meine Versuchsergebnisse diesen Ansprüchen vollkommen genügen. Sie zeigten, dass die therapeutische

Wirkung des Eisens lediglich beruht auf einem specifischen Reize auf das blutbildende Organ, das Knochenmark, dass dieser Reiz ein gesteigertes und beschleunigtes Heranreifen der Jugendformen zu kernlosen rothen Blutzellen im Gefolge hat, dass das Eisen als solches und nicht irgend eine complicirte Verbindung diesen Effect hervorruft und dass es in allen gebräuchlichen Formen mit Erfolg zur Anwendung kommen kann, da es in diesen zur Resorption gelangt.

Betrachten wir zunächst die klinischen Erfahrungen bezüglich der beiden letzten Punkte, so war es jedem objectiv urtheilenden Arzte von jeher nicht zweifelhaft, dass wir in den Eisenpräparaten einen therapeutischen Schatz besäßen, dem eine geradezu specifische Wirkung eigen sei. Liess man sich auch in seinen theoretischen Erwägungen mehr oder weniger von jenen Autoren leiten, die dem Eisen gar keine oder nur eine indirecte Wirkung zuschreiben wollten oder die sich nur von den organischen Eisenverbindungen einen Nutzen versprachen, so konnte doch das praktische Handeln dadurch nicht beeinflusst werden. Ueberall da, wo man erfahrungsgemäss Eisenpräparate mit Erfolg anwandte, vermochte kein anderes Mittel diesen den Rang streitig zu machen. Wohl brachten theoretische Speculationen bald dieses, bald jenes Eisenpräparat auf den Markt, wohl fanden sie auch alle ihre Empfehler und doch vermochten sie das einfache Ferr. reduct. nicht zu vertreiben. Die Erklärung geben unsere Untersuchungen: Sie alle werden vom Darmkanale resorbirt, von dem Blutstrom zum Knochenmarke zugeführt, von dem einfachen Eisenroste bis zu dem Ferratin, aber weder dieses noch die anderen „organischen“ Verbindungen besser als die einfachen anorganischen und das blosse Metall. Dass sich in der Praxis einzelne Präparate wie Ferr. reduct. und Ferr. carbon. (als Blaud'sche Pillen) einer besonderen Werthschätzung erfreuen und dass es Präparate giebt, welche nicht gut vertragen werden, ist zweifellos, hat aber mit der Frage der Resorptionsfähigkeit und der specifischen Wirkung aller Fe-Mittel nichts zu thun. Diese nur durch die praktische Erfahrung festgestellte Thatsache erklärt sich daraus, dass das Metall selbst schon einen gewissen Reiz auf die Magenschleimhaut ausübt und dass es krankhafte Zustände giebt, bei denen die Reizbarkeit

durch besondere Eisenpräparate noch erhöht ist. Nikolaus<sup>1)</sup> fand, dass eine übermässige Magensaftsecretion durch Fe-Gaben noch gesteigert wird, dass es aber bei normalen Säureverhältnissen gut vertragen wird und eine herabgesetzte HCl-Production sogar günstig beeinflusst. Der Magen, der sich bei der Resorption des Fe gar nicht betheiligt, wie ich entgegen Hari<sup>2)</sup> mit Bestimmtheit wenigstens für nicht übermässig grosse Dosen betonen muss, verursacht in diesen Fällen die meisten Beschwerden, ein Beweis dafür, dass nicht die schwere Resorbirbarkeit des betreffenden Präparates die Schuld daran trägt. Man soll daher immerhin solche auswählen, welche erfahrungsgemäss gut „vertragen“ werden, muss sich dabei aber bewusst bleiben, dass auch die anderen, seither als „schwer verträglich“ bezeichneten, dieselben Dienste zu leisten im Stande sind. Das Entscheidende für ihre Wirksamkeit ist ihr Gehalt an Eisen.

Wie stimmt aber die ärztliche Beobachtung mit unseren Resultaten bezüglich des specifischen Reizes des Eisens überein, wie erklärt sich seine fehlende Wirkung bei vielen Fällen von Blutarmuth, seine unverkennbaren Erfolge bei anderen Fällen von Anämie und seine fast unfehlbare Wirkung bei der Chlorose? Wir sahen, dass das Metall keine Neuproduktion von Erythrocyten resp. ihrer Jugendformen hervorruft, sondern nur ein Stimulans für die physiologischer Weise vor sich gehende Blutbildung darstellt.

Fassen wir zunächst die grosse Gruppe der als secundäre Anämieen bezeichneten Krankheitszustände ins Auge, so stellen sie, wie schon ihr Name besagt, nur einen durch andere primäre Schädlichkeiten hervorgerufenen Folgezustand dar. Nicht um eine primäre Erkrankung des Blutes oder des blutbildenden Organes handelt es sich bei jenen Anämieen, welche sich im Gefolge der meisten chronischen Erkrankungen einstellen, sondern sie sind erst hervorgerufen durch die mangelhafte Ernährung, den fehlenden Appetit, die geringe Bewegung in freier Luft, das Fieber u. s. w. Ebenso steht es bei einer Reihe anderer Krankheiten, bei denen wir häufig und in auffallender Weise sich Blut-

<sup>1)</sup> Nikolaus: Ueber den Einfluss des Eisens auf die Magensaftausscheidung. Wiener klinische Wochenschrift 1897.

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

armuth entwickeln sehen, so bei der Nephritis, der Bleiintoxication, dem secundären Stadium der Syphilis u. s. w. Je nach der Art, dem Grade und der Dauer der der Anämie zu Grunde liegenden Noxe, seien es mangelhafte Ernährung, im Körper sich anhäufende Toxine, schwere Säfteverluste u. Ä. werden wir mit Eisenpräparaten nichts oder nur wenig erreichen. Denn einmal kann das blutbildende Organ, das Knochenmark selbst so schwer in seiner Function geschädigt sein, dass auch die seine Thätigkeit anregende Wirkung des Eisens versagt, oder die an Zahl, Hämoglobingehalt und Form normal in die Blutbahn geschickten Erythrocyten erleiden erst hier die krankhaften Veränderungen, die das Bild der Anämie ausmachen.

Anders liegen die Verhältnisse in einer zweiten Gruppe secundärer Anämieen, in den Fällen von Blutarmuth, die durch Blutverluste hervorgerufen sind. Wir sahen auch bei den durch Aderlässe anämisch gemachten Thieren ohne Eisen das Knochenmark an allen Stellen eine gewaltige regenerative Thätigkeit entfalten, sodass es keinem Zweifel unterliegt, dass der Blutverlust selbst, das Bedürfnis des Organismus, die verloren gegangenen Sauerstoffträger wieder rasch zu ersetzen, ein mächtiges Stimulans für das blutbildende Organ ist. Wir sahen aber auch an dem Knochenmarke selbst und durch wiederholte Zählungen, dass sich dieser Process der Regeneration schneller vollzieht bei den Thieren, denen zugleich Eisen gegeben wurde, und die Beobachtungen am Menschen stimmen mit diesen Versuchsergebnissen vollkommen überein. Schwere traumatische Blutverluste werden oft in verhältnissmässig kurzer Zeit von selbst ausgeglichen, befördert aber wird dieser Regenerationsprocess durch Eisengaben. Das gesunde Knochenmark des im übrigen auch gesunden Körpers wirft dabei unzählige reife Erythrocyten in die Circulation. War der Blutverlust ein sehr ausgiebiger und ist das Bedürfniss nach hämoglobinhaltigen Zellen ein sehr grosses, so werden auch vereinzelte kernhaltige, noch nicht ausgereifte Blutzellen in der Hitze des Regenerationsvorganges mit in die Blutbahn geschleudert und auch das einzelne Blutkörperchen hat nicht genügend Zeit, um seinen normalen Gehalt an Hämoglobin zu producieren bzw. in sich aufzunehmen. Aus diesem

Grunde findet auch meist ein rascherer Wiederersatz der Blutzellen als ihres normalen Hämoglobingehaltes statt. (Laache, Oppenheimer, Liebe<sup>1)</sup>). Wird aber die Ausreifung der Erythrocyten und damit ihr Austritt in die Circulation beschleunigt, so wird dadurch neuer Platz gemacht für neu entstehende Jugendformen, zu deren Bildung das Mark durch den stattgehabten, noch nicht wieder ganz ersetzten Blutverlust immer wieder angeregt wird. Auf diese Weise trägt das Eisen dazu bei, Blutverluste rascher auszugleichen, eine Erfahrung, die wir täglich am Krankenbette machen können.

Während aber in diesen Fällen die Rolle des Eisens nur die einer zweiten Hilfskraft ist, den mächtigsten Reiz für die Blutregeneration aber der Blutverlust selbst darstellt, und daher der Erfolg der Fe-Behandlung nur ein relativer ist, feiert sie ihre höchsten Triumphe bei einer Krankheit, die wir den sogenannten essentiellen Anämieen zuzählen, bei der Chlorose. Wie bereits mehrfach hervorgehoben, konnte kein Praktiker daran zweifeln, dass dem Eisen, in welcher Form es auch gereicht werden mochte, eine geradezu spezifische Wirkung bei diesem Krankheitsbilde zukomme. Diese unbestreitbare Wirksamkeit des Metalles auch durch das Thierexperiment zu beweisen, war nicht möglich, da wir nicht im Stande sind, diesen eigentümlichen Krankheitszustand, dessen charakteristisches Symptom sein spontanes Auftreten ist, bei Thieren zu studieren. Denn auch v. Hösslin<sup>2)</sup> erzeugte bei seinen Thieren durch lange Zeit gereichte Fe-arme Nahrung verbunden mit wiederholten Aderlässen zwar eine Oligocythämie und Oligochromämie, die dem Blutbefunde nach grosse Aehnlichkeit mit der Chlorose hatten, wobei aber das genannte ausschlaggebende Merkmal, die spontane Entstehung fehlte. Ich glaube aber, dass wir umgekehrt durch die spezifische Wirkung des Eisens, die wir durch eine andere Versuchsanordnung kennen gelernt haben, in der Lage sind, einen Einblick in dieses, in seiner Entstehung und seinem Wesen noch dunkeln Krankheitsbilde zu gewinnen.

<sup>1)</sup> Laache, Oppenheimer, Liebe a. a. O.

<sup>2)</sup> v. Hösslin a. a. O.

Erinnern wir uns nochmals der Versuche der Gruppe III, in denen wir Knochenmark- und Blutuntersuchungen bei ganz gleich entwickelten Thieren mit und ohne Eisengaben vornahmen. Wir fanden, dass bei den Thieren mit reichlichem Grünfutter, Milch und Brod, die eine vollkommen genügende Menge Fe mit der Nahrung aufnahmen, grössere und längere Zeit fortgesetzte Eisengaben eine mässige Steigerung der Erythrocytenzahl im Gefolge hat und dass dabei im Knochenmarke keine nachweisbare Neubildung von Zellen vor sich geht. Dabei nahm der Hämoglobingehalt nur wenig zu, entsprechend der wachsenden Blutkörperchenzahl. Da schliesslich bei den Parallelthieren ohne Fe im Knochenmarke hie und da eine Fe-haltige Zelle zu finden war, Milz und Leber gleichfalls Eisen enthielten, somit eine Fe-Armuth sicher auszuschliessen war, konnte die Wirkung nur in einem Reize bestehen, durch den eine beschleunigte und gesteigerte Heranbildung reifer Erythrocyten zustande kam, ein Ergebniss, das auch die Versuchsgruppe II schon vermuthen liess.

Betrachten wir im Hinblick auf diesen specifischen, die physiologische Thätigkeit des Knochenmarkes stimulierenden Einfluss des Metalles seine fast nie fehlschlagende Wirkung bei der Chlorose, so glaube ich, dass wir, ohne uns auf den Boden vager Hypothesen zu begeben, mit Recht den Schluss ziehen können, dass das Wesen dieses eigenthümlichen Krankheitsbildes in einer Hypoplasie, einer krankhaften Schwäche des Knochenmarkes besteht. Diese Behauptung wird ja solange eine solche bleiben, bis wir den anatomischen Beweis im Knochenmarke Chlorotischer geliefert haben, bis wir auch im Parenchyme des Markes jene hämoglobinarne Erythrocyten von den Formen, wie sie im circulierenden Blute zu finden sind, feststellen können. Bis jetzt ist ein solcher Befund noch nicht erhoben worden, wohl aber nicht deshalb, weil er nicht zu erheben wäre, sondern weil man noch nicht mit den genügenden Untersuchungsmethoden auf ihn gefahndet hat, vor allem aber, weil Sectionen reiner Chlorosen nur selten vorkommen. Eine Reihe von Krankheiten, an denen sie zu Grunde gehen können, hat, wie die oben erwähnten Arbeiten verschiedener Autoren beweisen, an sich schon einen Einfluss



auf die Beschaffenheit des Markes, sodass diese Fälle ausser Betracht bleiben müssen. Stirbt aber eine „Bleichsüchtige“ an ihrer „Chlorose“, so haben wir das anatomische Bild der perniciosen Anämie vor uns. Makroskopisch in die Augen fallende Veränderungen des Knochenmarkes Chlorotischer, die an anderen, für unsere Sache indifferenten Krankheiten gestorben sind, brauchen aber auch noch nicht einmal vorhanden zu sein, da es sich um einen hypoplastischen Zustand, um eine herabgesetzte Leistungsfähigkeit handelt, bei der nur minderwerthige Blutzellen producirt werden und die nur die genaueste mikroskopische Untersuchung im anatomischen Bilde eruieren kann. Denn die makroskopische Beurtheilung des Markes bezüglich seiner Zusammensetzung kann zu den grössten Trugschlüssen Veranlassung geben, wie schon Neumann hervorgehoben hat und ich bestätigen kann. Der strikte anatomische Beweis liesse sich also nur durch die genaueste mikroskopische Untersuchung des Markes eines reinen Falles von Chlorose liefern, bis jetzt hatte ich aber hierzu keine Gelegenheit.

Es muss deshalb der Beweis *ex juvantibus*, das heisst aus der specifischen Wirkung des Eisens auf das Knochenmark geführt werden.

Unterstützt kann diese Beweisführung werden, wenn es dazuthun gelingt, dass alle anderen Theorien, welche das Wesen der Chlorose zu erklären versuchen, mit der specifischen Wirkung des Metalles unvereinbar sind.

Die schon Hippokrates bekannte, aber zuerst von Jean Varandal<sup>1)</sup> und Fr. Hoffmann<sup>2)</sup> beschriebene Krankheit ist seit diesen letzteren in einer fast unübersehbaren Menge von Arbeiten der verschiedensten Richtungen behandelt worden. Sie ist bekanntlich vor allem characterisirt durch eine Abnahme des Hämoglobingehaltes des Blutes, die in stärkerem Maasse Platz zu greifen pflegt, wie die Verminderung der Erythrocytenzahl. Diese kann sogar eine annähernd normale bleiben. Daneben treten Formveränderungen der einzelnen Blutscheiben auf, meist eine durchschnittliche Verkleinerung der blassrothen Blutkörper-

<sup>1)</sup> Jean Varandal: *De morb. et affectione mulierum*. Montpellier 1620.

<sup>2)</sup> Fr. Hoffmann: *De genuina chlorosis indole, origine et curatione*. Emmerich 1731.

chen, daneben auch Poikilocyten und Makrocyten. Rieder<sup>1)</sup> fand auch kernhaltige Erythrocyten, Hammerschlag<sup>2)</sup> ausser diesen Megaloblasten. v. Jaksch<sup>3)</sup> konnte eine Verminderung des Stickstoff- beziehungsweise des Eiweissgehaltes der rothen Blutkörperchen constatiren. Die bekannten weiteren klinischen Erscheinungen wie allgemeine Blässe, leichte Ermüdbarkeit, Herzklopfen, Atemnoth, nervöse Reizbarkeit, Verdauungs- und Menstruationsanomalien, sowie das spontane Auftreten aller dieser Erscheinungen vervollständigen das Krankheitsbild der Bleichsucht. Sie ist fast ausnahmslos eine Krankheit des weiblichen Geschlechtes und befällt dasselbe am häufigsten im Alter von 14—20 Jahren. Dass die Heredität eine Rolle spielt, ist nicht zu bezweifeln und auch eine allgemeine, sich schon in der Kindheit geltend machende schwächliche Constitution prädisponirt zur früheren oder späteren Erkrankung. Doch bleiben auch häufig gut entwickelte Personen nicht von ihr verschont. Wunderlich<sup>4)</sup> will sie häufiger bei Blondinen als bei Brünetten gesehen haben, in den nördlichen Staaten Europas ist sie mehr verbreitet als in den südlichen. Unzweckmässige und ungesunde Lebensweise, unzureichende Nahrung, Mangel an guter Luft und Licht begünstigen den Ausbruch der Krankheit, doch findet sie sich ebenso in den Palästen der Reichen wie in den Hütten der Armen, in den engen Strassen der Grossstadt wie auf den Wiesen und Feldern des Landes. Geistige Ueberanstrengung, unnatürliche Ueberreizung durch unpassende Lektüre, psychische Erregung, schwere Sorgen und Liebeskummer werden gleichfalls als ursächliche Momente angegeben, Schwangerschaft, Geburt und Lactation spielen nicht selten eine die Krankheit auslösende Rolle und mit besonderem Nachdrucke hat man von jeher Störungen aller Art in der Menstruation in einen ursächlichen Zusammenhang mit ihr gebracht.

Alles dies ist aber nicht geeignet, uns einen Einblick in das Wesen der Krankheit zu verschaffen und auch von

<sup>1)</sup> Rieder: Atlas der klin. Mikroskopie des Blutes. Leipzig 1893.

<sup>2)</sup> Hammerschlag: Wiener medicin. Presse 1894.

<sup>3)</sup> v. Jaksch: Wiener medicin. Presse 1894 S. 148.

<sup>4)</sup> Wunderlich: Handbuch der Pathologie und Therapie. Bd. IV 1856.

den zahlreichen Theorien, die zu ihrer Erklärung aufgestellt wurden, giebt keine eine befriedigende Lösung.

Der anomale Blutbefund, der im Vordergrund des ganzen Krankheitsbildes steht, legt ja den Gedanken nahe, dass es sich um eine Störung in der Blutbildung oder eine nachträgliche Schädigung der ursprünglich gesunden Erythrocyten in der Circulation handele. Aber worin besteht diese Störung und Schädigung und wo ist ihr Sitz, sind sie das primäre Moment oder liegt eine secundäre Anämie infolge einer der zahlreichen erwähnten Schädlichkeiten vor? Aber alle diese machen sich nur in einem Theile der Fälle geltend, in vielen tritt die Krankheit auf, ohne dass sich nur ein Anhaltspunkt für irgend eine Noxe finden liesse. Diese eigenthümliche spontane Entwicklung wird man um so häufiger eruiren können, je kritischer man die Angaben der Patientinnen sichtet, so vor allem die Bedeutung der Menstruationsstörungen auf ihr richtiges Maass zurückführt, bei denen nicht selten Ursache und Wirkung verwechselt werden. Wenn man andererseits aber auch in vielen Fällen nicht umhin kann, eine der erwähnten Schädigungen, so besonders ungesunde Lebensweise als die Krankheit auslösendes Moment anzuerkennen, so erhebt sich wiederum die Frage, warum haben wir dann nicht jenes Bild einfacher secundärer Anämie vor uns, wie sie uns schlecht genährte, in elenden Wohnungen hausende Individuen beiderlei Geschlechtes bieten, warum dieses eigenthümliche, wohl-characterisirte Krankheitsbild, warum werden fast ausnahmslos nur Frauen von ihm befallen, während vielen jener Schädigungen auch das männliche Geschlecht und oft in viel höherem Grade ausgesetzt ist.

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden zahlreiche Hypothesen aufgestellt.

Einzelne wie Beneke<sup>1)</sup> glaubten, dass es sich um einen vermehrten Untergang rother Blutkörperchen handele. Er nimmt an, dass infolge der Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane auf reflectorischem Wege gewisse Störungen der verdauenden, der Nahrung aufsaugenden und der das Aufgesogene verarbeitenden Organe aufträten. Es finde daher eine ungenügende Aufsaugung, Verarbeitung und allzu reichliche Wiederabgabe von

<sup>1)</sup> Beneke: Grundriss der Pathologie des Stoffwechsels.

Eisen statt, sodass es zu einer Verarmung des Körpers an demselben komme. Zugleich träte durch ein vermehrtes Zugrundegehen rother Blutscheiben eine Hämoglobinverarmung ein. Auch Clark<sup>1)</sup> glaubt an einen vermehrten Hämoglobinzerfall, der dadurch zustande komme, dass infolge der gewöhnlichen Stuhlverstopfung der Chlorotischen Ptomaine aus dem Darne zur Resorption gelangten, die dann ihren deletären Einfluss auf das Blut ausübten. Diese Theorie eines vermehrten Unteranges rother Blutzellen ist indessen durch Hoppe-Seyler<sup>2)</sup>, Garrod<sup>3)</sup> und von Noorden<sup>4)</sup> widerlegt, die in den Excreten Bleichsüchtiger keine Vermehrung, sondern oft sogar eine Verminderung des Hydrobilirubins, des Derivates des rothen Blutfarbstoffes feststellen konnten. Zugleich ergaben die Untersuchungen von Lipmann-Wulf<sup>5)</sup>, dass der Stoffwechsel Chlorotischer keinen gesteigerten Eiweisszerfall aufweist. Die Erklärung für die Erfolge Clarks, der die Bleichsüchtigen entsprechend seiner Theorie mit Abführmitteln behandelte, ist in dem reichlichen Gehalte seines Laxans an Ferr. sulfur. zu finden.

Manassein<sup>6)</sup> sprach zuerst die Ansicht aus, dass durch eine verminderte HCl-Sekretion des Magens Resorptionsstörungen im Magen-Darmkanale zustande kämen, als deren Folgen die Chlorose aufträte. Später schloss sich Zander<sup>7)</sup> dieser Hypothese an und behauptete, durch Darreichung von Salzsäure die Krankheit besser zu heilen wie mit Eisen, da durch ihre mangelnde Production eine schlechte Resorption des mit der Nahrung zugeführten Eisens bedingt werde. In ähnlichem Sinne äusserte

<sup>1)</sup> Clark-Lancet 1887 cit nach v. Noorden.

<sup>2)</sup> Hoppe-Seyler cit. nach v. Noorden.

<sup>3)</sup> Garrod: cit. nach v. Noorden.

<sup>4)</sup> v. Noorden: Altes und Neues über Pathologie und Therapie der Chlorose. Berl. klin. Wochenschrift 1895.

<sup>5)</sup> Lipmann-Wulf: Ueber Eiweisszersetzung bei Chlorose. In v. Noordens Beiträgen zur Lehre vom Stoffwechsel. 1892. Heft I.

<sup>6)</sup> Manassein: Ueber den Einfluss des Fiebers und der Anämie auf den Magensaft. Dieses Arch. Bd. LV. 1872.

<sup>7)</sup> Zander: Zur Lehre von der Aetiologie, Pathologie und Therap. der Chlorose. Dieses Arch. Bd. LXXXIV 1881.

sich Mordhorst<sup>1)</sup>, der die Beschwerden der Bleichsüchtigen bei Eisengebrauch auf das Fehlen der Salzsäure des Magens zurückführte. Diese Lehre von der verminderten HCl-Production benutzte auch Bunge mit zur Begründung seiner bekannten Theorie, denn gerade bei Bleichsüchtigen gehörten Störungen der Verdauung, katarrhalische Zustände der Magen- und Darmschleimhaut, die abnorme Gährungs- und Zersetzungs Vorgänge im Darmkanale hervorriefen, zu den constantesten Symptomen. Gerade die Wirksamkeit der grossen Fe-Dosen schienen ihm die Richtigkeit seiner Anschauung, es handle sich um eine „Massenwirkung“, zu beweisen. Auch die Zander'sche Behandlungsweise der Chlorose mit HCl leuchtet ihm besonders ein, da diese das normale Antisepticum sei.

Indessen sind auch diese Ansichten nicht aufrecht zu erhalten, denn schon v. Noorden<sup>2)</sup> constatirte bei Kranken mit nahezu vollständig darniederliegender HCl-Production nur ausnahmsweise eine gesteigerte Aetherschweifelsäureausscheidung. Ausserdem fand er bei Chlorose die Nahrungsresorption als eine vorzügliche und es ist nicht abzusehen, warum gerade die Resorption der Fe-haltigen Albumine gestört sein sollte. Auch ich<sup>3)</sup> fand in dem Schlatter'schen Falle totaler Magenexstirpation bei vollständig fehlender Salzsäure eine sehr gute Ausnützung der Nahrung und in einer 15tägigen Versuchsreihe einen normalen Gehalt des Urins an Aetherschweifelsäure. Rethers<sup>4)</sup> konnte bei Chlorotischen nur eine normale, oft sogar eine verminderte Aetherschweifelsäureausscheidung im Urine nachweisen, sodass von gesteigerten Fäulnissvorgängen im Darne nicht die Rede sein kann. Dazu ergaben die Untersuchungen Mörner's<sup>5)</sup> dass Fe-Präparate Fäulnissprocesse im Darm nicht herabzusetzen vermögen. Schliesslich bewiesen noch zwei andere Autoren die

<sup>1)</sup> Mordhorst: Zur Therapie der Anämie und Chlorose. Dissertation Kiel 1893.

<sup>2)</sup> v. Noorden: Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels 1893. S. 245.

<sup>3)</sup> A. Hofmann, Stoffwechseluntersuchungen nach totaler Magenresektion. Münchener medic. Wochenschrift 1898. Nr. 18.

<sup>4)</sup> Rethers: Beiträge zur Pathologie der Chlorose. Dissertation Berlin 1891.

<sup>5)</sup> Mörner: Zeitschr. f. physiologische Chemie XVIII. 1893.

Unrichtigkeit der Bunge'schen Theorie. Woltering<sup>1)</sup> konnte durch Mangangaben keine Vermehrung des Eisengehaltes im Organismus erzielen, obwohl sich dieses Metall mit den Schwefelalkalien des Darmes ebenso leicht verbindet wie das Eisen, ein Beweis dafür, dass die Wirkung des anorganischen Fe nicht in einem Schutze des Nahrungseisens vor Zersetzung besteht. Zu demselben Schlusse gelangte Warfringe<sup>2)</sup>, der von Mangandarreichung bei Bleichsüchtigen keine Erfolge sah. Riegel<sup>3)</sup> fand gerade bei der Chlorose häufig eine vermehrte HCl-Production und widerspricht auf Grund der Untersuchungen von Grüne<sup>4)</sup> und Osswald<sup>5)</sup> der Theorie, welche in einer verminderten Salzsäureproduction mit ihren Folgen die Ursache der Chlorose erblickt. Auch mit dieser Hypothese ist die spezifische Wirkung des Eisens unvereinbar.

Dasselbe gilt von der Anschauung Rosenbach's<sup>6)</sup>, der die Chlorose für eine Constitutionskrankheit mit Verringerung der Absonderung der wichtigsten Verdauungssäfte hält. Gegen alle diese Hypothesen, die in Störungen der Verdauungsthätigkeit die Ursachen der Bleichsucht erblicken, lässt sich der Einwand erheben, dass sie Ursache und Wirkung verwechseln, und dass ihr Auftreten das primäre, Verdauungsstörungen aber erst das secundäre Leiden darstellen. Neben diesen, die er durch das Corset und seinen Druck auf die Abdominalorgane hervorgerufen glaubt, kommt auch die aus demselben Grunde erschwerte Athmung nach seiner Ansicht für die Entstehung der Chlorose in Betracht. Durch die behinderte Ausdehnung der Lunge gelangte weniger Sauerstoff in das träge circulierende Blut, das Hämoglobin gehe infolge dessen theilweise zu Grunde, und verliere auch wiederum durch die verminderte Wärmeproduction in den Lungen, die durch die verringerte Sauerstoffaufnahme zustande komme, einen Theil seiner Fähigkeit, O aufzunehmen.

<sup>1)</sup> Woltering: Zeitschr. f. physiologische Chemie. XXI. 1895.

<sup>2)</sup> Warfringe: Cit. nach Schmidt's Jahrbücher 1898. S. 260.

<sup>3)</sup> Riegel: Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. XII.

<sup>4)</sup> Grüne: Zur Lehre des Ulcus ventriculi und dessen Beziehungen zur Chlorose, Dissertation, Giessen 1890.

<sup>5)</sup> Osswald, Münchener medic. Wochenschrift 1894.

<sup>6)</sup> Rosenbach. Ueber die Entstehung und hygienische Behandlung der Bleichsucht.

Abgesehen davon, dass es zahlreiche Fälle giebt, bei denen von einer die Athmung oder die Thätigkeit der Verdauungsorgane wesentlich beeinträchtigenden Einengung des Brustkorbes nicht die Rede sein kann, lässt sich auch hier wieder nicht einsehen, wie die unbestrittene Wirkung des Eisens mit dieser Theorie in Einklang zu bringen wäre. Nicht durch Weglassen der Corsets, sondern durch Eisendarreichung, kräftige Nahrung und gesunde Lebensweise heilen wir die Bleichsucht.

Eine weitere Hypothese, die die Chlorose als eine Neurose auffasst, wurde von Meinert<sup>1)</sup> aufgestellt. Dieser Autor fand in den meisten Fällen von Bleichsucht einen Tiefstand des Magens, hervorgerufen durch den Druck der Leber, die infolge festen Schnürens und des unzweckmässigen Corsets den Magen nach abwärts dränge. Durch diesen Tiefstand der kleinen Curvatur würden zahlreiche Nervengeflechte, die vom Plexus solaris zu ihr zögen, gezerzt und hierdurch nervöse Störungen hervorgerufen, die er für das Hauptsymptom der Krankheit neben dem anomalen Blutbefunde hält. Er will sogar eine Chlorose, die sich nur durch nervöse Beschwerden geltend macht, ohne einen krankhaften Blutbefund anerkannt wissen. Es liegt auf der Hand, dass er mit diesen Schlüssen den Boden klinischer Erfahrung verlässt und Krankheiten zusammenwirft, die nur ein gemeinsames Symptom aufzuweisen haben. Denn eine nervöse Erkrankung mit normalem Blutbefunde ist eben keine Chlorose. Die Meinert'sche Ansicht wurde auch von vielen Seiten bekämpft, so von Eichhorst<sup>2)</sup>, Brüggemann<sup>3)</sup> u. A. Auch im Lichte unserer Versuchsergebnisse betrachtet ist sie unhaltbar. Denn wie Eisengaben eine durch Tiefstand des Magens und Zerrung von Nervengeflechten hervorgerufene Krankheit heilen sollen, ist nicht einzusehen. Und warum sollte nicht auch bei dem männlichen Geschlechte, das gar nicht so selten an enteroptischen Beschwerden leidet, eine Chlorose zur Entwicklung kommen?

<sup>1)</sup> Meinert. Zur Aetiologie der Chlorose 1893. Dresden. — Deutsche medicin. Wochenschrift 1893.

<sup>2)</sup> Eichhorst: Eulenburgs Realencyklopädie. Bd. IV. S. 531. III. Aufl.

<sup>3)</sup> Brüggemann: Ueber den Tiefstand des Magens bei Chlorose. Dissertation Bonn. 1895.

Auch Murri<sup>1)</sup> fasst die Chlorose als eine Neurose auf und erblickt ihren Ursprung in der Genitalsphäre, die schon von Alters her als mit der Bleichsucht in enger Beziehung stehend betrachtet wurde. Von hier aus sollen auf reflektorischem Wege durch Erregung der Vasomotoren Anomalien in der Blutverteilung und Blutstromsgeschwindigkeit hervorgerufen werden, die sich besonders in der Körperperipherie geltend mache, und hierdurch würde ein gesteigerter Zerfall von rothen Blutkörperchen bedingt. Ein solch vermehrter Zerfall findet aber nach den angeführten Untersuchungen nicht statt.

v. Hösslin<sup>2)</sup> versuchte, die Entstehung der Bleichsucht auf occulte, im Magen-Darmkanal vor sich gehende capilläre Blutungen zurückzuführen, und glaubte sie dem entsprechend zu der Gruppe der secundären Anämien zählen zu müssen. Er bestritt auch, dass die Blutbefunde etwas charakteristisches hätten und betonte ihre Uebereinstimmung mit denen der gewöhnlichen Anämien. Unter 67 Fällen von Chlorose fand er 25 mal den Hämatin- und Eisengehalt des Kotes vermehrt. Schon der geringe Procentsatz der Fälle, die er für seine Ansicht ins Feld führen kann, macht dieselbe unwahrscheinlich. Es ist vielmehr naheliegend, dass seine Befunde durch die von Riegel<sup>3)</sup> mitgetheilten Beziehungen zwischen Chlorose und Ulcus ventriculi erklärt werden und dass die Verhältnisse so liegen, dass infolge der Bleichsucht die Magenschleimhaut weniger widerstandsfähig wird und kleinere Verletzungen derselben schwerer zur Heilung kommen, besonders da sich zugleich häufig Hyperacidität vorfindet. Das auf diese Weise entstehende Ulcus giebt dann den Grund für die relativ häufigen, wenn auch occulten Magenblutungen ab. Dazu kommt, dass der Blutbefund sich in der That meist von dem einfacher Anämie unterscheidet, und dass die heilsame Wirkung des Eisens als Stypticum, wie v. Hösslin glaubt, wenig plausibel erscheint, ja direct ausgeschlossen ist, wenn man die Erfolge der subcutanen Eiseninjectionen berücksichtigt. Das so gereichte Fe wird erst durch

<sup>1)</sup> Murri: Pathogénie de la chlorose. Sem. médicale 1894.

<sup>2)</sup> v. Hösslin: Ueber Hämatin- und Eisen-Ausscheidung bei Chlorose. Münch. med. Wochenschr. 1890.

<sup>3)</sup> Riegel, a. a. O.



das Colon wieder ausgeschieden, kommt also mit den Stellen, an denen v. Hösslin die Blutungen vermuthet, gar nicht in Berührung.

Gleichfalls durch kleine Magen- und Darmblutungen glaubt Bl. Jones<sup>1)</sup> die Bleichsucht veranlasst, doch denkt er sich die Entstehung dieser gastrointestinalen Hämorrhagieen wieder auf eine besondere Weise. Zur Zeit der Menstruation treten Gefässerweiterungen im Bereiche der Sexualorgane auf. Durch besondere Veranlassungen käme es auch im Gebiete des Bauchsympathicus zu Hyperämieen und bei hinzutretenden geringfügigen Schädigungen zu Blutungen auf der Magen- und Darm-schleimhaut.

Warfringe<sup>2)</sup> glaubt, dass bei der Chlorose ein Protoplasma-gift in den Körper gelange, da sie epidemisch auftreten könne und in einzelnen Jahren bedeutende Schwankungen gezeigt habe. Auch Clément<sup>3)</sup> hält die Bleichsucht für eine Infectiouskrankheit und erblickt den Beweis hierfür in der Milzschwellung, die er bei ihr gefunden hat. v. Noorden<sup>4)</sup> hält, ähnlich wie Immermann, die Chlorose für begründet in einer functionellen Schwäche der blutbildenden Organe, will aber als ächte Chlorosen nur die Blutbildungsstörungen betrachten, die von den weiblichen Geschlechtsorganen her, vor allem in der Entwicklungsperiode ausgelöst werden.

Einen auffallenden anatomischen Befund theilte bekanntlich Virchow<sup>5)</sup> mit, nachdem Rokitansky<sup>6)</sup> und v. Bamberger<sup>7)</sup> schon ähnliches erwähnt hatten. Er fand bei Sectionen Chlorotischer häufig eine congenitale Anomalie des Gefässapparates, die

<sup>1)</sup> Bl. Jones, Preliminary report on the causes of chlorosis. Brit. med. journ. 1893.

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

<sup>3)</sup> Clément: Hypertrophie de la rate dans la chlorose. Acad. de méd. 1894.

<sup>4)</sup> v. Noorden: Die Bleichsucht. Nothnagel's Handbuch, VIII. Bd.

<sup>5)</sup> Virchow: Ueber die Chlorose und die damit zusammenhängenden Anomalien am Gefässapparate. Beiträge der Gesellschaft für Geburtshilfe in Berlin. 1879. 1.

<sup>6)</sup> Rokitansky: Handbuch d. patholog. Anatomie 1846 u. Lehrbuch der patholog. Anatomie. 1856.

<sup>7)</sup> v. Bamberger: Lehrbuch der Krankheiten des Herzens.

sich vorwiegend in einer ungewöhnlichen Kleinheit des Durchmessers der Aorta und der grösseren arteriellen Blutbahnen aussprach. Dazu gesellte sich eine alle Theile der Gefässwandung betreffende Dünne, sodass hierdurch das Bild der Wachsthumhemmung, der Hypoplasie noch mehr zum Ausdrucke kam. Dazu kamen noch Anomalieen im Abgange grösserer Gefässstämme, Verfettungen der Intima und Media der Gefässwand und, besonders in schweren Fällen von Chlorose auch eine Hypoplasie des Genitalapparates, der sich hauptsächlich an den Ovarieen zeigte. Diese wichtige und interessante Thatsache kann an ihrer Bedeutung nichts verlieren durch die Angaben Fränkels, der sie nicht immer fand und durch den zweifellos richtigen Einwand, dass dieser Befund nicht die Regel darstelle. Sie bildet vielmehr eine Ergänzung meiner oben angeführten Anschauung von dem Wesen der Chlorose, indem sie zeigt, dass diese Krankheit nicht nur in einer Hypoplasie des blutbildenden Organs, des Knochenmarkes besteht, sondern dass sich diese Hypoplasie auch auf die blutführenden Theile, das Gefässsystem, ja sogar auf den Geschlechtsapparat erstrecken kann. Diese Hypoplasie ist nicht gleich zu setzen den anderen, erst secundär auftretenden Erscheinungen einer verminderten Leistungsfähigkeit der Organe Bleichsüchtiger, wie dem Tiefstand des Magens, Neigung desselben zu Ulcuserkrankung u. s. w., sondern sie ist das Wesen, das primäre Moment der Chlorose.

Es ist einleuchtend, wie je nach dem Grade und der Verbreitung dieser Anomalie nur das Knochenmark allein oder auch das funktionell in naher Beziehung zu ihm stehende Gefässsystem und selbst andere Organe von ihr befallen sein können, wie sie zum Ausdrucke kommen kann in einer nur vorübergehenden Leistungsunfähigkeit des blutbildenden Apparates bis zu einer sich das ganze Leben hindurch zeigenden Minderwertigkeit dieser und anderer Organe.

Der leichteste Grad der Chlorose, der sich auch klinisch als solcher darstellt und am häufigsten zur Beobachtung kommt, ist demnach derjenige, wo sich das Krankheitsbild zur Zeit der Pubertät entwickelt und auf eine Eisenkur in Verbindung mit gesundheitsgemässer, roborirender Lebensweise zur Heilung ge-

langt. Hier macht sich die Schwäche des blutbildenden Organes nur zu einer Zeit geltend, wo sich in ihm selbst die grössten Umwandlungen vollzogen haben, zugleich aber auch besondere Leistungen von ihm verlangt werden. Bekanntlich fällt in diese Jahre der Abschluss der Umwandlung des kindlichen rothen Markes in das Fettmark des Erwachsenen, andererseits aber gehen zu derselben Zeit im gesammten Organismus eine Reihe so mächtiger Veränderungen der Wachstums- und Ernährungs-Verhältnisse, die wir unter dem Begriffe der Pubertätsentwicklung zusammenfassen, vor sich, dass es begreiflich erscheint, wie gerade jetzt ein Organ, an das so grosse Anforderungen gestellt werden, vorübergehend den Dienst versagen kann<sup>1)</sup>. Seine Leistungsfähigkeit erlahmt mehr oder weniger und an Stelle der seither von ihm gelieferten wohlausgebildeten Erythrocyten von normaler Form und Hämoglobingehalt wirft es minderwerthige Gebilde in die Circulation. Meist ist es eine Hämoglobinverarmung der einzelnen Blutzelle, die den auffallendsten Befund darstellt, doch zeigt sich neben dieser Oligochromämie auch gewöhnlich eine Oligocythämie. Würde die Verarmung des Organismus an Eisen, um die sich immer wieder die Ansichten drehen, die Ursache der Hämoglobinverminderung der einzelnen Blutscheibe sein, eine Vermuthung, die bei der vorzüglichen Resorbirbarkeit des Nahrungseisens und der im Beginne der Bleichsucht oft ungestörten Verdauungsthätigkeit a priori mehr wie unwahrscheinlich war, so liesse sich daraus noch nicht absehen, warum sich auch stets andere, hiermit nicht im Zusammenhange stehende Veränderungen an ihnen zeigen. Duncan<sup>2)</sup> fand zuerst eine Verminderung des specifischen Gewichtes, v. Jaksch<sup>3)</sup> gerade bei der Chlorose mehr wie bei den secundären Anämieen eine Herabsetzung des Eiweissgehaltes der rothen Blutzellen, Befunde,

<sup>1)</sup> Ich glaube mich der v. Noorden'schen Annahme des Ausfalles einer „internen Secretion“ ohne einen zwingenden Grund nicht anschliessen zu sollen.

<sup>2)</sup> Duncan, Beiträge zur Pathologie und Therapie der Chlorose. Sitzungsberichte der kaiserl. Akademie der Wissenschaften. 1867.

<sup>3)</sup> v. Jaksch, a. a. O.

die sich noch durch den verminderten Hämoglobingehalt erklären lassen. Dagegen kann man auf diesen nicht ihre kaum jemals fehlenden Formveränderungen zurückführen. Fast stets finden sich im Blute Chlorotischer Formen, die in ihrer Grösse hinter der Norm zurückbleiben, in schweren Fällen nimmt ihre Zahl zu, es treten Poikilocyten, ja sogar kernhaltige Blutzellen auf. Dieses Alles zusammengekommen weist mit Bestimmtheit darauf hin, dass es sich um eine Wachsthumshemmung infolge einer verminderten Energie des blutbildenden Apparates handelt und die specifische, diese verminderte Leistungsfähigkeit anspornende Wirkung des Eisens macht sich deshalb in fast allen Fällen mit Erfolg geltend. Nicht der vermehrte Vorrath des Organismus an Fe, dessen es zur Hämoglobinbildung nur minimaler Mengen bedarf, sondern der von ihm ausgeübte Reiz ist es, der jetzt gesunde, in Form und Hämoglobingehalt normale Blutzellen zur Entwicklung kommen lässt. Die Bedenken Krehl's<sup>1)</sup> gegen die Annahme eines Reizes sind nicht stichhaltig. Er kann sich dieser Auffassung nicht anschliessen, da er nicht einsieht, warum das anorganische resorbirte Eisen, das doch auch als organische Eisenverbindung kreise, besser wirken solle als das mit der Nahrung zugeführte. Wie ich aber zeigte, findet sich dieses Nahrungseisen selbst bei Fe-reichem Grünfutter nur in ganz vereinzelt blass-grünen Zellen in minimaler Menge in der Circulation und im Knochenmarke, während die gesteigerte Zufuhr des Metalles, mit der natürlich erst dieser Reiz verknüpft ist, das Punctum saliens der ganzen Frage ist. Schon v. Niemeyer betonte die Darreichung grosser Eisengaben als den Schwerpunkt der Chlorosebehandlung. Durch eine Reizwirkung auf das blutbildende Organ würde sich auch der Erfolg einer Behandlungsmethode der Bleichsucht erklären, über die mir zwar persönliche Erfahrungen mangeln, die aber nach den Mittheilungen der betreffenden Autoren eines Versuches werth sind, die Anwendung der Aderlässe bei Bleichsüchtigen. Zuerst von Dyes empfohlen, wurden sie später von Wilhelmi<sup>2)</sup>, Scholz<sup>3)</sup>

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

<sup>2)</sup> Wilhelmi. Bleichsucht und Aderlass. Güstrow 1890.

<sup>3)</sup> Scholz. Die Behandlung der Bleichsucht mit Schwitzbädern und Aderlässen. Leipzig 1890.

und Schubert<sup>1)</sup> mit Erfolg ausgeführt. Während die beiden ersten keine Erklärungen für die Wirksamkeit der Blutentziehungen versuchten, glaubte Scholz eine solche darin finden zu können, dass er die Bleichsucht als eine Plethora auffasste und durch eine Entlastung des Gefäßsystems den krankhaften Zustand beseitigte. Durch Schwitzen und Laxantien suchten sie den Einfluss des Aderlasses noch zu verstärken. Die Unklarheit über die Wirkungsweise dieser Methode und die bei den Aerzten sowohl als auch vor Allem bei den Laien vorhandene natürliche Scheu, einer blutarmen Person noch mehr dieses köstlichen Stoffes zu entziehen, mag wohl hauptsächlich daran Schuld gewesen sein, dass sie bis jetzt keine verbreitetere Anwendung gefunden hat. Aus den oben geschilderten Versuchen aber geht hervor, dass der Blutverlust selbst ein mächtiger Ansporn für die Thätigkeit des Knochenmarkes ist und es erscheint das Princip dieser Behandlungsweise deshalb als ein vollkommen richtiges. Andererseits spricht aber der Erfolg dieser Behandlungsmethode für meine Ansicht von dem Wesen der Chlorose: das in seiner Leistungsfähigkeit erlahmte Knochenmark bedarf eines Reizes, eines Anspornes, um seine ihm innewohnende, aber darniederliegende Energie wieder zu erlangen und die Blutentziehung ist ein hervorragendes Reizmittel für die Thätigkeit des Markes.

Ist die mangelhafte Leistungsfähigkeit des blutbildenden Organs nicht nur eine vorübergehende, eine nur zur Zeit der gesteigerten Anforderungen während der Pubertätsentwicklung sich geltend machende, handelt es sich mit anderen Worten um schwerere Fälle von Bleichsucht, so tritt das Krankheitsbild schon im kindlichen Alter auf oder, was häufiger der Fall ist, kommt es immer und immer wieder zu Recidiven des einmal zur Pubertätszeit ausgebrochenen Leidens. In diesen Fällen, wo auch die Heredität eine Rolle spielt, lassen sich dann auch jene Virchow'schen Befunde erheben und treffen nicht selten die Worte Immermann's zu, dass „dem Habitus unverkennbar der Stempel der Dürrtigkeit aufgeprägt“ ist. Mit der jeweiligen

<sup>1)</sup> Schubert. Die Behandlung der Bleichsucht mit Aderlässen und Schwitzbädern. Wiener medicin. Wochenschrift 1891.

Darreichung von Eisen schwinden die krankhaften Symptome mehr oder weniger, vor allem tritt eine Besserung des Blutbefundes ein, aber diese dauert nur einige Zeit, über kurz oder lang tritt selbst bei der gesündesten Lebensweise wieder eine Verschlimmerung ein, sobald die Wirkung des Stimulans, des Eisens vorbei ist. Warum Schwangerschaft, Wochenbett und Lactation gerade in diesen Fällen einen besonders ungünstigen Einfluss ausüben können, liegt auf der Hand, und auch die anderen, oft angeschuldigten ätiologischen Momente können als schwächende Faktoren sehr wohl von Bedeutung werden, ohne dies aber in allen Fällen sein zu müssen.

Als die schwersten Formen sind endlich diejenigen Fälle zu betrachten, in denen keine Behandlung zum Ziele führt und die ihr ganzes Leben hindurch unter wechselnder Besserung und Verschlimmerung mit dem Leiden zu kämpfen haben. Hier hat die Schwäche des blutbildenden Organes einen solchen Grad erreicht, dass sie keine noch so gesunde Lebensweise und keine Fe-Präparate zu heben vermag und auch die anderen Organe zeigen die Entwicklungs-Hemmung, die Virchow beschrieben hat. Hier kann zuweilen die Anwendung des Arsens noch eine vorübergehende Besserung erzielen, das in pharmako-dynamischer Hinsicht dem Eisen nahe steht.

So können wir den Einfluss des Eisens auf die Blutbildung mit dem kleiner Mengen Phosphors auf das Knochenwachstum<sup>1)</sup> vergleichen, und suchen wir nach einem Analogon für die Hypoplasie des Knochenmarkes, einem Zustande, der sich in einer spontan auftretenden, qualitativen und quantitativen Veränderung der specifischen Producte dieses Organes manifestirt, möchte ich die als Azoospermie bezeichnete krankhafte Thätigkeit der männlichen Geschlechtsdrüsen anführen, bei der alle oder nur ein Theil der producirtten Samenfäden abgestorbene Individuen sind und auf deren Bedeutung für die Pathologie der Zeugung besonders von Kehr<sup>2)</sup> aufmerksam gemacht wurde.

<sup>1)</sup> Wegner, dieses Archiv 1872. Bd. XV.

<sup>2)</sup> Kehr: Beiträge zur klinischen und experimentellen Gynäkologie. IV. Bd. Giessen 1879.

## VI.

Fassen wir zum Schlusse nochmals die Ergebnisse unserer Untersuchungen in Kürze zusammen: Alles Eisen, einerlei in welcher Form es gereicht wird, sei es das reine Metall oder Ferratin, kommt im Duodenum zur Aufnahme, um dann in Transportzellen mit einem Eiweisskörper verbunden im Blute zu kreisen. In dieser Form hat es keine toxische Wirkung und kann in reichlicher Menge ausser in den bekannten Depots, Milz und Leber, hauptsächlich im Knochenmarke nachgewiesen werden. Hier sind diese eisenbeladenen Zellen in Folge des verlangsamten Blutstromes sowohl im Markparenchym als auch in den weiten netzförmigen Blutbahnen zwischen ihm in grosser Menge vorhanden. Nur dieses Organ zeigt nach Blutverlusten eine entsprechende regenerative Thätigkeit, die sich in einer mächtigen Hyperpläsie seines Parenchyms ausspricht. Der Wiederersatz der rothen Blutkörperchen ist bei Thieren mit Eisenfütterung ein rascherer, auch der Gehalt des Knochenmarks in allen seinen Theilen an ihnen nach Fe-Gaben ein reichlicherer, während Milz- und Lymphdrüsen keinen Unterschied zeigen. Auch ohne Blutverluste lässt sich durch Eisendarreichung eine mässige Steigerung der Blutkörperchenzahl im circulirenden Blute hervorrufen, wobei das Knochenmark keine grössere Zellen-Neubildung, sondern meist einen reicheren Fettgehalt aufweist. Der Wieder-Ersatz des Hämoglobins bleibt hinter dem der Erythrocytenzahl etwas zurück, entspricht aber bei Thieren sowohl mit als auch ohne Eisengaben stets nur dem der Blutkörperchen, sodass eine Mehrproduction von Blutfarbstoff durch Verwendung des Metalles nicht statthaft. Hieraus ergibt sich, dass dem Metalle als solchem eine die physiologische Thätigkeit des Knochenmarks stimulirende, die Heranreifung der in ihr producirtten Jugendformen zu kernlosen, in die Circulation eintretenden Erythrocyten beschleunigende Wirkung zukommt.

Aus der Untersuchung mehrerer anderer Eisen- und Hämoglobin-Präparate ergibt es sich, dass auch ihr Eisen in gleicher Weise an Zellen gebunden im Organismus nachweisbar ist, bei den eisenreicheren in grösseren, bei den Hämoglobin-Präparaten in geringerer Menge. Die ersteren sind deshalb meist überflüssig

die letzteren irrationell, da es bei der Eisenwirkung nur auf die Menge des resorbirten Metalles ankommt.

Aus dieser specifischen, die physiologische Thätigkeit des Knochenmarkes stimulirenden Wirkung des Eisens lässt sich ein Einblick in das Wesen der Chlorose gewinnen, bei der es fast einen unfehlbaren Erfolg aufzuweisen hat. Hiernach besteht diese Krankheit mit der grössten Wahrscheinlichkeit in einer nur zur Pubertätszeit auftretenden, vorübergehenden, verminderten Leistungsfähigkeit, oder einer angeborenen, sich das ganze Leben hindurch mehr oder weniger bemerkbar machenden Hypoplasie des blutbildenden Organes, des Knochenmarkes, die sich in schweren Fällen vereinigt mit der von Virchow beschriebenen Hypoplasie der blutführenden Theile, selbst des Geschlechtsapparates. Diese Schwäche des blutbildenden Organes äussert sich in der Production minderwerthiger, an Form und Hämoglobingehalt krankhaft veränderter Erythrocyten. Während alle anderen Theorien vom Wesen der Bleichsucht mit der specifischen Wirkung des Eisens unvereinbar sind, findet diese auch eine Unterstützung in den Erfolgen von Aderlässen bei Chlorose, die gleichfalls einen Reiz auf das blutbildende Knochenmark darstellen.

---