

VII.

Beiträge zur Kenntnis des Eisenstoffwechsels bei perniziöser Anämie und Leukämie.

(Aus der Kgl. Medizinischen Poliklinik in München.)

Von

Dr. Klara Kennerknecht.

Infolge der empirisch gefundenen Tatsache, daß Eisenzufuhr bei Anämien vielfach eine Besserung herbeizuführen imstande ist, hat man sich bemüht, die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse zugeführten Eisens zu studieren. Die erzielten Resultate, namentlich die in der älteren Literatur niedergelegten, sind aber nicht einheitlich. Besonders über die Ausscheidung im Harn findet sich eine Unmenge der widersprechendsten Angaben, und erst in neuerer Zeit haben die Untersuchungen verschiedener Autoren konstantere Resultate ergeben.

Während die einen das Vorkommen von Eisen im Harn überhaupt verneinen — zu ihnen gehören Becquerel, Herberger, Lehmann, Schroff, Parisot, Schlemmer — finden andere stets Eisen im Harn, sei es nun in Spuren und nur qualitativ nachweisbar, sei es in größeren, quantitativ zu bestimmenden Mengen.

Nach Hoffmann haben viele Untersucher nur deshalb kein Eisen nachweisen können, weil sie zu kleine Harnmengen zu ihren Bestimmungen verwendeten oder weil ein starker Salzgehalt des Harns die Rhodaneisenreaktion störte.

Schon 1820 wiesen Tiedemann und Gmelin darauf hin, daß der Harn eisenhaltig sei. Diese Ansicht wurde bestätigt von Wöhler, Donné, Simon, Fleitmann, Aug. Mayer, Bidder und Schmidt, Viale und Lantini, Harley, Kölliker und Müller, Zimmermann, Dietl u. Heidler, Boussignault, Magnier, Hamburger, Rosenthal, Neubauer und Vogel, C. F. Müller, Glaevecque, Zuelzer, Jacobi, Walter, Gottlieb und noch eine Reihe anderer Autoren.

Becquerel und Lehmann fanden bei den meisten Untersuchungen kein Eisen im Urin, nur in einigen Fällen Spuren davon, hielten dies aber für einen zufälligen Befund. Auch Kletzinski konnte nur unsichere Spuren nachweisen. Socin fand nach dem Filtrieren des Harns, also nach Entfernung der morphotischen eisenhaltigen Bestandteile, wie Epithelzellen, Leukozyten usw., nur qualitativ nachweisbare Spuren von Eisen und schloß daraus, daß der normale Harn kein oder doch nur minimale Mengen von Eisen enthalte. Er wurde aber widerlegt von Damaskin, der den Anteil des Eisengehaltes der morphotischen Elemente zu 11%, also nur zum 9. Teile der Gesamteisenmenge im Harn berechnete. Gegen Socins Annahme spricht auch die Entdeckung eines fast ganz aus Eisen bestehenden Harnfarbstoffes durch Giacosa. Von einem ähnlichen stark eisenhaltigen Harnfarbstoffe hatte schon wenige Jahre vorher Kunkel berichtet.

Weitaus die meisten Untersucher aber fanden größere, quantitativ nachweisbare Eisengen im Harn, die auch beim Hunger nicht verschwanden. Alle Autoren aber sind darüber einig, daß das Eisen im frischen Harn beim Gesunden mit den gewöhnlichen Reagentien nicht nachweisbar ist, sich also nicht als freies Eisen vorfindet, sondern daß es in einer festen, organischen Verbindung vorhanden ist und sich nur in der Asche des Harnes nachweisen läßt. Außer diesem festgebundenen Eisen fanden Kobert und Hueck zwar auch kein freies, aber doch ein locker gebundenes Fe, dessen Menge im normalen Menschenharn nur Hundertstel eines Milligramms beträgt; bei Tieren, besonders Pflanzenfressern, war es in etwas größeren Mengen zu finden.

Die von den einzelnen Autoren nachgewiesenen Mengen des Harneisens differieren ungeheuer; die Zahlen bewegen sich zwischen 0,5 und 10,1 mg Fe pro Tag. Hamburger fand in der Tagesmenge 10,1 mg, C. F. Müller 10,0 mg, Walter 0,9–10,1 mg, Scherpf 9 mg, Jolles 7,1 mg, Magnier 7,0 mg, Pratt 7,0 mg, Boussignault 6,0 mg. Geringere obere Werte gaben schon Hunter mit 3–5 mg, Hopkins mit 3,7 mg, Fleitmann mit 3 mg, Gottlieb mit 2,59 mg und Colasanti und Jacoangeli mit 2,3 mg; ähnliche Mengen wurden nach Gottliebs Angabe auch von Jacobj und Dietl gefunden. 1891 stellte in zahlreichen Versuchen die Kobertsche Schule fest, daß der Eisengehalt des normalen Harns bei gewöhnlicher Nahrung nur ungefähr 1 mg pro 24 Stunden beträgt. Die Schwankungen in ihren Resultaten sind gering, 0,5–1,5 mg, und abhängig von der Nahrung. Damaskin fand bei gewöhnlicher Kost 1,0 mg, beim Hunger 0,392 mg, Kumborg bei gewöhnlicher Nahrung 0,81 mg, bei knapper Kost 0,632 mg, Busch und Grabe bei gewöhnlicher Nahrung 1,062 bzw. 1,159 mg Fe. Mit diesen Werten stimmen auch die Resultate überein, die eine Anzahl späterer Autoren erhalten haben: Hall 0,5 mg pro Tag, Lapique 0,5 mg pro Tag, Bunge 0,5–1,5 mg pro Tag, Stockman und Greig 0,97 mg, Guillemonat und Lapique unter 1 mg, Nicola 1,13 mg, Hoffmann 1,09 mg, Neumann und Mayer 0,98 mg, Zickgraf 1,001 mg nach seiner Fällungsmethode, 1,088 mg nach der Methode der trockenen und feuchten Veraschung, Arthur Mayer 0,966 mg, Hueck 0,72 mg Fe pro Tag.

Diesen neueren Untersuchungen zufolge darf also eine Ausscheidung von etwa 1 mg Eisen in der 24stündigen Harnmenge bei normaler Ernährung als physiologische Standardzahl gelten.

Etwas weniger zahlreich als die Bestimmungen des Harneisens sind die Untersuchungen über die Eisenausscheidung mit dem Kot. Die meisten Berechnungen stammen von Versuchen an Hunden.

Solche Bestimmungen machten Aug. Mayer, Fleitmann, Porter, Rogers, Wild, Forster, Bidder und Schmidt, C. Voit, Friedr. Müller, Dietl, Grundzach, Fr. Voit, Gruber, Gottlieb, Kobert und Honigmann. Die von diesen Autoren angegebenen Zahlen schwanken natürlich außerordentlich, je nach dem Gewicht der zu den Versuchen benutzten Tiere; wir finden Zahlen von 2–9 mg beim Hunger, von 20–48 mg bei Fleischnahrung. Untersuchungen über den Eisengehalt des menschlichen Kotes machte C. Voit 1881 und er fand, daß in der Tagesmenge, die er bei gewöhnlicher gemischter Kost zu 33 g trockenen Kotes berechnet, 20 mg Eisen enthalten sind. H. v. Hoesslin fand bei gesunden Mädchen 0,38 mg, bei gesunden Männern 0,77 mg Eisen pro Gramm trockenen Kotes, also bei Annahme von 33 g trockenen Kotes im Mittel ungefähr die gleichen Werte wie C. Voit. 1893 machten Senator und Fr. Müller Untersuchungen über Eisenausscheidung bei den Hungerkünstlern Cetti und Breithaupt und bestimmten die tägliche Eisenausscheidung beim Hunger zu 7 (Cetti) bis 8 mg (Breithaupt).

Als Mittelzahlen ergeben sich also bei gewöhnlicher Kost für 24 Stunden etwa 20 mg, beim Hunger 7–8 mg Fe. Diese Zahlen sind noch unter Anwendung der früher üblichen Bestimmungsverfahren gewonnen.

Nach einer neueren Methode bestimmte Gottlieb die mit dem Kot ausgeschiedene Eisenmenge, und er fand insgesamt 22,5 mg Fe pro Tag.

Wie Fritz Voit betont, stammt der weitaus größte Teil des im Kot gefundenen Eisens direkt aus der zugeführten Nahrung her. Daß aber neben dem „Nahrungseisen“ noch ein anderer im Körper freigewordener Anteil im Koteisen vorhanden ist, dafür spricht die Tatsache, daß die Eisenausscheidung auch beim Hunger nicht aufhört.

Für den Eisengehalt der Exkrete des Körpers, besonders für den des Harns ist, wie Erich Meyer nach Tartakowskys Vorgang betont, hauptsächlich maßgebend die Größe des Zerfalls irgendeiner eisenhaltigen Verbindung im Körper. Die eisenreichste Substanz im Organismus ist nun das Blut und in diesem vorwiegend die roten Blutkörperchen bzw. das Hämoglobin

derselben. Doch findet sich auch nach Landois, Häussermann, Jakob u. a. in den weißen Blutkörperchen eine nicht unbeträchtliche Menge Eisen. In 100 g normalen Blutes fanden Nasse, Becquerel und Rodier, Quincke, Pelouze, C. A. Schmidt, Stahel, Biernacki, Hladik, Arthur Mayer u. a. 42,5–58,2 mg, im Mittel 52,7 mg Eisen.

Zwischen dem im Blute enthaltenen und dem zur Ausscheidung gelangenden Eisen scheinen gewisse Beziehungen zu bestehen. Normalerweise gehen die roten Blutkörperchen nach einer gewissen Lebensdauer zugrunde, werden wahrscheinlich von weißen Blutkörperchen aufgenommen, weitertransportiert und in Leber, Milz und Knochenmark abgelagert; so kommt es zu der „physiologischen Siderosis“ Quinckes. Die durch den Zerfall freigewordenen Eisenmengen werden nun zum Teil zur Bildung neuer roter Blutkörperchen verwendet, zum Teil aus den genannten Organen allmählich ausgeschieden, und diesen letzteren Anteil bezeichnete C. Voit und nach ihm Quincke als „zirkulierendes Eisen“. Zwei Möglichkeiten läßt v. Noorden für die Ausscheidung des Eisens offen, die „mechanische Entführung“ und „besondere Zerfallsvorgänge“, die aber im gesunden Organismus nur eine untergeordnete Rolle spielen sollen. Die oben ange deuteten Beziehungen zwischen Bluteisen und ausgeschiedenem Eisen wurden auch tatsächlich nachgewiesen von Colasanti und Jacoangeli, Jolles und Winkler sowie von Arthur Mayer in einer Reihe von Untersuchungen bei normalen und pathologischen Fällen, und die genannten Autoren konnten bei Zunahme der mit dem Harn ausgeschiedenen Eisenmenge eine Abnahme des im Blute vorhandenen Eisens feststellen, so besonders bei perniziöser Anämie und Leukämie.

Auf Grund dieser Relation ist man nun berechtigt, aus einer Steigerung der Eisenausscheidung auf einen erhöhten Blutzerfall zu schließen, und umgekehrt, aus einer Verminderung der Eisenausfuhr eine geringere Blutzerstörung oder auch eine Verarmung des Blutes an Eisenträgern, den Blutkörperchen, oder auch einen verminderten Eisengehalt der Blutelemente abzuleiten.

Eisengehalt des Harns bei Krankheiten.

C. F. Müller machte 1882 zahlreiche Untersuchungen über die Menge des mit dem Harn ausgeschiedenen Eisens bei verschiedenen Krankheiten, Typhus, Scarlatina, Nephritis, Polyarthrit rheumatica und Chlorose, erhielt aber so schwankende Resultate, daß er keinesfalls auf einen vermehrten oder verminderten Blutzerfall schließen konnte. Brauchbarere Befunde erhielten zahlreiche andere Autoren. Zander fand bei Chlorose eine beträchtliche Verminderung der Eisenausscheidung im Harn, in extremen Fällen um ein Drittel des Gesamtbetrages — genaue Zahlen gibt er nicht an. In ausgebildeten Fällen von Chlorose nahm Quincke eine Verminderung des Harneisens wahr, im Entwicklungsstadium der Krankheit dagegen eher eine Erhöhung des Eisengehalts des Harns. So dürften sich auch die Untersuchungen Lehmanns, der nach einer Bemerkung in Schroffs Pharmakologie das Eisen im Harn chlorotischer Mädchen vermehrt fand, auf beginnende Chlorosen erstreckt haben. Eine verminderte Eisenausscheidung nimmt Quincke auch an bei traumatischer Anämie und bei vielen Rekonvaleszenten, eine vermehrte bei Brechdurchfall und in gewissen Stadien des Fiebers. Damaskin bestimmte den Eisengehalt im Harn des Hungernden zu 0,392 mg pro die; bei längerem Hungern dagegen, wo ein gesteigerter Blutzerfall stattfinden soll, konnte er eine Erhöhung desselben feststellen. Bei interstitieller Nephritis fand er normale oder doch nur spurweise erhöhte Eisenwerte, im Durchschnitt 1,303 mg, bei parenchymatöser Nephritis dagegen eine Steigerung um 100%, durchschnittlich 2,03 mg. Bei Stauungsikterus war die Eisenausscheidung normal, 1,156 mg, bei traumatischer Anämie vermindert auf 0,661 mg im Mittel, bei krupöser Pneumonie wider Erwarten ebenfalls vermindert auf 0,596 mg. Colasanti und Jacoangeli beobachteten, daß im Fieber

der Eisengehalt des Harns höher war als bei Gesunden, und zwar entsprach die Steigerung der Höhe und Dauer des Fiebers; die beiden Autoren prüften auch den Harn von Malariafieberkranken auf seinen Gehalt an Eisen und stellten eine bedeutende Erhöhung desselben, auf 3–16, im Mittel 9,3 mg fest. Zahlreiche Untersuchungen über die Eisenausscheidung in pathologischen Menschenharnen machten Jolles und Winkler. Daß die von ihnen angegebenen Zahlen so hoch sind, liegt an der angewandten Methode, bei der sie als Normalzahl für das Harneisen 8 mg pro die gefunden haben. Sie beobachteten bei Chlorose eine Eisenausscheidung von 7,25 mg, bei Icterus catarrhalis 7,3 mg, bei alimentärer Glykosurie 7,2 mg, also ungefähr normale Werte, bei uratischer Diathese 8,8 mg, bei Gicht 12,03 mg, bei Carcinoma ventriculi 12,6 mg, bei Nephritis 14,6 mg, bei Malaria 18,7 mg, also eine Erhöhung bis über das Doppelte des Normalen. Hoffmann fand bei Phthise eine erhebliche Verminderung des Harneisens, 0,47 mg.

Hueck bestimmte bei seinen Untersuchungen nur das locker gebundene Eisen, das im normalen Harn nur in minimalsten, Hundertstel eines Milligramms betragenden Spuren vorhanden ist, nicht aber das auch beim Gesunden stets nachzuweisende, festgebundene Eisen. Er fand bei paroxysmaler Hämoglobinurie 0,52 mg, bei schweren Verbrennungen 0,45 mg im Mittel, bei Myxödem 0,38 mg, bei Chorea minor 0,32 mg, bei Coxitis, bei der nach einer Operation eine starke sekundäre Eiterung aufgetreten war, größere Spuren von locker gebundenem, durch längeres Erhitzen mit Schwefelammon nachweisbarem Eisen. Seine Zahlen geben nur die krankhafte Vermehrung, nicht die absoluten Mengen des Harneisens an.

Die Veränderung der Eisenausscheidung in pathologischen Zuständen erstreckt sich auch auf die im Kot bestimmten Eisenmengen.

H. v. Hösslin machte zahlreiche Bestimmungen bei Chlorosen und fand bei mehreren Untersuchungsreihen eine Erhöhung der Eisenausscheidung von 1,13–3,59 mg pro Gramm trockenen Kotes, das wären bei der Annahme von 40 g Trockenkot pro Tag 45,2–143,6 mg Fe; in einigen Fällen dagegen fanden sich nur 0,47 mg Fe im Mittel pro Gramm Trockenkot, das sind 18,8 mg pro die, also eine deutliche Herabsetzung gegenüber der von ihm zu 25 mg im Durchschnitt gefundenen Ausscheidungsgröße beim Gesunden.

Weit größere Eisenausscheidungen als bei den bisher genannten Erkrankungen müssen wir bei perniziöser Anämie erwarten, bei der ein exzessiv gesteigerter Blutzerfall nachgewiesen ist. In der Tat wurde auch durch eine Reihe von Autoren eine erhebliche Steigerung der Eisenausfuhr aus dem Körper konstatiert. Hunter fand bei einem Falle 3 Wochen vor dem Tode 32,26 mg Eisen pro 24 Std. im Harn, eine Woche vor dem Tode 6,52 mg und 2 Tage vor dem Tode war die Menge des Eisens bis auf 1 mg gesunken. Dem außerordentlich starken Blutkörperchenzerfall hatte die Regeneration bei weitem nicht mehr folgen können, und in diesem Zustande der Erschöpfung war der Exitus eingetreten. Damaskin beobachtete bei seinen Fällen eine Steigerung der Fe-Ausscheidung im Harn bis auf 3,08 mg (im Mittel 2,73 mg), Jolles und Winkler 39,92 mg (nach ihren Berechnungen das Fünffache des Normalen), Arthur Mayer auf 1,852 mg. Hueck bestimmte die Menge des locker gebundenen Eisens im Harn bei einem Falle zuerst zu 0,53 mg, nach 1½ Monaten, als eine Verschlimmerung des Zustandes eingetreten war, zu 6,81 mg. Die Gesamteisenausscheidung schätzte er auf mindestens 74,8 mg pro Tag und berechnete daraus die tägliche Blutzerstörung zu 264–330 g.

Auch bei einer andern schweren Bluterkrankung, der Leukämie, findet ein Zerfall der korpuskulären Elemente des Blutes statt; so wird auch wohl eine gesteigerte Eisenausscheidung zu erwarten sein, und dies wurde auch tatsächlich durch Untersuchungen festgestellt. Hoffmann fand nur eine geringe Erhöhung der Harneisenmenge, nur 1,37 mg. Jolles und Winkler bestimmten den Eisengehalt zu 14,3 mg, das wäre, auf ihren Normalwert bezogen, eine Vermehrung fast um das Doppelte. Eine noch erheblichere Steigerung, auf das Dreifache, ergaben die Untersuchungen Arthur Mayers, nämlich 3,407 mg pro Tag.

Diese immerhin noch dürftigen Angaben über den Eisenstoffwechsel bei schweren Blutkrankheiten weiter zu ergänzen, ist der Zweck einiger weiterer Versuche, deren Resultate in folgendem angegeben werden.

Meine eigenen Untersuchungen über die Größe der Eisenausscheidung wurden an einem Normalen, an 2 Fällen von perniziöser Anämie und an 3 Fällen von Leukämie, darunter 1 lymphatische, angestellt.

Zur Bestimmung des Eisens benutzte ich die von Neumann angegebene Methode, wie ich sie in Hoppe-Seiler-Thierfelders Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse angegeben fand. Eine bestimmte Menge des Harns wird durch Erhitzen unter Zusatz eines Gemisches von konzentrierter Salpeter- und Schwefelsäure verascht, dann wird durch ein genau angegebenes Zinkreagens ein Niederschlag von Zinkammoniumphosphat erzeugt, der alles Eisen quantitativ mitfällt. Das Eisen wird in Salzsäure gelöst und macht dann aus Jodkalium eine äquivalente Menge Jod frei, die nach Stärkezusatz mit $\frac{n}{250}$ Natriumthiosulfatlösung titriert wird. Zur Bestimmung des Eisens im Kote trennte ich durch Ausziehen mit Alkohol und Essigsäure einerseits, mit Salzsäure andererseits das organisch als Hämatin gebundene (Alkohol-Essigsäure-Extrakt) und das als anorganisches Salz (Salzsäure-Extrakt) vorhandene Eisen. 5 Tage lang wurden die Tagesmengen sowohl vom Harn als vom Stuhl mit möglichster Sorgfalt gesammelt. Vier der Fälle wurden während dieser Zeit in der Poliklinik gepflegt, die beiden andern, auf deren Gewissenhaftigkeit man sich verlassen konnte, erhielten genaueste Anweisungen.

Fall 1. Frau M. S. Pankreaszyste (6 Wochen post operationem). Die Untersuchung von Harn und Kot auf Fe ergab folgende Resultate:

	Durchschnittl. Tagesmenge	Menge der untersuchten Substanz	Fe in der unters. Menge	Alk.-Essigsäure-Extr.	H Cl-Extr.	Fe in der Tagesmenge	Fe org.	Fe anorg.
Harn .	1180 ccm	500 ccm	0,46 mg			1,08 mg		
Kot ..	242 g	27 g	2,8 mg	1,1 mg	1,7 mg	25,0 mg	9,8 mg	15,2 mg

Gesamtmenge: 26,08 mg.

Wie zu erwarten war, hat sich bei diesem als normal zu betrachtenden Falle keine Vermehrung der Eisenausscheidung ergeben. Die von mir gefundenen Zahlen stimmen mit den Ergebnissen überein, welche die letzten Untersucher bei normalen Menschen erhalten haben, etwa 1 mg Fe im Harn und etwa 25 mg Fe im Kot.

Fall 2. Frau Sch. Perniziöse Anämie. 15. XII. 08. Anamnese: Seit einigen Wochen Appetitlosigkeit, Übelkeit, Mattigkeit und Herzklopfen. Stuhl angehalten.

Status: Ziemlich kleine, außerordentlich blasse Frau von reduziertem Ernährungszustande. Die Schleimhäute fast farblos. Sternum gegen Klopfen empfindlich. Pulmones o. B. Atmung etwas beschleunigt. Herzdämpfung normal. An allen Ostien lautes, systolisches Geräusch. Über den Halsvenen Nonnensausen. Puls beschleunigt, 100, regelmäßig. In der Pylorusgegend ein Tumor zu fühlen (?). Leber und Milz nicht vergrößert, nicht palpabel. Im Harn kein Eiweiß, kein Zucker, Urobilin +. Nervensystem o. B. Blut: Hämoglobin: 40 %, Erythrozyten: 2 800 000, Leukozyten: 7200. Im Ausstrichpräparat Mikrozyten, Makrozyten, Megaloblasten, Normoblasten, Blutplättchen in großer Menge. Temperatur 37,9° (vormittags).

2. II. 09: Blut: Hämoglobin: 35%, Erythrozyten: 2 230 000, Leukozyten: 7900. Es wird mit dem Aufsammeln von Harn und Stuhl begonnen. — Die Pat. ist ungefähr 3 Monate später

ad exitum gekommen, und die Autopsie bestätigte die klinische Diagnose „perniziöse Anämie“; ein Tumor fand sich nicht.

Die Untersuchung von Harn und Stuhl ergab folgende Resultate:

	Durchschnittl. Tagesmenge	Menge der untersuchten Substanz	Fe in der unters. Menge	Fe org.	Fe anorg.	Fe in der Tagesmenge	Fe org.	Fe anorg.
Harn .	2040 ccm	500 ccm	1,47 mg			5,99 mg		
Kot ..	220 g	93 g	13,8 mg	2,6 mg	11,22 mg	32,64 mg	6,15 mg	26,49 mg
mittlere tägliche Gesamteisenausscheidung: 38,63 mg.								

Wenn man als normale Werte für das Harneisen 1 mg, für das im Kot ausgeschiedene Fe 20 mg annimmt, so ist bei diesem Falle eine erhebliche Steigerung der Eisenausscheidung, besonders im Harn, zu konstatieren.

Fall 3. Frau S. Perniziöse Anämie. 23. V. 09. Anamnese: Die Pat. kommt wegen Unterleibsblutungen in die Poliklinik. Sie fühlt sich sehr matt und klagt über Schwindel und Kopfschmerzen. Kein Appetit, Stuhl unregelmäßig. Herzklopfen.

Status: Kleine, magere Frau mit gelblich-blasser Hautfarbe und extrem blassen Schleimhäuten. Sternum auf Beklopfen schmerzhaft. Pulmones o. B. Keine Verbreiterung der Herzdämpfung; über allen Ostien systolisches Geräusch, am lautesten an der Herzbasis. Über den Venae jugulares Nonnensausen. Puls regelmäßig, beschleunigt. Leber überragt den Rippenbogen nicht, nicht palpabel. Milz nicht vergrößert, nicht palpabel. Harn: Alb. —, Sacch. —, Urobilin +. Nervensystem o. B. Blut: Hämoglobin 23%, Erythrozyten 2 080 000, Leukozyten 6100. Im Ausstrich Mikrozyten, Poikilozyten, Normoblasten, Megaloblasten, Blutplättchen. Temperatur 37,6° (mittags).

12. VI. 09. Pat. fühlt sich sehr elend, ist bettlägerig, kann sich nicht allein aufrichten. Druckgefühl auf der Brust.

23. VI. 09. Blut: Hämoglobin 20%, rote Blutkörperchen 2 110 000. Urin und Stuhl wird aufgesammelt.

Die Resultate der Untersuchung waren folgende:

	Durchschnittl. Tagesmenge	Menge der untersuchten Substanz	Fe in der unters. Menge	Fe org.	Fe anorg.	Fe in der Tagesmenge	Fe org.	Fe anorg.
Harn .	675 ccm	500 ccm	0,63 mg			0,85 mg		
Kot ..	170 g	27 g	2,06 mg	0,88 mg	1,18 mg	12,97 mg	5,54 mg	7,43 mg
Gesamteisenausscheidung pro die: 13,97 mg.								

Bei diesem Falle ist nicht nur keine Steigerung, sondern vielmehr eine deutliche Herabsetzung der Eisenausscheidung gegenüber der normalen zu beobachten. Ich möchte diesen Fall der von Hunter beschriebenen perniziösen Anämie an die Seite stellen, bei der, wie ich schon früher erwähnte, im Verlaufe der Krankheit eine immer stärkere Verminderung der Eisenausscheidung auftrat. Es handelt sich

wohl auch in unserem Falle um eine ähnliche Sistierung der Destruktionsvorgänge im Blut aus Erschöpfung. Ganz besonders wichtig erscheint, daß nicht nur im Stuhl sondern auch im Harn wenig Eisen ausgeschieden wurde. Die außerordentlich geringe Ausscheidung im Stuhl ist wohl zum Teil durch verringerte Nahrungsaufnahme bedingt. Die — für eine perniziöse Anämie — niedrige Ausscheidung im Harn dagegen ist offenbar auf ein völliges Darniederliegen des Eisenstoffwechsels und auf eine enorme Verarmung des Organismus an Eisen zurückzuführen.

Das Allgemeinbefinden der Patientin war zur Zeit des Versuches so schlecht, daß man täglich den Exitus erwarten mußte. Sie erholte sich aber doch wieder und befindet sich jetzt, 8 Monate nach der Eisenbestimmung, in einem relativ guten Zustande. Daß es sich aber nur um eine Remission handelt, beweist der Blutbefund: Hämoglobin 85%, Erythrozyten 3 748 000, Leukozyten 6800, Färbeindex 1,13. Ausstrich: polymorphkernige Leukozyten 43,25%, große Lymphozyten 10,75%, kleine Lymphozyten 34%, Übergangsformen 5,75%, eosinophile Leukozyten 2,75%, Mastzellen 0,75%, große uninukleäre Lymphozyten 2,75%, Plasmazellen 1%; außerdem vereinzelte punktierte Erythrozyten, Rnisozytose, Megalozyten.

Fall 4. Vitus S., Trambahnschaffner. Myelogene Leukämie. 21. X. 08. Anamnese: Der Pat. leidet seit mehreren Monaten an Schmerzen in der Lumbalgegend; sie kommen, wenn er arbeitet, und hören auf, wenn er 4—5 Tage zu Hause bleibt. Er ist seit April stark abgemagert.

Status: Magerer, blasser Mann. Äußerlich keine Drüsenschwellungen. Lungengrenzen verschieblich; über den unteren Lungenpartien bronchitische Geräusche. Herzdämpfung nicht verbreitert; Töne rein. Linke Arteria radialis schwer zu fühlen. Leber nicht vergrößert, nicht palpabel; Milz stark vergrößert. Harn: Essigsäurekörper +. Blut: Hämoglobin 62%, Erythrozyten 3 088 000, Leukozyten 139 960; davon polymorphkernige Leukozyten 81,2%, Lymphozyten 3,3%, Übergangsformen 2,5%, eosinophile Leukozyten 1,5%, Mastzellen 2,3%, Myelozyten 9,2%; Normoblasten, einige Gigantoblasten.

23. XI. 08. Bei Beklopfen der Rippen äußert der Pat. Schmerzen. Temperatur rektal 37,8° (mittags). Therapie: Bestrahlung.

Ab 24. XI. 08 Sammeln von Harn und Stuhl. Täglich Bestrahlung.

27. XI. 08. Leukozyten 135 320. Die Untersuchung von Harn und Stuhl ergab folgende Resultate.

	Durchschnittl. Tagesmenge	Menge der untersuchten Substanz	Fe in der unters. Menge	Fe org.	Fe anorg.	Fe in der Tagesmenge	Fe org.	Fe anorg.
Harn .	1440 ccm	500 ccm	0,54 mg			1,55 mg		
Kot ..	25,9 g	3 g Trockensubstanz	4,5 mg	1,8 mg	2,7 mg	35,13 mg	15,54 mg	19,59 mg

durchschnittliche Gesamteisenausscheidung pro die: 36,68 mg.

Das Harneisen hält sich nicht weit von der Grenze des normalen Wertes, es ist nur wenig vermehrt, dagegen ist die Ausscheidung mit dem Kot gesteigert.

Fall 5. Anna L. Myelogene Leukämie. 5. I. 09. Anamnese: Die Pat. ist seit September vorigen Jahres wegen Leukämie in Behandlung. Nach einer Besserung infolge der Röntgenbestrahlungen ist jetzt wieder eine Verschlimmerung des Zustandes eingetreten. Sie führt ihre Krankheit auf das letzte (3.) Wochenbett zurück (vor 3 Jahren), das mit starkem Blutverlust verbunden war. Seitdem hatte sie über Mattigkeit, Nachtschweiße und Rückenschmerzen zu klagen. Von früheren Krankheiten gibt sie nur Influenza und mehrmalige Halsentzündungen an.

Status: Kleine Frau mit schwacher Muskulatur und geringem Fettpolster. Schwellung der rechten Parotis, große derbe Drüsentumoren auf beiden Halsseiten, starke Drüsenschwellungen in den Achselhöhlen und Schenkelbeugen. Geringe Verbreiterung des Herzens nach links, Spitzenstoß etwas außerhalb der Mammillarlinie, Töne leise, rein. Milz als derber Tumor zu fühlen, von Pol zu Pol gemessen 18 cm (früher 36 cm), Breite 9 cm (früher 20 cm).

6. I. 09. Am Augenhintergrund erweiterte Venen. Blut: Hämoglobin 60%, Erythrozyten 3 830 000, Leukozyten 98 430.

Ab 16. I. 09 wieder tägliche Bestrahlung. Leukozyten 92 660.

Ab 25. I. 09 Sammeln von Harn und Stuhl.

26. I. 09. Leukozyten 44 120. Allgemeinzustand besser.

Trotz dieser Besserung ging die Pat., die nach ihrer Heimat abgereist war, wie durch den Arzt Dr. R. W. Strasskirchen berichtet wurde, Ende März 1909 zugrunde.

Bei der Untersuchung des Harns und des Kotes erhielt ich folgende Ergebnisse:

	Durchschnittl. Tagesmenge	Menge der untersuchten Substanz	Fe in der unters. Menge	Fe org.	Fe anorg.	Fe in der Tagesmenge	Fe org.	Fe anorg.
Harn.	1055 ccm	500 ccm	1,15 mg			2,45 mg		
Kot ..	510 g	33 g	4,32 mg	1,45 mg	2,87 mg	66,16 mg	22,41 mg	43,75 mg

durchschnittliche Gesamteisenausscheidung pro die: 68,61 mg.

Die Eisenmenge im Harn ist um das Doppelte, die im Kot um das $2\frac{1}{2}$ fache des Normalen vermehrt.

Fall 6. Ferdinand St. Lymphatische Leukämie. 5. II. 09. Anamnese: Der Pat. steht seit 2 Jahren wegen lymphatischer Leukämie in der Behandlung der Poliklinik. Ein halbes Jahr lang ging es ihm besser, jetzt hat sich sein Zustand wieder verschlimmert, die Drüsenschwellungen sind wieder viel stärker geworden. Schmerzen in der rechten Bauchseite. Anschwellung der Beine. Angstgefühl beim Urinieren und Harnträufeln noch nach der Harnentleerung. Frühere Krankheiten: Typhus, Ruhr. Potatorium und venerische Infektion negiert. Mutter an Leberleiden, ein Bruder an Schlaganfall, ein Bruder an Herzkrankheit, eine Tochter an Schwindsucht gestorben.

Status: Großer, sehr blasser Mann von reduziertem Ernährungszustand. Überall Drüsenschwellungen bis zu Faustgröße, am Hals, in den Achselhöhlen, Ellenbeugen, Schenkelbeugen. Lungen und Herz o. B. Abdomen stark aufgetrieben. Leber vergrößert, reicht in der Mammillarlinie bis handbreit unter den Rippenbogen. Milz um das Doppelte vergrößert. Temperatur 38,2° rektal (mittags). Blut: Hämoglobin 60%, Erythrozyten 2 900 000, Leukozyten 408 140.

Ab 1. II. 09 tägliche Bestrahlungen.

12. II. 09. Leukozyten 381 670.

Ab 16. II. 09 Sammeln von Harn und Kot.

19. II. 09. Leukozyten 368 300.

1. IV. 09. Besserung. Wieder arbeitsfähig.

3. VI. 09. Nachtschweiße. Schlechter Allgemeinzustand.

4. VII. 09 Brennen und Drücken im Unterleibe beim Gehen und längeren Stehen. Starke Blässe und Abmagerung. Lebertumor in der Mammillarlinie sehr schmerzhaft, reicht etwa 4 Finger breit über den Rippenbogen hinaus. Abdomen aufgetrieben. Harn: Alb. +, sehr viele Leukozyten, granuliert und hyaline Zylinder, viel Uratkristalle.

Resultate der Untersuchung von Harn und Kot:

	Durchschnittl. Tagesmenge	Menge der untersuchten Substanz	Fe in der unters. Menge	Fe org.	Fe anorg.	Fe in der Tagesmenge	Fe org.	Fe anorg.
Harn .	2097 ccm	500 ccm	1,72 mg			7,21 mg		
Kot ..	136 g	26 g	3,01 mg	0,96 mg	2,05 mg	15,75 mg	5,03 mg	10,72 mg

durchschnittliche Gesamteisenausscheidung pro die: 22,96 mg.

Auch in diesem Falle war die Eisenausscheidung erhöht, und zwar beschränkte sich die Vermehrung auf das Harneisen, während das Koteisen vermindert ist, was wohl auf die äußerst geringe Nahrungsaufnahme zurückgeführt werden muß.

Die erhöhte Eisenausscheidung bei der Leukämie kann nun ihren Grund haben in dem gesteigerten Kernzerfall, der sich namentlich chemisch in der vielfach nachgewiesenen Vermehrung der Harnsäureausscheidung kundgibt. Vielleicht aber übt noch ein anderer Faktor, die Erkrankung der Milz, einen Einfluß auf die Höhe der Eisenwerte aus.

Unter Leon Ashers Leitung stellten Grossenbacher und Zimmermann zahlreiche Untersuchungen an Tieren an über die Beziehungen zwischen Milz und Eisenstoffwechsel, und sie fanden, daß bei Tieren nach der Milzexstirpation die mit dem Kot ausgeschiedenen Eisenmengen bedeutend größer sind als beim Normaltier. So erhielt Grossenbacher als höchste tägliche Eisenmenge beim Normaltier 11,20 mg, beim milzlosen Tier 29,22 mg, als niedrigste beim milzlosen Tier 16 mg. Diese Erhöhung der Eisenausscheidung gegenüber der normalen fand sich beim Hunger wie bei Fleischfütterung, bei subkutaner Applikation von Eisen wie bei künstlich durch Pyrodin oder durch ungenügende Eiweißernährung herbeigeführtem Zellzerfall und war auch noch 5, nach Zimmermann sogar 11 Monate später vorhanden. Die beiden Autoren schlossen daraus, daß die Milz die Aufgabe hat, Eisen, das im Stoffwechsel frei wird, dem Organismus zu erhalten. Zu dieser Aufspeicherung kann es nicht kommen, wenn die Milz fehlt, vielleicht auch, wenn sie krankhaft verändert ist, und das ist ja bei der Leukämie der Fall.

Die von mir untersuchten Fälle von Leukämie wurden teils längere, teils kürzere Zeit mit Röntgenstrahlen behandelt. Wie Krause auf dem medizinischen Kongreß zu Wiesbaden mitteilte, bedingt die Röntgenbehandlung der Leukämie eine Änderung im Stoffwechsel, und zwar hat er in verschiedenen der von ihm untersuchten Fälle ebenso wie andere Autoren gleichzeitig mit dem Absinken der Leukozytenzahl eine auffallend große Ausscheidung von Harnsäure und Purinbasen beobachtet. Daß die Einwirkung der Röntgenstrahlen eine Zerstörung der Leukozyten hervorrufen kann, haben Helber und Linser durch experimentelle Untersuchungen nachgewiesen. Krause fand nun, daß die Strahlen am stärksten destruierend auf die Myelozyten wirken, während die Lymphozyten sich ihnen gegenüber weit widerstandsfähiger zeigen. Daraus würde sich auch die

Beobachtung erklären, daß die lymphatische Leukämie weniger günstig durch die Bestrahlung beeinflußt wird als die myelogene. Nach *Königers* Beobachtungen beginnt die Steigerung der Harnsäureausfuhr nicht sofort bei Beginn der Röntgenbehandlung, sondern erst nach 10 bis 14 Tagen zugleich mit der Abnahme der Leukozytenzahl im Blut und dem Rückgange des Milztumors. Wenn also unter der Einwirkung der Röntgenstrahlen bei der Leukämie ein erhöhter Leukozytenzerfall stattfindet, so könnte davon auch die Eisenausscheidung aus dem Organismus beeinflußt werden. Auf diese Möglichkeit hat schon *Erich Meyer* in seinem Referat über die Eisenfrage hingewiesen. Sind es auch nur wenige Fälle von Leukämie, die ich beobachten konnte, so möchte ich doch einen solchen Einfluß nicht für ausgeschlossen halten.

Mein erster Fall von Leukämie war erst kurze Zeit in Röntgenbehandlung, als Harn und Kot von ihm zur Untersuchung gesammelt wurden. Bestrahlt wurde er nur während dieser Tage. Analog den Erfahrungen *Königers* und anderer Autoren war nach der kurzen Zeit (5 Tage) der Einwirkung der Strahlen keine wesentliche Abnahme der Leukozyten erfolgt, von 139 960 auf 135 320. Es fand sich auch noch keine sehr beträchtliche Steigerung der Eisenausscheidung, insgesamt 36,68 mg pro 24 Stunden; davon treffen 1,55 mg auf das Harneisen. Es sind das Eisenwerte, wie wir sie bei anderen Autoren für unbestrahlte Leukämiker finden.

Der zweite Fall war schon längere Zeit in Behandlung, als für die Untersuchung Harn und Stuhl gesammelt wurden. Nach einer längeren Besserung war im Januar 1909 ein Rezidiv aufgetreten. Die Zahl der Leukozyten betrug 90 000. Als die Aufsammlung der Exkremente begann, war die Zahl der weißen Blutkörperchen unter dem Einfluß der Röntgenstrahlen auf 44 000 gesunken. Die Gesamteisenausscheidung betrug 68,61 mg pro die; davon treffen 2,45 mg auf das Harneisen. Es haben sich also — vielleicht infolge der Bestrahlung — doppelt so große Werte wie im ersten Fall ergeben.

Beim dritten Falle, der lymphatischen Leukämie, war nach 6monatiger Besserung ebenfalls ein Rezidiv aufgetreten. Die Zahl der Leukozyten betrug 381 000 und änderte sich unter dem Einflusse der Strahlen wenig, sie sank nur auf 368 000. Die Gesamteisenausscheidung betrug 22,96 mg pro die. Davon waren 7,21 mg Fe im Harn enthalten. Da die Lymphozyten durch die Bestrahlung keine nennenswerte Reduktion erfuhren, was *Krauses* Erfahrungen bestätigt, dürfte der hohe Harneisenwert nicht auf vermehrten Zellzerfall, sondern vielmehr auf verminderte Eisenretention im Organismus zurückzuführen sein.

Zusammenfassung.

1. Nach meinen Untersuchungen enthält normaler Harn Eisen, und zwar in der Menge, wie sie auch von Autoren, welche sich neuerer Methoden bedienen, angegeben wird, etwa 1 mg. Für den Kot fand ich etwa 25 mg; diese Zahl ist etwas höher als die anderer Untersucher, bei denen sich ein Normalwert von 20 mg vor-

findet. (Die Untersuchung weiterer normaler Fälle erschien im Hinblick auf die bereits in der Literatur niedergelegten Angaben nicht nötig.)

2. Bei Anämien, insbesondere bei den von mir untersuchten perniziösen Anämien sowie bei Leukämien, und zwar sowohl bei myelogenen als auch lymphatischen, kann zu gewissen Zeiten eine Erhöhung der Eisenausscheidung durch Harn und Kot sich finden. Es sind das gerade jene Anämien, welche mit einer Einschmelzung roter bzw. weißer Blutkörperchen oder beider zusammen einhergehen. (Über Chlorose siehe Einleitung.)

3. In gewissen Stadien der perniziösen Anämie kann eine Verminderung der Eisenausscheidung eintreten, die wahrscheinlich der verminderten Eisenausfuhr in gewissen Stadien der Chlorose analog ist.

4. Die vermehrte Eisenausscheidung bei der Leukämie kann nicht allein durch vermehrten Zellzerfall, sondern vielleicht auch durch verminderte Eisenaufspeicherung infolge krankhafter Veränderung der Milz verursacht sein.

5. Unter dem Einflusse der Röntgenbestrahlung ist, wenn dieselbe einen erhöhten Zerfall von Leukozyten bewirkt, wahrscheinlich die Eisenausfuhr aus dem Körper noch mehr gesteigert als bei der unbestrahlten Leukämie. Hier dürfte nicht bloß auf das numerische Verhalten der Leukozyten, sondern namentlich auf das der Erythrozyten bei weiteren Untersuchungen zu achten sein.

L i t e r a t u r.

1. Asher, Die Milz, ein Organ des Eisenstoffwechsels. Ztbl. f. Physiol. Bd. 22, 1908, Nr. 12. — 2. Biernacki, Untersuchungen über die chemische Blutbeschaffenheit bei pathol., insbes. bei anämischen Zuständen. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 24, 1894. — 3. Giacosa, Über einen neuen, normalen Harnfarbstoff. Malys Jahresber. Bd. 16, 1886. — 4. Gottlieb, Beitr. z. Kenntnis der Eisenausscheidung durch den Harn. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 26, 1890. — 5. Grundzach, Über die Asche des normalen Kotes. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 23, 1893. — 6. Hamburger, Über die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens. Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 2, 1878. — 7. Häussermann, Über den Eisengehalt des Blutplasmas und der Leukozyten. Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. 26, 1899. — 8. Hladik, Untersuchungen über den Eisengehalt des Blutes gesunder Menschen. Wien. klin. Wschr. Bd. 11, 1898. — 9. v. Hösslin, Über Hämatin- und Eisenausscheidung bei Chlorose. Münch. med. Wschr. 1890, Nr. 14. — 10. Hoffmann, Über die Bestimmung des Eisens im normalen u. path. Menschenharn. Ztschr. f. analyt. Chemie Bd. 40, 1901. — 11. Hueck, Beitr. z. Frage der Aufnahme und Ausscheidung des Eisens im tierischen Organismus. Inaug.-Diss. Rostock 1905. — 12. Hunter, Observations on the treatment of pernicious Anaemia based on a study of its causation. British Journ. July 5, 1890. — 13. Jakob, Histologische und experimentelle Untersuchungen über Siderosis. Inaug.-Diss., Freiburg i. B. 1895. — 14. Jolles u. Winkler, Über die Beziehungen des Harneisens zum Bluteisen. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 44, 1900. — 15. Kletzenski, Über die Ausscheidung der Metalle in den Sekreten. Schmidts Jahrb. Bd. 104, 1858. — 16. Kobert und seine Schule, Über Eisenausscheidung. Arbeiten a. d. pharm. Inst. zu Dorpat, Bd. 7, 1891. — 17. Kobert u. Koch, Einiges über die Funktion des menschlichen Dickdarms. D. med. Wschr. 1894, Nr. 47. — 18. Kunkel, Über das Vorkommen von Eisen im Harn. Sitzungsber. d. Würzb. med.-physikal. Ges., 1881. — 19. Mayer, Arthur, Über das Verhältnis des Eisens im Blut zum Eisen im Harn. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 49, 1903. — 20. Meyer, Erich, Über die Resorption und Ausscheidung des Eisens. Ergebn. d. Physiol. v. L. Asher, V. Jahrg. — 21. C. F. Müller, Über das Vorkommen von Eisen im Harn bei verschiedenen Krankheiten. Inaug.-Diss., Erlangen 1882. — 22. Neumann u. Mayer, Über die Eisenmengen im menschlichen Harn unter normalen und pathol. Verhältnissen. Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 37, 1902. — 23. Quincke, Über Eisentherapie. Volkmanns Samml.

klin. Vortr., neue Folge, 1895, Nr. 129. — 24. Senator u. Müller, Untersuchungen an zwei hungernden Menschen. Virch. Arch. Bd. 131. Suppl. — 25. Socin, In welcher Form wird das Eisen resorbiert? Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 15, 1891. — 26. Verhandlungen auf dem 22. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1905, Über Röntgentherapie. — 27. Voit, Fr., Über Resorption und Ausscheidung des Eisens im Darm. Habilitationsschrift. München 1893. — 28. Zaleski, Zur Frage über die Ausscheidung des Eisens aus dem Tierkörper. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 23, 1887. — 29. Zickgraf, Über eine neue Methode zur Bestimmung des Eisens im Harn. Ztschr. f. analyt. Chem. Bd. 41, 1902.

VIII.

Der Einfluß der Blutdruckerniedrigung auf die Nebennieren.

Experimentelle Untersuchungen des chromaffinen Systems.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen u. pharmak. Institute der Universität Lemberg.)

Von

Dozent Dr. W. Nowicki.

(Hierzu 2 Textfiguren.)

Bei gewissen Krankheitszuständen, die sich durch Störungen des Blutdruckes äußern, stoßen wir auf Veränderungen in den Nebennieren. Diese Veränderungen betreffen in erster Linie ihre medulläre Substanz bzw. die feochromen Zellen. Der Ausdruck dieser Veränderungen ist der Unterschied im Verhalten der chromaffinen Substanz, deren Stand auf die Ausscheidungstätigkeit der Nebennieren hinweist, d. h. auf die Ausscheidung der spezifischen Substanz, des Adrenalins.

Wir wissen, daß in Fällen, wo der Blutdruck längere Zeit erhöht ist, wir bei gewissen Krankheiten Zeichen von verstärkter Tätigkeit der Nebennieren feststellen können. Zum Beispiel die Veränderungen, die bei chronischen Nierenentzündungen in den Nebennieren gefunden werden, weisen auf ihre gesteigerte Tätigkeit hin, die sich unter anderem durch eine größere Menge von Adrenalin im Blute kundgibt, und in der medullären Substanz außer andern Veränderungen, durch Hyperchromaffinose.

Andererseits wieder in Fällen, wo der Blutdruck längere Zeit hindurch erniedrigt war, können wir außer anderen Veränderungen solche im Verhalten der chromaffinen Substanz feststellen, die jedoch in ihrer Abnahme oder geradezu in ihrem Verschwinden sich äußern. Das klassische Beispiel dafür ist die Addisonische Krankheit, für die hauptsächlich die Asthenie und die sie begleitende Blutdruckerniedrigung charakteristisch sind. In dieser Krankheit kommt es zum Verschwinden der chromaffinen Substanz, wie es zuerst Wiesel konstatierte. Dieses Fehlen bzw. diese bedeutende Abnahme fand auch ich in 3 Fällen der Addisonischen Krankheit.

Sowohl in den Fällen, wo der Blutdruck längere Zeit erhöht wie auch erniedrigt war, mußte man die Veränderungen in den Nebennieren bzw. in den chromaffinen