

ste Bestandteil der weißen Gehirnsubstanz, und es unterliegt keinem Zweifel, daß diejenigen wichtigen und spezifischen Funktionen der weißen Nervensubstanz, die mit der Leitung der Nervenimpulse verbunden sind, dank den Eigenschaften des Cholesterin möglich sind. Das Cholesterin erweist sich auf diese Weise als eine mit den wichtigsten Funktionen des Organismus verbundene Substanz, und es ist sehr wahrscheinlich, daß seine Bildung im Organismus unter dem unmittelbaren Einfluß der Energien vor sich geht, die durch die Nervenzellen geleitet werden, Energien, über deren Eigenschaften wir vorerst sehr unbestimmte Vorstellungen haben.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß gerade kraft dieser Bedingungen die Bildung einer Substanz möglich wird, der eine außerordentlich komplizierte molekulare Struktur eigen ist, und deren physiologische und morphologische Eigenschaften sie gleichsam dem lebenden Stoff nähern.

Auf diese Weise soll der Terminus „Myelinose“ zur Bezeichnung der anisotropen Verfettung parenchymatöser Organe dienen. Dieser Terminus hat eine historische Bedeutung und entspricht zugleich vollkommen dem Wesen der Sache.

(Eingegangen am 22. Dezember 1913.)

XX.

Die Milz als Organ der Assimilation des Eisens.

(Aus dem Laboratorium für experimentelle Pathologie der medizinischen Fakultät in Paris.)

Von

Paul Chevallier, Paris.

Unter den einfachen Körpern, die in die Zusammensetzung des Organismus eintreten, wird das Eisen als einer der seltensten aufgefunden, obzwar seine Nützlichkeit, seine unumgängliche Notwendigkeit für niemand zweifelhaft erscheint.

Das Eisen ist ein wichtiges Oxydationsagens; in der Natur fixiert es langsam, aber mit Sicherheit, auf die organischen Bestandteile den Sauerstoff der Luft. Im Organismus ist aber seine Oxydationsfunktion komplexer; darüber haben wir aber präzise Kenntnisse. Das Hämoglobin, welches den Sauerstoff in sich faßt, ihn weiter befördert und ihn wieder entläßt, enthält ganz unbestreitbar Eisen in seinem Molekül; den größten Teil des im Körper vorhandenen Eisens findet man eben in dieser für die Verteilung des Sauerstoffes geeigneten Substanz. Man folgere demnach logisch, daß die Ökonomie des Eisens bedarf, um ihre Oxydationen zu vollführen.

Obschon zum regelmäßigen Funktionieren des Organismus das Eisen nötig ist, scheidet dieser jeden Tag eine gewisse Menge davon aus. Tiere, die man hungrig läßt, oder die mit Nahrungsmitteln, in denen kein Eisen vorhanden ist, ernährt werden, eliminieren ungefähr dieselbe Menge, wie normale und zum Vergleich dienende

Tiere; es existiert eine gewisse Ausscheidungskonstante; es scheint, als wäre das Eisen, das schon gedient hat, nicht mehr brauchbar, nicht mehr passend genug für den Lebensunterhalt, und daß es folgerichtigerweise abgesondert werden soll.

Um diesen Verlust zu beheben, absorbiert der Organismus jeden Tag eine gewisse Menge Eisen. Die Nahrungsmittel liefern davon mehr, als der Körper benötigt. Seit Bunge hat man bisher angenommen, daß nur das in den organischen Bestandteilen vorhandene Eisen von der Schleimhaut der Gedärme aufgenommen wird. Jüngst haben aber mehrere Arbeiten nachgewiesen, daß man eine solche Auffassung nicht gelten lassen kann, da ja das salzige Eisen auch absorbiert werden kann.

Was geschieht denn mit dem in den Körper aufgenommenen Eisen? Es wird von seiner primitiven ursprünglichen Verbindung losgetrennt, und dann in ein Molekül des Organismus einverleibt. Das beträchtliche atomische Gewicht des Eisens erfordert die Bildung eines enormen und sehr komplexen Moleküls.

Auf welche Art dringt das Eisen in dieselben ein? In den klassischen Bearbeitungen kann man nirgendwo irgend welche genauen Angaben über den Mechanismus eines solchen Vorgangs nachweisen. In diesen Berichten kommt es nicht einmal zur Frage, ob die Assimilation des Eisens eine den Zellen der verschiedenen Gewebe gehörige Eigenschaft bildet, oder ob spezielle organische Elemente vorhanden sind, berufen, das Eisen zur Einverleibung in die lebenden Protoplasmen vorzubereiten. In dieser Arbeit werde ich eine gewisse Zahl Beweise vorbringen, die mir gestatteten, eine ganz besondere Rolle bei der Aufnahme des Eisens auf die Milz zurückzuführen. Sein reichliches Vorhandensein in der Milz ist bereits bekannt, aber die Wirkung dieses Organes auf die endgültige Bestimmung des Metalls ist erst seit kurzer Zeit studiert worden.

Im Jahre 1899 faßte Tedeschi den Gedanken, das Eisen der Organe bei splenektomierten Tieren zu bestimmen, und er gelangte dadurch zu interessanten Resultaten. Hierauf ließ Asher im Jahre 1909 das Eisen der Exkremeante mehrerer splenektomierter Hunde untersuchen, und schlug danach vor, die Milz „als Organ des Eisenstoffwechsels“ zu betrachten.

Nachdem ich im Jahre 1909 mit M. Jolly den Bau der Milz studiert hatte¹⁾, unternahm ich, unter dem Rate und der Leitung des Herrn Prof. Roger, den gegenseitigen Einfluß der Milz auf die Funktion der Leber festzustellen. Aber nach Vergleich der verschiedenen Versuche und nach Untersuchung der Organe meiner Tiere, sah ich mich berechtigt, die Störungen der Leber nur als Nebensache zu betrachten.

Die Hauptfolge der Splenektomie bestand in einer Veränderung der Verteilung des Eisens in den Organen. Das Studium des Zusammenhangs zwischen

¹⁾ J. Jolly et P. Chevallier, Sur les cellules pariétales des sinus veineux de le rate. Soc. de Biologie Paris, 27 nov. 1909, t. 57, p. 585. Sur la structure des sinus veineux de le rate. 25 fevrier 1911, t. 60, p. 262.

der definitiven Bestimmung des Eisens und der Tätigkeit der Milz war dann mein Hauptziel.

Meine Arbeit gestattet mir, der Milz eine sehr bedeutende Rolle zuzuschreiben; sie scheint allein die Ursprungsstätte des diastatischen Eisens, dessen der Organismus bedarf, zu bilden.

Ich sähe mit viel Vergnügen die zahlreichen deutschen Autoren, die sich für das Problem des Zusammenhanges des Eisens und der Milz interessieren, meiner Arbeit ihre kritische Prüfung widmen.

Das Eisen nach Splenektomie.

Die komparative Untersuchung des Eisens bei einem entmilzten und einem gesunden Tiere läßt zwischen beiden gewisse Unterschiede nachweisen. Das Eisen wird nicht in gleicher Menge bei beiden Tieren ausgeschieden; ihre Organe enthalten nicht dieselbe Menge Metall, und dieses befindet sich nicht genau an denselben Stellen.

Zwei Untersuchungswege wurden dann gleichzeitig eingeleitet. Die chemische Methode und die histologische Methode.

Die chemischen Untersuchungen gestatten uns, die Menge des vom Körper abgesonderten Eisens zu messen; durch sie kann man den Gehalt des Metalls der Organe feststellen. Durch die histologische Methode ist unter gewissen Bedingungen das Eisen in den Geweben noch kornförmig nachweisbar; dieselbe enthüllt seine genaue Lage, seine präzise Auftrittsstätte, sowie die durchlaufenen Etappen und die Vorgänge seines Schwindens.

Diese beiden Methoden ergänzen sich gegenseitig. Ich werde zuerst noch die geringe Anzahl der aus den chemischen Untersuchungen hervorgehenden Resultate angeben und hierbei auf die morphologischen Auffassungen, deren Wichtigkeit hervorragend erscheint, Gewicht legen.

A. Die Menge des eliminierten Eisens bei splenektomierten Tieren.

Der Körper eliminiert täglich eine gewisse Menge Eisen, die man im Urin

¹⁾ Zur Entdeckung des Eisens habe ich mich an die klassische Methode gehalten; ich werde deshalb nicht weiter darauf eingehen. Ich bin der Ansicht, daß die nacheinanderfolgende Einwirkung des Eisenzyankaliums und der Salzsäure, die dem Eisen eine bläuliche Färbung verleiht, das beste Verfahren zur Entdeckung des Eisens bildet. Nach mehreren Monaten ist jedoch diese Färbung etwas verblichen, und um seine Dokumente aufzubewahren, zeichne man zweckmäßig und nützlicherweise gewisse Präparate ab. Man fixiere kleine Stückchen in Alkohol, in Bonins, Flemmings, Tellyesnickis Lösung usw. Will man keine sehr feinen Zelleneinzelheiten aufsuchen, so erweist sich der Alkohol äußerst bequem und hinreichend genug; wir bedienten uns auch oft der Bonin-Lösung. Einschluß in Paraffin und dann histologische Schnitt-Präparate; nützlicherweise bereite man feine und etwas dickere Präparate desselben Organes vor.

und in den Fäzes nachweisen kann¹⁾. Die Wichtigkeit beider Ausfuhrwege ist aber sehr verschieden. Im normalen Zustand enthält der Urin eine so geringe Menge Eisen²⁾, daß deren Analyse nicht betrachtenswert genug erscheint. Letztere Untersuchung wird nur im Laufe gewisser pathologischer Prozesse in Betracht gezogen³⁾, oder noch, wenn auf artifiziellem Wege eine große Menge Eisens dem Organismus beigebracht wird⁴⁾. Nach einer subkutanen Injektion von Hämoglobin zum Beispiel konnte man in gewissen Fällen bemerken, daß die Riesenzellen mit metallischen Körnchen überfüllt erschienen.

Die Exkremeante enthalten gewöhnlich fast gänzlich die Gesamtheit des ausgeschiedenen Eisens. Gleichzeitig mit diesem wird noch den Nahrungsmitteln gehöriges und nicht absorbiertes Eisen in den Fäzes vorgefunden. Dieses Residuum ist aber gering, und für gewarnte Forscher wird in ihren Versuchen dieses letztere keinen Anlaß zu irgendeinem Irrtum bilden. Das exkrementielle Eisen soll besonders als ein Ausscheidungsprodukt der verschiedenen Teile des Verdauungssystems betrachtet werden, und zwar von dem tiefsten Gebiete des Magens, von der Leber, und besonders von dem Dünndarm herührend⁵⁾.

Bei im übrigen gleichem normalem Zustande ist der Betrag des eliminierten Eisens nicht der gleiche nach oder ohne Splenektomie.

Großenbacher und Zimmermann haben während 6 Monaten die Ausscheidung des Eisens bei zwei in einem Glaskasten erzogenen Hunden, bei denen kurz nach der Geburt die Milz entfernt wurde, studiert.

Die hier beigefügte Tabelle veranschaulicht die Befunde (Tabelle I).

Die Versuche der Autoren sind sehr wertvoll; trotz meiner angefügten Kritik ist die Wichtigkeit derselben doch noch beachtenswert.

-
- 1) Durch das Abschuppen des Hautepitheliums verliert der Organismus ein wenig Eisen. Dem aktuellen Zustande unserer bisherigen Kenntnis gemäß möge man die Ausscheidung kaum als beachtenswert betrachten. Durch Analysen scheint man im Haar kein Eisen nachgewiesen zu haben.
 - 2) Der Urin des Menschen enthält ungefähr 1 mg Eisen (0,897—1,189, Neumann und Mayer; 2,9—3,2 mg, je nachdem die Ernährung aus gemischten Nahrungsmitteln oder ausschließlich aus Fleisch besteht; 0,615—0,952, Maria Ines Fini); die Menge des Eisens ist ungefähr dieselbe bei kräuterfressenden und Haustieren.
 - 3) Bei gewissen Lebererkrankungen, bei Diabetespatienten (Neumann u. Mayer), in manchen Fällen von Leukämie und Chlorose (Bartoletti) wird der Gehalt des im Urin enthaltenen Eisens herabgesetzt, während derselbe in gewissen schweren Anämien (Hansen u. Böchmann, M. Ines Fini) und Erythrämie im Gegenteil sich erhöht.
 - 4) Die Autoren geben widersprechende Resultate an. Es scheint, daß die Menge des im Urin enthaltenen Eisens sich vermehrt, aber bloß in geringem Verhältnis; nach einer Injektion erweist sich diese Vermehrung ziemlich stark, aber dennoch nur vorübergehend angegeben (Maria Ines Fini). Sind aber die andern Ausscheidungsorgane mit Eisen übersättigt, so steigt die Exkretion des Eisens im Urin erheblich (Landau).

Ich bin der Ansicht, daß das an organische Substanzen gebundene Eisen leichter die Nieren durchzieht, als wenn dasselbe in einer Salzverbindung im Körper zirkuliert.

- 5) Auf 31 mg ausgeschiedenen Eisens innerhalb 24 Stunden eliminiert der Dünndarm etwa 24 mg, das antrum pyloricum 1 mg und die Leber und Gallenwege 5 mg (Morat u. Doyon).

Tabelle I.

Tag	Eisen- gehalt des Ko- tes in mg	Durch- schnittsge- halt an Eisen pro die in mg	Pro Kilo in mg	Tägliche Nahrung der Versuchstiere in g	Beobachtungen	Hund	Gewicht in gr
I	1	29,22	24,58	Futterration 250 Milch, Weizen- und Maismehl.	Am vierten Tage mit dem Futter 1 g Ferrum carbonicum saccharat. = 100 mg Fe	Entmiltzter II nach ca. 2 monatiger Splenektomie	
	2	19,94	22,70				
	1	22,08	20,93				
	2	18,00	22,21				
	3	22,18					
	4	26,09					
II	5	18,18		Kontrolltier II		Entmiltzter II	
	6						
	1	6,41					
	2	10,33	9,32				
	3	11,20	12,46				
III	4	20,16		Kontrolltier II		Entmiltzter II	
	5	14,19					
	1	21,25					
	2	28,84	25,41				
IV	3	26,13	6,03	Kontrolltier II		Entmiltzter II	
	1	6,03					
	2	20,63	22,25				
IV	1	23,88		Kontrolltier I nach 2—3 Monaten		Entmiltzter I seit ca. 4½ Monat	
	2	6,95					
	3	4,06	10,03				
	1	9,04					
IV	1	16,16		Kontrolltier I		Entmiltzter I seit ca. 4½ Monat	
	2	15,76	16,31				
	3	18,52					
	1	8,47	9,28				
	2	10,09					
IV	1, 2 u. 3	18,43		Kontrolltier II seit ca. 5½ Monat		Entmiltzter II seit ca. 5½ Monat	4,950
	4	37,83					
	5	44,59	20,31				
	6	21,02					
IV	4 erste	30,70	7,41	Kontrolltier II		Entmiltzter II seit ca. 5½ Monat	3,650
	3 letzte	21,18	2,05				

Subkutane Injektion mit
tartrat. Eisenpatron;
jele derselben die 3
ersten Tage d. Versuch.
= 346 mg Fe

Zusammenhang der Ausscheidung des Eisens bei Splenektomierten und Kontrolltieren.

1. Die Spalte 3 der Tafel gibt das Mittelmaß der Exkretion pro die an; der Unterschied bei unserm Versuchstiere nach Splenektomie oder ohne dieselbe scheint enorm. Zimmermanns Angaben sind aber täuschend. Das als Beweis dienende Tier der ersten Reihe starb; der splenektomierte große erwachsene Hund wurde mit einem ganz kleinen verglichen.

Um dies zu erklären, hat der Forscher seine Resultate mit denen von Veit¹) und Gottlieb²), die von letzterem bei normalen Hunden erzielt wurden, verglichen; durch solches Verfahren gelangt man unbestreitbar zu wertvollen Ergebnissen, aber viel einfacher scheint mir, die Eisenelimination pro kg Tier und pro die zu berechnen. Diese Rechnung haben wir unternommen und geben deren Resultate in Spalte 4 unserer Tafel an; wenn man die Elimination pro kg berechnet, so gelangen Zimmermanns Resultate mit den unsrigen in Übereinstimmung, und zwar in bezug auf die zwei Punkte, die sich von dem von uns beobachteten Resultate unterschieden.

2. Zimmermann behauptet, daß 10 Monate nach Splenektomie die Versuchstiere mehr Eisen ausscheiden, als normale Tiere, und daß keine Kompensation darauf folgt.

Wenn man aber genau die Spalte 4 durchgeht, so ist ersichtlich, daß der Unterschied der Elimination zwischen einem Versuchstier und einem normalen Tiere vom 2. bis zum 10. Monat immer kleiner wird, und daß demnach eine allmähliche, unseren Resultaten entsprechende Kompensation eingetreten ist.

In Zimmermanns Versuchen scheint dieselbe etwas zu rasch einzutreten, und wenn ich den Autor richtig verstanden habe, so scheint es, daß immer dasselbe Tier in den verschiedenen Nachforschungen als Beweis gedient hat. Wir wissen aber, daß dasselbe Eisen in subkutaner Injektion aufgenommen worden ist, und daß in dem vorletzten Versuche eine ziemlich bedeutende Hämolyse stattfand. Histologische Untersuchungen zeigen, daß das Eisen sich äußerst langsam eliminiert. In dem Versuche VII scheidet das normale Tier 1,34 mg pro kg aus; diese Zahl im Vergleich zu dem vorhererwähnten scheint sehr groß. Demgemäß glaube ich behaupten zu können, daß die Zerstörungsprodukte des Hämoglobins weiter fortfahren (Versuch VIII) sich zu eliminieren, und daß deswegen die Resultate gefälscht erscheinen.

Die Kompensation tritt also allmählich ein, aber 10 Monate nach der Operation ist sie noch nicht vollständig. Ascher tötete seine Hunde im 2. Monat, es war keine Nebenmilz vorhanden; die mesenterialen Ganglien hatten ihr normales Maß, aber ließen keine den Hämolympdrüsen ähnliche Charaktererscheinungen nachweisen. Der Autor folgert auf das Nichtvorhandensein eines Ergänzungsvorganges; diese Behauptung scheint nicht in genügender Weise festgestellt zu sein, da sich der Autor bloß auf eine einfache makroskopische Untersuchung stützt.

3. Zimmermann behauptet noch, „daß die subkutane Injektion eines Eisensalzes die Elimination des Eisens nur wenig steigert, da die splenektomierten und normalen Tiere sich in dieser Hinsicht in ähnlicher Weise verhalten; daß die Milz, in dem Umwandlungsprozeß des Eisens, das auf artifiziellem Wege in den Körper geführt wird, bloß eine sekundäre Rolle spielt“.

Wenn man nun die tägliche Exkretion auf 1 kg Tier zurückführt, so ist ersichtlich, daß a) das Versuchstier 5 Monate nach Entfernung der Milz vom in gleichem Maße beigebrachtem Eisen 2 mal mehr, im 7. Monat 1,8 mal mehr, und im 8. Monat 1,2 mal mehr als das normale ausscheidet; b) daß die Eisenelimination merklich gesteigert wird; daß, selbst im 8. Monat, bei 460 mg Eisen die Exkretion Beträge erreicht, wie man sie während der Albumindiat beobachten kann; denn diese Diät steigert aufs äußerste die Elimination des Eisens.

In dem 1. Versuche erhielt das splenektomierte Tier 345 mg Eisen, eliminierte 223,13 = 64,64 %					
„ „ 2. „ „ „ normale Tier	345	„ „ „	51,8	= 15,04 %	
„ „ 3. „ „ „ entmilzte Tier.	230	„ „ „	139,31	= 40,09 %	
„ „ 4. „ „ „ „	230	„ „ „	92,44	= 40,19 %	
„ „ 5. „ „ „ normale Tier	230	„ „ „	37,52	= 16,31 %	

¹⁾ Veit, Physiologie des Gesamtstoffwechsels. Hermanns Handbuch VI. Bd., S. 384.

²⁾ Gottlieb, Über die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens. Arch. f. phys. Chemie VI. Bd., H. 3, S. 371—386.

Wenn man jetzt die Rechnung auf 1 kg Gewicht zurückführt, so sieht man, daß im

1. Versuche das entmilzte Tier	7,2 %	injiziertes Eisen pro kg beibehielt
2. „ das normale Tier	13,1 %	„ „ „ „ „
3. „ das entmilzte Tier	5,87 %	„ „ „ „ „
4. „ das entmilzte Tier	3,17 %	„ „ „ „ „
5. „ das normale Tier	12,4 %	„ „ „ „ „

das bedeutet, daß der normale Hund ungefähr zweimal mehr Eisen pro Kilo Gewicht ausscheidet, als der entmilzte.

Mit Rücksicht auf diese Bemerkungen können die Resultate Großenbachers und Zimmermanns folgendermaßen festgestellt werden:

1. Die Menge des mit dem Kot¹⁾ ausgeschiedenen Eisens ist bei splenektomierten Hunden bedeutend größer, als bei normalen.

2. Diese Vermehrung der Eisenelimination dauert lange fort; man kann dieselbe noch 8 bis 9 Monate nach der Splenektomie nachweisen; der Unterschied dieser Ausscheidung zwischen normalen und splenektomierten Hunden verringert sich aber allmählich; ungefähr 5 Monate nach dem Versuche, und nach und nach treten auch Kompensationsphänomene ein.

3. Die Albumindiät, durch welche Autophagie beim Tiere verursacht wird, bringt starke Vermehrung der Eisenexkretion hervor; diese Ausscheidung ist erheblich bedeutender nach Entfernung der Milz, als ohne eine solche.

4. Derselbe Unterschied ist bei Hunden, bei denen die Darreichung des Eisensalzes durch subkutane Injektion stattfand, nachweisbar. Die normalen Tiere halten viel weniger Eisen zurück, als die splenektomierten Tiere.

5. Die hämolysierenden Gifte verstärken noch die Eisenausscheidung; nach Entfernung der Milz ist der Verlust viel bedeutender, als bei normalen Tieren; der Unterschied ist aber nicht sehr groß; dieses röhrt von den der Splenektomie folgenden, etwas spät unternommenen Versuchen her.

R. Bayer konnte die Eisenausscheidung eines Jünglings, bei welchem nach Zerreissen der Milz die Entfernung dieses Organes vorgenommen wurde, studieren. Autor berichtet Ashers Arbeiten, und gelangt zu ähnlichen Folgerungen wie er.

In Tabelle II geben wir seine Resultate an.

B. Bestimmung des Eisens in den Organen nach Splenektomie.

Im normalen Zustande bildet die Milz das Organ des Organismus, das am

¹⁾ Großenbacher hat sich überzeugen können, daß man mit Recht die Ausscheidung des Eisens im Urin als kaum beachtenswert betrachten kann. Zimmermann, der experimentelle Hypersiderämie erzeugt hat, hätte vorteilhafterweise das im Urin enthaltene Eisen bestimmen sollen. Es existiert kein Zusammenhang zwischen der Menge ausgeschiedenen Eisens und dem Gewicht der noch feuchten oder schon trockenen Exkremeante (Großenbacher u. Zimmermann.) Der Appetit und das allgemeine Befinden war dasselbe bei splenektomierten wie bei normalen Tieren.

Tabelle II.

Tage	16-jähriger Patient Nach Splenektomie 41 kg schwer 13-17 Tage nach Operation			16-jähriger normaler Patient 49,5 kg schwer			Bemerkungen	Eisenausfuhr pro Tag und pro kg Körpergewicht berechnet			
	Urin	Stuhl	Total	Urin	Stuhl	Total		Kot	Total	Kot	Total
1	—	—	—	—	—	—		—	—	—	—
2	—	—	—	—	—	—		—	—	—	—
3	2,2459	—	—	—	—	—		—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—		—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—		—	—	—	—
6	1,4042	3,7237	5,1279	0,8719	10,5274	11,3993	eisenreiche Kost	0,226	0,270	0,169	0,197
7	—	4,6342	4,6342	—	0	?					
8	3,8235	14,7942	18,6177	3,5221	28,0744	26,6063					
9	2,0964	14,3832	16,4736	1,0638	—	1,0638					
10	—	3,1021	—	8,5834	—	—					
11	0,8201	4,2834	—	0,2493	0	—	eisenarme Kost	0,178	—	0,147	—
12	—	0	—	20,4339	—	—					
13	0,3037	15,2666	15,5703	0	—	—					
14	—	10,0718	—	8,7463	—	—					
15	3 Monate nach Splenektomie 52 kg			Kontrolle (Osteomyelitis) 44,5 kg							
1	1,4139	16,5331	17,9480	0,8841	10,9823	11,8634	eisenarme, eiweißreiche Kost	0,279	0,303	0,183	0,216
2	1,5601	15,4391	16,9952	0,3591	7,9745	8,3396					
3	0,6743	11,6453	12,3196	1,8396	6,7542	8,6938					
4	3,1018	7,2309	10,3327	0,0156	3,3714	3,3870					
5	2,0092	6,9157	8,9249	0,4866	6,7627	7,2403	eiweißarme Kost	0,113	0,167	0,079	0,081
6	3,2308	5,6393	6,8701	—	0,5633	?					
7	0,4358	35,1254	35,5612	0,8384	6,8181	7,6535	eisenreiche Kost	0,512	—	0,505	—
8	—	12,3637	—	—	30,9090	—					
9	—	32,7129	—	—	37,7510	—					

meisten Eisen enthält¹⁾. Reicht man Tieren das Eisen in organischer oder mineralischer Verbindung oder injiziert man ihnen eine Eisenlösung durch irgend einen Weg, so bemerkt man, daß das Metall sich besonders in der Milz anhäuft²⁾. In zweiter Reihe folgt dann die Leber, die etwa einundehnhalb Zehntausendstel ihres Gewichts Eisen, während das Blut fünf Zehntausendstel desselben enthält³⁾ (Morat und Doyon). Bisher habe ich noch kein einziges präzises Dokument über Eisengehalt des Darmes zur Kenntnis bekommen. Die Entfernung der Milz ruft bedeutende Störungen in der Verteilung des Eisens im Organismus hervor.

1. Totalmenge des Eisens im ganzen Körper.

In dieser Hinsicht ist mir noch keine Arbeit in bezug auf Säugetiere bekannt. Es wäre jedoch aber wichtig, eine derartige wichtige Kenntnis zu erwerben.

Gambarati hat die Wichtigkeit eines solchen Problems begriffen, er bestimmte aber das Eisen beim Frosch, und dieses Tier verhält sich nach Splenektomie nicht wie die Säugetiere.

Nach Entfernung der Milz fand er eine Verringerung des Totalgehaltes des Eisens. Der Winterfrosch enthält 0,036—0,0387 % Eisen, der Mittelgehalt wäre demnach 0,0371. Von diesem Gewicht ziehe man 0,0140 % ab, welches dem Eisen, das sich in den Exkrementen des Darmes befindet, entspricht. Nach Entfernung der Milz konnte man bei den Fröschen folgende Resultate konstatieren.

Normaler Darm (nicht gereinigt)		Gereinigter Darm (durch Spülung)	
Tage nach der Operation	% Eisen	Tage nach der Operation	% Eisen
22	0,0124	43	0,0164
23	0,0146	44	0,0145
30	0,0155	45	0,0153
60	0,0264	58	0,0246
60	0,0275	60	0,0289
Mittelgehalt 0,192 (normaler Gehalt 0,0371)		Mittelgehalt 0,0199 (normaler Gehalt 0,0192)	

¹⁾ Die Milzen der Föten und der Säuglinge enthalten verhältnismäßig nur wenig Eisen; die Menge desselben steigt proportional mit dem Alter; dennoch ergaben Bestimmungen des Metalls bei alten Tieren verschiedene Resultate (Lapicque, Stockmann, Hall, Nasse, Krüger, Tedeschi usw.).

Hier die von Tedeschi bei kleinen Tieren des Laboratoriums erreichten Resultate:
 Kaninchen 0,11—1,77 mg, Durchschnittsgeh. bei 51 Tieren 0,375 %
 60—90 Tage alte Kaninchen 0,11—1,38 mg, „ 28 „ 0,30 %
 2—3 Jahre alte Kaninchen 0,18—1,77 mg, „ 13 „ 0,59 %
 mehr als 5 Jahre alte Kaninch. 0,14—0,84 mg, „ 9 „ 0,29 %
 Meerschweinchen 0,47—1,10 mg „ 0,88 %
 Fötus eines Meerschweinchens ... 0,28—0,56 mg, „ 0,398 %

Die Schwangerschaft bewirkt eine Verringerung des in der Milz vorhandenen Eisens (Lapicque, Charrin, Guillemonat u. Levaditi, Bianchi). Nach wiederholtem Aderlaß und im Laufe gewisser chronischer Krankheiten (Lapicque, Tedeschi u. a.) enthält die Milz nur verhältnismäßig wenig Eisen.

²⁾ Alle Autoren: Alle hämolytischen Prozesse steigern den Gehalt des Eisens in der Milz.

³⁾ Bei vielen Arten von Tieren enthält die Leber der jungen mehr als die der erwachsenen Tiere (Bunge, Lapicque, Biefeld, Mayer).

Nach der Geburt verringert sich der Reichtum an Eisen rasch und erlangt den normalen Gehalt ungefähr gegen den 5. Monat. Die Ernährungsweise beeinflußt den Gehalt des Eisens in der Leber nicht (Dasta u. Floresio). Nach Novi dagegen wird die Menge des Eisens in der Leber durch eiweißreiche Nahrungsmittel erheblich vermehrt.

Man konstatiert mit Erstaunen, daß die Exkreme der splenektomierten Frösche kein Eisen enthalten.

2. Menge des sich in der Darmwand befindenden Eisens.

Keine Bestimmung in dieser Hinsicht nachweisbar.

3. Menge des im Knochenmark enthaltenen Eisens.

Tedeschi wies darauf hin, daß nach Splenektomie bei Kaninchen und Meerschweinchen der Schenkelknochen (Mark und Knochen) viel mehr Eisen enthält, als derselbe der normalen Tiere.

Der Mittelgehalt des Eisens im Schenkelknochen eines normalen Meerschweinchens beträgt ca. 0,06 ‰; nach Entfernung der Milz erreicht er bis 0,109 ‰. Bei Kaninchen beträgt der normale Mittelgehalt 0,033; nach 100 bis 150 tägiger Entfernung der Milz beträgt er 0,081.

4. Menge des sich in der Leber befindenden Eisens nach Splenektomie.

Nachstehend geben wir Zahlen an, die aus Tedesches wichtiger Arbeit herühren.

Meerschweinchen: Die normale Leber bei vollständig entwickelten Tieren enthält 0,07—0,12 ‰ Eisen.

Nach 24 stündiger Entfernung der Milz,	1 Tier 0,04
„ 48 stündiger Entfernung der Milz	2 Tiere 0,13, 0,14
„ 20 tägiger Entfernung der Milz	4 Tiere 0,16, 0,29, 0,26, 0,30
„ 4—5 monatiger Entfernung der Milz	4 Tiere 0,14, 0,19, 0,22, 0,89.

Nach Entfernung der Milz enthält also die Leber des Meerschweinchens 0,04—0,89, deren Mittelgehalt 0,24 ‰ Eisen wäre.

Kaninchen: Die normale Leber enthält 0,02—0,50, also einen Mittelgehalt von 0,118 ‰ Eisen; unterscheidet man nun junge von vollständig entwickelten Tieren, so findet man bei ersteren mehr Eisen 0,04—0,39, also einen Mittelgehalt von 0,19; bei letzteren ist der Betrag nur 0,02—0,19, der Mittelgehalt 0,066.

Nach Splenektomie enthält die Leber erwachsener Tiere 0,03—0,40, oder einen Mittelgehalt von 0,19 ‰ Eisen.

Nach 14 tägiger Entfernung der Milz	3 Tiere 0,04, 0,08, 0,12.
„ 100 tägiger Entfernung der Milz	5 Tiere 0,09, 0,27, 0,29, 0,40, 0,43.
„ 4 monatiger Entfernung der Milz	7 Tiere 0,14, 0,20, 0,21, 0,22, 0,22, 0,29, 0,31.
„ 5 monatiger Entfernung der Milz	3 Tiere 0,11, 0,05, 0,03 (das letztere war schwer und fett).

Autor folgert daraus, daß nach Entfernung der Milz die Leber mehr Eisen enthält, als diejenige der normalen Tiere gleichen Alters. Die vorher erwähnte Tafel beweist noch etwas mehr, nämlich daß die Eiseninfiltrierung ein Maximum erreicht und dann wieder absteigt.

Pana formuliert diese letztere Folgerung mit ganz bestimmter Klarheit. Nach Entfernung der Milz stellt er bei den Meerschweinchen drei Perioden fest: in den 11—15 Tagen, die der Splenektomie folgen, bleibt der Gehalt des Eisens ungefähr normal (0,13 ‰, da der normale Gehalt zwischen 0,154—0,120 variiert), vom 20.—45. Tage steigt die Menge des Eisens allmählich (0,166 bis 0,122, ein Mittelgehalt von 0,15 ‰), endlich vermindert er sich plötzlich vom 59.—108. Tage (0,119—0,068, ein Mittelgehalt von 0,096 ‰).

5. Menge des sich im Blute befindenden Eisens nach Splenektomie.

Das Blut enthält normal 5 auf 10 000 (Morat u. Doyon) oder 42 mg auf 100 g Blut (Bartolleti).

Variiert die Eisenmenge im Blute nach Splenektomie? Bei Kaninchen und Meerschweinchen hat Tedeschi keinen merklichen Unterschied zwischen splenektomierten und normalen Tieren

nachgewiesen. Das Blut der normalen Kaninchen enthält 0,25—0,56, oder einen Mittelgehalt von 0,39 ‰ Eisen; nach Splenektomie fand er 0,28—0,46, oder einen Mittelgehalt von 0,34.

Das Blut der normalen Meerschweinchen enthält 0,28—0,46, oder einen Mittelgehalt von 0,38 Eisen, und nach Splenektomie 0,32—0,55, oder einen Mittelgehalt von 0,40.

Im Gegensatz zu diesem verringert sich das Eisen beim Hunde; aber diese Verringerung geht derjenigen des Hämoglobins nicht parallel¹⁾.

Nach Nicolas et Desmoulin gewinnen Erythrozyten rasch wieder ihre normale Zahl (17 Tage), während das Hämoglobin nur sehr langsam sein ursprüngliches Maß erreicht; das Eisen gelangt langsamer als die roten Blutkörperchen zu seinem ursprünglichen Betrag, aber erreicht denselben doch noch rascher als das Hämoglobin. Dagegen haben aber Mosler u. Schwanaert beobachtet, daß bei einer großen Anzahl von Hunden, 12 Monate nach der Operation, die Menge des Farbstoffes im Blute sich vermindert hat, und daß der Gehalt des Eisens noch mehr herabgesetzt wurde. Das Problem erfordert infolgedessen bessere und neue Feststellungen.

Aus vorstehenden Angaben wird man demnach folgendermaßen schließen:

1. Durch die Splenektomie variiert der Gehalt an Eisen in den Organen und in den Geweben. Diese Variierungen sind aber nicht überall und nicht immer in derselben Richtung nachweisbar.

Bei den Säugetieren.

2. Nach Splenektomie scheint das Knochenmark etwas mehr Eisen zu enthalten als im normalen Zustand.

3. In der Leber schwankt der Gehalt des Eisens in den ersten Tagen wenig, steigt dann, um ein ziemlich hohes Maß zu erreichen, endlich sinkt er wieder herab und fällt unter das normale Maß.

4. Der Gehalt des Eisens im Blute verringert sich, steigt dann wieder, aber viel langsamer (?) als derjenige des Blutfarbstoffes.

Diese Folgerungen gelten nur für Säugetiere.

Beim Frosch.

Die Totalmenge des Eisens im Organismus scheint hier verringert zu sein; obschon die intestinale Elimination desselben beschränkter erscheint.

Persönliche Nachforschungen über den Zustand der Organe nach Splenektomie.

Hier haben wir die bisherigen Kenntnisse über die Veränderung des Eisengehaltes nach Splenektomie zusammengefaßt. Bis jetzt sind die Untersuchungen

¹⁾ Das im Blute vorhandene Eisen dringt in die Zusammensetzung des Hämoglobins selbst ein. Das Molekül der farbstoffhaltigen Substanz entspricht folgender chemischen Formel (Klassische Werke): Fe 1, C 712, H 1130, N 214, O 245, S 2. Diese zentesimale Zusammensetzung ist bloß eine approximative, denn verschiedene Blute derselben Tierart besitzen nicht für eine gleiche Menge Hämoglobin unbedingt denselben Gehalt an Eisen. Hoffmann (Die Rolle des Eisens bei Blutbildung, Münch. med. Wschr. 10. Juli 1899, 949) hat wiederholte Male den Meerschweinchen Blut abgenommen, hat sie dann mit eisenhaltigen Nahrungsmitteln ernährt, um die Wiederherstellung zu beschleunigen; unter diesen Umständen hat sich das Hämoglobin in ziemlich rascher Zeit wiederherangebildet, hat aber seinen normalen Eisengehalt nur auf sekundäre Weise und später wieder erworben.

noch nicht sehr zahlreich; sie müssen zukünftig wiederholt und durch Bestimmungen des Eisens im Darm, sowie in der Totalmasse des Körpers ergänzt werden; wie diese aber hier angegeben sind, ergeben sie dennoch wertvolle und unbestreitbare Auskünfte. Nach Splenektomie verstärkt sich die Eisenausscheidung erheblich, und gewisse Organe, wie die Leber, enthalten ausgesprochenerweise viel Eisen.

Handelt es sich aber darum, den Wert dieser metallischen Überbürdung zu beurteilen, so zeigen sich die chemischen Methoden nicht hinreichend genug. Bald tritt das Eisen als Bestandteil in die Zusammensetzung selbst des Zellenprotoplasmas ein, und bildet dann eines der wirksamsten Elemente, bald durchzieht es die Zelle oder hält sich als verhältnismäßig einfacher Körper in ihr auf; in diesem letzteren Falle bildet es keinen der Zelle angehörigen Bestandteil. Es kann dann als fremder Körper in das Gebiet der kleinen protoplasmatischen Körpchen eindringen oder, gleichwie eine Tinktur, gewisse vorher existierende Gebilde imprägnieren; selbst wenn es zum Nutzen der Zelle gelangt, bildet es keinen ihr angehörigen Bestandteil.

Die chemischen Bestimmungen machen keinen Unterschied zwischen diesen beiden Zuständen.

Die histologische und mikrochemische Analyse erweist bloß einen Zustand: das an der Zusammensetzung der komplexen Moleküle teilnehmende, das sogenannte „verborgene Eisen“ entgeht der analytischen Nachforschung; nur das verhältnismäßig einfache, das sogenannte „selbstständig figurierte Eisen“ kommt zum Vorschein. Nach einem Querschnitt und unter der Wirkung des chlorsauren Ferrozyanins zeigt es sich intensiv blau gefärbt. Nach Entfernung der Milz habe ich dieses selbstständige Eisengebilde bei Tieren studiert. Zahlreiche Arbeiten haben nachgewiesen, daß es den beiden äußersten Stadien des vom Eisen durchlaufenen Zyklus entspricht. Bald hat es der Organismus, nach kürzlichem Eintritt in denselben, nicht intim genug in seine Substanz einverleibt; bald bildet es ein Produkt, das von dem Zerfall der komplexen Moleküle herrührt, insbesondere vom Hämoglobin.

Punkte, wo das figurierte Eisen vorhanden ist, habe ich schon erwähnt; ich versuchte, seine Evolution zu verfolgen; hier durchzieht es einfach die Zellen und wird dann aus dem Körper eliminiert, dort wird es direkt am Ort umgearbeitet.

Nach Entfernung der Milz oder ohne eine solche zeigen sich die Lokalisierung und die Evolution des Eisens nicht in gleichmäßigem Verlauf.

Im ersten Augenblick weist die mikroskopische Untersuchung der durchschnittenen Substanz, auf die eine eisensalzige Lösung reagierte, auf keinen unbestreitbaren und klaren Unterschied zwischen den Organen der splenektomierten und normalen Tiere hin. Aber beim Meerschweinchen und der Taube, bei denen die Splenektomie praktiziert wurde, entdeckt man mit Überraschung, daß die Leber derselben sehr oft in einem gewissen Grade von Sideroseerkrankung angegriffen ist, und zwar findet die eisenkörnige Infiltrierung nicht nur in v. Kupffer-

schen Zellen, sondern auch in den Drüsenelementen statt. Wir müssen aber notwendig hinzufügen, daß sich die Eingeweide der Meerschweinchen leicht mit Eisen anfüllen, und man kann behaupten, daß Siderose sozusagen eine konstante Erkrankung bildet bei Tieren, die nach einer progressiven Kachexie zugrunde gehen; das Vorhandensein der Siderose ist aber überraschend bei ganz gesunden Tieren.

Von vornherein hätte man erwarten sollen, daß nach Entfernung der Milz die Überbürdung an Eisen in den Organen der Versuchstiere mit größerer Schwierigkeit stattfinden würde, als bei normalen Tieren; denn ohne irgendwelche anormale Darreichung von Eisen kann diese Überbürdung von Metall nur von der Zerstörung der roten Blutkörperchen herrühren. Es ist aber gegenwärtig anerkannt, daß die hauptsächliche wesentliche Funktion der Milz in der Zerstörung der Erythrozyten besteht, und jüngstens hat Benard auf letztere Theorie in seiner sehr beachtenswerten These Gewicht gelegt. Man begreift nur mit Schwierigkeit, daß in diesem Falle ein Überschuß von freiem Eisen vorhanden ist, da ja infolge der Splenektomie die Zerstörungstätigkeit angesichts der Blutkörperchen viel mehr herabgesetzt wird.

Wir müssen aber hinzufügen, daß trotz der Splenektomie bei diesen Tieren dennoch ein gewisser Grad histologischer Siderose stattfindet; letzterer Erkrankungszustand scheint aber nicht bei allen Versuchstieren intensiv, fortdauernd und unbestreitbar klar genug zu sein, um die Grundlage einer Lehre zu bilden.

In unserem Verfahren wurden wir genötigt, auf einen bedeutenden Unterschied zwischen den normalen und splenektomierten Tieren hinzuweisen.

Dieses Resultat erreichten wir nach Injektion von Eisenlösungen: die Siderose verstärkt sich; aber ihre Ausbreitung erwies sich bedeutender nach Entfernung der Milz als bei normalen Tieren, und das Eisen wurde auch nicht an denselben Stellen vorgefunden wie bei letztern.

Technik: Ich habe verschiedene Eiseninjektionen vorgenommen, bald mit salzigen Lösungen, bald mit Hämoglobin. Die salzigen Lösungen bestanden in Eisenlaktat und weinsteinsaurem Eisenkalium. Ich gab letzterem den Vorzug; 1 g desselben wurde in 100—150 g destilliertem Wasser aufgelöst. Das Hämoglobin ist bald in selbständiger Lösung, bald im Zusatze mit andern Körpern injiziert worden. Das Gemisch von Hämoglobin und Zucker (Sirup und Hämoglobin) scheint ganz besonders intensive Veränderungen hervorzurufen. Meistens verwendete ich in meinen Versuchen eine etwa 10 prozentige Lösung von gewaschenen und zentrifugierten Blutkörperchen; in den hier erwähnten Versuchen stammten die Blutkörperchen vom Menschenblute her. Die Lösungen wurden am Tage der Entnahme der Blutkörperchen injiziert; die Dosen werden später angegeben; sie sind enorm angesichts des geringen Körperwuchses der Versuchstiere.

Zwei verschiedene Versuchswäge wurden eingeleitet: die subkutané und die intraperitoneale Injektion. Ich habe absichtlich beide Wörter unterstrichen, da die Form des Eintrittsweges des Eisens einen bedeutenden Einfluß auf seine Endbestimmung im Organismus auszuüben vermag. Wird das Eisen in salzigen Lösungen in den Körper¹⁾ eingeführt, so scheidet es sich im Darm und in der Leber aus; es werden keine bemerkenswerten Läsionen

¹⁾ Werden die salzigen Eisenlösungen durch die Venen in den Körper injiziert, so erweisen sie sich diesem gegenüber, in gewissen Dosen, als toxisch, und verursachen in ihm eigentümliche Läsionen, die ich später beschreiben werde.

in den Parenchymen vorgefunden. Wird das Eisen in komplexen Lösungen sowie Hämoglobin in den Organismus eingeführt, so eliminiert sich dasselbe auch noch durch die Niere; hier kann man immer Läsionen in den Parenchymen nachweisen; Injektionen von fremden Blutkörperchen besonders verursachen in einem gewissen Maße eine Intoxikation und rufen, obschon in geringerem Grade, dieselben Degenerationen wie die Seruminjektionen hervor.

Die Technik der Splenektomie ist allbekannt, ich werde demnach nur ein Wort davon bezüglich der Taube sprechen.

Man unternimmt einen schiefl nach unten und vorn gerichteten Einschnitt, der ungefähr der linken Inguinalfalte parallel einhergeht. Die Haut muß ziemlich hoch durchschnitten werden, da sie sich über dem Fuße des Vogels zusammenzieht, und sie leicht zerrissen wird, wenn am Ende der Operation die Naht gemacht wird; die Milz ist weit nach hinten, fast vor der Wirbelsäule gelegen; anfangs hatte ich sie immer zu hoch gesucht.

Man muß sie zuerst entdecken, und sie dann, ohne Kontrolle des Auges, wie aus einem Loche herausnehmen; nur ein einziges Mal gelang es mir, den Stiel der Milz mit Erfolg festzunähen; besser ist es, sie mit einer danach eingerichteten Zange loszutrennen und sofort einige Kubikzentimeter sterilisierter Gelatinelösung daraufzuschütten; die Blutung sistiert und regelmäßig folgt Heilung. Man kann noch, um jeden Anlaß zu einem Irrtum zu vermeiden, am selben Tage zwei zur Kontrolle dienenden Tauben dieselbe Menge Gelatine injizieren.

Trotz aller Vorsicht geht einige Tage nach der Splenektomie eine gewisse Zahl von operierten Tieren zugrunde; andere sterben erst nach einigen Wochen, ja selbst ein oder zwei Monaten; die Autopsie läßt eine Peritonäleiterung nachweisen; manchmal aber wird auch gar nichts vorgefunden, was den Tod zu erklären vermag. Ich habe hier nur Tiere in Betracht gezogen, die in völlig gesundem Zustand getötet wurden, und deren Autopsie keine heimtückische chronische Infektion nachweisen ließ.

1. Zeitraum, in welchem die Veränderungen beobachtet wurden.

Bei der Vornahme solcher Versuche erzielt man anfänglich mehr negative als positive Resultate.

1. Alle weniger als 3 Wochen nach Splenektomie durchgeföhrten Versuche erweisen gar keine, bestreitbare oder völlig widersprechende Resultate. — Es scheint, als wäre der Organismus nicht plötzlich, sondern allmählich des wohltätigen Einflusses der Milz beraubt. Die charakteristischen Erscheinungen der ausbleibenden Funktion der Milz kommen erst einige Tage nach der Operation zum Vorschein. Die Splenektomie verursacht anfänglich keine sichtbare Störung, dann folgt eine undeutliche, trübe Übergangsperiode, und endlich tritt eine Erkrankung der Gewebe auf. Die Mitteilung der kurz nach Splenektomie erhobenen Befunde scheint mir unnütz und überflüssig, darum werden wir nicht davon sprechen.

2. Einige Monate nach der Operation werden die charakteristischen Zeichen der mangelhaften Tätigkeit der Milz weniger merkbar und endlich schwinden sie auch. In diesem Momenten bietet die Leber und z. B. der Darm dasselbe Aussehen bei splenektomierten wie bei normalen Tieren, deshalb werde ich nicht weiter darauf eingehen.

Es wäre jedoch dies eine interessante beobachtenswerte Periode, da man trachten soll, die Ergänzungs- und Ersatzorgane der Milz zu entdecken.

3. Es ist schwierig, den Moment, in welchem die morphologischen Ver-

änderungen ihren Höhepunkt erreichen, genau festzustellen; er variiert je nach Gattung der Tiere.

Man opfere vorwiegend das Meerschweinchen und die Taube zwischen dem dritten und vierten Monat. Meine Injektionen sind bei den splenektomierten Tieren im allgemeinen seit 3 Wochen bis 2 Monaten vorgenommen, und sind dann noch eine gewisse Zeit fortgesetzt worden.

Resultate der Untersuchungen.

Wir werden hier die Befunde bloß zusammenfassen. Meerschweinchen und Taube sind hierzu die besten Versuchstiere.

1. Injektion von Menschenblutkörperchen bei der Taube.

Auf Rat von Herrn M. J. Jolly habe ich die Taube verwendet, da diese keine Lymphganglien besitzt; das soll aber nicht bedeuten, daß die Taube mit gar keinem Lymphgewebe versehen sei; dieses wird im Gegenteil besonders reichlich im Darm und der Leber aufgefunden.

Die von mir injizierte Flüssigkeit bestand in einer 10 prozentigen verdünnten, isotonischen, chlorurierten und gründlich zentrifugierten Lösung von Menschenblutkörperchen; die Dose war jedesmal sehr bedeutend (4—10 ccm); die Injektion wurde in jene seröfette Kammer gemacht, welche außerhalb der Kloake und auf der Seite des Unterleibes gelegen ist.

Diese Injektionen bewirkten nicht nur Sideroseerscheinungen, sondern auch diskrete oder unbestreitbare parenchymatöse Läsionen, die eine große Ähnlichkeit mit jenen, die durch Blutseruminjektionen hervorgerufen werden, aufweisen.

Die von mir benutzten Tiere wurden 7 oder 8 Wochen nach den Versuchen getötet.

Durch Untersuchung der Organe gelangt man zu den nachstehenden Folgerungen:

1. Injektion von Menschenhämoglobin verursacht bei der Taube in den speziellen eigenartigen Zellen der Milz, im Bindegewebe und ganz besonders in der Leber (lymphoide Anhäufungen und intrakapilläre Siderozyten) eine unbestreitbare Überbürdung von Eisen; außerdem eliminiert sich noch das Eisen durch die Niere und durch einige andere Drüsenzellen.

2. Nach Splenektomie hebt sich bedeutend die Ausscheidung des Eisens in der Leber: die Leberzellen überfüllen sich mit Eisen. Zu gleicher Zeit können sie in einen Erkrankungszustand geraten, und man konstatiert eine pigmentäre Zirrhose.¹⁾

¹⁾ Diese Resultate sind mit denjenigen von Pandolfi übereinstimmend. Dieser Forscher hat mit Pyrodin und anderen Blutgiften splenektomierte Tauben vergiftet, und diese zeigten sich im Vergleiche zu normalen Tauben nicht so widerstandsfähig in bezug auf die Vergiftung wie letztere. Er sah aber, wie wir, daß sich das Knochenmark nicht mit Eisen überfüllt; die Leber ist es, die sehr rasch den größten Teil der Zerstörungsprodukte der Blutkörperchen aufspeichert, dadurch aber auch von einem Erkrankungszustand angegriffen wird.

2. Intraperitonäale Injektionen mit weinsteinsaurem Eisenkalium bei Meerschweinchen.

1. Die Organe, ausgenommen das Netz, sind nach einer großen Zahl Injektionen nicht mit beträchtlich mehr Eisen überfüllt, als z. B. nach vier Einspritzungen; gewisse Organe enthalten manchmal noch weniger dieses Metalls; darunter gehört die Milz.

2. Bei splenektomierten Tieren wird mehr „figuriertes Eisen“ vorgefunden als bei normalen.

3. Bei normalen sind es die Assimilationsorgane, welche am meisten Eisen enthalten (Makrophagen der Milz, v. Kupffersche Zellen, Netz usw.); bei splenektomierten halten die Assimilationsorgane weniger Eisen zurück; dagegen häuft sich das Metall in großer Menge in den Ausscheidungsorganen an (Leberzellen, Darmepithelium).

Bei einem Meerschweinchen, welches 16 Injektionen empfing und 2½ Monate nach der Splenektomie getötet wurde, war die Intestinalausscheidung ungefähr gerade noch so intensiv oder nur ein wenig schwächer geworden, während die Leberausscheidung gänzlich geschwunden war: es hatte sich eben eine Ergänzungs- und Ersatzfunktion eingestellt.

3. Anlegen einer Ligatur an den Ductus choledochus bei einem Meerschweinchen.

In den vorhergehenden Versuchen hatten wir die Endbestimmung des Eisens, welches auf artifiziellem Wege in den Organismus der splenektomierten und normalen Tiere eingeführt wurde, mit einander verglichen. Hiermit ist aber nur eine Seite des Problems in Betracht gezogen worden. Weil ein Gewebe auf eine gewisse Art Eisen exogenen Ursprungs in sich aufspeichert, folgt nicht, daß dasselbe auch unbedingt und in ähnlicher Weise Eisen endogenen Ursprungs in sich anhäufen muß, wie z. B. jenes, das von der Zertrümmerung des Hämoglobins herröhrt.

Der Eintritt der Gallenstoffe ins Blut verursacht eine erhebliche Zerstörung der roten Blutkörperchen. Durch das Anlegen einer Ligatur an den Ductus choledochus kann man Eisen endogenen Ursprungs in Freiheit setzen.

Während die übrigen Folgezustände eingehend studiert worden sind, ist die Bestimmung des Eisens während des Verschlusses (oder artifiziellen Verstopfens) des Ductus choledochus nur wenig studiert worden. Ich werde hier nur die auf die Physiologie der Milz bezüglichen Folgerungen meiner Nachforschungen angeben.

Bei den normalen Meerschweinchen überfüllt sich in den ersten Tagen die Milz mit Eisen; dann variiert der Farbstoffgehalt, während sich ihre Struktur verändert; ungefähr 4 Wochen nach dem Versuche enthält der

Darm eine ziemlich große Menge von Metall; in der Leber kann keines nachgewiesen werden.

Bei den splenektomierten Tieren sind während der ersten 3 Wochen die viszeralen Veränderungen ungefähr dieselben; dann überfüllen sich die Darmzotten mit dem Metall, während Sideroseerscheinungen in der Leber auftreten; diese ist der Sitz einer wirklichen Pigmentzirrhose.

4. Versuche beim Frosch.

Nachdem ich bei 22 normalen sowie auch splenektomierten Fröschen Untersuchungen vorgenommen hatte, ist es mir noch nicht möglich geworden anzugeben, auf welche Art sich das Eisen bei ihnen assimiliert, oder sich von ihnen ausscheidet. Diese Nachforschungen mögen aufs neue wieder sorgfältig verfolgt werden. Momentan werde ich bloß einige Anmerkungen machen, die den Forschern, die dasselbe Studium zu unternehmen versuchen, einen gewissen Dienst leisten können.

1. Der Frosch transformiert und eliminiert nicht genau auf dieselbe Art die Eisenlösungen wie die Säugetiere.

2. Den Eisenfarbstoff kann man in ungefähr derselben Menge und an denselben Stellen bei splenektomierten wie bei normalen Fröschen auffinden. Im allgemeinen, und den bisherigen Resultaten unserer Versuche gemäß, wird nach histologischer Prüfung weniger Eisen bei splenektomierten als bei normalen Fröschen nachgewiesen.

3. Die Weibchen scheinen das Eisen vorteilhafter zu verwenden wie die Männchen.

4. Die Bestimmung des Eisens erscheint sehr verschieden, je nachdem es in der Gestalt eines Salzes oder im Zusatz mit einem organischen Stoffe in den Organismus eingeführt wird. Das salzige Eisen wird von den Umwandlungszellen aufgenommen, während man das Hämoglobineisen in den Ausscheidungszellen nachweisen kann, sowie in der Leber, dem Darm, der Niere (letztere scheint das Hauptausscheidungsorgan der Salamander zu sein).

5. Die Siderozyten bemächtigen sich fast des gesamten salzigen Eisens; diese Zellen findet man äußerst zahlreich in der Leber und andern Organen vor; in der Milz sind sie aber in geringerer Menge als bei Säugetieren nachweisbar.

6. Ein gewisser Teil Eisen endogenen Ursprungs kommt nicht zur Ausscheidung; er wird von einer Art speziell angeordneten Zellen, den sogenannten Melanoblasten, aufgenommen.

Diese histologischen Elemente sind gründlich studiert worden; ihren Ursprung leite ich ganz anders ab, wie die Autoren, die sich mit diesem Thema beschäftigt haben. Hier werde ich die Punkte, durch welche sich meine Auf-

fassung von derjenigen Fr. Asvadomovas¹⁾ unterscheiden, zusammenfassen.

a) Die Chromatoblasten (selbst in ihrer Entwicklungsperiode) sind differenzierte Bindegewebszellen: sie unterscheiden sich insbesondere von den Makrophagen der Milz; wie letztere stammen sie von den mesenchymatösen Zellen (der Milz? oder nicht), entwickeln sich aber in ganz verschiedener Richtung.

b) Bei den erwachsenen und normalen Fröschen gelangen die Prämelanoblasten zur Milz oder im Gegenteil bilden sich in ihr; dort überbürden sie sich mit wenig oder stark umfangreichen Eisenkügelchen; bald kann man dann sehen, wie sich rings um diese Kügelchen kleine schwarze Körnchen ansammeln. Dann gehen diese Melanoblasten in die Leber über; nach und nach werden auch diese Kügelchen ihr Eisen verlieren; endlich verlassen die Melanozyten die Leber. Die Kügelchen verschwinden, und die Zelle erscheint dann strotzend von schwarzen Körnchen; von da aus dringen die Pigmentelemente in gewisse Organe ein, wo sie eine Funktion ausüben.

Ich habe niemals behauptet, daß man bei der Kaulquappe keine Prämelanoblasten im Schwanz vorfinden kann, und daß beim erwachsenen Tiere die Leber oder sonstige Organe gar keine ähnlichen histologischen Elemente nachweisen lassen. Ich bin im Gegenteil der Ansicht, daß der Melanoblast überall da vorhanden ist, wo das Hämoglobin gewöhnlich als Zerstörungsprodukt nachweisbar. Ich bin demnach der Meinung, daß beim erwachsenen und normalen Tiere die Milz die Hauptursprungsstätte der Pigmentzellen bildet.

Meine Begründung beruht auf:

1. Den verschiedenen Farbenerscheinungen der Kügelchen. Man fixiere gleichzeitig die Milz und die Leber desselben Frosches; man mache dann eine gewisse Zahl Querschnitte in diese Organe und klebe die histologischen Präparate auf dieselbe Glasplatte, während man sie gleichzeitig koloriert; unter mikroskopischer Kontrolle sieht man, daß die Melanoblasten der Milz viel weniger schwarze Körnchen enthalten, und daß die Kügelchen unter der Einwirkung des salzsauren Ferrozyanür dunkelblaugrün gefärbt erscheinen; die Melanoblasten der Leber enthalten im Gegenteil alle viel mehr schwarze Körnchen und die Kügelchen sind hellblau gefärbt.

2. Auf den Resultaten des Anlegens einer Ligatur an den Ductus choledochus.

Meistens enthält die Leber der Frösche kurz nach Entfernung der Milz wenig Chromatoblasten; während die Leber der normalen Tiere im Gegenteil eine große Menge derselben nachweisen läßt.

c) Das Eisen des Hämoglobins desselben Tieres oder dasjenige einer verschiedenen Gattung dient zur Bildung des schwarzen Farbstoffes; das salzige Eisen

¹⁾ Nina Asvadomova, Archives d'anatomie microscopique, t. XV, fasc. II, pp. 153—310, fig. et bibliographie.

wird nicht oder wenig dazu gebraucht; wie das Gallen- bildet auch das schwarze Pigment ein vom Blute abgenutztes Zertrümmerungsprodukt.

d) Renaut scheint zu behaupten, daß das schwarze Pigment kein Eisen enthält¹⁾, und daß dieses bloß als ein Oxydierungsfaktor zum Entstehen des Pigmentes diene. Wir wissen aber, je mehr die Anzahl der schwarzen Körnchen sich vergrößert, desto eher schwindet das Eisen aus den Kugelchen; alles geschieht auf die Weise, als würde das schwarze Pigment nicht nur in den anormalen Melanoseerkrankungen des Menschen, sondern auch noch bei den Fröschen Eisen enthalten.

Zusammenfassung.

Siderose bei den entmilzten Tieren.

Abgesehen vom Frosch können die Resultate folgendermaßen lauten:

Drei Wochen nach Splenektomie ist der Unterschied zwischen normalen und splenektomierten Tieren nur gering.

Nach mehr als vier Monaten erweist sich der Unterschied äußerst hervorragend (besonders beim Meerschweinchen).

Der Organismus der splenektomierten Tiere enthält viel mehr figuriertes Eisen, als derjenige der normalen Tiere. Diese abnormale Anhäufung des Metalls ist besonders nachweisbar 1. in den Gebilden, die als Ersatzorgane der Milz funktionieren, 2. in gewissen Parenchymen, die nur dann eine beträchtliche Menge des Eisens ausscheiden, wenn die Tiere splenektomiert werden.

Assimilation des Eisens bei splenektomierten und normalen Tieren.

In dem vorhergehenden Kapitel, in welchem ich meine Resultate anführte, habe ich auch meine histologischen Nachforschungen zusammengefaßt.

Um in meinen mikroskopischen Untersuchungen einen unbestreitbaren Unterschied zwischen den Organen der normalen und splenektomierten Tieren festzustellen, habe ich absichtlich die besonderen Eigentümlichkeiten letzterer hervorgehoben. Die subkutanen und intraperitonealen Injektionen verursachen in gewissen Geweben eine Infiltrierung eisenfarbstoffhaltiger Körnchen. Das Anlegen einer Ligatur an den Ductus choledochus erzeugt ein ähnliches Resultat. Sideroseerkrankung der normalen sieht aber derjenigen der splenektomierten Tiere nicht gleich.

Ich werde jetzt nun die Bedeutung eines solchen Unterschiedes erklären. Meine Beweisführung möge fast gänzlich auf dem mikroskopischen Aussehen der Zellen — dessen Wichtigkeit ersten Ranges ist — beruhen. Ich werde jedoch

¹⁾ Die elementare Zusammensetzung der Melanine ist noch wenig bekannt. Manche der selben scheinen ganz von Eisen entblößt zu sein; andere enthalten im Gegenteil viel des selben (Encyclopédie chimique de Fréency IX, 2^e p. fasc. 2).

oft auf die Resultate der Chemiker hinweisen, da die morphologischen Feststellungen ohne letztere in zwei entgegengesetzten Auffassungen betrachtet werden können.

Zuerst werde ich die Ausscheidung, die Assimilation und die Ursprungsstätte des assimilierten Eisens studieren, dann die besonderen Charaktererscheinungen der Sideroseerkrankung bei splenektomierten Tieren beschreiben und auf ihre Bedeutung hinweisen.

Die Gewebe, welche das Eisen aufnehmen wenn der Organismus davon überlastet ist, können auf zwei verschiedene Kategorien zurückgeführt werden; das sind eben einerseits die Assimilationsgewebe, andererseits die Ausscheidungsgewebe.

1. Ausscheidungsgewebe. Diese werden von den Epithelien gebildet. Die Umkleidungszellen der Darmschleimhaut, die drüsenaartigen Elemente der Leber und in gewissen Fällen die der Niere, können eisenhaltigen Farbstoff ausscheiden. Das Studium der Organe bei Tieren, die der Milz beraubt wurden, gestattete mir, diese Ausscheidung unter ganz günstigen Bedingungen zu beobachten. Andererseits werde ich auf seinen Mechanismus hinweisen; er entspricht einem wirklichen Ausscheidungsvorgang, bei welchem man jeder Phase nachgehen kann. Geht ein solcher Prozeß in der Leber vor, so wird jede Verwechslung bei diesem Erkrankungsbilde ausgeschlossen. Im Gegensatz zu diesem könnte man aber behaupten, daß im Darm das Eisen nicht abgesondert, sondern absorbiert wird. Eine solche Meinung kann man aber wieder aus folgenden drei Gründen nicht gelten lassen. Der erste dieser Gründe beruht darauf, daß die Sideroseerscheinungen der Epithelialzellen besonders deutlich hervortreten bei Tieren, bei denen die Milz entfernt worden ist, und deren Kot eben mehr Eisen enthält, als der der gesunden Tiere. Der zweite geht aus unseren Versuchen über das Anlegen einer Ligatur an den Ductus choledochus hervor. Das Epithelium des Darms kann kein Eisen resorbieren, da die Galle, die dessen viel enthält, nicht mit demselben in Kontakt kommt, und da die Nahrungsstoffe einen zu geringen Eisengehalt aufweisen, um vom Darme unter normalen Bedingungen absorbiert zu werden. Endlich füge ich hinzu, daß die histologischen Präparate eines von einem Meerschweinchen herrührenden Darms, dem Eisen injiziert und die Nahrung entzogen wurde, dieselbe Siderose aufweisen konnten, wie solche nichtbehandelter Meerschweinchen.

Die Überladung an Farbstoff hat also dieselbe ursprüngliche Bedeutung, ob es sich um die Niere, die Leber oder den Darm handelt.

2. Umwandlungsorgane. Ich werde sie etwas ausführlicher beschreiben, und werde meine Gründe angeben, die mich veranlassen, sie als Assimilationsagenten des Eisens zu betrachten; in der Literatur habe ich bis jetzt kein Werk vorgefunden, das diese Frage behandelt.

Das zur Umwandlung bestimmte Eisen wird von speziellen mesenchymatösen Zellen, den sogenannten Makrophagen (Metchnikoff) oder Polyblasten (Maximow) aufgenommen.

In meinem Versuche erscheint der Makrophag speziell der Aufspeicherung des Eisens gewidmet¹⁾.

Ich wende hier den Ausdruck „Siderozyt“ an; das soll aber nicht bedeuten, daß diese Zelle immer Eisen enthält, und nur in Sideroseerkrankungen zum Vorschein kommt. Er bildet eine Abkürzung, um den mit Eisen angefüllten Makrophagen zu bezeichnen.

Ich nenne Siderozyt nicht nur unbestreitbare, freie Zellen; der Siderozyt bildet eine durch seine Morphologie und biologischen Eigenschaften charakteristische Einheit. In der Milz entspricht er den „Splenozyten“ oder großen Zellen der Pulpa; in der Leber korrespondiert er mit den sogenannten Kupffer- und Browicz-Zellen²⁾, im Darm wird er wahrscheinlich von den von dem endothelialen Synzytium der Zotten herstammenden Elementen repräsentiert, in den Bindegeweben bildet er die Interstitialzellen³⁾ (oder Adventitialzellen von Marchand, cellule lecitmica von Ciaccio usw.).

Die mittlere uninukleäre und der größte Teil der großen Uninuklearzellen des Blutes haben im Gegenteil nichts mit den Siderozyten zu tun.

Funktion der Siderozyten. Die Siderozyten nehmen das Eisen auf und wandeln dasselbe um.

1. Aufnahme des Eisens. Wird das Eisen einfach oder in komplexer Verbindung in den Organismus eingeführt⁴⁾, so wird es von den Siderozyten im Blutlauf aufgenommen, und endlich in ihrem Protoplasma, nach Einwirkung von salzaurem Ferrozyanür, unter der Gestalt von feinen Körnchen wahrgenommen, es gestaltet sich als ein selbständiges Gebilde und bildet das sogenannte „figurierte Eisen“ (fer figuré).

¹⁾ Dies will aber nicht bedeuten, daß die andern Zellen kein Eisen aufnehmen, in mehreren Endothelial- und Bindegewebsszellen kann man einige kleine Körnchen des Metalls nachweisen; infolge der Zufuhr einer bedeutenden Menge gewisser salziger Eisenlösungen werden auch die bindegewebsartigen Streifen von dem eisenhaltigen Farbstoff imprägniert. Es ist aber nichtsdestoweniger festgestellt, daß das Eisen von einem histologischen Element, den sogenannten Makrophagen, mit besonderer Vorliebe aufgenommen wird.

²⁾ Die klassische Beschreibung der Kupffer-Zelle muß revidiert werden. In der Leber beobachtet man 1. eine ganz kleine Zahl von intrakapillären Splenozyten, 2. Parahepatozyten; letztere sind von großen Zellen gebildet, die entweder an dem Epithelium festsitzen oder zwischen demselben und den Drüsenzellen eingedrungen sind; meiner Ansicht nach kann man ihnen eine Ernährungsfunktion zuschreiben; 3. synzytiumähnliche Endothelialzellen; unter gewissen Einwirkungen proliferieren sie und können dann freie Zellen bilden; es besteht demnach auf ihrer Oberfläche ein typischer epithelialer Überzug, in welchem man von Platz zu Platz abgeplattete Kerne nachweisen kann.

³⁾ Das interstitiale Drüsengewebe des Eierstocks und der Hoden hat nichts zu tun mit den Interstitialzellen.

⁴⁾ Ich wiederhole, daß ich in dieser Arbeit nicht von intravenösen Injektionen sprechen will.

Der Polyblast nimmt nicht nur das Eisen auf. Er bildet das Ende aller im Körper zirkulierenden fremden Substanzen und Reste.

Diese letzteren Körper können aber in zwei verschiedene Klassen eingeteilt werden.

1. Körper, die beständig im Körper vorhanden sind. Die Makrophagen bemächtigen sich ihrer und wandeln sie um, und die Untersuchung zeigt, daß in dem Organ, welches im normalen Zustand am meisten Makrophagen enthält, d. h. die Milz, das Eisen die bevorzugte Substanz der Makrophagen zu sein scheint.

2. Körper, die ausnahmsweise im Organismus zirkulieren. Ich bin nicht der Ansicht, daß im Organismus vorherbestimmte Organe vorhanden sind, die zur Verteidigung der Ökonomie gegen schädliche Fremdkörper berufen sind. Im Momente des Angriffes bedient sich der Organismus der Faktoren seiner Unterhaltung und Ernährung. Er besitzt Elemente, die schon gewöhnt sind, die Substanzen in sich aufzunehmen. Der Angreifer findet sie vor sich, sie werden von den Makrophagen aufgenommen, deren Anzahl im proportionellen Maße mit der physiologischen Nützlichkeit wächst. Ihre letztere Bestimmung ist verschieden, je nach dem Falle.

1. Fall. Der Fremdkörper wird von dem Makrophagen umgewandelt. Er ist der Bestimmung des Eisens in dem andern normalen Produkte untergeordnet.

2. Fall. Der Makrophag, der die Partikeln einverleibt hat, besitzt in seiner Substanz die nötigen Produkte nicht, um sie umzuwandeln; das Karminrot scheidet sich in zweiter Linie durch die Epithelien aus; das Trypanblau ist überhaupt außerordentlich interessant.

Ich begreife also die „antixenische Rolle“ des Makrophagen als eine zum letzten Ausweg dienende Funktion, die ihren Ursprung aus der Eigentümlichkeit der Zelle, nützliche Teilchen des Körpers aufzunehmen, hennimmt. Im normalen Organismus ist die Siderophagie eine der hervorragendsten Tätigkeiten der Makrophagen, wenn diese in Kontakt mit Lösungen oder eisenhaltigen Körpern stehen.

2. Umwandlung des Eisens. Die Siderophagie ist von vielen Autoren beobachtet worden; sie stellte sich aber für sie bloß als ein Reinigungsvorgang heraus. Meiner Ansicht nach ist Siderophagie im Gegenteil ein normaler Akt, dem als pathologischer Akt die Aufnahme der nicht assimilierten Teile entgegensteht. Siderophagie ist nichts als eine Vorbereitung zur Umwandlung des Eisens. Mit einem reichen und plastischen Protoplasma versehen tritt der Siderozyt als eine voluminöse Zelle unter zwei verschiedenen und wichtigen Gestalten hervor.

Überfüllt („garé“) ist er leicht erkennbar durch die große Menge kleiner scharf abgegrenzter, eisenhaltiger Körnchen metallischen Aussehens und von verschiedener Größe.

Andere Male erscheint er im Gegenteil mager, er ist bleich und mit Vakuolen angefüllt. Die eisenhaltigen Körnchen metallischen Aussehens sind wenig zahlreich oder gar nicht vorhanden. Das schwammartige Protoplasma enthält ungleiche Vakuolen, sein Gewebe ist bläulich gefärbt und von ungewisser Form. Dieselben Präparate enthalten bleiche, von Vakuolen durchzogene, sowie auch mit metallschimmernden Körnchen überbürdete Siderozyten; aber beide Formen werden nicht an denselben Stellen des Organes vorgefunden. Dieses ist von bedeutender Wichtigkeit. In gewissen siderosierten Lebern erscheinen die Leberzellen von überfüllten Siderozyten begleitet. Am Vereinigungs-sinus und den Venae sub-hepaticae erweisen sich fast alle Siderozyten bleich und mit Vakuolen angefüllt. Man könnte annehmen, daß der Siderozyt sein Eisen dem Leberparenchym schon übertragen hat; eine solche Annahme kann man

aber nicht gelten lassen, denn ein ähnlicher Vorgang kann auch in der Milz und den Ganglien beobachtet werden.

Die überlasteten Siderozyten kann man auf den Bändern, die die Vereinigungs-sinus umfassen, vorfinden, während im Innern des Venensinus selbst, in den davon ausgehenden Sinus, auf den Abgangswegen sowie Venen- und Lymphgefäßen, größtenteils bleiche Siderozyten nachgewiesen werden; aber manchmal werden solche allein vorgefunden.

Zwei Hypothesen sind dann möglich: entweder wird das Eisen von den Polyblasten umgearbeitet oder dieses histologische Element hält nur noch Spuren des Metalls zurück, während es die umfangreichen Körnchen dem Blute wieder zurückgegeben hat.

Diese letzte Hypothese scheint auch nicht richtig zu sein. Einerseits hält der Makrophag während eines fast unbestimmten Zeitraumes gewisse Substanzen zurück, wie z. B. das Trypanblau, während im Innern seines Protoplasmas Zellen, Körper und Bakterien sich umwandeln. Wenn andererseits das Eisen als ein selbständiger „figurierter“ Körper abgesondert wäre, so müßte man es irgendwo wiederfinden; wir wissen aber, daß dem nicht so ist. Aber die Tiere, deren Austrittsvenen oder Lymphgefäße am wenigsten bleiche Siderozyten aufweisen können, sind gerade die, bei welchen die epitheliale Ausscheidung am stärksten angegeben ist.

Ich glaube demnach folgern zu können, daß der bleiche Siderozyt das in ihm ursprünglich vorhandene Eisen umgewandelt hat.

Der funktionelle Zyklus des Siderozyten besteht also aus drei Stadien:

I. Stadium: Die Aufnahme; das Element füllt sich mit Eisen. Ist das Metall nur in geringem Grade vorhanden, so enthält jede Zelle nur wenige Körnchen. Ist das Metall im Gegenteil reichlich vorhanden, so überfüllen sich die Siderozyten, während sie sich auch gleichzeitig beträchtlich vermehren, um dadurch ihre beschränkte Größe zu ersetzen.

II. Stadium. Die Überfüllung und Umwandlung. Der an Körnchen überlastete Siderozyt wandelt das Eisen um.

III. Stadium. Die Ausleerung und Erschöpfung. Der Siderozyt hat das Eisen umgewandelt; das Metall erscheint in geringem Maße vorhanden; es ist biologisch lösbar. Der abgenutzte leere Siderozyt verläßt das Organ, wo er funktioniert hat, und wird mit dem Blutlaufe fortgerissen.

3. Die Umwandlung des Eisens macht dieses dem Körper assimilierbar.

Zwei Hypothesen wurden über das von dem Makrophagen aufgenommene Eisen proponiert. In der ersten derselben wird behauptet, daß die Siderozyten das Epithelium durchziehen, und daß auf diese Art das Eisen vom Körper ausgeschieden wird. Andere Forscher behaupten, daß die Siderozyten ihr Eisen den Drüsenzellen und besonders der Leber abgeben.

Die von mir hier berichteten Tatsachen weisen diese Hypothese zurück.

Ich bin der Ansicht, daß der Siderozyt als Beförderungs-, Ausscheidungs- und Vermittlungselement bloß eine nebенsächliche Rolle spielt. Er übt besonders seine Funktion aus, wenn der Organismus mit Metall überbürdet ist.

Das Eisen verschwindet von der Milz in normalem Zustande und verläßt gewisse Organe und Ganglien in abnormaler Weise, weil es umgewandelt wird. Der Farbstoff verliert seine selbständige, figurierte Form, wird flüssig und demnach unentdeckbar.

Hat diese Umwandlung nicht als Zweck, das Metall leichter zur Ausscheidung vorzubereiten?

Ich bin nicht dieser Ansicht aus folgenden Gründen: Es ist nicht unbedingt nötig, daß das Eisen in ein komplexes Molekül einverleibt werden muß, um durch das Epithel zu ziehen, denn der Darm vermag es zu absorbieren und in „figuriertem“ Zustande zu exkretieren. Das Eingreifen der Siderozyten erscheint in dem Ausscheidungsakt ganz unnötig. Die in die Venen geführten salzigen Eisenlösungen scheiden sich in massivem Grade aus, obschon das Eingreifen des Siderozyten nicht frühzeitig genug und im günstigen Augenblick stattfinden konnte. Nach subkutaner und intraperitonealer Injektion wird das Eisen abgesondert, selbst in der Nähe der Siderozyten, und zwar als figuriertes Gebilde (forme figurée). Der Hauptgrund beruht aber auf der Beobachtung der Tiere nach Entfernung der Milz.

Im normalen Zustand befindet sich fast die ganze Menge der zur Eisenumwandlung geeigneten Makrophagen in der Milz. Wir wissen aber, daß die Splenektomie die Ausscheidung des Eisens begünstigt. Wenn die Veränderungen, die im Metall sich gestalten, als Zweck hätten, es leichter zur Ausscheidung vorzubereiten, so würden die Phänomene ganz verschieden verlaufen. Die Tätigkeit der Milz würde die Ausscheidung beträchtlich begünstigen. Die Entfernung der Milz würde dann eine Retention von Eisen im Körper verursachen. Man würde demnach auch wahrscheinlich Sideroseerscheinungen in den Organen konstatieren; aber die Ursache eines solchen Wesens würde auf einem besondern, zur Ausscheidung des Eisens schwer geeigneten Zustande beruhen, und folglich sollte man im Kot des splenektomierten Tieres weniger Eisen nachweisen können, als bei den normalen Tieren. Nun ist dem aber nicht so¹⁾.

Ich bin der Ansicht, daß das verborgene, nicht sichtbare Eisen gerade dasjenige ist, welches der Organismus zurückbehält und verbraucht; es bildet das sogenannte „assimilierte Eisen“. Ich hoffe, daß ganz neue chemische Be-

¹⁾ Ich könnte mich auch noch auf Anthens berühmten Versuch, dessen Wichtigkeit sehr hervorragend ist, stützen: Ein Milzextrakt zerstört das Hämoglobin, aber durch Zusatz einer neuen Menge der Milzpulpa kann das Hämoglobinmolekül wieder hergestellt werden; letzteres ist zwar etwas verschieden von dem ersten, besitzt aber dennoch alle charakteristischen Eigenschaften dieser Substanz. Die von mir über Anthens Versuch eingeleitete Prüfung gab mir keine überzeugenden Resultate. Ich habe allerdings meine Untersuchung im Sommer vorgenommen, was die Operationen bedeutend komplizierte.

stimmungen und insbesondere Bestimmungen des Totalgehaltes des Eisens bei Säugetieren meine morphologischen Nachforschungen ergänzen werden.

Lokalisierung der Siderozyten und die Organe der Assimilation des Eisens.

Es ist also jetzt bewiesen, daß das vom Organismus aufgenommene Eisen nicht in seinem primitiven ungebildeten Zustande von ihm benutzt, sondern daß es in demselben umgewandelt und assimiliert wird. Die Assimilation geht in speziellen Zellen vor sich, die für diese Funktion durch eine gewisse Eigenschaft ihres Protoplasmas und ihrer Lage im Körper geeignet sind.

Im normalen Zustande werden Siderozyten in der Milz aufgefunden (die sogenannten Splenozyten), sie nehmen ihren Ursprung in den Lymphozyten — den einzigen vorhandenen Entstehungselementen —, die bewegliche Bindegewebzellen bilden und in intimer Verwandtschaft mit den Zellen des Netzgewebes¹⁾ stehen. Gewöhnlich sind die Siderozyten nur wenig sichtbar. Wird aber der Gehalt des Eisens im Blute erhöht, so füllt sich ihr Protoplasma mit eisenhaltigen Teilchen an, während sich ihre Zahl erheblich vermehrt. Die überfüllten Siderozyten sind an Billroths Bändern gelegen.

Ist nur mäßige Siderose vorhanden, so umgibt sie den Venensinus; ist sie im Gegenteil intensiv entwickelt, so dringt sie auch in starker Menge in das Band selbst ein; es ist demnach immer möglich, dazwischen Bindegewebzellen und Lymphozyten wahrzunehmen. Im Innern derselben wird das Eisen umgewandelt. Bald wird das bleiche, mit Vakuolen gefüllte Element das Band verlassen, den Venensinus durchziehen und endlich sich von der Milz trennen.

Auf experimentellem Wege oder in gewissen Krankheiten vermehrt sich die Zahl der Siderozyten, und sie erscheinen in den anderen Organen.

Die Lymphdrüsen enthalten Siderozyten, die an denselben Stellen und in gleicher Entwicklung wie die der Milz auftreten, d. h. man findet sie überfüllt in den Bändern der Pulpa, und mager in den Austrittssinus.

Damit eine Lymphdrüse Eisen in sich aufzunehmen vermag, muß sich das Organ unbedingt auf dem Wege eines eisenhaltigen Herdes befinden. Wird das Metall durch den Darm in den Organismus geführt, so läßt sich das Eisen in den Mesenterial- und Juxta-aortikaldrüsen nachweisen, während man es nicht in den peripherischen Lymphdrüsen aufzufinden vermag.

Ein Teil des Eisens wird ganz zweifellos von den in die Drüse emigrierten Siderozyten herbeigeführt, und die respektive Lage der mageren und überfüllten Siderozyten gestattet uns festzustellen, daß die Lymphdrüsen gerade so wie die Milz das Eisen umwandelt.

¹⁾ Die meisten Autoren behaupten, daß die Endothelialzellen der Sinus schwollen und sich mit Eisen oder noch anderen Produkten füllen. Das Protoplasma der Stäbchenzellen der Sinus kann, obzw. selten, Eisen enthalten, tritt aber nie als Makrophagen auf. Das Endothelium des Sinus und der Siderozyt bilden aber zwei ganz verschiedene Gebilde.

Deponiert man das Eisen in das Bauchfell, so füllt sich das Netz mit Siderozyten an.

Im Knochenmark werden nur wenig Siderozyten nachgewiesen, während die Leber, der Darm (und gewisse Arten Nieren) davon „überbürdet“ vorgefunden werden. Durch Vermittlung gewisser ihrer Kapillaren gestalten sich die Leber, der Darm und die Niere als Ersatzorgane der Milz; in der Leber sind es die Kapillaren der Pfortader, insbesondere im Gebiete der Vena subhepatica; im Darm die an der Spitze der Zotte vorhandenen, und in der Niere des Frosches die Glomerularkapillaren, die diese Funktion ausüben.

Nun haben aber diese Kapillaren eine ganz spezielle Struktur. Es sind „Embryonärgefäße“; Ranvier hat gezeigt, daß das Argent. nitr. nicht auf die Konturen ihrer Zellen einwirkt, das bedeutet, daß sie nicht mit endothelialen Platten versehen sind. Ihr Protoplasma steht in unmittelbarem Kontakt mit dem Blute und ist demnach geeignet, mit demselben verschiedene Substanzen umzutauschen. Die endothelialen Zellen, die den jungen, unbegrenzten mesenchymatösen Elementen entsprechen, sind mehr wie jede andere Zelle imstande, sich zu vermehren, und man begreift daher auch, daß aus dieser Proliferation „freie Zellen“ ihren Ursprung nehmen können.

Es ist wahrscheinlich, daß die intrahepatischen, intestinalen und glomerulären Siderozytenzellen von dem Epithelium herstammen; und daß ihre morphologische Bedeutung dieselbe ist, wie die der Endothelialzellen des Bauchfelles, Welch letztere bei Entzündung „mitosieren“ (sich vermehren), sich verästigen, sich verknospen und eine doppelt stark hervorragende, zur Sekretion und Phagozytose wirksame Tätigkeit anregen (Renaut et Dubreuil).

Wir haben bis jetzt beschrieben, auf welche Weise das Eisen exkretiert und assimiliert wird. Wenn das Metall im Überschuß in den Körper gebracht wird, so überbürden sich die verschiedenen Gewebe mit demselben — es entsteht die Siderosis.

In der Tat gibt es zwei verschiedene Siderosen, die die chemische Analyse miteinander verwechselt, die aber sofort vom Histologen genau unterschieden werden; die eine bildet die Assimilationssiderosis, die andere die Exkretionssiderosis; erstere betrifft das verbrauchbare, die zweite das zur Ausscheidung bestimmte Eisen.

Die Assimilationssiderosis charakterisiert sich durch die Vermehrung der Siderozytenanzahl.

Die Exkretionssiderosis unterscheidet sich von der ersten durch die Überbürdung an Eisen der sekretorischen Epithelien.

Diese Unterscheidung ist eine unbedingt hauptsächliche; denn in gewissen Organen, wie z. B. in der Leber, ist die Bezeichnung Siderosis allein nicht kundgebend genug; es ist nötig, genau festzustellen, ob das Eisen in den Polyblasten, in den Epithelialzellen oder in allen beiden Elementen vorhanden ist.

Natur des assimilierten Eisens.

Das von der Zerstörung des Hämoglobins herrührende Eisen ist assimilierbar; man kann sehen, auf welche Weise es von den Polyblasten in ein lösbares komplexes Gewebe umgewandelt wird.

Die klassischen Autoren behaupten, daß das Eisen dem Organismus ununterbrochen diene; das in Freiheit gebrachte Hämoglobin würde (ihrer Ansicht nach) teilweise zerstört, seine dabei entstehenden Trümmer seien dann wieder von den Blutkörperchen in ein neues Molekül von Hämoglobin aufgenommen und in dasselbe einverleibt. Das von außen stammende Eisen spiele fast gar keine bemerkenswerte Rolle und hätte nur als Funktion die Ausscheidung des Eisens endogenen Ursprungs zu verhindern.

Ich bin auch dieser Ansicht, und zwar aus folgenden Gründen:

a) Die Siderozyten assimilieren ganz zweifellos das in den Körper gebrachte Eisen;
 b) es scheint sogar, als wäre das Eisen exogenen Ursprungs besser assimiliert, als das andere; von zwei gleichmäßigen Eisenmilzen, schien die von mineralischem Eisen überfüllte das Metall rascher ausgeschieden zu haben als die andere, die mit hämoglobinischem Eisen überlastet war. Letzteres aber nun durchzieht das Ausscheidungsepithelium vorwiegender und eher, als es das salzige Eisen zu tun vermag. Eine Injektion¹⁾ mit einer salzigen Eisenlösung verursacht vor allem eine polyblastische Siderosis; nach einer Injektion von Hämoglobin kann neben einer viel weniger ausgebreiteten polyblastischen Siderosis eine parenchymatöse Siderosis einhergehen.

c) Das lebende Wesen sondert jeden Tag eine ungefähr konstante Menge Eisen ab; die Ausscheidung vermehrt sich bei den Tieren, welchen die Nahrungsmittel entzogen wurden; der Gesamtgehalt des Eisens verringert sich also, wenn keine neue Ration von Eisen zugeführt wird; und obschon der Organismus Eisen begehrte, so ist er nicht imstande, alle hämoglobinischen Reste (Zerstörungselemente) wieder zu erlangen.

d) Im Laufe gewisser chronischer hämolytischer Prozesse wird in den Organen, wie in der Milz, der Leber, viel Eisen vorgefunden. Wir wissen aber, daß das medikamentöse Eisen Besserung bei den Kranken bewirkt, und daß die Anämie nachläßt, ja sogar schwindet. Man kann daher folgern, daß der nach Eisen gierige Organismus das von dem Hämoglobin herstammende Metall nicht benutzt (Roque, Chalier u. Nove-Josseraud).

Aus diesen verschiedenen Gründen, und ohne zu behaupten, daß das endogene Eisen gar nicht brauchbar sei, scheint es vor allem ein Zerstörungsprodukt zu bilden. Ein Teil von diesem letzteren wird zweifellos vom Organismus wieder aufgenommen, aber der größte Teil desselben bildet das abgenutzte Eisen, welches vom Körper ausgeschieden wird. Die Rolle des von außen herstammenden Eisens, des exogenen Eisens, besteht darin, den so schädigenden Verlust zu beheben.

Bedeutung der Siderosis bei den splenektomierten Tieren.

In was unterscheiden sich zwei an Siderose leidende Tiere, welche letztere Erkrankung auf experimentellem Wege hervorgerufen wurde, und von denen das eine normal war, während beim anderen die Milz abgenommen wurde?

¹⁾ Es handelt sich hier nicht um intravenöse Injektionen.

Beim splenektomierten Tiere hatte die Exkretionssiderosis den Vorrang vor der Assimilationssiderosis.

Beim normalen Tiere war nur Assimilationssiderosis vorhanden, oder wenigstens war die Exkretionssiderosis nicht vorwiegend.

Selbst wenn letztere in einem gewissen erhöhten Grade angegeben erscheint, selbst wenn die eisenhaltige Substanz sich als schädlich erweist (Injektion von Hämoglobin), so ist der Unterschied zwischen dem normalen und dem splenektomierten Tiere merklich nachweisbar.

In den Organen des intakten Tieres weist das Parenchym des Darmes und der Leber kein Eisen auf, oder wenigstens findet sich nur eine ganz geringe Menge desselben. Das Metall häuft sich in großer Menge in der Milz auf, und nebenbei wird es noch in den Endothelialzellen der Leberkapillaren sowie in den Darmzotten, dem Netzgewebe und den Lymphdrüsen vorgefunden.

Ist die Milz entfernt worden, so überfüllen sich die Kapillaren der Leber, die Netzhaut, die Lymphdrüsen und die Darmzotten mit Siderozyten.

Was aber die nicht hinreichende Vermehrung der Siderozyten noch hervorhebt, ist die Ausscheidung des Eisens von seiten der Sekretionszellen, und oft ist diese Ausscheidung eine sehr bedeutende.

Ersatzfunktion für die Milz.

Die nach Splenektomie auftretende Ersatzfunktion scheint zweifellos. Diese Kompensation tritt bloß langsam auf, viel langsamer als es der augenblickliche Gesundheitszustand der splenektomierten Tiere vermuten lässt. Es müssen noch neue Nachforschungen unternommen werden, um festzustellen, ob sich der Organismus bis zu einem gewissen Punkte mit einer geringeren Menge Eisens begnügen kann. Eine gewisse Anzahl von Forschern haben keine Ersatzorgane nachgewiesen. Andere haben im Gegenteil nach Splenektomie oder gleich am Beginn des Ausbleibens der Tätigkeit der Milz manchmal sehr zahlreiche, akzessorische Milzen auftreten sehen. Eine große Zahl Beobachtungen berichtet bei einer Milzgeschwulst über die Koexistenz von akzessorischen Milzen.

Im Laufe der auf experimentellem Wege hervorgebrachten Sideroseerscheinungen bei normalen und splenektomierten Tieren konnten wir folgende Tatsachen feststellen:

a) Was hauptsächlich das Ersatzorgan der Milz charakterisiert, ist sein Gehalt an Makrophagen, die die Fähigkeit erwerben, das Eisen aufzunehmen und dasselbe zu assimilieren.

b) Die Milz ist teilweise ersetzbar, selbst wenn auch noch keine neuen Lymphdrüsen auftreten.

c) Als Ersatzorgane erweisen sich die Darmzotten, das Netz, die Glandulae mesentericae und juxta-aorticae und ein Teil der Leber geeignet.

d) Die Intensität der Ersatzfähigkeit variiert in den verschiedenen Organen je nach der Zufuhrstelle des Eisens; eine peripherische Lymphdrüse kann die

Assimilationsfähigkeit dem Eisen gegenüber erwerben, wenn dieses letztere im Wurzelgebiete der zuführenden Lymphgefäße injiziert wird.

Symptomatologie und Evolution der ungenügenden Tätigkeit der Milz nach den experimentellen Nachforschungen.

Die Störungen der Eisenassimilation gestatten uns, die Evolution der mangelhaften Wirksamkeit der Milz in drei Perioden einzuteilen.

Erste Periode. Das ist diese unbestimmte und unsichere Periode, die der Splenektomie unmittelbar folgt. Der Organismus funktioniert ungefähr wie vorher; die Folgeerscheinungen des chirurgischen Eingriffes überwiegen die der Splenektomie folgenden. Die Ausscheidung des Eisens ist noch nicht studiert worden. Die Leber enthält eine normale Menge Eisen. Die histologischen Sideroseerscheinungen stellen sich ungefähr normal heraus.

Zweite Periode. Es liegt hier zweifellos auf der Hand, daß der Stoffwechsel durch die Splenektomie aufs äußerste gestört wird. Die Ausscheidung des Eisens wird bedeutend gehoben. Die Leber enthält mehr Eisen als im normalen Zustande.

Die histologische Siderosis erweist sich als Ersatz- und hauptsächlich als Exkretionsphänomen. Der Organismus verliert Eisen; dieses wird von seiner primitiven Ursprungsstätte entfernt, verläßt die Gewebe, die seine gewöhnliche und normale Aufenthaltsstelle bilden, und speichert sich im Darm und der Leber auf, woraus es größtenteils exkretiert wird.

Dritte Periode. Diese tritt mehr oder weniger spät auf, je nach dem Falle und den Versuchsindividuen. Die Ausscheidung ist der normalen ähnlich. In der Leber verringert sich der Eisengehalt. Die Siderosephänomene erscheinen ungefähr normal.

Wird die Funktion der Milz kompensiert oder hat sich der Organismus in seinen neuen Zustand eingewöhnt? Ist der in ihm vorhandene Überschuß an Eisen ausgeschieden, da er der Milz beraubt worden ist, und hat er sich schließlich gewöhnt, mit einer geringeren Menge Eisens dennoch zu leben?

Neue Nachforschungen sind demnach noch erforderlich, um diese Punkte besser zu beleuchten; es wäre sehr interessant, darüber neue Kenntnisse zu gewinnen, insbesondere um festzustellen, ob (bei Säugetieren) der Organismus arm an Eisen bleiben wird. Meiner Ansicht nach wäre ich geneigt vorauszusetzen, daß die mangelhafte Tätigkeit der Milz nach und nach behoben wird.

Diese drei Stadien, d. h. die Unbestimmtheit, die unbestreitbare Störung und die Wiederherstellung kann man abermals nachweisen, wenn man die andern Folgeerscheinungen der auf experimentellem Wege bewirkten, mangelhaften Tätigkeit der Milz studiert.

Die Beschränkung des Hämoglobins schließt sich zweifellos an den

herabgesetzten Eisengehalt des Körpers¹⁾, die anderen Abnormitäten stehen vielleicht größtenteils mit den Störungen der Eisenassimilation in Zusammenhang; dies ist gegenwärtig bloß eine Hypothese. Während der ersten Periode ist das Hämoglobin in ungefähr normaler Menge vorhanden. Im Laufe der zweiten Periode — Verringerungsstadium des Eisens — vermindert sich der Hämoglobingehalt. Schließlich erreicht das Hämoglobin sein ursprüngliches Maß und gelangt wieder zu seinem normalen Eisengehalt. Es scheint, daß diese Rückkehr von seiten des Hämoglobins im normalen Zustand ja sogar eher und besser stattfindet, wenn der Eisengehalt im Körper in schwächerem Maße als bei normalen Tieren vorhanden ist. Das assimilierte Eisen macht das dringendste zuerst ab, es bewirkt die Wiederherstellung des Hämoglobins.

Ich werde schnell die anderen Phänomene, die die Splenektomie begleiten, hier angeben.

Erste Periode: Die Anzahl der Blutkörperchen erleidet verschiedene Veränderungen.

Die Widerstandsfähigkeit den Mikroben gegenüber erweist sich im allgemeinen normal.

Die Zerstörungsfähigkeit des Serums den Bakterien gegenüber variiert, je nach den angewendeten Serumarten.

Zweite Periode: Die Menge der Blutkörperchen hat sich verringert, kommt aber verhältnismäßig rasch wieder auf ihre ursprüngliche Zahl.

Von diesem Momente jedoch erweist sich die Wiederherstellung des Blutes nach Aderlaß als abnormal (Laudenbach, Vogel). Die Widerstandsfähigkeit der Salzlösungen des Eisens zeigt sich normal (oder bloß wenig erhöht).

Die Menge der Gallenfarbstoffe ist verringert.

Die Widerstandsfähigkeit den Mikroben gegenüber ist verstärkt oder vermindert²⁾.

Die Widerstandsfähigkeit den Giften gegenüber scheint nur wenig verändert; manchmal tritt sie erhöht hervor.

Die Vernichtungseigenschaften des Serums den Bakterien gegenüber werden unterdrückt.

Dritte Periode: Die Zahl der Blutkörperchen ist normal, und die Zer-

¹⁾ Ich kann hier nicht auf die zahlreichen Arbeiten, die die Variationen des Hämoglobins nach Splenektomie behandeln, eingehen. Der letzte mir bekannte Beitrag zu dieser Frage ist derjenige von Hans Vogel, Fortgesetzte Beiträge zur Funktion der Milz als Organ des Eisenstoffwechsels. Bioch. Ztschr. Bd. XL, H. 4, S. 386—409, 31. August 1912.

²⁾ Nach Prüfung der Resultate der Autoren glaube ich berechtigt zu sein, folgende Regeln anzugeben: Hat ein Mikrob eine besondere Beziehung zur Milz, so wird die Widerstandsfähigkeit der Infektion gegenüber durch Splenektomie herabgesetzt; zeigt der Mikrob nur wenig Neigung zur Lokalisierung in der Milz, so verstärkt sich' nach Splenektomie im Gegenteil die Widerstandsfähigkeit der Infektion gegenüber.

störungseigenschaften des Serums den Bakterien gegenüber haben wieder ihren normalen Grad erreicht.

Es erübrigt uns jetzt noch, von den hämolysierenden und antihämolysierenden Eigenschaften der Milz zu sprechen.

Seit den denkwürdigen Arbeiten von Rist und Ribadeau-Dumas ist jetzt bekannt, daß die Milz die Eigenschaft besitzt, den Organismus gegen die Folgen der chronischen hämolysierenden Intoxikationen zu schützen. Andererseits ist das Maß der hämolysierenden Fähigkeit der Milz in den letzten Jahren sorgfältig und gründlich studiert worden.

Ich werde auf dieses Thema nicht eingehen, da es einer sehr umfangreichen Diskussion würdig ist. Ich füge dennoch hinzu, daß es nicht festgestellt ist, daß das Hyperfunktionieren der Milz ein Anlaß zu gewissen hämolytischen Prozessen sei. Die Kenntnisse der von mir vorgebrachten Tatsachen haben gegenwärtig auf dem Gebiete der menschlichen Pathologie einen ersten Rang erworben, da sie uns gestatten, das Symptomenbild des Hyper-, Hypo- und Dysfunktionierens der Milz zu skizzieren. Weiter ist es uns infolgedessen noch ermöglicht, die verschiedenen Krankheitsscheinungen der Milz auf ihre wirkliche Bedeutung zurückzuführen, welche Erscheinungen bisher ziemlich gut studiert, aber noch nicht in Ordnung gebracht worden sind. Einer der interessantesten Punkte für die Ärzte beruht auf der Kenntnis, die uns belehrt, auf welche Art und Weise eine mangelhafte Tätigkeit in der Milz im Laufe der akuten und chronischen hämolytischen Krankheitsprozesse auftritt. Wenn ich aber weiter auf dieses Thema eingehen würde, so würde ich die Schranken meiner mir auferlegten Abhandlung überschreiten. Deshalb enden wir damit¹⁾.

Zusammenfassung und Schlußfolgerungen.

Unter den zahlreichen Physiologen, die den Zyklus des Eisens im Körper studierten, gibt es nur wenige, welche annehmen, daß durch Entfernung der Milz derselbe gestört wird. Tedeschi faßte den Gedanken, die Menge des Eisen der Organe bei splenektomierten Tieren zu bestimmen; dagegen war aber Asher der erste Forscher, der die Wichtigkeit der Umwandlungsfunktion der Milz dem Eisen gegenüber an den Tag brachte. Er hatte festgestellt, daß sich die Eisenexkretion bei splenektomierten Hunden in erhöhtem Maße vollzieht; erfolgte daher, daß das Parenchym der Milz im Stoffwechsel des Eisens eine bedeutend hervorragende Rolle spielt. Dennoch konnte er sich gewisser Reserven nicht entziehen. Die Milz hätte nämlich auf das von exogenem Ursprung und auf das vom Hämoglobin herrührende Eisen nur eine geringe Wirkung, während sie dagegen zur Aufbewahrung des an den Molekülen der indifferenten Gewebe teilnehmenden konstruierenden Eisens beiträgt.

Die von mir unternommenen Nachforschungen gestatten mir, der Milz eine

¹⁾ Vgl. Paul Chevallier, *La rate organe de l'assimilation de fer.* Paris 1913.

viel wichtigere Funktion zuzuschreiben. Dieses Organ bewahrt das von außen kommende Eisen in sich auf, sowie auch noch das von der Zersetzung des Hämoglobins und der anderen Substanzen des Körpers. Ich wäre fast der Ansicht, daß das Eisen endogenen Ursprungs nicht so leicht zurückbehalten wird wie das von exogenem Ursprunge.

Ich habe das Metall in histologischen Präparaten nachgewiesen. Um nach Splenektomie die Unterschiede deutlich mit dieser histologischen Methode wahrzunehmen, muß man den Tieren Eisenlösungen einspritzen. Auf diese Weise bewirkt man bei den splenektomierten Tieren Sideroseerscheinungen, die sich von denjenigen der gesunden Tiere durch zwei Charaktere unterscheiden: Erstere ist bedeutend hervorragender und tritt nicht an derselben topographischen Stelle auf wie die zweite.

Die am besten zu diesen Versuchen geeigneten Tiere sind die Taube und das Meerschweinchen.

Ich habe den Tauben Menschenhämoglobin injiziert. Die Injektionen verursachen beim gesunden Vogel in den Makrophagen der Pulpa der Milz und deren Interstitialräume eine Überbürdung an Eisen, ebenso ganz besonders in den lymphoiden Anhäufungen, sowie in den Endothelialzellen der Leberkapillaren; die Elimination des Eisens durch die Drüsenzellen ist aber wenig hervorragend angegeben. Wird aber der Vogel seiner Milz beraubt, so verstärkt sich die Exkretion in der Leber bedeutend; die edlen wirksamen Zellen überfüllen sich mit Eisen; gleichzeitig geraten sie in einen Krankheitszustand, so daß eine wirkliche Pigmenthepatitis zustande kommt.

In meiner ersten Reihe von Versuchen habe ich den Meerschweinchen weinstein-saures Eisenkalium injiziert. Bei normalen Tieren ist das selbständige figurierte Eisen nicht in einem so starken Maße vorhanden wie bei splenektomierten. Die Makrophagen des Darms und seiner Lymphdrüsen enthalten eine große Menge Eisen; was aber bei den splenektomierten Tieren am beträchtlichsten und hervorragendsten erscheint, das ist die erhebliche Menge Eisen im Innern der parenchymatösen Zellen, von denen es dann wieder ausgeschieden wird.

Bei anderen Meerschweinchen habe ich an den Ductus choledochus eine Ligatur angelegt; auf diese Weise habe ich Krankheitszustände in der Leber hervorgerufen, wie auch eine Erythrolyseerscheinung, aus der selbst eine Siderosis entsprungen ist. Wird die Milz nicht herausgenommen, so erscheint die parenchymatöse, intestinale und hepatische Siderosis bloß in einem geringen Maße ausgebildet; nach Splenektomie verstärkt sie sich im Gegenteil bedeutend.

Beim Frosch habe ich ebenfalls Versuche vorgenommen. Bisher habe ich bei demselben die Wirkung der Splenektomie noch nicht feststellen können, da dessen Milz, deren Struktur viel einfacher als diejenige der Säugetiere erscheint, nach Operation keine Sideroseerkrankungen auszulösen vermag. Der von dem Eisen durchlaufene Zyklus erscheint infolge der Intensität der Melanogenese sehr kompliziert.

Ich wage zu behaupten, daß ich der erste war, der die Rolle der Milz als Bildungsorgan der Pigmentzellen beim erwachsenen Tiere festgestellt hat. Tatsächlich beginnt die Evolution der Melanoblasten größtenteils in der Milz, läßt sich in der Leber verfolgen und endet schließlich in den Geweben. Die Schlußfolgerungen meiner Arbeit betreffen bloß die Säugetiere und Vögel.

Die durch Splenektomie in den Geweben hervorgerufenen Veränderungen treten nicht unmittelbar nach Entfernung der Milz an den Tag. Wenn sie aber schon einmal eingetreten sind, so bestehen sie während mehrerer Monate fort, um erst dann abzunehmen. Nach der anormalen Entwicklungs- und Umwandlungsperiode des Eisens entstehen auch die der Splenektomie folgenden und schon berichteten verschiedenen Störungen der physiologischen Säfte.

Die Eiseninjektionen rufen Siderosis hervor; man muß aber zwei Arten derselben unterscheiden: die parenchymatöse und die makrophagische Siderosis.

Man beobachtet die erste fast ausschließlich bei splenektomierten Tieren. Es war mir trotzdem leicht ermöglicht, dieselbe durch Hämoglobininjektionen bei normalen Meerschweinchen zu bewirken; in diesem Falle bildete sie aber eine Folgeerscheinung der Überlastung der Milz mit schwer assimilierbarem Eisen.

Bei den Versuchen, in welchen ich eisenhaltige Salze oder Lösungen von Menschenblutkörperchen in die Tiere eingeführt hatte, konnte man die parenchymatöse Siderosis nur nach Entfernung der Milz deutlich beobachten, und zwar war sie oft sehr intensiv ausgesprochen. Sie erwies sich als eine Ausscheidungssiderosis: das in den Epithelzellen beobachtete selbständig „figurierte“ Eisen durchzieht nur dieselben, um von ihnen ausgeschieden zu werden. Diese Siderosis lokalisiert sich fast ausschließlich auf den Dünndarm und auf die Leber. In diesem letzteren Organe kann die parenchymatöse Siderosis, wenn sie neben noch einhergehenden Läsionen vorhanden sind, eine Leberentzündung oder Pigmentzirrhose hervorrufen.

Die Siderosis der Makrophagen bildet einen Assimilationsprozeß.

Im normalen Zustand lokalisiert sich dieser pathologische Vorgang auf die Milz.

Welches auch die Art sein möchte, wie ich das Eisen dem Organismus beigebracht hatte, Salzlösung oder Hämoglobin, so wurden in den Makrophagen der Milz kleine farbstoffhaltige Körnchen vorgefunden, die unter Wirkung des salzsauren Ferrozyanür bläulich gefärbt erschienen. Die mit diesen Körnchen überlasteten Makrophagen, die sogenannten „überfüllten („garé“) Siderozyten“, befinden sich in den v. Billrothschen Bändern. Nach einer gewissen Zeit werden diese Siderozyten mager, d. h. die kleinen Körnchen schwinden, das Protoplasma füllt sich mit Vakuolen an und erscheint bläulich gefärbt; diese Siderozyten kann man in den Venen und besonders in den Austrittsvenen nachweisen.

Ich bin der Ansicht, daß man diese Verwandlung eines überlasteten Siderozyten in einen mageren Siderozyten auf folgenden Vorgang zurückführen kann, nämlich das histologische Element verwandelt das Eisen in ein lösbares, komplexes und unentdeckbares Produkt, welches dann der Organismus imstande ist zu assimilieren; denn nähme man im Gegenteil einen entgegengesetzten Vorgang an, so würde sich die Ausscheidung des Eisens bei normalen, noch mit Milz versehenen Tieren in hervorragender Weise ausgesprochen zeigen; wir wissen aber, daß dem nicht so ist.

Man kann diese Siderozyten in einer gewissen Zahl anderer Organe beobachten, z. B. in den Darmzotten, dem Netz, den mesenterialen Lymphdrüsen, Kapillaren der Leber; alle diese Organe erweisen sich als Ersatzorgane der Milz.

Nach Splenektomie tritt ihre Wichtigkeit immer mehr in die Erscheinung. Sie sind es, und nicht das Knochenmark, die nach Splenektomie die Milz ersetzen, und wenn diese Ersatzfunktion herabgesetzt wird und sich ungenügend erweist, so verringert sich auch die Ausscheidung des Eisens. Neue Nachforschungen sind noch erforderlich, um festzustellen, ob sie vollständig hinreichend sind.

Welches auch die Art sein mag, wie das Eisen in den Körper gebracht wird, dasselbe kann assimiliert werden; dennoch bin ich der Ansicht, gewissen Einzelheiten gemäß, daß das Eisen exogenen Ursprungs besser wie dasjenige endogenen Ursprungs assimiliert wird.

Die physiologische Funktion der Milz erscheint also als eine sehr wichtige.

Die Milz nimmt das Eisen auf, wandelt es um, und assimiliert es endlich. Sie bemächtigt sich des von der Zerstörung der Gewebe herrührenden befreiten, und besonders des von den Nahrungsmitteln herstammenden Eisens; sie bildet eine Verwahrungsstätte desselben, hindert den Körper, es gleich abzusondern, und übergibt es wieder dem Körper in einer assimilierten Form.

Das assimilierbare Eisen tritt in die Zusammensetzung der verschiedenen eisenhaltigen Moleküle, insbesondere des Hämoglobins ein. Hinfort wird es die Rolle eines Gährungsstoffes spielen, und scheint der Hauptfaktor der Oxydationsvorgänge zu sein¹⁾.

¹⁾ Ist das Eisen das einzige der von der Milz assimilierten Metalle oder Metalloide? Mehrere Beobachtungen veranlassen zur Behauptung, daß Arsenalze vom Organismus durch denselben Mechanismus einverleibt werden wie Eisensalze. Zur Rechtfertigung einer solchen Auffassung sind aber noch ganz eingehende Untersuchungen erforderlich. Die Milz bildet vielleicht das hauptsächliche Assimilationsorgan der einfachen und zur Diastasentätigkeit geeigneten Körper, welch letztere in der Ernährung und dem Stoffwechsel eine bedeutende Rolle spielen.

Literatur.

1899. Tedeschi, Les variations du fer dans les organes des animaux dératés. *J. de Phys. et de path. générales* 1899, pp. 23—37. — 1901. M. Piana, Le variazione della quantità del ferro nel fegato della carie operate di splenectomia. *Società med. chir. di Bologna*, 18 gennaio 1901, Boll. serie 8, t. I, pp. 149—152. — 1902. V. Gambarati, Il ferro nella rane smilzata. *Arch. di Farmac. speriment. e scienze affini*. Anno I, vol. I, 1902, pp. 186—192. — 1909. Asher u. H. Großenbacher, Untersuchungen über die Funktion der Milz. *Bioch. Ztschr. Bd. XVII*, S. 78 bis 119. — 1909. Asher u. R. Zimmermann, Fortgesetzte Beiträge zur Funktion der Milz als Organ des Eisenstoffwechsels. *Bioch. Ztschr. Bd. XVII*, S. 297—335. — 1910. R. Bayer, Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel nach der Splenektomie. *Mitteil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 21, H. 2*, S. 334—392. — 1911. Derselbe, Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel im Falle von myeloischer Leukämie und Splenektomie. Seine Beeinflussung durch Röntgenstrahlen. *Mitteil. Bd. 22*, S. 111. — 1911. Derselbe, Ergänzendes über den Eisenstoffwechsel bei der myeloischen Leukämie vor und nach Röntgenbestrahlung. *Mitteil. Bd. 22*, S. 532 bis 541. — 1911. Asher, Die Funktion der Milz. *Deutsche med. Wschr. Nr. 27*, S. 1252—1253. — 1912. Pugliese, Note critique sur: La rate comme organe de l'échange du fer. *Arch. ital. de Biol. t. LVII*, S. 86—91. — 1913. Paul Chevallier, La rate organe de l'assimilation du fer. *Th. Paris* 1913, Collier-Henze. — 1914. Derselbe, L'influence de la rate sur la localisation du fer dans les organes du pigeon, et en particulier dans le foie. *J. de phys. et de path. experimentales*.

(Eingegangen am 23. Februar 1914).

XXI.

Zur Kenntnis der Osteohämochromatose („Tierochronose“).

(Aus dem Institut für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, Düsseldorf. Leiter: Geh. Rat Prof. Dr. O. Lubarsch.)

Von

Dr. O. R. Teutschlaender, gewesener 1. Assistent des Düsseldorfer Instituts, jetzt am Institut für Krebsforschung in Heidelberg (Exzellenz Czerny).

(Hierzu Taf. VII und VIII Fig. 2.)

Seit die als „Ochronose“ der Tiere bezeichnete rot- bis schwarzbraune Verfärbung des Skelettes durch Schmey mit der bei Haemato porphyria congenita vorkommenden Knochenpigmentierung des Menschen verglichen und durch E. Fraenkel als mit ihr identisch erklärt worden ist, gewinnt diese abnorme Pigmentierung auch für die menschliche Pathologie ein größeres Interesse.

Bei der allgemein pathologischen Bedeutung, die dieser Veränderung zukommt, und die es auffallend erscheinen läßt, daß diese Frage bisher nur eine stiefmütterliche Beachtung erfuhr, lohnt es sich wohl der Mühe, etwas genauer auf dieselbe einzugehen.

Von den neun Autoren, die sich mit der Natur des Pigmentes beschäftigt haben, sind bisher nicht weniger als vier verschiedene Ansichten geäußert worden; die Vertreter dieser Meinungen lassen sich in zwei Hauptlager, die Anhänger und die Gegner der Blutfarbstoffhypothese, einteilen. Letztere nehmen eine „Melanose“ (Moselmann und Hébrant) oder eine „Chlorophyllose“ (Ingier) an, während die Verteidiger der „Hämochromatose“ die Pigmentierung auf