

(Aus der der Parasitologischen und Vergleichend - Pathologischen Abteilung angegliederten Goldmannstiftung [Abteilungsvorsteher: Prof. Dr. Kuczynski]. Pathologisches Institut der Universität Berlin [Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. Lubarsch].)

Experimentelle Untersuchungen über intestinale Siderosis.

Von
Dr. H. Kawashima (Kyoto).

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Juni 1923.)

Das Verständnis cellularer Leistungen innerhalb der pathologischen Reaktionen erscheint uns als eines der vornehmsten Ziele pathologischer Forschung. Besonders der Arzt, der sich der Theorie zuwendet, wird dem funktionellen Moment seine Aufmerksamkeit schenken, weil es ihm gestatten soll, einen Einblick in das Wesen der Veränderungen zu gewinnen, die am Kranken beobachtet oder an der Leiche festgestellt werden. Daher hat die *Lebendfärbung* sehr schnell ein so überaus lebhaftes Interesse gefunden, da ihre *vitale* Methodik die alten Beobachtungen und Erfahrungen in neuem Licht erscheinen läßt und sie derart in aussichtsvoller Weise mit bisher unbekannter Technik zu analysieren gestattet. In dieser Richtung bewegen sich die Forschungen von *Edwin Goldmann*, *Aschoff* und *Kiyono*, von *Suzuki* und von *Groß*. In einer kürzlich erschienenen Arbeit hat *Kuczynski* die Lebendfärbung als ein Modell zahlreicher anderer Speichervorgänge hingestellt, welche im lebenden Organismus ablaufen, ohne jedoch unmittelbar im allgemeinen kenntlich zu werden. Eine einzige Ausnahme bilden hierzu die siderotischen Speicherungen. Gerade diese bieten bekanntlich den großen Vorteil, daß man sie mit einfacher Technik in gefärbte Einschlüsse umwandeln kann und damit die vitalen Ereignisse zwar postmortar aber in getreuer Abbildung der im Leben vorhandenen Zustände darstellen kann. Überdies ist bekannt, daß die Schwefelwasserstoffentwicklung diese Sichtbarmachung vitaler Einschlüsse besonders im Darmkanal durch Bildungen gefärbten Schwefeleisens oft für den Obduzenten besorgt, so daß nicht selten Unklarheit darüber bestehen bleibt, ob eine derartige Färbung, die man als pseudomelanotisch bezeichnet, bereits im Leben bestand oder erst nach dem Eintritt der kadaverösen Zersetzung zustande kam.

Was die parallele Speicherung an sich ähnlicher Pigmente betrifft, die zum Teil nach den üblichen Reaktionen eisenfrei erscheinen, während

andere den Eisennachweis in leichter Form gestatten, so soll hier zunächst diese Frage ganz außer acht gelassen werden; darüber hat besonders *M. B. Schmidt* eine einheitliche Anschauung vertreten, der sich auch *Lubarsch* mehrfach angeschlossen hat, wonach für beide eine gleiche Entstehung anzunehmen wäre, wie dies schon *Virchow* im Prinzip geglaubt hatte. Ein zweiter Teil unserer Versuche hat es unternommen, experimentelle Beiträge zur Klärung dieser Frage zu bringen. Voraussetzung für derartige Experimente ist schließlich die Annahme, daß

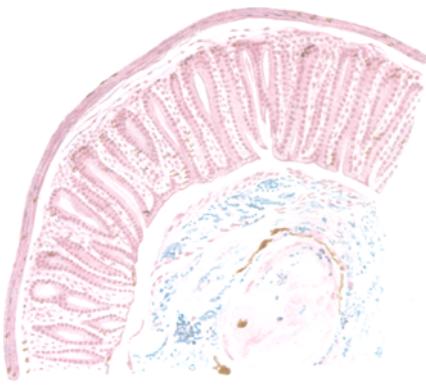
diese Pigmente aus Hämoglobin oder seinen Abkömmlingen hervorgehen; hier aber sollte zunächst festgestellt werden, unter welchen Bedingungen sich bei der Maus eine Darmwandsiderose resorptiver Natur herstellen läßt, derart, daß sich Schlüsse auf die mitwirkenden Mechanismen ergeben. Hierzu lieferte die sehr ausgedehnte experimentelle Erfahrung unseres Instituts eine gute Grundlage. Auch in diesem Zusammenhang soll die Beteiligung des Epithels an dem Vorgang der Eisenresorption unerörtert bleiben. Wir finden hierzu Angaben bei *J. Arnold* (1914) Über Plasma-

Abb. 1. Darmquerschnitt, Dickdarm, einer mit Hafer und Brot gefütterten, mit Wasser getränkten Maus, die mehrere Tage lang eine Zulage von Eisentropon erhalten hat. Turnbullreaktion. Eine Speicherung in Elementen der Darmwand hat nicht stattgefunden.

strukturen, S. 54 Lit.). Daß Eisen vom Darmkanal aus leicht resorbiert wird, ist durch eine ganze Anzahl von Untersuchungen festgestellt, die in bekannter Weise auf Grund der Lehre *Bunges* unternommen wurden, der zufolge Eisen nur in organischer Bindung aufgenommen wird. *Abderhalden* widerlegte diese Vorstellung und zeigte, daß auch aus anorganischen Eisenverbindungen das Eisensalz bzw. -ion durch den Verdauungsakt freigemacht wird und in dieser Form in die Darmwand eintritt.

Sehr ausgedehnte Erfahrungen an dem Mäusematerial der Vergleichend-Pathologischen Abteilung haben stets erneut gelehrt, daß bei der von uns geübten Fütterung: Hafer, Brot, Wasser, evtl. etwas Milch — die Elemente der Darmwand Eisen nicht in nennenswerter Weise speichern, jedenfalls keineswegs so, daß nach der Fe-Reaktion nach *Perls* oder *Turnbull* in jedem Schnitt und schon bei schwächster Vergrößerung mühelos ein positiver Befund zu erzielen ist.

Die Fragestellung also lautete: Unter welchen Bedingungen des Experiments ändert sich die Beschaffenheit der Darmwand derart, daß



ihre Elemente in auffälliger Form Eisen speichern? Wir wissen aus dem Tatbestand der menschlichen und tierischen Pathologie, daß Einlagerung von Pigmentkörnern, die z. T. eine deutliche Eisenreaktion geben, in das *Reticulum* der Darmwand, besonders des Dickdarms keine Seltenheit darstellt. *Hueck* (1921 Hdb. d. allg. Path. III, 2) hat besonders die Verhältnisse, die wir beim Menschen antreffen, eingehend gewürdigt, und außerordentlich umfangreiche Erfahrungen auf diesem Gebiet sind in unserem Institut von *Lubarsch* gesammelt worden, die später besonders veröffentlicht werden sollen. Wir gehen hier auf die Literatur dieses Gebiets nicht weiter ein, weil wir uns ausschließlich und allein auf das Studium der *Maus* beschränkt haben, die sich in wesentlichen Punkten anders verhält als der Mensch, weil die Besonderheiten der Lagerung und Verteilung gar nicht unser Interesse besaßen, sondern allein der Umstand, *ob und wann Speicherung statthat oder nicht*. Es geht aus den wiedergegebenen Versuchen gleichfalls hervor, daß die Frage, ob Ausscheidung oder Aufsaugung vorläge, für unser Objekt gar nicht in Betracht zu ziehen ist. Das theoretische Ergebnis unserer Untersuchungen wird in der Tat gar nicht durch den Umstand berührt, welche Richtung das Eisen innerhalb der Darmwand nimmt, sofern man überhaupt *geneigt oder genötigt ist*, eine „Wanderung“ anzunehmen. *Kuczynski* hatte bereits (*Edwin Goldmanns* Untersuchungen, Virch. Arch. 239) darauf hingewiesen, daß *Änderungen der Resorptionsbedingung* für die Zellen sie dazu veranlassen, in kleiner Menge kolloidale kreisende Materie als Glykogen, Eisen, Fett, je nach Angebot, zu speichern. Diese Zellen seien durchaus nicht in dem Maße Wanderzellen, wie man dies früher angenommen hat. „So finden wir Schlackenzellen allenthalben, wo früher entsprechende resorpitive Beschleunigungen des Gewebswechsels stattgefunden haben, also noch nach Wochen, wenn z. B. Infektionen oder toxische Wirkungen sich geltend gemacht haben.“

Die Verfolgung systematischer Fütterungsversuche nach dem Vorbilde *Goldmanns* hatte nun gezeigt, daß man bei der Darreichung von Ei und noch besser von Ei und Milch damit zu rechnen hat, daß bei der Maus die Darmwand ihre Schutzfunktion nicht in vollem Maße auszuüben vermag, und daß *abbaubedürftiges Material die trennende Epithelschicht durchsetzt*. Solche Därme zeigen daher auch eine sehr starke leukocytäre Einwanderung, die als entzündliche Reaktion gedeutet wurde. An der allgemeinen zelligen Hyperplasie dieser Därme nehmen auch die retikulären Zellen teil.

Diese gleichen Zellformen bilden in fortgesetzten Hungerzuständen oder bei vorwiegender Ernährung mit Speck das allein reagierende Element. Während alles andere atrophiert, bleibt das Stroma erhalten, und seine Konstituenten speichern nach Art resorptionsfähiger Zellen den Farbstoff in großen Tropfen.

Hieran anknüpfend wurde im besonderen der Frage nachgegangen, ob solche extremen Kostformen dazu führten, beigeftürtetes Eisen in ähnlicher Weise cellulär zur Speicherung zu bringen, wie es eben für Trypanblau Erwähnung fand. Zunächst wurde in Reihenversuchen festgestellt, ob sehr eisenhaltiges Material verschiedener Art: Blutwurst, krystallinisches Hämoglobin, Eisentropoan an sich bereits bei reichlicher Verfütterung zu einer deutlichen Speicherung führe. Es zeigt sich, wie aus der beifolgenden Tabelle I hervorgeht, daß nur bei der Darreichung des sehr leicht resorbierbaren und doch schon recht eiweißreichen Eisentropoans „Spuren einer Eisenreaktion in der Darmmuskulatur“ nachweisbar waren.

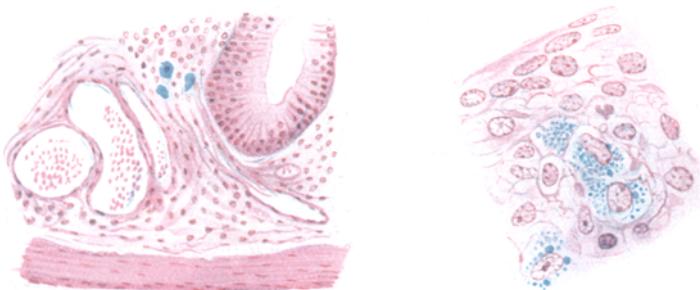


Abb. 2. Blinddarmquerschnitt einer einseitig *fettreich* ernährten Maus, welche vorzüglich Speck, daneben wenig Brot und Wasser erhalten hat. Schwache Speicherung in vereinz. Reticulumzellen. Dauer des Vers.: 15 Tage Speckfütterung, die letzten 4 Tage zugleich Eisentropoan.

Abb. 3. Wie 2. Reticulumzellen bei stärkerer Vergrößerung. Reaktion nach *Turnbull*.

Bei gleichzeitiger Darreichung des stets resorptionsschädigenden Specks (in großer Menge ohne Brot und Körner!) zusammen mit Eisentropoan trat bereits sowohl in den Reticulumzellen der Zotten wie in der Muscularis eine körnig-tropfige Eisenablagerung auf. Bei gleichzeitiger Verfütterung von Ei und Milch zusammen mit dem Eisenpräparat nahm diese Speicherung ganz außerordentlich starken Umfang an, wie aus den Abbildungen ohne weiteres hervorgeht. Es ist bezeichnend, daß dieses Verhalten am deutlichsten im Blinddarm zutage tritt, den wir bei diesen Tieren mit *Basler* als Darmmagen zu bezeichnen haben. *Kuczynski* hat bereits auf diesen Umstand hingewiesen, den man bei dem Studium der Resorption, besonders bei der Maus genau kennen muß. Der hier besonders starken Aufsaugung entspricht auch die besonders kräftige Vitalfärbung, wie *Goldmann* zeigte.

Eigelb-Milchfütterung allein bewirkt gleichfalls keine Siderose der Darmwand. Jedoch, wie das in Tab. II angeführte Beispiel lehrt, führt die gleichzeitige Verfütterung von Eisentropoan zu einer ganz großartigen Eisenspeicherung. Es kann hier kaum bezweifelt werden, daß der Weg

Tabelle I.

Fütterung	Tierzahl	Zahl der Fütterungstage	Eisen Blinddarm u. oberer Dickdarm	Dünndarm
Blutwurst	1	10	—	—
	2	12		
	3	15		
	4	33		
	5	33		
Hämoglobin	1	9	—	—
	2	14		
	3	25		
Eisentropon	1	9	Spur in der Muskelwand	—
	2	13		
	3	19		
	4	22		
Speck-Hämoglobin .	1	1 u. 2 10 Tage Speck u. 3 Tage Hämoglobin	—	—
	2	17 „ „ „		
Speck-Eisentropon .	1	1 u. 2 10 Tage Speck u. 3 Tage Eisentropon	schwach positiv	—
	2	15 „ Speck und 4 „ Eisentropon		
	3	10 „ Speck		
	4	15 Tage Ei-Milch und 6 „ Eisentropon		
Ei-Milch	1	15 Tage Ei-Milch und 6 „ Eisentropon	stark positiv	—
	2			
Eisentropon	3	21 „ Ei-Milch und 9 „ Eisentropon	stark positiv	—
	4			
	5	21 „ Ei-Milch und 9 „ Eisentropon	stark positiv	—
	6			

Tabelle II.

Ei-Milch-Mäuse. Alle 5 Mäuse sind 15 Tage nur mit Eigelb und Milch gefüttert worden, sie erhielten jeweils die letzten Tage (4—7) außerdem:

			Muskel	Submucosa	Propria	Serosa
I	Eisentropon	Blinddarm	—	—	—	—
	4 Tage	Dünndarm	—	—	—	—
II	Eisentropon	Blinddarm	++	+	+	—
	7 Tage	Dünndarm	—	—	—	—
III	Eisentropon	Dickdarm	++	+	+	—
	7 Tage	Dünndarm	—	—	—	—
IV	Eisentropon	Dickdarm	+	++	+	—
	7 Tage	Dünndarm	—	—	—	—
V	Eisentropon	Dickdarm	gestorben	—	—	—
	7 Tage	Dünndarm		—	—	—
VI—VIII	Kontrollen		—	—	—	—

des Eisens vom Lumen einwärts führt. Der Umstand aber, daß sich die nachgewiesene Siderosis tagelang unverändert hält, wenn die ursächliche Fütterung bereits aufgehört hat, zeigt doch wieder einen verhältnismäßig

stationären ruhenden Zustand an. Für sein Zustandekommen wesentlich ist nur, daß die speichernden Zellen innerhalb des in gewissem Sinne

doch pathologisch gestalteten Resorptionsgebiets liegen. Dabei mag es — hier müssen weitere Untersuchungen stattfinden — gleichgültig sein, ob sich das Eisen vom Darmrohr oder von der Blutbahn her anbietet (entsprechend etwa den Versuchen von *Samoiloff* und *Lipski*). Die Siderose betrifft die Propria und Submucosa, deren retikuläre Zellen nicht ganz gleichmäßig, aber im ganzen sehr reichlich tropfige bis körnige Eiseneinlagerungen enthalten. Merkwürdigerweise speichert gleichzeitig die muskuläre Darmwand Eisen in dichter, feinkörniger Lage rung, ein Vorkommnis, das uns aus der menschlichen Histologie meines Wissens unter annähernd gleichen Verhältnissen nicht bekannt ist! *Lubarsch* hat wiederholt betont, daß die glatten Muskelzellen die Fähigkeit zur Eisen speicherung nicht zu besitzen scheinen. Für die *Skelettmuskulatur* finden wir allerdings bei *Arnold* die Angabe: „Zweifellos können die interstitiellen Körner auch Eisen führen, namentlich unter pathologischen Verhältnissen wie bei der hämatogenen Siderosis.“ Die Speicherung innerhalb der einzelnen Faser ist eine recht regelmäßige. Die

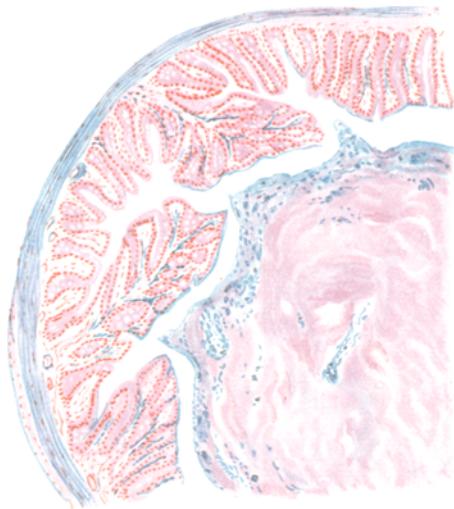


Abb. 4. Blinddarmquerschnitt einer Maus, die 15 Tage Eigelbmilch, die letzten 7 Tage zugleich Eisentropin erhielt. Übersichtsbild. Auch hier läßt sich, wie im Falle der Abb. 1, reichlich Eisen färberisch im Darmkanal feststellen. Gleichzeitig gibt die Mucosa selbst und die muskuläre Wandung eine kräftige Reaktion.

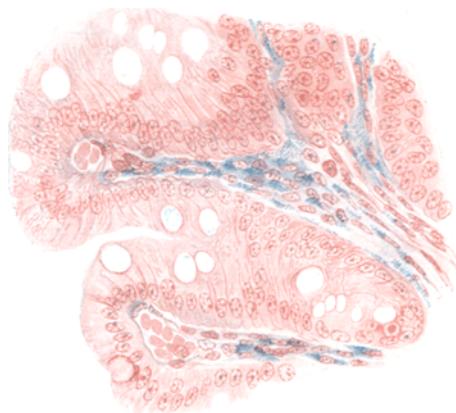


Abb. 5. Ausschnitt aus dem Präparat der Abb. 4 bei stärkerer Vergrößerung zeigt die intensive größtentwils tropfige Speicherung in zahlreichen Stroma zellen.

Frage, ob hier nur eine Speicherung in granulärer Form vorkommt, wie sie den Vorstellungen v. *Moellendorffs* für die Sulfosäurefarbstoffe

entspricht, oder ob das Eisen adsorptiv an vorgebildete Körnelungen gebunden wird, wie *Arnold* meint, kann zunächst nicht entschieden werden.

Der Mechanismus dieser Siderosis ist meines Erachtens so zu denken: Die dem Tiere inadäquate Ei-Milchmast ändert durch pathologischen Durchtritt reizender Teile dieser Nahrung durch das Epithel die Lebensbedingungen der retikulären Darmwandzellen. Das gleichzeitig mitresorierte Eisen trifft nun eine Zelle, die sich wesentlich anders verhält als die normale Reticulumzelle. Während diese durchaus in ihrem physiologischen Trägheitszustand verharrt, *resorbiert* die Zelle im „Eiweißdarm“ und nimmt gleichzeitig Eisen auf. Es liegt ein volles Analogon zu den sehr bemerkenswerten Versuchen von *Hertz* am Höberschen Institut vor. Dieser Forscher fand, daß von den Opalinen des Froschdarmes im Reagensglas nur dann Säurefarbstoff gespeichert wird, wenn gleichzeitig Eiweiß „mitgefressen“ werden kann (1922, Pflügers Arch. 197). Man kann diesen physiologischen Vorgang durch Narkose unterdrücken, so daß er wohl sicher an eine aktive Zelltätigkeit gebunden erscheint. Ein drittes Beispiel dieser Art wurde von *Kuczynski* in der Leberzelle der Maus gefunden, die bei parenteraler Zufuhr von Eiweißbruchstücken im Gegensatz zur Norm Trypanblau (und Gallepigment) speichert. In anderen Fällen wie in den beiden soeben vergleichsweise angeführten handelt es sich drum, daß eine Änderung am Medium, welches die Zelle jeweils umgibt, ihre Durchlässigkeit ändert und darüber hinaus ihre aktive Aufnahme, denn auch *Hertz* hat ja durch die Narkoseversuche eine solche eindeutig bewiesen.

Es ist demgemäß klar, daß bei bestimmten Lebensbedingungen eines Gewebes, die sich unter pathologischen Verhältnissen eventuell erst einstellen, das Angebot an Glykogen, Fett, Eisen entscheidet, ob eine Zelle diese Stoffe und welche vorzüglich sie speichert. Daher ist die Bezeichnung Hämosiderose eine mißliche, wenn man damit zugleich, wie dies zumeist geschieht, an die Abstammung vom Hämoglobin denkt. („Man sprach zwar von ‚hämatogenem‘, meinte aber hämatinogenes Pigment“, *Hueck* l. c.) Gerade für die diffusen Pigmentierungen ist aus Versuchen wie den vorliegenden mit aller Vorsicht der Schluß erlaubt, daß in höherem Maße, als es bisher der Fall war, der Möglichkeit Rechnung getragen wird, daß exogenes kolloid zur Lösung gelangendes Eisen einen wesentlichen Anteil am Zustandekommen der beobachteten Bilder nimmt.

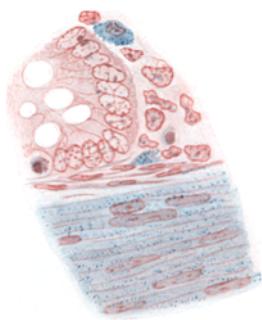


Abb. 6 zeigt in gleicher Weise wie Abb. 5 die Speicherung in den Muskelfasern.

Zusammenfassung.

1. Bei normaler Fütterung bewirkt Eisenmast bei der Maus nur eine sehr geringfügige Siderose im Darm, besonders dem Blinddarm, dem sogenannten „Darmmagen“.
 2. Speckdiät, als eine die Darmwand schädigende Kostform, bewirkt bei gleichzeitiger Eisenfütterung eine zwar noch mäßige, aber doch schon deutliche Eisenspeicherung in Reticulumzellen und in der Muscularis.
 3. Eigelb-Milchdiät bewirkt in gleicher Versuchsanordnung sehr beträchtliche großtropfige Eisenspeicherung in den Reticulumzellen der Propria und Submucosa sowie feinkörnige Speicherung in der Muscularis.
 4. Diese Speicherung wird als umgebungsbedingt aufgefaßt und einer aktiven Zelleistung zugeschrieben.
 5. Entsprechende Vorkommnisse natürlicher Art sind daher nicht ohne weiteres als hämatinogene Pigmentierungen aufzufassen.
-