

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin. — Direktor: Geh.-Rat
Prof. Dr. *Lubarsch.*)

Einfluß der Ernährung auf die Eisenspeicherung der Leber und Milz der weißen Maus¹.

(Beitrag zum Eisenstoffwechsel.)

Von

Dr. L. Schwarz.

Mit 5 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 5. Mai 1928.*)

Die Schwierigkeit in der Beurteilung der Rolle der Milz- und Leberfunktion im Eisenstoffwechsel beruht auf den jedem Morphologen und Chemiker geläufigen Tatsachen der fast völligen Unregelmäßigkeit der gefundenen Eisenwerte. Abgesehen von den mit starkem Blutzerfall einhergehenden Krankheiten gibt es nur wenige solche, bei denen wir genauere Eisenwerte voraussagen können. Selbst bei diesen kommen vielfach widersprechende Tatsachen zum Vorschein, wie das Beispiel der perniziösen Anämie lehrt. Am besten vermitteln den Stand unserer derzeitigen Vorstellungen zwei Sätze aus dem Milzreferat *Hellys* „immerhin muß aber daran festgehalten werden, daß der Eisengehalt der Milz ein schwankender ist . . . und daß nämlich, abgesehen von gewissen Prozessen für die Mehrzahl der Fälle, sichere Regeln für den zu erwartenden Eisengehalt derzeit noch nicht aufgestellt werden können“. Derselbe Standpunkt wird auch über die Ergebnisse der Tierversuche zum Ausdruck gebracht, „es scheinen eben bei den Versuchstieren gleicher Weise wie unter den Beobachtungen der menschlichen Pathologie Unterschiede zu bestehen, welche sich auf die individuell verschiedene Reaktionsweise gründen und es wird noch weiterer Studien bedürfen, um Regel und Ausnahme genauer unterscheiden zu lernen“. (D.P.G. 1921.)

Am regelmäßigsten sind noch die Befunde bei den Ernährungsstörungen und Infektionskrankheiten der Säuglinge. Trotz ausgiebiger

¹ Für die weitgehende Unterstützung der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft bei diesen und folgenden Arbeiten wird an dieser Stelle wärmstens gedacht.

morphologischer Bearbeitung (*Saito, Lubarsch, Hübschmann, Schellble, Helmholtz*) dieses Gebietes sind die inneren Zusammenhänge noch ungeklärt und es läßt sich kaum abschätzen, was hier auf primäre Erythrocytenschädigung (*Czerny*) und was auf noch unbekannten Einfluß zurückgeführt werden muß. Nach der anderen Richtung wieder kennen wir gut gekennzeichnete Bilder der ungeheueren Häm siderose innerer Organe, bei denen ein irgendwie nennenswerter Blutzerfall auszuschließen oder wenigstens nicht nachgewiesen ist (Hämochromatose). *Lubarsch* erblickt in Funktionsträgheit bzw. Unfähigkeit der Ausscheidung dieser pigmenttragenden Zellen die eigentliche Ursache dieser Vorgänge. Dieser an wenigen Beispielen allgemein geschilderte Stand unserer Kenntnisse spiegelt sich wieder in den zwei größten monographischen Darstellungen der letzten Jahre von *Hueck* (Handbuch der allgemeinen Pathologie 1924) und *Lubarsch* (Handbuch der speziellen Pathologie 1927).

Wenn man die Frage aufwirft, wodurch diese Unsicherheit bedingt ist, wo gerade auch die Mittel der morphologischen Forschung auf diesem Gebiet verlässlicher sind als auf anderen Gebieten des Stoffwechsels, wie der Fett- und Glykogenstoffwechsel, welche gerade in den letzten Jahren nennenswerte Fortschritte gezeitigt haben, so muß man das mehreren besonderen Umständen zuschreiben. Indem ich auf die allgemeine Darstellung *Huecks* verweise, seien nur folgende erschwerende Umstände kurz erwähnt, Schwierigkeiten bezüglich der Trennung von Nahrungseisen vom sog. Zerfallseisen, Unmöglichkeit der Ausschaltung der Leberfunktion, Blutgehalt der einzelnen Organe, das Vorhandensein einer normalerweise schon vorhandenen Menge sog. Reserve- oder Funktions eisens in jeder Zelle, sowie das Mangelhafte unserer Kenntnisse über die Bindungsform des Eisens. Gründe genug, um den Forschern die besondere Schwierigkeit des Problems bewußt zu machen und auch bei der Beurteilung der Ergebnisse zur Vorsicht zu mahnen.

Unter diesen Umständen wurden einige mehr nebensächliche Befunde im Laufe verschiedener Untersuchungen in Verbindung mit Ernährungsfragen in unserem Institut von grundsätzlicher Bedeutung, um so mehr als sie bereits mit früher gemachten Beobachtungen gut übereinstimmten. In seinen früheren Untersuchungen konnte *Kuczynski* noch eine gesetzmäßige Beeinflussung der Eisenwerte im Rahmen seiner Ernährungsversuche nicht feststellen, obwohl *Lubarsch* bereits früher einen gewissen Zusammenhang zwischen der Art der Ernährung und Eisengehalt der Milz gesehen hat und denselben auf Eiweißmangel zurückführte (Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 69). Die Folgen der mangelhaften Ernährung treten ganz besonders gesteigert in den Untersuchungen über Röntgenwirkung auf die Mäusemilz hervor (*Kuczynski* und *Schwarz*), bei denen ebenfalls die ausschließlich mit Hafer

ernährten Tiere äußerst hohe Eisenwerte gegenüber den Vollei-Milch-Masttieren erkennen ließen. Mit derselben Gesetzmäßigkeit stellten sich diese Befunde ein, als ich unter ähnlichen Ernährungsbedingungen den verschiedenen Verlauf der Strepto- und Staphylokokkeninfektion bei der weißen Maus verfolgte. Auch hier zeigte sich hochgradige Milzsiderose der unterernährten Tiere gegenüber den Vollei-Milch-Masttieren. Man müßte sich in Anbetracht dieser Befunde verhalten, ob diese Verschiedenheiten lediglich durch einen stärkeren Erythrocytenzerfall infolge einer mangelhaften Ernährung bedingt sind, oder unabhängig von dem Angebot lediglich durch Beeinflussung der Speichertätigkeit der Zelle diese Unterschiede hervorgebracht wurden. Eine unmittelbare Antwort war bei unseren damaligen Versuchen nicht zu erzwingen und meine Bestrebung richtete sich in erster Linie auf die Beantwortung dieser Frage. Diese ließ sich nur beantworten, wenn es gelingen sollte, das speichernde Gewebe dauernd und eindeutig zu beeinflussen unter möglichst gleichmäßigem Angebot des zu speichernden Materials. Um bei der Röntgenbestrahlung und Streptokokkeninfektion möglicherweise vorhandene primäre Erythrocytenschädigung zu vermeiden, war es am Platze, für diese Studien einen Modellversuch zu wählen, welcher diesen störenden Umstand ausschließt, oder seinen Grad abschätzen läßt. Der nächstliegende Gedanke war, das Eisen in der Nahrung zuzuführen und lediglich das Schicksal dieses Eisens unter dem Einfluß der Ernährung zu verfolgen, wie das bereits von *Kawashima*, allerdings unter anderen Versuchsbedingungen und Fragestellung in unserem Institut gemacht wurde, Versuche, auf die noch näher eingegangen wird. Durch diese Versuchsanordnung durfte man hoffen, auf obige Fragestellung eine Antwort zu erhalten, aber darüber hinaus auch den durchaus vieldeutigen Fragen des Eisenstoffwechsels unter diesem neuen Gesichtspunkt näher zu rücken. Die bisherigen Eisenstoffwechselversuche haben zwar eine Reihe von Einzelfragen auf das Genaueste, vor allem auch chemisch, verfolgt, jedoch fast niemals unter Berücksichtigung verschiedener Ernährungsweisen. Allein *Asher* und *Zimmermann* haben gezeigt, daß bei ungenügender oder fehlender Eiweißernährung sowohl beim normalen als auch beim milzlosen Hunde eine vermehrte Eisenausscheidung vorliegt, bei diesem noch besonders erhöht, was im gewissen Widerspruch zu unseren vorliegenden Befunden steht. Alle übrigen Arbeiten beschränken sich auf den Vergleich von eisenarm ernährten Tieren mit solchen von sonst gleich ernährten Tieren mit Eisenzusatz. Es seien nur die klassischen Arbeiten von *Abderhalden* und *M. B. Schmidt* angeführt. Von den älteren Angaben des Schrifttums sei nur erwähnt, daß z. B. *Gotlieb* im Jahre 1892 die bemerkenswerte Feststellung gemacht hat, daß mit Fleisch gefütterte Hunde viel weniger Eisenmengen (0,63) in der Leber enthielten als Hungerhunde (1,3).

Für unsere Zwecke fütterte ich, wie schon in früheren, teils noch nicht veröffentlichten Versuchen als Grundnahrung geriebene Semmel, also Weißbrot, das gleichzeitig auch als gut brauchbare Masse zur Mischung mit anderen Zutaten sich eignet. Diese Kost ist ja für die weiße Maus auch nicht vollwertig, doch wird sie gerne gefressen und auch längere Zeit gut vertragen, wenn auch die Entwicklung der Tiere etwas zurückgehalten wird. Allerdings nicht so stark wie bei der alleinigen Haferernährung, wo namentlich bei Beginn dieser Kost ein Gewichtssturz in den ersten 5—6 Tagen bis zu 20% des Anfangsgewichts zur Regel gehört.

Es muß weiteren z. T. in Angriff genommenen Untersuchungen vorbehalten, auf hiermit sich verknüpfende Fragen einzugehen und nur um Anhaltspunkte für die geübte Versuchsanordnung bzw. Beschaffenheit des Tiermaterials zu liefern, wird folgender Versuch hier wiedergegeben.

Alle 3 Gruppen zu je 8 Tieren gleichmäßig gefüttert mit einer Mischung geriebener Semmel, gemörserter Hafer und Kuhmilch von 22.—31. VIII.			
	I.	II.	III.
Beim Versuchsbeginn Gesamtgewicht am 22. VIII.	155,0 g	150,0 g	156,0 g
In der Vorperiode vom 22.—31. VII. ausgeschiedene Gesamtharnmenge	87,5 ccm	102,5 ccm	54,0 ccm ¹
Gesamtgewicht am 31. VIII. . . .	148,5 g	162,0 g	161,0 g
Von 1. VIII. getrennte Fütterung			
	Vollei-Voll-Milch-Semmel	Semmel-Wasser	Hafer-Wasser
In der Hauptperiode vom 1.—8. VIII. ausgeschiedene Gesamtharnmenge	35,0 ccm	143,0 ccm	55,5 ccm
Gesamtgewicht am 8. VIII.	188,0 g	143,0 g	127,0 g

¹ z. T. junge Tiere.

Obwohl wir zunächst statt einer calorisch genau abgemessenen Kost mehr Wert auf eine annähernd gleiche Menge Flüssigkeitszufuhr gelegt haben, scheinen die verschiedenen Fütterungsarten gerade in bezug auf Flüssigkeitsausscheidung weitgehende Unterschiede erkennen zu lassen, die allerdings allein nicht ausreichen, die fraglichen Gewichtsunterschiede zu klären. Auf diese wie auch alle übrigen sich berührenden Fragen wird im andern Zusammenhang eingegangen.

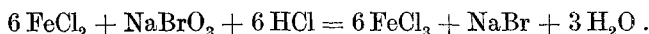
Diese Beobachtungen stimmen mit den Erfahrungen der Vitaminforschung insofern überein, als sowohl das Roggen- wie das Hafer- und Weizenprotein für das normale Wachstum der Ratten nicht ausreichen soll (s. *Berg* 1927, S. 28—33). Es wäre möglich, daß der geringe Hefezusatz zum Brot die günstigeren Verhältnisse schafft gegenüber der alleinigen Haferernährung. Die zweite Hauptgrundkost in folgendem als B-Nahrung gegenüber der Semmel-Wasserkost als A-Nahrung bezeichnet, ist eine Mischung von ebenfalls geriebener Semmel mit Milch und Vollei, ungefähr ein Hühnerei auf 8—10 Mäuse mit etwa 20 ccm Kuhmilch und soviel geriebener Semmel, daß es zu einer dicken, breiigen Masse wird. Auch dies wird gerne genommen und schon nach kurzer Zeit zeigen die Tiere starke Gewichtszunahme und kräftiges Fettpolster. Zur Verwendung gelangten junge 16—18 g schwere, etwa 5—6 Monate alte Mäuse unserer eigenen Zucht. Die Nahrung wird täglich frisch bereitet und im Überschuß gereicht. Beidesmal handelt es sich um eine verhältnismäßig sehr eisenarme Kost, die evtl. noch ausreicht, um auffälliger anämische Zustände zu verhindern. Eine Wirkung auf mehrere Geschlechtsfolgen ist nicht geprüft worden, die Tiere sind im Glasbehälter aufgehoben worden. Regelmäßig untersucht worden sind Leber und die Milz. Die histologischen Werte sind haupt-

sächlich mittels der Turnbull-Reaktion gewonnen worden. Daß auf alle Vorbedingungen der eisenfreien Arbeit geachtet wurde, versteht sich von selbst. Die chemischen Werte sind auf folgende Weise gewonnen worden: Nachdem die durch Entblutung getöteten Tiere geöffnet werden, wird die Leber in situ von der Vena cava oder von der Vena iliaca bzw. Bauchaorta mit physiologischer NaCl durchgespült, wodurch sie von Blut so gut wie vollständig befreit wird. Die Leber wird zerkleinert, im Trockenschrank bei 60° getrocknet, dann pulverisiert. Ein Teil der Trockenleber wird in einen Tiegel eingewogen. Es werden 2 ccm 20proz. NH₃ hinzugesetzt und zur Trockne eingedampft. Nach nochmaligem Zusatz derselben Menge Ammoniak und wiederholtem Trocknen wird gegläht. Das gesamte Eisen ist nach vollständiger Veraschung zu dreiwertigem oxydiert. Die Asche wird mit konzentrierter, eisenfreier Salzsäure aufgenommen und das dreiwertige Eisen durch Titantrichlorid, das im Überschuß zugegeben wird, in zweiwertiges überführt. $\text{FeCl}_3 + \text{TiCl}_3 = \text{FeCl}_2 + \text{TiCl}_4$. Es wird jetzt diese Lösung mit NaBrO₃ titriert. Die elektrometrische Bestimmung wurde mit dem Potentiometer nach *Mislowitzer* gemacht. Als Bezugselektrode diente eine gesättigte Kalomelektrode. Zuerst wird durch das Bromat das überschüssige Titan, dann das Eisen oxydiert. Bei langsamen Zugeben von NaBrO₃ steigt die Spannung langsam an. Bei Beendigung der Titanoxydation springt die Spannung um ungefähr 50–70 mV (gegen gewöhnlich 10–20 mV). Dieser Sprung erreicht meist 330 mV. Jetzt beginnt die Eisentitration. Diese ist bei ca. 880 mV beendet. Der Sprung beträgt hier über 150 mV. Berechnung der Eisenmenge. 1 l $\frac{n}{100}$ NaBrO₃ entspricht

$$\frac{55,85}{100} \text{ g Eisen. } 1 \text{ ccm } \frac{n}{100} \text{ NaBrO}_3 \frac{0,5585}{1000} = \frac{0,00055}{85} \text{ g Eisen, in Prozent} =$$

$$\frac{\text{ccm } \frac{n}{100} \text{ NaBrO}_3 \cdot 0,0005585 \cdot 100}{\text{Leber in g}}.$$

Der Umsatz entspricht folgender Gleichung:



Als Eisenpräparate haben wir anfangs ausschließlich mit einem Pferdehämoglobin gearbeitet. Um den hohen Eiweiß- und Salzgehalt des Hämoglobins auszuschalten, ging ich zum Ferrum oxydatum saccharatum und zum Schluß wegen seines höheren Eisengehaltes zum Ferrum reductum über. Dieses bot den großen Vorteil, daß bereits in wenigen Tagen eine ziemlich starke Eisenüberladung erzielt werden konnte. Für die leichte Aufsaugbarkeit aller drei Präparate sprechen genügend unsere Befunde und da bei allen drei Präparaten grundsätzlich dieselben Ergebnisse gefunden worden sind, dürfen wir sie wohl auf alle gut aufsaugbaren verfütterten Eisenpräparate verallgemeinern. An dieser Stelle sei nur kurz auf den letzten Bericht *Starkensteins* (Klin. Wochenschr. 1928, Nr. 6 und 7) hingewiesen, welcher die Bedingungen der Resorbierbarkeit und pharmakologischen Wirkungsweise der verschiedenen Eisenpräparate erörtert.

In der Mehrzahl der Fälle sind kleine Stücke von der Leber und Milz vor dem Beginn des Versuches zum Vergleich operativ herausgeschnitten worden. Dies geschah in kürzester Äthernarkose fast regelmäßig ohne Nachblutung, da die Stücke mit einer glühenden Schere abgeschnitten wurden. Der Eingriff wurde von

den Tieren so gut vertragen, daß wir praktisch kaum Verluste zu verzeichnen hatten. Wenn mal die Schnittfläche reichlicher blutete, dann gingen die Tiere häufig am Verblutungstode kurz nach der Operation zugrunde. Dies hatte den Vorteil, daß die Ergebnisse durch eventuelle Blutresorption aus der Bauchhöhle nicht verschleiert wurden, ein Umstand, der, wie wir noch sehen werden, genauer betrachtet werden muß.

Um die histologischen Eisenbefunde übersichtlicher darzustellen, habe ich sie in folgender Weise zu bezeichnen versucht. Je nach der Menge werden die Fälle bis zu (+ + + + +) 6 Kreuzen bezeichnet, wobei die höchste Menge von diffus gelöstem, nichtkörnigem Eisen mit (+ +) 2 Kreuzen gezeichnet werden; die eben angedeutete beginnenden körnige Speicherung mit (+ + / + + +) 2—3 Kreuzen, die geringste deutliche mit (+ + +) 3 Kreuzen.

— = völlig negativ.

— ?; — + = zweifelhaft oder eben angedeutet einzelne diffus blau gefärbte Leberzellen.

+	= geringfügige, ungleichmäßige	} diffuse Blaufärbung der peripheren Läppchenabschnitte.
(+ +)	= geringfügige, gleichmäßige	
+ +	= gleichmäßige, kräftige	
+ + / + + +	= vereinzelt körnige	} körnige Speicherung.
(+ + +)	= geringe, ungleichmäßige	
+ + +	= geringe gleichmäßige	
+ + + +	= gleichmäßige, diffuse körnige Speicherung, nach der Mitte zu abnehmend.	
+ + + + +	= nur noch eine schmale Zellschicht um die Vena cava centralis frei von Eisen.	

+ + + + + = sämtliche Leberzellen vollgestopft mit körnigem Eisen.

* = grobschollige Eisenablagerung im Gefäßbindegewebe der Läppchenperipherie.

In der Milz läßt sich eine ähnliche Aufzeichnung schon schwieriger durchführen und vor allem müssen Knötchen-Pulpagrenze und Pulpa aus naheliegenden und noch genauer zu erörternden Gründen getrennt berücksichtigt werden. Trotzdem gelingt es nach einiger Erfahrung und häufigem Vergleich, die annähernden Mengenverhältnisse abzuschätzen, so daß wir auf chemische Analysen verzichten zu können glauben, da diese wegen der unmöglichen Entblutung nur wenig zuverlässige Ergebnisse liefern könnte, um so mehr, als nur beim Vorhandensein wirklich großer und offensichtlicher Schwankungen zu Schlußfolgerungen geschritten wurde.

Da ich mich hauptsächlich mit den Eisenwerten befaßt habe, hoffe ich mit Hilfe dieser Kennzeichnung an Stelle einer protokollarischen Aufzeichnung mit einer tafelmäßigen Darstellung Raum zu sparen und die Übersichtlichkeit zu fördern.

Der erste Versuch diente zur Feststellung, wieweit diese verschiedenen Fütterungsarten A und B auf die Menge des gespeicherten Eisens in der Leber und Milz nach gefüttertem Pferdehämoglobin Einfluß haben.

Um entsprechende Vergleiche vornehmen zu können, führe ich hier die Ergebnisse der Eisenmengenbestimmungen an in der Leber von drei mit Hafer, Milch und Brot ernährten Mäusen: Nr. 1 = 0,085%, Nr. 2 = 0,09% und Nr. 3 = 0,1%. Es sind noch mehrere Bestimmungen gemacht worden, die sich durchweg zwischen diesen beiden Werten bewegt haben. Bei diesen Werten war der histologische Eisennachweis in sämtlichen Fällen völlig negativ.

Tabelle 1. *Hämoglobinbeifütterung seit dem 2. XI. bis 15. XI. 1927.*
B-(Ei-Milch-Semmel-)Fütterung. *A-(Wasser-Semmel-)Fütterung.*

Nr.		513	514	515	516	509	510	511	512
Leber	Leberzelle	—	—	±	+	++/+++	++/+++	+++	++/+++
	Sternzelle	0,1	0,09	—	0,156	—	—	0,25	0,2
Milz	Pulpa	—	—	—	—	—	—	—?	—
	Follikel	—	—?	—	—	—	—	—	—?

Sowohl die histologischen wie auch die chemischen Untersuchungen haben hier einwandfrei ergeben, daß zwischen den beiden Gruppen weitgehende Unterschiede bestehen in der Weise, daß die A-gefütterten Tiere durchweg das zwei- bis dreifache der Normalwerte zeigen gegenüber den B-gefütterten Tieren, welche durchschnittlich Normalwerte zeigen und nur in einzelnen Fällen unerheblich darüber hinausgehen. Im histologischen Bild sind die B-gefütterten Lebern entweder völlig negativ oder sie lassen in einzelnen Zellen mehr oder weniger regelmäßig eine diffuse Blaufärbung erkennen. Die A-gefütterten Tiere dagegen zeigen neben einer gleichmäßigen diffusen, sogar eine geringfügige, körnige Hämosiderinspeicherung in der Leberzelle oder Läppchenrändern. Mit der Beifütterung von Hämoglobin wurde allerdings eine äußerst eisenreiche Ernährung erreicht, doch um die Versuche reiner zu erhalten und namentlich die sehr hochwertigen Eiweißkomplexe des Hämoglobins bei dem B-Futter auszuschalten, wurden noch einige Versuche mit Ferrum oxydatum sacharatum angesetzt. Es zeigte sich hierbei grundsätzlich dasselbe Verhalten wie bei dem ersten Versuch, nur hinsichtlich der Menge zeigen beide Gruppen eine geringere Zunahme, was vielleicht auf die schwerere Aufsaugbarkeit dieses Eisenpräparats zurückzuführen wäre.

Auch die Aufsaugung des Eisenzuckers erfolgt bei der Maus genau nach denselben Gesetzen der Speicherung, wie beim Hämoglobin und der Grad der Eisenspeicherung scheint unmittelbar vom prozentuellen Eisengehalt des verfütterten Präparates abzuhängen, wie das bereits *Leidner* (Inaug.-Diss. Berlin 1926) beobachtet hat und im Versuch 3 seine Bestätigung finden wird.

Auch hier zeigt sich grundsätzlich derselbe Unterschied wie bei den anderen beiden Eisenpräparaten zwischen Gruppe A und B. Bemerkenswert ist, daß dieses rein anorganische Präparat ganz besonders großartig gespeichert wird und trotzdem bei den verschiedenen Gruppen 50—100proz. Unterschiede ermöglicht. Dies spricht dafür, daß auch hier nur gewisse physiologisch ertragbare Mengen zur Aufsaugung gelangen und der Rest gleich durch den Darmkanal ausgeschieden wird. (Nichtsdestoweniger ist bei diesen Versuchen große Vorsicht am Platze, da ein Teil der Versuchstiere schon etwa nach 5—6tägiger Fütterung schwer erkrankt und eingeht. Fast regelmäßig fand ich hierbei ausge-

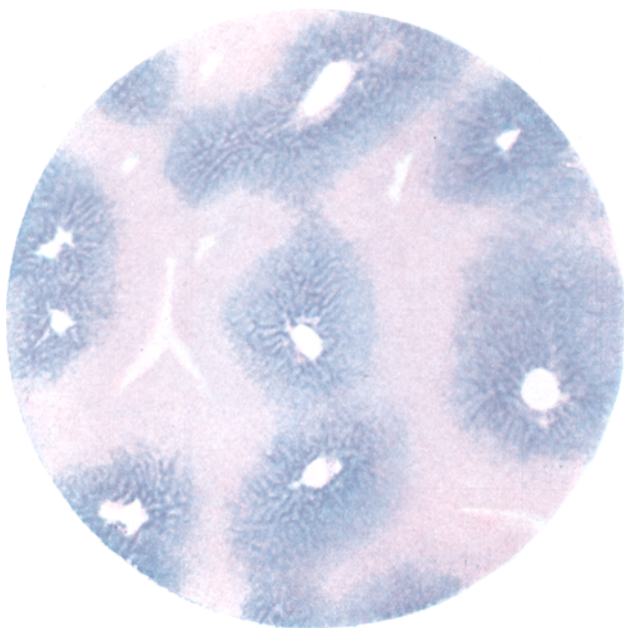


Abb. 1. Maus Nr. 511. 14 tägige Hämoglobinfütterung bei Semmel-Wasserkost. Bereits ausgedehnte, teils körnige Eisenablagerung zentralwärts abnehmend (0,25 % Eisen).

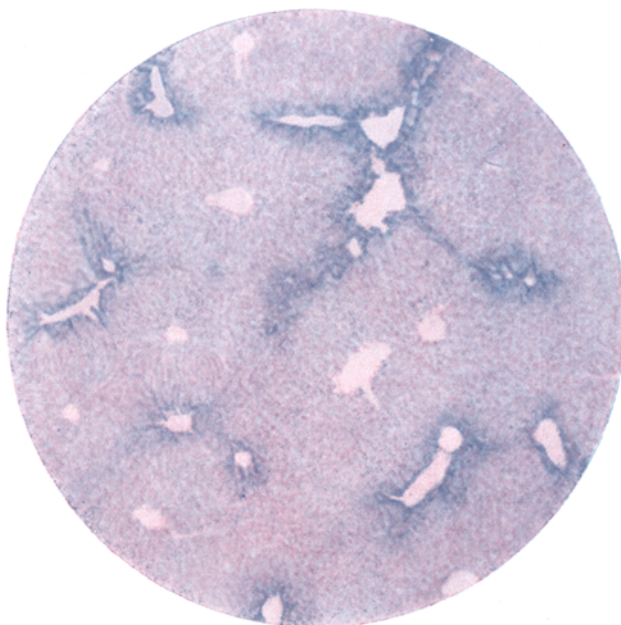


Abb. 2. Maus Nr. 516. 14 tägige Hämoglobinfütterung bei Vollej-Milchmast. Nur geringe, ausschließlich diffus gelöste Eisenablagerung in den peripheren Leberzellstreifen (0,16 % Eisen).

Tabelle 2. Beiütterung von *Ferrum oxydatum sacharatum* seit 15. X. 1927. Vorütterung der beiden Gruppen seit 7. X. 1927.
B.-(Ei-Milch-Semmel)-Fütterung.
A.-(Wasser-Semmel)-Fütterung.

Nummer		501	502	503	507	508	498	499	500	501	502	508
Todesstag		26. X.	29. X.	29. X.	29. X.	29. X.	26. X.	29. X.	29. X.	28. X.	28. X.	28. X.
Leber	Leberzelle	±	+	+	+	+	+	+	+	+	(+ + +)	+
	Sternzelle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Milz	Pulpa	—?	—	—?	±	—	+	—	+	—?	—	+
	Follikel	—	—	—	—	—	+	—	+	±	+	—

Tabelle 3. Beiütterung von *Ferrum reduatum* seit 9.—22. XII. 1927. Sämtliche Tiere getötet am 22. XII. 1927.
B.-(Ei-Milch-Semmel)-Fütterung.
A.-(Wasser-Semmel)-Fütterung.

Nummer		553	554	555	556	557	558	559	560	561	562
Todesstag		22. XII.	22. XII.	22. XII.	22. XII.	22. XII.	22. XII.	22. XII.	22. XII.	22. XII.	22. XII.
Leber	Leberzelle	+++	+++	+++	+++	+++	(+++)	+++	+++	+++	+++
	Sternzelle	0,63	0,62	0,68	0,47	0,42	1,3	1,25	0,895*	1,17	1,19
Milz	Pulpa	—	—	—	—	—	—?	—	±	—	—
	Follikel	±	±	++	++	++	+	+	+	+	+

dehnte, herdförmige Nekrosen in der Leber.) Angesichts dieser Befunde können wohl alle die zuletzt gemachten Angaben des Schrifttums über die Nichtaufsaugbarkeit bzw. mengenmäßige Ausscheidung des verfütterten Eisens mit dem Kot ohne weitere Erörterung übergangen werden. Fasse ich die bisherigen Ergebnisse betreffend der Leber zusammen, so läßt sich kurz sagen, daß bei der weißen Maus durch sehr einfache Veränderung der Kostform wesentliche Mengenverschiebungen in der Eisenaufnahme getroffen werden können. Zunächst werden diese ausgedrückt durch die ungleich großen Mengen von chemisch bzw. histochemisch nachweisbarem Eisen innerhalb der einzelnen Zellen des ganzen Organs bei den verschiedenen gefütterten Gruppen.

Für die Auffassung über die Speicherleistung verschiedener Zellarten ist von weitgehender Bedeutung, daß hinsichtlich der grundsätzlich gleichen Ergebnisse schon hier gesagt werden kann, daß in einem ganz anderen Modellversuch für die Leber grundsätzlich übereinstimmende Abhängigkeit der Eisenspeicherung gefunden wurde, wie sie auch für die speichernden Zellarten der Milz festgestellt ist. Dies geschah hier unter Ausschaltung eines äußerst verschleiernnden Umstandes, nämlich dem dort möglichen Erythrocytenuntergang. Dort konnte die Frage nicht beantwortet werden, ob eine Schädigung bereits die Erythrocyten trifft und wir es lediglich mit den sekundären Folgen eines Überangebots zu tun haben, zumal die Befunde sich dort ausschließlich auf die Milz beschränkt haben oder ob es trotz gleichen Angebots der Folgen der Veränderung der Speicherverhältnisse zu diesen verschiedenen Ergebnissen kommt. In der jetzigen Versuchsanordnung ist das Angebot praktisch gleich groß. Eine möglicherweise nach längerer eisenreicher Ernährung eintretende Eisenanämie kommt bei der kurzen Dauer unserer Versuche nicht in Frage. Wie noch genauer ausgeführt wird, ist die alleinige Hafer- oder Semmelkost für die weiße Maus eine mangelhafte Ernährung. Dementsprechend verlieren die Tiere anfangs an Gewicht und auch die Zahl der Erythrocyten ist im allgemeinen geringer. Sie bewegt sich etwa durchschnittlich, wenn auch nicht regelmäßig 5—10% unter den Werten der B-Gruppe. Aber die Zahlen sind ziemlich gleichbleibend und es ließe sich leicht nachrechnen, welche ungeheueren Mengen von Erythrocyten für die weiße Maus zur Lieferung der fraglichen Eisenmengen zugrunde gehen müßten. Wesentlich ist nur der Umstand, daß wir in unserem jetzigen Versuche die Herkunft des Eisens mit Sicherheit bestimmen können. Wir wissen, daß dieses Eisen aus der Nahrung stammt, aber wir wissen auch, daß die Nahrung der Röntgen- und Streptokokkenversuche so eisenarm war, daß die dort gefundenen Eisenmengen unmöglich aus der Nahrung stammen konnten, (Auftreten des Eisens in den Röntgenversuchen bereits nach 3 Stunden und Streptokokkenversuchen nach 24 Stunden) und folgerichtig diese

Beeinflussung der Speicherverhältnisse sowohl für das Nahrungs-, wie auch für das sog. Zerfalleisen annehmen dürfen, genau so, wie ich bereits die gleiche Abhängigkeit für die Leberzelle und die speichernden Zellarten der Milz hervorgehoben habe. Da die Abstammung dieses Leberzelleisens aus irgendwelchem anderen Material als die verfütterten Eisenpräparate mit Sicherheit auszuschließen ist, könnte noch immer der Einwand gemacht werden, daß trotz der Fütterung übermäßiger Mengen es zu ungleichem Angebot kommt. Es wäre denkbar, daß die Tiere aus der qualitativ minderwertigeren Semmel-Wasserkost reichlicher fressen und entsprechend mehr Eisen zu sich nehmen, oder selbst bei Annahmegleich großer der Resorption zugeführten Eisenmengen müßte man mit Veränderung der Resorptionsfläche oder der Darmdurchlässigkeit unter dem Einfluß der so verschiedenen Ernährungsweisen rechnen. Um diesen Einwänden zu entgehen und lediglich die Einwirkung der Ernährung auf die Leberzelltätigkeit zu prüfen und einen ungleichmäßigen Angebot selbst im Pfortaderblut, also jenseits des Darms mit Sicherheit auszuschließen, habe ich folgenden Versuch durchgeführt: Eine größere Gruppe von Mäusen wurde etwa 4 Tage ausschließlich mit geriebener Semmel gefüttert und von da ab etwa 6—8 Tage auch ferrum reductum zugesetzt. Dies führt erfahrungsgemäß zu einer Eisenspeicherung im größeren Teil des Läppchens. Nun werden die Tiere 4—5 Tage abermals ausschließlich mit geriebener Semmel gefüttert, um den eisenreichen Darminhalt zu entfernen. Jetzt wird mehreren Tieren ein Stückchen Leber operativ entfernt, um den gegenwärtigen Eisengehalt der Leber histochemisch festzustellen. Gleichzeitig werden die Tiere in zwei Gruppen geteilt und mit der üblichen A- und B-Nahrung weitergefüttert. Werden die Tiere nach etwa weiteren 12—14 Tagen getötet, so zeigt sich, daß die A-Tiere noch den größeren Teil des Eisens in der Leber beherbergen, während die B-Tiere das Eisen schon bis auf wenige Reste aus der Leberzelle ausgeschieden haben. Die sich hierbei ergebenden morphologischen Bilder werde ich noch im Zusammenhang besprechen. Es zeigt sich also, daß dieselben Einflüsse bei der Speicherung wie bei der Entspeicherung tätig sind, was uns bei den Regenerationsstadien der Röntgentiere schon auffiel.

Obwohl die eingangs erwähnten Versuche von *Lubarsch* und die von uns eben angeführten den wahrscheinlichen Weg bereits ankündigten, versuchte ich der Frage genauer nachzugehen, welcher der so verschiedenen Stoffe der angewandten Vollei-Milch-Mischung an diesem Vorgang beteiligt sind. Ich versuchte zunächst mit den natürlichen Hauptbestandteilen dieser Mischung in der Weise eine Klärung herbeizuführen, daß ich je eine Fütterungsgruppe mit Eigelb, Eiweiß und Milch angesetzt habe. Diese Versuche führten zu keinem eindeutigen Ergebnis, weswegen die Wiedergabe von Niederschriften sich erübrigt. Es waren mehrere

grobe Ausschläge in allen drei Gruppen, so daß ich zunächst diesbezüglich keine näheren Angaben machen kann. Auch schien mir das Tiermaterial nicht verläßlich genug und aus äußeren Gründen konnten diese Versuche zunächst nicht wiederholt werden, doch hoffe ich, dieselben noch nachholen zu können. Dies um so mehr, als ich mit einer auf dieselbe Frage hinzielenden Versuchsanordnung bereits Ergebnisse erzielt habe, die durchaus unseren Vorstellungen entsprechend ausgefallen sind. Ich untersuchte die Hauptbestandteile der Ei-Milch-Mischung in getrennten Gruppen mit unnatürlichen Produkten wie

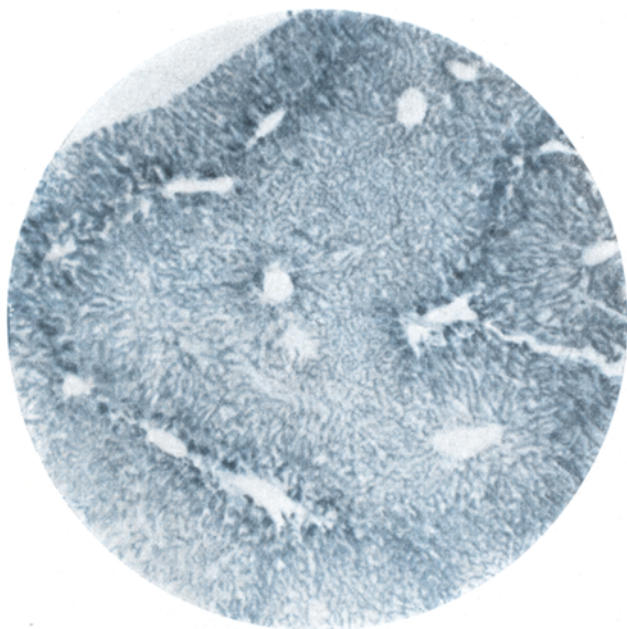


Abb. 3. Maus Nr. 644. Semmel-Wasserkost 14 Tage nach der Eisenfütterung.
Fast unveränderter Eisengehalt.

Witte-Pepton, zweitens mit reinem Cholesterin-Kahlbaum und drittens mit einem reinen Lecithinpräparat der Firma Merck-Darmstadt.

Wie die angeführten Tabellen zeigen, verhalten sich die Lecithin- und Peptontiere ziemlich eindeutig. Die Gruppe der Lecithintiere verhält sich wie bei der einfachen Semmel-Wasserkost, reichlich Eisen in den Leberzellen und in der Milzpulpa. Im Gegensatz hierzu verhalten sich die Peptontiere bemerkenswerterweise wie die Vollei-Milchmasttiere, namentlich was die Leber anbelangt. Die Milz der letzten 3 Tiere, mit denen der Versuch zu Ende geführt wurde, zeigt in der Pulpa gleichfalls eine mäßige Eisenspeicherung gegenüber den vorzeitig eingegangenen Tieren 517 und 518. Es scheint also, daß Pepton als höherer

Tabelle 4. Hämoglobinbefütterung vom 2.—15. XI. 1927.

		Semmel-Wasser-Pepton.					Semmel-Wasser-Lecithin.					Semmel-Wasser-Cholesterin.				
		517	518	519	520	521	522	523	524	525	526	527	528	529	530	
Leber	Leberzelle	—?	—	(+)	—	+	+	+	(+)	+	—?	—?	nicht untersucht	+	+	
	Sternzelle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	Pulpa	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	Knötchen	—	—	+	+	+	+	+	(+)	+	—	—	—	—	+	
Milz	Leberzelle	—	—	+	—	+	+	+	(+)	+	—	—	nicht untersucht	+	+	
	Sternzelle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	Pulpa	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	Knötchen	—	—	+	+	+	+	+	(+)	+	—	—	—	—	+	

529 am 13. 11.; 517, 518 am 11. 11.; 526, 527 am 10. 11, alle übrigen Tiere bis zum 15. XI. gefüttert.

Eiweißabbaustoff bereits eine Wirksamkeit im Sinne der Vollei-Milchmast auf die Leber geltend macht, aber es mangelt noch dieser Kost an bestimmten Stoffen, welche eine gleichsinnige Wirkung auf die Dauer auch in der Pulpa entfalten könnten. Was die Cholesterinwirkung anbelangt, so scheinen die Verhältnisse nicht so eindeutig zutage getreten zu sein. Auffallend ist die der B-Fütterung gleichsinnige Wirkung auf die Milzpulpa. Auch zeigen die ersten beiden Tiere übereinstimmendes Verhalten, da aber das Tier 529 einen verhältnismäßig hohen Eisengehalt in der Leber zeigt, müssen wir hinsichtlich der Cholesterinwirkung zurückhaltend sein und eine diesbezügliche Entscheidung von dem Ergebnis sich bereits im Gange befindender Versuche mit größerem Material abwarten.

Im Vorangehenden konnte bereits die wichtige Tatsache festgestellt werden, daß ziemlich voneinander verschiedene Eisenpräparate unter Berücksichtigung ihres Eisengehalts sich grundsätzlich übereinstimmend verhalten in ihrer Abhängigkeit von Ernährungseinflüssen. Darüber hinaus wurde festgestellt, daß die Ernährungseinflüsse in erster Linie auf den hohen Eiweißgehalt der Nahrung zurückzuführen sind, und zwar läßt sich die gleiche biologische Wirkung auch mit den höheren Eiweißabbauprodukten wie z. B. Pepton erzielen. Wenn ich mich auch zunächst mit dieser Feststellung begnügen will, so muß doch die Frage aufgeworfen werden, wie diese Eiweißwirkung im Organismus zum Ausdruck kommt. Zweifellos bedeutet die Eiweißüberfütterung eine Steigerung der Oxydationsvorgänge, und eine Steigerung des Gesamtumsatzes, wie das unzähligemal festgestellt worden ist. Darüber hinaus versuchte Graßheim mit der Warburgschen Gewebsatmung die Abhängigkeit der Oxydationsvorgänge von der Fütterungsart zu ermitteln. Hierbei konnte er bei der von ihm angewandten Fütterungsart keine wesentlichen Schwan-

kungen finden und im Gegensatz zu den zu erwartenden Ergebnissen fand er bei Eiweißüberfütterung einen verminderten O_2 -Verbrauch. Er selbst bezeichnet diese Ergebnisse als widerspruchsvoll und versucht in morphologischen Veränderungen eine Erklärung hierfür zu finden. Wir können an der von ihm verwandten Methode keine Kritik üben und lediglich bezüglich des Tiermaterials eine Bemerkung hinzufügen. Die von *Grafheim* angewandte Eiweißfütterung schien für die Tiere in hohem Grade giftig zu sein, da sie ein struppiges, glanzloses Fell als Zeichen schwerer Ernährungsstörungen aufgewiesen haben. Unter diesen Umständen wäre eine Herabsetzung der Oxydationsfähigkeit gut denkbar.

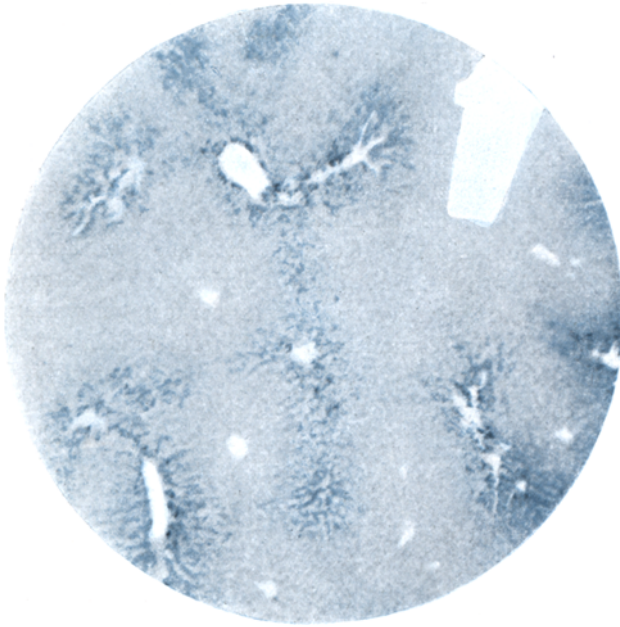


Abb. 4. Nr. 668. Nach 14 tägiger Vollei-Milchmast bereits weitgehender Schwund des Eisens.

Unter Berücksichtigung der Beziehungen des Eisens zu den Oxydationsvorgängen könnte man auch ohne weiteres die Vorstellung anknüpfen, daß die durch Eiweißüberfütterung bedingte Steigerung der Oxydationsvorgänge einen gesteigerten Eisenverbrauch nach sich zieht, mit einem Wort: bei der erhöhten Verbrennung auch mehr Eisen umgesetzt wird. Doch haften diesem Fütterungsversuche zu viel unbekannte Faktoren an, als daß über diese Dinge schon jetzt Abschließendes gesagt werden könnte. Auch der folgende Versuch kann nur als Hinweis auf diese Vorgänge gelten. Ich wiederholte unsere Versuche mit dem von *Baudisch* und *Bickel* dargestellten aktiven Eisenoxyd (Siderac) und wie die beige-fügte Tabelle zeigt, gelangten wir zu einem bemerkenswerten Ergebnis:

Tabelle 5. Beifütterung von aktivem Eisen (Siderac) vom 15. XI. bis 15. XII. 1927.

		<i>Ei-Milch-Semmel.</i>			<i>Wasser-Semmel.</i>			
Nummer		541	542	543	544	545	546	547
Leber	Leberzelle	(++) 0,27	(++) 0,18	(++) 0,22	(++) 0,24	(++) 0,12	+	+
	Sternzelle	—	—	—	—	—	—	—
Milz	Pulpa	+++	±	+++	0	++++	+	—
	Knötchen	+++	+	+	0	++++	+++	++

Es zeigte sich, daß die sonst so eindeutigen Unterschiede der Menge des Lebereisens bei der A- und B-Fütterung bei diesem Präparat nicht zur Geltung kommen und trotz verschiedener Ernährung ungefähr dieselben Eisenmengen sowohl histochemisch als auch chemisch gefunden wurden. Dies würde allein eine Bestätigung der von *Baudisch* und *Bickel* hervorgehobenen besonderen Eigenschaften des „Siderac“ sein. Sie zeigt einwandfrei den großen Unterschied des aktiven Eisens gegenüber den sonstigen Eisenpräparaten. Trotz der unvollkommenen Ernährung, welche nach obigen Erfahrungen veranlaßt, daß das Eisen in der Leber zurückbleibt, wird das verfütterte aktive Eisen bei dieser A-Fütterung nur im selben Maße in der Leber zurückbehalten wie bei der B-Fütterung, also trotz unserer sog. Kümmerkost bei weitem nicht in dem gleichen Maße im Organismus als Siderin abgelagert. Wichtiger als dies scheint uns aber die damit verbundene Folgerung in bezug auf den Gesamtstoffwechsel zu sein. Wie zuletzt *Goldbloom* auf der biologischen Abteilung gezeigt hat, bedeutet die Fütterung mit aktivem Eisen (Siderac) in der Regel eine starke Steigerung der Oxydationsvorgänge, eine viel bessere Ausnutzung der Eiweißkörper. „Die Eiweißresorption und die C-Resorption wird im Darm erhöht, die Eiweißoxydation im Körper eingeschränkt, die Stickstoffbilanz stärker positiv, d. h. die Eiweißretention begünstigt.“ (Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 59. 1928.)

Es würde auch zu weit führen, im Rahmen dieser Arbeit alle einschlägigen Fragen und das überaus große Schrifttum berücksichtigen zu wollen. Es sind zahlreiche Beobachtungen vorhanden, welche das Verhalten der Oxydationsvorgänge bei verschiedenen Krankheitsvorgängen (Schilddrüse, Fieber usw.) zum Gegenstand haben. Abgesehen von den zahlreichen Bilanzversuchen im Rahmen der Ernährungsphysiologie nehmen diese einen breiten Raum in der Vitaminfrage ein und haben auch wichtige Ergebnisse gezeitigt. Ohne auf weitere Einzelheiten einzugehen, sei nur darauf erinnert, daß bereits *Abderhalden* und *Wertheimer* die steigernde Wirkung vitaminreicher Extrakte auf die Atmung verschiedenen Gewebes (Leber, Niere, Erythrocyten) gezeigt haben und gerade auch bei den wichtigsten Avitaminosen eine Veränderung der Oxydationsvorgänge gefunden wurde (*W. R. Heß, Abderhalden-Beri-*

Beri der Tauben) und *W. R. Heß* durch die Blausäurevergiftung ähnliche Wirkung beobachtet hat. Er betrachtet die Avitaminose als Folge „der Verarmung an Atmungsfermenten“, doch erblickt er darin nicht eine unmittelbare Ursache: „Nicht einfache Hypofunktion, sondern eine durch solche bedingte Koordinationsstörung wäre Schuld an den Erscheinungen“. Diese Formulierung scheint mit auch für die in unseren Versuche sich abspielenden Vorgänge anwendbar zu sein.

Leider ist die morphologische Betrachtungsweise bei der Vitaminlehre so kurz gekommen, daß mit Ausnahme einzelner wichtiger menschlicher Avitaminosen (Ödemkrankheit, *Lubarsch*) das Tausende von Arbeiten fassende experimentelle Material in dieser Richtung so gut wie nicht angerührt wurde und dem bibliographischen Werk *Ragnar Bergs*, können wir nur wenige Arbeiten für unsere Zwecke entnehmen. So zeigt sich, daß über die Leber, außer daß sie in ihrer Zellgröße und Kernstruktur unbedeutende Veränderungen erleidet, nichts Wesentliches auszusagen ist. Die Milz soll in ihren lymphatischen Bestandteilen stark eingeschränkt sein, über ihren anscheinend hochwichtigen Eisenstoffwechsel wird gar nichts gesagt. Allein eine beiläufige Bemerkung von *Plaut* (Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **31**) stellt fest, daß bei Mangel an Vitamin-B ein Schwund der Riesenzellen und vermehrte Eisenablagerung in der Pulpa der weißen Maus besteht. Es sei nur bemerkt, daß neuerdings *Rohr* eine gewisse Verwandtschaft des B-Vitamins mit den Atmungskatalysatoren annimmt. Diese beiden letzten Befunde *Plauts* konnten auch in unseren Versuchen, namentlich bei Haferfütterung, weniger stark bei der Wasser-Semmelfütterung verzeichnet werden, so daß wir gerade in den so vernachlässigten morphologischen Befunden wichtige Berührungspunkte mit den Vitaminfragen erhalten. Es ist nur zu berücksichtigen, daß diese Befunde schon nach äußerst kurzer Versuchsdauer (8—14—20 Tagen) vorliegen, also von einem sog. „chronisch avitaminösen“ Zustand nicht die Rede sein kann. Es sei denn, daß es sich um die beginnende Auswirkung des Mangels an einzelnen Salzionen handelt, da doch der eigentliche Proteinbedarf zunächst aus den eigenen Vorräten gedeckt wird. Darum wäre es möglich, daß allein die Entziehung gewisser Salzionen schon einen gestaltenden Einfluß auf die Mengen- und Artzusammensetzung der Milzpulpa, sei es infolge einer Reaktionsverschiebung (p_H -Konz.) nehmen kann, wie das *F. Hoff* für das periphere Blut darzulegen versucht hat.

Die Versuche zeigen, daß dieselben äußeren Ernährungseinflüsse sowohl über die Speicherfähigkeit der Leberzellen wie auch die Tätigkeit der speichernden Zellarten der Milz dieselben Gesetze walten lassen.

Die richtige Beurteilung der vorliegenden Befunde vom Gesichtspunkt der Speichervorgänge scheinen besonders geeignet zu sein, die bereits eingangs erwähnte Unsicherheit der morphologischen und chemisch faßbaren Eisenmengen in der menschlichen und experimentellen Pathologie beurteilen zu können. Die Mannigfaltigkeit dieser Befunde ist in erster Linie auch auf die Mannigfaltigkeit der äußeren Einflüsse zurückzuführen. Neben Eisengehalt der Ernährung erblicken wir in Infektionskrankheiten (Fieber und gesteigerter Zerfall) und in den sog. Ernährungsstörungen die häufigste Ursache erheblicher Eisenablagerungen. Hierunter verstehe ich aber nicht allein Ernährungsstörungen im landläufigen Sinne der Kinderheilkunde, sondern auch die allzu

häufige durch gewohnheitsmäßige Einseitigkeit in der Ernährung bedingten Ernährungsstörungen, welche akute Erscheinungen vermeiden lassen, sowie auch die durch Störung gewisser Organsysteme hervorgerufene Beeinflussung des intermediären Stoffwechsels. Gerade die häufig behaupteten Zusammenhänge zwischen Eierstöcken, Schilddrüse und Eisenstoffwechsel müssen unter diesem Gesichtspunkt noch genauer erforscht werden. Unter diesen Umständen darf es nicht wunder nehmen, wenn häufig trotz derselben äußeren Einflüsse die erwarteten Befunde ausgeblieben sind. Gerade diese Lücke unserer Kenntnisse auszufüllen, sind obige Versuche geeignet.

Bei der Aufnahme und Ausscheidung von körperfremden Bestandteilen muß man sich in erster Linie auch mit der Frage der Zelldurchlässigkeit beschäftigen. Für diese Frage ist die klare Versuchsanordnung von *W. Berg* von Bedeutung. Er färbte supravital mit Neutralrot die Leberzellen von hungernden und eiweißreich ernährten Salamandern und fand, daß die Leberzellen der Hungertiere die Farbe vollkommen ablehnen, dagegen die eiweißhaltigen Leberzellen der mit Fleisch gefütterten Tiere die Farbe gierig an sich reißen, und zwar gerade auf die von ihm für Eiweißschollen gehaltenen Zelleinlagerungen. Unabhängig davon hat *Kuczynski* unter Hinweis auf die Arbeiten von *Brinckmann* und *Szentgyörgyi* festgestellt, daß capillaraktive Stoffe wie Pepton durch Änderung der Zelldurchlässigkeit auch die Speicherfunktion beeinflussen (Klin. Wochenschr. 1923). *Kuczynski* konnte für das Trypanblau zeigen, daß „die parenterale Zufuhr von Pepton ebenso wie die pathologischen Mastzustände parenteraler Herkunft bei der Maus unmittelbar eine positive Leberspeicherung bewirkt“. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen haben allerdings gezeigt, daß die Vorgänge verwickelter sind als sie auf den ersten Blick zu sein scheinen und die Bemerkung von *Kuczynski*, daß „eine Verallgemeinerung über die Grenzen unmittelbarer Erfahrung hinaus nicht statthaft ist“, mehr als am Platze war, da wir bezüglich der Speichergrade des Eisens gerade die entgegengesetzten Ergebnisse erhalten haben. Bereits dort hat *Kuczynski* Vorstellungen entwickelt, welche auch für die Pigmentspeicherung (Eisen) innigere Abhängigkeit von Stoffwechselbeziehungen zum Gegenstand gehabt haben. Dies hat sich auch bis auf das gegensätzliche Verhalten des Eisenpigments gegenüber Trypanblau und Neutralrot bezüglich der Eiweißwirkung vollauf bestätigt. Diese Verschiedenheit kann ja in erster Linie auf der physikalischen Eigenschaft der beiden Stoffe beruhen. Es sei nur daran erinnert, daß das Trypanblau durch den Darm so gut wie gar nicht oder nur nach sehr langer Versuchsdauer (*Bouffard*, Ann. de l'inst. Pasteur 1906) der Speicherung zugeführt wird im Gegensatz zum Eisen. Trypanblau ist ein saurer kolloidaler Farbstoff, das metallische Eisen könnte vielleicht als ein Elektrolyt aufgefaßt werden, doch ist der Grad der

Speicherung nicht allein von den üblichen Einflüssen der Farbstoffspeicherung wie z. B. Diffundibilität des Farbstoffes, Eiweißdichte des Speichermilieus, abhängig zu machen. In diesem Zusammenhange sei noch auf die großen Unterschiede zwischen Tusche und Trypanblau in den biologischen Wirkungen in den Untersuchungen von *Klinge* für lokale Gewebsanaphylaxie hingewiesen.

Diese weitgehende Abhängigkeit der speicherischen Leistung von der Art der Ernährung, oder die vollkommenen verschiedenen Aufnahmebedingungen bei verschiedenen Speicherstoffen läßt die zahlreichen Beobachtungen der experimentellen Forschung im ganz anderen Licht erscheinen. Daß selbst dieselben Stoffe je nach der physikalischen und chemischen Beschaffenheit mengenmäßig verschieden gespeichert werden, wissen wir seit den Untersuchungen von *Pfeiffer*, *Pfeiffer* und *Standenath*, *Dora Boerner-Patzelt* usw. Das eben angeführte entgegengesetzte Verhalten des Neutralrots und Trypanblaus einerseits und des Eisens andererseits gegenüber der Zellumwelt macht meines Erachtens klar die Zusammenhänge der viel umstrittenen Frage der gleichzeitigen Speicherung verschiedener Stoffe in derselben Zelle (*Nissen*) und lassen sich in dem Sinne erklären, daß die gleichzeitige Speicherung verschiedener Stoffe wohl möglich ist (*Lubarsch*). Die Verschließung der Zelle vor der Aufnahme mehrerer Stoffe hängt aber nicht von der Menge der bereits gespeicherten Stoffe, sondern lediglich von dem Verwandtschaftsverhältnis zwischen den zu speichernden Stoffen und der *gegenwärtigen* Beschaffenheit der Zelle ab. Diese ist dauernd äußeren Einflüssen zugänglich, was für das Verständnis der Speicherung und Entspeicherung von grundlegender Bedeutung ist. Nur unter diesem Gesichtspunkt lassen sich die außerordentlichen Verschiedenheiten der Speichervorgänge bei den verschiedenen Tierarten verstehen. Eine vergleichende morphologische Studie unter diesem Gesichtspunkt könnte für sehr viele längst bekannte, doch ungeklärte oder bestrittene Tatsachen eine Erklärung geben. Gerade wegen der innigen Beziehungen dieser Fälle zur Eisenspeicherung und Eisenstoffwechsel sollen auch die stark abweichenden Angaben in bezug auf Gallenfarbstoffbereitung und was mir besonders wichtig zu sein scheint, auch Auftreten von Gewebsicterus und Bevorzugung einzelner Gewebsarten (Sklera) hingewiesen. Hierfür sprechen auch die sehr bemerkenswerten Befunde des sog. „partiellen Icterus“, wie sie beim Menschen anscheinend gar nicht so selten sind und zuletzt von *Umber* genauer besprochen worden sind.

Es sei nur kurz angeführt, daß das Kaninchen niemals eine Toluylendiaminikterus oder Bilirubinbildung aufweist, allerdings bei nicht regelmäßig nachweisbarer Hämolyse; daß die Ratte trotz regelmäßiger hochgradiger Hämolyse nur höchst selten ikterisch wird. Die Maus zeigt trotz erheblicher Hämolyse niemals Ikterus und schließlich boten Katzen entgegen anders lautenden Angaben des Schrifttums (*Stadelmann*, *Biondi*) in meinen Versuchen ausnahmslos (bis jetzt

9 Tiere) hochgradigen Ikterus und starke Bilirubinbildung. Über diese Versuche wird a. a. O. berichtet.

Anders dagegen sind die Versuche von *Kawashima* zu beurteilen. Er konnte bei seinen Eisentropfenverfütterungen, gerade auch bei seinen angeblichen Eiweißtieren eine Eisenablagerung in der Darmmuskulatur und Zellen des Zottenstromas feststellen. Hier könnten evtl. Widersprüche nicht auf Verschiedenheit des Speicherstoffes zurückgeführt werden. Unsere an drei verschiedenen Eisenpräparaten gewonnenen Ergebnisse dürfen jedenfalls für die Mehrzahl der Eisenpräparate verallgemeinert werden. Doch glaube ich, daß wir uns in keinem direkten Widerspruch mit *Kawashima* befinden, da er ein pulverisiertes chinesisches Eigelbpräparat statt Naturei benutzt hat, das nach unseren Erfahrungen ganz ähnliche krankhafte Erscheinungen hervorzurufen imstande ist, wie sie auch von *Graßheim* angeführt wurden, und es ist eher möglich, daß seine Eigelbversuche ins Gegenteil geschlagen sind. Auch ist zu erwägen eine gesteigerte Eisenausscheidung durch den Darm, wie sie von *Asher* und *Zimmermann* beim eiweißarm ernährten Hund beobachtet wurde, was allerdings von *Kawashima* als nebensächlich betrachtet wird.

Neben diesen eben erörterten Erkenntnissen konnte auch ein genauerer Einblick in die Funktionen der Leber und Milz im Eisenstoffwechsel getan werden. Um darüber etwas Genaueres aussagen zu können, mußte man auch über den Eisengehalt der Milz unter den verschiedenen Ernährungsbedingungen auch ohne Zufuhr von Eisen Erfahrungen sammeln. Daß es sich hierbei um fließende Übergänge und nach beiden Seiten verschwommene Eindrücke handelt, liegt in der Natur der Sache, aber selbst da konnte man in besonderen Fällen Gesetzmäßigkeiten erkennen. Wie aus den früheren Untersuchungen bereits hervorging, reichte die Vollei-Milch-Semmel-Nahrung aus, um auch die geringste Spur von Eisen weder in der Pulpa noch in den Knötchen aufkommen zu lassen, vorausgesetzt natürlich, daß nicht bereits vor dieser Fütterungsperiode Eisen zur Ablagerung gelangt in solchen Abschnitten, die weiteren Ernährungseinflüssen schwieriger zugänglich sind. Gemeint ist vornehmlich die periarterielle Zone des Knötchens, worauf ich noch zurückkommen werde. Übermäßig lange Fütterungsversuche mit ihren unübersehbaren Zwischenfällen können freilich ungewöhnliche Bilder liefern, wie ich bei einer Ei-Milch-Fütterung von 14 Wochen ohne Eisenzulage sehr deutliche diffuse Eisenreaktion in den Riesenzellen der Mäusemilz mehrerer Tiere gefunden habe. Ein besonderes Vorkommnis, da diese Zellen im allgemeinen jeder Speicherung sich enthalten, ein Hauptgrund, weswegen *Kuczynski* sie von den lymphoblastischen Stammzellen des Keimlagers abstammen läßt.

Weniger gleichgültig scheint die einseitige Brot- bzw. Haferernährung zu sein. Die ausschließliche Haferernährung hat geringe bis mäßige

Eisenablagerung in der Pulpa und etwas deutlichere in den Knötchen zur Folge. Unregelmäßiger und vielleicht etwas geringfügiger ist diese bei der ausschließlichen Semmelkost, was die Pulpa anlangt, aber regelmäßig in den Knötchen. Hieraus geht schon hervor, daß die Eisenablagerung in diesen beiden Teilen der Milz verschiedener Herkunft ist. Dies stimmt mit früheren Beobachtungen unserer Röntgenversuche überein, wo nach eintretender Regeneration der Pulpa das Eisen von dort restlos verschwand, während es hartnäckig in den Knötchen zurückblieb, ebenso wie auch nachträgliche Eiweißfütterung auf dieses Eisen keinen wesentlichen Einfluß hat.

Die Rolle der Milz mußte nach zwei Richtungen geprüft werden. Einmal führte die Änderung der Eisenwerte in der Milz nach reichlicher Zufuhr von Eisen in der Nahrung zur Beantwortung der Frage, ob überhaupt und in welchem Maße und unter welchen Umständen die Milz an der Verarbeitung des Nahrungseisens sich beteiligt. Die anfangs angeführten Tabellen zeigen einwandfrei, daß eine unmittelbare Vermehrung des Milzeisens nicht vorliegt. Jedenfalls steht die hier und dort gefundene Vermehrung des Eisens in keinem Verhältnis zu den ungeheueren Eisenmengen in der Leber. Nur das Knötcheneisen scheint regelmäßig vermehrt zu sein. In Anbetracht unserer vorangehenden diesbezüglichen Erörterungen muß ein Teil dieses Eisens lediglich als Ausdruck der unvollständigen Ernährung betrachtet werden in dem Sinne, wie sie von *Lubarsch* als Folgen einer Gefäßschädigung mit darauf folgendem Blutaustritt und Umwandlung zu Hämosiderin in Betracht gezogen wird, sowohl zufolge seiner Rattenversuche wie auch seiner Beobachtung in der menschlichen Pathologie (z. B. Hämosiderinablagerung im Grenzstrangbindegewebe der Säuglingsniere). Darüber hinaus können diese Eisenablagerungen, soweit sie die Follikelgrenze betreffen, die Hauptwege der Eisenströmung bzw. der Saftströmung kennzeichnen, wie das *Hueck* im Anschluß an *M. B. Schmidt* annimmt. Jedenfalls konnte ich mich an zahlreichen Versuchen überzeugen, daß hierbei sogar Mengenunterschiede sich entwickeln, zeitlich durchaus von der Dauer der einseitigen Ernährung abhängig. Dies war mit ein Grund, von chemischen Bestimmungen Abstand zu nehmen und der histochemischen Methode den Vorzug zu geben, da diese auch über den Ort der Ablagerung etwas aussagen kann, ein Vorteil, auf den bereits *Aberhalden* hingewiesen hat. Unter Umständen kann aber im Laufe der Eisenfütterung auch die Menge des Pulpaeisens erheblich zunehmen, was unter Berücksichtigung folgenden Versuches durchaus verständlich zu sein scheint. Es handelt sich um genau dieselbe Versuchsanordnung, wie beim Versuch 3, nur daß einzelne Tiere in verschiedenen Zeitabschnitten getötet wurden.

Die ersten beiden Tiere 533—534 sind nach 10—12tägiger Fütterung

mit Ferrum reductum getötet und die Milzpulpa ziemlich frei von Eisen gefunden worden, die Knötchen enthielten vermehrtes Eisen entsprechend der üblichen Beobachtung. Die Leber zeigte bereits hochgradige Eisenspeicherung, jedoch die letzten Reste des Läppchenzentrums sind noch frei, also es ist noch Platz für Eisen da. Die nach längerer Eisenfütterung getöteten Tiere 535—537 verhalten sich so, daß eins von ihnen nur mäßige Eisenmengen enthält, die beiden anderen dagegen, namentlich das Tier 537 äußerst reichlich, ganz entsprechend den ungeheueren Eisenmengen in der Leber. Sogar das periphere und bereits in Wucherung geratene Bindegewebe ist mit klumpigen Eisenmassen ausgefüllt, große Teile der Leberzellen zertrümmert und das Eisen gerades Wegs in die Blutbahn hineingeschüttet. Erst dann finden wir eine Eisenvermehrung in der Milzpulpa, nachdem das Hauptspeicherorgan nicht mehr in der Lage ist, die dargebotenen Mengen des Nahrungseisens zu beherbergen. Auch findet sich hier zum erstenmal eine Sternzellesiderose, die naturgemäß auf die Randteile der Läppchen sich beschränkt. Alle diese, wie auch früher angedeuteten morphologischen Bilder werden im Zusammenhang besprochen.

Die zweite zu beantwortende Frage, ob die Entfernung der Milz eine Änderung der Speicherverhältnisse für das Eisen in der Leber hervorruft, hat sich im Laufe unserer Versuche eindeutig verneinen lassen. Sowohl bei der A-, wie auch bei der B-Fütterung ergaben sich mit der Tab. 3 übereinstimmende Ergebnisse, so daß eine Wiedergabe sich erübrigt. Dagegen ist die Feststellung von grundsätzlicher Bedeutung, daß nach der Milzentfernung weder bei eisenarmer Kost noch bei Eisenbeifütterung eine Eisenreaktion in den Sternzellen gefunden werden konnte, solange die eben erwähnte Hineinschwemmung aus der Leberzelle nicht erfolgt ist.

Dies steht in mittelbarem Widerspruch zu den Befunden *M. B. Schmidts*, obwohl wir seinen Schlußfolgerungen bezüglich der Rolle der Milz und Leber gegenüber Zerfalls- und Nahrungseisen im wesentlichen folgen können. Gerade die eben erörterten neuen Gesichtspunkte unserer Arbeit ließen die Möglichkeit zu, daß es sich vielleicht um Unterschiede des Tiermaterials handeln könnte, zumal ich im Gegensatz zu *Schmidts* Angaben auch die Leberzellen unserer Tiere normalerweise vollkommen frei auch von Spuren histochemisch nachweisbaren Eisens gefunden habe. Die positiven eisenspeichernden Befunde *Lepehnes* bei der Ratte nach Entmilzung müssen seit den überzeugenden Erörterungen von *Lauda* gegenüber der Schule *Asher* unter einem andern Gesichtspunkt betrachtet werden. Hier soll die nach Milzentfernung auftretende Sternzellenhämosiderose kein Ausdruck einer Ersatzleistung für die Milz bedeuten, sondern die unmittelbare Folge des hochgradigen Blutunterganges. Ganz in diesem Sinne ist auch eine weitere Fehlerquelle zu berücksichtigen,

die durch Aufsaugung postoperativ entstandener Blutungen in der Bauchhöhle im Sinne einer Blutmetastase (*Lubarsch*) zu betrachten wäre. In den wenigen Fällen, wo die Tiere nach erheblicherer Blutung am Leben geblieben sind, konnte man eine Hämosiderose der Sternzellen ohne Eisenvermehrung in den Leberzellen feststellen. Diese war immer am freien Leberrand am stärksten und nahm nach innen allmählich ab. Dadurch unterschied sie sich von der diffusen Ausbreitung, wie sie z. B. nach intravasculärer Hämolyse bei Toluylendiaminwirkung erzielt wurde. Auch in der Art der Hämoglobinverarbeitung scheinen hier gewisse Unterschiede zu bestehen, worauf a. a. O. eingegangen wird. Allerdings betont *M. B. Schmidt* ausdrücklich, daß die Sternzellen erst nach längerer Versuchsdauer Eisen enthalten. Ich selbst habe diese Bilder bis in die sechste Woche ohne positive Befunde verfolgt, darüber hinaus besitze ich keine Erfahrungen. Doch meine negativen Befunde und der Hinweis auf die Rattenbefunde von *Lauda* müssen eine Zurückhaltung in diesbezüglichen Schlußfolgerungen um so berechtigter erscheinen lassen, als gewisse Tierarten trotz der Milzentfernung niemals die knötchenförmigen Endothelwucherungen aufweisen (Meerschweinchen, Kaninchen), wie das bereits *Hueck* hervorgehoben hat, andere dagegen auch ohne Exstirpation (Huhn, Taube), wie ich mich häufig überzeugen konnte. Allerdings zeigen bei diesen letzteren nur einzelne durchaus den Reticulumzellen ähnliche Gebilde eine Eisenspeicherung, dagegen ist die große Masse eisenfrei und entspricht Zellen lymphoiden Charakters. Ohne auf die Verhältnisse erhöhten intravasculären Blutzerfalls einzugehen (II. Teil dieser Studien), zeigen unsere Versuche, daß die Leber bzw. die Leberzelle das Speicherorgan des enteral zugeführten Eisens ist und die Milz lediglich als Ablagerungsstätte zweiter Ordnung nach Überfüllung der Leber in

Tabelle 6. Beifütterung von *Ferrum reduatum* seit 15. XI. 1927.
Sammel-Wasserfütterung.

Nummer	Todes-tag	Vollei-Milch-Sammel.					Nicht untersucht
		541	540	539	538	537	
Leber	Leberzelle		2. XII.	2. XII.	1. XII.	6. XII.	
	Sternzelle	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
	Pulpa	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
	Knötchen	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Milz	Leberzelle						
	Sternzelle						
	Pulpa						
	Knötchen						

Frage kommt, hingegen der Sternzellenapparat und die Glisson'sche Kapsel nur durch Übernahme unmittelbar frei gewordenen Eisens aus den Leberzellen an der Speicherung enteral zugeführten Eisens sich beteiligen. Obwohl wir grundsätzlich mit *M. B. Schmidt* bezüglich der Rolle der Leber für das peroral zugeführte Eisen übereinstimmen, können wir seinen Einzelausführungen nicht folgen. Diese Meinungsverschiedenheit beruht in erster Linie auf seiner Ansicht bezüglich der sog. „diffusen, farblosen Einlagerungen“. Gerade die Festlegung auf diese Vorstellung hat *M. B. Schmidt* veranlaßt, trotz Eisenfütterung das körnig gespeicherte Eisen

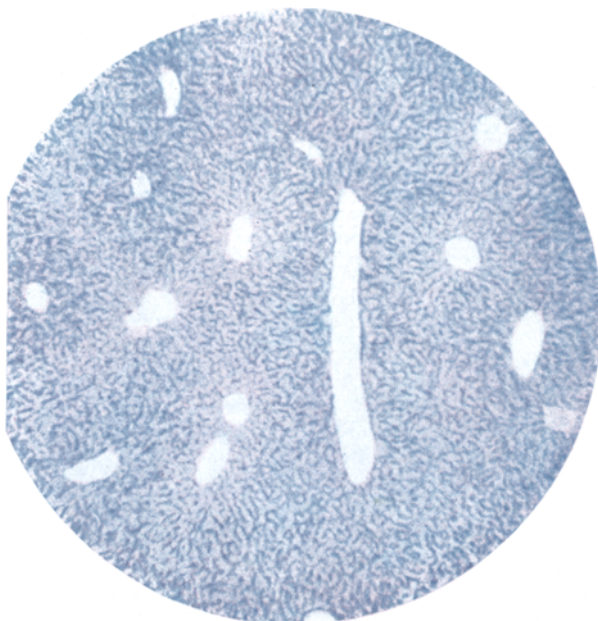


Abb. 5. Maus Nr. 559. Nach 14 tägiger Zufuhr von Ferrum reductum bei Semmel-Wasserkost das ganze Läppchen einnehmende körnige Siderosis der Leberzellen ohne Eisenablagerung in den Sternzellen.

in der Leberzelle nicht aus der Nahrung, sondern aus einem Blutzerfall abzuleiten. Unsere Versuche zeigen einwandfrei, daß eine körnige Speicherung lediglich auf die künstliche Zufuhr von Eisen zurückzuführen ist. Wie *Hueck* bereits erörtert hat, liegen die Schwierigkeiten in der eben erwähnten Vorstellung *M. B. Schmidts* über das sog. diffuse, farblose Eisen. Es ist *Hueck* vollkommen beizupflichten, wenn er glaubt der Anschauung *M. B. Schmidts* widersprechen zu müssen, nach welcher Zerfalleisen von Nahrungseisen auf Grund seines histochemischen Verhaltens auseinanderzuhalten wäre. Auf Seite 364 seiner handbuchmäßigen Darstellung wehrt sich *Hueck* gegen die Unterstellung, als ob er eine stete mengenmäßige Parallelität zwischen chemisch-analytisch und

histochemisch nachweisbarem Eisen angenommen hätte. Trotzdem müssen wir feststellen, daß im Laufe der mikrochemischen und chemisch-analytischen Untersuchungen so weitgehende Übereinstimmungen gefunden worden sind, daß auf eine Fortsetzung der mühevollen und kostspieligen chemisch-analytischen Untersuchungen in den weniger wichtigen Versuchen verzichtet werden konnte. Jedenfalls reicht die histo-chemische Methode vollkommen aus, um eine Vermehrung oder Verminderung des Eisens vergleichsmäßig feststellen zu können. Damit komme ich zu einer grundsätzlich wichtigen Feststellung, die bereits auch von *Hueck* gegen *M. B. Schmidt* in Erwägung gezogen worden ist. *Hueck* nahm an, daß eine positive Eisenreaktion nur von einem gewissen Schwellwert, wie auch eine körnige Eisenreaktion gegenüber der diffusen erst aufzutreten pflegt. Diese Vorstellungen *Huecks* haben die vorangehenden Untersuchungen vollauf bestätigt. Unsere der Zucht entnommenen Mäuse zeigen bei einer chemisch festgestellten Eisenmenge von 0,08—0,11 % Trockensubstanz Leber niemals auch eine Andeutung einer Eisenreaktion, weder diffus, noch körnig. Die unterste Grenze der diffusen Blaufärbung der Leberzellen liegt etwa bei 0,12 %, die niedrigsten Werte bei spurenweis beginnender körniger Speicherung etwa bei 0,2—0,25 %. Die Grenze zwischen dem sog. Funktionseisen und Reserveeisen ist eine ziemlich schmale, wie auch die Menge des nur diffus gespeicherten Eisens zwischen sehr engen Grenzen schwankt (0,12—0,2 bis 0,25). Dies entspricht durchaus den im Anschluß an *Warburgs* Untersuchungen entwickelten Vorstellungen, daß nämlich die für Oxydation nötigen Eisenmengen sehr gering sind (0,002—0,03 mg Fe auf 100 Gm, zit. nach *Hueck*) und „jeder Überschuß sofort als ‚Reserveeisen‘ in histochemisch nachweisbarer Form ausfällt“ (*Hueck*, S. 390).

Eine Verschiedenheit betrifft Herkunft oder chemischer Bindung auf Grund der histochemischen Reaktion kann nicht festgestellt werden, und die Befunde *M. B. Schmidts* lassen sich eher so verwerten, daß beim normalen Angebot mit wenig ansprechenden Speicherverhältnissen die Menge des chemisch festgestellten, aber histochemisch noch nicht nachweisbaren Eisens in der Leberzelle dem sog. Funktionseisen entspricht und höchst wahrscheinlich aus der Nahrung stammt, dagegen die von ihm gefundenen Eisenwerte in der Milz entweder zum Teil bereits vorher vorhanden gewesen oder infolge der langdauernden Fütterung aus der Leber hineingelangt sind.

Zusammenfassung.

Das verfütterte Eisen wird in erster Linie in der Leber abgelagert, und zwar ausschließlich in den Leberzellen.

Die histochemisch und chemisch-analytisch gewonnenen Werte sind annähernd gleichlaufend, und sowohl eine beginnende diffuse, wie eine

beginnende körnige Speicherung sind an bestimmten Schwellwert gebunden und beide sind lediglich der Ausdruck einer mengenmäßigen Zunahme des Eisens in den Leberzellen.

Der Grad der Speicherung ist weitgehend abhängig von der Art der Ernährung bzw. Beschaffenheit der Zelle. Leberzellen unterernährter Tiere speichern Eisen reichlicher wie eiweißreich ernährte Tiere. Diese Eiweißwirkung kommt auch den höheren Eiweißabbaustufen wie z. B. Pepton zu.

In demselben Sinne wird durch die Eiweißwirkung die Entspeicherung beschleunigt, die nähere Bestimmung der Eiweißwirkung läßt sich zunächst noch nicht durchführen; gewisse Beziehungen zu verwandten Vorgängen lassen an parallel laufende Störungen der Oxydationsvorgänge denken.

Diese ernährungsbedingte Abhängigkeit der Speicherverhältnisse scheint in derselben Weise für die Leberzellen wie für die speichernden Zellarten der Milz regelnd zu wirken.

Die verschiedenen Eisenpräparate haben sich in unseren Versuchen entgegengesetzt zum Verhalten der vitalen Farbstoffe wie Neutralrot und Trypanblau in Versuchen anderer Forscher erwiesen. Die gleichzeitige Speicherung verschiedener Stoffe in derselben Zelle hängt nicht von der mengenmäßigen Anhäufung des zuerst gespeicherten Stoffes ab, sondern ist abhängig im Rahmen des Fassungsvermögens der Zellen von der Verwandtschaft zum Speicherstoff.

Die Sternzellen der Leber sind an der Speicherung des verfütterten Eisens unbeteiligt, ebenso wie auch die Milz nur mittelbar als Ablagerungsstätte des verfütterten Eisens in Frage kommt.
