

Aus dem Pathologisch-Anatomischen und dem Physiologisch-Chemischen Institut
der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Vergleichende Untersuchungen über den chemisch und mikrochemisch bestimmten Eisengehalt in Leber und Milz.

Von

E. SCHAIRER, Loßburg und J. RECHENBERGER, Erfurt.

(Eingegangen am 26. Juni 1944.)

Die Frage, ob man aus dem mikrochemisch feststellbaren Eisengehalt (dem „Hämosideringehalt“) eines Organs Schlüsse auf den chemisch nachweisbaren Eisenreichtum dieses Organs ziehen kann, wurde im Schrifttum mehrfach erwogen. HUECK konnte an Hand von chemischen und histologischen Untersuchungen von 25 menschlichen Lebern zeigen, daß der chemisch nachweisbare Eisengehalt der Leber dem mikrochemisch sichtbar zu machenden parallel geht. Allerdings gilt dies nur für einen Eisengehalt von über 50 mg auf 100 g Trockensubstanz. Unter dieser Grenze ist nach HUECK¹ mikrochemisch kein Eisen mehr nachzuweisen.

Wir^{2, 4} haben uns bei der Untersuchung von Lungen mit derselben Frage befaßt. Wir konnten zeigen, daß bei stärkerem Eisengehalt der Lunge, vor allem bei der Stauungslunge, im großen ganzen ebenfalls eine Parallelität zwischen histochemisch und chemisch nachweisbarem Eisengehalt besteht. Allerdings waren Ausnahmen vorhanden. Besonders auffallend war, daß im Gefolge von Entzündungen der mikrochemische Nachweis des Eisens in der Stauungslunge versagte, während chemisch noch reichlich Eisen vorhanden war (s. RECHENBERGER und SCHAIRER^{2, 4}).

Auf diese Feststellung hin hielten wir es nicht für unwichtig, nochmals vergleichende Untersuchungen über den chemisch und mikrochemisch bestimmten Eisengehalt in der Leber anzustellen, besonders da das Material von HUECK relativ klein war. Entsprechende Forschungen führten wir gleichzeitig an der Milz durch.

Die Untersuchungen wurden an demselben Material ausgeführt, das wir schon in der Arbeit über den Eisengehalt der Leber und Milz bei Mann und Frau in verschiedenen Lebensaltern⁶, ferner in den Arbeiten über den Eisenstoffwechsel des normalen und frühgeborenen Kindes benützt hatten^{3, 7}. Dort ist auch die angewandte chemische Methodik nachzulesen. Histochemisch wurde das Eisen nach Alkoholfixierung und Paraffineinbettung der Organstückchen mit der Berlinerblau- und außerdem mit der Turnbullblaumethode nachgewiesen, um immer eine Kon

trolle zu besitzen. Die Intensität der Blaufärbung wurde, wie in unseren früheren Arbeiten, in Stufen zwischen 0 und V angegeben. Dabei wurde in der Leber der Hämosideringehalt der Epithelzellen und der Sternzellen gesondert geschätzt. Später stellte sich dann eine Einteilung in 4 Gruppen als für den Vergleich mit den chemischen Befunden noch günstiger heraus. Zur Gruppe 0 rechnen dabei alle Fälle ohne histochemisch nachweisbares Eisen, zur Gruppe 1 Fälle mit Spuren von Eisen in den entsprechenden Zellen, zu Gruppe 2 Fälle mit mittlerem Eisengehalt (früher unsere Gruppe I und II) und zur Gruppe 3 Fälle mit starkem Eisengehalt (früher Gruppe III—V).

Ergebnisse.

In der Tabelle 1 haben wir die Ergebnisse unseres Vergleichs bei 188 Lebern und 184 Milzen von Personen im Alter von 10 Jahren an (Material der Arbeit über den Eisengehalt in Leber und Milz bei Mann und Frau in verschiedenen Lebensaltern⁶⁾) zusammengefaßt. In der 1. Spalte sind die oben angeführten Gruppen des histochemisch nachweisbaren Eisens angegeben. Dann folgt in der 2. Spalte die Anzahl der Lebern, die in jede Gruppe gehören, wobei nur der histologische Befund in den Leberzellen berücksichtigt wurde — der Befund in den Sternzellen kann nach unseren Erfahrungen beim Vergleich mit dem chemischen Befund vernachlässigt werden. — Weiterhin kommt in der 3. Spalte der Durchschnittswert des chemisch bestimmten prozentualen Eisengehaltes jeder Gruppe mit Angabe des mittleren Fehlers. Dieser Durchschnittswert steigert sich von 12,6 mg-% in der Gruppe 0 auf 57,9 mg-% in der Gruppe 3. In der nächsten Spalte folgt die Angabe, ob die Unterschiede der Durchschnittswerte der einzelnen Gruppen statistisch gesichert sind. In den nächsten Spalten wiederholen sich die gleichen Angaben für die Milz derselben Fälle.

Aus der Tabelle 1 geht zweifelsfrei hervor, daß sowohl in der Leber wie in der Milz im allgemeinen die histochemischen Befunde mit dem

Tabelle 1. Vergleich des histochemischen und chemischen Eisengehaltes bei Erwachsenen.

Intensität der histochemischen Eisenreaktion Gruppen	Leber			Milz		
	Anzahl der Fälle	Eisengehalt in mg-%	Statist. Sicherung der Differenz	Anzahl der Fälle	Eisengehalt in mg-%	Statist. Sicherung der Differenz
0	96	12,6 \pm 3 · 1,3	wahrsch. gesichert gesichert	46	15,1 \pm 3 · 1,1	gesichert gesichert gesichert
1	39	19,4 \pm 3 · 2,0		31	23,1 \pm 3 · 1,8	
2	32	34,0 \pm 3 · 0,9		56	39,1 \pm 3 · 2,5	
3	21	57,9 \pm 3 · 5,0		51	88,0 \pm 3 · 6,2	
Summe	188			184		

chemisch bestimmten Eisengehalt parallel gehen. Man wird also im allgemeinen aus dem Ausfall der histochemischen Eisenreaktion Schlüsse auf den chemischen Eisengehalt in Leber und Milz ziehen können. Dabei ist allerdings zu beachten, daß der Eisengehalt der Milz beim selben histochemischen Schätzungsbefund etwas höher erscheint als der der Leber. Schon die histochemisch eisenfreie Milz enthält durchschnittlich chemisch etwas mehr Eisen als die Leber. Dies gilt ebenso für die weiteren Gruppen, besonders für die Gruppe 3.

In der Tabelle 2 haben wir ganz entsprechende Berechnungen für eine Gruppe von 118 Lebern und 120 Milzen von Kindern im Alter bis zu 9 Jahren ausgeführt. Die erhaltenen Durchschnittswerte für den chemischen Eisengehalt der einzelnen Gruppen weichen im ganzen nur wenig von denen der Tabelle 1 ab. Auch hier sind die Differenzen zwischen den einzelnen Gruppendurchschnittswerten meist statistisch gesichert. Die Milzwerte liegen ebenfalls wieder etwas höher als die Leberwerte.

Somit werden die Ergebnisse der Tabelle 1 durch die der Tabelle 2 in allen Punkten bestätigt. Wir stimmen also mit HUECK weitgehend überein, der ebenfalls einen Parallelismus zwischen histochemisch und chemisch nachweisbarem Eisengehalt der Leber fand. Allerdings gilt diese Parallelität — dies muß betont werden! — nur für die Durchschnittswerte und damit für den größten Teil der Fälle. Es gibt jedoch auch Ausnahmen. Unter den Lebern Erwachsener waren solche mit einem Eisengehalt bis zu 50 mg-%, die dennoch keine Spur einer mikrochemischen Eisenreaktion gaben. Da wir in unserer Aufstellung nur den Eisengehalt der Leberzellen berücksichtigten, konnte man zunächst daran denken, daß in diesen Fällen eine starke Sternzellenhämosiderose den hohen Eisengehalt der Leber bedingt hätte. In einem Falle mit 45,4 mg-% Eisen fanden wir tatsächlich in den Sternzellen extrem hohe Werte von Hämosiderin, in einem weiteren Falle mit 50 mg-% jedoch keine Spur. Auf der anderen Seite bekamen wir bei Kindern trotz hohen mikrochemisch nachweisbaren Eisengehaltes in den Sternzellen keine erhöhten chemischen Eisenwerte in der Leber. Der Hämosiderin-gehalt der Sternzellen scheint also im Gegensatz zu dem der Leber-

Tabelle 2. Vergleich des histochemischen und chemischen Eisengehaltes bei Kindern.

Intensität der histochemischen Eisenreaktion (Gruppen)	Leber			Milz		
	Anzahl der Fälle	Eisengehalt in mg-%	statist. Sicherung der Differenz	Anzahl der Fälle	Eisengehalt in mg-%	statist. Sicherung der Differenz
0	40	$9,8 \pm 3 \cdot 1,1$	gesichert gesichert gesichert gesichert	31	$14,5 \pm 3 \cdot 1,9$	wahrsch. gesichert gesichert gesichert
1	20	$18,9 \pm 3 \cdot 2,0$		19	$22,4 \pm 3 \cdot 2,4$	
2	37	$28,9 \pm 3 \cdot 3,3$		27	$48,9 \pm 3 \cdot 6,7$	
3	21	$40,5 \pm 3 \cdot 3,3$		43	$82,6 \pm 3 \cdot 5,8$	
Summe	118			120		

zellen keine erfaßbaren Beziehungen zum chemischen Eisengehalt der Leber zu haben. Wir müssen somit annehmen, daß es Fälle mit hohem chemischen Eisengehalt der Leber gibt, in denen dieses Eisen sich mikrochemisch mit der Turnbullblaureaktion nicht nachweisen läßt. Auch in einzelnen Milzen von Erwachsenen und Kindern liegen entsprechende Verhältnisse vor. Während aber in der Leber erheblichen histochemisch nachweisbaren Eisenmengen auch immer hohe chemische Eisenwerte entsprechen, ist dies bei der Milz manchmal nicht der Fall. Sowohl bei Erwachsenen, besonders aber bei Kindern konnten wir in einzelnen Milzen eine sehr kräftige Turnbullblaureaktion erzielen bei gleichzeitig sehr niederen chemischen Werten. Es ist sehr bemerkenswert, daß diese geringe chemisch nachweisbare Eisenmenge zu solch starken histochemischen Reaktionen führen kann. Wir müssen hieraus schließen, daß in den Fällen mit viel chemisch nachweisbarem Eisen nur ein Teil desselben sichtbar wird. Dieser wird im allgemeinen der Gesamtmenge parallel gehen, vielleicht nach Art eines chemischen Gleichgewichtes. Unter bestimmten Umständen wird jedoch das gesamte Eisen der Milz histochemisch darstellbar sein. In diesen Fällen werden wir dann, aus der Turnbullblaureaktion schließend, einen zu hohen chemischen Eisengehalt in der Milz schätzen.

Für das Vorhandensein eines histochemisch mit der Turnbullblaureaktion in mikroskopischen Schnitten nicht nachweisbaren Eisens sprechen die in früheren Arbeiten und oben erwähnten Verhältnisse an den Lungen, weiterhin das „Nachhinken“ des histochemischen Eisennachweises beim physiologischen Blutabbau bei der hochakklimatisierten Ratte sowie beim menschlichen Neugeborenen, das wir^{3, 5} ebenfalls in früheren Arbeiten schilderten. Ob es sich hierbei nur um Unterschiede in der physikalischen Verteilung oder auch um solche in der chemischen Bindung des Eisens handelt, konnten wir bisher nicht entscheiden.

Eine weitere beachtliche Tatsache geht aus der Tabelle 1 hervor, wenn man die Verteilung der Fälle auf die verschiedenen Gruppen bei Leber und Milz vergleicht: bei der Leber fallen etwa 50% der Fälle (96) auf die Gruppe 0, noch relativ viele Fälle auf Gruppe 1, weniger Fälle auf Gruppe 2 und am wenigsten auf Gruppe 3. Bei der Milz dagegen haben wir eine ziemlich gleichmäßige Verteilung auf alle 4 Gruppen. Dies besagt, daß in vielen Fällen eine Anreicherung des Eisens nur in der Milz stattfindet, während die Leber relativ eisenarm bleibt. Diese Erscheinung findet sich besonders bei Infektionskrankheiten, wie wir in einer weiteren Arbeit ausführlich zeigen werden. Infolge der besonderen Eisenumsetzungen im ersten Lebensjahre, die wir^{3, 7} in früheren Arbeiten beschrieben haben, sind diese Verhältnisse in der Tabelle 2 nicht so ausgeprägt, da die Fälle meist dem ersten Lebensjahr entstammen.

HUECK hat, wie wir schon oben erwähnten, festgestellt, daß das Eisen erst bei einem chemischen Eisengehalt der Leber von 50 mg auf 100 g Trockensubstanz histologisch sichtbar zu machen sei. Nehmen wir einen Wassergehalt der Leber von 70% an, so entspricht dies einem prozentualen Eisengehalt von 21,4 mg-% bei Berechnung auf Frischgewicht. Aus unseren Tabellen 1 und 2 geht hervor, daß der Durchschnittseisengehalt von Lebern, die keine nachweisbare Eisenreaktion geben, bei etwa 10–12 mg-% liegt, der der nächsten Gruppe mit Spuren von Eisen bei 19 mg-%. Somit können wir auch diese Angabe von HUECK bestätigen, soweit dies bei der verschiedenartigen Methodik überhaupt möglich ist.

In unserer Arbeit über den Eisengehalt von Leber und Milz bei Mann und Frau in verschiedenen Lebensaltern konnten wir zeigen, daß der chemisch bestimmte Eisengehalt der Leber im Laufe des Lebens zunimmt und beim Manne höher liegt als bei der Frau. Da nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit chemische und histochemische Befunde parallel gehen, müßte eine entsprechende Gesetzmäßigkeit auch in rein histochemischen Untersuchungen sich ergeben. Wir haben nun schon vor längerer Zeit ein Material von fast 400 Sektionsfällen gesammelt, bei denen wir die histochemischen Eisenreaktionen an Leber, Milz und Knochenmark durchführten. Es war dabei keine besondere Auswahl der Fälle getroffen worden, sondern das gesamte Sektionsmaterial mehrere Monate untersucht worden. Das Material der Tabelle 1 und 2 wurde dabei nicht mitbenützt. Wir stellten die Fälle nach Alter und Geschlecht zusammen und errechneten die Durchschnittswerte aus unseren jeweiligen Schätzungen der Intensität der Turnbullblaureaktion, wobei die einzelnen Werte wieder zwischen 0 und 5 gewählt wurden (s. oben).

Das Ergebnis unserer Zusammenstellung ist aus Tabelle 3 abzulesen. Vergleicht man die Durchschnittswerte für die einzelnen Organe in den verschiedenen Lebensaltern, so hat man allgemein den Eindruck einer Zunahme im Alter, besonders deutlich bei den Leberzellen. Auch die Durchschnittswerte für alle untersuchten Organe bei Frauen sind deut-

Tabelle 3. *Durchschnittliche histochemische Befunde, nach Alter und Geschlecht zusammengestellt.*

Altersgruppen in Jahren	Männer					Frauen				
	Anzahl der Fälle	Leber		Milz	Knochen- mark	Anzahl der Fälle	Leber		Milz	Knochen- mark
		Leber- zellen	Stern- zellen				Leber- zellen	Stern- zellen		
1—9	19	0,1	0,8	1,4	1,1	15	0,3	0,7	0,9	1,2
10—19	12	0,3	0,6	1,2	1,8	10	0,4	0,7	1,1	1,5
20—29	48	1,0	1,1	1,5	2,3	18	0,2	0,9	1,4	1,7
30—39	31	0,8	1,3	2,0	1,7	24	0,3	0,9	1,3	1,6
40—49	31	1,1	1,7	2,8	2,6	17	0,5	0,7	1,6	2,2
50—59	40	0,9	1,5	1,8	2,6	17	0,4	0,9	1,4	1,9
60 und mehr	62	1,4	1,8	2,0	2,9	39	1,0	0,9	1,9	2,3
Durchschnitt	243	0,95	1,36	1,78	2,30	144	0,52	0,83	1,48	1,84

lich niederer als bei Männern; vor allem gilt dies wieder für die Leberzellen. Wir erhalten hier für die Frauen einen Durchschnittswert von 0,52, für die Männer einen solchen von 0,95. Der Unterschied ist statistisch gesichert. Wenn man die einzelnen Altersgruppen betrachtet, besteht im 1. und 2. Jahrzehnt kein erheblicher Unterschied in der Intensität der histochemischen Eisenreaktion zwischen männlichen und weiblichen Lebern. Dagegen finden sich in den nächsten Jahrzehnten starke, auch statistisch gesicherte Differenzen. Diese Unterschiede sind bei den Sternzellen, in Milz und Knochenmark nicht so gleichmäßig und überzeugend wie in den Leberzellen.

Zweifellos ist die Methode der Schätzung des histochemischen Eisengehalts grob und im Einzelfalle Irrtümern ausgesetzt. Trotzdem hat die Zusammenfassung größerer Beobachtungsreihen zu demselben Ergebnis geführt wie die chemische Untersuchung in unserer früheren Arbeit: es ergibt sich eine Zunahme des Lebereisens im Alter sowie ein deutlicher Geschlechtsunterschied, der besonders ausgeprägt im Alter zwischen 20 und 50 Jahren auftritt. Wir können hieraus 1. eine weitere Bestätigung der Ergebnisse unserer Arbeit über den Eisengehalt der Leber und Milz bei Mann und Frau in verschiedenen Altersstufen gewinnen, 2. aber feststellen, daß man bei Berücksichtigung genügend großer Zahlen wirklich Rückschlüsse vom histochemischen Befund auf den chemischen Eisengehalt ziehen kann.

Zusammenfassung.

Vergleichende Untersuchungen zwischen dem chemischen und histochemischen Eisenbefund in Leber und Milz ergeben eine weitgehende Parallelität, so daß man im allgemeinen aus dem histochemischen Befund Rückschlüsse auf den chemischen Eisengehalt ziehen kann. In Einzelfällen kommen jedoch Ausnahmen vor, deren Ursache erörtert wird.

Literatur.

- ¹ HUECK: Beitr. path. Anat. 54, 68 (1912). — ² RECHENBERGER u. SCHAIRER: Z. exper. Med. 112, 559 (1943). — ³ RECHENBERGER u. SCHAIRER: Virchows Arch. 312, 660 (1944). — ⁴ RECHENBERGER u. SCHAIRER (noch nicht veröffentlicht). — ⁵ SCHAIRER u. RECHENBERGER: Virchows Arch. 312, 652 (1944). — ⁶ SCHAIRER u. RECHENBERGER: Virchows Arch. 315, 309 (1948). — ⁷ SCHAIRER u. RECHENBERGER: Z. Kinderhk. 64, 255 (1944).