

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

## Leber- und Milzeisen bei verschiedenen Infektionskrankheiten.

Von

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

(Eingegangen am 26. Juni 1944.)

Nach den Untersuchungen von THOENES und ASCHAFFENBURG<sup>9</sup> sowie von HEILMEYER und PLÖTNER<sup>2</sup> kommt es beim Infekt zu einer Senkung des Serum-eisenspiegels. HEILMEYER<sup>1</sup> nimmt an, daß diese Senkung des Eisenspiegels Ausdruck eines erhöhten Eisenbedarfs des Organismus beim Infekt sei und daß das Eisen vorwiegend in das retikulo-endotheliale System abwandere. Sollte dies der Fall sein, so müßte dieses Eisen dort, also vor allem in der Milz, aber auch in den Sternzellen der Leber und den Reticulumzellen des Knochenmarks nachweisbar sein. Wir haben deshalb unser schon in zwei früheren Arbeiten<sup>7, 8</sup> nach anderen Gesichtspunkten untersuchtes Sektionsmaterial auch nach dieser Richtung durchgesehen. Die Untersuchungsmethodik ist in den erwähnten Arbeiten geschildert.

### A. Ergebnisse.

#### 1. Normale Vergleichsfälle.

Schon in unserer Arbeit über das Leber- und Milzeisen bei Mann und Frau in verschiedenen Lebensaltern<sup>4</sup> haben wir in der Tabelle 6 18 Fälle angeführt, die als Normalfälle anzusehen sind. Es handelt sich dabei um plötzliche Todesfälle durch Unfall oder Selbstmord. Das Durchschnittsalter dieser Männer war 38 Jahre, in ihren Lebern fanden sich durchschnittlich 388,2 mg Eisen (28,5 mg-% bezogen auf Frischsubstanz) und in ihrer Milz 36,3 mg (36,6 mg-%). Außer diesen 18 Männern waren in unserem Material noch 5 Frauen ebenfalls als Normalfälle zu verzeichnen (Suicid und Unfalltod). Im ganzen verfügen wir also über 23 Normalfälle mit dem Durchschnittsalter von 37 Jahren, einem durchschnittlichen Eisengehalt von 332,2 mg (24,5 mg-%) in der Leber und von 32,9 mg (31,4 mg-%) in der Milz (s. auch Tabelle 8) zum Vergleich mit den Infektionsfällen.

In unseren „Vergleichenden Untersuchungen über den chemisch und mikrochemisch bestimmten Eisengehalt in Leber und Milz“<sup>5</sup> haben wir gesehen, daß der histochemische Befund in beiden Organen dem chemischen Eisengehalt parallel geht, so daß man, wenn es sich nicht um

Einzelfälle, sondern um größere Reihen handelt, aus dem histologischen Befund Schlüsse auf den chemischen Eisengehalt der Organe ziehen kann. Wir haben, wie schon in der genannten Arbeit angeführt, bei nahezu 400 Sektionsfällen eines bestimmten Zeitabschnittes histochemische Eisenuntersuchungen an der Leber, der Milz und dem Knochenmark, jedoch keine chemischen Eisenbestimmungen an diesen Organen durchgeführt. Die Menge des Eisens wurde nach der Intensität der Blaureaktion (gleichzeitig Berlinerblau- und Turnbullblaureaktion) geschätzt und in Stufen zwischen 0 und 5 eingeteilt, wobei auch noch Zwischenwerte angegeben wurden (wie 0,5 oder 1,5 usw.). Die Möglichkeit, aus diesen Werten errechnete Durchschnittszahlen für verschiedene Gruppen miteinander zu vergleichen und hieraus verwertbare Schlüsse zu ziehen, wurde schon in der eben erwähnten Arbeit erörtert und bejaht.

Unter diesen 400 Fällen fanden sich 12 plötzliche Todesfälle (Unfälle oder Selbstmorde) bei sonst gesunden Männern im durchschnittlichen Alter von 40 Jahren. Wir haben wie bei der Errechnung der Tabelle 3 der eben erwähnten früheren Arbeit auch Durchschnittswerte für die Intensität der Eisenreaktion in Leber (für Parenchymzellen und Sternzellen getrennt), Milz und Knochenmark ausgerechnet. Diese Durchschnittswerte belaufen sich auf 0,9 für die Leberzellen, 0,5 für die Sternzellen, 0,5 für die Milz und 1,4 für das Knochenmark. Um eine möglichst große Anzahl von Normalfällen zum Vergleich zu bekommen, stellten wir noch die histologischen Befunde der Männer, deren auf chemischem Wege bestimmte Eisenwerte wir schon oben zusammengefaßt haben und die einzeln in Tabelle 6 unserer Arbeit über „Das Leber- und Milzeisen bei Mann und Frau usw.“<sup>7</sup> angeführt sind, zusammen, soweit sie erhoben waren (16 Fälle). Dazu kamen noch 7 Frauen mit plötzlichem Tod aus dem gesamten Material. Dadurch erhielten wir insgesamt 35 Fälle mit einem Durchschnittsalter von 38 Jahren. Die durchschnittliche Intensität der Eisenreaktion belief sich für die Leberzellen auf 1,0, die Sternzellen auf 0,7, die Milz auf 0,8 (s. Tabelle 9).

## 2. Sepsis.

In unserem chemisch und gleichzeitig histochemisch untersuchten Material fanden sich insgesamt 19 Fälle schwerer Sepsis, darunter fünf Frauen und 14 Männer im durchschnittlichen Alter von 36 Jahren. Die Fälle sind einzeln in Tabelle 1 angeführt mit Organgewichten, Eisengehalt in Milligramm und Milligrammprozent und histochemischem Befund in Leber und Milz. Schließlich ist das Verhältnis Lebereisen zu Milzeisen  $q$  berechnet.

Im Durchschnitt ergeben sich 360,8 mg Eisen in der Leber bei einem prozentualen Eisengehalt von 21,8 mg-%. In der Milz findet man

Tabelle 1. Leber- und Milzeisen bei Sepsistüpfen.

Sekt.-Nr.	Ge- schlecht	Alter	Diagnose	Leber				Milz				<i>q</i>
				Gewicht g	Eisen mg	mg-%	Lz. Stz.	histologisch	Gewicht g	Eisen mg	mg-%	
1055/43	♂	21	Endocard. ulcerosa	1910	332	17,4	0	0	490	200	40,8	0,5
1099/43	♂	21	Endocard. ulcerosa	1780	316	17,8	0,5	0,5	335	100	29,8	0,5
66/42	♂	22	Endocard. ulcerosa	2003	346	17,0	0,5	0,5	260	66	24,5	-
894/43	♂	28	Endocard. polyposa	1725	242	14,	0	0,5	475	173	36,4	-
73/42	♂	21	Empyem	1625	422	26	2	3,5	174	86	49,3	3
871/43	♂	29	Osteomyelitis	1650	430	26	0,5	0,5	400	98	24,5	0,5
893/43	♂	20	Sepsis, Perikarditis	2490	324	13	0	0	340	232	68,5	2
38/44	♂	34	Empyem, postpneum.	1450	480	33	3	3	115	127	110	3
123/44	♂	31	Abszed. Pneumonie	1825	470	25,8	0,5	1	200	100	50	2,5
73/44	♂	34	Lungengangrän, Empyem	1780	534	30	1	2	210	105	50	4
1098/43	♂	58	Otogene Sepsis	1750	324	18,5	-	-	310	150	48,5	3,5
11/44	♂	53	Sepsis	1650	1030	61,5	4	3,5	220	127	57,8	3
67/44	♂	60	Pleuraempyem	1840	276	15	0	0	125	60	48	2
5/44	♂	74	Pleuraempyem	1315	565	43	3	3	230	94	42,5	3
216/42	♀	16	Endocard. lenta	1510	110	7,4	0	1	311	2	0,5	1
224/42	♀	12	Sepsis nach Scharlach	939	110	11,9	0	2	99	29	29,2	2
84/44	♀	39	Osteomyelitis	1620	132	8,2	0	0	270	45	16,5	0
113/44	♀	56	Sepsis nach Nasen- furnikel	1050	162	15,4	0	0	130	19	14,7	0
215/44	♀	61	Sepsis nach Scheiden- plastik	1360	250	18,5	0,5	0,5	160	77	47,7	2
Durchschnitt		36	n = 19	1646	360,8	21,8	0,9	1,2	255,4	99,2	41,6	1,9
												4,2

Anmerkung: Lz. = Leberzellen, Stz. = Sternzellen, q = Lebereisen : Milzeisen.

durchschnittlich 99,2 mg Nichthämoglobineisen; der prozentuale Eisengehalt beläuft sich auf 41,6 mg-%. Vergleicht man mit den Eisenwerten in Leber und Milz der Normalfälle, so sieht man, daß der Eisengehalt der Leber in Sepsis- und Normalfällen etwa gleich hoch ist. Der prozentuale Gehalt erscheint etwas niedriger infolge der infektiösen Leberschwellung (1646 g Durchschnittsgewicht der Sepsislebern gegenüber 1395 g bei den Normalfällen).

Ganz anders sind die Verhältnisse bei der Milz. Sie enthält durchschnittlich etwa die 3fache Eisenmenge gegenüber der Milz der Normalfälle. Dabei ist diese Zunahme zum größeren Teil bedingt durch eine *Milzvergrößerung* auf das Doppelte (255 g gegenüber 134 g bei den Normalfällen), zum kleineren Teil auch durch eine *Steigerung des prozentualen Eisengehaltes* von 31,4 mg-% auf 41,5 mg-%. Der Quotient Lebereisen zu Milzeisen ist im Durchschnitt von 10,7 bei den Normalfällen auf 4,2 bei den Sepsisfällen gesunken.

Die histochemischen Befunde der Tabelle 1 entsprechen weitgehend den chemischen. Der Durchschnittswert von 0,9 für die Leberzellen entspricht genau dem unserer Normalfälle; der Milzwert ist dagegen wesentlich höher als bei den Normalfällen (1,9 gegenüber 0,8). Wie die Milz verhalten sich auch die KUPFFERSCHEN Sternzellen.

Wir haben eine entsprechende Zusammenstellung der Sepsiskranken vorgenommen, bei denen wir nur die histochemische Eisenreaktion durchgeführt haben. Wir hatten 33 männliche (s. Tabelle 2) und 13 weibliche Sepsisfälle im Durchschnittsalter von 41 bzw. 40 Jahren untersucht. Wir erhielten als Durchschnittswert der Intensität der Blaureaktion in den Leberzellen 1,3, bzw. 0,3, in den Sternzellen 1,6 bzw. 1,5, in der Milz 2,0 bzw. 2,3 und im Knochenmark 2,4 bzw. 2,2. Der Wert für das Lebereisen bei männlichen Sepsisfällen scheint gegenüber den Normalfällen leicht erhöht; jedoch ist der Unterschied statistisch nicht gesichert ( $1,3 \pm 3 \cdot 0,22$  gegenüber  $0,9 \pm 3 \cdot 0,19$ ). Daß der Lebereisenwert für die weiblichen Sepsisfälle wesentlich niedriger ist (0,3), entspricht der allgemeinen Regel, daß bei den Frauen das Lebereisen niedriger ist als bei den Männern, wie wir schon in früheren Arbeiten<sup>7,8</sup> aufgezeigt haben.

Anders als die Leberzellen verhalten sich schon die Sternzellen, besonders aber die Milz und das Knochenmark. An Stelle einer durchschnittlichen Intensität der Blaufärbung von 0,5 bzw. 0,7 in den Sternzellen der Normalfälle finden wir bei den Sepsisfällen 1,6 (Männer) bzw. 1,5 (Frauen). Bei der Milz wiesen die beiden untersuchten Gruppen von Normalfällen Durchschnittswerte von 0,5 bzw. 0,8 auf, die Sepsisfälle solche von 2,0 (Männer) bzw. 2,3 (Frauen). Im Knochenmark betrug der Durchschnittswert der Normalfälle 1,4, der Sepsisfälle 2,4 bzw. 2,2. Die Unterschiede sind besonders in der Milz statistisch gesichert (z. B.  $0,5 \pm 3 \cdot 0,08$  gegenüber  $2,0 \pm 3 \cdot 0,28$ ).

Tabelle 2. *Hämosiderin in Leber, Milz und Knochenmark bei männlichen Sepsisfällen.*

Sekt.-Nr.	Alter	Diagnose	Leber		Milz	Knochenmark
			Lz.	Stz.		
687/41	25	Sepsis	2	2,5	3,5	3,5
375/41	21	Sepsis acutissima	0,5	0	0	0
740/41	20	Otogene Sepsis	2	0,5	0,5	4
809/41	27	Sepsis	0	0	0	2
810/41	26	Sepsis, Empyem	0	0	0	0
860/41	26	Sepsis	0,5	0	0,5	0
874/41	27	Sepsis	0	0	0,5	0,5
1053/41	28	Sepsis	3	3	0	1,5
709/41	31	Sepsis nach Scharlach	2,5	1,5	4,5	3
759/41	31	Sepsis	0	0	0	.
824/41	35	Sepsis	3	1	2	.
880/41	33	Pleuraempyem	0	2	1	.
932/41	33	Endocarditis ulc.	0	2	1,5	2
1006/41	33	Sepsis, Gasbrand	2,5	2	0,5	4
1031/41	39	Osteomyelitis	3	2,5	3,5	3,5
1171/41	37	Sepsis acuta	1	0,5	2	2,5
1172/41	34	Halsphlegmone	0	2	2	2,5
1227/41	36	Sepsis, Empyem	0	0	2	1
1268/41	36	Sepsis	1	0,5	1	0
597/41	48	Nackenphlegmone	4	3	4,5	4
645/41	47	Chron. Pneumonie, Sepsis	0,5	3	3	3
835/41	44	Sepsis nach Appendicitis	1	3	1	2,5
837/41	41	Sepsis, chron. Pneumonie	1	2,5	4	5
1115/41	49	Endocarditis ulc.	0,5	2	1,5	1
640/41	52	Brustwandphlegmone	2	3	4	3,5
907/41	58	Sepsis, Arthritis ulcerosa	3,5	3,5	4,5	5
1015/41	50	Abszedierende Pneumonie, Empyem	0,5	1	3,5	3,5
1149/41	57	Sepsis nach Zahnxtraktion	0,5	0,5	3	3,5
755/41	65	Sepsis	4	4	4,5	5
884/41	61	Chron. Pneumonie, Empyem	0,5	0	1	3
905/41	62	Chron. Pneumonie, Empyem	2	4	4,5	5
1049/41	80	Phlegmone, Diabetes	0,5	2	1,5	2,5
1185/41	63	Endocarditis ulc.	1	2	1	3
Durchschnitt	41	n = 33	1,3	1,6	2,0	2,4

Wir stellten somit fest: bei der Sepsis kommt es *nicht* zu einer erheblichen Veränderung des Lebereisengehaltes. Weder der chemische Eisengehalt noch der histochemische Eisenbefund in den Leberzellen ist gegenüber Normalfällen vermehrt oder vermindert. Dagegen findet eine Steigerung des Milzeisens auf etwa das Dreifache im Durchschnitt statt. Die infektiöse Milzschwellung ist also bei der Sepsis mit einer erheblichen Eisenvermehrung verbunden, die auch histochemisch deutlich nachweisbar ist. Auch in den Sternzellen der Leber und in den Retikulumzellen des Knochenmarks kommt eine Vermehrung des histochemisch nachweisbaren Eisens zustande. Das Auftreten einer stärkeren Hämosiderose der Sternzellen ist insofern von besonderem Interesse,

als in der Leber der Steigerung der histochemischen Blaureaktion der Sternzellen keine erhebliche Erhöhung des chemischen Eisengehaltes des Organs entspricht. Wir haben schon früher gezeigt, daß eine Hämosiderose der Sternzellen eine wesentliche Vermehrung des Eisengehaltes der Leber nicht bedingt.

### *3. Lungenentzündung.*

Schon in unserer Arbeit über den „Eisengehalt der Lunge bei der Lungenentzündung“<sup>4</sup> haben wir in der Tabelle 1 den Eisengehalt von Leber und Milz bei 14 Fällen von lobärer Pneumonie angeführt, sowie den histochemischen Eisenbefund in diesen Organen bei 10 Fällen. Wir erwähnten auch schon damals, daß der durchschnittliche Eisengehalt von 397,4 mg (22,7 mg-%) in der Leber sich nicht wesentlich von dem der Normalfälle (332,2 mg bzw. 24,5 mg-%) unterscheide. Dagegen war der Milzwert von 93,2 mg (38,3 mg-%) deutlich über dem der Normalfälle von 32,9 mg (31,4 mg-%) gelegen. Der Unterschied ist statistisch gesichert und geht im wesentlichen einer Vergrößerung der Milz parallel bei nur geringer Steigerung des prozentualen Eisengehaltes des Organs.

Die Verhältnisse entsprechen also ganz denen bei der Sepsis. Dies gilt auch für die histochemischen Befunde. Wir konnten 10 der eben erwähnten 14 Fälle von Lungenentzündung auch histochemisch untersuchen. Bei einem Durchschnittsalter von 40 Jahren fanden wir eine durchschnittliche Intensität der Blaufärbung in den Leberzellen von 1,0, von 1,4 in den Sternzellen und von 2,1 in der Milz, also auch hier eine erhebliche Steigerung bei der Milz, eine geringere bei den Sternzellen gegenüber den Normalfällen, während die Blaureaktion der Leberzellen denen der Normalfälle entsprach.

### *4. Diphtherie.*

Das Leber- und Milzeisen konnten wir nur an 8 Diphtheriefällen über 10 Jahren chemisch bestimmen, die in Tabelle 3 zusammengefaßt sind. Als Durchschnittswert für das Lebereisen finden wir 236,5 mg bzw. 17,0 mg-%, als Milzeisenwert 53,2 mg bzw. 44,5 mg-%. Auffallend ist zunächst der niedere Lebereisenwert, der aber dem niederen Durchschnittsalter von 20 Jahren entspricht, wie aus unserer Arbeit über das Leber- und Milzeisen bei Mann und Frau in verschiedenen Lebensaltern<sup>4</sup> hervorgeht. Dagegen scheint der Milzeisenwert gegenüber den Normalfällen erhöht zu sein. Diese Steigerung scheint im wesentlichen von einer Vermehrung des prozentualen Eisengehaltes der Milz herzuröhren, während die durchschnittliche Milzgröße etwa der Norm entsprechen dürfte. Die statistische Berechnung ergibt allerdings bei der geringen Fallzahl keinen gesicherten Unterschied des Milzeisens gegenüber den Normalfällen.

Tabelle 3. Leber- und Milzeisen bei Diphtherie.

S.-Nr.	Ge- schlecht	Alter	Diagnose	Leber			Milz			q	
				Ge- wicht g	Eisen		Ge- wicht g	Eisen			
					mg	mg-%		mg	mg-%		
809/42	♀	10	Myocarditis diphth.	760	91	12,0	55	12	21,8	7,6	
1015/43	♀	19	Kehlkopf-diphtherie, Pneumonie	1600	250	15,6	150	53	35	4,7	
102/44	♀	25	Postdiphth. Lähmungen	1390	180	13	130	31	23,5	5,9	
1068/42	♂	12	Myocarditis diphth.	1220	200	15,6	120	57	47,4	3,5	
889/43	♂	19	Myocarditis diphth.	1335	118	8,9	140	14	10,2	8,3	
1011/43	♂	18	Myocarditis diphth.	1570	226	14,4	220	110	50	2,1	
152/44	♂	17	Toxische Di., Herzblock	1440	167	11,6	180	49	27,2	3,4	
1046/43	♂	37	Diphtherie	1470	660	45	70	100	142	6,6	
Durchschnitt		20	$n = 8$	1348	236,5	17,0	133	53,2	44,6	5,3	

Wir haben deshalb noch eine histochemische Untersuchung vorgenommen, um vielleicht auf diese Weise eine sichere Entscheidung treffen zu können. Wir haben die histologischen Befunde bei 17 Diphtheriefällen — mit Einschluß der eben untersuchten 8 Fälle — zusammengestellt (Tabelle 4). Wir fanden für die Leberzellen einen Durchschnittswert von 0,4, für die Sternzellen von 0,9, für die Milz von 1,4. Der niedere Leberwert ist zweifellos wie bei der chemischen Untersuchung auf das geringe Durchschnittsalter von 15 Jahren zurückzuführen. Der Milzwert scheint gegenüber dem der Normalfälle erhöht. Jedoch ergibt die Wahrscheinlichkeitsrechnung wiederum keinen statistisch gesicherten Unterschied gegenüber den Normalfällen ( $1,4 \pm 3 \cdot 0,33$  gegenüber  $0,5 \pm 3 \cdot 0,08$ ).

##### 5. Chronische Tuberkulose.

Wir konnten bisher erst bei 5 Fällen über 10 Jahren das Leber- und Milzeisen chemisch bestimmen. Wir stellen diese Fälle trotzdem in einer Tabelle (Tabelle 5) zusammen, da der Unterschied gegenüber den Normalfällen besonders deutlich ist. Wir finden in der Leber einen durchschnittlichen Eisengehalt von 295 mg bzw. 19,5 mg-%, der etwa dem durchschnittlichen Lebensalter der Kranken (23 Jahre) entspricht und keine Besonderheiten erkennen läßt. Dagegen ergibt sich in der Milz ein Durchschnittswert von 111 mg oder 50,7 mg-%, ein Wert, wie er auch bei der Sepsis nicht erreicht wurde. Die statistische Berechnung läßt erkennen,

Tabelle 4. Hämosiderin in Leber und Milz bei Diphtheriefällen.

S.-Nr.	Ge- schlecht	Alter	Diagnose	Leber		Milz
				Lz.	Stz.	
80/42	♀	1	Myokarditis nach Diphtherie	0	0	0
229/42	♀	2	Toxische Diphtherie	0	0	0,5
342/42	♂	2	Diphtherie	0	0	0
241/44	♀	6	Toxische Diphtherie	0	0	0
809/42	♂	10	Myokarditis nach Diphtherie	0	0	0,5
1068/42	♂	12	Myokarditis nach Diphtherie	0	0,5	0,5
151/42	♀	12	Toxische Diphtherie	0,5	0	1
591/43	♀	13	Diphtherie	0	1	1
1287/41	♀	15	Toxische Diphtherie	0	1	1
152/44	♂	17	Toxische Diphtherie	0,5	0,5	2
1011/43	♂	18	Myokarditis nach Diphtherie	0	0,5	3
889/43	♀	19	Myokarditis nach Diphtherie	0	2	4
1015/43	♀	19	Kehlkopfdiphtherie, Pneumonie	0	0	1,5
1382/41	♂	24	Kehlkopfdiphtherie	1,5	0,5	1,5
1383/41	♀	25	Toxische Diphtherie	0,5	3,5	3,5
102/44	♀	25	Postdiphtheritische Lähmungen	0	0,5	0
1046/43	♂	37	Diphtherie	3,5	3,5	4
Durchschnitt		15		n = 17	0,4	0,9
					1,4	

daß der Unterschied gegenüber dem Milzeisengehalt der Normalfälle trotz der geringeren Fallzahl gesichert ist.

Dieses Ergebnis wird bestätigt durch die histochemische Untersuchung von 16 Fällen männlicher und 6 Fällen weiblicher chronischer Tuberkulose, vorwiegend Lungentuberkulosen. Bei den Lebern der Männer, die durchschnittlich 39 Jahre alt sind, erhalten wir für die Blaureaktion in den Leberzellen eine Durchschnittszahl von 0,8, die also der der Normalfälle (0,9) entspricht. Die durchschnittliche Schätzungszahl für die Blaureaktion der Sternzellen ist dagegen 2,6, für die der Milz 3,4 und für die des Knochenmarks 3,6 (s. Tabelle 6). Diese Zahlen liegen also wesentlich höher als die der Normalfälle und selbst höher als bei den Sepsisfällen. Die Unterschiede sind statistisch gesichert (z. B. in der Milz  $3,4 \pm 3 \cdot 0,33$  gegenüber  $0,5 \pm 3 \cdot 0,08$ ).

Tabelle 5. Leber- und Milzeisen bei Tuberkulose.

S.-Nr.	Geschlecht	Alter	Diagnose	Leber					Milz					
				Ge- wicht g	Eisen		histo- logisch		Ge- wicht g	Eisen		histo- logisch		
					mg	mg-%	Lz.	Stz.		mg	mg-%			
306/42	♂	19	Lungentbc.	1165	378	32,4	1	3	173	176	102	3,5		
1078/42	♂	17	Miliartbc.	1500	190	12,6	0	0	230	90	27,9	0,5		
882/43	♂	12	Lungentbc.	1250	100	8,0	0	0	100	45	45	2		
277/44	♂	40	Lungentbc.	1850	537	29,0	0,5	3	290	177	61	4		
168/42	♂	27	Lungentbc.	1665	268	15,9	0	3	266	67	17,6	1		
Durchschnitt	23				n = 5		295	19,6	0,3	1,8		111,0	50,7	2,2

Tabelle 6. *Hämosiderin in Leber, Milz und Knochenmark bei männlichen chronischen Tuberkulosefällen.*

S.-Nr.	Alter	Diagnose	Leber		Milz	Kno- chen- mark
			Lz.	Stz.		
918/41	17	Lungen- und Darmtuberkulose	1	3,5	3	4
928/41	19	Chronische Lungentuberkulose	0,5	3,5	3,5	4
1323/41	16	Chronische Lungentuberkulose	0	0	1,5	2,5
723/41	21	Chronische Lungentuberkulose	1	4,5	5	5
1351/41	28	Chronische Lungentuberkulose	0	0	0,5	1
806/41	36	Chronische Lungentuberkulose	1,5	2,5	5	2
971/41	30	Chronische Lungentuberkulose	0,5	3	3,5	3
1255/41	30	Chronische Lungentuberkulose	0	1	1	2,5
1310/41	35	Tuberkulöses Pleuraempyem	1	3	5	3,5
695/41	43	Chronische Lungentuberkulose	1,5	3	4,5	5
877/41	47	Chronische Lungentuberkulose	0	3	5	4,5
711/41	52	Chronische Lungentuberkulose	2,5	1	3	3,5
814/41	55	Tuberkulöse Osteomyelitis	0	3	4	3
883/41	52	Chronische Lungentuberkulose	0,5	3	3	5
653/41	72	Chronische Lungentuberkulose	0,5	4	3,5	4
796/41	65	Wirbeltuberkulose	1	3	3,5	5
Durchschnitt	39	$n = 16$		0,8	2,6	3,4
						3,6

Die 6 weiblichen Tuberkulosefälle mit einem Durchschnittsalter von 26 Jahren zeigen dieselbe Tendenz, aber entsprechend tiefere Werte (s. Tabelle 9).

#### 6. Rheumatismus.

Wir konnten nur relativ wenige zum Tode führende Fälle von Myo- und Endocarditis rheumatica untersuchen, die in Tabelle 7 zusammengestellt sind. Das Durchschnittsalter unserer 10 Fälle ist 16,3 Jahre. In allen Fällen sind histochemische, nur in 5 Fällen auch chemische Befunde erhoben. Die Durchschnittswerte des Lebereisens sind entsprechend dem niederen Lebensalter sehr gering; auch der Milzeisenwert ist tiefer als bei unseren Normalfällen, die ja ein wesentlich höheres Durchschnittsalter zeigten.

Histochemisch werden in der Leber ebenfalls nur sehr niedere Werte erreicht. Der Milzwert von 0,9 übertrifft zwar den der Normalfälle etwas; die Differenz ist jedoch statistisch nicht gesichert. Tatsächlich röhrt die Erhöhung des Wertes nur von einem Fall her, während alle übrigen Fälle im Gegensatz zur Tuberkulose niedere Milzwerte aufweisen. Zum Teil wird dies auf die gleichzeitige Wirkung der Stauung zurückzuführen sein, die durch die Herzerkrankung bedingt ist. Wir<sup>3</sup> haben in einer früheren Arbeit auf die Eisenwanderung bei der kardialen Stauung hingewiesen. Für diese Annahme spricht auch der hohe Lungeneisenwert in zwei daraufhin untersuchten Fällen (S. 848/42 und S. 203/43 enthalten in den Lungen 802 bzw. 204,5 mg Eisen). In einem weiteren Falle war aber der Eisengehalt in der Lunge gering (S. 1053/42 enthielt nur 25,1 mg Eisen)

Tabelle 7. Leber- und Milzeisen bei Rheumatismusfällen.

S.-Nr.	Ge- schlecht	Alter	Diagnose	Leber				Milz		
				Eisen		histo- logisch		Eisen		histo- logisch
				mg	mg-%	Lz.	Stz.	mg	mg-%	
559/41	♂	7,5	Rheumatische Myo- und Endokarditis	.	.	0	0	.	.	0
203/43	♂	9,5	Rheumatische Myokarditis	64	6,9	0	0	11	10	0
597/42	♀	11,5	Pancarditis rheumatica	50,8	4,1	0	0	2,3	1,4	0
572/41	♀	16	Pancarditis rheumatica	.	.	0	2	.	.	1
590/41	♀	16	Rezidivierende verruköse Endokarditis	.	.	0	0	.	.	0
848/42	♀	16	Pancarditis rheumatica	223,4	10,6	0	0	39,2	19,5	1,5
1053/42	♀	19	Pancarditis rheumatica Chorea m.	66,5	4,3	0	0	41,2	20,6	0
268/42	♂	20	Endocarditis rheumatica	139	10	0	0	35,8	13,5	0
987/41	♂	21	Pancarditis rheumatica	.	.	0,5	1	.	.	1
790/41	♂	26	Pancarditis rheumatica	.	.	1,5	4,5	.	.	5
Durchschnitt		16,3		108,7	7,2	0,2	0,75	25,9	13,0	0,85

und trotzdem waren Milz- und Lebereisenwerte niedrig. Im Gegensatz dazu finden wir bei ulceröser Endokarditis trotz bestehender Stauung im allgemeinen hohe Milzeisenwerte, wie aus der Tabelle 1 hervorgeht. Nur der Fall 216/42 mit einer Endocarditis lenta macht hiervon eine Ausnahme. Wir schließen aus diesen Tatsachen, daß die Art der Infektion dafür wesentlich ist, ob in der Milz eine Eisenanreicherung auftritt.

### B. Besprechung.

Wir haben die von uns in den vorangehenden Abschnitten erzielten Ergebnisse nochmals in 2 Tabellen zusammengestellt. Aus der Tabelle 8 sind Art der Erkrankung, Anzahl, Geschlecht und Durchschnittsalter der untersuchten Fälle zu entnehmen, ferner der chemische Eisengehalt der Leber und Milz in Milligramm absolut und in Milligrammprozent. In der letzten Spalte ist das Verhältnis  $q$  des Lebereisens zum Milzeisen angegeben.

Der Vergleich der Lebereisenwerte der verschiedenen Infektionskrankheiten mit denen der Normalfälle ergibt nirgends eine Verschiebung des

Tabelle 8. Durchschnittliche Leber- und Milzeisenwerte bei Normalfällen und Infektionskrankheiten.

Art der Erkrankung	Ge- schlecht	An- zahl der Fälle	Durch- schnittl. Alter in Jahren	Lebereisen		Milzeisen		<i>q</i>
				mg	mg - %	mg	mg - %	
Normalfälle . . .	♂	18	38	388,2	28,5	36,3	36,1	11,8
	♂ u. ♀	23	37	332,2	24,5	32,9	31,4	10,7
Sepsis . . . . .	♂ u. ♀	19	33	360,8	21,8	99,2	41,6	4,2
Lobäre Pneumonie	♂ u. ♀	14	38	397,4	22,7	93,2	38,3	4,2
Diphtherie . . . .	♂ u. ♀	8	20	236,5	17,0	53,2	44,6	5,3
Chronische Lungen- tuberkulose . . .	♂	5	23	295	19,6	111,0	50,7	2,7
Rheumatismus . .	♂ u. ♀	5	15	108,7	7,2	25,9	13,0	4,2

Anmerkung: *q* Quotient Lebereisen : Milzeisen.

Eisengehaltes, vor allem *keine* Erhöhung. Bei den Erkrankungen, bei denen scheinbar eine Erniedrigung gegenüber den Normalfällen besteht, ist dies wohl mindestens zum größeren Teil durch das geringere Durchschnittsalter der Fälle bedingt. Nur bei dem Rheumatismus scheinen noch andere Momente, darunter die Stauung, eine Rolle zu spielen.

Das *Milzeisen* dagegen zeigt bei der Sepsis, bei der Lungentzündung und bei der chronischen Tuberkulose eine gegenüber den Normalfällen auch statistisch gesicherte erhebliche Steigerung, die zum Teil durch die Zunahme des *Milzgewichtes*, zum Teil durch die Erhöhung des prozentualen Eisengehaltes bedingt ist. Auch bei der Diphtherie scheint eine mäßige Steigerung zu bestehen, verursacht durch eine Erhöhung des prozentualen Eisengehaltes. Jedoch ist die Eisenzunahme statistisch nicht gesichert. Beim Rheumatismus ist dagegen keine Steigerung, sondern eine Senkung der Eisenwerte der Milz festzustellen, besonders auch des prozentualen Eisengehaltes. Jedoch ist auch diese Verschiebung bei der geringen Anzahl der beobachteten Fälle statistisch nicht gesichert.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang auch die Verschiebung des Quotienten *q* Lebereisen zu Milzeisen. Er weist bei den Normalfällen im Durchschnitt Werte um 11 auf, ist bei den Infektionskrankheiten aber auf Werte zwischen 2,5 und 5,5 gesenkt. Besonders niedrig ist er bei den Tuberkulosefällen infolge der starken Steigerung des *Milzeisen*. Eigenartig ist seine Senkung bei den Rheumatismusfällen, die vielleicht durch das geringe Durchschnittsalter der Fälle zum Teil verursacht ist. Die Krankheit fällt hier in die Lebensperiode, die normalerweise noch durch Eisenaufnahme gekennzeichnet ist, ein Vorgang, der im allgemeinen mit Aufhören der Wachstumsperiode im wesentlichen zum Abschluß kommt. Möglicherweise spielt auch die bestehende

Tabelle 9. Durchschnittliche histochemische Befunde in Leber, Milz und Knochenmark bei Normalfällen und verschiedenen Erkrankungen.

Art der Erkrankung	Ge- schlecht	An- zahl der Fälle	Durch- schnittl. Alter in Jahren	Leber		Milz	Knochen- mark
				Lz.	Stz.		
Normalfälle . . .	♂	12	40	0,9	0,5	0,5	1,4
	♂ u. ♀	35	38	1,0	0,7	0,8	—
Sepsis . . . . .	♂	33	41	1,3	1,6	2,0	2,4
	♀	13	40	0,3	1,5	2,3	2,2
(Werte der Tabelle 1)	♂ u. ♀	19	36	0,9	1,2	1,9	—
Lobäre Pneumonie	♂ u. ♀	10	40	1,0	1,4	2,1	—
Diphtherie . . . .	♂ u. ♀	17	15	0,4	0,9	1,4	—
Chron. Tuberkulose	♂	16	39	0,8	2,6	3,4	3,6
	♀	6	26	0,4	0,5	1,8	2,4
Rheumatismus . .	♂ u. ♀	10	16	0,2	0,8	0,9	—

Stauung bei den Rheumatismusfällen eine Rolle in dem Sinne, daß das Lebereisen stärker gesenkt wird als das Milzeisen.

Ganz entsprechend den Ergebnissen der chemischen Eisenbestimmungen der Tabelle 8 sind auch die der Tabelle 9. Hier wurden die Durchschnittswerte des nach der Intensität der Turnbullblaureaktion beurteilten histochemischen Eisengehaltes bei den einzelnen Infektionskrankheiten zusammengestellt und mit den Normalfällen verglichen. Auch hier kann man keine Veränderung der Leberwerte gegenüber den Normalfällen feststellen. Die vereinzelt auftretenden tieferen Werte sind durch das geringere Lebensalter bzw. durch das Vorherrschen des weiblichen Geschlechts in den betreffenden Gruppen bedingt. Die Milzwerte dagegen sind bei den Infektionskrankheiten stark erhöht, besonders bei der Sepsis und der Pneumonie, am stärksten jedoch bei der Tuberkulose. Entsprechend sind auch die Veränderungen an den Sternzellen der Leber und besonders an den Retikulumzellen des Knochenmarks, so daß unbedingt der Eindruck einer parallelen Bewegung der Hämosiderinablagerungen an diesen Stellen besteht, ähnlich wie wir sie auch beim physiologischen Blatabbau an der hochakklimatisierten Ratte<sup>6</sup> sowie, mit geringen Abänderungen, beim menschlichen Neugeborenen<sup>5</sup> beobachten konnten.

Wir konnten somit feststellen, daß bei mehreren von uns untersuchten akuten und chronischen Infektionskrankheiten eine Steigerung des Nichthämoglobineisens der Milz auftritt, die sich auch in einer Intensivierung der histochemischen Eisenreaktion in diesem Organ ausdrückt, während das Lebereisen im Vergleich zur Norm unverändert gefunden wurde. Man wird nun die Frage stellen müssen, woher dieser Zuwachs des Milzeisens kommt.

Schon in unserer Arbeit über den Eisengehalt der Lunge bei der Lungenentzündung<sup>4</sup> haben wir darauf hingewiesen, daß man zunächst daran denken muß, daß das Eisen aus vermehrtem Blatabbau stammt. Dieser kann in entzündlich verändertem Gewebe vor sich gehen, wenn eine hämorrhagische Entzündung besteht, wie z. B. bei der Pneumonie in der Lunge, wo es ziemlich regelmäßig zu Austritten und Abbau von roten Blutkörperchen kommt. Aber auch bei der Diphtherie tritt nicht selten, allerdings nicht so regelmäßig wie bei der Lungenentzündung, eine hämorrhagische Entzündung in den Tonsillen, in den Halslymphknoten und selbst in den Lungen auf. Bei anderen Infektionen, z. B. der Sepsis, dürfte es zu einem vermehrten Untergang der durch Bakteriengifte („hämolytische Keime“) geschädigten Erythrocyten in der Milz selbst kommen. Bei diesen Infektionen ist der vermehrte Blatabbau etwas allgemein Bekanntes. Auch HEILMEYER und PLÖTNER<sup>2</sup> haben auf die erhöhte Hämolyse bei der Pneumonie hingewiesen.

Die chronische Tuberkulose, besonders die Lungentuberkulose, dürfte dadurch leicht zur Hämolyse führen, daß fast regelmäßig Sekundärinfektionen mit hämolytischen Keimen bestehen. So bleibt unter den von uns untersuchten Infektionskrankheiten nur noch der Rheumatismus. Bei ihm allein war eine Erhöhung des Milzeisens nicht nachzuweisen. Da beim Rheumatismus erhöhte Hämolyse nicht bestehen dürfte, spricht auch dieser Befund für unsere Annahme einer Herkunft des erhöhten Milzeisens im Verlauf von Infektionen aus vermehrter Hämolyse.

Eine zweite Möglichkeit der Abstammung des erhöhten Milzeisens bei den Infektionen wäre die aus dem Serumeisen. Diese Annahme wird besonders von HEILMEYER<sup>1</sup> vertreten, und zwar auf Grund seiner Erfahrungen mit dem Serumeisenspiegel beim Infekt. Bei fast allen Infektionskrankheiten kommt es nach HEILMEYER zu einer mehr oder minder starken Senkung des Serumeisens. Diese wird von HEILMEYER durch einen gesteigerten Eisenverbrauch bei der Infektabwehr erklärt. HEILMEYER nimmt an, daß das Eisen in das retikuloendotheliale System wandere und dort zur Entgiftung der Bakterientoxine diene. Denkbar wäre es natürlich auch, daß das Eisen am Orte der Infektion selbst, im Gewebe, gebraucht würde.

Es erhebt sich nun die Frage, wieweit unsere Erfahrungen mit den Anschauungen HEILMEYERS übereinstimmen. Zuerst müssen wir eine Feststellung treffen, die uns für die Behandlung des ganzen Problems nicht unwichtig erscheint: Bei der Annahme einer Blutmenge von fünf Litern und eines Serumeisenspiegels von 100γ-% beläuft sich die gesamte, im Serum befindliche Eisenmenge auf nicht einmal 3 mg. Eine Senkung des Serumeisens auf die Hälfte bedeutet also 1,5 mg Eisen. Verschiebungen derart kleiner Eisenmengen spielen im Vergleich zur Größenordnung des Eisens in den Geweben (Leber z. B. 300 mg, Milz 30 mg)

überhaupt keine Rolle. Wenn wir HEILMEYER recht verstehen, stellt er sich aber vor, daß die Erniedrigung des Serum-eisenspiegels durch einen stetigen stärkeren Abfluß bei gleichbleibendem Zufluß (aus der Blutmauserung) eventuell sogar erhöhtem Zufluß (Pneumonie!) entsteht. Das Mehr an abfließendem Eisen werde im retikuloendothelialen System festgehalten. Da normalerweise ein Gleichgewicht zwischen Blutaufbau und -abbau besteht, also auch ebensoviel Eisen zum Aufbau gebraucht wird, wie beim Abbau frei wird, müßte das nunmehr beim Infekt im retikuloendothelialen System festgehaltene und dadurch dem Blutaufbau entzogene Eisen entweder aus der Nahrung oder aus den Depots entnommen werden. Wenn die Depots erschöpft sind und die Eisenzufuhr mit der Nahrung aus irgendeinem Grunde versagt, soll die Infektanämie eintreten, die daher als Eisenmangelanämie aufzufassen sein dürfte.

Prüft man die eben entwickelte Theorie an Hand unserer Beobachtungen nach, so ist dazu folgendes zu sagen: In der Milz treten bei den akuten Infektionen etwa 60 mg, bei der chronischen Tuberkulose etwa 80 mg Eisen zusätzlich auf. In der Leber, dem hauptsächlichsten Depotorgan, ist eine Abnahme des Eisengehaltes in unseren Untersuchungen nicht festzustellen. Dazu ist noch zu bedenken, daß wir mit der Milz nur einen Teil des retikuloendothelialen Systems erfassen. Nach unseren histochemicalen Untersuchungen ist aber auch der Eisengehalt in den Retikulumzellen des Knochenmarks erhöht, so daß zweifellos der Wert des im retikuloendothelialen System festgelegten Eisens höher ist als oben dargelegt. Auch die Sternzellen der Leber gehören zum retikuloendothelialen System. Sie werden nach unseren histochemicalen Untersuchungen bei den Infektionen ebenfalls eisenreicher. Dabei handelt es sich aber sicher nur um einen Bruchteil des gesamten, beim Infekt im retikuloendothelialen System auftauchenden Eisens, den wir bei unseren chemischen Untersuchungen nicht vom Leberparenchym-eisen trennen können. Wir stellen somit fest, daß das beim Infekt in der Milz auftretende Eisen mit Wahrscheinlichkeit nicht aus dem Depot der Leber stammt.

Freilich können wir nicht ausschließen, daß das Eisen aus der Nahrung oder aus den Körperzellen und -säften kommt. Es ist aber sehr wohl möglich, daß es durch vermehrte Hämolyse entsteht. Selbst 100 mg Eisen entsprechen nur etwa 200 ccm Blut, einer Menge, die leicht aus der Blutbahn oder den Blutdepots verschwinden kann, ohne klinisch z. B. im Blutbild nachweisbar zu sein. Man wird auch sehr vorsichtig sein müssen, die *Infektanämie* als *Eisenmangelanämie* im Sinne ungenügender Eisenzufuhr zum Knochenmark infolge Festlegung des Eisens im RES. aufzufassen. Bei einer Senkung des Hämaglobins auf die Hälfte müßten im retikuloendothelialen System mehr

als 1000 mg Eisen auftreten, eine Menge, die auch bei unseren chronischen Lungentuberkulosen in Leber und Milz zusammen nicht annähernd erreicht wird.

Am wenigsten passen zu der Theorie von HEILMEYER unsere Ergebnisse beim Rheumatismus. Obwohl beim fiebigen Rheumatismus eine erhebliche Senkung des Serum-eisenspiegels besteht, haben wir bei unseren Fällen im Durchschnitt eher eine Senkung des Leber- und Milzeisens gefunden. Das gilt selbst für einen Fall mit niederen Lungen-eisenwerten, in dem man nicht wie in den übrigen die Annahme einer Weiterwanderung des Eisens in die Lunge infolge von Stauung machen kann.

Zusammenfassend stellen wir fest, daß unsere Ergebnisse am meisten für eine Entstehung des Milzeisens beim Infekt durch vermehrte Hämolyse sprechen. Ob die Vorstellungen HEILMEYERS über den Zusammenhang zwischen der Senkung des Serum-eisens und der Eisenanreicherung der Milz bei Infektionen zutreffen, können wir an Hand unserer Beobachtungen nicht entscheiden; immerhin wird die Theorie nicht durch sie gestützt.

#### *Zusammenfassung.*

Durch chemische und histochemische Bestimmungen des Nicht-hämoglobineisens von Leber und Milz bei akuten und chronischen Infektionskrankheiten (Sepsis, Pneumonie, Diphtherie, Tuberkulose, Rheumatismus) stellten wir fest, daß bei keiner der untersuchten Infektionen eine Erhöhung oder Erniedrigung des Eisengehaltes der Leber gegenüber gleichalten Normalfällen eintritt. Dagegen kommt es bei manchen Infekten (Sepsis, Pneumonie, Tuberkulose) zu einer erheblichen Steigerung des Milzeisens (auf das 3—4fache). Bei der Diphtherie war die Erhöhung des Milzeisens nicht sicher nachweisbar, beim Rheumatismus fehlte sie völlig. Die Ursache dieser Steigerung des Milzeisens bei Infekten wird diskutiert. Der wahrscheinlichste Grund ist eine Vermehrung der *Hämolyse* durch die Infektion. Die Zusammenhänge mit der Senkung des Serum-eisens beim Infekt werden besprochen.

#### *Literatur.*

- <sup>1</sup> HEILMEYER: Handbuch der inneren Medizin, 3. Aufl., Bd. 2. Berlin 1942. —
- <sup>2</sup> HEILMEYER u. PLÖTNER: Das Serum-eisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena 1937. — <sup>3</sup> RECHENBERGER u. SCHAIRER: Z. exper. Med. **112**, 559 (1943). —
- <sup>4</sup> RECHENBERGER u. SCHAIRER (noch nicht veröffentlicht). — <sup>5</sup> RECHENBERGER u. SCHAIRER: Virchows Arch. **312**, 660 (1944). — <sup>6</sup> SCHAIRER u. RECHENBERGER: Virchows Arch. **312**, 652 (1944). — <sup>7</sup> SCHAIRER u. RECHENBERGER: Virchows Arch. **315**, 309 (1948). — <sup>8</sup> SCHAIRER u. RECHENBERGER: Virchows Arch. **315**, 320 (1948). — <sup>9</sup> THOENES u. ASCHAFFENBURG: Abh. Kinderhk. **35** (1934).