



XIII 9

Ueber das

# Schicksal des Eisens im thierischen Organismus.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

**A. Schmul.**

Ordentliche Opponenten:

Dr. V. Schmidt. — Prof. Dr. R. Kobert. — Prof. Dr. G. Dragendorff.



Dorpat.

Druck von C. Mattiesen.

1891.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Referent: Professor Dr. R. Kobert.

Dorpat, den 27. November 1891.

Nr. 656.

Decan: Dragendorff.

MEINER MUTTER

UND

DEM ANDENKEN MEINES VATERS.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Prof. Dr. R. Kobert, durch dessen Anregung und freundliche Unterstützung nachstehende Arbeit ermöglicht worden ist, meinen tiefgefühlten Dank auszusprechen.

---

# I.

## Literarische Uebersicht

### über den jetzigen Stand der Eisenfrage.

Es hiesse Eulen nach Athen zu tragen, wollte ich auf die biologische Bedeutung des Eisens für den Organismus des Menschen und der höheren Thiere hinweisen. Nichtsdestoweniger ist die genaue Feststellung der Eisenmenge des Harnes und der Galle buchstäblich erst eine Errungenschaft der letzten Tage, ja die Frage nach dem Kreislauf des Eisens ist sogar noch jetzt nicht gelöst; bis vor kurzer Zeit hatte die Wissenschaft über die erste principielle Grundfrage jeder pharmakologischen und therapeutischen Forschung, nämlich über die der Resorption des Eisens nicht einmal eine annähernd richtige auf Thatsachen sich stützende Vorstellung; dass von einer wissenschaftlichen Therapie unter solchen Bedingungen bisher kaum eine Rede sein konnte, begreift sich von selbst.

In den letzten Jahren ist nun eine Reihe von Arbeiten erschienen, die etwas Klarheit in dieses dunkle Gebiet gebracht haben; einige Probleme scheinen sogar gelöst zu sein, die anderen sind der Lösung nahe; dieses Verdienst gebührt unter Anderen auch einigen Forschern, welche mit unserer Hochschule in Verbindung stehen oder gestanden haben, ich nenne z. B. Carl Schmidt<sup>1)</sup>, G. Bunge<sup>2)</sup>, und eine ganze Reihe Arbeiten aus dem physiologischen und pharmakologischen Institute zu Dorpat. Was die Literatur des Eisens im speciellen anbetrifft, so verweise ich auf die im siebenten Bändchen der Arbeiten des pharmakolog. Institutes zu Dorpat abgedruckten Dissertationen von Kumberg, Busch, Stender, in denen diese erst kürzlich ausführlich besprochen wurde, so dass ich hier nur das Wichtigste davon in kurzen Zügen berühren werde.

Das Verdienst die Eisenfrage auf's Neue angeregt zu haben gebührt Prof. G. Bunge. Was die Pharmakologen und die kritischsten unter den Therapeuten schon lange stillschweigend vermuthet hatten, nämlich: dass der Behandlung mit anorganischen Eisenpräparaten der feste Boden fehlt, weil von Niemandem noch der Beweis für die Resorbirbarkeit der letzteren geführt wurde, — das hat Bunge öffentlich vor der ganzen medicinischen Welt auszusprechen gewagt. „Es scheint,“ heisst es in seinem Lehrbuche, „dass die anorganischen Verbindungen gar nicht resorbirt werden“. Die mit der Darreichung anorganischer Fe-präparate erzielten Heilerfolge versuchte Bunge auf eine andere von der Resorbirbarkeit unabhängige Weise zu erklären. Den Beweis für die Unresorbirbarkeit der anorganischen Fe-Verbindungen hat aber Bunge nicht erbracht, was auch für die Zeit, als er sein Buch schrieb, unmöglich war; es fehlten noch damals fast gänzlich die Kenntnisse der Ausscheidungswege des circulirenden Eisens, und deshalb sagt er auch: „Die Frage nach der Resorbirbarkeit der Eisenverbindungen lässt sich nicht entscheiden, solange die Vorfrage nach den Ausscheidungswegen des Eisens nicht sicher entschieden ist“.

Als das Organ, an welches man in Bezug auf die Ausscheidung des Eisens zunächst appelliren muss, ist die Niere zu nennen. Den älteren Angaben zu Folge, namentlich denen von Tiedemann und Gmelin<sup>3)</sup> enthält der menschliche Harn immer Eisen und zwar in einer organischen Verbindung, so dass es erst nach der Veraschung nachgewiesen werden kann. Was die Menge des Eisens im 24-stündlichen Menschenharn anbetrifft, so widersprechen sich die Angaben der Autoren sehr bedeutend. So fanden Hamburger<sup>4)</sup> 7,6 bis 14,5 mg Fe, C. F. Müller<sup>5)</sup> 7,0—15,0 mg Fe, Walter<sup>6)</sup> 0,9—10,1 mg Fe, Gottlieb<sup>7)</sup> 2,59 mg Fe im Harn pro 24 Stunden und schliesslich fand Socin<sup>8)</sup>, dass die Eisenmenge des filtrirten Harnes unbestimmbar gering sei. Fast zu gleicher Zeit mit der Socin'schen Arbeit ist die Arbeit von N. Damaskin<sup>9)</sup> erschienen, die mit Zuhilfenahme einer einwurfsfreien, von diesem Autor ausgearbeiteten Methode, die Tagesmenge des Fe im menschlichen Harn auf 0,5—1,5 mg schätzt; in dieser Arbeit sind auch zum grössten Theil die Fehler der früheren Autoren aufgeklärt, die andere Zahlen aufgestellt haben. Die Zahlen von Damaskin wurden später von Kumberg<sup>9)</sup> und Busch<sup>9)</sup> geprüft und als vollständig richtig anerkannt. Alle die genannten Autoren, Hamburger, Müller, Walter, Gottlieb und Kumberg haben auf Grund der von ihnen festgestellten Normalzahl des Eisens im menschlichen Harn pro 24 Stunden versucht den Einfluss der gewöhnlichen per os dargereichten

Eisenpräparate zu studiren, um daraus ein Schluss auf die Resorbirbarkeit des Eisens ziehen zu können. Von einigen Meinungsverschiedenheiten abgesehen, sprechen sich diese Forscher dahin aus, dass die Fe-Präparate der Pharmakopöen bei innerlichem Gebrauch einen merklichen Einfluss auf die Fe-menge des Harnes nicht zeigen.

Dies kann man entweder dadurch erklären, dass man annimmt, das Eisen der genannten Präparate sei unresorbirbar, oder dadurch, dass man es zwar resorbirt werden aber an anderer Stelle als in der Niere zur Ausscheidung gelangen lässt. Beide Ansichten haben ihre Vertreter gefunden. Scherpf<sup>10)</sup>, Dietl und Heidler<sup>11)</sup>, Rossbach-Nothnagel<sup>12)</sup>, Harnack<sup>13)</sup> u. A. gehen von der Annahme aus, dass sich auch unlösliche Eisenverbindungen im Magen auflösen, und nehmen an, dass die salzsaure Lösung direct resorbirt wird, im Darm dagegen das Eisen in Alkalbuminat umgewandelt und als solches aufgenommen wird. Andere Autoren verlegen den Hauptort für die Resorption fast ausschliesslich in den Magen (Buchheim<sup>14)</sup>, Podwysotski<sup>15)</sup>). Diesen Ansichten steht eine andere gegenüber, deren Anhänger nur für Nahrungseisen eine Resorption gelten lassen, die gewöhnlichen Eisenpräparate dagegen als unresorbirbar erklären; dieser Ansicht sind Kletzinski<sup>16)</sup>, Luton<sup>17)</sup>, Bunge<sup>18)</sup>, Kobert<sup>19)</sup> u. A.

Bunge fand im Eidotter eine Substanz „Hämatogen“, die eine eisenreiche Eiweissverbindung aus der Gruppe der Nucleoalbumine darstellt, und für die er fast ausschliesslich die Resorbirbarkeit vom Darne aus anerkennt. R. Kobert hat in letzterer Zeit zwei eisenreiche Eiweissverbindungen Haemol und Haemogallol aus Blut dargestellt, deren Studium noch fortgesetzt wird; von diesen Substanzen, wenigstens von der zweiten, muss es ganz bestimmt angenommen werden, dass sie an Resorbirbarkeit alle bis jetzt bekannten Präparate übertrifft. Busch<sup>20)</sup> untersuchte die Harnisenmenge bei innerlicher Einnahme von eiweissartigen Fe-Verbindungen, wie Haematin, Haemoglobin etc., unter anderen auch das Haemogallol, wobei sich ein sehr beachtenswertes Resultat ergeben hat: das Haemogallol wurde so ausserordentlich resorbirt, dass die Harnisenmenge um mehr als 150% sich steigerte. Die Annahme einer Resorption nur für organisch gebundenes Eisen wird auch durch eine in den letzten Wochen erschienene Arbeit bestätigt: Pio Marfori<sup>21)</sup> hat auf experimentellem Wege gefunden, dass die von ihm dargestellte Eisenalbuminverbindung sehr gut resorbirt wird, während anorganische Eisenpräparate ohne resorbirt zu werden den Darm passiren. Noch auf einen Punkt möge hier angewiesen werden. R. Kobert<sup>22)</sup> und

Cahn<sup>23)</sup> wiesen nach, dass Manganverbindungen vom Darne aus vollständig unresorbierbar sind, wenn man die Thiere systematisch an das Mangan gewöhnt; füttert man dagegen Thiere mit Mangan ohne sie vorher daran zu gewöhnen, so gehen sie regelmässig an Erscheinungen eines acuten Darmcatarrhes zu Grunde und im Harn lässt sich dann Mangan in reichlicher Menge nachweisen. Wenn Analogieschlüsse überhaupt erlaubt sind, so darf man auf Grund der nahen Verwandtschaft des Eisens mit dem Mangan schliessen, dass gelegentlich auch anorganische Präparate, falls sie die Darmschleimhaut reizen und einen acuten Darmcatarrh erzeugen, resorbirt werden können. Wendet man aber anorganische nicht reizende Präparate an, wie das Kumberg<sup>9)</sup> bei seinen Untersuchungen gethan hat, so erweisen sie sich als vollständig unresorbierbar, wenigstens, wenn man die Harneisenmenge als Maass der Resorbirbarkeit betrachtet.

Soweit über die Niere als Ausscheidungsorgan für das Eisen, sowohl unter normalen Verhältnissen als auch bei innerlicher Darreichung von Eisenpräparaten, und die sich daran anknüpfenden Betrachtungen.

Gehen wir nun zu den Ausscheidungsverhältnissen des Eisens bei subcutaner resp. intravenöser Application desselben. Nach übereinstimmender Angabe fast aller Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben (A. Mayer<sup>24)</sup>, Kölliker und Müller<sup>25)</sup>, Quincke<sup>26)</sup>, Glaevecke<sup>27)</sup>, Jacobj<sup>28)</sup>) wird das Eisen auch in diesem Falle sicher durch die Niere ausgeschieden, aber nur zum kleinsten Theil und darin sind auch fast alle Autoren einig. Nach Jacobj<sup>28)</sup> beginnt die Eisenausscheidung durch den Harn, soweit der Nachweis mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  gelingt, schon nach 20 Minuten, nach 3 Stunden ist sie beendet; ihre Dauer ist im allgemeinen an die Anwesenheit des im Blute auf  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  reagirenden Eisens gebunden. Was die Menge des auf diese Weise ausgeschiedenen Eisens anbetrifft, so gelang es Jacobj höchstens 5 % des injicirten Eisens im Harne wieder zu finden. Wenn diese Zahl auch nur einen ungefähren Ausdruck der ausgeschiedenen Fe-Menge darstellt, so unterliegt es dennoch keinem Zweifel, dass die Niere nur den kleinsten Theil des subcutan oder intravenös injicirten Eisens im Harn wieder erscheinen lässt; der andere grösste Theil muss entweder auf eine andere Weise den Körper verlassen, z. B. durch den Darm, oder aber wird im Körper auf irgend welche Weise festgehalten, und hier müsste man an die Leber denken.

Vom Darm behaupteten schon Bidder und C. Schmidt<sup>1)</sup>, dass er vorzugsweise den Ort der normalen Eisenausscheidung darstelle, da der Eisengehalt der Fäces im hungernden Zustande der Thiere sich zur gleichzeitig ausgeschiedenen Harn-

eisenmenge wie 6—10:1 verhalte und der Gehalt des trockenen Darmepithels an Eisen 0,46% betrage. Dagegen behauptete Dietl<sup>29)</sup>, dass die Leber das Organ sei, dem das Ausscheidungsgeschäft des Eisens zukommt, und zwar geschieht das vermittelt der Galle. Zaleski<sup>30)</sup> ist der Meinung, dass das Eisen ausschliesslich durch die Leber ausgeschieden wird; ähnliches behauptet auch E. Wichert<sup>31)</sup>. In neuerer Zeit vertritt diese Meinung Kunkel<sup>32)</sup>. Auch auf anderem Wege, per exclusionem sozusagen, könnte man an die Leber, als Excretionsorgan für das Eisen, denken. So konnten Kölliker und Müller<sup>25)</sup> nach subcutaner Injection von Eisensalzen das Eisen nicht wiederum im Magen und Darm finden. Ferner konnte Quincke<sup>33)</sup> nach Injection bedeutender Eisensmengen ins Blut kein Eisen im Secrete Thiry'scher Darmfisteln nachweisen. Gegen diesen Versuch wendet aber mit Recht Bunge<sup>2)</sup> an, indem er sagt: „auch braucht die Eisenausscheidung ja nicht in allen Abschnitten des Darmes vor sich zu gehen“. Ferner hat Glaevecke<sup>27)</sup> bei seinen mikroskopischen Untersuchungen kein Eisen im Darm finden können. Wenn somit sehr viele Thatsachen dafür zu sprechen schienen, die Leber als Excretionsorgan des Eisens zu bezeichnen, so standen anderseits, wie schon oben angedeutet wurde, sehr schwerwiegende Gründe für den Darm in Bezug der Ausscheidung des Eisens. In diesem Jahre sind einige sehr bedeutende Arbeiten erschienen, die im besten Einklange mit einander stehend, sehr viel Licht in dieses dunkle Gebiet gebracht haben, so dass einige Fragen definitiv entschieden zu sein scheinen.

Eine der sehr wichtigen Arbeiten in dieser Hinsicht ist die von R. Anselm<sup>34)</sup>. Dieser Autor hat auf Grund der von Damaskin ausgearbeiteten quantitativen Bestimmungsmethode des Eisens, den Eisengehalt der Galle an einem Gallenfestelhund festzustellen versucht. Er untersuchte den Eisengehalt der Galle sowohl unter normalen Ernährungsverhältnissen des Hundes, als auch nach innerlicher und subcutaner Einverleibung verschiedener Eisenpräparate.

Auf Grund sehr sorgfältiger und ausgedehnter Versuche kommt R. Anselm zum Schluss, dass trotz der ungeheuren Fe-Menge, die dem Hunde eingeführt wurde, der Eisengehalt der Galle, der überhaupt sehr gering ist, sich fast auf einer constanten Höhe erhält. Dieses Resultat wird auf immer ein Grundstein in der Frage über die Circulation des Eisens bilden. Fest zu halten ist aber, dass Anselm's Resultate nur die Excretion des Eisens durch die Galle vollständig negiren, dass die Leber aber in Beziehung zur Ausscheidung des Eisens steht, dass sie in dieser Beziehung vielleicht die wichtigste Rolle spielt, daran müsste man schon a

priori auf Grund derjenigen Kenntnisse, die wir über die Functionen der Leber überhaupt besitzen, denken. Dass die Gruppe der schweren Metalle sich in der Leber anhäuft ist eine alt bekannte Thatsache; ich erinnere an dieser Stelle an das Verhalten des Bleies (Annuchat<sup>35</sup>), des Kupfers (Ellenberger und Hofmeister<sup>36</sup>), des Quecksilbers (Ludwig<sup>37</sup>) und des Mangans (Cahn<sup>23</sup>), was das Silber anbetrifft, so werde ich in einer demnächst zu erscheinenden Arbeit zu beweisen versuchen, dass auch dieses Metall sich in der Leber anhäuft. Kurz es liegt auf der Hand, dass das Eisen sich in der Leber anhäufen kann, den directen Beweis dafür hat aber Jacobj<sup>38</sup> in seiner schönen Arbeit erbracht. „Von dem ins Blut injicirten Eisensalz wird innerhalb der nächsten Stunden nach der Injection nur ein sehr kleiner Theil (etwa 10%) mit dem Harn, Darmsecret und der Galle ausgeschieden, die Hauptmasse (gegen 50%) wird in der Leber, der Rest in anderen Organen (Milz, Niere, Darmwand) deponirt, und zwar ist diese Ablagerung innerhalb 2 bis 3 Stunden beendet, so dass nach dieser Zeit das Blut von dem eingeführten Metall befreit ist“. Wenn wir diese schwerwiegende Thatsache mit voller Anerkennung annehmen, so muss man doch zugestehen, dass durch Jacobj's Arbeit doch nicht Alles für die Aufklärung des Endschicksals des ins Blut resp. subcutan gespritzten Eisens gethan ist: es bleibt uns doch unbekannt, was mit dem in der Leber deponirten Eisen geschieht und wohin es dann schliesslich gelangt. Fast gleichzeitig mit Jacobj's Arbeit, etwas später, erschienen zwei Arbeiten, die von Stender<sup>9</sup>), auf die ich später zu sprechen komme, und die von Gottlieb<sup>39</sup>) in denen man eine Antwort auf diese Fragen findet. Vor allem werden durch Gottlieb's Untersuchungen die Ergebnisse von Jacobj vollständig bestätigt, indem ersterer zum Schluss kommt, „dass nach prothirter Einführung des Eisens in den Kreislauf die grösste Menge des Metalls sich in der Leber wiederfindet“. Was aber in der Gottlieb'schen Arbeit das grösste Interesse beansprucht ist die Untersuchung über das Endschicksal des eingeführten Eisens. Gottlieb injicirte einem Hunde subcutan 100 mg Fe, und untersuchte darauf die Fäces auf Fe-Gehalt; innerhalb 28 Tagen nach der ersten Eiseninjection erschienen im Darm 183,1 mg Fe, die Normalausscheidung für 28 Tage (nach Vor- und Nachperiode berechnet) beträgt beim selben Hunde *ceteris paribus* 86,2 mg, folglich hat der Hund im Laufe von 20 Tagen von den ihm subcutan beigebrachten 100 mg Fe, durch seinen Darm 96,9 mg Fe ausgeschieden. Dieser classische Versuch wird den zweiten Grundstein in der Circulation des Eisens bilden. Nach Anselm's, Jacobj's und Gottlieb's Untersuchungen

könnte man sich folgende Vorstellung über die Schicksale des Eisens bilden: das subcutan injicirte Eisen wird zum grössten Theil in der Leber deponirt; durch die Galle wird es aus der Leber aber nicht ausgeschieden, gelangt vielmehr auf eine uns noch näher nicht bekannte Weise wiederum in den Kreislauf, was nur ganz allmählich geschieht, um schliesslich definitiv aus dem Organismus durch den Darm ausgeschieden zu werden.

Das sind die Resultate, die bis jetzt auf rein chemischem Wege betreffs der Eisenfrage erzielt wurden.

Ausser der Methode der chemischen Analyse giebt es aber eine andere Untersuchungsmethode, die Methode der makro- und namentlich der mikrochemischen Reactionen, die auch zum Ziele führen kann und schon zum Ziele geführt hat. Dieser Methode fehlt allerdings die chemische Genauigkeit, sie operirt nicht mit Zahlen. Dafür ist sie aber im Stande uns eine klare Einsicht in alle Feinheiten des Vorganges selbst, die Art und Weise wie das Eisen in die Leber gelangt, was aus ihm wird, wohin es später gelangt und in welcher Weise es schliesslich ausgeschieden wird, zu geben.

Diese Methode betrat hauptsächlich Quincke<sup>40)</sup>. Er erzeugte bei Thieren durch Transfusion gleichartigen Blutes eine künstliche Plethora, wodurch bekanntlich ein Zerfall der rothen Blutkörperchen und nachfolgende Eisenablagerung in verschiedenen Organen eintreten; darauf wurden die aus den Organtheilen angefertigten mikroskopischen Schnitte mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  behandelt und studirt. Die Leber zeigte immer Eisenanwesenheit und zwar färbte sich die Peripherie der Acini dunkler, als das Centrum. Das Eisen repräsentirte sich in Form feiner schwarzer Körner, die ihren Sitz innerhalb der Lebercapillaren hatten und von Quincke als weisse Blutkörperchen gedeutet wurden, die Leberzellen selbst waren frei von Eisen. In der Milz fand Quincke Eisenablagerung sowohl in den weissen Blutkörperchen, als auch in den Pulpazellen; der Magendarmcanal wurde nicht untersucht und die Niere ergab ein negatives Resultat.

Glaevecke<sup>27)</sup> injicirte den Thieren Eisen in Form der organischen Salze unter die Haut und mikroskopirte dann die Eisenablagerungen in verschiedenen Organen. Die Leber zeigte nach diesem Autor ein verschiedenes Aussehen je nach der seit der Injection verfloffenen Zeit. In den ersten 9 Stunden fand Glaevecke alle Zellen diffus gefärbt und von kleinen Körnchen durchsetzt; später verschwinden die Körnchen und die diffuse Färbung beschränkte sich nur auf die Peripherie der Leberläppchen, um dann allmählich ganz zu schwinden. Die Niere zeigte Eisenablagerung in den geraden und gewundenen Harncanälchen, während die Glomeruli, wie auch schon Ko-

bert früher angegeben hat, stets eisenfrei waren. Wie die Leber zeigte auch die Niere dasselbe Verhalten der Abhängigkeit der Eisenmenge von der nach der Injection verflossenen Zeit. Milz und Magendarmcanal ergeben nach Glaevecke ein negatives Resultat.

Die pathologischen und physiologischen Eisenablagerungen in verschiedenen Organen wurden von Quincke<sup>41)</sup>, Peters<sup>42)</sup> und Kunkel<sup>43)</sup> studirt und kommen diese Autoren zum Schluss, dass bei der Ablagerung und dem weiteren Transport des Eisens den weissen Blutkörperchen eine bedeutende Rolle zukomme. Minkowski und Naunyn<sup>44)</sup> und Valentini<sup>45)</sup> studirten die Eisenablagerungen nach Arsenwasserstoffvergiftung. Kiener und R. Engel<sup>46)</sup> untersuchten die Eisenablagerungen nach Schwefelkohlenstoffvergiftung, die ein Zugrundegehen von rothen Blutkörperchen bewirkt.

Der neueste Versuch die Eisenfrage mit Zuhilfenahme der makro- und mikrochemischen Eisenreactionen einer eingehenden Prüfung zu unterwerfen ist von E. Stender<sup>9)</sup> gemacht worden. E. Stender vergiftete intravenös Katzen und Ratten mit Eisen und zwar mit Ferrum oxydatum saccharatum Hornemanni und untersuchte darauf die Organe makro- und mikroskopisch. Kurz gefasst lauten Stender's Resultate folgendermaassen: Der Leber kommt die Hauptrolle bei der Frage des Eisenverbleibs im thierischen Organismus zu. In den ersten Stunden nach der Injection betheiligen sich an der Aufnahme des Eisens am meisten die Leberzellen selbst, was man an ihrer blauen diffusen Färbung (Berlinerblau) und den in ihnen spärlich enthaltenen blauen Punkten erkennen kann. In späteren Stadien nach der Injection tritt in den Lebercapillaren eine ungeheure Menge intensiv blau gefärbter Gebilde, die nichts anderes als stark mit Eisen beladene Leukocyten sind. Die Leukocyten nehmen immer die Peripherie der Leberläppchen ein und sind höchst wahrscheinlich zur Aufnahme des Eisens aus den Leberzellen und einer weiteren Transportirung bestimmt. Die Milz theilt nach Stender die Aufgabe die Leber, auch diese enthält sehr viel Eisen, welches vorzugsweise in den Leukocyten der Pulpa und der Schweigger-Seidel'schen Capillarröhren enthalten ist. Neun Tage nach der Injection (das war bei Stender die längste Versuchszeit) war noch die Leber und Milz stark mit Eisen beladen. Die Niere zeigte bei Application kleiner Eisendosen eine Eisenablagerung in den gewundenen und geraden Harncanälchen, bei grösseren aber in Uebereinstimmung mit Kobert<sup>22)</sup> und im Gegensatz zu Glaevecke<sup>27)</sup> auch in den Glomerulis. In der Leber, Milz und Niere fand Stender fast ausnahmslos Hämorrhagien.

Dass durch den Magendarmcanal Eisen ausgeschieden

wird, ging mit grosser Wahrscheinlichkeit besonders auf Grund makroskopischer Präparate hervor. Die mehrere Mal beobachtete intensiv schwarze Farbe des gut mit Wasser abgespülten und mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  behandelten Darmes musste den Gedanken an die Ausscheidung des Eisens durch den Darm erwecken. Wenn in einigen Fällen die Farbe nur sehr wenig intensiver war als normal, so hätte das auch nicht viel gegen Stender's Annahme sprechen können, nachdem es uns jetzt dank Gottlieb's Untersuchungen bekannt geworden ist, dass das Eisen nur sehr langsam zur Ausscheidung durch den Darm gelangt. Die mikroskopische Untersuchung gab sehr wenig Aufschluss über die Art der Ausscheidung. Trotz vielen Suchens konnte Stender nur so weit kommen, dass in der Darmschleimhaut sich kleine blaue Punkte finden, die einmal regellos zerstreut, das andere Mal zu Gruppen vereinigt sind; etwas näheres darüber ist seinem Aufsatz nicht zu entnehmen.

Eine sehr wichtige neue Arbeit über Eisen, die von Prof. A. J. Kunkel<sup>32)</sup>, habe ich bis jetzt noch wenig berücksichtigt. Der Verfasser vertritt erstens die Ansicht der directen Resorbirbarkeit der anorganischen Eisenpräparate. Kunkel fütterte Mäuse mit Fe oxychloratum und fand später den Eisengehalt der Leber bedeutend vermehrt, auch zeigte die Leber solcher Thiere eine intensive Schwarzfärbung nach Schwefelammoniumbehandlung. Die mikroskopische Betrachtung der Leber hat Verfasser „schon begonnen“. Aus der Leber soll das Eisen ausschliesslich durch die Galle in den Darm gelangen; den reichen Gehalt des Darmes an Eisen, den Bidder und Schmidt bestimmt haben, meint Kunkel auf ein Rechnungsfehler der letzteren Autoren beziehen zu können. „Am ungezwungensten — meine ich —“ sagt Kunkel „bezieht man das von B. und Schm. gefundene Eisen auf die Galle.“ Anselm's Arbeit erschien später als die Kunkel'sche.

## II.

### Die angewandten Untersuchungsmethoden.

Als Versuchsthiere benutzte ich bei meinen Untersuchungen Hunde, Katzen, Ratten und Frösche, die theils subcutan resp. intravenös, theils per os mit Eisen vergiftet wurden. Zur subcutanen resp. intravenösen Injectionen bediente ich mich ausschliesslich des vom bekannten Pharmaceuten Dr. Hornemann in Halle dargestellten Ferrum oxydatum saccharatum solubile, dessen ausgezeichnete Eigenschaften Stender<sup>9)</sup> erwähnt; in der Regel waren in 1 cem meiner Injectionsflüssigkeit 0,1 des Hornemann'schen Präparates, oder auf Eisen berechnet, 7 mg Fe enthalten; das für uns dargestellte Hornemann'sche Zuckereisen enthält 10%  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , folglich ist in 0,1 der Substanz 0,01  $\text{Fe}_2\text{O}_3 = 0,007$  Fe vorhanden. Zu innerlicher Darreichung benutzte ich folgende Präparate: das erwähnte Hornemann'sche Zuckereisen, Ferrum oxychloratum der letzten russischen Pharmacopoe (3,5% Fe) und das nach Prof. R. Kobert dargestellte Haemogallol (0,278% Fe)<sup>20)</sup>. Behufs weiterer Untersuchung wurden Hunde, Katzen und Ratten durch Verblutenlassen getödtet; drei intravenös vergifteten Katzen starben von selbst. Zur Durchspülung der Unterleibsorgane, falls eine solche dem Zweck des Experimentes entsprach, benutzte ich die Zaleski'sche<sup>47)</sup> Methode. Die Frösche wurden nach vorheriger Curaresirung vom Herzen aus durchgespült, oder wenn das nicht nöthig war in der gewöhnlich üblichen Weise getödtet. Nach genügender Abspülung mit Wasser kamen dann die fraglichen Organe zur weiteren Untersuchung.

Die zur qualitativen Prüfung auf Eisen bestimmten Organe wurden verschieden, je nach dem sie makro- oder mikroskopisch untersucht werden sollten, behandelt. Ein Theil der in kleine Stücke zerlegten Organe wurde in Reagenzgläschen

mit Schwefelammonium gethan und die eventuelle Schwarzfärbung beobachtet. Ein anderer machte zuerst den gewöhnlichen Gang der Härtung (Alkohol von steigender Concentration) und Einbettung (Collodium) durch; darauf wurden Mikrotomschnitte von verschiedener Dicke (10—25  $\mu$ ) angefertigt, die nach Vornahme der Eisenreaction noch gewöhnlich mit Alauncarmin gefärbt und mikroskopirt wurden. Zum Nachweis des Eisens an mikroskopischen Schnitten benutzte ich die von Schneider<sup>48)</sup> angegebene Methode: die Präparate kamen zuerst eine halbe Stunde und noch länger in Ferrocyankalium (1,5%-ige Lösung) zu liegen, dann wurden sie während einer Minute der Salzsäurewirkung (0,45%-ige Lösung) ausgesetzt und nachher gründlich mit Aq. destill. abgespült. Obgleich Quincke<sup>49)</sup> und Kunkel<sup>43)</sup> der Eisenreaction mit Schwefelammonium den Vorzug geben, so muss ich doch mit Stender die Berlinerblaureaction aufs beste empfehlen: erstens sind die Bilder bedeutend deutlicher, als nach  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ -Behandlung, und dann ist die nachträgliche Carminfärbung und Conservirung in Canadabalsam zulässig, was von nicht zu unterschätzendem Werthe ist. Was die Zuverlässigkeit der Berlinerblaureaction anbetrifft, so entspricht sie meiner Meinung nach allen Anforderungen. Das schlimmste, was passiren kann, ist die HCl-Einwirkung aufs Ferrocyankalium, wodurch eine Blaufärbung der Lösung resultirt; nimmt man aber zur Anwendung recht schwache Lösungen (s. o.), so ist die Blaufärbung kaum zu bemerken, so dass von einer Einwirkung auf das Präparat und eventuellen Kunstproducten keine Rede sein kann. Nichtsdestoweniger habe ich, um jegliche Vorwürfe von vornherein abweisen zu können, fast immer zugleich mit der Berlinerblaureaction auch das  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  angewandt.

Die viel versprechende Methode von St. Zaleski<sup>49)</sup>, die Eisenreaction an grossen Organstücken zugleich mit der Härtung vorzunehmen, musste ich nach einigen misslungenen Versuchen aufgeben.

Es sei noch bemerkt, dass ich mich beim Uebertragen der mikroskopischen Präparate aus einer Flüssigkeit in die andere Glasnadeln bedient habe.

### III.

#### A. Versuche mit intravenöser Eiseninjection an Katzen.

**Versuch I.** Bevor ich zu meinen Versuchen mit intravenöser Eiseninjection schritt, wollte ich das Verhalten einer ausgeschnittenen Leber dem Eisen gegenüber etwas näher prüfen. Eine Katze von 1400 Gramm Gewicht wurde mit Chloroform vergiftet und entblutet; in die V. portae der ausgeschnittenen Leber wurde dann eine Canüle eingeführt und mit einer Spritze 2,5%-ige Rohrzuckerlösung durchgeleitet. Bei dieser Gelegenheit überzeugte ich mich vollständig von der Richtigkeit der Zaleski'schen<sup>47)</sup> Beobachtung, dass beim Durchleiten einer Flüssigkeit durch die V. portae der Ausfluss nur aus den V. hepaticae sich vollzieht, während die Art. hepatica und Ductus choledochus unbetheiligt bleiben. Nachdem die Leber blutleer gemacht wurde, leitete ich durch die V. portae fünf mal eine und dieselbe Flüssigkeit: 200 ccm 2,5%-Rohrzuckerlösung, in der 52 mg Fe in Form des Hornemann'schen Zuckereisens enthalten war. Um jetzt das Eisen aus den Gefässen auszutreiben, spülte ich die Leber mit 1,5 Liter Zuckerlösung nach, bis die Ausflussflüssigkeit keine Reaction mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  mehr gab. Die Injection dauerte im Ganzen 2 Stunden. Kleine Stücke dieser Leber mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  behandelt nahmen schon nach einer kurzen Zeit eine dunkelschwarze Farbe an.

**Mikroskopischer Befund.** Die Zwischenräume der Leberzellen sind vergrössert, was man der Wirkung der Durchspülung zuschreiben muss. Die Leberzellen selbst, sowie die Endothelien der Capillaren zeigten eine Schwellung. Das ganze Präparat wies eine diffuse Blaufärbung auf, stark tingirt waren die Gefässwände; ganz vereinzelt traten auch blaue Punkte in den Leberzellen auf.

Es ist aus diesem Versuch zu schliessen, dass eine ausgeschnittene Leber die Eigenschaft besitzt Eisen aufzunehmen und festzuhalten. Wenn es auch unter Umständen beobachtet wird, dass eine ganz normale Leber mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  behandelt, eine schwarze Farbe bekommt, so war doch die Berlinerblaufärbung unserer mikroskopischen Präparate stark genug um an eine Eisenaufnahme denken zu können. Dann darf man auch nicht vergessen, dass die Leber sehr fleissig durchgespült wurde und dass eine Durchspülung sehr oft ein doppelschneidiges Schwert ist: je fleissiger man durchspült, desto sicherer ist man, dass kein mechanisch anhaftendes Eisen in den Capillaren nachbleibt, dass aber dabei auch aufgenommenes und festgehaltenes Eisen aus den Leberzellen ausgespült wird lässt sich denken.

**Versuch II.** 18./IX., 4 h. Eine junge Katze von 1900 Gramm Gewicht wird aufgespannt und ihr in die frei präparirte, mit einer Canüle versehene V. jugularis dextra langsam mit einer Pravatz'schen Spritze eine Hornemann'sche Zuckereisenlösung, enthaltend im Ganzen 103 mg Fe (c. 54 mg Fe pro Kilo), injicirt. Die Injection dauerte 10 Minuten. 15 Min. nach der Einspritzung wird das Thier durch Entblutenlassen aus der A. Carotis getödtet. Die dabei gewonnene Blutmenge wird defibrinirt und zum Absetzen der rothen Blutkörperchen stehen gelassen; nach dem Absetzen giebt das Serum mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  eine Schwarzfärbung.

Bei der Section finden sich in der Harnblase c. 18 ccm normal aussehenden Harnes, der auf Zusatz von  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  keine Schwarzfärbung zeigt. Die Organe der Brust- und Unterleibshöhle erweisen sich, abgesehen von der durch Entblutung entstandenen abnormen Blässe, vollständig normal. In die V. portae wird vermittelst einer 20 ccm fassenden Spritze 2,5 % Rohrzuckerlösung injicirt; im Ganzen wurden 800 ccm der Lösung verbraucht, obwohl schon nach der dritten Spritze die Spülflüssigkeit keine Eisenreaction mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  zeigte. Kleine Leberstücke mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  behandelt weisen schon nach einigen Minuten eine intensive Schwarzfärbung auf. Bei mikroskopischer Betrachtung der Leberpräparate scheinen die Zwischenräume der Leberzellen vergrössert zu sein, die Leberzellen selbst, sowie die Endothelien der Capillaren weisen eine trübe Schwellung auf. Die mikrochemische Reaction nach Ferrocyankalium + HCl-behandlung äussert sich in einer diffusen blauen Färbung der Leberzellen, ganz vereinzelt sind auch kleine blaue Punkte in den Leberzellen zu sehen. Am intensivsten haben eine blaue Farbe die Venen- und Capillarwände angenommen, während die Gallengänge vollständig unbeeinflusst von der Reaction geblieben sind. Im Allgemeinen war die Leber eisenreicher, als beim Vers. I.

Dieser Versuch unterscheidet sich vom vorigen nur wenig, auch das Resultat ist ähnlich dem des Vers. I. 15 Min. nach der Injection lässt sich schon in der Leber Eisen nachweisen, und zwar wird es in den Gefässwänden und Leberzellen abgelagert, was aus der diffusen Färbung hervorgeht.

**Versuch III.** 17./IX., 4 h. Eine Katze von 1800 Grm. erhält durch die V. jugularis sinistra 94 mg Fe in Form der Hornemann'schen Zuckereisenlösung (c. 52 mg Fe pro Kilo). Am anderen Tage wurde der gesammelte Harn auf ungebundenes Eisen mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  untersucht, er war eisenfrei. Bis zum 26./IX befand sich die Katze sehr gut, frass und war munter. Am 27./IX. stellten sich Appetitlosigkeit und Diarrhöe ein und am 28./IX, also 11 Tage nach der Eiseninjection, starb die Katze.

Ausser einer leichten Röthung der Magen- und Rectumschleimhaut zeigten sich bei der Section keine Veränderungen der Organe. Leber, Milz, Niere, Magen, verschiedene Theile des Dünndarmes, Pr. vermiformis, Dickdarm, mesenteriale Lymphdrüsen und Knochenmark werden mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2$  behandelt. Intensiv schwarz werden schon nach einer kurzen Zeit Leber und Milz; Lymphdrüsen und Knochenmark färben sich auch dunkelgrün und werden dann schliesslich ganz schwarz, dagegen bleiben der ganze Magendarmtractus und Niere hellgrün, wie es auch zuweilen an ganz normalen nicht mit Eisen vergifteten Thieren zu beobachten ist.

**Mikroskopischer Befund.** Die Leber zeigt im Allgemeinen das von Stender beschriebene Bild. In den Capillaren ist eine grosse Zahl von blau aussehenden Zellen vorhanden, wobei die Peripherie der Acini bedeutend reicher an solchen Leukocyten ist, als das Centrum, wo sie nur sehr spärlich vertreten sind. Was die Leukocyten selbst anbetrifft, so ist ihr Protoplasma diffus blau gefärbt, der Kern erscheint dunkler als das Protoplasma tingirt. Im Allgemeinen enthielt die Leber im Vergleich zu den Leberpräparaten der Stender'schen Katzen, die nur 2—3 Tage nach der Injection lebten, weniger Eisen, jedenfalls dem Anscheine nach. Im Lumen der grossen, sowie der kleinen Gefässe sieht man lange viereckige Krystallnadeln von körniger Beschaffenheit; an ungefärbten Präparaten erscheinen sie gelb, Alauncarmin färbt sie hellroth, durch Ferrocyankalium + HCl bekommen sie eine schöne grüne Farbe. Diese Krystalle sind wahrscheinlich durch das Einwirken des Alkohols auf's Blut entstanden und müssen als Parhämoglobinkrystalle von Nentzki gedeutet werden. Das Lumen sowie die Wände der Gallengänge waren vollständig frei von Eisen.

Die Milz enthielt ebenso wie die Leber nicht viel Eisen. Die Malpighischen Körperchen waren frei von Eisen, in der

Pulpa waren blau gefärbte weisse Blutkörperchen zu sehen. In den Gefässen Parhämoglobinkrystalle. Die Niere war bei mikroskopischer Betrachtung fast eisenfrei.

Der Magendarmcanal bot dasselbe unbestimmte Bild, wie es Stender beschrieben hat. Eisenkörnchen waren überall zu sehen, aber das war auch das einzige, was man dem Bilde entnehmen konnte.

**Versuch IV.** 20./IX., 4 h. Eine Katze von 1300 Gramm Gewicht erhält durch die V. jugularis dextra 126 mg Fe in Form der Hornemann'schen Zuckereisenlösung (c. 97 mg Fe pro Kilo). Der während der Nacht gesammelte Harn giebt auf Zusatz von  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  einen geringen schwarzen Niederschlag.

Nachts des 5./X, also 14 Tage nach der Injection, starb die Katze.

Bei der Section nichts abnormes an den Organen wahrzunehmen. Nach Behandlung verschiedener Organstücke mit Schwefelammonium lässt sich im Allgemeinen derselbe Befund, wie bei Versuch III, constatiren:

Leber und Milz werden sofort intensiv schwarz, tiefdunkel-grün erscheinen Lymphdrüsen und Knochenmark, am wenigsten scheint sich die Niere an der Reaction zu betheiligen. Ein abweichendes Resultat im Vergleich zu Versuch III ergab der Magen-Darmcanal, indem sich der Dünndarm, besonders dessen oberer und unterer Theil, sowie der Dickdarm ziemlich intensiv schwarz färbten; die Schwarzfärbung bezog sich aber nur auf die Schleimhaut, da die Serosa und Muscularis, soweit man die letzteren an Durchschnitten übersehen konnte, hellgrün erschienen. Durch eine intensive Tinction zeichneten sich deutlich die lymphatischen Apparate des Darmtractus.

**Mikroskopischer Befund.** Von der Leber und Milz ist dasselbe zu sagen, was schon bei Versuch III über diese Organe gesagt wurde, nur muss man betonen, dass der Eisengehalt hier ein bedeutend grösserer war. Die Niere war eisenfrei. Der Magen zeigte nichts auffälliges, ebenso der Dickdarm. Dagegen ergab der Dünndarm sehr wichtige Ergebnisse. Im oberen Theil des Dünndarmes erschienen alle am Präparate befindlichen Drüsenlumina, die im Quer- und im Längsschnitte getroffen waren, mit einer blauen Masse angefüllt. Die Zotten selbst waren von blauen Streifen, die den Eindruck eisenhaltiger Lymphgefässe machten, durchsetzt.

Den klarsten Aufschluss aber über die Eisenausscheidung durch den Darm ergab der untere Theil des Dünndarmes: die lymphatischen Apparate waren durchsetzt von blauen Punkten, die schon bei mittlerer Vergrösserung als Leukocyten gedeutet werden konnten; solche blaue Punkte waren auch überall in den Drüsen und Zotten und zwar hart an der Membrana

propria, sowie auch im Centrum der Zotten zu sehen. Bei starker Vergrößerung mit Immersionssystem repräsentirten sich die kleinen Punkte als Leukocyten mit deutlichen Protoplasmaconturen und mit besonders intensiv tingirtem Kerne. Bei genauem Zusehen war es sehr deutlich zu erkennen, dass hie und da neben den Leukocyten kleine blaue Eisenpartikelchen lagen, die man zuweilen noch zwischen den Epithelzellen der Schleimhaut verfolgen konnte. Rund herum um die Leucocytengruppe befand sich fast immer ein diffus blau gefärbter Hof.

**Versuch V.** 4./X 10 h. Eine Katze von 2970 Gramm Gewicht erhält durch die V. jugularis sinistra 325 mg Fe in Form der Hornemann'schen Zuckereisenlösung (c. 109 mg Fe pro Kilo). Der im Laufe des Tages gesammelte Harn giebt mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  keinen Niederschlag.

Am 14./X, also 10 Tage nach der Injection, starb die Katze. Bei der Section sind keine Veränderungen an den Organen zu sehen.

Die makro- und mikrochemischen Eisenreactionen ergaben das gewöhnliche Bild der Eisenvertheilung in den Organen. Makroskopisch erschienen am eisenreichsten die Leber und Milz, intensiv schwarz färbten sich auch die mesenterialen Lymphdrüsen, grün der Dickdarm und der untere Theil des Dünndarmes.

Bei der mikroskopischen Betrachtung war vor allem ein ausserordentlicher Eisenreichthum der Organe zu verzeichnen, was eigentlich auch zu erwarten war, denn die Katze des Vers. V hat mehr Eisen bekommen, als die früheren und lebte dabei eine kürzere Zeit, als jene. Von Besonderheiten dieses Versuches sei erwähnt, dass die Milz auch in den Malpighi'schen Körperchen eisenhaltige Leucocyten enthielt und dass die Schweigger-Seidel'schen Capillarröhren an einigen Schnitten zu sehen waren. Im Darm konnte man eine Menge von Leucocyten, besonders in den lymphatischen Apparaten, in den Plaques, beobachten; ausserdem aber war hier auch gelöstes Eisen vorhanden, was man aus den diffus blauen Partien an der Grenze der Plaques und der Schleimhaut schliessen konnte.

## B. Versuche mit subcutaner Injection an Fröschen.

Um eine recht grosse Zahl von Versuchen machen zu können und zugleich die Frage über die Eisenausscheidung an einem Kaltblüter zu prüfen, begann ich an Fröschen zu exper-

rimentiren. An einem Tage wurden 16 Frösche mit Eisen vergiftet; jeder Frosch bekam subcutan 7 mg Fe in Form der Hornemann'schen Zuckereisenlösung. Meine Absicht war täglich einen Frosch zur Untersuchung zu nehmen, um auf diese Weise den Einfluss der Zeit auf die Eisenausscheidung verfolgen zu können. Leider war ich nicht im Stande diesen Plan durchzuführen, da schon am fünften Tage aus der oben angegebenen Anzahl nur noch ein einziger Frosch am Leben war; dieser lebte noch 6 Tage, im ganzen also 11 Tage nach der Injection. Zur Untersuchung kamen somit nur 5 Frösche von 1, 2, 3, 4 und 11 Tagen nach der Injection; alle wurden in einer und derselben Weise behandelt. Nach Durchspülung des Gefäßsystems wurden Leber und der ganze Magendarmcanal sammt Oesophagus und Mundschleimhaut abpräparirt und theils mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  behandelt, theils zu mikroskopischen Zwecken in Alkohol gethan.

Die Reaction des Blutes mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  fiel bei Frosch 1, 2, 3 und 4 positiv, bei Frosch 11 negativ aus.

Die Leber aller 5 Frösche nahm eine exquisit tief schwarze Farbe an. Der tractus alimentarius beim Frosch 1 färbte sich dunkel grün, bei Frosch 2, 3, 4 intensiv schwarz und bei Frosch 11 dunkel grün.

Mikroskopischer Befund. Die Leber enthält in ihren Capillaren eine ungeheuere Menge von eisenhaltigen Leukocyten, welche einen wesentlichen Unterschied auf die Art und den Ort der Eisenablagerung in ihnen beim Frosch 1 und Frosch 11 aufweisen. Beim Frosch 1 enthalten die Leberleukocyten das Eisen in Form feiner Punkte, die im Protoplasma und zwar an der Peripherie desselben eingelagert erscheinen, während der Kern noch eisenfrei bleibt, welches Verhalten an einer grossen Zahl von weissen Blutkörperchen in eclatanter Weise sich repräsentirt: in einer mit blauen Punkten versehenen Zelle sieht man deutlich den rothen mit Alauncarmin gefärbten Kern. Dagegen boten die Leukocyten der Froschleber 11 ein anderes Bild dar: ihr Protoplasma war diffus blau und der Kern fast schwarz.

Um mir ein Bild zu verschaffen, wie eine nicht durchgespülte Leber am ersten Tage nach der Injection aussieht, habe ich noch einen Frosch in entsprechender Weise behandelt. Die Leber machte dann vollständig den Eindruck eines mit Berlinerblau injicirten Organes, denn die Capillaren waren von einer blauen Masse angefüllt. An keiner von mir untersuchten Froschleber konnte ich Eisen in den Gallengängen nachweisen.

Was den Darm anbetrifft, so konnte man an allen Präparaten Leukocyten sehen; das schönste und deutlichstprechende Präparat ist mir aber vom Darm, Frosch 11, an-

zufertigen gelungen. Die Schnittfläche traf gerade quer die Darmlängsaxe, so dass alle Schichten und Falten der Darmwand gut zu übersehen waren, an den Epithelien konnte man deutlich eine Menge von Mytosen in allen verschiedenen Stadien wahrnehmen; das wichtigste aber, worauf es ankam, waren die Leukocyten. Diese repräsentirten sich als Zellen mit diffus blau gefärbtem Protoplasma und tief blau tingirten Kerne. Ihr Hauptsitz waren die Schleimhautfalten und zwar die Grenze des Epithels gegen die Membrana propria, sie bildeten an einzelnen Stellen, dicht aneinander angereiht, geradezu blaue Lemellen, parallel der inneren Epithelgrenze; auch innerhalb der Submucosa waren die blauen Zellen zu sehen. Ueberall neben den Leukocyten lagen feine Eisenkörnchen, deren Genese leicht zu erkennen war. An einer Stelle bemerkte man concentrisch mit der Leukocytengrenze einen Halbmond von kleinen neben einanderliegenden Eisenparticelchen, an einer anderen Stelle häuften sich die letzteren, eine kegelformbildend, an den Polen eines etwas länglich ovalen weissen Blutkörperchens, wieder an anderen Stellen bildeten sie Gruppen neben einer Gruppe von Leukocyten, — kurz es war klar, dass die eisenhaltigen weissen Blutkörperchen ihr Eisen in Form von kleinen Particelchen aus ihrem Leibe ausscheiden. Das nächste Schicksal der kleinen Eisenkörnchen konnte man an den Epithelien ablesen; überall zwischen den Epithelzellen, wahrscheinlich in den feinen Lymphräumen, bemerkte man dieselben kleinen Punkte, zuweilen vereinzelt, zuweilen in wahrem Sinne Colonnen bildend; sie waren also auf dem besten Wege zur definitiven Ausscheidung.

Nachdem somit durch die oben geschilderten Versuche die Ausscheidung des Eisens durch den Froschdarm festgestellt zu sein schien, versuchte ich der Frage, ob der ganze tractus oder nur etwa bestimmte Theile desselben das Ausscheidungs-Geschäft besorgen, etwas näher zu kommen. Zu diesem Zwecke wurden einige Frösche laparotomirt und durch Ligaturen des Oesophagus und des Duodenum der ganze Verdauungstractus in 3 Theile getheilt, darauf die Wunde geschlossen. 4—6 Stunden nach der Operation wurden die Frösche mit je 7 mg Fe subcutan vergiftet und nach 24 Stunden getödtet, secirt und der Darm sammt Oesophagus und Mundschleimhaut mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  behandelt. Die Wandungen des ganzen Verdauungscanals waren nach einer solchen Versuchsanordnung eisenhaltig und wenn in einem Falle der Magen z. B. weniger intensiv schwarz war, so war er dafür in anderen Fällen der am stärksten gefärbte Theil. Es ist somit aus diesen Versuchen zu schliessen, dass dem ganzen Verdauungscanal die Function der Eisenausscheidung zukomme und zwar selbst dem Oesophagus und den Mundwandungen.

## C. Deutung der Ergebnisse.

Auf Grund der Versuche mit intravenöser resp. subcutaner Eiseninjection können wir uns eine Vorstellung über die Schicksale des Eisens im thierischen Organismus bilden. Das ins Blut gelangte Eisen wird vor allem in der Leber und Milz aufgehalten, wie es auch die Arbeiten von Jacobj, Stender, Gottlieb und Kunkel dargethan haben. Auch eine ausgeschnittene Leber besitzt die Eigenschaft, Eisen in sich aufzunehmen. In der ersten Zeit nach der Injection sind es die Leberzellen selbst, die das Eisen aufnehmen, später treten in den Lebercapillaren Leukocyten auf, die das Eisen in sich aufsaugen, so dass die Leberzellen in späteren Stadien gar nichts davon, d. h. kein durch Ferrocyankalium nachweisbares Eisen mehr enthalten. Ob aber sämmtliches Eisen der in den Lebercapillaren anzutreffenden Leukocyten seinen Weg erst durch die Leberzellen machen müsste, ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Am Wahrscheinlichsten gestalten sich die Verhältnisse derart, dass ein Theil der Leukocyten ihr Eisen von den Leberzellen aufnimmt, während der andere, vielleicht sogar der grössere, im Blute schon sich mit Eisen beladet und in den Lebercapillaren nur eine Zeit lang aufgehalten wird. Das Verhalten der weissen Blutkörperchen dem Eisen gegenüber muss mit dem von Metschnikoff<sup>50)</sup> beschriebenen und mit dem Namen „Phagocytose“ belegten Erscheinung in Zusammenhang gebracht werden.

Was das Nähere der Eisenaufnahme von den Leukocyten anbelangt, so habe ich mich an Fröschen überzeugen können, dass zuerst das Eisen in feinkörniger Form im Protoplasma anzutreffen ist, während der Kern eisenfrei bleibt; später dagegen ist das Protoplasma diffus vom Eisen durchtränkt und die Hauptmenge hat im Kern ihren Sitz. Dieses Wandern des Eisens vom Protoplasma zum Kern ist auch für die Katzenleber anzunehmen, denn beim Durchsehen der von Stender angefertigten Katzenleberpräparate, die von Thieren 2—3 Tage nach der Eiseninjection stammen, habe ich immer die Peripherie der weissen Blutkörperchen am eisenreichsten gefunden, während an meinen Präparaten, die das Bild der späteren Stadien der Eisenintoxication liefern, der Kern der am meisten tingirte Zellentheil ist. Ich will hier auch der Beobachtung von Schneider erwähnen, der den Eisengehalt niederer Thiere studirte und den Austausch zwischen Protoplasma und Kern in Bezug auf Eisen bemerkt hat, so sagt er z. B. „die Nuclei sind Hauptträger resp. Speicher der resorbirten Eisenmengen.“ Dieselbe Rolle spielen höchst wahrscheinlich die Nuclei der Leukocyten beim Frosch und der Katze. In den Gallengängen resp. in ihren Wandungen habe

ich kein einziges Mal einen blauen Punct sehen können, was doch entschieden gegen die Kunkel'sche Ansicht über die Eisenausscheidung sprechen muss.

In der Milz der Katze ist das Eisen ebenfalls an die weissen Blutkörperchen gebunden; letztere haben ihren Sitz hauptsächlich in der Pulpa, während die Malphigi'schen Körperchen eisenfrei sind. Die nach Stender sehr eisenreichen Schweigger-Seidel'schen Capillarröhren habe ich nur selten angetroffen, was sich aus dem Umstande erklärt, dass sie hauptsächlich beim Hunde vorkommen, während ich an Katzen experimentirte.

In der Leber und der Milz verbleibt das Eisen am längsten, 14 Tage nach der Injection enthalten diese Organe noch sehr viel Eisen und beim Frosch sind die Lebercapillaren noch 11 Tage nach der Injection vollgepfropft mit blauen Leukocyten. Was geschieht nun weiter mit den eisenhaltigen Blutkörperchen? An einen Zerfall an Ort und Stelle ist nicht zu denken, weil man doch keine Zerfallsproducte findet, die einen solchen Gedanken wachrufen könnten. Es ist auch kein Grund vorhanden etwa eine Abgabe des Eisens an das Blut anzunehmen, denn die Katzenleber der letzten drei Versuche waren nicht durchgespült worden, und doch konnte man eine Eisenanwesenheit im Capillarblut nicht nachweisen, und dass ein solcher Nachweis überhaupt gelingt, zeigte ich schon (s. o.) an einer undurchspülten Froschleber in den ersten 24 Stunden nach der Injection, die das Bild einer mit Berlinerblau injicirten Leber darbot.

Ja, es könnte schliesslich eine Hypothese in Frage kommen, ob nicht vielleicht das Eisen doch von den Leukocyten an das Blut abgegeben wird, in einer Form aber, die durch Ferrocyankalium unbeeinflusst bleibt. Man könnte möglicherweise hier an die viereckigen langen Krystallnadeln, die ich besonders häufig in den Lebergefässen fand, denken; da aber diese Krystalle in jedem Blute durch Alkoholeinwirkung entstehen können, so muss man ihre Anwesenheit in meinen Präparaten der Härtung zuschreiben. Dass das Nentzki'sche Parhämoglobin besonders in der Leber anzutreffen war, ist dem Blutreichtum dieses Organs zuzuschreiben.

Lässt man aber andererseits alle diese Möglichkeiten fallen, so bleibt keine andere Annahme übrig, als die der weiteren Wanderung der mit Eisen beladenen Leukocyten, denn dass das Eisen die Leber verlässt, ist ja an und für sich klar. Auf zweierlei Wegen können die Leukocyten ihre weitere Wanderung durchmachen: erstens durch die Gallencapillaren in die Gallengänge und dann weiter in den Darm; das thun sie aber, wie wir oben gesehen haben, nicht; zweitens durch die Capillaren der V. hepatica wiederum in den grossen Kreis-

lauf (die *V. portae* und *Art. hepatica* kommen selbstverständlich nicht in Betracht). Allerdings treffen wir die Leukocyten in den späteren Stadien der Eisenintoxication, an derselben Stelle wie auch in den ersten, nämlich im Gebiete der Pfortadercapillaren, so dass eine Wanderung von der Peripherie der Leberläppchen zum Centrum direct nicht beobachten werden kann. Wenn man aber an die Langsamkeit, mit der die Leber ihres Eisens frei wird, denkt (ich erinnere nur an die Untersuchungen von Gottlieb), so ist es wohl denkbar, dass die Leukocyten zeitweise, einzeln, das Pfortadergebiet verlassen und in die *V. hepatica* gelangen können, ohne dass das allgemeine Bild ihrer Vertheilung in dem Leberacinus sich dadurch wesentlich ändern müsste. Wie dem aber auch sein mag, die weissen Blutkörperchen verlassen die Leber und müssen dann an die Organe, deren Function die Eisenausscheidung ist, gelangen. In erster Linie kommt hier der Darm in Betracht, denn die Niere war bei allen drei Katzen aus der späteren Periode der Vergiftung eisenfrei. Im Darm dagegen sowohl der Katzen, als auch der Frösche haben sich die Leukocyten in grosser Zahl eingefunden. Hier sollte also das Eisen ausgeschieden werden. Ich habe den Eindruck gewonnen, dass die weissen Blutkörperchen auch hier nicht zu Grunde gehen und dass die feinen Eisenkörnchen, die überall um die Leukocyten anzutreffen waren, als Ausscheidungsproducte der letzteren angesehen werden müssen.

Ob die weissen Blutkörperchen in toto die *membrana propria* passiren und zwischen den Epithelzellen dann weiter ins Darmlumen hineinwandern und auf diese Weise den Organismus vom Gifte befreien, habe ich nicht mit Sicherheit feststellen können.

Die von den Leukocyten ausgeschiedenen Eisenpartikelchen waren aber sehr schön in den feinen von Mall<sup>51)</sup> beschriebenen Lymphgefässen zwischen den Epithelzellen zu sehen; besonders deutlich war das am Froschdarm zu sehen. Bei Betrachtung der Mall'schen Lymphgefässbilder, und beim Vergleich dieser mit der Anordnung der Leukocyten in der Darmzotte taucht der Gedanke auf, ob nicht vielleicht überhaupt die Leukocyten in den Lymphgefässen ihren Weg nehmen, ja ob nicht vielleicht auch in der Leber dasselbe der Fall ist; die Thatsache, dass vermittelst der Durchspülung man nicht im Stande ist die Leber von den Eisenzellen zu befreien, könnte dafür sprechen. Es ist wohl denkbar, dass die Leukocyten ihre Wanderung von der Leber bis zum Darm im Lymphgefässsystem vollziehen, etwas Näheres darüber auszusagen ist aber zur Zeit unmöglich; es ist den weiteren Untersuchungen vorbehalten, diese interessante und wichtige biologische Frage ins klare Licht zu bringen.

## IV.

### Versuche mit innerlicher Eisen- darreichung.

Die Frage nach den Ausscheidungswegen des Eisens scheint somit auf Grund der neueren Arbeiten einer endgültigen Lösung nahe gestellt zu sein. Auf verschiedenen Wegen gelangt man zu einem und demselben Schluss: das aufgenommene Eisen wird zum Theil und nur in den ersten Stunden nach der Aufnahme ins Blut durch die Niere ausgeschieden, während der grösste Theil von der Leber aufgenommen und festgehalten wird, um erst später und nur sehr allmählich durch die Darmwandung den Körper zu verlassen. Hoffentlich wird jetzt auch die Lösung der Frage nach der Resorbirbarkeit des Eisens auch vom Magendarmkanal aus nicht mehr lange auf sich warten lassen: einige diesbezüglichen Thatsachen sind schon festgestellt, und für die weitere Forschung richtige Wege angedeutet.

Wie wir oben gesehen haben (s. literarische Uebersicht) ist die Harn Eisenmenge als Kriterium der Resorbirbarkeit der Eisenpräparate herangezogen worden. Es stellte sich dabei heraus, dass nur organische eiweissartige Eisenverbindungen per os verabfolgt, resorbirt werden, dagegen die anorganischen den Verdauungskanal ohne aufgenommen zu werden passiren. Seitdem aber die Function der Leber bei der Eisenausscheidung sicher gestellt ist, dürfen wir auch im Eisengehalt der Leber ein Maass der Resorbirbarkeit ersehen. Bei meinen experimentellen Untersuchungen über die Resorption des Eisens schlug ich ausschliesslich diesen Weg ein, weil er bis jetzt sehr wenig berührt wurde, und weil er mir sehr versprechend schien. Ich fütterte verschiedene Thiere mit Eisen und prüfte dann die Leber auf ihr Fe-Gehalt.

Zunächst stellte ich Versuche an **Fröschen** an. Die innerliche Fe-Darreichung stösst aber bei Fröschen im Winter

auf ungemeine Schwierigkeiten, indem sie die sämtliche in den Magen künstlich eingeführte Eisenlösung ausnahmslos sofort wieder herauspressen, man mag noch so weit mit der Injectionskanüle in den Magen vordringen. Nach mehrfachen vergeblichen Versuchen blieb nichts anderes übrig, als den Oesophagus per laparotomiam zu ligiren, um auf diese Weise den Fröschen das Herauspressen der Injectionsflüssigkeit aus dem Magen unmöglich zu machen. Bei Gelegenheit anderer Untersuchungen habe ich mir einige Uebung im Laparatomiren der Frösche angeeignet; sie ertragen die Operation ausgezeichnet, springen sofort nach dem Erwachen von der Chloroformnarcose herum und sind von ganz gesunden Fröschen nicht zu unterscheiden. In der eben beschriebenen Weise bekamen vier Frösche zu je 10 mg Fe, und zwar bekamen es zwei von ihnen in Form des Hornemann'schen Zuckereisens, und zwei in Form des Ferrum oxychloratum. Am anderen Tage nach der Darreichung wurde von beiden Froschgruppen je ein Frosch curaresirt, die Organe vom Herzen aus durchgespült und dann mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  behandelt; der Darm und die Leber zeigten keine Schwarz- resp. Grünfärbung an. Am nächsten Tage wurden die übrigen zwei Frösche in derselben Weise behandelt und ergaben dasselbe Resultat, nur färbte sich die Leber des mit Ferrum oxychloratum vergifteten Frosches nach 12-stündigem Stehen nur schwach grünlich. Von einer mikroskopischen Untersuchung glaube ich Abstand nehmen zu dürfen, da schon die makrochemischen Reactionen auf's deutlichste gezeigt haben, dass drei der Frösche vom Eisen gar nichts und der vierte fast gar nichts resorbirt hatten.

Weiter stellte ich Versuche an **Hunden** an. Zwei sehr kleine Hunde, zu je 65,0 Gramm Gewicht, wurden im Laufe von 8 Tagen mit Eisen gefüttert; der eine Hund bekam Ferrum oxydatum saccharatum (im Ganzen 280 mg Fe), der andere Ferrum oxychloratum (im Ganzen 500 mg Fe). Die beiden Eisenpräparate wurden in Lösung (des Ferrum oxychloratum mit Zuckerpulver vermischt) den Thieren dargereicht, ausserdem bekamen letztere noch Milch und befanden sich während der ganzen Versuchszeit ausgezeichnet. 10 Tage nach der ersten Aufnahme wurden die Hunde entblutet und die vollständig normal aussehenden nicht durchgespülten Organe mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  behandelt. Nach mehreren Stunden nahmen Leber und Milz eine tiefdunkelgrüne Farbe an, der ganze Verdauungstractus aber, worauf ich sehr viel Gewicht lege, wurde vom  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  in keiner Weise beeinflusst.

Bevor ich auf die Deutung dieser Ergebnisse eingehe, führe ich noch einen in derselben Weise angestellten Versuch an. Ein grosser Hund von 17,3 Kilogramm Gewicht wurde im Laufe von 16 Tagen mit Eisen gefüttert: täglich bekam

er 2,0 Gramm Ferr. oxyd. saccharati in einem halben Glas Milch suspendirt. Während der ganzen Versuchszeit nahm der Hund somit 32,0 Ferr. oxyd. saccharatum ein, was auf reines Eisen berechnet — 2,2 Gramm Fe ausmacht. 17 Tage nach der ersten Eiseneinnahme wird der Hund entblutet und darauf secirt: an den Organen sind keine pathologischen Veränderungen zu verzeichnen; im defibrinirtem Blute und im Harn kein mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  fällbares Eisen nachweisbar. Die makrochemische Eisenreaction der nicht durchspülten Organe hat Folgendes ergeben: Leber und Milz nehmen schon nach kurzer Zeit eine intensiv schwarze Farbe an, der Verdauungscanal bleibt vom  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  unbeeinflusst, das Resultat ist also beinahe dasselbe, wie das bei den kleinen Hunden.

Die angeführten drei Versuche zeigen also vor Allem, dass nach innerlicher Application von anorganischen Eisenpräparaten in sehr grossen Dosen Leber und Milz sich nach Schwefelammoniumbehandlung schwarz färben, d. h. Eisen enthalten. Dieselbe Beobachtung, aber nur an der Leber, hat auch K u n k e l gemacht; leider sind in seiner Arbeit die Eisendosen nicht angegeben. Was die Deutung dieser Schwarzfärbung anbetrifft, so ist es von vornherein schwer zu sagen, worauf man sie zurückführen soll. K u n k e l sieht in der von ihm beobachteten Schwarzfärbung der Leber eine Stütze für die Annahme einer Resorption anorganischer Fe-Präparate; denn seiner Meinung nach verändert eine normale Leber beträchtlich weniger ihre Farbe, als eine von Eisenthiere entnommene Leber. Andererseits aber behauptet z. B. Z a l e s k i, dass auch unter normalen Verhältnissen die Leber eine dunkelschwarze Farbe annimmt und Prof. K o b e r t konnte dies für manche scheinbar normale Leber bestätigen (von Schlachtthieren). Ich glaube, dass es überhaupt sehr schwierig ist, einwurfsfreie Schlüsse ausschliesslich auf Grund makrochemischer Reactionen gerade an der Leber und Milz zu ziehen, d. h. an Organen, die schon normaliter viel Eisen enthalten können. Die mikrochemischen Reactionen, die ich an der Leber aller drei Hunde vornahm, schienen deutlicher zu sprechen; die mikroskopischen Bilder wiesen nämlich ein durchaus normales Verhalten auf, d. h. sie zeigten nur dann und wann einen kleinen blauen Punct. Daraus aber auf eine vollständige Unresorbirbarkeit zu schliessen, wäre doch gewagt.

Der Darm aller drei Hunde ist durch  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  unbeeinflusst geblieben, was gegen eine beträchtlichere Resorption spricht, denn sonst müsste man gerade im Darm das Eisen, und zwar entweder das in Resorption begriffene, oder das schon vielleicht zur Ausscheidung angelangte, antreffen.

Eins nur geht aus den obigen Versuchen mit absoluter Sicherheit hervor: eine ausgiebige Resorption an-

organischer Eisenpräparate vom Darne aus findet nicht statt. Das Hauptergebniss der Methode makro- und mikrochemischer Reactionen sehe ich aber darin, dass sie uns zu einer neuen Fragestellung führt, die an und für sich schon ein mehr oder weniger werthvolles Resultat darstellt; die Frage spitzt sich nämlich darauf zu, ob im Darne bei Fütterung sehr beträchtlicher Mengen officineller Eisenpräparate überhaupt auch nur eine minimale Resorption, oder gar keine vorkommt. Hierher angelangt wird unsere Methode insufficient; sie zeigt an, dass bei Lösung der Eisenresorptionsfrage es durchaus auf die Quantität des in der Leber enthaltenen Eisens ankommt, d. h. dass man sich der quantitativen chemischen Analyse bedienen muss, um zu einem Endresultat zu gelangen.

Es blieb somit nichts übrig, als neue Versuche mit quantitativer Eisenbestimmung der Leber anzustellen. Solcher Versuche machte ich im ganzen fünf und zwar an weissen Ratten. Normale, sowie mit Eisen vergiftete Ratten wurden entblutet, die Leber nach der Zaleski'schen Methode mit Zuckerlösung durchgespült, bis zum constanten Gewicht getrocknet und der Eisengehalt bestimmt. Die Eisenbestimmung machte ich nach der von meinem Collegen N. Damaskin ausgearbeiteten Methode, dem ich hier für seine liebenswürdige Unterstützung bei meinen Analysen meinen besten Dank ausspreche. Ich führe hier die Methode nur in ganz kurzen Zügen an, ausführlich ist sie in den Arbeiten unseres Instituts, Bd. 7, 1891, p. 40, 69, 85 von Damaskin, Kumberg, Busch und der Diss. von Anselm<sup>34)</sup> besprochen. Die getrocknete Leber wird nach Zusatz einiger Tropfen Soda verkohlt, die Kohle mit  $H_2O$  ausgezogen, vom wässerigen Auszuge filtrirt, darauf verascht und die Asche mit  $HCl$  digerirt. Die auf diese Weise gewonnene  $HCl$ -Lösung der gesammten Salze der Asche wird mit dem bis zur beginnenden Krystallisation eingedampften Kohlefiltrate vereinigt, fast zur Trockne eingedampft und darauf mit concentr.  $H_2SO_4$  versetzt; durch vorsichtiges Erwärmen wird jetzt die  $HCl$  ausgetrieben und es bleiben im Tiegel lösliche Sulfate nach, die man in ein kleines 50 ccm fassendes Kölbchen quantitativ überführt. Die schwefelsaure Lösung wird nun unter  $CO_2$ -Athmosphäre mit Zink von bestimmten Fe-Gehalt reducirt und schliesslich mit Chamäleonlösung titirt.

**Versuch I.** Normale Ratte von 192,0 Gewicht.

Die durchgespülte Leber wiegt 10,29; Trockensubstanz = 1,6112 d. h. 15,6%.

Titre der Chamäleonlösung: 1 ccm = 0,9663 mg Fe.

Verbraucht 1,25—0,1 = 1,15 ccm.

Entsprechend = 1,112 mg Fe.

Verbraucht Zn = 1,95 = 0,3783 mg Fe.

(1 g Zn = 0,194 mg Fe).

In der Leber also vorhanden: (1,112—0,3783) mg Fe = **0,7329** mg Fe.

Die Trockensubstanz der normalen Rattenleber enthält also **0,455**<sup>0/100</sup> Fe. Bei Zaleski, der eine grosse Reihe von Eisenbestimmungen an der Leber verschiedener Thiere ausgeführt hat, konnte ich keine Angaben für den Eisengehalt einer Rattenleber finden; seine Zahlen aber für Kaninchenleber (0,308<sup>0/100</sup>) und für Hasenleber (0,469<sup>0/100</sup>) stimmen sehr gut mit der von mir für meine Rattenleber gefundenen Zahl.

**Versuch II.** Eine Ratte von 143,0 Gewicht bekommt im Laufe von 7 Tagen 800 mg Fe in Form des Ferrum oxydatum saccharatum.

Durchgespülte Leber = 8,0 g, Trockensubstanz = 1,0851 = 14,8%.

Titre: 1 ccm = 0,9663 mg Fe.

Verbraucht 1,2—0,1 = 1,1 ccm = 1,0629 mg Fe.

Verbraucht Zn 1,52 = 0,2948 mg Fe.

In der Leber somit vorhanden **0,7681** mg Fe.

Die Trockensubstanz enthält **0,709**<sup>0/100</sup> Fe.

**Versuch III.** Eine Ratte von 185,0 Gew. bekommt im Laufe von 8 Tagen 400 mg Fe in Form des Ferrum oxychloratum.

Durchgespülte Leber = 10,2 g, Trockensubstanz 1,5915 = 15,6%.

Titre 1 ccm = 0,9663 mg Fe.

Verbraucht 1,6—0,1 = 1,5 ccm = 1,4495.

Verbraucht Zn 1,92 = 0,3725 mg Fe.

Die Leber enthält = **1,0770** mg Fe.

Die Trockensubstanz enthält **0,677**<sup>0/100</sup> Fe.

Ein übersichtliches Zusammenstellen der gewonnen Werthe bietet das Folgende.

100,0 Leber- trockensubstanz enthalten.	0,455 <sup>0/100</sup> Fe	Normale Ratte.
	0,709 <sup>0/100</sup> Fe	Nach Einnahme von 800 mg Fe in Form d. Ferr. oxyd. sacchar.
	0,677 <sup>0/100</sup> Fe	Nach Einnahme von 400 mg Fe in Form d. Ferr. oxychlor.

Aus dieser kleinen Tabelle muss man den Schluss ziehen, dass anorganische Eisenpräparate vom Darne aus resorbirt

werden, falls die dem Organismus zugeführte Fe-Menge 0,21% — 0,56% des Körpergewichtes mindestens ausmacht. Wenn man aber die Zahlen genauer betrachtet, so muss man sagen, dass diese Resorption eine minimale ist, die wohl dadurch zu Stande kommt, dass so enorme Eisendosen die Darmschleimhaut krank machen, wie man das Gleiche für das Mangan bei Cahn experimentell nachgewiesen findet. Diese Resorption ist also keine physiologische, sondern eine pathologische, die dem Organismus nichts nützt, sondern schadet. Eine einfache Berechnung zeigt, dass die Rattenleber II normaliter nur 0,496 mg Fe enthalten könnte, von den 800 mg Fe hatte sie also (0,768—0,496) 0,272 mg Fe resorbirt, d. h. mit anderen Worten: von dem im Eisenzucker enthaltenen Eisen werden nur 0,034% resorbirt; um 1 mg Fe resorbiren zu können, müsste die Ratte über 2900 mg Eisen bekommen.

Macht man eine ähnliche Berechnung für die Ratte III, so ergibt sich Folgendes: von den in Ferrum oxychloratum enthaltenen 400 mg Fe hatte die Ratte nur 0,353 mg Fe, oder nur 0,087% resorbirt; um 1 mg Fe resorbiren zu können, müsste die Ratte c. 1100 mg Fe bekommen. Das Ferrum oxychloratum wird also besser resorbirt als das Ferrum oxydatum saccharatum, was man wohl seiner stärkeren Reizwirkung auf die Darmschleimhaut zuschreiben muss; in Anbetracht der oben angeführten Zahlen aber sind beide Eisenpräparate nur in verschwindend kleinen procentischen Quantitäten resorbirbar. Wenn man dabei überhaupt von einer Resorption anorganischer Eisenpräparate noch sprechen will, so kann das nur vom theoretischen Standpunkte aus geschehen: und zwar gerade so, wie man vom theoretischen Standpunkte aus schwefelsaures Baryt als eine in Wasser lösliche Substanz bezeichnen kann. Was die practische Anwendung der anorganischen Fe-Präparate anbelangt, so scheinen mir die angeführten drei Versuche besonders geeignet zu sein, die Grundlosigkeit der gewöhnlichen Eisenmedication darzulegen: man wird doch nicht einem Patienten zumuthen wollen, einige Gramm Eisen zu geniessen, um davon Bruchtheile eines Miligramms ausnutzen zu können. Dass man dies früher nichtsdestoweniger den Patienten zugemuthet hat, weiss ich; aber ich wage zu behaupten, dass es gewiss bei vielen gründlich den Magendarmkanal verdorben hat.

Ich suchte nun weiter die Resorbirbarkeit der organischen eiweissartigen Eisenverbindungen zu prüfen; ich wählte dazu das Haemogallol, weil dieses schon von Busch untersucht und als resorptionsfähig bezeichnet wurde, und weil es zu den mildesten organischen Eisenpräparaten gehört und deshalb Eingang in die Praxis finden kann.

**Versuch IV.** Eine Ratte von 115,0 Gewicht bekam im Laufe von 7 Tagen 7 Gramm Haemogallol mit dem Futter, worin 19,5 mg Fe enthalten sind. Sie blieb dabei ganz gesund und frass die Arznei ohne Nöthigung.

Durchgespülte Leber = 7,2; Trockensubstanz 1,166 = 15,5%.

Verbraucht 1,4—0,1 = 1,3 ccm. = 1,2562 mg Fe.

Verbraucht Zn = 1,63 = 0,3162.

Die Leber enthält **0,9400** mg Fe.

Die Trockensubstanz enthält **0,842**<sup>0/100</sup> Fe.

Eine normale Leber, deren Trockensubstanz 1,166 Gramm ist, enthält 0,5080 mg Fe, folglich hat die Ratte von den 19,5 mg Fe — 0,432 mg Fe, oder 2,21% Fe resorbirt.

**Versuch V.** Eine Ratte von 135,0 Gew. bekommt im Laufe von 7 Tagen 7 Gramm Haemogallol (= 19,5 mg Fe).

Durchgespülte Leber = 8,3; Trockensubstanz 1,3305 = 16,0%.

Verbraucht 1,4—0,1 = 1,3 ccm. = 1,2562 mg Fe.

Verbraucht Zn = 1,53 = 0,2968 mg Fe.

Die Leber enthält = **0,9594** mg Fe.

Die Trockensubstanz enthält **0,721**<sup>0/100</sup> Fe.

Eine normale Leber von 1,3305 Trockensubstanz enthält 0,6054 mg Fe, folglich hat die Ratte von den 19,5 mg Fe — 0,354 mg Fe, oder 1,81% Fe resorbirt.

Diese zwei Versuche zeigen uns aufs deutlichste die Vorzüge der organischen Eisenpräparate in Bezug auf die Resorption. Wenn wir die Resorption nur auf Grund des Lebereisengehaltes beurtheilen wollen, so stehen uns also folgende Zahlen zur Verfügung: vom Eisen des

Ferrum oxydat. sacch. werden	— 0,034%	} resorbirt.
Ferrum oxychloratum	— 0,087%	
Hämogallol	— 2,21%	
Hämogallol	— 1,81%	

Die Resorbirbarkeit der 3 Präparate verhält sich also wie 34:87:201. Das Verhältniss würde noch mehr zu Gunsten des Hämogallols ausgefallen sein, wenn von allen 3 Präparaten Mengen mit gleichem Fe-Gehalt verfüttert worden wären.

Der Unterschied in der Resorption organischer und anorganischer Eisenpräparate wird aber bedeutend verstärkt, wenn wir die Harneisenbestimmungen von Kumbert und Busch in Betracht ziehen. Wie ich im ersten Capitel erwähnt habe, fand Kumbert nach innerlicher Einnahme anorganischer Eisenpräparate keine Vermehrung der Harneisenmenge, dagegen behauptet Busch nach Einnahme von Hämogallol 21,6% des aufgenommenen Eisen wieder im Harn gefunden zu haben.

Berechnet man diese 21,6% für meine Thierversuche mit, so gestaltet sich die obige Tabelle folgendermassen: vom Eisen des

Ferr. oxyd. sacchar. werden	— 0,034%	} resorbirt.
Ferr. oxychlor.	— 0,087%	
Hämogallol	— 23,81%	
Hämogallol	— 23,41%	

Die Verhältnisszahlen der Resorption würden danach 34:87:2351 lauten.

Die Schlussfolgerungen dieses Capitels wären somit folgende:

1) Vom practischen Standpunkte aus können die anorganischen Fe-Präparate als unresorbirbar betrachtet werden, weil sie bei Darreichung in übermässig grossen Dosen nur in verschwindend kleinen Quantitäten aufgenommen werden können.

2) Dagegen werden die organischen Eisenpräparate und speciell das von mir geprüfte Hämogallol in beträchtlichen Mengen resorbirt.

Ich muss zugestehen, dass diese Schlussfolgerungen bedeutend an Beweiskraft hätten gewinnen können, wenn die Versuchszahl eine grössere wäre, der Kern der Sache ist aber, wie mir scheint, schon aus der kleinen Zahl meiner Versuche zu ersehen. Jedenfalls glaube ich bewiesen zu haben, dass die von mir angeschlagene Versuchsanordnung, am meisten geeignet ist die viel umstrittene Resorptionsfrage des Eisens zu einer endgültigen Entscheidung zu bringen.

Ich gedenke demnächst mich auch über die Resorption und Ausscheidung eines ganz anderen Metalles zu verbreiten und hoffe, dass auch dabei für die Eisenfrage Vergleichspunkte werden gewonnen werden.

## Literaturverzeichnis.

1. F. Bidder und C. Schmit. Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Mitau und Leipzig 1852, p. 411.
2. G. Bunge. Lehrbuch der physiolog. und patholog. Chemie. Leipzig 1889.
3. Gmelin. Versuche über die Wege, auf welchen Substanzen aus dem Magen und Darmcanal ins Blut gelangen. Heidelberg 1820, p. 89.
4. E. W. Hamburger. Prager Vierteljahrsschrift f. Heilkunde. Bd. 130, 1876, p. 149.
5. C. F. Müller. Ueber das Vorkommen von Eisen im Harn bei verschiedenen Krankheiten und nach Zufuhr von Eisenpräparaten. Inaug.-Diss. Erlangen 1882.
6. Walter. Zur Frage über die Aufnahme von Eisenpräparaten bei gesunden Menschen. Wratsch 1887, p. 888.
7. Gottlieb. Beiträge zur Kenntniss der Eisenausscheidung durch den Harn. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 26, 1890, p. 139.
8. C. Socin. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 15, 1891, Heft 2.
9. R. Kobert. Arbeiten d. pharmakol. Inst. zu Dorpat. 1891. Bd. VII, pp. 40, 69, 85.
10. Scherpf. Ueber Resorption und Assimilation des Eisens. Inaug.-Diss. Würzburg 1878.
11. Dietl und Heidler. Vierteljahrsschrift f. die prakt. Heilkunde. Bd. II, 1874.
12. Nothnagel und Rossbach. Handbuch d. Pharmakologie. 1885. Russisch.
13. Harnack. Lehrbuch der Arzneimittellehre. 1883.
14. Buchheim. Lehrbuch der Pharmakologie. 1870. Russisch.
15. Podwyssotzki. Pharmakologie des Eisens. Wratsch 1885, Nr. 18, 19, 21 und Vorträge über Pharmakol. von Dybkowski. Kiew 1885.
16. Kletzinski. Zeitschr. der k. k. Gesellschaft der Aerzte zu Wien. Jahrgang X, Bd. II, p. 281, 1854.
17. Luton. Etudes de Thérapeutique générale et spéciale etc. Paris 1881.
18. Bunge. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. IX, 1885, p. 94.
19. R. Kobert. Petersburger med. Wochenschr. 1891, Nr. 9.

20. Ch. Busch. a) Ein Beitrag zur Frage über die Resorption organischer Eisenverbindungen. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.  
b) Arbeiten des pharmakologischen Instituts zu Dorpat. Bd. VII, p. 85.
21. Pio Marfori. Ueber die künstliche Darstellung einer resorbirbaren Eisenverbindung. Arch. f. experiment. Pathol. und Pharm. 1891, Bd. 29, p. 212.
22. R. Kobert. Zur Pharmakolog. d. Eisens u. Mangans. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 16, 1883, p. 384.
23. Cahn. Arch. f. experiment. Path. u. Pharmak. 1884, Bd. 18, p. 257.
24. A. Mayer. De ratione, qua ferrum mutetur in corpore. Inaug.-Diss. Dorpat 1850.
25. Kölliker und Müller. Verhandlungen d. phys. med. Gesellsch. z. Würzburg. Bd. 6, 1856, p. 516.
26. Quincke. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 23, 1883, p. 30.
27. Glaevecke. Ueber subcutane Eiseninjection. Arch. f. experiment. Path. u. Pharm. Bd. 13, 1883, p. 30.
28. Jacobj. Ueber Eisenausscheidung aus dem Thierkörper nach subcutaner und intravenöser Injection. Inaug.-Diss. Strassburg 1887.
28. Dietl. Vierteljahrsschrift f. d. praktische Heilkunde. Bd. 2, 1874.
30. St. Zaleski. Zur Frage über die Ausscheidung d. Eisens etc. Arch. exper. Pathol. u. Pharm. Separatabdruck.
31. Wichert. Ueber den Uebergang von Metallsalzen in die Galle. Inaug.-Diss. Dorpat 1860.
32. Kunkel. Zur Frage der Eisenresorption. Arch. f. d. gesammte Physiol. Bd. I. Bonn 1891.
33. Quincke. Ausscheidungen von Arzneistoffen durch die Vaginalschleimhaut.
34. R. Anselm. Ueber d. Eisenausscheidung durch d. Galle. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.
35. Annuschat. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. VII, p. 45.
36. Ellenberger und Hofmeister. Archiv für Thierheilkunde. Bd. 9, 1883.
37. Ludwig. Wiener klin. Wochenschr. 1890, Nr. 28, 29, 30.
38. C. Jacobj. Arch. f. exp. Path. u. Ther. 1891, Bd. 28, p. 257.
39. R. Gottlieb. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1891, Bd. 15, p. 371.
40. Quincke. Ueber Siderosis. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 25 u. 27, 1880, pp. 580 resp. 193.
41. Quincke. a) Ueber perniciöse Anaemie. Samml. klin. Vorträge v. Volkmann. Nr. 100, 1876.  
b) Weitere Beobacht. über pern. Anaemie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 20, 1877, p. 1.
42. Peters. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 32, 1883, p. 182.
43. Kunkel. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 5, 1881, p. 40.
44. Minkowski und Naunyn. Ueber den Icterus bei Polycholie etc. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 21, 1886, p. 19.
45. Valentini. Ueber d. Bildungsstätte d. Gallenfarbstoffes beim Kaltblüther. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 24, 1888, p. 412.
46. Kiener und R. Engel. Comptes rendus de l'Academie des sciences. Tome 103, 1887, p. 394.

47. St. Zaleski. Studien über die Leber. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 10, 1886, p. 479.
48. R. Schneider. a) Ueber Eisenresorption in thierischen Organen u. Geweben. Berlin 1888. Abdruck aus d. Abhandl. d. K. Preuss. Akad. d. Wissensch. zu Berlin vom Jahre 1888.  
b) Neue histol. Untersuch. über d. Eisenaufnahme d. Proteus. Sitzungsber. d. K. Preuss. Akad. d. Wissensch. zu Berlin. Bd. 36, 1890. Sitzung v. 17. Juli.
49. St. Zaleski. Die Vereinfachung von macro- und microchemischen Reactionen. Zeitschr. f. phys. Chemie. 1889, Bd. 14, p. 274.
50. Metschnikoff. Ueber die Beziehungen d. Phagocyten zu Milzbrandbacillen. Arch. f. pathol. Anat. Bd. 107.
51. T. Mall. Die Blut- und Lymphwege im Dünndarm des Hundes. Leipzig 1887, pp. 17, 37.

UAM 1410: 139  
Ar

# Thesen.

---

1. Die Eisenausscheidung aus dem thierischen Organismus geschieht hauptsächlich durch die Darmwandung.
  2. Bei der Ausscheidung des Eisens ist den Leukocyten die Hauptrolle zuzuschreiben.
  3. Die Bezeichnung Endothel sollte fallen gelassen werden.
  4. Es giebt zur Zeit keine zuverlässige, für den praktischen Arzt leicht ausführbare Methode der HCl-Bestimmung des Mageninhaltes.
  5. Der Soxhlet'sche Milchsterilisationsapparat in seiner letzten Modification ist noch viel zu wenig gewürdigt.
  6. Die Pankreaserkrankungen sind zur Zeit diagnosticirbar.
-