

Ueber die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens.

Von

Dr. R. Gottlieb,

Assistent des pharmakologischen Institutes zu Heidelberg.

(Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.)

(Der Redaction zugegangen am 2. März 1891.)

Die Frage nach der Resorbirbarkeit der Eisensalze ist trotz ihrer hohen therapeutischen Bedeutung noch heute unentschieden¹⁾. Die Schwierigkeiten, die ihrer Lösung entgegen stehen, sind bekannt. Eine der wichtigsten derselben ist die Unkenntniss der Ausscheidungsverhältnisse des circulirenden Eisens. «Die Frage nach der Resorbirbarkeit der Eisenverbindungen lässt sich nicht entscheiden, so lange die Vorfrage nach den Ausscheidungsverhältnissen des Eisens nicht sicher entschieden ist»²⁾ (Bunge).

Den Nieren kommt die Fähigkeit der Eisenausscheidung gewiss nur in sehr geringem Masse zu. Der normale Eisengehalt des Harns ist ein minimaler. Auch nach intravenöser und subcutaner Injection einer neutralen Eisenverbindung fand Jakob³⁾ nur 2–4% des eingeführten Eisens im Harn wieder — und auch dies nach bereits vergiftenden Gaben. Dementsprechend stimmen alle neueren Arbeiten darin überein, dass selbst nach fortgesetzter, interner Eisenzufuhr eine Steigerung der Eisenausscheidung im Harn nicht eintritt.

¹⁾ Vgl. Bunge, Lehrbuch d. physiol. u. pathol. Chemie, Leipzig 1887.

²⁾ A. a. O., S. 89.

³⁾ Ueber die Eisenausscheidung aus d. Thierkörper, Dissert. inaug., Strassburg 1887.

Hingegen sahen viele Autoren (A. Mayer, Quincke u. A.) das Eisen nach intravenöser und subcutaner Einverleibung im Darminhalte wieder erscheinen; über die Wege jedoch, durch die es dahin gelangt, sind die Angaben sehr widersprechend. Während Quevenne, Lussana, Papi u. A. die Ausscheidung durch die Galle annahmen, kamen Buchheim und Mayer¹⁾ auf Grund ihrer Versuche zu der Ansicht, dass nicht bloß die Galle, sondern vor Allem die Schleimhaut des Darmkanals die Ausscheidung des eingeführten Eisens besorge. Schon früher hatte Cl. Bernard nach gleichzeitiger Injection von milchsaurem Eisen und Ferrocyankalium in die Venen Blaufärbung des Pylorus und der Curvatura minor wahrgenommen; Kölliker und Müller wiederholten indess diesen Versuch Bernard's mit negativem Resultate.

Buchheim und Mayer erwiesen die Ausscheidung des intravenös injicirten Eisens auf der Darmfläche durch den qualitativen Nachweis mittelst Schwefelammon. Mit diesem Resultate steht ein Versuch von Quincke²⁾ im Widerspruch, der das Eisen nach Einspritzung in das Blut in dem Secrete einer Thiry'schen Darmfistel nicht nachweisen konnte; andererseits beobachtete er auch auf der normalen Darm-schleimhaut Grünfärbung durch Schwefelammonium. Die enorme Empfindlichkeit dieser Probe, welche bei Gegenwart weniger Milligramme durch die Intensität der Färbung leicht zu Täuschungen über die Quantität des nachgewiesenen Eisens führt, lässt jedenfalls die Frage unentschieden, ob erhebliche Eisenmengen den Organismus auf diesem Wege verlassen. Aus neuerer Zeit liegt eine negative Angabe von Zaleski³⁾ vor, auf die wir noch zurückkommen.

Quantitative Untersuchungen über den Eisengehalt des Darminhalts nach intravenöser und subcutaner Injection sind bisher nicht angestellt. Um diese Lücke auszufüllen und wömmöglich festzustellen, welchen Weg die Eisensalze bei ihrer

¹⁾ De ratione qua ferum mutetur in corpore, Dissert inaug., Dorpat 1850.

²⁾ Du Bois-Reymond's Archiv, 1868, S. 150.

³⁾ Archiv für experiment. Path. u. Pharmak., Bd. XXIII, S. 317.

Ausscheidung nehmen, wurde die folgende Arbeit unternommen.

Zur Injection wurde ein organisches Metall doppelsalz in schwach alkalischer Lösung und zwar das weinsaure Eisenoxynatron angewandt, dessen Vorzüge seit Meyer und Williams bekannt sind.

Die als Versuchsthiere benützten Hunde wurden in vollkommen eisenfreien Käfigen gehalten, die aus Holz mit starken eingekitteten Glaswänden gefügt sind. Eine doppelte Neigung der Bodenplatte gestattet das getrennte Aufsammeln von Koth und Harn; der letztere floss stets anstandslos in die darunterstehende Schale ab.

Bei quantitativen Bestimmungen erscheint es doppelt geboten, vor den Versuchen kurz die Methode anzuführen, die bei der Einäscherung der Gewebe und Excrete, sowie zur Bestimmung des enthaltenen Eisens angewandt wurden. Die Gewebe wurden nur in blutfreiem Zustande untersucht. Die Leber, auf deren Untersuchung wir das Hauptgewicht legten, wurde nach dem möglichst vollständigen Verbluten des Hundes sogleich herausgenommen und durch Durchleitung mit Kochsalzlösung blutfrei gemacht. Auch die Darmwand war in Folge der krampfhaften Contraction der Bauchgefäße während der Verblutung nahezu blutleer und konnte nach sorgfältiger Abtrennung von dem Mesenterium und seinen Gefäßen und nach mehrfachem Abspülen der Innenfläche frei von Inhalt und Blut untersucht werden.

Die Einäscherung geschah in einer irdenen Muffel; um die Bildung pyrophosphorsauren Eisens zu vermeiden, wurde nach der Vorschrift Bunge's kohlen-saures Natron zugesetzt. Zur quantitativen Bestimmung des Eisens in der salzsauren Aschenlösung endlich bediente ich mich einer Methode, die von mir in Prof. E. Ludwig's Laboratorium ausgearbeitet und anderenorts bereits veröffentlicht ist¹⁾. Das Eisen wird ohne Rücksicht auf die in der Aschenlösung wechselnden Mengen von Kalk und Phosphaten als Berlinerblau ausgefällt und nach der Zerlegung als Eisenoxyd gewogen. In Bezug

¹⁾ Archiv für experiment. Path. u. Pharmak., Bd. XXIV, S. 139.

auf die näheren Details des Verfahrens¹⁾, sowie auf die Beleganalysen für die Genauigkeit der Methode kann ich auf die angeführte Arbeit verweisen; durch zahlreiche Parallelbestimmungen konnte ich mich aber auch bei den folgenden Analysen von der Brauchbarkeit der Methode und der Verlässlichkeit ihrer Resultate überzeugen.

1. Versuch.

Subcutane Injection von 100 mgr. Eisen.

Ein Hund von 8,950 Kilio Gewicht, dessen Darm durch eine mehrtägige Hungerperiode und wiederholtes Abführen durch Glaubersalz vorher entleert wurde, erhält vom 14./III. an eine sehr eisenarme (1,5—2,0 mgr. pro die) Nahrung (100 gr. Stärkekleister aus Weizenstärke, 50 gr. Schmalz und 50 gr. durch Coagulation der Milch mit Essigsäure abgeschiedene «Topfen»). Diese Nahrung wird täglich vollständig und mit grosser Begierde verzehrt. Vom 22./III. bis 28./III. erhält er täglich in 7,86 cbcm. der Eisenlösung 11,5 mgr. Eisen subcutan, am 29. und 30./II. je 10,2 mgr. Eisen, im Ganzen in 9 Tagen 100 mgr. Eisen. Die Injectionen werden vorzüglich ertragen; keine Abscesse oder Schmerz an den Applicationsstellen, von denen nach 1—2 Tagen Alles resorbirt ist. Keinerlei Vergiftungserscheinungen. Hund vollkommen munter, verzehrt sein Futter. Weder Erbrechen, noch Durchfall. Der Harn enthält niemals Eiweiss. Nach der Eisenperiode wird ihm die eisenarme Nahrung noch 26 Tage lang verabreicht und ohne Störung vertragen. Gewicht am Ende des Versuches = 8,600 Kilo.

Im Harn wurden während 9 Tagen vor der Injection 10,2 mgr., während der 9 Injectionstage 6,3 mgr. Eisen aus-

¹⁾ Es mag hier der Hinweis darauf Raum finden, dass der anfangs grobflockige Niederschlag von Ferrocyanzink, durch welchen das Berlinerblau zusammengehalten und filtrirbar gemacht wird, nach längerem Stehen eine krystallinische Beschaffenheit annimmt. Dann erhält man kein farbloses Filtrat. Durch Zusatz einiger Tropfen Ferrocyankalium entsteht aber von Neuem eine flockige Fällung und geht die Filtration wieder anstandslos von Statten.

geschieden. Die bei der Analyse der Fäces erhaltenen Resultate sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

Datum.	Gewicht der Fäces.	Trocken- substanz.	Eisengehalt.	Eisen pro die.	Durchschnittsgehalt pro die.	Bemerkungen.
21. III. Ab.	45,15	24,09	21,2 mgr.	3,5 mgr.	Während d. Vorperiode (6 Tage) = 3,5 mgr.	
23. III. Ab.	35,83	13,43	24,9 mgr.	12,45 mgr.	Während der Eisenperiode (9 Tage) = 6,8 mgr.	Vom 22. bis zum 28. täglich 11,5 mgr. am 29. u. 30. 10,2 mgr. durch subcutane Injection einverleibt.
25. III. »	25,65	13,32	13,2 »	6,6 »		
27. III. »	30,25	15,70	11,9 »	5,9 »		
30. III. »	21,82	12,55	12,0 »	6,0 »		
2. IV. Ab.	42,93	24,75	30,5 mgr.	10,2 mgr.	Während einer Nachperiode (19 Tage) = 6,6 mgr.	
5. IV. »	33,33	27,27	15,0 »	5,0 »		
7. IV. »	42,01	30,30	18,8 »	9,4 »		
11. IV. »	39,49	20,99	24,8 »	6,2 »		
15. IV. »	29,55	15,19	22,0 »	5,5 »		
19. IV. Mg.	28,30	13,98	15,0 »	5,0 »		
21. IV. Mg.	24,20	11,69	7,8 mgr.	3,9 mgr.	Während folgender 14 Tage = 2,8 mgr.	
25. IV. Ab.	15,19	8,45	10,0 »	2,5 »		
2. V. »	—	—	22,6 »	3,2 »		

Resultat:

Innerhalb 28 Tagen nach der ersten Eiseninjection

ausgeschieden 183,1 mgr. Eisen,

Normalausscheidung für 28 Tage (nach Vor- und

Nachperiode berechnet) 86,2 » »

Demnach von 100 mgr. injicirten Eisens aus den

Fäces wiedererhalten 96,9 mgr.

Schon dieser Versuch zeigt, dass die Ausscheidung des in den Säftestrom eingeführten Eisens in den Darmkanal erfolgt. Nach subcutaner Injection von 100 mgr. während 9 Tagen stieg der Eisengehalt der Fäces während dieser und den folgenden Tagen auf etwa das Doppelte. Ferner geht aber aus dem Versuche hervor, dass diese Ausscheidung durch den Darm nur sehr allmähig erfolgt und demgemäss lange Zeit andauert; denn noch 19 Tage nach der letzten

Eiseninjection bleibt die Eisenausfuhr gesteigert, um erst nach dieser Zeit auf den früheren Werth herabzugehen. Bei chronischer subcutaner Vergiftung mit kleineren Dosen verhält sich somit die Eisenausscheidung ähnlich der des Quecksilbers, welches ja bekanntlich noch lange nach der Einführung in Harn und Darminhalt nachweisbar bleibt.

An und für sich war die Eisenausfuhr während der gleichmässigen Fütterung mit eisenarmer Nahrung eine sehr geringe. Dennoch übertrifft die Eisenausscheidung die Einnahme, so dass der Hund von seinem Eisenbestande abgeben musste, da die tägliche Eisenmenge im Futter nur 1,5—2,0 mgr. betrug. Dieses Resultat stimmt vollkommen mit einem Versuche Dietl's¹⁾ überein, der bei ähnlicher Fütterung auch eine fast identische Normalzahl der Eisenausfuhr erhielt.

Von 100 mgr. Eisen, die injicirt worden waren, erschienen 96 mgr. in den Fäces wieder. Da indess die allmälige Ausscheidung mit der prompten Resorption nicht Schritt hielt, so hätten auch die täglichen Injectionen zu einer Anhäufung des Eisens im Blute und somit zu Vergiftungssymptomen führen müssen, wenn nicht das Metall in ein anderes Gewebe aus dem Blute abgelagert und so der Allgemeinwirkung entzogen wurde.

Um deshalb die Vertheilung und Ausscheidung des eingeführten Eisens weiter zu verfolgen, wurde der Eisengehalt der Excrete, sowie der blutfrei gemachten Organe nach intravenöser Injection untersucht. Der Vergleich der erhaltenen Zahlenwerthe mit dem physiologisch je nach den wechselnden Bedingungen schwankenden Eisengehalte bietet hier eine gewisse Schwierigkeit. Die Versuchsthiere mussten bei einem möglichst gleichartigen Zustande ihres Stoffwechsels und insbesondere mit einem möglichst eisenfreien Darminhalte in den Versuch eintreten. drei Versuche sind deshalb an Hungerthieren ausgeführt, deren Darm vorher durch wiederholtes

¹⁾ Sitzungsberichte d. Acad. d. Wissenschaften zu Wien, 1875, LXXI. Bd., S. 420.

Abführen (mittelst Glaubersalz) entleert wurde, zwei weitere Versuche an Hunden, deren fast eisenfreie Nahrung (Speck mit Calc. carbon. gemischt) eine genaue Abgrenzung des Kothes von den voraufgehenden Fäces gestattete.

Eine zweite Schwierigkeit lag in der heftigen Giftwirkung des in die Blutbahn eingeführten Eisens; wird hierdurch der Blutdruck zu stark herabgesetzt, so kann bei dem Darniederliegen des Kreislaufs nicht mehr auf normale Ausscheidungsverhältnisse gerechnet werden. Andererseits musste aber die eingeführte Eisenmenge doch gross genug sein, um auch nach der Vertheilung im Organismus noch deutliche, quantitative Unterschiede gegenüber den physiologischen Werthen hervortreten zu lassen. Durch eine ganz allmälige Einführung des Giftes war dies möglich. Es konnten den Hunden so 100—200 mgr. innerhalb zweier Tage in die Vena saphena injicirt werden, ohne irgend erhebliche Vergiftungserscheinungen hervorzurufen¹⁾, wenn etwa je 50 mgr. aus einer graduirten Burette im Verlaufe von 40—60 Minuten in die Vene einliefen. Auf diese Weise wurden alle Darmerscheinungen vermieden und auch bei der Section niemals Ecchymosen oder Blutungen in der Darmschleimhaut gefunden.

II. Versuch.

Intravenöse Injection von 200 mgr. Eisen.

Einem Hunde von 17,9 kgr. wird vom 31./III. an die Nahrung entzogen. Mehrmals (am 1./IV., 11. und 13./IV.) wird durch Glaubersalz der Darm entleert; in der letzten Kothentleerung kommt verfüttertes Knochenmehl rein zum Vorschein. Gewicht nach 16tägiger Hungerperiode = 14,870-gr.

Der Hund erhält am 15. und 16./IV. je 100 mgr. Eisen in die Vena saphena injicirt.

¹⁾ Bei einem Thiere trat allerdings nach Injection von 120 mgr. Apathie, Schwäche u. s. w. ein und bei der Section fand sich blutiger Inhalt des Dickdarms. Der Hund hatte gleichzeitig Schwefel in Pillen erhalten. Die Resultate dieses Versuches sind nicht verwerthet.

Keine Vergiftungserscheinungen; der Hund bleibt bei dem früheren Kräftezustand. Der Harn enthält kein Eiweiss. Am 17./IV. wird der Hund verblutet. Bei der Section finden sich nirgends Hyperämie oder Ecchymosen der Darmschleimhaut; der Dünndarm ist vollkommen leer, der Dickdarm mit dunklen und übelriechenden, schmierigen Massen belegt. Es wurden gefunden im:

Dickdarminhalt: 57,5 mgr.	1. Best.: 58,0 mgr.	Dünndarminhalt: 1,6 mgr.
	2. Best.: 57,1 »	
Dickdarmwand: 0,9 mgr.		Dünndarmwand: 8,1 mgr.
Leber: 230,4 mgr.	1. Best.: 230,7 mgr.	Galle: Eisen nur qualitativ nachweisbar.
	2. Best.: 230,1 »	
	Harn: 4,5 mgr.	

III. Versuch.

Intravenöse Injection von 100 mgr. Eisen.

Ein Hund von 14 kgr. 870 gr. hungert seit dem 20./III.; Darm mehrmals durch Glaubersalz entleert; er erhält am 28. und 29./III. zusammen 100 mgr. Eisen in die Vena saphena. Am 30./III. wird er durch Verbluten getödtet. Sectionsbefund normal. Es wurden gefunden im:

Dickdarminhalt: 75 mgr.	1. Best.: 75,5 mgr.	Dünndarminhalt: 10,0 mgr.
	2. Best.: 74,6 »	
Dickdarmwand: 2,6 mgr.		Dünndarmwand: 7,7 mgr.
Leber: 94 mgr.	1. Best.: 94,2 mgr.	
	2. Best.: 93,8 »	

IV. Versuch.

Intravenöse Injection von 145 mgr. Eisen.

Ein Hund von 8,5 kgr. hungert vom 22./IV. an. Da Glaubersalz in Folge eintretenden Erbrechens unwirksam blieb, wurde am 3./V. eine hohe Darmausspülung vorgenommen. Reichliche Kothentleerungen folgten. Am 5. und 6./V. erhält der Hund zusammen 145 mgr. Eisen. Am 8./V. trat Erbrechen ein (35 cbcm. Flüssigkeit). Am 10./V. (nach 18tägiger Hungerperiode) wird der Hund verblutet. Normaler Sectionsbefund.

Es wurden gefunden im:

Dickdarminhalt: 13,09 mgr.	Dünndarminhalt: 8,0 mgr.
Dickdarmwand: 1,3 »	Dünndarmwand: 4,0 »
Leber: 133,1 mgr.	1. Best.: 131,8 mgr.
	2. Best.: 134,4 »
Galle: nur qualitativ nachweisbar.	Mageninhalt: nicht nachweisbar.
Am 8. V. erbrochener Mageninhalt: 15,29 mgr.	

V. Versuch.

Intravenöse Injection von 200 mgr.

Ein Hund von 12 kgr. 700 gr. Gewicht hungert seit 29./IX. Nach einmaliger Darmentleerung mittelst Glaubersalz wird durch Calc. carbon. puriss. mit Fett gemengt eine gute Abgrenzung erzielt. Vom 6./X. an erhält der Hund täglich 100 gr. Speck und 5 gr. Calc. carbon. gemischt. — Am 20. und 21./X. wird dem Hunde zusammen 200 mgr. Eisen injicirt. Am 25./X. wird er verblutet. (Der Hund erhielt vom 15./X. an auch täglich 0,5 Schwefelblüthe.)

Es wurden gefunden im:

Dickdarminhalt: 54,5 mgr.	1. Best.: 55,0 mgr.	Dünndarminhalt: 9,1 mgr.
	2. Best.: 54,1 »	
Dickdarmwand: 2,5 mgr.		Dünndarmwand: 9,8 mgr.
Leber: 99,9 mgr.	1. Best.: 99,6 mgr.	
	2. Best.: 100,2 »	

VI. Versuch.

Intravenöse Injection von 200 mgr. Eisen.

Ein Hund von 11 kgr. 100 gr. hungert seit 29./IX. Nach der Entleerung des Darmes mit Glaubersalz erhält er die gleiche tägliche Nahrung wie der Hund im vorhergehenden Versuche. Nach Injection von 200 mgr. am 20. und 21./X. wird er am 24./X. durch Verbluten getödtet.

Es wurden gefunden im:

Dickdarminhalt: 65,0 mgr.	Dünndarminhalt: 8,7 mgr.
Dickdarmwand: 4,0 »	Dünndarmwand: 10,4 »
Leber: 189,2 mgr.	

VII. Versuch.

Controlversuch am Hungerthiere.

Ein Hund von 13 kgr. 350 gr. hungert seit 18./IV. Nach mehrfacher Entleerung des Darmes durch Glaubersalz wird er am 7./V. nach 18tägiger Hungerperiode verblutet.

Es wurden gefunden im:

Dickdarminhalt: 20,7 mgr.

Dünndarminhalt: 1,8 mgr.

Dickdarmwand: 1,5 »

Dünndarmwand: 3,5 »

Leber: 84,5 mgr.

Galle: nur qualitativ nachweisbar.

Es sind mithin nach intravenöser Eiseninjection wechselnde, aber fast immer sehr beträchtliche Mengen des Metalls in den Darm ausgeschieden; die Ausscheidung kann bis 70% des eingeführten Eisens betragen.

Es geht ferner aus den angeführten Zahlenwerthen hervor, dass nach protrahirter Einführung des Eisens in den Kreislauf die grösste Menge des Metalls sich in der Leber wiederfindet. Dass das Lebergewebe Eisen in verschiedenen, complicirten organischen Verbindungen enthält, hat Zaleski¹⁾ an vollkommen blutfreien Lebern eingehend studirt. Die älteren Leberanalysen sind sämmtlich an dem bluthaltigen Organe vorgenommen; bei dem wechselnden Blutgehalte der Leber, die ja nach Ranke $\frac{1}{4}$ der gesammten Blutmenge enthält, kommen sie deshalb für die vorliegende Frage nicht in Betracht. Die von mir untersuchten Lebern waren blutfrei gemacht. Nach möglichst vollständigem Verbluten der Hunde wurde der Bauchraum rasch eröffnet, die Leber herausgenommen und so lange von der Pfortader aus unter hohem Druck Kochsalzlösung durch das Organ geleitet, bis die Flüssigkeit farblos abfloss und die Leber eine ganz gleichmässige, gelbbraune Färbung angenommen hatte. Wie Zaleski angegeben, konnte ich mich durch mikroskopische Untersuchung davon überzeugen, dass es auf diese Weise rasch gelingt, die Leber blutfrei zu machen.

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. X, S. 453 ff.

Die Leberanalysen sind in folgender Uebersicht zusammengestellt:

Leber.	Gewicht des Hundes in Kgr.	Gewicht der Leber in gr.	Trocken- substanz in gr.	Eisengehalt.	Eisen- gehalt in % der Trocken- sub- stanz.
1. Normal bei reichlicher Fleischfütterung . .	4,570	245,27	57,15	21,0mgr.	0,0368
2. Normal bei reichlicher Fleischfütterung . .	6,100	210,02	52,50	19,2 »	0,0366
3. Normal bei reichlicher Fleischfütterung . .	8,290	177,9	41,00	8,3 »	0,0202
4. Bei reichlicher Fleisch- fütterung und interner Fe-Zufuhr	8,300	189,4	53,82	25,0 »	0,0467
5. Nach 18tägiger Hunger- periode	13,350	346,3	49,82	84,5 »	0,1696
6. do. und Injection von 200 mgr. Fe	17,900	328,14	53,95	230,4 »	0,4271
7. do. und Injection von 145 mgr. Fe	8,500	269,12	40,20	133,1 »	0,3308
8. do. und Injection von 100 mgr. Fe	14,870	360,5	43,40	94,0 »	0,2166
9. Fettfütterung und Injec- tion von 200 mgr. Fe .	12,700	370,0	—	99,9 »	—
10. Fettfütterung und Injec- tion von 200 mgr. Fe .	11,100	522,0	—	189,2 »	—

Schon Zaleski's Analysen von drei Hundelebern zeigen, dass der Eisengehalt nicht unwesentlichen Schwankungen unterliegt. Durch Bunge¹⁾ ist es ferner festgestellt, dass der Eisengehalt der Leber bei neugeborenen Thieren den bei ausgewachsenen sehr bedeutend übertrifft. Die Zahl der von mir ohne Eisenzufuhr analysirten Lebern (No. 1—5 der Tabelle) ist zwar zu gering, um einen genügenden Einblick in die physiologischen Bedingungen des Eisengehaltes zu

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 13, S. 399.

gestatten; die ausserordentliche Steigerung desselben nach einer 18tägigen Hungerperiode ist indessen ganz unzweideutig. Während ich bei reichlicher Fleischfütterung einen Mittelwerth von 0,035 % erhielt, war der Eisengehalt einer Hungerleber 0,169 %. Der Eisengehalt der Leber scheint somit in erster Linie von dem Ernährungszustande des Thieres abhängig zu sein. Berücksichtigt man, dass in der Leber ohne Zweifel der Zerfall der rothen Blutzellen stattfindet, so erscheint die Anhäufung der Zerfallsproducte an der Stätte des Unterganges begreiflich¹⁾.

Vergleicht man nun die unter denselben Bedingungen in der Leber nach Injection von Eisen erhaltenen Zahlenwerthe, so ergibt sich eine meist sehr bedeutende Steigerung des Eisengehalts durch Anhäufung von etwa 20—65 % der injicirten Eisenmenge. Durch die verhältnissmässig grossen Gaben, die bei protrahirter Einführung des Metalls in die Vene einverleibt werden konnten, wurde somit ein deutlicher Ausschlag erzielt²⁾.

Die Anhäufung des Eisens in der Leber ist in der Gruppe der schweren Metalle keineswegs ohne Analogie. Es sei hier nur an das Verhalten von Blei (Annuchat)³⁾, von Quecksilber, welches nächst den Nieren am begierigsten von der Leber aufgenommen wird (E. Ludwig)⁴⁾, sowie an die Ab-

¹⁾ In der Anhäufung des Eisens in der Leber bei einer ungenügenden Fütterung mag auch der sonst ganz unverständliche Verlauf der Stoffwechselversuche von Forster, Dietl und in neuester Zeit Socin seine Erklärung finden. Das vorher angehäuften Eisen kam während der Versuchszeit zur Ausscheidung.

²⁾ Schon Zaleski (Archiv f. experim. Path. u. Pharmak., Bd. XXIII, S. 317) hat angegeben, dass sich das Eisen nach intravenöser Injection in der Leber anhäufe. Da er aber viel zu kleine Gaben anwandte, so erhielt er absolute Zahlen, denen man wohl jede Beweiskraft absprechen muss; denn Steigerungen von 0,7 mgr. auf 1,2 mgr. liegen innerhalb der Grenzen der Versuchsfehler.

³⁾ Archiv f. experim. Path. u. Pharmak., Bd. VII, S. 45.

⁴⁾ Wiener klinische Wochenschrift, 1890, No. 28—30.

lagerung von Kupfer (Ellenberger und Hofmeister u. A.)¹⁾ und Mangan (Cahn)²⁾ erinnert.

Wohin gelangt nun das Eisen aus der Leber? Da die Ausscheidung bei subcutaner Einführung des Metalls so un-
L
gemein langsam erfolgte, sich aber endlich fast die ganze injicirte Eisenmenge in den Fäces wiederfand, so muss man wohl annehmen, dass das Eisen auf seinem Wege zum Darm in der Leber festgehalten wurde. Auch der Vergleich der in den einzelnen Versuchen nach intravenöser Injection erhaltenen Werthe führt zu der Annahme, dass das Eisen aus der Leber allmähig in den Darm gelangt. Dort, wo sich viel Eisen im Darne wiederfand, wie in Versuch No. III, übersteigt der Eisengehalt der Leber kaum den zu erwartenden Werth; hingegen ist in Versuch No. IV fast die ganze injicirte Menge in der Leber aufgespeichert, während der Darminhalt nur wenig davon enthält.

Es entsteht die Frage, auf welchem Wege das Eisen in den Darm gelangt. Lussana³⁾ und in neuerer Zeit Novi⁴⁾ haben sich für einen intermediären Kreislauf (Darm — Leber — Galle — Darm) ausgesprochen, wie ihn Schiff für die Galle annimmt. Novi stützt sich hierbei auf eine Steigerung des Eisengehalts der Galle nach interner Eisenzufuhr; doch erfolgt die Steigerung nur um einen sehr geringen Werth, während eine eben von Dastre⁵⁾ publicirte Reihe von Analysen der an einem Fistelhunde bei constanter Nahrung erhaltenen Galle zeigt, wie sehr schon physiologisch die Eisenmenge schwanken kann. Der Angabe Novi's steht der bekannte Versuch von Hamburger gegenüber. Buchheim und Mayer fanden die Galle nach intravenöser Injection eisenreicher, halten aber diese Differenz für die Erklärung der Eisenausscheidung nicht für ausreichend.

1) Archiv f. Thierheilkunde. IX. Bd., 1883.

2) Archiv f. experim. Path. u. Pharmak., XVIII. Bd., S. 129.

3) Cit. nach Scherpf, Zustände u. Wirkungen d. Eisens, Würzburg 1877, S. 122.

4) Acad. delle scienze Bologna, Serie IV, t. IX, 1889.

5) Archives de Physiologie, Janvier 1891.

Buchheim nahm deshalb an, dass das circulirende Eisen mit den Darmsecreten in den Darminhalt gelangt. Es würde sich dann wie das aus dem Gewebszerfall hervorgegangene Eisen verhalten, welches Bidder und Schmidt als Bestandtheil des intermediären Kreislaufs vom Darm in das Blut und wieder in den Darm zurück verfolgen konnten. In diesen intermediären Kreislauf müsste nach meinen Versuchen aber die Leber eingeschaltet sein. Während der Inanition werden deshalb nicht bloß die Fäces abnorm eisenreich, «so dass sie in allen Perioden der Inanitionsdauer geglüht eine eisenoxydreiche, ochergelbe bis ziegelrothe Asche hinterlassen» (Bidder und Schmidt), sondern ebenso die Leber. Die Versuche von Wild machen es wahrscheinlich, dass auch das in der Pflanzennahrung enthaltene Eisen in einem intermediären Kreislauf circulire; Wild¹⁾ fand bei einer Fütterung mit Heu von bekanntem Eisengehalte, dass die Eisenmenge des Darminhaltes in den oberen Abschnitten abnahm, dann aber eine allmälige Zunahme erfuhr.

Es erscheint sehr wahrscheinlich, dass das injicirte Eisen sich ebenso verhält wie jenes, das dem physiologischen Gewebszerfall entstammt. Wir gelangen somit zu der Anschauung, dass in den Blutstrom eingeführtes Eisen zunächst in der Leber abgelagert und von da allmälig wieder an das Blut abgegeben wird, dass aber die Epithelien des Darmkanals die Fähigkeit besitzen, diese nach und nach in den Kreislauf eintretenden Eisenmengen in sich aufzunehmen und in den Darminhalt auszuscheiden.

Ein Ueberblick über die mitgetheilten Versuche zeigt, in wie weit diese Anschauung durch die analytischen Resultate gestützt wird. Die Anhäufung des Eisens in der Leber und seine Ausscheidung in den Darm sind bereits besprochen. In Bezug auf die Wege der letzteren ist vorerst das negative Resultat bei der Analyse der Galle hervorzuheben; das Eisen war stets nur qualitativ darin nachweisbar. Vergleicht man hingegen den Eisengehalt der Dünndarmwand nach intra-

¹⁾ Journal f. Landwirthschaft, 22. Jahrg., 1874.

venöser Injection mit dem der normalen und in gleicher Weise blutleer gemachten Darmwand, so ergibt sich eine immerhin deutliche Steigerung; gegenüber 3,5 mgr. in der Darmwand des normalen Hungerthieres (Vers. No. VII) und 3,8 mgr. in der eines gefütterten Hundes, finden sich nach intravenöser Injection 7,7 (Vers. No. III), 8,1 (Vers. No. II), 10,4 (Vers. No. VI) und 9,8 (Vers. No. V) mgr. Eisen. Die absolute Steigerung ist allerdings keine grosse, sie lässt sich aber sehr wohl für die Annahme einer allmäligen Ausscheidung durch die Darmwand verwerthen.

Endlich beweist der Befund von 15,3 mgr. Eisen in 35 cem. erbrochenen Mageninhalts, der bei dem Hungerhunde (Vers. No. IV) nach Injection von 145 mgr. Eisen beobachtet wurde, dass auch in den Magen die Ausscheidung erfolgt.

Die Analogie mit der Ausscheidung vieler schwerer Metalle durch die Darmwand ist ferner eine wichtige Stütze der Annahme, dass auch das Eisen sich so verhält. So wurde der exacte Beweis der Ausscheidung durch die Darmwand von Cahn¹⁾ für das Mangan, von Meyer und Steinfeld²⁾ für das Wismuth erbracht.

Mit der Annahme einer sehr allmäligen Ausscheidung sind auch die negativen Resultate von Quincke und Glaevecke nicht unvereinbar. Denn die im Verlaufe des ganzen Darmkanals sehr langsam vor sich gehende Ausscheidung konnte dem Nachweis in der nach Thiry isolirten Darmschlinge, sowie dem mikrochemischen Nachweis im Gewebe leicht entgehen.

Zum Schlusse dieser Besprechung der Versuchsergebnisse mag ein Ueberblick folgen, in wie weit sich die Resultate zur Beurtheilung der im Vordergrund des Interesses stehenden Frage nach der Resorbirbarkeit der Eisensalze verwerthen lassen. Der Vergleich der Einnahmen und Ausgaben des Eisens bei interner Anwendung hat in den Versuchen von Hamburger, und vorher schon in denen Kletzinky's³⁾, den

¹⁾ A. a. O.

²⁾ Archiv f. experim. Path. u. Pharmok., Bd. XX, S. 40.

³⁾ Zeitschr. d. k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien, 1854, S. 281.

ersten Grund dazu gegeben, die Resorbirbarkeit zu bezweifeln; wenn aber die Darmschleimhaut als das Ausscheidungsorgan der etwa auch vom Darmkanal aufgenommenen Eisensalze fungirt, so kann durch diesen Vergleich nicht entschieden werden, ob das ausgeführte Eisen unresorbirt geblieben oder in das Blut aufgenommen und wieder ausgeschieden sei. Ein zweiter sehr gewichtiger Einwand gegen die Resorbirbarkeit der Eisensalze ist die seit Meyer und Williams bekannte Thatsache, dass das früher für völlig unschädlich gehaltene Eisen in das Blut eingeführt zu den heftigsten Giften gehört. Da nach interner Eisenzufuhr niemals Vergiftungserscheinungen beobachtet sind, so führten diese Resultate zu der Annahme, dass die scheinbare Unschädlichkeit der Eisensalze darin begründet ist, dass sie von der intacten Magen- und Darmschleimhaut nicht zur Resorption gelangen. Aber auch Bunge lässt den Einwand offen, dass das eingeführte Eisen beim Durchgang durch die Leber etwa in «eine organische Verbindung umgewandelt würde, welche unschädlich ist und nicht durch die Nieren zur Ausscheidung gelangt».

Da nun die angeführten Versuche zeigen, dass die Leber die Fähigkeit besitzt, im Blute circulirendes Eisen festzuhalten, so muss die Wirkung des eingeführten Giftes auf das Nervensystem vor Allem davon abhängen, ob die Art der Einführung die Leber in den Stand setzt, das Gift dem Kreislauf und damit der Allgemeinwirkung zu entziehen. Bei Einführung in den grossen Kreislauf kann das Gift nur nach und nach in die Leber eintreten, von der Pfortader aus hingegen in seiner ganzen Menge. Mithin kann die Ungiftigkeit des intern eingeführten Eisens nicht gegen die Resorbirbarkeit desselben angeführt werden; denn kleine resorbirte Mengen würden selbstverständlich nirgends so günstige Bedingungen der unschädlichen Aufnahme finden, als vom Darm aus, da hier die Leber das eintretende Eisen sofort an sich reissen und allmählig zur weiteren Ausscheidung in den Darm abgeben könnte.
